

Aus der
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Christoph Klein

**Etablierung, Evaluierung und Optimierung eines
Antibiotic Stewardship (ABS)-Programms
in einer Universitätskinderklinik**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katharina Beate Kreitmeyr

aus

Augsburg

2024

Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Johannes Hübner

Mitberichterstatter: PD Dr. Ulrich Seybold
Prof. Dr. Sabine Gleich
PD Dr. Peter Düwell

**Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin:** Dr. Alenka Pecar

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2024

Meinen Eltern in Dankbarkeit.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Etablierung, Evaluierung und Optimierung eines Antibiotic Stewardship (ABS)-Programms in einer Universitätskinderklinik“

selbständig verfasst, mich außer der angegeben keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 15.10.2024

Ort, Datum

Katharina Beate Kreitmeyr

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Versicherung	4
Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Publikationsliste	8
I. Beitrag zu den Veröffentlichungen	10
a. Beitrag zu Veröffentlichung I.....	10
b. Beitrag zu Veröffentlichung II	10
II. Hintergrund und Inhalt	11
a. Antibiotic Stewardship (ABS).....	11
b. Messgrößen zur Abschätzung von Häufigkeit und Dauer antibiotischer Therapien.....	12
c. Vancomycin in der Pädiatrie.....	13
d. Zielsetzung und Fragestellungen	13
e. Studiendesign.....	14
f. Studienergebnisse.....	20
III. Zusammenfassung.....	21
IV. Summary.....	24
V. Publikation I	27
VI. Publikation II.....	28
VII. Literaturverzeichnis.....	29
Danksagung	31

Abkürzungsverzeichnis

ABS Antibiotic Stewardship

AdKA Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker

ATC Anatomical therapeutic chemical classification, Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem

AUC Area under the curve

CAP Community acquired pneumonia

DDD Daily defined dose

DGI Deutsche Gesellschaft für Infektiologie

DGPI Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie

DoT Days of therapy, Therapiedauer einer Substanz

DTT Percentage of treatment days with therapeutic trough levels, Anteil an Therapietagen mit therapeutischen Talspiegeln

DZIF Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

ECCMID European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ESBL Extended-Spectrum Beta-Lactamase

ESPID European Society for Paediatric Infectious Diseases

ID Infectious diseases

IDSA Infectious Diseases Society of America

k_e Eliminationskonstante

LAUD Arbeitsgruppe der leitenden Universitätsapotheker Deutschlands

LoT Length of therapy, Therapiedauer gesamt

MIC Minimal inhibitory concentration, minimale Hemmkonzentration

MRSA Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

PD Patient days

PK Pharmakokinetik

PSTT Percentage of patients with sustained therapeutic vancomycin trough levels,
Anteil an Patienten mit anhaltenden therapeutischen Talspiegeln

t_{1/2} Halbwertszeit

TDM Therapeutic drug monitoring

TTT Time to therapeutic trough levels, Zeit bis zum Erreichen therapeutischer
Talspiegel

V_d Verteilungsvolumen

VISA Vancomycin-intermediär sensibler *Staphylococcus aureus*

VRE Vancomycin-resistente Enterokokken

VRSA Vancomycin-resistenter *Staphylococcus aureus*

WHO World Health Organisation

Publikationsliste

Publikationen

Kreitmeyr K, Pecar A, Mikolajczyk R, von Both U and Huebner J. Pediatric Antibiotic Stewardship: Optimization of Vancomycin Therapy Based on Individual Pharmacokinetics. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021;40(6):556-562.

Kreitmeyr K, von Both U, Pecar A, Borde JP, Mikolajczyk R and Huebner J. Pediatric Antibiotic Stewardship: Successful Interventions to Reduce Broad-Spectrum Antibiotic Use on General Pediatric Wards. *Infection*. 2017;45:493-504.

Wissenschaftliche Kongressbeiträge

Vorträge

Kreitmeyr K, Impact of Antibiotic Stewardship-Strategies on the Safety of Antibiotic Regimens at a Paediatric Tertiary Care Centre in Germany. 13. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Würzburg; 2016. *Ausgezeichnet mit dem 1. Vortragspreis*

Kreitmeyr K, Evaluation des Bedarfs eines Antibiotic Stewardship (ABS)-Programmes an einer Universitätskinderklinik. 5. Forschungs- und Doktorandentagung der Arbeitsgruppe der leitenden Universitätsapotheker Deutschlands (LAUD), Aachen; 2015.

Poster

Jaszkowski E, Kreitmeyr K, Leroy I et al. Analyse potentieller Arzneimittelinteraktionen mit Antibiotika in der Pädiatrie. 5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie, Berlin; 2018.

Kreitmeyr K, Pecar A, Andraschko M, Mikolajczyk R, Kropec A, von Both U, Huebner J. Pediatric Antibiotic Stewardship – Successful Interventions to Reduce Broad-Spectrum Antibiotic Use on General Pediatric Wards. 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Wien, Österreich; 2017.

Kreitmeyr K, Pecar A, Andraschko M, Mikolajczyk R, von Both U, Huebner J. Conducting a Pediatric Antibiotic Stewardship Program - Tailored Interventions to Facilitate Rational Antibiotic Therapy.

Joint Annual Meeting of the German Society of Infectious Diseases (DGI) and the German Center of Infection Research (DZIF), Köln; 2016.

Kreitmeyr K, Pecar A, Andraschko M, von Both U, Huebner J. Initiierung eines Antibiotic Stewardship-Modellprojektes an einer Universitätskinderklinik. 41. Wissenschaftlicher Kongress des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (AdKA), Aachen; 2016.

Kreitmeyr K, Pecar A, Andraschko M, Huebner J, von Both U. Pilot Project of Antibiotic Stewardship at a Paediatric Tertiary Care Centre in Germany. 34th Annual Meeting of the European Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Brighton, UK; 2016.

Kreitmeyr K, von Both U, Pecar A, Andraschko M, Huebner J. Evaluation of the Necessity of an Antibiotic Stewardship Programme at a Paediatric Tertiary Care Centre. Joint Annual Meeting of the German Society of Infectious Diseases (DGI) and the German Center of Infection Research (DZIF), München; 2015.

