

Aus dem Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Evaluation der perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der pädiatrischen
Onkologie: Implantation von dauerhaften zentralen Gefäßkathetern und
neurochirurgische Eingriffe**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016

vorgelegt von: Katja Weiss
geb. am: 10.03.1984 in Gifhorn

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung/Abstract	3
1.1. Zusammenfassung	3
1.2. Abstract	5
2. Einleitung	7
2.1. Grundlagen der perioperativen Antibiotikaprophylaxe	8
2.1.1. Definition	8
2.1.2. Indikation und Risikofaktoren	9
2.1.3. Antibiotikaauswahl	10
2.1.4. Zeitpunkt, Dosierung und Dauer	11
2.2. Probleme bei der Implementierung von evidenzbasierten Standards für die PAP	13
2.3. Paed-IC-Projekt	14
3. Material und Methoden	16
3.1. Planung	16
3.2. Standard Operating Procedure	16
3.3. Patientenauswahl	19
3.4. Stichprobenbeschreibung	19
3.5. Datengewinnung und –aufnahme	19
3.6. Erhebungsinstrument Case Report Form	19
3.7. Fragestellungen	20
3.8. Ethische Aspekte	21
3.9. Statistische Auswertung	22
4. Ergebnisse	24
4.1. Broviac- und Port-Implantationen (Kinderchirurgie)	24
4.1.1. Indikation und Risikofaktoren	24
4.1.1.1. Patienteneigene Risikofaktoren	24
4.1.1.2. Präoperative Risikofaktoren	28
4.1.2. Antibiotikaauswahl	31
4.1.3. Zeitpunkt, Dosierung und Dauer	34
4.1.3.1. Zeitpunkt	34
4.1.3.2. Dosierung	34
4.1.3.3. Dauer	38
4.1.4. Postoperative Wundinfektion	40
4.2. Ergebnisse Neurochirurgie	41
4.2.1. Indikation und Risikofaktoren	42

4.2.1.1.	Patienteneigene Risikofaktoren	42
4.2.1.2.	Präoperative Risikofaktoren	45
4.2.2.	Antibiotikaauswahl	46
4.2.3.	Zeitpunkt, Dosierung und Dauer	48
4.2.3.1.	Zeitpunkt	48
4.2.3.2.	Dosierung	49
4.2.3.3.	Dauer	52
4.2.4.	Postoperative Wundinfektion	54
5.	Diskussion	55
6.	Schlussfolgerung und Ausblick	62
7.	Literaturverzeichnis	63
8.	Abkürzungsverzeichnis	74
9.	Abbildungsverzeichnis	75
10.	Tabellenverzeichnis	77
11.	Anhang	78
12.	Publikationen	113
13.	Danksagung	114

1. Zusammenfassung/Abstract

1.1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die perioperative Antibiotikaphylaxe ist ein wichtiger Ansatzpunkt für die Verbesserung des rationalen Antibiotikaeinsatzes in der klinischen Praxis durch interne Audits. Kinderonkologische Patienten haben ein erhöhtes Risiko für postoperative Wundinfektionen und erhalten daher bei Implantation eines Broviac oder Port Katheters und bei neurochirurgischen Eingriffen eine perioperative Antibiotikaphylaxe.

Patienten: Alle ≤ 18 Jahre alte Patienten eines kinderonkologischen Zentrums mit Broviac oder Port Implantation (durch die Kinderchirurgie) und neurochirurgischer Operation.

Methoden: Systemisches Audit von klinischen Routinedaten in zwei Gruppen: Retrospektiv (1. Januar 2012 – 31. März 2014) und prospektiv (1. April 2014 – 31. März 2015). Bezugnehmend auf einen internen Standard zur perioperativen Antibiotikaphylaxe, der im Januar 2014 neu aufgelegt wurde. Surveillance von postoperativen Wundinfektionen wurden in den ersten 30 Tagen nach der Operation nach Standarddefinitionen der Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA) untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 150 Operationen bei 108 kinderonkologischen Patienten untersucht (97 Implantationen von dauerhaften zentralen Gefäßkathetern bei 89 Patienten, 53 neurochirurgische Operationen bei 33 Patienten). Die detaillierte Analyse der perioperativen Antibiotikaphylaxe ergab zu niedrige Dosierungen für Cefuroxim und keine wiederholte Gabe bei einer Operationsdauer über 4 Stunden. Außerdem wurde Cefotaxim, das nicht für die PAP geeignet ist (anstelle von Cefuroxim oder Ampicillin-Sulbactam), bei den neurochirurgischen Eingriffen retrospektiv in 23% und prospektiv in 18% der Fälle eingesetzt. In einem Fall wurde bei der Implantation eines dauerhaften zentralen Gefäßkatheters Cefotaxim retrospektiv zur perioperativen Antibiotikaphylaxe eingesetzt. In drei Fällen wurde bei der Implantation von dauerhaften zentralen Gefäßkathetern Clindamycin ohne substantielle anamnestische Hinweise auf eine Penicillinallergie verabreicht. Während in der retrospektiv auditierten Gruppe die perioperative Antibiotikaphylaxe bei der Implantation von dauerhaften zentralen Gefäßkathetern nur in 22% der Fälle nach 3 Einzelgaben in 24 Stunden beendet wurde, lag dieser Anteil in der prospektiven Gruppe bei 91% ($p < 0,001$). Eine über 3 Gaben (in 24 Stunden) hinausgehende PAP wurde bei den neurochirurgischen Eingriffen retrospektiv in 66% und prospektiv in 60% der Fälle gegeben ($p = 1,000$). Bei keinem Patienten wurde eine postoperative Wundinfektion diagnostiziert.

Schlussfolgerung: Dieses erste umfassende Audit der perioperativen Antibiotikaphylaxe bei kinderonkologischen Patienten bei Implantation eines Broviac oder Port Katheters und

bei neurochirurgischen Eingriffen zeigt wichtige Ansatzpunkte für eine Verbesserung der klinischen Praxis. Diese betreffen die korrekte Dosierung, die korrekte Antibiotikaauswahl (Verzicht auf Cefotaxim), die wiederholte Gabe bei verlängerter Operationsdauer und eine kürzere Gesamtdauer der perioperativen Antibiotikaphylaxe. Außerdem zeigt die Analyse Barrieren und organisatorische Herausforderungen bei der Einführung eines evidenzbasierten interdisziplinären Arbeitsablaufs.

1.2. Abstract

Title: Evaluation of the Perioperative Antimicrobial Prophylaxis in Paediatric Oncology: Implantation of Central Venous Catheter and Neurosurgical Intervention.

Background: The perioperative antimicrobial prophylaxis has been identified as an important target for internal audits, concerning the judicious use of antibiotics. Paediatric oncology patients face an increased risk of surgical site infection and receive routine perioperative antimicrobial prophylaxis before implantation of a Broviac or Port catheter and before neurosurgical interventions.

Patients: All patients younger than 18 years admitted to the paediatric oncology centre with implantation of a central venous catheter or a neurosurgical intervention.

Methods: Systematic audit of routine clinical data in two groups: Retrospective (1st January 2012 - 31st March) and prospective (1st April 2014 – 31st March 2015) referring to an internal perioperative antimicrobial prophylaxis guideline, which was invented in January 2014. Surveillance of surgical site infection has been investigated up to 30 days after the operation with standard criteria of the Centers for Disease Control and Prevention (United States).

Results: In total, 150 surgeries were analysed in 108 paediatric oncology patients (97 implantations of central venous catheters in 89 patients, 53 neurosurgical interventions in 33 patients). The detailed analysis of perioperative antimicrobial prophylaxis revealed lower doses for Cefuroxime than requested and no repeated dosing in surgeries lasting longer than 4 hours. In addition, Cefotaxime, which is not indicated as perioperative antimicrobial prophylaxis, was used instead of Cefuroxime or Ampicillin-Sulbactam, in 23% of all cases in the retrospective and 18% of all cases in the prospective audit in neurosurgery. Cefotaxime was used in 1 implantation of central venous catheter case. In 3 implantations of central venous catheters cases Clindamycin was given without a substantial medical history of Penicillin hypersensitivity. In the retrospective audit group perioperative antimicrobial prophylaxis was administered in implantations of central venous catheters in 22% for 3 doses (≤ 24 h); this was the case in 91% of the prospective group ($p < .001$). Perioperative antimicrobial prophylaxis for more than 3 doses (>24 h) was administered in 66% in the retrospective group and in 60% in the prospective group ($p = 1.000$) in neurosurgery. In both groups, no surgical site infection was detected.

Conclusion: The first comprehensive audit of PAP in paediatric oncology patients undergoing implantations of central venous catheters and neurosurgery outlines significant opportunities to improve clinical practice in terms of correct dosing, correct choice of antibiotics (waiving of Cefotaxime), a correct timing schedule and a shorter duration of

perioperative antimicrobial prophylaxis. In addition our results illustrate in detail the challenges in clinical practice when an evidence based approach to improve a standard workflow has to be implemented.

2. Einleitung

Die postoperative Wundinfektion (Surgical Site Infection, SSI) steht in aktuellen Untersuchungen an erster Stelle der im Krankenhaus erworbenen Infektionen (BEHNKE et al., 2013; OTT et al., 2013). Wundinfektionen verursachen Schmerzen und Wundheilungsstörungen. Sie beeinträchtigen akut und manchmal auch langfristig die Lebensqualität der Patienten (z. B. bei einer chronischen Osteomyelitis, die von einer SSI ausgeht). Im ungünstigsten Fall kann eine Wundinfektion zur Quelle einer schweren systemischen Infektion werden (sekundäre Sepsis). Außerdem verursacht die Diagnostik und Therapie von SSI erhebliche zusätzliche Kosten u. a. durch eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes und die Notwendigkeit von Folgeeingriffen (OLDHAFFER et al., 2007). Das Ziel der perioperativen Antibiotikaprophylaxe (PAP) ist es, die Rate der SSI zu reduzieren. Eine rational und leitliniengerecht eingesetzte PAP hat bei bestimmten Eingriffen ein hohes Potenzial das Risiko postoperativer Komplikationen und damit auch die Kosten der Behandlung zu senken (WACHA et al., 2010).

Da die Zahl aussagekräftiger prospektiv randomisierter Studien zur PAP in der Pädiatrie sehr limitiert ist, werden Standards zur PAP häufig in Analogie zur PAP bei Erwachsenen entwickelt. In den aktuellsten evidenzbasierten Leitlinien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und der American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) sind entsprechende Empfehlungen zur PAP für die Kinderheilkunde definiert (BRATZLER et al., 2013; SIGN, 2014). Dezidierte Hinweise zum Thema finden sich auch im Handbuch der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (HÄCKER et al., 2013) und in einer Empfehlung der Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland (BERGER et al., 2005). Neben den aktuellen, evidenzbasierten Leitlinien zur PAP, die sich vor allem an der Art des Eingriffs orientieren, sollte auch das individuelle Infektionsrisiko auf Seiten des Patienten bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden.

Die hier dargestellte Untersuchung zur klinischen Praxis der PAP ist ein monozentrisch durchgeführtes Teilprojekt der multizentrischen Paed-IC-Studie (SIMON et al., 2013c) am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar.

Sie evaluiert erstmals die Umsetzung eines internen Standards zur PAP für ausgewählte chirurgische Eingriffe in der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie am UKS. Zunächst wurde anhand der in den Krankenakten verfügbaren Informationen eine retrospektive Analyse durchgeführt, um den Ist-Zustand der PAP in der Klinik zu ermitteln. Grundlegende Prinzipien der PAP und die aktuellen Leitlinien (siehe oben) wurden den

Ärzten¹ vom Leiter der Paed-IC-Studie, Prof. Dr. med. Arne Simon, in einer einstündigen Fortbildung vermittelt. Die entsprechenden Vortragsfolien wurden allen Ärzten der Kinderklinik zur Verfügung gestellt und im Intranet für einen jederzeit möglichen Zugriff hinterlegt. In der Kinderonkologie legten die Ärzte daraufhin gemeinsam einen internen Standard als Teil der klinisch-infektiologischen Standardarbeitsanweisungen fest. Anschließend wurde die Umsetzung des gemeinsam vereinbarten Standards in einem prospektiven Teil über 12 Monate überprüft.

2.1. Grundlagen der perioperativen Antibiotikaprohylaxe

2.1.1. Definition

Die perioperative Antibiotikaprohylaxe besteht bei operativen Eingriffen, die eine PAP erfordern, in der Regel aus einer einmaligen präoperativen intravenösen Gabe eines geeigneten Antibiotikum². Sie wird kurz vor, bei Beginn oder spätestens während der Operation (Hautschnitt) zur Vermeidung von postoperativen Wundinfektionen verabreicht (WACHA et al., 2010). Überschreitet die Operationsdauer die zweifache Serumhalbwertszeit des verabreichten Antibiotikums werden weitere Gaben verabreicht (z. B. Ampicillin-Sulbactam nach 2 Stunden, Cefuroxim nach 4 Stunden und Clindamycin nach 6 Stunden) (BRATZLER et al., 2013). Das Ziel dieser Prophylaxe ist die Elimination oder zumindest signifikante Reduktion von resistenten Erregern, welche während des chirurgischen Eingriffs die Wunde kontaminieren können. Die PAP hat nicht zum Ziel, andere nosokomiale Infektionen wie z. B. Beatmungs-assoziierte Pneumonien, Harnwegskatheter-assoziierte Harnwegsinfektionen oder Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektionen zu verhindern (HÄCKER et al., 2013). Die PAP hat keinen Einfluss auf die Rate von Infektionen, die in der postoperativen Phase im Zusammenhang mit dem Einsatz von Devices (z. B. Infektionen an der Eintrittsstelle von Drainagen) auftreten. Sie ist Bestandteil eines präventiven Maßnahmenbündels (ADLER et al., 2012; GRAF et al., 2009) und kann grundlegende Hygienemaßnahmen zur Prävention postoperativer Infektionen sowie ein effizientes Anästhesie- und Operationsmanagement nicht ersetzen.

¹ Bei den Berufsbezeichnungen sind stets beide Geschlechter gemeint.

² Ausnahmen, die hier nicht im Themenspektrum liegen, ergeben sich z.B. in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (orale Einnahme der Prophylaxe möglich).

2.1.2. Indikation und Risikofaktoren

Die Indikation zur PAP kann mithilfe der Wundklassifikation (siehe Tabelle 1) und zusätzlichen patienten- und operationsbedingten Risikofaktoren gestellt werden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 1: Wundklassifikation und Indikation für eine perioperative Antibiotikatherapie

Wundklassifikation	Beispiele	Antibiotikaphylaxe
aseptisch (sauber)	Respirations-, Digestions-, Urogenitaltrakt nicht eröffnet Dauerhafter zentralvenöser Zugang (CVAD)	nein, nur in Ausnahmen
bedingt aseptisch (sauber-kontaminiert)	Eingriffe im Gastrointestinal-, Respirations-, Urogenitaltrakt ohne „signifikante“ Kontamination	ja
kontaminiert	Eröffnung des infizierten Urogenital- oder Respirationstrakts Darmeröffnung mit massiven Austritt von Stuhl (Darminhalt)	ja
septisch (schmutzig)	Offene traumatische Verletzungen Abszesseröffnung	ja (oder Therapie)

Quelle in Anlehnung an: (CRUSE, FOORD, 1980; WACHA et al., 2010).

Die perioperative Antibiotikaphylaxe ist bei allen Patienten mit der Wundklassifikation *kontaminiert* und *septisch* unabhängig von weiteren individuellen Risikofaktoren des Patienten indiziert (WACHA et al., 2010). Bei *septischen* Eingriffen oder Wunden wird häufig nach der PAP die Behandlung mit Antibiotika als empirische Therapie fortgeführt.

Bei *aseptischen* und *bedingt aseptischen* Eingriffen ist die Indikation zur Prophylaxe an sich nicht gegeben. Bei der Indikationsstellung müssen patienten- und operationsbedingte Risikofaktoren geprüft werden (siehe Tabelle 2). Die patienteneigenen Risikofaktoren (z. B. Geschlecht, Immunsuppression) sind nicht oder nur bedingt beeinflussbar. Die operativen Faktoren sind beeinflussbar und können zu verschiedenen Zeitpunkten betrachtet werden: Prä-, intra- und postoperativ. Die Antibiotikagabe wird zudem unabhängig von individuellen Risikofaktoren bei *sauberen* Eingriffen mit Implantation von Fremdmaterial (z. B. Gelenkprothese, ventrikuloperitonealer Shunt) empfohlen (PRUSSEIT et al., 2009).

In einigen Behandlungssituationen, bei denen eine postoperative Infektion eine besonders schwerwiegende, mitunter akut lebensbedrohliche Komplikation hervorrufen könnte (z. B. intrakranielle oder herzchirurgische Eingriffe) wird ebenfalls eine PAP durchgeführt (KNEBEL et al., 2011).

Ein Nutzen der PAP ist vor allem zu erwarten, wenn sich eine tiefe postoperative Wundinfektion negativ auf die Prognose der Patienten auswirken kann [z. B. Verzögerung der Induktionstherapie einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) durch eine postoperative Wundinfektion am Broviac- oder Portkatheter].