I. Beitrag zu den Veröffentlichungen

a. Beitrag zu Veröffentlichung I

Bei Veröffentlichung I erfasste die Doktorandin während täglicher Kurvenvisiten alle auf den Stationen systemisch eingesetzten Antibiotika, inklusive deren Dosierung und Indikation, sowie Charakteristika der antibiotisch behandelten Patienten. Unter Abstimmung mit den leitenden pädiatrischen Infektiologen und einer infektiologisch weitergebildeten Krankenhausapothekerin erstellte die Doktorandin Leitlinien im Kitteltaschenformat auf Basis der relevanten Literatur und erfasste erneut alle Antibiotikatherapien in einem Postinterventions-Zeitraum. Die Doktorandin führte eine statistische Auswertung der Antibiotikaverbräuche während der Prä- und Postinterventions-Phase insgesamt, sowie auf Substanzklassenebene durch. Die antibiotischen Therapien beider Zeiträume wurden durch die Doktorandin hinsichtlich der Dosierungsgenauigkeit und der Leitlinienadhärenz evaluiert und statistisch ausgewertet. Die Doktorandin verfasste über die Ergebnisse die Veröffentlichung I.

b. Beitrag zu Veröffentlichung II

In Veröffentlichung II dokumentierte die Doktorandin während täglicher Kurvenvisiten auf Station alle systemischen Vancomycin-Therapien, inklusive deren Dosierungen, dem Ausmaß an Therapeutic Drug Monitoring (TDM) und den unter der Therapie erzielten Vancomycin-Blutspiegeln. Die Doktorandin erstellte Leitlinien zu Dosierung und TDM von Vancomycin unter Abstimmung mit einer infektiologisch weitergebildeten Krankenhausapothekerin und den leitenden pädiatrischen Infektiologen. Gemeinsam mit der weiteren Krankenhausapothekerin bot die Doktorandin einen Pharmakokinetik (PK)-Konsiliardienst an und gab Empfehlungen zur Dosierungsanpassung auf Basis der gemessenen Blutspiegel und der daraus berechneten PK-Parameter. Die Doktorandin wertete das Erreichen therapeutischer Wirkspiegel in der Prä- vs. Postinterventions-Phase statistisch aus und verfasste zu den Resultaten die Veröffentlichung II.

II. Hintergrund und Inhalt

Antibiotika gehören zu den wichtigsten Wirkstoffklassen der heutigen Zeit, doch Antibiotikaresistenzen nehmen seit Jahren zu. Bereits in 2019 stellten Infektionen mit resistenten Erregern die dritthäufigste Todesursache weltweit dar [1]. Gleichzeitig nimmt die Anzahl der Zulassungen neuer Antibiotika stark ab.

In der Pädiatrie gehören Antibiotika zu den am häufigsten verordneten Medikamenten [2]. Es wird vermutet, dass je nach klinischem Setting bis zu 35 % dieser Verordnungen nicht indiziert oder nicht optimal sind [3].

Neben einem irrationalen Einsatz von Antibiotika sind subtherapeutische Dosierungen mit den damit verbundenen subinhibitorischen Konzentrationen am Wirkort die Hauptursache für die Selektion resistenter Bakterien. Für die Pädiatrie variieren Dosierungsempfehlungen zwischen unterschiedlichen Quellen teils stark und die Dosierung wird häufig mit einer großen Dosierungsspanne angegeben [4-7]. Übertriebene Vorsicht bei der Wahl der Dosierung durch die behandelnden Ärzte kann zu tendenziell niedrigen Dosierungen führen, mit dem Risiko subtherapeutischer Wirkspiegel und der Selektion resistenter Bakterien.

a. Antibiotic Stewardship (ABS)

Nationale und internationale Organisationen wie die WHO, die Infectious Diseases Society of America (IDSA), die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) empfehlen die Implementierung von Antibiotic Stewardship (ABS)-Programmen, um den Verbrauch von Antibiotika zu überwachen, den Einsatz zu verbessern und so deren Wirksamkeit langfristig zu erhalten. Dabei stehen die Optimierung der Wirkstoffauswahl und der Dosierung sowie die Vermeidung unnötiger Therapien im Vordergrund. Seit der Publikation der S3-Leitlinie [8] werden immer mehr ABS-Programme erfolgreich umgesetzt. Für erwachsene Patienten konnten zahlreiche Studien den positiven Effekt von ABS auf die Häufigkeit und Dauer antibiotischer Therapien, Nebenwirkungen wie *Clostridioides difficile*-Infektionen, aber auch auf die Verbreitung resistenter Erreger belegen [9, 10]. Für die Pädiatrie gibt es inzwischen eine S2k-Leitlinie [11], bisher allerdings nur wenige Studien, die den Erfolg von ABS-Programmen zeigen [12-19].

b. Messgrößen zur Abschätzung von Häufigkeit und Dauer antibiotischer Therapien

Um ABS-Interventionen gezielt implementieren zu können, ist im ersten Schritt das Monitoring der aktuellen Verordnungsgewohnheit, insbesondere der Wirkstoff- und Dosierungsauswahl und der Therapiedauer notwendig. Bisher wurden aus europäischen Kinderkrankenhäusern nur einzelne Punkt-Prävalenz-Studien publiziert, die die Antibiotika-Verordnungen zu bestimmten einzelnen Zeitpunkten analysieren [20, 21].

In der Versorgung erwachsener Patienten dient die von der WHO festgelegte Daily Defined Dose (DDD) zur Abschätzung des Umfangs antibiotischer Therapien. Dabei bildet eine DDD die durchschnittliche tägliche Tagesdosis ab, sodass aus der auf einer Station eingesetzten Gesamtmenge eines Antibiotikums in mg die damit durchgeführten Behandlungstage abgeschätzt werden können (Fig. 1).

$$\text{Therapietage} = \frac{\text{eingesetzte Gesamtmenge eines Antibiotikums (mg)}}{\text{DDD (mg)}}$$

Fig. 1 Zusammenhang zwischen eingesetzter Menge eines Antibiotikums und Therapietagen

In der Pädiatrie werden Antibiotika alters- bzw. gewichtsabhängig dosiert. Die erforderliche Menge ist daher von der Alters- bzw. Gewichtverteilung des Patientenkollektivs abhängig. Aus der pro Station eingesetzten Menge eines Antibiotikums kann somit nicht direkt auf die durchgeführten Therapietage geschlossen werden. Für die Pädiatrie wurden deshalb zwei neue Größen etabliert: Die DoT (Days of Therapy), die die Anzahl an Therapietagen unter einem bestimmten Antibiotikum beschreibt und die LoT (Length of Therapy), die für die Gesamtdauer einer antibiotischen Therapie steht. Wird eine Therapie beispielsweise über drei Tage mit Amoxicillin durchgeführt und ab dem dritten Tag überlappend für weitere fünf Tage auf Clarithromycin umgestellt, beträgt die DoT für Amoxicillin drei, für Clarithromycin fünf. Die LoT wäre in diesem Fall sieben (Fig. 2).