Tabelle 2: Risikofaktoren* für postoperative Wundinfektionen¹

Patienteneigene Faktoren	Operative Faktoren		
	Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ
Geschlecht	Notfalloperation	Lange	Drainagedauer länger als 3 Tage
Alter	Hochrisiko-Operation	Operationsdauer	Invasive Techniken,
Immunsuppression	Rezidiveingriffe	Kontaminiertes OP-Gebiet	Urinkatheter,
Reduzierter Allgemeinzustand	Fremdkörperimplantation	Geringe Erfahrung des chirurgischen Teams	Thoraxdrainage,
ASA-Score >2 ²	Falsche Wahl des Antibiotikums	Ausgedehnte Blutungen,	Nasensonde, zentraler Venenkatheter
MRSA ³ /MRSA-Träger	Zeitpunkt der Antibiotikagabe zu früh oder zu spät	Bluttransfusion	Frühe Reoperation wegen Blutungen
Maligne Erkrankungen			
Vorausgegangene Antibiotikatherapie			

¹Die Tabelle zeigt nur eine Auswahl an möglichen Risikofaktoren für SSI.

²Der ASA (American Society of Anaesthesiologists) Score gibt den Gesundheitszustand des Patienten vor einem operativen Eingriff an. Je höher der ASA-Score, desto schlechter ist der Gesundheitszustand des Patienten (ASA, 1963).

³MRSA= Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*.

*In Anlehnung an: (OLDHAFFER et al., 2007; WACHA et al., 2010)

2.1.3. Antibiotikaauswahl

Bei der Wahl des Antibiotikums ist entscheidend, dass das antibakterielle Wirkspektrum des Antibiotikums die häufigsten Wundinfektionserreger des jeweiligen operativen Eingriffs einschließt. Hierbei können auch der Zugangsweg und die im Rahmen der Operation erforderliche Eröffnung möglicherweise oder definitiv besiedelter Hohlorgane (Harnwege, Darm) eine Rolle spielen. Außerdem soll eine ausreichende Gewebepenetration des Antibiotikums gewährleistet sein. Es sollten möglichst gut verträgliche und kostengünstige Antibiotika mit schmalen Wirkspektrum verwendet werden (z. B. Cefuroxim, Ampicillin-Sulbactam, Cefazolin). Reserveantibiotika (Piperacillin-Tazobactam, Cephalosporine der Gruppe 3 wie Cefotaxim, Carbapeneme, Glykopeptide) sind nur in begründeten Ausnahmefällen einzusetzen (BERGER et al., 2005; HÄCKER et al., 2013; WACHA et al., 2010).

In der Anamnese des Patienten sind drei Faktoren von vorrangiger Bedeutung:

1. Der Patient erhält bereits aus anderen Gründen eine intravenöse Antibiotikatherapie, deren Wirkspektrum ausreichend ist (z. B. Leukämie-Induktion bei einem fiebernden Patienten, Therapie mit Piperacillin-Tazobactam).
2. Hinweise auf eine Unverträglichkeit oder Allergie gegenüber dem Antibiotikum der 1. Wahl.
3. Eine vorbestehende Kolonisation des Patienten³ mit multiresistenten Erregern (MRE) oder ein substantiell erhöhtes Risiko für eine solche Kolonisation. Die Auswahl des geeigneten Antibiotikums zur PAP ist hier eine Einzelfallentscheidung und betrifft z.B. die zusätzliche Gabe eines Glykopeptids bei Patienten, die mit MRSA kolonisiert sind (CRANNY et al., 2008; FALAGAS et al., 2009).

2.1.4. Zeitpunkt, Dosierung und Dauer

Die effektive Periode der Antibiotikagabe ist bei Ampicillin-Sulbactam, Cefuroxim und Clindamycin 30 bis 60 Minuten vor Operationsbeginn. Eine PAP nach Wundverschluss ist nicht effektiv (BATES et al., 1989; CLASSEN et al., 1992; WEBER et al., 2008) (siehe Abbildung 1). Vancomycin darf nicht schneller als über eine Stunde infundiert werden (Risiko des Red-Man-Syndroms mit metabolischer Azidose), weshalb eine Vancomycin-Gabe im Rahmen der PAP mindestens 1,5 Stunden vor Operationsbeginn begonnen werden sollte.

Durch die Verabreichung der PAP in den letzten 60 Minuten vor der Operation (BRATZLER et al., 2013) werden hohe Gewebespiegel des Antibiotikums zum Zeitpunkt des Hautschnittes erreicht. Die meisten Probleme in diesem Kontext entstehen durch eine fehlende organisatorische Abstimmung zwischen dem pädiatrischen Behandlungsteam und der Kinderchirurgie bzw. der Anästhesie. Idealerweise wird das Antibiotikum mit dem Patienten in den Operationssaal gegeben und bei der Narkoseeinleitung vom Anästhesiepersonal verabreicht. Eine Antibiotikagabe während der Operation, bei noch geöffneter Wunde, ist möglich. Wenn die Applikation länger als eine Stunde vor Beginn des operativen Eingriffs erfolgt, nimmt die Wundinfektionsrate mit jeder Stunde nach dem Hautschnitt signifikant zu (CLASSEN et al., 1992).

³ Es sind immer beide Geschlechter gemeint.

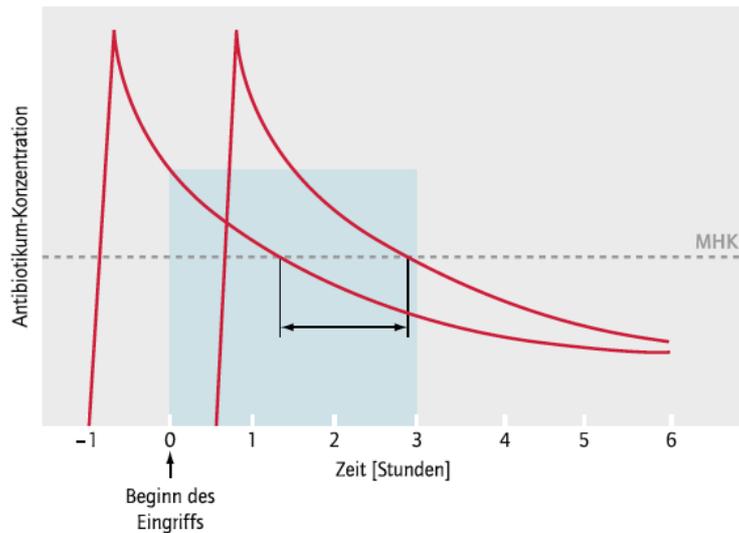


Abb. 1: Effektive Periode der perioperativen Antibiotikaprophylaxe

MHK= Minimale Hemmkonzentration ist die kleinste Wirkstoffkonzentration einer antimikrobiellen Substanz (z. B. eines Antibiotikums), welche die Erregervermehrung in der Kultur noch verhindert.

Quelle: (WACHA et al., 2010)

Die Dosierung des Antibiotikums erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Die Dosis entspricht der üblichen therapeutischen Dosierung bei intravenöser Gabe (z. B. 50mg/kg für Ampicillin-Sulbactam oder Cefuroxim, maximal 1,5g) (BRATZLER et al., 2013). Eine einmalige Antibiotikagabe ist für eine effektive Prophylaxe bei einer Operationsdauer von weniger als zwei Stunden ausreichend und einer mehrmaligen Gabe von Antibiotika nicht unterlegen (FUJITA et al., 2007; HELLBUSCH et al., 2008; HUTSCHALA et al., 2007; SU et al., 2005; SUEHIRO et al., 2008). Eine weitere Antibiotikagabe ist erforderlich, wenn die Operationsdauer die doppelte Plasmahalbwertszeit des Antibiotikums überschreitet (z. B. Cefazolin und Cefuroxim erneute Gabe nach 4 Stunden Operationsdauer) (BRATZLER et al., 2013). Die perioperative Antibiotikaprophylaxe sollte grundsätzlich nie länger als 24 Stunden gegeben werden, eine Ausnahme sind komplexe herzchirurgische Eingriffe (bis zu 48 Stunden, ungelöste Frage) (EDWARDS et al., 2006; KATO et al., 2007; WACHA et al., 2010). Bei einigen Operationen wird das Sternum des Patienten nicht primär verschlossen (open chest postoperatively, deutsch: offene Brustoperation), sondern es wird ein Platzhalter, z. B. in Form eines Dacron®-Patches, eingebracht. Nach Mehta et al. sind dies etwa 5% aller Patienten (MEHTA et al., 2000).

Eine über drei Einzelgaben (über 24 Stunden) hinausgehende „Prophylaxe“ ist als Therapie und nicht als Prophylaxe zu bewerten. Eine solche Therapie kann notwendig werden, wenn Infektionsherde operativ nicht vollständig entfernt werden können (z. B. bei einer Appendix- oder Divertikel-Perforation) und ein anhaltend hohes Infektionsrisiko für einen Patienten besteht (AWMF, 2012).

2.2. Probleme bei der Implementierung von evidenzbasierten Standards für die PAP

Kürzlich publizierte Artikel zeigen zahlreiche Probleme auf, die bei der Umsetzung von evidenzbasierten Standards für eine PAP bei kinderchirurgischen Patienten auftreten (CIOFI DEGLI ATTI et al., 2015; HAWKINS et al., 2013; HING et al., 2005; KLINGER et al., 2015; RANGEL et al., 2011). Die retrospektive Analyse von Rangel et al. zeigt, dass die PAP in der Kinderchirurgie nicht immer bei der richtigen Indikation eingesetzt wird (RANGEL et al., 2011). Darüber hinaus wird die Antibiotikaphylaxe häufig nicht in der richtigen Dosierung oder zum richtigen Zeitpunkt und häufig länger als 24 Stunden eingesetzt (CIOFI DEGLI ATTI et al., 2008; VERSPORTEN et al., 2013). Die letzte Aufzählung (mehr als 24 Stunden) entspricht einer Antibiotikatherapie und sollte nur bei der richtigen Indikation durchgeführt werden. Das Risiko für Antibiotika-assoziierte Nebenwirkungen und die Entstehung von Resistenzen steigt durch eine prolongierte Antibiotikaphylaxe signifikant an, ohne dass sich die Rate postoperativer Wundinfektionen reduziert (MAIER et al., 2015).

Tabelle 3: Exemplarische Studienergebnisse zur Umsetzung der perioperativen Antibiotikaphylaxe

Erstautor	Klinger (KLINGER et al., 2015)	Ciofi degli Atti (CIOFI DEGLI ATTI et al., 2015)	Hawkins (HAWKINS et al., 2013)
Jahr	2015	2015	2013
Patienten (n)	247	206	100
Anzahl PAP (%)	239 (97)	166 (81)	100 (100)
Anzahl korrektes Antibiotikum* (%)	239 (97)	126 (61)	97 (97)
Anzahl korrekter Zeitpunkt* (%)	78 (32)	96 (47)	73 (73)
Anzahl korrekte Dosis* (%)	128 (52)	k. A.	77 (77)
Anzahl korrekte Dauer* (%)	79 (32)	33 (16)	k. A.
Anzahl Einhaltung aller Einzelelemente des PAP Standards (%)	16 (6,5)	17 (8,3)	48 (48)

*Diese Kategorien beziehen sich auf die von der jeweiligen Studie festgelegten Empfehlungen.

Die aktuellen Studienergebnisse (siehe Tabelle 3) zeigen, dass die meisten Kinder zwar eine PAP erhalten, diese aber oftmals nicht alle festgelegten Standardempfehlungen erfüllt. Der häufigste Grund für die niedrige Compliance (bezogen auf alle möglichen Fehlerquellen) liegt

in der zu langen *Dauer* der PAP, was auch schon vorherige Untersuchungen gezeigt haben (HING et al., 2005; VERSPORTEN et al., 2013).

In der pädiatrischen Herzchirurgie gehören Empfehlungen zur PAP zum klinischen Standard. Die Problematik liegt hier in der breiten Variation bzgl. Auswahl und Dauer der PAP, aber auch in der Uneinheitlichkeit zwischen den einzelnen nationalen Empfehlungen und der derzeitigen Praxis, was das medizinische Behandlungsteam vor zahlreiche Hindernisse stellt (KNODERER et al., 2008). Diese Untersuchungen zeigen, dass die PAP ein wichtiges Element in der antimikrobiellen Strategie von kinderchirurgischen Patienten ist und standardisierte Empfehlungen zur PAP entwickelt werden müssen (GERBER et al., 2013; KRONMAN et al., 2015; SMITH et al., 2015). Des Weiteren bedürfen solche Leitlinien einer gezielten und strukturierten Implementierung in der klinischen Praxis.

2.3. Paed-IC-Projekt

Das Paed-IC-Projekt ist ein Forschungsprojekt, das vom Bundesministerium für Gesundheit unterstützt wird und im September 2012 in den teilnehmenden Kliniken initiiert wurde. An diesem Projekt nehmen 11 deutsche Zentren für Kinderheilkunde und Jugendmedizin teil. Ziel des Paed-IC-Projektes ist die Einführung von infektiologischen und krankenhaushygienischen Qualitätsmanagementteams vor Ort. Deren Aufgaben sind die Einführung von Standards für die Diagnostik und Therapie von Infektionen (Antibiotic Stewardship) und die Umsetzung von krankenhaushygienischen Präventivmaßnahmen. Ein weiterer thematischer Schwerpunkt ist die Unterstützung des Behandlungsteams im Umgang mit Patienten, die mit multiresistenten Infektionserregern kolonisiert oder infiziert sind (Surveillance und Kontrolle der nosokomialen Transmission) (SIMON et al., 2013c). In deutschen Zentren der Maximalversorgung fehlen für die Einführung von Antibiotic Stewardship Programmen (ABS) in der Pädiatrie:

- Ärzte mit der Zusatzweiterbildung Infektiologie.
- Klinische Pharmakologen mit pädiatrischen Spezialwissen, insbesondere im Bereich des gezielten Einsatzes von Antiinfektiva bei Kindern unterschiedlicher Altersgruppen.
- Software zur patienten- und fallbezogenen, elektronischen Dokumentation des Einsatzes von Antiinfektiva.

In vielen deutschen Kliniken sind patientenbezogene, mikrobiologische Befunde und abteilungsbezogene Erreger- und Resistenzstatistiken (nach §23 des Infektionsschutzgesetzes, IfSG) noch nicht elektronisch abrufbar. Die meisten Studien und Empfehlungen zum Einsatz von ABS in der Pädiatrie stammen aus U.S.-amerikanischen Behandlungszentren, die in dieser Hinsicht etwa 10 Jahre Entwicklungsvorsprung haben

(DELLIT et al., 2007; HERSH et al., 2015). Leitlinien von deutschen pädiatrischen Fachgesellschaften zu strukturell-organisatorischen, inhaltlichen und personellen Voraussetzungen für ABS-Programme in deutschen Kinderkliniken fehlen. Daher können ABS-Initiativen in deutschen Kinderkliniken nicht aus der Perspektive U.S.-amerikanischer Veröffentlichungen und Leitlinien zu diesem Thema entwickelt und eingeführt werden. Vor dem Hintergrund der begrenzten Ressourcen und der Behandlungssituation ist es vor allem nötig, in deutschen Kinderkliniken eigene Konzepte zu entwickeln. In den letzten Jahren wurden auch an deutschen Kinderkliniken vermehrt Infektionen durch Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MRE) nachgewiesen (VON BAUM et al., 2011; WENDT et al., 2012). Diese spielen vor allem in Hochrisikobereichen (z. B. der neonatologischen und pädiatrischen Intensivmedizin, Kinderchirurgie und –onkologie) eine zunehmende Rolle (EXNER, 2012; GEFFERS et al., 2009; HEINRICH et al., 2011; HERMES et al., 2011; STAUCH, 2011). Das Paed-IC-Projekt stellt sich diesen Herausforderungen. Es führt die Themen Antibiotic Stewardship, Infektionssurveillance und Infektionsprävention zusammen. Die zentrale Arbeitshypothese ist, dass es auch deutschen Kinderkliniken der Maximalversorgung möglich ist, Paed-IC-Teams einzuführen. Diese sollen sich für die konkreten Umsetzungen der KRINKO-Empfehlungen (Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut) vor Ort einsetzen und diese ggf. an die spezielle Situation in der Pädiatrie anpassen. Auch soll das Paed-IC-Team Standards für das Screening, das krankenhaushygienische Management und die Therapie von pädiatrischen Patienten entwickeln und einführen, die mit MRE infiziert oder kolonisiert sind. Das Projekt ist auf 3 Jahre angelegt und wurde im Juli 2015 abgeschlossen (SIMON et al., 2013c).

Die PAP war beim Studientreffen am 18.10.2013 erstmals ein Schwerpunktthema der Diskussion unter den beteiligten pädiatrischen Klinikern und Infektiologen. Aus dieser Diskussion im Paed-IC-Projekt ist inzwischen ein Entwurf für eine Standardempfehlung zur PAP im Kindesalter hervorgegangen, die koordiniert von der DGPI (Beschluss des Vorstandes vom 23.04.2015) mit anderen pädiatrischen und chirurgischen Fachgesellschaften abgestimmt werden soll (Koordinator: Prof. Dr. Johannes Hübner vom Haunerschen Kinderspital, München).

3. Material und Methoden

3.1. Planung

Das interne Qualitätsmanagement-Audit (QM-Audit) am UKS wurde im Rahmen des Paed-IC-Projektes durchgeführt. Das Projekt wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KK05), Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie) sowie der Kinderchirurgie und der Neurochirurgie am UKS als monozentrisches QM-Audit umgesetzt. Anfang des Jahres 2014 konzipierten die Kinderonkologen interdisziplinär mit den Chirurgen der jeweiligen Fachdisziplinen und den Intensivmedizinern gemeinsame Standards zur PAP bei kinderonkologischen operativen Eingriffen.