1	2	3					DoT Amoxicillin
		1	2	3	4	5	DoT Clarithromycin
1	2	3	4	5	6	7	LoT Gesamt

Fig. 2 Darstellung von DoT und LoT

c. Vancomycin in der Pädiatrie

Vancomycin wird als Reserveantibiotikum in der Therapie schwerer gram-positiver Infektionen eingesetzt. Obwohl das Glykopeptid seit Jahrzehnten auch in der Pädiatrie angewendet wird, gibt es für dieses Patientenkollektiv teils kontroverse Strategien zum Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) und zur Dosierungsanpassung. Während in der Vergangenheit eine zeitabhängige Bakterizidie von Vancomycin vermutet wurde, geht man inzwischen davon aus, dass die Effektivität der Therapie am besten durch das Verhältnis aus der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC) zu der minimalen Hemmkonzentration des Erregers (minimal inhibitory concentration, MIC) beschrieben wird [22, 23]. Da die AUC allerdings nur durch Messung mindestens zweier Blutspiegel bei einem Patienten bestimmt oder mittels Bayesscher Statistik und Populationskinetik-Daten abgeschätzt werden kann, empfehlen die meisten Leitlinien noch immer die Messung der Vancomycin-Talspiegel als Surrogat-Parameter [24-27]. Dabei wurde eine direkte Korrelation von Talspiegeln ≤ 10 mg/L und dem Auftreten von Vancomycin-intermediär sensiblen *Staphylococcus aureus* (VISA) und Vancomycin-resistentem *Staphylococcus aureus* (VRSA) gezeigt [28-32]. Da Talspiegel > 15 mg/L mit einem erhöhten Risiko einer Nephrotoxizität einhergehen [33, 34], werden meist Talspiegel im therapeutischen Zielbereich von 10-15 mg/L angestrebt, wobei bei lebensbedrohlichen Infektionen ggf. auch höhere Spiegel erreicht werden sollten.

d. Zielsetzung und Fragestellungen

Die vorliegende Dissertation untersuchte den Effekt unterschiedlicher ABS-Interventionen auf pädiatrischen Normal- und Intensivstationen. Dafür wurden

zwischen 2014 und 2017 zwei prospektive Interventionsstudien im Dr. von Haunerschen Kinderspital des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Ziel der Arbeit war es, verschiedenste Fragestellungen zu beantworten:

Werden antibiotische Therapien auf den Normalstationen des Dr. von Haunerschen Kinderspitals aktuell entsprechend der nationalen und internationalen Leitlinien durchgeführt, insbesondere hinsichtlich der Wirkstoffauswahl, Dosierung und Therapiedauer?

Können antibiotische Therapien durch die Einführung verschiedener ABS-Interventionen optimiert werden?

Hat die Einführung eines ABS-Programms einen Einfluss auf die Häufigkeit antibiotischer Verordnungen insgesamt? Führen ABS-Interventionen zu einer Reduktion von Reserve-Antibiotika und einem vermehrten Einsatz von Schmalspektrum-Antibiotika?

Welchen Einfluss haben lokale Leitlinien und ein TDM-basierter, pharmakokinetischer Konsiliardienst auf das Erreichen therapeutischer Talspiegel bei Vancomycin?

e. Studiendesign

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zwei prospektive Interventionsstudien am Dr. von Haunerschen Kinderspital durchgeführt.

Studie 1

In Studie 1 wurde der Einfluss eines ABS-Teams mit wöchentlichen ABS-Visiten (Audit mit Feedback) und lokalen Leitlinien im Kitteltaschenformat (AntibiotiKarte, Fig. 3a, b) auf vier Normalstationen anhand mehrerer primärer Endpunkte untersucht:

- Umfang antibiotischer Therapien mittels LoT insgesamt und DoT auf Substanzklassenebene
- Dosierungsgenauigkeit entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien

- Leitlinienadhärenz bei der Wirkstoffauswahl am Beispiel der Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP)

  AntibiotikARTE® DR. VON HAUNERSCHES KINDERSPITAL	
Bei jedem Antibiotika-Einsatz gilt:	
	Ist wirklich ein Antibiotikum nötig? Bestehen Allergien? Immer VORHER mikrobiologische Diagnostik abnehmen! Tägliche Evaluation der Therapie im Hinblick auf mögliche(s) <ul style="list-style-type: none"> ■ Absetzen ■ Eskalation/Deeskalation ■ korrekte Dosierung ■ Oralisierung ■ Festlegung der Therapiedauer
Infektion Empirische Antibiotika-Therapie (Dosierung pro Tag)	
Fieber ohne klaren Fokus	
< 3 Monate	Ampicillin iv 3 x 50 mg/kg PLUS Cefotaxim iv 3 x 50 mg/kg
> 3 Monate	Ceftriaxon ¹ iv 1 x 80 mg/kg (max. 4 g)
Fieber in Neutropenie	
	Piperacillin-Tazobactam ² iv 3 x 100 mg/kg (max. 4 g/ED) bei V.a. MRSA oder ZVK-Infektion PLUS Vancomycin ³ iv 3 x 15 mg/kg (max. 650 mg/ED)
Septischer Schock	
	Meropenem ¹ iv 3 x 20 mg/kg (max. 1 g/ED)
ZNS	
Meningo-Enzephalitis	Aciclovir iv <1 a: 3 x 20 mg/kg, >1 a: 3 x 10 mg/kg (max. 850 mg/ED) PLUS >1 Mo.: Ceftriaxon ¹ iv 1 x 80 mg/kg (max. 4 g)
Meningitis < 3 Monate	Ampicillin iv 3 x 100 mg/kg, <1 Mo.: 4 x 100 mg/kg PLUS Cefotaxim iv 4 x 50 mg/kg
Meningitis > 3 Monate	Ceftriaxon ¹ iv 1 x 80 mg/kg (max. 4 g) PLUS Dexamethason iv 0.15 mg/kg (max. 10 mg) mit 1. Dosis, 6-stündlich fortsetzen für 4 Tage, Absetzen bei negativem Pneumokokken-Nachweis
Pneumonie	
Neugeborenes	Ampicillin iv 3 x 50 mg/kg PLUS Cefotaxim iv 3 x 50 mg/kg
ambulant erworben 4 Wochen-6 Monate	Cefuroxim iv 3 x 40 mg/kg
ambulant erworben > 6 Monate	Ampicillin iv 3 x 50 mg/kg (max. 2 g/ED) oder Amoxicillin po 3 x 30 mg/kg (max. 1,5 g/ED)
atypisch	Clarithromycin po 2 x 7,5 mg/kg (max. 500 mg/ED)
nosokomial	Piperacillin-Tazobactam ² iv 3 x 100 mg/kg (max. 4 g/ED)

Fig. 3a Interne Leitlinien im Kitteltaschenformat, Antibiotikarte (Seite 1/2)