Ende Januar 2014 fand ein einstündiger Vortrag zum Thema perioperative Antibiotikaphylaxe in der wöchentlichen internen ärztlichen Fortbildung der Kinderklinik Homburg statt. In dieser Fortbildung wurden den Ärzten von Prof. Dr. med. Arne Simon (Pädiatrischer Onkologe und Hämatologe, Pädiatrischer Infektiologe) grundlegende Prinzipien der PAP und aktuelle Leitlinien vermittelt. Nach der Veranstaltung wurden die Vortragsfolien ins Intranet der UKS gestellt und allen Ärzten per E-Mail zugeschickt.

In der klinischen Routine stellte sich in Bezug auf das Vorgehen zur PAP bei Implantation dauerhafter zentraler Gefäßkatheter (vom Typ Broviac oder Port) heraus, dass aus Gründen der Praktikabilität komplexe mehrzeilige Algorithmen (z. B. PAP abhängig von der präoperativen Granulozytenzahl des Patienten) durch einfache umsetzbare Standards (z. B. PAP unabhängig von der präoperativen Granulozytenzahl des Patienten) ersetzt werden mussten. Hierbei wurde innerhalb des kinderonkologischen Ärzteteams ein Kompromiss in Bezug auf die Anzahl der Einzelgaben vereinbart. Die vom Infektiologen des Teams favorisierte präoperative Einmalgabe wurde auf 3 Einzelgaben in 24 Stunden erweitert, weil dies den anderen Kinderonkologen sicherer erschien.

Die Studienlage hierzu lässt bisher keine eindeutige evidenzbasierte Festlegung zu (SIMON et al., 2013a), weshalb sich die derzeit gängige Praxis in den Zentren der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) deutlich unterscheidet (SIMON et al., 2013b).

3.2. Standard Operating Procedure

Das Konsensus-Dokument zur PAP bei kinderonkologischen chirurgischen Eingriffen wurde Mitte Juli 2014 als Standard Operating Procedure (SOP) definiert (siehe Anhang 1: SOP No. KK05-014). Dieses wurde den Ärzten für das praktische Vorgehen in der klinischen Routine

zur Verfügung gestellt. Nach dem chirurgischen Fachgebiet (Neurochirurgie, Urologie, Kinderchirurgie) wurden Wahl und Dosis des Antibiotikums sowie Zeitpunkt und Dauer der Applikation festgelegt. Tabelle 4 stellt nur die festgelegten Standards für kinder- (ausschließlich Broviac- und Port-Implantation) und neurochirurgische Interventionen dar, da diese in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht werden.

Die PAP wurde von den Kinderonkologen am Vortag der Operation für den Patienten verordnet (Eintrag in die elektronische Plantafel im SAP-Patientenverwaltungsprogramm und im Detail auf dem individuellen Anordnungsbogen des Patienten). Diese Anordnung listet alle Supportivmedikamente des Patienten auf. Die Ampulle mit dem verordneten Antibiotikum wurde in der Regel mit in den Operationssaal gegeben, weil der genaue zeitliche Ablauf von der Abholung des Patienten auf Station KK05 (Kinderonkologie) nicht kalkulierbar war. Verabreicht wurde es vom Anästhesiepersonal unmittelbar vor der Operation (während oder nach der Einleitung der Narkose). Daher lag die finale Entscheidung bzgl. der Auswahl und der Dosis des Antibiotikums zur PAP bei dem behandelnden Anästhesisten.

Die kinder-onkologische Station ist in einem anderen Gebäude als die kinder- und neurochirurgischen Operationssäle. Die Patienten wurden für ihre Operation in die jeweiligen Operationssäle transportiert und anschließend wieder auf die kinder-onkologische Station gebracht. Falls die Patienten postoperativ eine intensivmedizinische Überwachung benötigten, wurden sie aus dem Aufwachraum auf die Kinderintensivstation (KK01) verlegt, die sich im gleichen Gebäude wie die Kinderonkologie befindet. Zur exakten Überprüfung dieses außerhalb der Kinderklinik stattfindenden Ablaufes wurden im Rahmen des Audits die Anästhesieprotokolle ausgewertet.

Tabelle 4: Auszug der Standards zur perioperativen Antibiotikaprohylaxe des UKS

Eingriff	Antibiotikum und Einzeldosis	Durchführung und Dauer
Neurochirurgie	Cefuroxim oder Ampicillin-Sulbactam (2:1) 50mg/kg ² , max. 1,5g (≥30kg) intravenös	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotikum in einer Einzeldosis als Kurzinfusion über 30 Minuten in den letzten 60 Minuten vor Hautschnitt. • Bei Operationen, die länger als 4 Stunden dauern, sollte wegen der längeren Halbwertszeit Cefuroxim verwendet werden. • Eine zweite intraoperative Dosis ist bei Ampicillin-Sulbactam nach 2 Stunden und bei Cefuroxim nach 4 Stunden erforderlich. • Die AB-Prophylaxe wird auf insgesamt 3 Gaben in 24 Stunden (alle 8 Stunden)

Eingriff	Antibiotikum und Einzeldosis	Durchführung und Dauer
		ausgedehnt, wenn intraoperativ <u>Fremdmaterial</u> eingebracht wird. ¹
Kinderchirurgie Broviac Implantation, Port Implantation	Cefuroxim oder Ampicillin-Sulbactam (2:1) 50mg/kg, max. 1,5g (≥ 30kg) intravenös	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotikum als Kurzinfusion über 30 Minuten in den letzten 60 Minuten vor Hautschnitt plus 2 weitere Gaben postoperativ. • Patient erhält insgesamt 3 Gaben in 24 Stunden (alle 8 Stunden) unabhängig von der aktuellen Granulozytenzahl.

¹Unter Fremdmaterial versteht man einen Fremdkörper, der einem Patienten während einer Operation für eine bestimmte Dauer eingesetzt wird (z. B. ventrikuloperitonealer Shunt, Rickham- bzw. Ommaya-Reservoir oder auch Fremdmaterial im Rahmen einer Tumor-Operation).

²Die Berechnung der Dosis (in mg/kg) erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht.

Die hier vorgelegte Dissertation untersuchte das praktische Vorgehen der PAP bei neuro- und kinderchirurgischen Eingriffen. In der Kinderchirurgie wurden ausschließlich die Broviac- und Port-Implantation überprüft.

Voraussetzungen:

1. Das Ziel der PAP ist die Vermeidung von frühpostoperativ auftretenden Wundinfektionen.
2. Die Frage, ob der Patient postoperativ Drainagen oder z. B. einen zentralen Venenkatheter hat, spielt hierbei keine Rolle (keine „Antibiotikaprophylaxe bis alle Drainagen gezogen sind“).
3. Von diesen Schemata kann im Einzelfall aus individueller medizinischer Indikation abgewichen werden (z. B. bei einem Patienten, der mit MRE kolonisiert ist). Dann sollte der Grund für die Abweichung in der Patientenkurve dokumentiert werden.
4. Bei Patienten, die mit MRE kolonisiert sind, ist die Auswahl des geeigneten Antibiotikums zur PAP eine Einzelfallentscheidung.
5. Patienten, die aus anderen Gründen eine intravenöse Antibiotikatherapie erhalten (z. B. mit Piperacillin-Tazobactam oder Meropenem), benötigen keine zusätzliche PAP, solange diese nicht mit MRE (wie z. B. MRSA) kolonisiert sind.

Im November 2014 wurden die Ärzte der Kinderklinik durch Prof. Simon nochmal per E-Mail an die SOP zur PAP, insbesondere die PAP bei neurochirurgischen Eingriffen, erinnert, weil die bis dahin vorliegenden Auswertungen weiterhin Abweichungen vom Standard ergaben. In dieser E-Mail wurde auf distinkte Probleme bei der Umsetzung hingewiesen (z. B. zu lange Dauer, falsche Auswahl des Antibiotikums) und weiterführende Literatur zum Thema

zur Verfügung gestellt. Auch in der Mittagsbesprechung der Ärzte wurde von Prof. Simon wiederholt auf diese Problematik und auf den verfügbaren Standard hingewiesen.

3.3. Patientenauswahl

In dem QM-Audit wurden alle Patienten mit einer onkologischen Erkrankung im Alter von 0 bis einschließlich 18 Jahren aufgenommen, die neuro- und / oder kinderchirurgisch (ausschließlich Broviac- und Port-Implantation) am UKS operiert wurden.

3.4. Stichprobenbeschreibung

In dem internen QM-Audit wurden 108 Patienten mit insgesamt 150 Fällen (operative Eingriffe mit gegebener Indikation für eine PAP) erfasst.

Das Audit gliederte sich in einen retro- und einen prospektiven Teil. In die retrospektive Beobachtungsgruppe wurden alle Operationen mit gegebener PAP Indikation (Broviac- oder Port Implantation oder neurochirurgische Eingriffe) aufgenommen, die zwischen dem 1. Januar 2012 und dem 31. März 2014 stattfanden. Der prospektive Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 1. April 2014 bis einschließlich 31. März 2015.

3.5. Datengewinnung und -aufnahme

Die Patienten wurden zum einen mithilfe des Patientenaufnahmebuches der kideronkologischen Klinik der UKS und zum anderen durch das hausinterne Softwareprogramm SAP™ (Systeme, Anwendungen, Produkte) identifiziert und eingeschlossen. Anhand des SAP-Programms wurden insbesondere diejenigen Teilnehmer erfasst, die mehrmals operiert wurden, da diese nur zu Beginn der Klinikaufnahme in das Patientenbuch eingetragen wurden. Die patientenbezogenen Daten wurden anhand der Krankenakten, Pflege- und Operationsberichte, Anästhesieprotokolle, Laborwerte und mikrobiologischen Analysen mithilfe eines einheitlichen Dokumentationsbogens (Case Report Form; CRF) erfasst. Mit dem Programm Microsoft Excel® für Macintosh 2011 Version 14.4.8 erfolgte die Datenaufnahme. Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert.

3.6. Erhebungsinstrument Case Report Form

Für die Evaluation der PAP wurde vor Beginn des QM-Audits ein einheitlicher Dokumentationsbogen (Case Report Form, CRF) entworfen. Es wurde jeweils eine Papierversion des CRF für neuro- und kinderchirurgische Eingriffe entwickelt (siehe Anhang

2: CRF – CVAD Implantation und Anhang 3: CRF – Neurochirurgische Eingriffe). Die CRF fragt alle Untersuchungsdaten eines Patienten ab. Bei der Erstellung der Erhebungsbögen wurde darauf geachtet, dass die Einträge (z. B. durch die Vorgabe von geschlossenen Abfragen mit Ankreuzoptionen und vorformatierten Nummernfeldern) strukturiert und einheitlich erfolgen konnten. Es wurde sichergestellt, dass die dokumentierten Daten vollständig und untereinander vergleichbar sind.

Jeder Patient und Fall erhielt eine individuelle Identifikationsnummer zur späteren anonymisierten Datenerfassung. Diese probandenbezogenen Daten wurden mithilfe des Programms Microsoft Excel® für Macintosh 2011 Version 14.4.8 und später in dem Programm IBM SPSS® Statistics Version 21 gespeichert und verwaltet. Die Zuordnung zu den Probandendaten und der Zugriff auf den Probandenpool waren nur den an dem Audit beteiligten Ärzten und wissenschaftlichen Mitarbeitern möglich.

Die Patienten wurden mithilfe des Operationstages in die retro- oder prospektive Beobachtungsgruppe eingeteilt (siehe Kapitel 3.4). Der Erhebungsbogen erfragte z. B. die demographischen Daten (z. B. Alter, Geschlecht, Körpergewicht), die Grunderkrankung, die medizinische Vorgeschichte (z. B. präoperative Chemotherapie oder Granulozytopenie), weitere Aspekte zur Operation (Art der Operation z. B. Broviac oder Port Implantation), postoperative Komplikationen sowie unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der PAP (z. B. Hautauschlag, Antibiotika-assoziierte Diarrhö). Weiterhin wurden die Durchführung und Beurteilung der PAP (z. B. das verordnete Antibiotikum, Zeitpunkt, Dosierung und Dauer der PAP) sowie ggf. postoperative Wundinfektionen erfasst.

Die Surveillance von SSI wurde in den ersten 30 Tagen nach jeder Operation nach Standarddefinitionen der Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, USA) untersucht (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2013).

Patienten, die aus anderen Gründen eine intravenöse Antibiotikatherapie erhielten, benötigten keine zusätzliche PAP und wurden in der Beurteilung der PAP ausgeschlossen. Bei der epikritischen Beurteilung der Effektivität der Intervention wurden die Ergebnisse der beiden Beobachtungszeiträume verglichen.

3.7. Fragestellungen

Die hier vorgelegte Untersuchung entspricht in ihrem prospektiven Anteil einem Projekt der Qualitätssicherung im Sinne eines Plan-Do-Check-Act-Zyklus (PDCA-Zyklus; Planen – Durchführen – Überprüfen – Weiterentwickeln) (KIM et al., 2006; KIM et al., 2009). Sie untersucht die konkrete Umsetzung eines infektiologischen Standards zur PAP am Beispiel bestimmter Eingriffe in der Kinderonkologie (Implantation von Broviac oder Port Kathetern, neurochirurgische Operationen).

Veränderungen im Vergleich der beiden Beobachtungszeiträume betreffen die Auswahl des Antibiotikums, die Dosierung und die Anzahl der Einzelgaben (Dauer der PAP). Im prospektiven Teil soll zudem der Anteil der Fälle identifiziert werden, bei dem vom vereinbarten Standard abgewichen wurde. Eine umfassende und nachhaltige Implementierung von klinischen Standards wird angenommen, wenn in weniger als 6 von 100 Fällen der Standard bei geeigneten Patienten zur Anwendung kommt (RESAR, 2006).

3.8. Ethische Aspekte

Die hier folgenden Ausführungen waren am 13.11.2014 Gegenstand eines informellen Austausches zwischen dem Studienleiter der Paed-IC-Studie (Prof. Dr. Arne Simon, Oberarzt der Kinderonkologie am UKS), Prof. Dr. Norbert Graf (Direktor der Kinderonkologie am UKS) und den Mitgliedern der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes. Das Treffen fand auf Einladung des stellvertretenden Vorsitzenden der genannten Kommission (Prof. Dr. Hoffmann) statt.

Über die folgenden Aussagen bestand Einigkeit zwischen den Teilnehmern:

- QM im Gesundheitswesen (engl. quality improvement in health care) umfasst eine Form des experimentellen Lernens in der klinischen Praxis, bei der die kontinuierliche Entwicklung und Verbesserung von Standards und Arbeitsabläufen als zentralen Bestandteil jeglicher medizinischen Tätigkeit angesehen wird (PRONOVOST et al., 2008; RESAR, 2006).
- Geeignete QM-Projekte setzen hierzu gezielt Maßnahmen ein, von denen nach sorgfältiger Prüfung und Bewertung des verfügbaren Wissens eine relevante Verbesserung der Versorgungsqualität erwartet werden kann sowie die mit einem möglichst geringen personellen und zeitlichen Aufwand evaluiert werden können (über gut definierte und möglichst objektive Zielparameter).

Das grundlegende Interesse der Patienten, die bestmögliche Behandlung zu erhalten, impliziert das Einverständnis mit Initiativen, die auf eine systematische Verbesserung der Versorgungsqualität und -sicherheit abzielen (LYNN et al., 2007; TAYLOR et al., 2010).

Aus verschiedensten Gründen werden schriftlich vereinbarte klinische Standards und interne Leitlinien auch bei guter wissenschaftlicher Evidenz für die empfohlenen Maßnahmen und auch nach einer sehr aufwendigen interdisziplinärer Entwicklung häufig nicht umgesetzt. Aus der Perspektive der Patienten ist es – in Bezug auf die Behandlungsqualität und die Patientensicherheit - nicht entscheidend, wie etwas (nach Leitlinie) gemacht werden sollte, sondern wie es tatsächlich gemacht wird. Daher müssen die klinischen und administrativen

Verantwortlichen, die Umsetzung von Standards und Leitlinien im klinischen Alltag evaluieren (retrospektives oder prospektives Audit).

Wesentliche Merkmale von QM-Aktivitäten sind:

- Sie beziehen sich auf vorhandene Standards der medizinischen Versorgung und nutzen lediglich Daten, die in der klinischen Routine dokumentiert werden.
- Sie beinhalten keine spezifische Intervention, von der ein klinisch-relevantes zusätzliches Risiko für die Sicherheit der Patienten ausgeht.
- Der Schutz persönlicher Daten und der Privatsphäre der Patienten ist gewährleistet.
- Die Datenakquise beinhaltet notwendigerweise die detaillierte Analyse von Einzelfällen. Die finale Datenauswertung erfolgt anonymisiert.

Das primäre Ziel der Aktivität ist die Überprüfung und Verbesserung der medizinischen Versorgungsqualität und -sicherheit in der teilnehmenden Institution (KIM et al., 2006; KIM et al., 2009). Ein aussagekräftiges QM-Audit ist nur möglich, wenn alle Patienten oder eine repräsentative Stichprobe aller Patienten (Daten zu klinischen Behandlungssituationen eines bestimmten Beobachtungszeitraumes) in die Analyse aufgenommen werden können. Die Ablehnung der ‚Teilnahme‘ durch Patienten (durch Sorgeberechtigte) würde die Aussagekraft der Daten infrage stellen (Selektions- und Reporting-Bias). Im Unterschied zu klinischer Forschung bedarf es für die Durchführung gezielter und umschriebener QM-Projekte keines informierten Einverständnisses der Patienten oder ihrer Sorgeberechtigten und auch keines Ethikvotums.

3.9. Statistische Auswertung

Eine Powerkalkulation im Vorfeld des Audits wurde bewusst nicht durchgeführt, weil im retrospektiven Beobachtungszeitraum die Wundinfektionsrate sehr niedrig war. Insofern war eine weitere Reduktion der SSI-Rate kein sinnvoller Zielparameter und auch nicht das primäre Anliegen dieser Untersuchung. Es gab vor der Einführung des neuen internen Standards kein vergleichbares Dokument, so dass für die retrospektive Beobachtungsphase zur Beschreibung des Ist-Zustandes kein Standardvorgehen definiert war.

Die statistische Bearbeitung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 21. Die Datenanalyse geschah quantitativ. Zur deskriptiven Beschreibung der Daten wurden die relative Häufigkeit, der Median (mittleres Quartil) sowie das erste Quartil (Q_1 , $Q_{,25}$) und das dritte Quartil (Q_3 , $Q_{,75}$) berechnet. Der *Chi-Quadrat Test nach Pearson* und der *exakte Test nach Fisher* (2x2 Tabelle) untersuchte die gruppierten metrischen Variablen nach statistisch signifikanten Unterschieden zwischen der retrospektiven und der prospektiven Gruppe. Sobald die erwartete Häufigkeit in einer oder mehr Zelle(n) kleiner 5 war, wurde der *exakte Test nach Fisher* anstatt des *Chi-Quadrat Tests* verwendet.

Grundsätzlich wurden nur 2-seitige Signifikanzen verwendet, wobei die exakte der asymptotischen vorgezogen wurde. Sobald eine Tabelle aus mehr als vier Feldern bestand, fand der *exakte Test nach Fisher-Freeman-Halton* (Erweiterung des *exakten Test nach Fisher*; R x C Tabelle) Anwendung. Der *Mann-Whitney U-Test* (nicht-parametrischer Test) wertete die stetigen metrischen Variablen aus. Für die statistische Signifikanz wurde ein p-Wert von kleiner 0,05 angenommen. Durch das multiple Testen in derselben Stichprobe kann es zum Fehler erster Art (alpha-Fehler, Signifikanzniveau) kommen. Daher wurden die p-Werte nach der *Bonferroni-Holm-Prozedur* (HOLM, 1979), mithilfe der Programmiersprache für statistisches Rechnen *R*, adjustiert. Diese Arbeit stellt die p-Werte (p) und die adjustierten p-Werte (p^{HO}) dar.

4. Ergebnisse

Die Patienten bzw. die Fälle (Operationen mit PAP Indikation) wurden anhand des Operationsdatums in die retro- oder in die prospektive Evaluationsgruppe eingeteilt (siehe Kapitel 3.4 Stichprobenbeschreibung). 108 Patienten wurden mit insgesamt 150 Fällen erfasst. Die Ergebnisse der kinderchirurgischen und der neurochirurgischen Eingriffe werden getrennt dargestellt.

4.1. Broviac- und Port-Implantationen (Kinderchirurgie)

In der Kinderchirurgie wurden ausschließlich die Broviac- und Port-Implantationen evaluiert. Die Broviac- und Portkatheter werden in den einzelnen Abschnitten als dauerhafte implantierte zentralvenöse Zugänge (central venous access device, CVAD) zusammengefasst, da es in Bezug auf die PAP keinen Unterschied zwischen den beiden Systemen gab. In der Kinderchirurgie wurden retrospektiv 62 Patienten (69,7%) mit insgesamt 70 Fällen (72,2%) und prospektiv 27 Patienten (30,3%) mit insgesamt 27 Fällen (27,8%) analysiert. Die Differenz zwischen Patienten- und Fallzahlen ergab sich aus der unterschiedlichen Anzahl an Operationen der einzelnen Patienten. Einige Kinder erhielten mehrere Operationen zur Implantation eines CVAD, z. B. aufgrund eines Tumor-Rezidivs, Dysfunktion/Dislokation eines Katheters oder nach nicht elektiver Entfernung bei Verdacht auf einen vom CVAD ausgehende Infektion (siehe auch Tabelle 6). In der retrospektiven Gruppe operierten die Chirurgen 5 Patienten mehr als einmal. Davon wurde ein CVAD bei 3 Fällen zweimal und bei 2 Fällen dreimal implantiert. In der prospektiven Gruppe operierten die Chirurgen jeden Patienten nur einmal. Die folgenden Ergebnisse werden anhand der Fälle berechnet.

4.1.1. Indikation und Risikofaktoren

4.1.1.1. Patienteneigene Risikofaktoren

Zu den patienteneigenen Einfluss- bzw. Risikofaktoren zählen z. B. das Geschlecht, das Alter und die Grunderkrankung des Patienten.

In der Kinderchirurgie wurden bei insgesamt 47 weiblichen (48,6%) und 50 männlichen (51,5%) Fällen ein Broviac- oder Portkatheter implantiert. In der retrospektiven Gruppen operierten die Chirurgen 37 weibliche (53%) und 33 männliche (47%) Fälle. Prospektiv war bei 10 weiblichen (37%) und 17 männlichen (63%) Kindern ein CVAD implantiert worden. Die

Beobachtungsgruppen unterscheiden sich bezüglich des Geschlechts nicht signifikant (*Chi-Quadrat-Test*, $p = 0,162$, $p^{\text{HO}} = 1,000$)

Das Alter der Patienten am Operationstag wird anhand des Geburtsdatums und des Operationsdatums berechnet. Die Altersverteilung ist in Abhängigkeit der Evaluationsgruppe in absoluten Werten angegeben (siehe Abb. 2). Der Median lag retrospektiv bei 6,5 Jahren und prospektiv bei 8 Jahren. Der jüngste Patient war in der retrospektiven Gruppe 4 Tage und in der prospektiven Gruppe 18 Monate alt. Der älteste Patient war retrospektiv 17 Jahre und prospektiv 18 Jahre alt. Auch beim Alter gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Beobachtungsgruppen (*Mann-Whitney-U-Test*, $p = 0,288$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

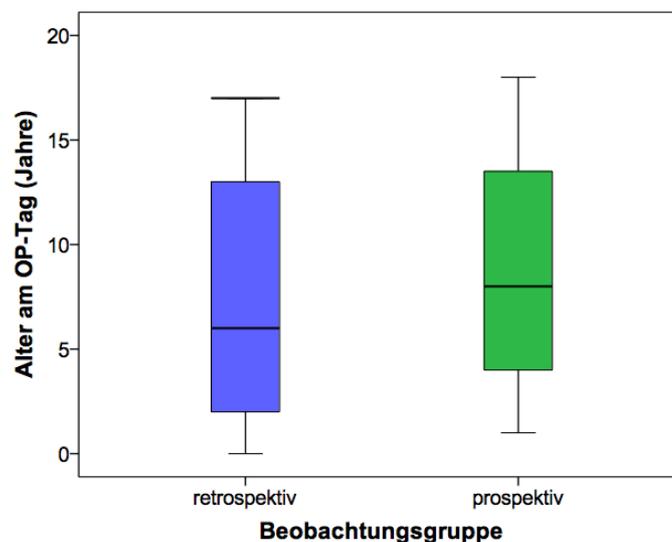


Abb. 2: Altersverteilung in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe – CVAD Implantation (absolute Anzahl)

Die Grunderkrankungen (erneut bezogen auf die Fälle) sind für beide Evaluationsgruppen in Tabelle 5 in Anzahl und prozentualem Anteil dargestellt. Die Erkrankungen wurden nach den Vorgaben der Oncoped Studie (AMMANN et al., 2015; SIMON et al., 2008) in Kategorien eingeteilt.

Die ALL war die häufigste Tumorerkrankung in der retrospektiven Gruppe mit 31,4% (n=22). Prospektiv waren solide Tumore außerhalb des ZNS mit 33,3% (n=9) die häufigste Grunderkrankung. Zu den soliden Tumoren außerhalb des ZNS gehören z. B. Nephro- und Hepatoblastome, Ewing- und Rhabdomyosarkome und Keimzelltumore.

Die zweithäufigste Grunderkrankung in der retrospektiven Gruppe waren solide Tumore außerhalb des ZNS mit 22,9% (n=16). Danach traten in absteigender Reihenfolge ZNS-Tumore (n=15), AML, Hodgkin Lymphome (HL) und Neuroblastome (jeweils n=4) sowie Non-Hodgkin Lymphome (NHL; n=3) auf. Zu den ZNS-Tumoren zählen z. B. embryonale Tumore (Medullo- und Ependymoblastom) und Tumore des neuroepithelialen Gewebes

(pilozytisches Astrozytom, Optikusgliom). Die kleinste Erkrankungsgruppe bildeten die myelodysplastischen und myeloproliferativen Syndrome mit 2,9% (n=2).

In der prospektiven Gruppe war die ALL mit 26% (n=7) die zweithäufigste Krankheit. Absteigend folgten ZNS-Tumore (n=5), NHL (n=4) sowie AML und HL (jeweils n=1). Prospektiv war kein Patient an einem Neuroblastom oder an einem MDS/MPS erkrankt. Auch in Bezug auf die Verteilung der Grunderkrankungen unterscheiden sich die beiden Beobachtungsgruppen nicht signifikant (*exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton*, $p = 0,580$, $p^{HO} = 1,000$).

Tabelle 5: Einteilung der Grunderkrankung in den beiden Evaluationsgruppen

Grunderkrankung	Retrospektive Gruppe		Prospektive Gruppe	
	n	%	n	%
ALL	22	31,4	7	26
AML	4	5,7	1	3,7
NHL	3	4,3	4	14,8
HL	4	5,7	1	3,7
Solider Tumor außerhalb des ZNS	16	22,9	9	33,3
ZNS-Tumor	15	21,4	5	18,5
Neuroblastom	4	5,7	0	0
MDS/MPS	2	2,9	0	0

ALL = Akute lymphatische Leukämie, AML = Akute myeloische Leukämie, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, HL = Hodgkin-Lymphom, ZNS-Tumor = Tumor des zentralen Nervensystems, MDS/MPS = Myelodysplastisches Syndrom/Myeloproliferatives Syndrom

Der Status der Grunderkrankung gibt an, ob es sich bei der Diagnose um eine Ersterkrankung oder ein Rezidiv handelt (siehe Abb. 3).

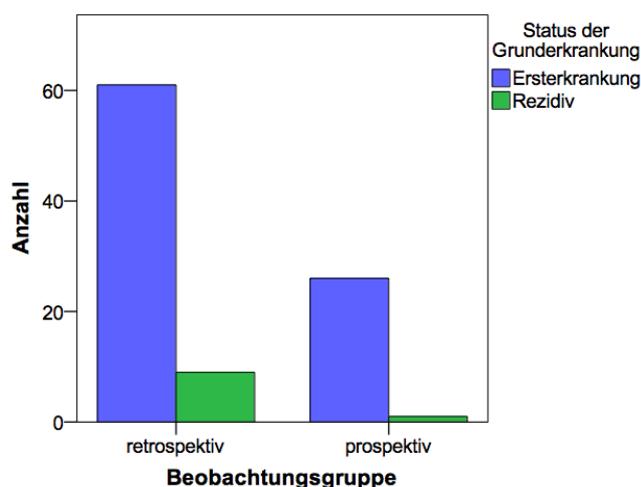


Abb. 3: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit des Status der Grunderkrankung (absolute Anzahl)

In der retrospektiven Gruppe (erneut bezogen auf die Fälle) lag in 9 Fällen (13%) ein Rezidiv der Grunderkrankung vor. In der prospektiven Evaluationsgruppe traf dies in einem Fall (3,7%) zu (*exakter Test nach Fisher*, $p = 0,275$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

Bezogen auf alle Fälle bestand neben der onkologischen Grunderkrankung bei 21 Fällen (21,6%) zusätzlich eine (n=17) oder mehrere (n=4) weitere Erkrankungen (Komorbiditäten). Abbildung 4 zeigt die Beobachtungsgruppen in Abhängigkeit von der Komorbidität. Sowohl in Bezug auf die retrospektiv (n=54; 77%) als auch auf die prospektiv evaluierten Fälle (n=22; 82%) bestand bei den meisten Kindern und Jugendlichen keine weitere Grunderkrankung. In der retrospektiven Gruppe waren vorbestehende Erkrankungen einzelner Organe (z.B. Herz, Lunge, Nieren) am häufigsten (n=11). Danach traten in absteigender Reihenfolge genetisch bedingte Fehlbildungen und Syndrome (n=7), Stoffwechselerkrankungen (n=2) sowie Gefäßerkrankungen und Erkrankungen des Bewegungsapparates (jeweils n=1) auf. Prospektiv hatten zwei Fälle eine genetisch bedingte Fehlbildung oder ein Syndrom. Jeweils ein Fall hatte zusätzlich eine Organerkrankung, Adipositas oder ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung). Hinsichtlich der Komorbidität gab es auch hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den Fällen der beiden Evaluationszeiträume (*Chi-Quadrat-Test*, $p = 0,786$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

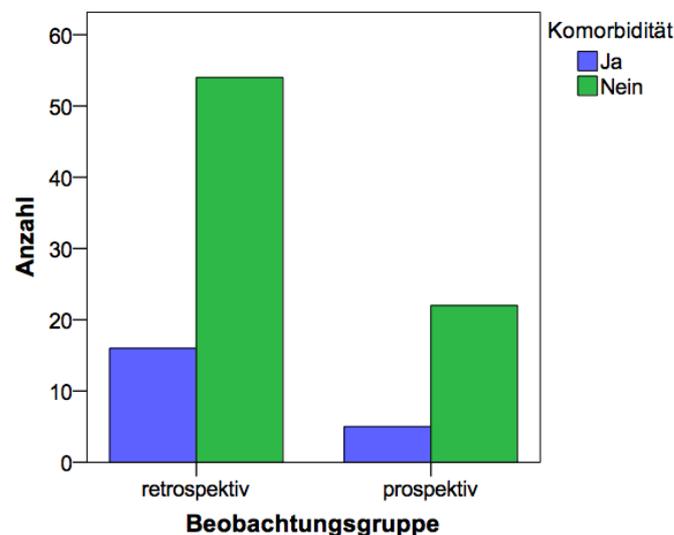


Abb. 4: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Komorbidität – CVAD Implantation
(absolute Anzahl)

In Bezug auf die patienteneigenen Risikofaktoren Geschlecht, Alter, Grunderkrankung und Komorbidität zeigte sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Beobachtungszeiträumen.

4.1.1.2. Präoperative Risikofaktoren

Das individuelle Infektionsrisiko der Patienten kann neben den patienteneigenen Faktoren anhand weiterer präoperativer Risikofaktoren beurteilt werden. Zu diesen zählen z. B. die Art des chirurgischen Eingriffs, die präoperative Chemotherapie sowie die perioperative Granulozytopenie. In Abbildung 5 sind die Beobachtungsgruppen in Abhängigkeit des zentralen Venenkatheters vom Typ Broviac und Port dargestellt.

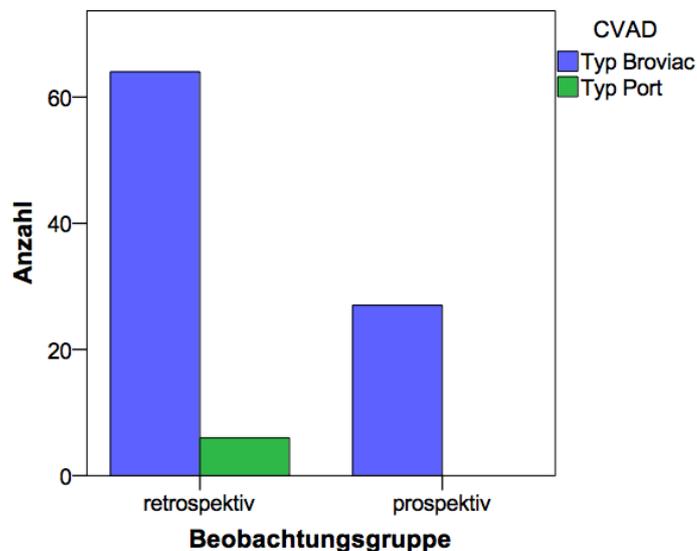


Abb. 5: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit des CVAD-Typ (absolute Anzahl)

In der retrospektiven Gruppe wurden 64 CVAD vom Typ Broviac (91,4%) und 6 CVAD vom Typ Port (8,6%) implantiert. Prospektiv war allen Fällen ein Broviac implantiert worden (kein signifikanter Unterschied zwischen den Evaluationsgruppen; *exakter Test nach Fisher*, $p = 0,182$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

Beim CVAD wurde zudem zwischen dem ersten CVAD oder einer weiteren konsekutiven CVAD-Implantation bei denselben Patienten unterschieden. Retrospektiv bekamen 85,7% der Fälle ($n=60$) den ersten und 14,3% ($n=10$) einen weiteren Katheter implantiert. In der prospektiven Gruppe war bei 96,3% ($n=26$) der erste und bei einem Fall (3,7%) ein weiterer zentraler Venenkatheter angelegt worden (*exakter Test nach Fisher*, $p = 0,281$, $p^{\text{HO}} = 1,000$). Diejenigen Fälle, die bereits vor dem Beobachtungszeitraum des QM-Audits ihren ersten CVAD erhalten haben und hier einen weiteren Katheter benötigten, zählen zu der Kategorie *weiterer CVAD* (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Gründe für die Implantation eines weiteren CVAD