HNO	
Tonsillitis/ Pharyngitis	Antibiotikum nicht 1. Wahl! wenn 3 aus 4 : exsudativ, Fieber, schmerzhaft zervikale Lymphadenopathie, kein Husten. Dann: Streptokokken-Schnelltest, NUR bei Streptokokken A-Nachweis: Penicillin V po 3 x 30.000 IE/kg (max. 2 Mio. IE/ED) für 7d
Epiglottitis/Tracheitis	>1 Mo.: Ceftriaxon ¹ iv 1 x 50 mg/kg (max. 4 g)
akute Otitis media/ akute Sinusitis	Antibiotikum nicht 1. Wahl! Einsatz kritisch hinterfragen, da meist virale Ursache und Heilung spontan. Ohne Risikofaktoren: Analgesie, abschwellende NT. Reevaluation nach 24–48 h, bei Persistenz/AZ-Verschlechterung: Amoxicillin po 3 x 30 mg/kg (max. 1,5 g/ED)
maligne Otitis externa	Ceftazidim iv 3 x 50 mg/kg (max. 1,5 g/ED) PLUS Ciprofloxacin iv 2 x 15 mg/kg (max. 750 mg/ED)
Harnwegsinfektion	
Zystitis	Amoxicillin-Clavulansäure po 3 x 20/5 mg/kg (max. 1000/250 mg/ED)
kompl. Pyelonephritis	Piperacillin-Tazobactam ² iv 3 x 100 mg/kg (max. 4 g/ED)
GI-Trakt	
Peritonitis	Piperacillin-Tazobactam ² iv 3 x 100 mg/kg (max. 4 g/ED)
blutige Diarrhoe und Fieber	>1 Mo.: Ceftriaxon ¹ iv 1 x 50 mg/kg (max. 4 g/ED) PLUS Metronidazol 3 x 10 mg/kg po oder iv (max. 500 mg/ED)
Knochen/Haut/Weichteil/Auge	
Osteomyelitis/ sept. Arthritis	Cefuroxim iv 3 x 40 mg/kg (max. 1,5 g/ED)
Lymphadenitis	Amoxicillin-Clavulansäure po 3 x 20/5 mg/kg (max. 1000/250 mg/ED)
Cellulitis/Impetigo	Amoxicillin-Clavulansäure po 3 x 20/5 mg/kg (max. 1000/250 mg/ED)
Cellulitis schwerwiegend (mit Fieber/ schnellem Progress)	Ampicillin-Sulbactam ⁴ iv 3 x 50 mg/kg (max. 4 g/ED) PLUS Flucloxacillin iv 4 x 50 mg/kg (max. 2 g/ED) (bei Penicillin-Allergie, >1 Mo.: Clindamycin iv 4 x 10 mg/kg)
Lidphlegmone	Ampicillin-Sulbactam ⁴ iv 3 x 50 mg/kg (max. 4 g/ED) oder Amoxicillin-Clavulansäure po 3 x 20/5 mg/kg (max. 1000/250 mg/ED)
Periorbital- phlegmone	>1 Mo.: Ceftriaxon ¹ iv 1 x 80 mg/kg (max. 4 g) PLUS Flucloxacillin iv 4 x 50 mg/kg (max. 2 g/ED)
Bisse (Tier/Mensch)	Amoxicillin-Clavulansäure po 3 x 20/5 mg/kg (max. 1000/250 mg/ED) Notwendigkeit einer Tollwut- und Tetanusprophylaxe prüfen!
¹ Ceftriaxon nicht zusammen mit parenteraler Ernährung (TPN)/Calcium-haltigen iv-Lösungen verabreichen; kein Einsatz bei erhöhtem Bilirubin-Spiegel ² Dosierungsempfehlung bezogen auf Piperacillin-Anteil ³ Blutspiegel durch Therapeutisches Drug Monitoring überwachen; ⁴ Dosierungsempfehlung bezogen auf Gesamtmenge Ampicillin-Sulbactam	
Verantwortliche: Team der pädiatrischen Infektiologie: Prof. J. Hübner (70-1434), Dr. U. von Both (70-9026), K. Kreitmeyr (Apotheke), Diensthandy Infektiologie: 0152-54849422	
Unterstützt durch die AOK Bayern  Stand: 07.2015	

Fig. 3b Interne Leitlinien im Kitteltaschenformat, Antibiotikarte (Seite 2/2)

Studie 2

In Studie 2 wurde die Dosierungsgenauigkeit bei Therapien mit Vancomycin überwacht und der Effekt lokaler Leitlinien (Fig. 4) und eines Pharmakokinetik (PK)-Konsil-Services (Fig. 5) analysiert. Ein PK-Konsil umfasste die Berechnung patientenindividueller PK-Werte (Eliminationskonstante k_e , Halbwertszeit $t_{1/2}$ und Verteilungsvolumen V_d) und darauf basierend individuelle Empfehlungen zur Anpassung der Dosis und des Dosierungsintervalls. Die Dosierungsgenauigkeit wurde mittels etablierter Endpunkte untersucht:

- Anteil an Patienten mit anhaltenden therapeutischen Talspiegeln (percentage of patients with sustained therapeutic vancomycin trough levels, PSTT)
- Anteil an Therapietagen mit therapeutischen Talspiegeln (percentage of treatment days with therapeutic trough levels, DTT)
- Zeit bis zum Erreichen therapeutischer Talspiegel (time to therapeutic trough levels, TTT).

Zusätzlich sollte die mittlere, für die Erreichung therapeutischer Talspiegel erforderliche Tagesdosis ermittelt werden.

STANDARDDOSIERUNG

täglich 3 x 15 mg/kg (max. 650 mg/Einzeldosis) i.v.

APPLIKATION

Infusion über 60 min.

THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM)

Bei **jeder** Vancomycin-Therapie ist die Messung von **Talspiegeln** erforderlich.

Bei **kritisch kranken Patienten** ist zusätzlich das Monitoring von **Peaksiegeln** empfehlenswert.

TALSPIEGEL – BEI ALLEN PATIENTEN

Abnahmezeitpunkt:

unmittelbar vor der nächsten geplanten Gabe, **erste Abnahme vor der 3. Einzeldosis**

Sollspiegel:

10-15 µg/ml

Bei systemischen MRSA-Infektionen werden nach Rücksprache mit der Infektiologie ggf. höhere Talspiegel (15-20 µg/ml) empfohlen.

PEAKSPIEGEL

Abnahmezeitpunkt:

60 min nach Infusionsende, **erste Abnahme nach der 3. Einzeldosis**

Sollspiegel:

20-40 µg/ml

Bei folgenden Patienten sind Peakspiegel zusätzlich zu Talspiegeln empfehlenswert:

- kritisch kranke Patienten, Intensivpatienten
- Patienten mit sehr niedrigen Talspiegeln (< 5 µg/ml)
- Patienten mit Niereninsuffizienz
- gezielte Therapie bei nachgewiesenem Erreger (z.B. MRSA)

Eine Berechnung der Dosierungsanpassung anhand von Peak- und Talspiegeln durch die Apotheke (Arzneimittelinformation, Tel. **76600**) führt zu einer schnelleren Dosisoptimierung. Bitte verwenden Sie dazu das Formular „Arzneimittelkonsil - individuelle Dosisberechnung von Antibiotika (Pädiatrie)“ der Apotheke (im Intranet unter Apotheke / Formulare / Formulare Arzneimittelinformation).

Unter alleiniger Talspiegelkontrolle erfolgen oft mehrere zu kleine Dosiserhöhungen und die optimale Dosierung für den Patienten kann erst nach mehreren Tagen erreicht werden.

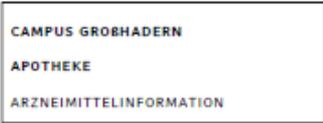
Literatur

Rybak MJ.: *Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists.*

Clin Infect Dis. (2009) 49 (3): 325-327.

Taketomo CK (Hrsg.). *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook* Lexi-Comp Inc, USA, 2014-2015

Fig. 4 Interne Leitlinien zu Dosierung und TDM bei Vancomycin



PHARMAKOKINETIK PÄDIATRIE

Datum: _____

Station: _____ Ansprechpartner: _____ Tel.: _____

Patientenname: _____ geb: _____

Gewicht: _____ O Ödeme OFieber

SSW: _____ + Alter: _____ = _____

Krea: _____ HN: _____ Ausscheidung: _____ ml/kg/h

O Tobramycin O Gentamicin O Vancomycin O _____

andere Arzneimittel z Zt: _____

AB-Tag: _____ MHK: _____ Kultur: _____ Keim: _____

Dosis: _____ mg alle _____ h = _____ mg/kg/Einzeldosis

	Datum	Applikation Anfang	Applikation Ende	Verzögert um	Abnahme- zeit	Blutspiegel
Tal-Dosis						
Peak-Dosis						

WICHTIG: frühester Zeitpunkt der Blutabnahme:
Tobramycin, Gentamicin: 30 min nach Infusionsende (patientennah) / 1 h nach Bolusgabe
Vancomycin: 1 h nach Infusionsende (patientennah)

Extrapolierte Werte: Peak _____ Uhrzeit _____ Δ t _____
Tal _____ Uhrzeit _____ Δ t _____

Pharmakokinetische Parameter:

ke _____ Pt 1/2 _____ h Vd _____ l/kg

Empfehlung: _____

Bitte unter Infektiologie im Patientenordner abheften

Telefon der Arzneimittelinformation: 4400 - 76600
Telefax: 4400 - 76608

Mo - Fr 08.00 - 16.00

eigene Dataten/Pecar/TDM Formular Pädiatrie 1-16. doc

Apothekenleiter:in
öffentl. Verkehr:

Monika Andraschko
U6, 56, 266, 269 oder N41 bis Haltestelle Klinikum Großhadern

Fig. 5 Pharmakokinetisches Konsil auf Basis der eingesetzten Dosierung und gemessener Blutspiegel von Vancomycin

f. Studienergebnisse

Studie 1

In Studie 1 wurde nach Implementierung der ABS-Maßnahmen eine signifikante Reduktion des Antibiotika-Einsatzes insgesamt von 483,6 Therapietage/1000 Patiententage (DoT/1000 PD) auf 432,9 DoT/1000 PD beobachtet. Insbesondere Reserveantibiotika wie Cephalosporine der 2. und 3. Gruppe, sowie Fluorchinolone wurden signifikant seltener verordnet. Im Gegenzug wurde die Gruppe der Penicilline mit Betalaktamaseinhibitor (ATC-Code J01CR01-02; Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin/Sulbactam) signifikant häufiger eingesetzt. Die Dosierungsgenauigkeit aller eingesetzten Antibiotika konnte von 78,8 % auf 97,6 % signifikant verbessert werden. Bei der Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie wurde die Leitlinienadhärenz hinsichtlich der empirischen Wirkstoffauswahl und der Therapiedauer signifikant verbessert.

Studie 2

Durch die Einführung des PK-Konsil-Services in Studie 2 wurde der Anteil der Patienten mit anhaltenden therapeutischen Vancomycin-Talspiegeln von 17,8 % auf 94,7 % signifikant gesteigert ($p < 0,001$). Der Anteil an Therapietagen mit therapeutischen Talspiegeln insgesamt wurde von 18,4 % auf 66,5 % signifikant erhöht ($p < 0,001$). Dabei wurden therapeutische Vancomycin-Talspiegel durch ein PK-Konsil im Mittel innerhalb von 1,3 Tagen und damit signifikant schneller als durch bloße Dosisanpassung allein auf Basis gemessener Talspiegel (TTT = 3,4 Tage) erzielt. Für das Erreichen therapeutischer Talspiegel war im Median eine Tagesdosis von 72 mg/kg/d notwendig. Dies liegt weit über der bisher am Dr. von Haunerschen Kinderspital eingesetzten Standard-Dosierung von 45 mg/kg/d.

III. Zusammenfassung

Der Selektionsdruck durch den breiten Einsatz von Antibiotika führt zu einer zunehmenden Rate multiresistenter Erreger. Diese sind aktuell eine der größten Gefahren der Menschheit und stellen schon heute eine der weltweit häufigsten Todesursachen dar [1]. Ziel von ABS ist es, durch einen rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika die Selektion resistenter Erreger zu vermindern und die Wirksamkeit der verfügbaren antibiotischen Substanzen zu erhalten. Dabei sollen Antibiotikatherapien hinsichtlich der Indikationsstellung, der Wirkstoffauswahl und der Dosierung optimiert werden. Bisher wurden die Auswirkungen von ABS-Maßnahmen in der Pädiatrie nur in wenigen Studien untersucht [12-19]. Zum Antibiotikaverbrauch in deutschen Kinderkliniken wurden bisher nur Punkt-Prävalenz-Studien publiziert [20, 21], detaillierte Analysen auf Patientenebene fehlen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Verbrauch systemisch eingesetzter Antibiotika auf vier Normal- und zwei Intensivstationen einer deutschen Universitätskinderklinik analysiert und ein Bündel an ABS-Maßnahmen implementiert: Infektiologischer Konsiliardienst durch ein interdisziplinäres Team (pädiatrische Infektiologen und klinische Apotheker), wöchentliche Visite mit Feedback, Einführung lokaler Leitlinien mit exakten Dosierungsempfehlungen, sowie PK-Konsil mit Empfehlungen zur Dosierungsanpassung bei Vancomycin.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der implementierten Interventionen auf den Umfang antibiotischer Therapien, die Wirkstoffauswahl, die Dosierung und das Erreichen therapeutischer Wirkspiegel bei Vancomycin zu untersuchen. Die Leitlinienadhärenz wurde am Beispiel der ambulant erworbenen Pneumonie analysiert.