Beobachtungs- gruppe	CVAD (OP- Datum)	Erkrankung	Alter am 1. OP- Tag	Kommentar
Retrospektiv	30.12.13 24.03.14	ALL	16 Jahre	Implantation eines weiteren Broviac-Katheters bei ALL-Rezidiv Explantation des Broviac-Katheters wegen Dislokation, Implantation eines neuen Broviac-Katheters zur Fortführung der Therapie
Retrospektiv	13.07.12	ALL	11 Jahre	Implantation eines weiteren Broviac-Katheters bei ALL-Rezidiv
Retrospektiv	04.02.13	ZNS-Tumor	2 Jahre	Explantation des ersten Broviac-Katheters wegen Dysfunktion, Implantation eines Port-Katheters zur Fortführung der Therapie
Retrospektiv	25.02.13 11.06.13 13.12.13 15.04.15	ALL	8 Jahre	Implantation eines weiteren Broviac-Katheters bei ALL-Rezidiv Explantation des Broviac-Katheters bei Verdacht auf eine Katheterinfektion Implantation eines weiteren Broviac-Katheters bei ALL-Rezidiv Therapieende und Explantation eines Broviac-Katheters nach positiven Blutkulturen (entnommen aus dem CVAD)
Retrospektiv	06.01.14 27.01.14	Neuroblastom	4 Jahre	Explantation des ersten Broviac-Katheters wegen einer Infektion an der Eintrittsstelle des Katheters Implantation eines weiteren Broviac-Katheters zur Fortführung der Therapie
Retrospektiv	03.12.12	ZNS-Tumor	13 Jahre	Implantation eines weiteren Broviac-Katheters bei Tumor-Rezidiv
Retrospektiv	21.08.13 18.11.13	ALL	9 Monate	Explantation des ersten Broviac-Katheters wegen spontaner Extraktion und Implantation eines neuen Broviac-Katheters zur Fortführung der Therapie Ruptur des Broviac-Katheters,

Beobachtungsgruppe	CVAD (OP-Datum)	Erkrankung	Alter am 1. OP-Tag	Kommentar
Prospektiv	07.03.14 03.09.14			notfallmäßiger Wechsel Therapieende und Explantation des Broviac-Katheters Implantation eines weiteren Broviac-Katheters bei ALL-Rezidiv

In Abbildung 6 ist dargestellt, ob die Patienten präoperativ (vor Implantation des CVAD) eine Chemotherapie erhalten haben. In der retrospektiven Gruppe wurde die Chemotherapie in 37 Fällen (52,9%) schon vor der Implantation des zentralen Venenkatheters eingeleitet. In der prospektiv evaluierten Gruppe erhielten 12 Fälle (44,4%) eine Chemotherapie vor der CVAD Implantation (*Chi-Quadrat-Test*, $p = 0,503$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

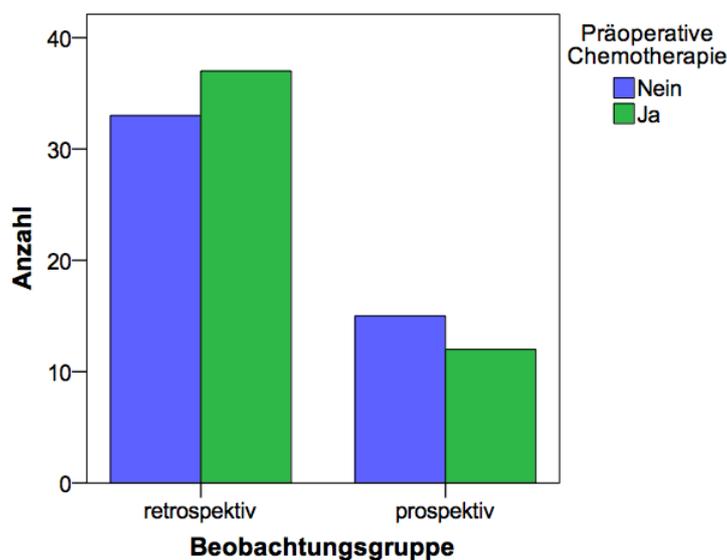


Abb. 6: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der präoperativen Chemotherapie – CVAD Implantation (absolute Anzahl)

Eine präoperative Granulozytopenie lag insgesamt bei 15 Kindern (15,5% aller Fälle) vor (retrospektiv $n=11$, 73,3% und prospektiv $n= 4$, 26,7%; siehe Abb. 7). Umgekehrt bedeutet dies, dass die Granulozytenzahl bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle im Normbereich lag oder zumindest nicht unter $0,5 \times 10^9/L$ vermindert war⁴ (retrospektiv $n=59$, 72% und prospektiv $n= 23$, 28%). Der Anteil der Fälle mit präoperativer Granulozytopenie unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Evaluationszeiträumen (*exakter Test nach Fisher*, p und $p^{\text{HO}} = 1,000$).

⁴ Oder Leukozytenzahl $<1 \times 10^9/L$ und kein Differentialblutbild vorhanden.

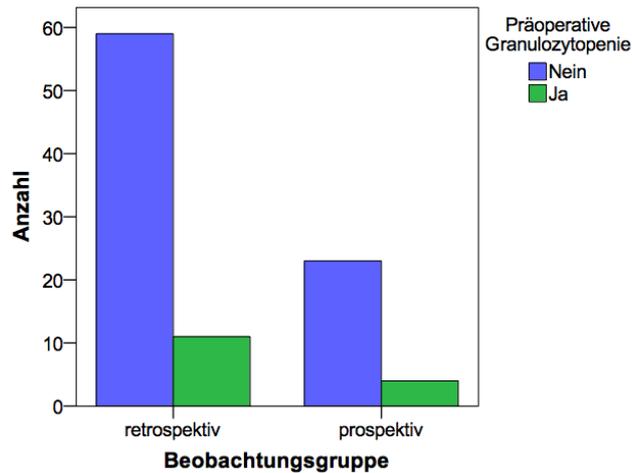


Abb. 7: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der präoperativen Granulozytopenie
(absolute Anzahl)

Auch die Verteilung der CVAD-Typen, der Anteil der Patienten mit präoperativer Chemotherapie und der Anteil der Patienten mit Granulozytopenie unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Evaluationszeiträumen.

4.1.2. Antibiotikaauswahl

Diejenigen Patienten, die aus anderen Gründen eine intravenöse Antibiotikatherapie mit geeignetem Wirkspektrum erhielten, benötigten keine zusätzliche PAP. Dies waren retrospektiv 14 (20%) und prospektiv 3 (11,1%) Fälle (siehe Abb. 8). Die Kinder erhielten bereits vor der Operation eine Antibiotikatherapie mit Cefuroxim (n=2), Ampicillin-Sulbactam (n=3), Meropenem (n=3) oder Piperacillin-Tazobactam (retrospektiv n=7, prospektiv n=3). Es gab bei der präoperativen Antibiotikatherapie keinen signifikanten Unterschied zwischen den Evaluationsgruppen (*exakter Test nach Fisher*, $p = 0,383$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

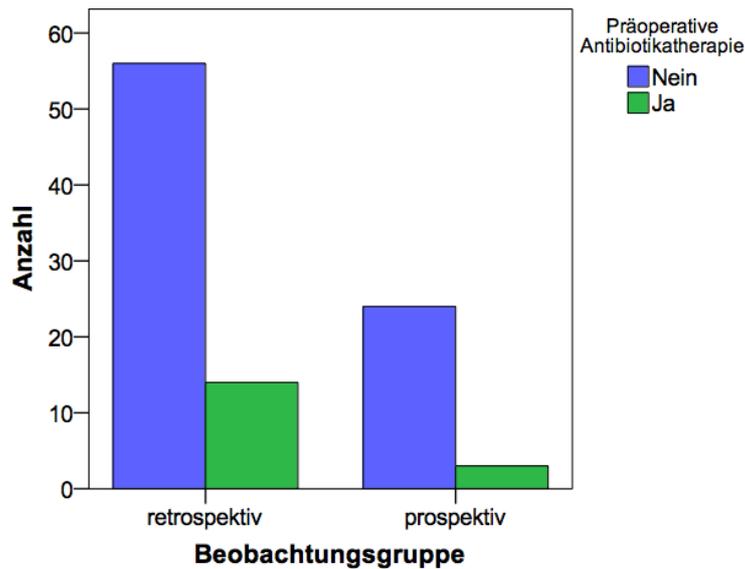


Abb. 8: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der präoperativen Antibiotikatherapie (absolute Anzahl)

Auch die Antibiotikaallergie oder –unverträglichkeit ist anamnestisch bei der Auswahl des Antibiotikums für die PAP zu berücksichtigen. Anamnestische Hinweise auf eine Antibiotikaallergie oder -unverträglichkeit lagen retrospektiv bei 3 Patienten (4,3% aller Fälle) vor (exanthematische Hautreaktion nach Amoxicillin).

Prospektiv gab es bei 3 Patienten (11,1% aller Fälle) anamnestische Hinweise auf eine Antibiotikaallergie oder -unverträglichkeit. In dieser Gruppe wurden Reaktionen auf Penicillin, Amoxicillin und Piperacillin-Tazobactam anamnestisch angegeben. Bei der Antibiotikaeinnahme war bei dem Patienten mit Amoxicillin-Reaktion ein Hautausschlag aufgetreten. In der Anamnese der anderen Fälle (n=24, 88,9%) lag kein Hinweis auf eine Antibiotikaunverträglichkeit vor. Eine Patientin mit Morbus Hodgkin erhielt initial Piperacillin-Tazobactam wegen Verdacht auf eine Pneumonie und entwickelte darunter vor Beginn der Chemotherapie eine reversible schwere Granulozytopenie. Die Eigenschaft Antibiotikaallergie oder –unverträglichkeit unterscheidet sich zwischen den Beobachtungszeiträumen nicht signifikant (*exakter Test nach Fisher*, $p = 0,344$, $p^{\text{HO}} = 1,000$). Die Antibiotika der Anästhesie und des pädiatrischen Behandlungsteams (Kinderonkologie KK05) zur PAP sind für beide Beobachtungszeiträume in Tabelle 7 in Anzahl und prozentualem Anteil dargestellt.

Tabelle 7: Antibiotika zur perioperativen Antibiotikaphylaxe (Kinderchirurgie)

Antibiotikum	Retrospektive Gruppe				Prospektive Gruppe			
	KK05		Anästhesie		KK05		Anästhesie	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cefuroxim	54	96,6	52	92,9	24	100	22	91,7
Ampicillin-Sulbactam	1	1,7	0	0	0	0	0	0
Cefotaxim	1	1,7	0	0	0	0	0	0
Clindamycin	0	0	1	1,8	0	0	2	8,3
kein Antibiotikum*	0	0	3	5,3	0	0	0	0

*Dies bezieht sich nur auf die entsprechende medizinische Fachdisziplin. Jeder Patient erhielt mindestens eine Antibiotikagabe zur PAP.

Bei der Auswertung der Antibiotikagabe des pädiatrischen Behandlungsteams wurden die Patienten, die aus anderen Gründen eine intravenöse Antibiotikatherapie erhalten haben, ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Fälle (n=80) erhielten mindestens eine Antibiotikagabe zur PAP. In der retrospektiven Gruppe war dies am häufigsten Cefuroxim (n=54, 96,4%). Jeweils in einem Fall wurde Ampicillin-Sulbactam (1,7%) und Cefotaxim (1,7%) verabreicht. Ein Kind, das von einem U.S.-amerikanischen Krankenhaus übernommen wurde, erhielt das auswärts bereits verabreichte Cefotaxim weiter zur PAP.

In der prospektiv evaluierten Gruppe wurde ausschließlich Cefuroxim verwendet (n=24). Es gab bei der Antibiotikaauswahl keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Evaluationsgruppen (*exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton*, p und $p^{HO} = 1,000$).

Bei der Antibiotikagabe der Anästhesie ist zu unterscheiden, ob die Patienten eine perioperative Antibiotikaphylaxe (n=80) oder eine präoperative Antibiotikatherapie (n=17) erhielten. Die Anästhesie gab am häufigsten Cefuroxim als perioperative Antibiotikaphylaxe in beiden Beobachtungsgruppen (retrospektiv n=52, 92,9%, prospektiv n=22, 91,7%). Das pädiatrische Behandlungsteam verabreichte einmal Ampicillin-Sulbactam als PAP. Dieser Patient erhielt bei der Narkoseeinleitung dann von der Anästhesie trotzdem zusätzlich Cefuroxim. Bei der Anästhesieeinleitung wurde entgegen der pädiatrischen Anordnung retrospektiv einmal (1,8% aller Fälle) und prospektiv zweimal (8,3% aller Fälle) Clindamycin zur PAP verabreicht. Diese Patienten hatten anamnestisch angegeben, dass sie eine Antibiotikaallergie oder –unverträglichkeit haben. Im Verlauf erhielten alle diese Fälle Cefuroxim, ohne dass es zu einer Unverträglichkeit kam. Alle anderen Fälle mit Antibiotikaallergie oder –unverträglichkeit (n=3) bekamen ebenfalls Cefuroxim.

In den Anästhesieprotokollen war in der retrospektiven Evaluationsgruppe bei 3 Fällen kein Antibiotikum eingetragen. Nach den Krankenakten erhielten zwei dieser Patienten dreimal bzw. viermal eine Antibiotikagabe. Im dritten Fall wurde Cefotaxim statt Cefuroxim eingesetzt. Die von der Anästhesie verabreichten Antibiotika zur PAP unterscheiden sich in

den Beobachtungszeiträumen nicht signifikant (*exakter Test nach Fisher*, $p = 0,216$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

Das Anästhesieteam verabreichte zusätzlich zu einer bereits vorbestehenden Antibiotikatherapie Cefuroxim ($n=3$ von 11 Fällen retrospektiv und $n = 1$ von 3 Fällen prospektiv).

Das pädiatrische Behandlungsteam (Kinderonkologie KK05) verordnete retrospektiv in 98,2% ($n=55$) und prospektiv in 100% ($n=24$) ein geeignetes Antibiotikum (Cefuroxim oder Ampicillin-Sulbactam) zur PAP. In einzelnen Fällen gaben die Anästhesisten stattdessen Clindamycin, wahrscheinlich aufgrund anamnestischer Angaben zu einer Penicillin- oder Amoxicillin-Unverträglichkeit. Der Anteil der Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf eine Antibiotikaunverträglichkeit und der Anteil der Patienten mit präoperativen Antibiotikatherapie unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Evaluationsgruppen.

4.1.3. Zeitpunkt, Dosierung und Dauer

4.1.3.1. Zeitpunkt

In der Regel wurde den Patienten das zur PAP verordnete Antibiotikum von der kideronkologischen Station mit in den Operationssaal gegeben (noch nicht rekonstituiert als Ampulle)⁵. Die erste Einzeldosis zur perioperativen Antibiotikaphylaxe wurde retrospektiv in 94,6% ($n=53$) und prospektiv in 100% ($n=24$) bei der Narkoseeinleitung appliziert. Das Anästhesiepersonal trug retrospektiv in 3 Fällen (5,4%) kein Antibiotikum in das Anästhesieprotokoll ein. Die weiteren antibiotischen Gaben wurden postoperativ vom pädiatrischen Behandlungsteam (Kinderonkologie KK05) gegeben.

4.1.3.2. Dosierung

Die Antibiotika-Dosis der Patienten wurde anhand der Einzelgabe und des Körpergewichtes berechnet. In Abbildung 9 und 10 sind alle Fälle dargestellt, die eine PAP erhalten haben. In die Auswertung sind alle Patienten mit einem Körpergewicht unter 30kg und einer Einzelgabe unter 1,5g eingeschlossen. Die Einzeldosis ist bei Cefuroxim und Ampicillin-Sulbactam oberhalb von 30kg immer 1,5g. Das pädiatrische Behandlungsteam verordnete retrospektiv bei $n=2$ (42kg / 30kg) und prospektiv bei $n=1$ Fällen (31kg) eine Einzeldosis von 1g. Auch das Anästhesiepersonal verabreichte bei diesen Fällen eine Einzeldosis von 1g. Einer dieser Fälle erhielt retrospektiv bei einem Körpergewicht von 30kg eine einmalige Dosis

⁵ Ein einmal nach Fachinformation rekonstituiertes Antibiotikum muss dem Patienten innerhalb von einer Stunde verabreicht werden. Bei Verzögerungen im Operationsplan von mehr als einer Stunde hätten ggf. solche bereits aufgelösten Antibiotika verworfen werden müssen. Daher werden die Ampullen mitgegeben.

von 0,9g bei der Narkoseeinleitung. Dies entsprach genau 30mg/kg.

Abbildung 9 stellt die Antibiotika-Dosis von Cefuroxim, Ampicillin-Sulbactam und Cefotaxim gemeinsam dar, da diese in der gleichen Standarddosis von 50mg/kg KG gegeben werden (retrospektiv n=33, prospektiv n=13). Der Median der Einzeldosis pro Kilogramm Körpergewicht lag retrospektiv bei 35,5mg/kg und prospektiv bei 37,2mg/kg. Die Quartile lagen retrospektiv bei 29,6mg/kg (Q_{,25}); 46,2mg/kg (Q_{,75}) und prospektiv bei 33,2mg/kg (Q_{,25}); 43mg/kg (Q_{,75}). Die höchste Antibiotika-Dosis war retrospektiv 66mg/kg und prospektiv 51mg/kg. Die niedrigste Dosis nach kideronkologischer Verordnung (KK05) lag retrospektiv bei 21mg/kg und prospektiv bei 29mg/kg. Die Verteilung der Antibiotika-Dosis ist verglichen zwischen den beiden Beobachtungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (*Mann-Whitney-U-Test*, $p = 0,575$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

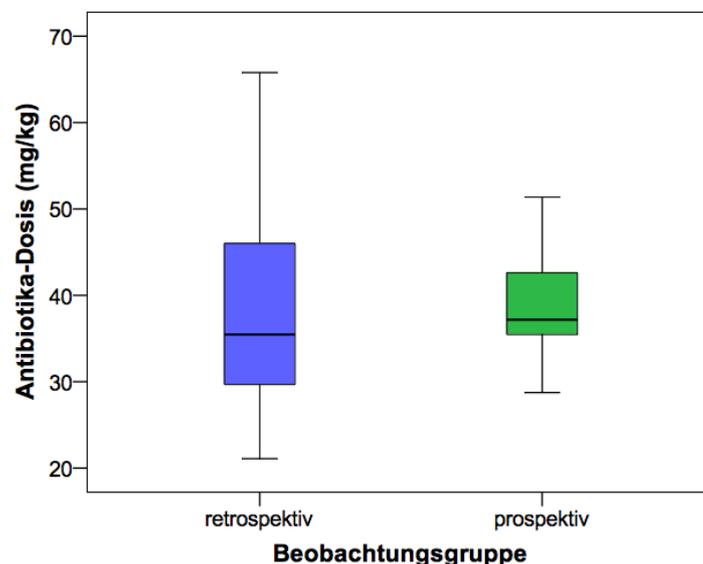


Abb. 9: Antibiotika-Dosis der Kinderonkologie in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe – CVAD Implantation (absolute Anzahl)

Abbildung 10 zeigt die berechnete Antibiotika-Dosis der Anästhesie (retrospektiv n=31, prospektiv n=13). Der Median lag retrospektiv bei 30,2mg/kg und prospektiv bei 29,7mg/kg. Die Quartile lagen retrospektiv bei 28,9mg/kg (Q_{,25}); 32,3mg/kg (Q_{,75}) und prospektiv bei 28,6mg/kg (Q_{,25}); 32,5mg/kg (Q_{,75}). Die höchste Antibiotika-Dosis lag retrospektiv bei 48mg/kg und prospektiv bei 34mg/kg. Die niedrigste Dosis lag retrospektiv bei 15mg/kg und prospektiv bei 28mg/kg. Die Evaluationszeiträume unterscheiden sich in Bezug auf die Antibiotika-Dosis der Anästhesie nicht signifikant (*Mann-Whitney-U-Test*, $p = 0,512$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

Clindamycin ist in Abbildung 10 nicht mit eingeschlossen. Dieses Antibiotikum wird zur PAP mit einer Einzeldosis von 10mg/kg gegeben (maximale Einzeldosis 600mg). Die Patienten erhielten alle eine Einzelgabe von 600mg unabhängig von ihrem Körpergewicht.

Retrospektiv wurde einmal eine Clindamycin-Dosis von 10mg/kg verabreicht. In der prospektiven Gruppe bekam der eine Fall eine Dosis von 6,1mg/kg und der andere eine Dosis von 14,9mg/kg.

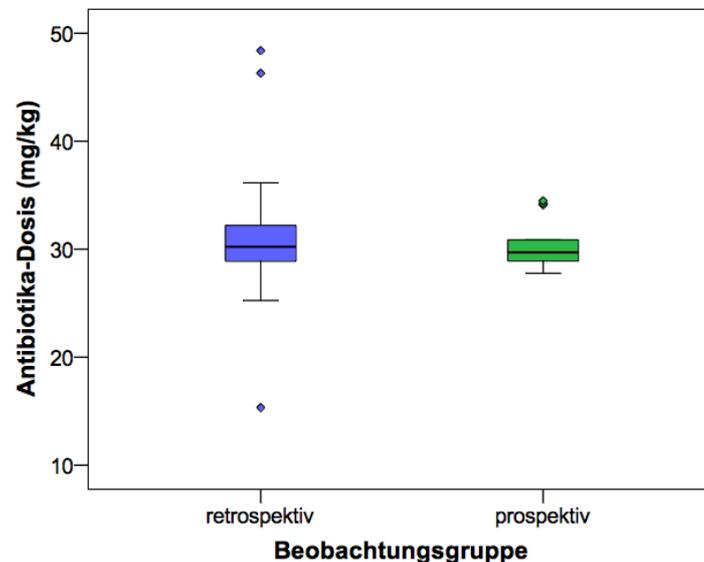


Abb. 10: Antibiotika-Dosis der Anästhesie in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe – CVAD Implantation (absolute Anzahl)

Die Abbildungen 11 und 12 schließen alle Patienten mit ein, die eine Antibiotika-Dosis unter 1,5g und keine präoperative Antibiotika-Therapie erhalten haben.

In Abbildung 11 ist die Antibiotika-Dosis des pädiatrischen Behandlungsteams (Kinderonkologie KK05) dargestellt. Die Ergebnisse beziehen insgesamt 48 Fälle mit ein (retrospektiv n=34, 70,8% und prospektiv n=14, 29,2%). Am häufigsten lag die Antibiotika-Dosis unter 50mg/kg (retrospektiv n=25, 73,5% und prospektiv n=12, 85,7%). Eine Dosis von 50mg/kg wurde retrospektiv mit 20,6% (n=7) und prospektiv mit 14,3% (n=2) erreicht. Bei der Antibiotika-Dosis wurde eine Abweichung von +/-10% (Referenzbereich 45-55mg/kg) zugelassen. Retrospektiv gab das pädiatrische Behandlungsteam (Kinderonkologie KK05) zweimal (5,9%) eine Dosis über 50mg/kg. Diese Fälle erhielten zum einen Ampicillin-Sulbactam (Einzeldosis 60mg/kg) und zum anderen Cefotaxim (Einzeldosis 66mg/kg). Die von der Kinderonkologie verordneten Antibiotikadosierungen unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Beobachtungsgruppen (*exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton*, $p = 0,851$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

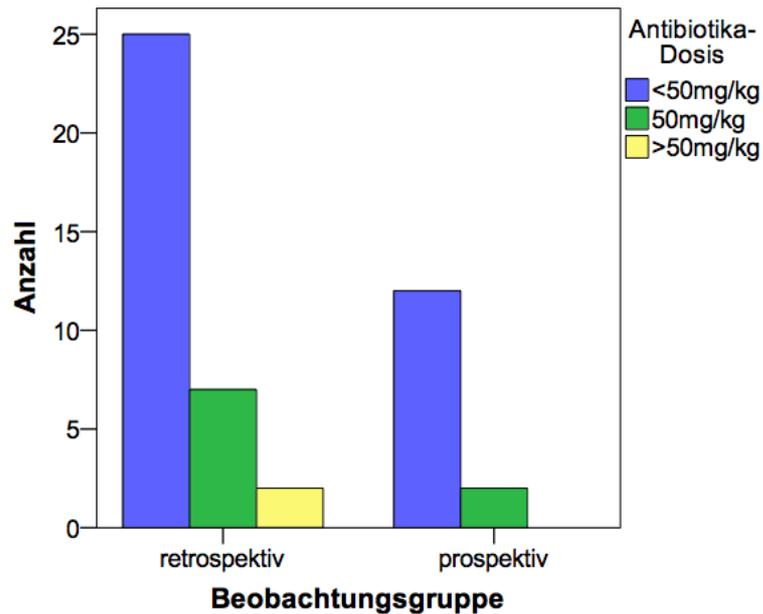


Abb. 11: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Antibiotika-Dosis der Kinderonkologie (absolute Anzahl)

In Abbildung 12 wird die Cefuroxim-Dosis des pädiatrischen Behandlungsteams (KK05) im Vergleich zur Anästhesie dargestellt. Die Ergebnisse beziehen insgesamt 73 Fälle mit ein (retrospektiv n=51 mit 69,9%, prospektiv n=22 mit 30,1%).

Das Antibiotikum Cefuroxim wurde retrospektiv mit 64,7% (n=33) und prospektiv mit 45,5% (n=10) in beiden Funktionsbereichen gleich dosiert. Die Cefuroxim-Dosis war retrospektiv mit 5,9% (n=3) und prospektiv mit 4,5% (n=1) vom pädiatrischen Behandlungsteam verglichen mit der Anästhesie niedriger berechnet worden. Die Kinderonkologie dosierte retrospektiv bei 15 (29,4%) und prospektiv bei 11 (50,0%) Fällen das Antibiotikum Cefuroxim im Vergleich zur Anästhesie höher. Diese Unterschiede sind im Vergleich der beiden Evaluationszeiträume ebenfalls nicht signifikant (*exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton*, $p = 0,196$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

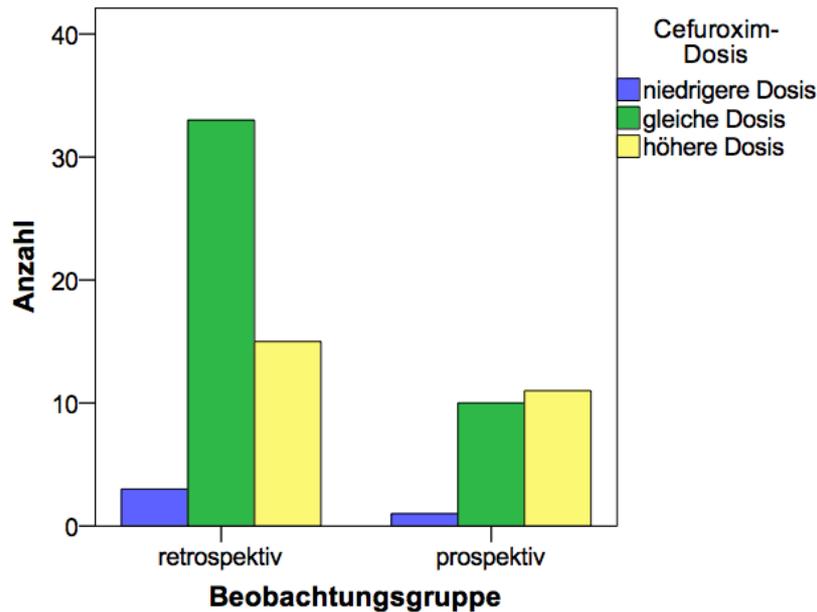


Abb. 12: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Cefuroxim-Dosis der Kinderonkologie im Vergleich zur Anästhesie (absolute Anzahl)

Das pädiatrische Behandlungsteam (Kinderonkologie KK05) dosierte sowohl retrospektiv als auch in der prospektiven Evaluationsgruppe das Cefuroxim bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu niedrig. Eine Einzeldosis von 50mg/kg ($\pm 10\%$) wurde retrospektiv bei n=7 (21,2%) von 33 Fällen und prospektiv bei n=2 (15,4%) von 13 Fällen verordnet. Eine maximale Einzeldosis von 1,5g wurde retrospektiv bei n=22 und prospektiv bei n=12 Fällen verabreicht. Diese Fälle hatten zum Beobachtungszeitpunkt alle ein Körpergewicht von ≥ 30 kg. Die Antibiotikaprophylaxe war somit retrospektiv in 51,8% (n=29) und prospektiv in 58,3% (n=14) lege artis dosiert.

4.1.3.3. Dauer

In beiden Evaluationszeiträumen wurde die Antibiotikaprophylaxe nicht abgesetzt und kurzfristig wieder angesetzt. Die Anzahl der Antibiotikagaben (Abb. 13 und 14) und die Gesamtdauer der Antibiotikaprophylaxe (Abb. 15) sind unten dargestellt. Die PAP wurde in der retrospektiv und prospektiv evaluierten Gruppe jeweils in 2 Fällen als postoperative Therapie fortgeführt. Diese Fälle sind hier ausgeschlossen. Die Ergebnisse beziehen sich somit auf 76 Fälle (retrospektiv n=54 und prospektiv n=22). Mehr als 3 Antibiotikagaben wurden retrospektiv im Rahmen der PAP häufiger gegeben (n=29, 53,7%). In dieser Gruppe erhielt ein Fall insgesamt 15 Einzelgaben. Die weiteren Fälle bekamen mit 22,2% (n=12) 3 Gaben, mit 16,7% (n=9) lediglich 1 Gabe und mit 7,4% lediglich 2 Gaben.

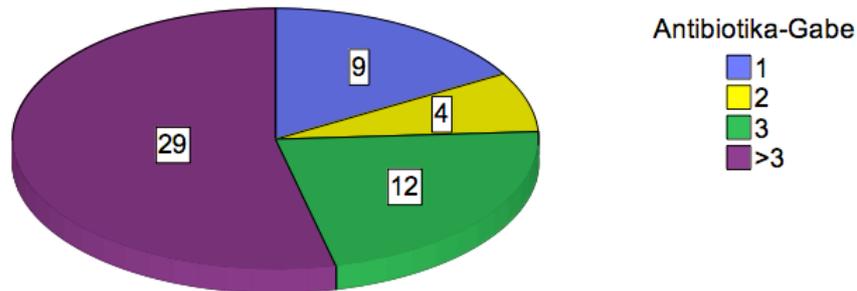


Abb. 13: Retrospektive Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Antibiotika-Gabe
(absolute Anzahl)

Prospektiv sind in der Regel nicht mehr und nicht weniger als 3 Antibiotikagaben verabreicht worden (n=20 Fälle, 91%). Ein Fall (4,5%) erhielt insgesamt 6 Gaben. Dieser wurde zunächst postoperativ auf der pädiatrischen Intensivstation überwacht und erst am nächsten Tag auf die Kinderonkologie verlegt. In einem weiteren Fall (4,5%) wurde lediglich eine Einzelgabe verabreicht. Der Unterschied zwischen den beiden Evaluationsgruppen in Bezug auf die Anzahl der Einzelgaben zur PAP (die Dauer der PAP) war statistisch signifikant (*exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton*, p und $p^{\text{HO}} < 0,001$).

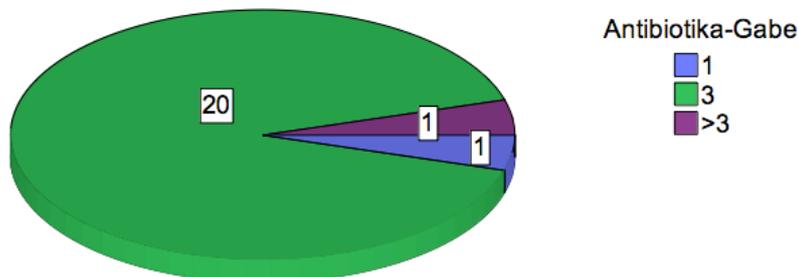


Abb. 14: Prospektive Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Antibiotika-Gabe
(absolute Anzahl)

Die PAP wurde in der retrospektiv evaluierten Gruppe nur in 66,7% (n=36) nicht länger als 24 Stunden gegeben. In der prospektiv evaluierten Gruppe lag dieser Anteil bei 95,5% (n=21, *Chi-Quadrat-Test*, $p=0,009$, $p^{\text{HO}} = 0,162$). Die Gesamtdauer schließt alle Einzelgaben mit ein, die innerhalb von 24 Stunden gegeben wurden (siehe Abb. 15).

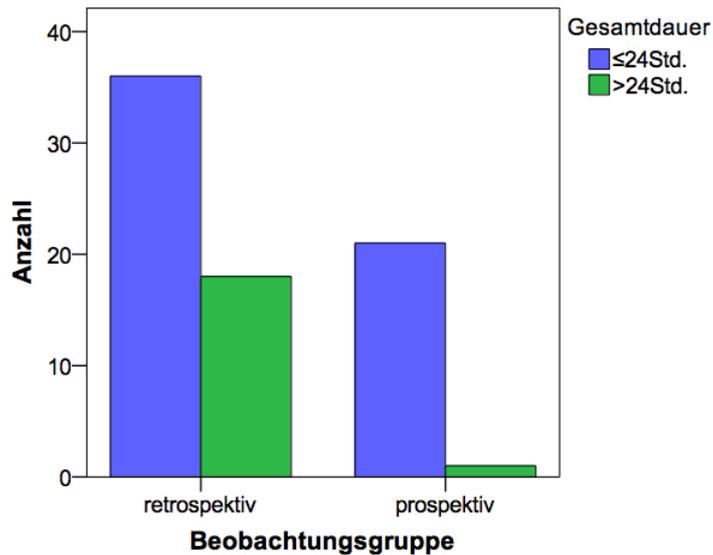


Abb. 15: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der antibiotischen Gesamtdauer – CVAD Implantation (absolute Anzahl)

Erstmals gab es bei der Anzahl der Einzelgaben einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der retrospektiv und der prospektiv evaluierten Gruppe. Die Antibiotikaphylaxe wurde demnach retrospektiv in 22,2% (n=12) und prospektiv in 91% (n=20) lege artis nach 3 Einzelgaben in 24 Stunden beendet.

4.1.4. Postoperative Wundinfektion

Mithilfe der Patientenakten wurde 30 Tage postoperativ beobachtet, ob Wundinfektionen aufgetreten sind. Bei keinem Fall war es innerhalb von 30 Tagen nach der Broviac oder Port Implantation zu einer postoperativen Wundinfektion gekommen. Es war demnach nicht zu einem Anstieg der Infektionen trotz kürzerer Behandlungsdauer im Rahmen der PAP gekommen. In der prospektiv evaluierten Gruppe war es postoperativ in 2 Fällen zu tumorbedingten Wundheilungsstörungen gekommen. In diesen Fällen wurde nach der Operation auf eine therapeutische Antibiotikabehandlung gewechselt.

In der retrospektiv evaluierten Gruppe wurde bei einem Patienten eine Broviac-Implantation und eine Tumorprobeentnahme in gleicher Operation durchgeführt. In dieser Operation ist es durch eine aktive Blutung aus dem Tumor (nach der Biopsie) zu lebensbedrohlichen Blutungen gekommen. Der Patient hat noch während des Eingriffs eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhalten und wurde anschließend auf die kinderintensivmedizinische Station verlegt. Durch die lebensbedrohlichen intraoperativen Komplikationen war eine längere Antibiotikagabe begründet. In einem anderen retrospektiven Fall setzte das pädiatrische Behandlungsteam die Antibiotikatherapie aufgrund eines Fieberschubes fort.