Die Arbeit besteht aus zwei monozentrischen, prospektiven Interventionsstudien.

Studie 1

Studie 1 erfasste den Verbrauch aller systemisch verabreichten Antibiotika, der Indikation, Dosierung und der Therapiedauer auf vier pädiatrischen Normalstationen über zwei vier-Monats-Zeiträume (Phase I: Vor-Interventionsphase, Phase II: Interventionsphase). Die Analyse von 578 Antibiotikatherapien bei 273 Patienten während Phase I zeigte einen

Optimierungsbedarf hinsichtlich der Wirkstoffauswahl, Therapiedauer und Dosierung.

Die Antibiotikadichte während Phase I lag auf den untersuchten Normalstationen mit 483,6 Therapietagen/1000 Patiententagen erwartungsgemäß niedriger als in der Literatur für eine gesamte pädiatrische Klinik (inkl. hämato-onkologischer Stationen und Intensivstationen) beschrieben [13]. Cephalosporine der Gruppen 2 und 3 und Fluorchinolone wurden an 22,5 % (Cephalosporine, Gruppe 2), 9,1 % (Cephalosporine, Gruppe 3) und 6,6 % (Fluorchinolone) der Antibiotika-Therapietagen eingesetzt. Aufgrund des damit verbundenen Risikos von *Clostridioides difficile*-Infektionen und der Selektion von Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) und Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) produzierender gram-negativer Bakterien wurde eine Reduktion dieser Antibiotikaklassen angestrebt.

Die Dosierungen von 78,8 % aller Antibiotikatherapien lagen in Phase I innerhalb eines Toleranzbereichs von ± 30 % der Empfehlungen.

Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wurden empirisch in nur 39,5 % der Fälle leitliniengerecht mit einem Aminopenicillin behandelt.

In Phase II wurde die Antibiotikadichte um 10,5 % signifikant auf 432,9 Therapietage/1000 Patiententage vermindert. Dabei wurden Cephalosporine der 2. und 3. Gruppe und Fluorchinolone signifikant seltener verordnet (16,0 % Cephalosporine der Gruppe 2, 7,9 % Cephalosporine der Gruppe 3 und 3,0 % Fluorchinolone).

Die Dosierungsgenauigkeit wurde signifikant von 78,8 % auf 97,6 % aller Antibiotikatherapien im Toleranzbereich von ± 30 % der Empfehlungen gesteigert.

Der Anteil an leitliniengerecht behandelten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wurde von 39,5 % auf 93,8 % signifikant erhöht.

Studie 2

In Studie 2 wurden Vancomycin-Therapien auf vier Normalstationen, zwei Intensivstationen und einer hämato-onkologischen Station untersucht. Die Vancomycin-Dosierungen wurden dabei durch die behandelnden Ärzte allein auf Basis gemessener Talspiegel (Kontrollgruppe) oder auf Basis der aus Tal- und Peakspiegel individuell berechneten PK-Parameter (k_e , $t_{1/2}$ und V_d) angepasst (PK-Konsil, Interventionsgruppe). Es wurde der Anteil an Patienten mit anhaltenden therapeutischen Talspiegeln (percentage of patients with sustained

therapeutic vancomycin trough levels, PSTT), sowie die Zeit bis zum Erreichen therapeutischer Talspiegel (time to therapeutic trough levels, TTT) untersucht. Zusätzlich sollte die mittlere, für die Erreichung therapeutischer Talspiegel erforderliche Tagesdosis ermittelt werden, um eine Empfehlung für zukünftige Vancomycin-Startdosierungen geben zu können.

Der Anteil an Patienten mit anhaltenden therapeutischen Talspiegeln wurde durch den Einsatz von PK-Konsilen signifikant von 17,8 % auf 94,7 % erhöht. Dabei wurden therapeutische Vancomycin-Talspiegel durch ein PK-Konsil signifikant schneller erreicht als durch die Dosierungsanpassung allein auf Basis von Talspiegeln (TTT = 1,3 vs. 3,4 Tage). Die im Schnitt erforderlichen Tagesdosen von 72 mg/kg/d liegen weit über den bisher im Haus eingesetzten Startdosierungen von 45 mg/kg/d in 3 Einzelgaben. Berücksichtigt man zusätzlich die in unserer Studie beobachtete durchschnittliche Halbwertszeit von 2,7 h kann die Empfehlung der Initialdosis für Vancomycin künftig auf 60 mg/kg/d, verteilt auf 4 Einzelgaben erhöht werden.

Da Vancomycin als Reserveantibiotikum nur bei kritisch kranken Kindern eingesetzt werden sollte und hier das schnellstmögliche Erreichen therapeutisch wirksamer Blutspiegel essentiell ist, empfehlen wir die Implementierung eines PK-Konsiliardienstes als eine wichtige ABS-Strategie.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Einführung verschiedener ABS-Strategien zu einer signifikanten Verbesserung der Antibiotikatherapien führte. Nicht nur die Häufigkeit der Antibiotika insgesamt, auch der Einsatz von Reserveantibiotika wurde auf medizinisch notwendige Fälle reduziert. Dabei wurde sowohl die Dosierungsgenauigkeit als auch die Leitlinienadhärenz erhöht. Durch den Einsatz nur sinnvoll ausgewählter und korrekt dosierter Antibiotika kann die Wirksamkeit antibiotischer Therapien erhöht und langfristig erhalten werden.

IV. Summary

Inappropriate use of antibiotics is one primary driver of antibiotic resistance and is associated with the selection of multi-resistant bacteria. Antimicrobial resistance is one of the greatest threats for the global community and is a leading cause of death around the world [1]. ABS programmes aim to reduce the selection of resistant germs and preserve the effectiveness of antibiotic substances through a rational and responsible use of antibiotics. Antibiotic therapies should only be prescribed in validated indications, with a correct choice of substance, and in the right dose. To date, few studies analysed the effect of ABS strategies in paediatrics [12-19]. The prevalence of antibiotic use in hospitalised children was only assessed by point prevalence surveys [20, 21], detailed analysis on patient level are lacking so far.

In our study we analysed the use of systemic antibiotics on four general paediatric wards and two intensive care units of a German academic tertiary care centre and implemented a bundle of ABS strategies: Infectious diseases (ID) ward rounds (prospective-audit-with-feedback), ID consultation service by an interdisciplinary team (paediatric ID specialists and clinical pharmacists), implementation of local guidelines with precise dosing recommendations, and pharmacokinetic (PK) consultation service for dose adjustments of vancomycin therapies.

The major goals were to assess the impact of our interventions on the prevalence of antibiotic use, on the choice of antibiotic substances, on dosing accuracy, and on achievement of therapeutic trough levels for vancomycin. Guideline adherence was analysed for community-acquired pneumonia (CAP).

We conducted two monocentric, prospective intervention studies.

Study 1

In study 1 total antibiotic consumption, indication, dosing, and length of therapy were monitored on four general paediatric wards over two three-months-periods (pre-intervention period vs. post-intervention period). Analysis of 578 antibiotic therapies in 273 patients during pre-intervention period showed room for improvement regarding the choice of antibiotic substance, length of therapy, and dosing.

During pre-intervention period, total antibiotic use density of 483.6 days of therapy/1000 patient days (DoT/1000 PD) was low compared to data published by

Newland et. al (883 DoT/1000 PD), who analysed an entire tertiary care children's hospital, including hemato-oncological as well as neonatal and pediatric intensive care units [13].

Second- and third-generation cephalosporins and fluorquinolones were used on 22.5 % (second-generation cephalosporins), 9.1 % (third-generation cephalosporins) and 6.6 % (fluorquinolones) of antibiotic treatment days. As extensive use of these antibiotic substances is associated with a significant increase in the incidence of *Clostridioides difficile*-, MRSA-, VRE-, and ESBL gram-negative infections, a reduction of second- and third-generation cephalosporins and fluorquinolones was one goal of our interventions.

Only 78.8 % of antibiotic treatment courses were within a range of ± 30 % of the recommended standard dose.

39.5 % of patients with community acquired pneumonia were treated according to guidelines with aminopenicillins.

During post-intervention period, overall antibiotic density was reduced significantly by 10.5 % from 483.6 to 432.9 DoT/1000 PD. Use of second- and third-generation cephalosporins and fluoroquinolones decreased significantly (second-generation cephalosporins: 16 %, third-generation cephalosporins: 7.9 %, fluoroquinolones: 3.0 %).

Dosing accuracy increased significantly from 78.8 % to 97.6 % of antibiotic courses within the range of ± 30 % of recommended dose.

Our ABS strategies were associated with a remarkable and significant increase in guideline adherence from 39.5 % to 93.8 % of patients with community acquired pneumonia.

Study 2

In study 2 vancomycin therapies on four general paediatric wards, two intensive care and one oncological ward were analysed. Vancomycin doses were adjusted either based on trough levels only (control group) or by calculation of individual PK parameters (k_e , $t_{1/2}$ und V_d) based on peak and trough levels (PK consultation service; intervention group). Percentage of patients with sustained therapeutic vancomycin trough levels (PSTT) and time to therapeutic trough levels (TTT) were evaluated. In addition, the median daily dose required to achieve therapeutic trough levels was examined to derive recommendations on vancomycin starting doses.

The PSTT was increased significantly from 17.8 % in the control group to 94.7 % in the intervention group ($p < 0.001$). PK consultation service reduced the TTT significantly from 3.4 to 1.3 days.

A median daily dose of 72.0 mg/kg/d was needed to attain therapeutic trough levels in our patients. This was well above the standard dosage regimen of 45 mg/kg/d in 3 doses per day used in our hospital so far. Taking into consideration that $t_{1/2}$ varied around a median of 2.7 hours, we would recommend a cautious starting dose of 15 mg/kg every 6 hours with a rapid dose adjustment based on individual PK values.

Since utilization of vancomycin should be limited to children with severe infections where rapid achievement of therapeutic blood levels is crucial, we suggest the implementation of a PK consultation service as one important ABS strategy.

Overall, implementation of different ABS strategies led to significant improvements of antibiotic therapies. Total antibiotic density, as well as broad-spectrum antibiotics was reduced significantly. In addition, our ASP interventions increased antibiotic dosing accuracy and guideline adherence. Rational choice and correct dosing of antibiotic substances can improve and preserve the efficacy of antibiotic therapies.

V. Publikation I

Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards

Katharina Kreitmeyr^{1,2,6}, Ulrich von Both^{1,6}, Alenka Pecar², Johannes P. Borde³,
Rafael Mikolajczyk^{4,5,7}, Johannes Huebner^{1,3,6}

¹ Division of Pediatric Infectious Diseases, Dr. von Hauner Children's Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

² Department of Pharmacy, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany

³ Division of Infectious Diseases, University Medical Center, Freiburg i. Br, Germany

⁴ Epidemiological and Statistical Methods Research Group, Helmholtz-Center for Infection Research, Braunschweig, Germany

⁵ Institute for Medical Epidemiology, Biostatistics and Informatics (IMEBI), Medical School of the Martin-Luther-University, Halle, Germany

⁶ German Center for Infection Research (DZIF), Munich, Germany

⁷ German Center for Infection Research (DZIF), Braunschweig, Germany

Infection

August 2017; Volume 45, Issue 4 (pages: 493-504)

doi: 10.1007/s15010-017-1009-0

VI. Publikation II

Optimization of Vancomycin Therapy Based on Individual Pharmacokinetics

Katharina Kreitmeyr^{1,2,3,4}, Alenka Pecar^{1,3,4}, Rafael Mikolajczyk^{5,6}, Ulrich von Both^{1,2}, Johannes Huebner^{1,3}

¹ Division of Pediatric Infectious Diseases, Dr. von Hauner Children's Hospital, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany.

² Hospital Pharmacy, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany.

³ German Center for Infection Research (DZIF), Munich, Germany.

⁴ Doctoral Program Clinical Pharmacy, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany.

⁵ Institute for Medical Epidemiology, Biostatistics and Informatics (IMEBI), Medical School of the Martin-Luther-University, Halle, Germany.

⁶ Epidemiological and Statistical Methods Research Group, Helmholtz-Center for Infection Research, Braunschweig, Germany.