4.2. Ergebnisse Neurochirurgie

Während der retrospektiven Evaluationsphase wurden in der Neurochirurgie am UKS (Direktor Prof. Dr. Oertel) 41 Operationen (77,4% aller Fälle) bei 25 kinderonkologischen Patienten (75,8%) durchgeführt; in der prospektiven Beobachtungsphase waren dies 12 Operationen (22,2%) bei 8 Patienten (22,6%). Es wurden retrospektiv n=9 (36%) und prospektiv n=3 (37,5%) Patienten mehrmals operiert. Die folgenden Ergebnisse werden mithilfe der Fälle (eine Operation entspricht einem ‚Fall‘) berechnet.

Tabelle 8: Verteilung der neurochirurgischen Eingriffe in den beiden Evaluationsgruppen

Art des neurochirurgischen Eingriffs [*]	Retrospektive Gruppe		Prospektive Gruppe		P-Wert ⁶
	n	%	n	%	
Tumorbiopsie	6	12,5	2	12,5	1,000
Erstoperation (Resektion) eines histologisch bösartigen Tumors	2	4,2	3	18,9	0,070
Erstoperation (Resektion) eines histologisch gutartigen Tumors	9	18,7	2	12,5	1,000
Zeitnahe Revisions- / Zweitoperation nach neurochirurgischem Eingriff (innerhalb von 14 Tagen)	1	2,1	1	6,2	0,405
Zweitoperation nach neurochirurgischen Eingriff (länger als 14 Tage nach Erstoperation)	4	8,3	1	6,2	1,000
Operation eines Tumorrezidivs	8	16,7	1	6,2	0,665
Ventrikulozisternostomie	4	8,3	1	6,2	1,000
Implantation, Revision oder Explantation eines ventrikuloperitonealen / -atrialen Shunts	4	8,3	0	0	0,563
Implantation / Explantation eines Rickham- bzw. Ommaya-Reservoirs	8	16,7	5	31,3	0,140
Implantation / Explantation einer PTEL-Sonde zur intrakraniellen Druckmessung	2	4,2	0	0	1,000
Gesamt	48	100	16	100	

⁶ Der adjustierte p-Wert liegt für alle Kategorien bei $p^{\text{HO}} = 1,000$.

*Da einige Eingriffe kombiniert vorgenommen wurden (z.B. Tumoroperation und Implantation eines Rickham-Reservoirs) ist die Gesamtzahl der Fälle hier größer als im Text.

Die Verteilung der neurochirurgischen Eingriffe ist für beide Evaluationszeiträume in Tabelle 8 in Anzahl und prozentualem Anteil dargestellt. In der retrospektiv evaluierten Gruppe waren Erstoperationen eines histologisch gutartigen Tumors am häufigsten (n=9, 18,7%); zu diesen zählen z. B. Resektionen eines pilozytischen und desmoplastischen Astrozytoms. Die zweithäufigsten Eingriffe waren Operationen eines Tumorrezidivs (z. B. Ependymoblastom, Medulloblastom) und die Implantation bzw. Explantation eines Rickham-Reservoirs mit jeweils 16,7%. In der prospektiv evaluierten Gruppe war die Implantation bzw. Explantation eines Rickham-Reservoirs der am häufigsten durchgeführte Eingriff (n=5, 31,3%). Der zweithäufigste Eingriff war in der prospektiven Gruppe die Erstoperation eines histologisch bösartigen Tumors (n=3, 18,9%); zu diesen zählt z. B. die Resektion eines Medulloblastoms. Die prozentuale Verteilung der neurochirurgischen Eingriffe zeigte zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (*exakter Test nach Fisher*).

4.2.1. Indikation und Risikofaktoren

4.2.1.1. Patienteneigene Risikofaktoren

Zu den patienteneigenen Einfluss- und Risikofaktoren gehören u. a. das Geschlecht, das Alter und die onkologische Grunderkrankung.

In der Neurochirurgie wurde bei insgesamt 20 weiblichen (37,7%) und 33 männlichen (62,3%) Patienten ein operativer Eingriff durchgeführt. In der retrospektiv evaluierten Gruppe waren die Patienten in 57,1% aller Fälle männlich; in der prospektiv evaluierten Gruppe betrug dieser Anteil 83,3% aller Fälle. Die Beobachtungsgruppen unterscheiden sich bezüglich des Geschlechts nicht signifikant (*exakter Test nach Fisher*, $p = 0,105$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

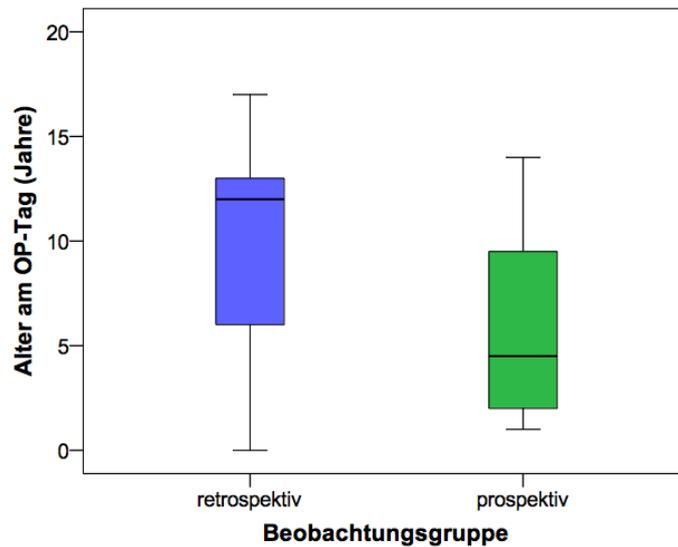


Abb. 16: Altersverteilung in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe – Neurochirurgie
(absolute Anzahl)

Die Altersverteilung im Vergleich der beiden Evaluationsgruppen ist in Abhängigkeit der Evaluationszeiträume in absoluten Werten angegeben (siehe Abb. 16). Der Median lag retrospektiv bei 12 Jahren und prospektiv bei 4,5 Jahren. Der jüngste Fall war in der retrospektiven Gruppe 4 Monate und in der prospektiven Gruppe 1 Jahr alt. Der älteste Fall war retrospektiv 17 Jahre und prospektiv 14 Jahre alt. Das Alter unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Beobachtungsgruppen (*Mann-Whitney-U-Test*, $p = 0,026$, $p^{\text{HO}} = 0,650$).

Die Hirntumore (erneut bezogen auf die Fälle) sind für beide Evaluationszeiträume in Tabelle 9 in Anzahl und prozentuellem Anteil dargestellt.

Tabelle 9: Einteilung der Hirntumore in den beiden Evaluationsgruppen

Hirntumor	Retrospektive Gruppe		Prospektive Gruppe	
	n	%	n	%
Tumore des neuroepithelialen Gewebes	14	34,2	3	25
Tumore der kranialen und paraspinalen Nerven	3	7,4	0	0
Oligodendrogliale Tumore	1	2,4	0	0
Oligoastrozytäre Tumore	1	2,4	0	0
Tumore des Plexus choroideus	1	2,4	0	0

Hirntumor	Retrospektive Gruppe		Prospektive Gruppe	
	n	%	n	%
Neuronale und neuronal-gliale gemischte Tumore	3	7,4	0	0
Embryonale Tumore	15	36,6	7	58,3
Tumore der Sella-Region	1	2,4	0	0
Hirnstammtumore	1	2,4	0	0
Sonstige Erkrankungen	1	2,4	2	16,7

Die embryonalen Tumore waren insgesamt – wie bei pädiatrisch onkologischen Patienten zu erwarten - am häufigsten; zu diesen zählen z. B. Medulloblastome, Ependymblastome und Rhabdoidtumore. Die zweithäufigste Gruppe waren in beiden Beobachtungsgruppen Tumore neuroepithelialen Ursprungs (retrospektiv n=14, 34,2% und prospektiv n=3, 25%). Danach traten in der retrospektiven Gruppe Tumore der kranialen und paraspinalen Nerven (z. B. Schwannom) und neuronale und neuronal-giale gemischte Tumore (z. B. desmoplastisches Astrozytom, Gangliogliom) mit jeweils 7,4% (n=3) auf.

Retrospektiv war jeweils ein Fall an einem Oligodendrogliom, einem Oligoastrozytom, einem atypischen Plexuspapillom, einem Hypophysenadenom (Tumor der Sella-Region) und einem Pongliom (Hirnstammtumor) erkrankt. Zu den sonstigen Erkrankungen gehörten retrospektiv eine ALL (n=1, 2,4%) und prospektiv eine Langerhanszell-Histiozytose sowie ein Lipoblastom der Orbita (n=2, 16,7%). Die Verteilung der Hirntumore unterschied sich in den beiden Beobachtungszeiträumen nicht signifikant (*exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton*, $p = 0,629$, $p^{HO} = 1,000$).

In der retrospektiv evaluierten Gruppe (erneut bezogen auf die Fälle) lag in 13 Fällen (31,7%) ein Rezidiv des Hirntumors vor. In der prospektiven Evaluationsgruppe traf dies in einem Fall zu (8,3%) (*exakter Test nach Fisher*, $p = 0,148$, $p^{HO} = 1,000$).

Neben der onkologischen Grunderkrankung (erneut bezogen auf die Fälle) bestanden bei 18 Fällen (34%) zusätzlich eine (n=12) oder mehrere (n=6) weitere Erkrankungen. Abbildung 17 zeigt die Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit von der Komorbidität.

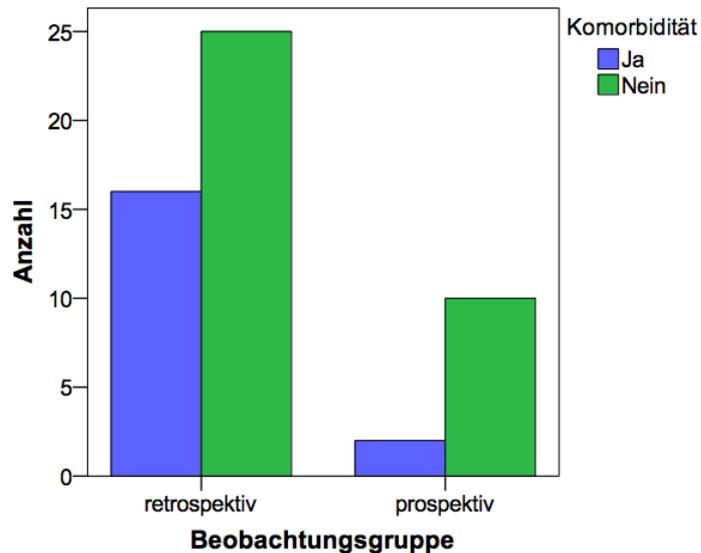


Abb. 17: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Komorbidität – Neurochirurgie (absolute Anzahl)

Sowohl in Bezug auf die retrospektiv (n=25; 61%) als auch die prospektiv evaluierten Fälle (n=10; 83,3%) bestand bei den meisten Kindern und Jugendlichen keine weitere Erkrankung. Retrospektiv traten in absteigender Reihenfolge Organerkrankungen (n=11), genetisch bedingte Fehlbildungen und Syndrome (n=4), Stoffwechselerkrankungen (n=4), Erkrankungen des Bewegungsapparates (n=2) sowie Adipositas (n=1) auf. Bei einem Kind, das prospektiv zweimal operiert wurde, lag eine autistische Störung vor. Diese Berechnungen beziehen die tumor- und operationsbedingten Symptome sowie die Nebenwirkungen der Chemotherapie nicht mit ein.

Es gab in Bezug auf den Anteil der Patienten mit Komorbiditäten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten der beiden Evaluationszeiträume (exakter Test nach Fisher, $p = 0,185$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

In Bezug auf die patienteneigenen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Hirntumor und Komorbidität zeigte sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Beobachtungsgruppen.

4.2.1.2. Präoperative Risikofaktoren

In der Neurochirurgie wurden die einzelnen operativen Behandlungen zusammengefasst, da sich die PAP bezüglich Antibiotikaauswahl und -dosis sowie Applikationszeitpunkt nicht unterscheidet. Bei der Antibiotikadauer wurde zwischen Operationen mit (z. B. Implantation eines Rickham-Reservoir und eines ventrikuloperitonealen Shunts, Fremdmaterial im

Rahmen einer Tumor-OP) und ohne (z. B. Tumorbiospie / –resektion) Einbringung von Fremdmaterial unterschieden (siehe Kapitel 4.2.3.3 Dauer).

In Abbildung 18 ist dargestellt, ob die Patienten schon präoperativ eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben.

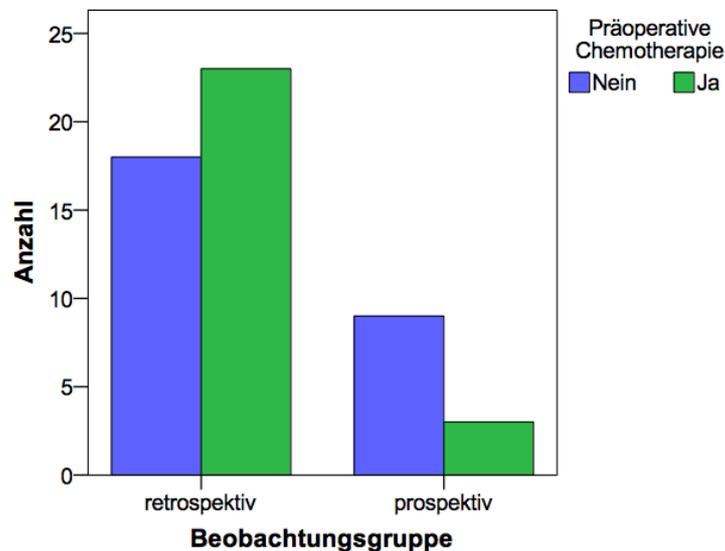


Abb. 18: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der präoperativen Chemotherapie – Neurochirurgie (absolute Anzahl)

In der retrospektiven Gruppe wurde die chemotherapeutische Behandlung in 23 Fällen (56,1%) schon vor dem neurochirurgischen Eingriff eingeleitet.

In der prospektiv evaluierten Gruppe erhielten 3 Fälle (25%) vor dem jeweiligen Eingriff eine Chemotherapie (*Chi-Quadrat-Test*, $p = 0,099$, $p^{\text{HO}} = 1,000$). Die Granulozytenzahl lag in beiden Evaluationsgruppen zum Zeitpunkt des neurochirurgischen Eingriffs stets im Normbereich. Auch die genannten präoperativen Risikofaktoren Chemotherapie und Granulozytopenie unterschieden sich demnach nicht signifikant zwischen den Evaluationszeiträumen.

4.2.2. Antibiotikaauswahl

In beiden Gruppen erhielt jeweils ein Fall präoperativ Piperacillin-Tazobactam aus anderen Gründen als intravenöse Antibiotikatherapie. Diese Patienten benötigten kein zusätzliches Antibiotikum zur perioperativen Prophylaxe. Anamnestisch war bei keinem Fall eine Antibiotikaallergie oder –unverträglichkeit bekannt.

Bei der Auswertung der Antibiotikagabe wurden somit retrospektiv $n=40$ (97,6%) und prospektiv $n=11$ (91,7%) Fälle mit einbezogen. Diese erhielten alle mindestens eine

Antibiotikagabe zur PAP. Die Antibiotikagaben der Anästhesie und des pädiatrischen Behandlungsteams (pädiatrische Intensivstation und Kinderonkologie) zur PAP sind für die retrospektive Gruppe in Tabelle 10 und für die prospektive Gruppe in Tabelle 11 in Anzahl und prozentualen Anteil dargestellt.

Tabelle 10: Perioperative Antibiotikagaben in der retrospektiven Gruppe (Neurochirurgie)

Antibiotikum	Anästhesie		Kinderintensiv		Kinderonkologie	
	n	%	n	%	n	%
Cefuroxim	34	85	10	25	27	67,5
Cefotaxim	0	0	9	22,5	1	2,5
kein Antibiotikum*	6	15	21	52,5	12	30

*Dies bezieht sich nur auf die entsprechenden medizinischen Fachgebiete. Jeder Patient erhielt mindestens eine Antibiotikagabe zur PAP.

Tabelle 11: Perioperative Antibiotikagaben in der prospektiven Gruppe (Neurochirurgie)

Antibiotikum	Anästhesie		Kinderintensiv		Kinderonkologie	
	n	%	n	%	n	%
Cefuroxim	10	90,9	6	54,5	6	54,5
Ampicillin-Sulbactam	0	0	0	0	1	9,1
Cefotaxim	0	0	2	18,2	0	0
kein Antibiotikum*	1	9,1	3	27,3	4	36,4

*Dies bezieht sich nur auf die entsprechenden medizinischen Fachgebiete. Jeder Patient erhielt mindestens eine Antibiotikagabe zur PAP.