The Pediatric Infectious Disease Journal

June 2021; Volume 40, Number 6 (pages: 556-562)

doi: 10.1097/INF.0000000000003058

VII. Literaturverzeichnis

1. Murray, C.J.L., et al., *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*. The Lancet.
2. Gerber, J.S., et al., *Variability in antibiotic use at children's hospitals*. Pediatrics, 2010. **126**(6): p. 1067-73.
3. Levy, E.R., et al., *Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012. **33**(4): p. 346-53.
4. Taketomo, C.K., Hodding, J.H., Kraus, D.M., *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. Lexi-Comp, Inc., 2012(19th ed.).
5. Tschudy, M.K., Arcara, K.M., *The Harriet Lane Handbook*. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2012(19th ed.).
6. Bradley, J., Nelson, J., *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2014(20th ed.).
7. Infektiologie, D.G.f.P., *DGPI Handbuch - Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. Stuttgart: Thieme Verlag, 2013(6th ed.).
8. de With, K., F. Allerberger, and S. Amann, *S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus*. AWMF-Registernummer 092/001, 2013.
9. Schmitt, S., et al., *Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs*. Clin Infect Dis, 2014. **58**(1): p. 22-8.
10. Dancer, S.J., et al., *Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired Clostridium difficile, extended-spectrum beta-lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents, 2013. **41**(2): p. 137-42.
11. Huebner, J., et al., *S2k-Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“*. AWMF-Registernummer 048/15, 2018.
12. McCulloh, R.J., et al., *Clinical Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Pediatric Hospitalist Practice, a 5-Year Retrospective Analysis*. Hosp Pediatr, 2015. **5**(10): p. 520-7.
13. Newland, J.G., et al., *Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2012. **1**(3): p. 179-86.
14. Newman, R.E., et al., *Impact of a guideline on management of children hospitalized with community-acquired pneumonia*. Pediatrics, 2012. **129**(3): p. e597-604.
15. Lee, K.R., B. Bagga, and S.R. Arnold, *Reduction of Broad-Spectrum Antimicrobial Use in a Tertiary Children's Hospital Post Antimicrobial Stewardship Program Guideline Implementation*. Pediatr Crit Care Med, 2016. **17**(3): p. 187-93.
16. Hersh, A.L., et al., *Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals*. Pediatrics, 2015. **135**(1): p. 33-9.
17. Di Pentima, M.C., S. Chan, and J. Hossain, *Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital*. Pediatrics, 2011. **128**(6): p. 1062-70.
18. Di Pentima, M.C., et al., *Antimicrobial prescription errors in hospitalized children: role of antimicrobial stewardship program in detection and intervention*. Clin Pediatr (Phila), 2009. **48**(5): p. 505-12.

19. Nguyen-Ha, P.T., et al., *A Quality Assessment of a Collaborative Model of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program*. *Pediatrics*, 2016. **137**(5).
20. Versporten, A., et al., *The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children*. *J Antimicrob Chemother*, 2016. **71**(4): p. 1106-17.
21. Versporten, A., et al., *The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide*. *Pediatr Infect Dis J*, 2013. **32**(6): p. e242-53.
22. Moise-Broder, P.A., et al., *Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections*. *Clin Pharmacokinet*, 2004. **43**(13): p. 925-42.
23. Rybak, M.J., *The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin*. *Clin Infect Dis*, 2006. **42 Suppl 1**: p. S35-9.
24. Prybylski, J.P., *Vancomycin Trough Concentration as a Predictor of Clinical Outcomes in Patients with Staphylococcus aureus Bacteremia: A Meta-analysis of Observational Studies*. *Pharmacotherapy*, 2015. **35**(10): p. 889-98.
25. Prybylski, J.P., *A Strategy for Dosing Vancomycin to Therapeutic Targets Using Only Trough Concentrations*. *Clin Pharmacokinet*, 2017. **56**(3): p. 263-272.
26. Rybak, M.J., et al., *Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. *Clin Infect Dis*, 2009. **49**(3): p. 325-7.
27. Liu, C., et al., *Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary*. *Clin Infect Dis*, 2011. **52**(3): p. 285-92.
28. Sakoulas, G., et al., *Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia*. *J Antimicrob Chemother*, 2006. **57**(4): p. 699-704.
29. Howden, B.P., et al., *Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus with reduced vancomycin susceptibility*. *Clin Infect Dis*, 2004. **38**(4): p. 521-8.
30. Sakoulas, G., et al., *Staphylococcus aureus accessory gene regulator (agr) group II: is there a relationship to the development of intermediate-level glycopeptide resistance?* *J Infect Dis*, 2003. **187**(6): p. 929-38.
31. Sakoulas, G., et al., *Reduced susceptibility of Staphylococcus aureus to vancomycin and platelet microbicidal protein correlates with defective autolysis and loss of accessory gene regulator (agr) function*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005. **49**(7): p. 2687-92.
32. Tsuji, B.T., et al., *Evaluation of accessory gene regulator (agr) group and function in the proclivity towards vancomycin intermediate resistance in Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007. **51**(3): p. 1089-91.
33. van Hal, S.J., D.L. Paterson, and T.P. Lodise, *Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013. **57**(2): p. 734-44.
34. Ragab, A.R., M.K. Al-Mazroua, and M.A. Al-Harony, *Incidence and predisposing factors of vancomycin-induced nephrotoxicity in children*. *Infect Dis Ther*, 2013. **2**(1): p. 37-46.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Johannes Hübner. Du hast mir die Arbeit an der Dr. von Haunerschen Kinderklinik ermöglicht und mit Deinen Ideen, Deiner Unterstützung und den anregenden Diskussionen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Frau Dr. Alenka Pecar, für Dein stets offenes Ohr, sowie Deine fachliche und moralische Unterstützung bei der Entwicklung der Ideen, der Umsetzung der Projekte und der Finalisierung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn PD Dr. med. Ulrich von Both für den wertvollen fachlichen Austausch und die vielen hilfreichen Ratschläge von Beginn an.

Frau Dr. Ute Amann und Herrn Prof. Dr. Rafael Mikolajczyk danke ich besonders für die Unterstützung bei Fragen zu statistischen Datenauswertungen.

Für die herzliche Atmosphäre und die kollegiale Zusammenarbeit möchte ich mich bei den Ärzt*innen und Pflegekräften der Dr. von Haunerschen Kinderklinik bedanken.

Meinen Mitdoktorand*innen und Frau Dr. Yvonne Pudritz danke ich ganz besonders für die hilfreichen fachlichen Tipps, die richtigen Worte zur richtigen Zeit und die schöne gemeinsame Zeit.

Frau Dr. Cornelia Vetter-Kerkhoff und Frau Dr. Dorothea Strobach möchte ich herzlich danken für den wertvollen fachlichen Austausch, ihren unermüdlichen Einsatz im Rahmen des Promotionsprogramms klinische Pharmazie und ihre Unterstützung zu jeder Zeit.

Besonders danke ich meinem Mann Tobias. Du hast mir immer den Rücken gestärkt. Ohne Deine positive Art und Deine Motivation wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern Christine und Ulrich Kreitmeyr und meinem Bruder, Dr. med. Matthias Kreitmeyr. Ihr habt immer an mich geglaubt, mir mein Studium und die Promotion ermöglicht und mich auf meinem Lebensweg zu jeder Zeit unterstützt.