Die Anästhesie gab am häufigsten Cefuroxim als perioperative Antibiotikaphylaxe in beiden Beobachtungsgruppen. In den Anästhesieprotokollen war retrospektiv in n=5 und prospektiv in n=1 Fällen kein Antibiotikum eingetragen. Retrospektiv war bei einem Kind kein Anästhesieprotokoll in der Krankenakte abgeheftet. Dieser Fall wurde zu der Kategorie *kein Antibiotikum* gezählt. Das Anästhesiepersonal hat den beiden Kindern (retrospektiv und prospektiv jeweils n=1), die bereits präoperativ eine Antibiotikatherapie mit Piperacillin-Tazobactam erhalten haben, kein zusätzliches Antibiotikum appliziert. Eine einmalige Antibiotikagabe bei der Narkoseeinleitung erhielten retrospektiv n=7 Fälle. Diese Fälle wurden in der kinderintensivmedizinischen und kinderonkologischen Station zu der Kategorie *kein Antibiotikum* gezählt. Nach dem neurochirurgischen Eingriff wurden in der retrospektiven Gruppe n=14 und in der prospektiven Gruppe n=3 Fälle direkt auf die Kinderonkologie (KK-05) verlegt. Diese wurden zu der Kategorie *kein Antibiotikum* in der kinderintensivmedizinischen Station gezählt. Die Kinderintensivstation gab in der retrospektiven Gruppe Cefuroxim in n=10 (25%) und Cefotaxim in n=9 (22,5%) Fällen. In der prospektiven Gruppe wurde sechsmal Cefuroxim (54,5%) und zweimal Cefotaxim (18,2%)

verabreicht.

Die kideronkologische Station verabreichte bei den retrospektiv evaluierten Fällen in n=27 (67,5%) und bei den prospektiv evaluierten Fällen in n=6 (54,5%) Cefuroxim. In der prospektiven Gruppe wurde einmal Ampicillin-Sulbactam zur PAP verabreicht. In der retrospektiven Gruppe wurde vom pädiatrisch-onkologischen Behandlungsteam einmal Cefotaxim gegeben. Dieser Fall erhielt bereits auf der Kinderintensivstation Cefotaxim. Die kideronkologische Station wechselte retrospektiv bei n=6 und prospektiv bei n=2 Fällen das Antibiotikum. Diese Fälle erhielten zunächst auf der Kinderintensivstation Cefotaxim und wurden anschließend in der Kinderonkologie auf Cefuroxim umgestellt.

Unmittelbar postoperativ wurden in der retrospektiv evaluierten Gruppe n=5 und in der prospektiv evaluierten Gruppe n=4 Fälle auf der pädiatrischen Intensivstation überwacht. Bei diesen Fällen wurde die PAP bereits auf der Intensivstation beendet, daher wurden diese zu der Kategorie *kein Antibiotikum in der Kinderonkologie* gezählt.

Es gibt bei der Antibiotikaauswahl keinen signifikanten Unterschied zwischen den Evaluationsgruppen (exakter Test nach Fisher: Anästhesie $p = 1,000$; Kinderintensiv $p = 0,180$; Kinderonkologie $p = 0,374$; alle Funktionsbereiche $p^{\text{HO}} = 1,000$).

Die Fachdisziplinen verordneten demnach in der retrospektiven Gruppe in 75,6% (n=31) und in der prospektiven Gruppe in 81,8% (n=9) ein für die PAP geeignetes Antibiotikum (Cefuroxim oder Ampicillin-Sulbactam).

Die Eigenschaften bezüglich der Patientenanamnese unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Evaluationsgruppen.

4.2.3. Zeitpunkt, Dosierung und Dauer

4.2.3.1. Zeitpunkt

Die erste Einzelgabe der perioperativen Antibiotikaphylaxe wurde retrospektiv in 82,9% (n=34) und prospektiv in 90,9% (n=10) bei der Narkoseeinleitung appliziert. Jeder Fall erhielt während der Operation nur einmal eine Antibiotikagabe. Obwohl retrospektiv in n=5 und prospektiv in n=2 Fällen eine Operationsdauer von ≥ 4 Stunden⁷ überschritten wurde, sind keine weiteren intraoperativen Antibiotikagaben dokumentiert. Das Anästhesiepersonal trug in der retrospektiven Gruppe bei n=5 (12,5%) und in der prospektiven Gruppe bei n=1 (9,1%)

⁷ Eine zweite Gabe des prophylaktisch verabreichten Antibiotikums ist erforderlich, wenn die Operationsdauer die doppelte Plasmahalbwertszeit des Antibiotikums überschreitet. Bei Cefuroxim ist eine erneute Gabe nach 4 Stunden OP-Dauer erforderlich.

Fällen kein Antibiotikum in das Anästhesieprotokoll ein. Bei einem retrospektiven Fall war kein Anästhesieprotokoll in der Krankenakte abgeheftet. Die weiteren antibiotischen Gaben wurden postoperativ vom pädiatrischen Behandlungsteam (KK01 Intensivstation und KK-05 Kinderonkologie) gegeben.

4.2.3.2. Dosierung

Die Antibiotika-Dosis der Patienten wurde anhand der Einzelgaben und des Körpergewichtes berechnet. In Abbildung 19, 20 und 21 sind alle Fälle dargestellt, die eine PAP erhalten haben. Die maximale Einzeldosis für Cefuroxim und Ampicillin-Sulbactam ist bei dieser Indikation 1,5g (≥ 30 kg). Daher wurden alle Fälle, die eine Einzeldosis $\geq 1,5$ g erhalten haben, ausgeschlossen. Die Antibiotika-Dosis von Cefuroxim, Ampicillin-Sulbactam und Cefotaxim wurden gemeinsam berechnet, da diese in der gleichen Standarddosis von 50mg/kg Körpergewicht (KG) gegeben werden (Cefotaxim ist in der Regel nicht zur PAP geeignet).

Abbildung 19 zeigt die berechnete Antibiotika-Dosis der Anästhesie (retrospektiv n=19, prospektiv n=7).

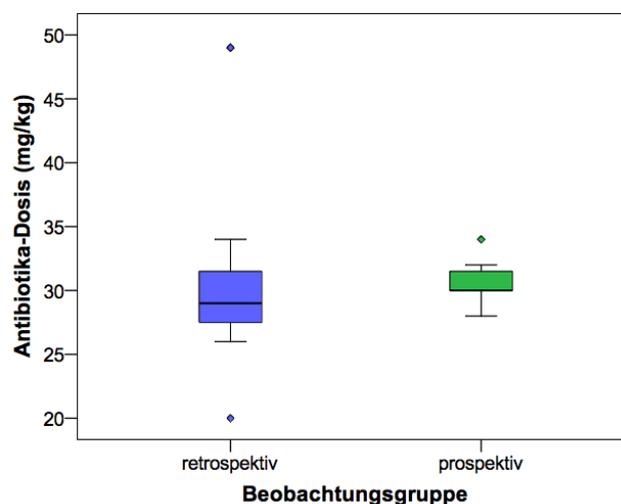


Abb. 19: Antibiotika-Dosis der Anästhesie in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe – Neurochirurgie (absolute Anzahl)

Der Median in der Anästhesie lag retrospektiv bei 29mg/kg und prospektiv bei 30mg/kg. Die Quartile lagen retrospektiv bei 27mg/kg (Q₂₅) und bei 32mg/kg (Q₇₅) sowie prospektiv bei 30mg/kg (Q₂₅) und bei 32mg/kg (Q₇₅). Die höchste Dosis war retrospektiv bei 49mg/kg (n=2) und prospektiv bei 34mg/kg (n=1). Das Minimum lag retrospektiv bei 20mg/kg und prospektiv bei 28mg/kg.

Das Anästhesiepersonal applizierte retrospektiv in einem Fall (Körpergewicht 57kg) eine

Einzelgabe von 2 g (maximale Einzelgabe 1,5g). Dieser Fall erhielt auch von der kideronkologischen Station weiter eine Einzeldosis von 2g. Des Weiteren erhielt ein Fall (Körpergewicht 8kg) retrospektiv eine Einzelgabe von 800mg. Dies entsprach einer Einzeldosis von 100mg/kg (entspricht einer doppelten Einzeldosis). Bei der Berechnung sind diese Fälle nicht mit einbezogen.

Im Anästhesieprotokoll war in der retrospektiven Gruppe in zwei Fällen eine Dosis von 49mg/kg verzeichnet. Eine maximale Einzeldosis von 1,5g wurde retrospektiv bei n=13 und prospektiv bei n=3 Fällen appliziert. Die Anästhesie dosierte somit retrospektiv bei n=15 und prospektiv bei n=3 die Antibiotika-Dosis mit ca. 50mg/kg.

Die beiden Evaluationszeiträume unterscheiden sich in Bezug auf die Antibiotika-Dosis der Anästhesie nicht signifikant (*Mann-Whitney-U-Test*, $p = 0,395$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

Abbildung 20 zeigt die Antibiotika-Dosis der kinderintensivmedizinischen Station (retrospektiv n=14, prospektiv n=6).

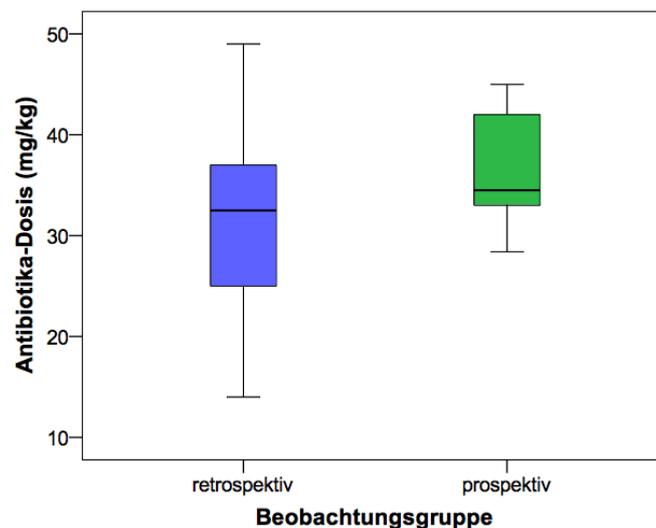


Abb. 20: Antibiotika-Dosis der Kinderintensivstation in Abhängigkeit von der Beobachtungsgruppe

Der Median der kinderintensivmedizinischen Station lag retrospektiv bei 32,5mg/kg und prospektiv bei 34,5mg/kg. Die Quartile lagen retrospektiv bei 24,5mg/kg (Q₂₅) und bei 38,3mg/kg (Q₇₅) sowie prospektiv bei 31,9mg/kg (Q₂₅) und bei 42,8mg/kg (Q₇₅). Die höchste Dosis war retrospektiv 49mg/kg (n=2) und prospektiv 45mg/kg (n=1). Das Minimum lag retrospektiv bei 14mg/kg und prospektiv bei 28mg/kg. Die Kinderintensivstation gab retrospektiv in 2 Fällen eine Dosis von 49mg/kg. Prospektiv erhielt ein Fall eine Dosis von 45mg/kg. Eine maximale Einzeldosis von 1,5g wurde retrospektiv bei n=5 und prospektiv bei n=2 Fällen verabreicht. Die Antibiotika wurden demnach auf KK-01 in der retrospektiven Gruppe bei n=7 (36,8%) und in der prospektiven Gruppe bei n=3 (37,5%) Fällen ausreichend hoch dosiert (*Mann-Whitney-U-Test*, $p = 0,312$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

Abbildung 21 zeigt die Antibiotika-Dosis der kideronkologischen Station (retrospektiv n=13, prospektiv n=6).

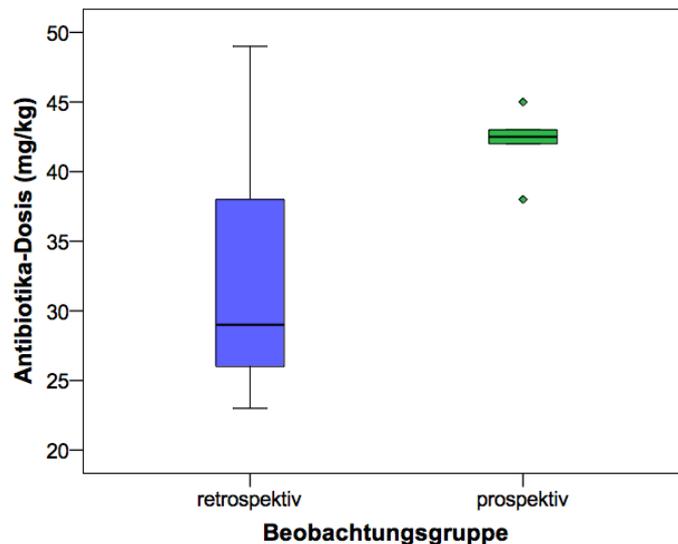


Abb. 21: Antibiotika-Dosis der Kinderonkologie in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe – Neurochirurgie (absolute Anzahl)

Der Median der kideronkologischen Station lag in der retrospektiven Gruppe bei 29kg/mg und in der prospektiven Gruppe bei 42,5mg/kg. Die Quartile lagen retrospektiv bei 26mg/kg (Q₂₅) und bei 39mg/kg (Q₇₅) sowie prospektiv bei 41mg/kg (Q₂₅) und bei 43,5mg/kg (Q₇₅). Die höchste Dosis war retrospektiv 49mg/kg und prospektiv 45mg/kg. Das Minimum lag retrospektiv bei 23mg/kg und prospektiv bei 38mg/kg. Die Kinderonkologie gab in beiden Beobachtungsgruppen jeweils einmal eine Dosis im Referenzbereich (retrospektiv 49mg/kg, prospektiv 45mg/kg). Eine maximale Einzeldosis von 1,5g wurde retrospektiv bei n=14 Fällen und prospektiv bei n=1 Fall appliziert. Somit dosierte das pädiatrisch-onkologischen Behandlungsteam die Antibiotika-Dosis retrospektiv bei n=15 (53,6%) und prospektiv bei n=2 (28,6%) Fällen ausreichend hoch. Die Antibiotika-Dosis der kideronkologischen Station zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der retrospektiv und der prospektiv evaluierten Gruppe im Sinne der Intervention (*Mann-Whitney-U-Test*, $p = 0,007$, $p^{HO} = 0,182$).

In den Funktionsbereichen wurde größtenteils eine Antibiotika-Dosis <50mg/kg gegeben. Der Median lag in den Fachbereichen in beiden Evaluationszeiträumen etwa bei 30mg/kg. In der prospektiven Gruppen zeigte sich in den pädiatrischen Behandlungsteam ein Median >30mg/kg (Kinderintensivstation 34,5mg/kg, Kinderonkologie 42,5kg/mg). Schließlich wurde retrospektiv bei n=14 (max. Einzeldosis 1,5g n=12, Einzeldosis 49mg/kg n=2) und prospektiv bei n=3 (jeweils max. Einzeldosis 1,5g) eine Antibiotika-Dosis korrekt über alle Funktionsbereiche dosiert (kein signifikanter Unterschied zwischen den Evaluationsgruppen;

exakter Test nach Fisher, $p = 0,729$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

4.2.3.3. Dauer

In beiden Evaluationszeiträumen wurde die Antibiotikaprophylaxe nicht abgesetzt und kurzfristig wieder angesetzt. Das pädiatrische Behandlungsteam (kinderintensivmedizinische und kideronkologische Station) führte die Prophylaxe retrospektiv bei $n=2$ und prospektiv bei $n=1$ Fälle als postoperative Therapie fort. Die beiden Fälle mit prä- und postoperativer Antibiotikatherapie sind hier ausgeschlossen. Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen somit insgesamt 48 Fälle mit ein (retrospektiv $n=38$ und prospektiv $n=10$).

Bei der Auswertung der Antibiotikagaben wurde zwischen neurochirurgischen Operationen ohne Implantation von Fremdmaterial (Abb. 22) und mit Implantation von Fremdmaterial (Abb. 23) unterschieden; bei Implantation von Fremdmaterial wurde im vereinbarten Standard die Erweiterung der PAP auf insgesamt 3 Einzelgaben in 24 Stunden angestrebt.

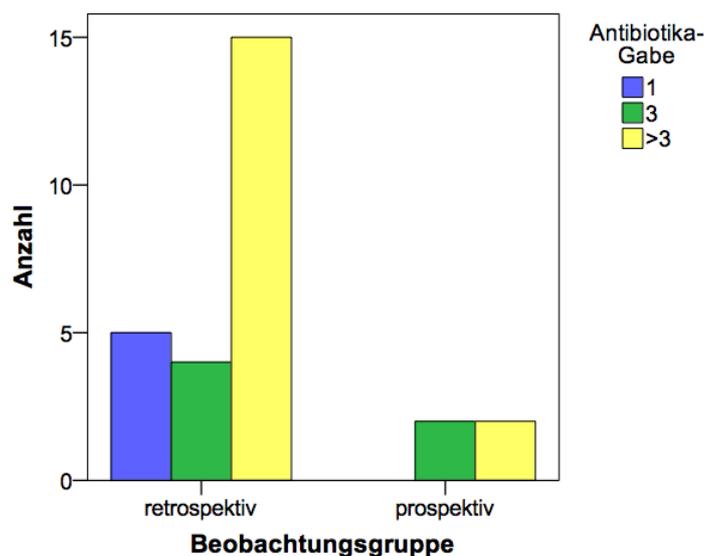


Abb. 22: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Antibiotika-Gabe ohne Fremdmaterialimplantation (absolute Anzahl)

Bei den neurochirurgischen Eingriffen ohne Implantation von Fremdmaterial (insgesamt $n=28$; retrospektiv $n=24$, prospektiv $n=4$) erhielten nur 5 retrospektive Fälle (20,8%) im Rahmen der PAP lediglich eine Einzeldosis. Alle anderen Fälle bekamen 3 (retrospektiv $n=4$, 16,7% und prospektiv $n=2$, 50%) oder mehr als 3 Antibiotikagaben (retrospektiv $n = 15$, 62,5% und prospektiv $n=2$, 50%), wobei die zusätzlichen Gaben nicht intraoperativ (Operationsdauer >4 Stunden) erfolgten. Die maximale Anzahl an Einzelgaben war retrospektiv 24 und prospektiv 21 (kein signifikanter Unterschied zwischen den

Evaluationsgruppen; *exakter Test nach Fisher*, $p = 0,319$, $p^{\text{HO}} = 1,000$).

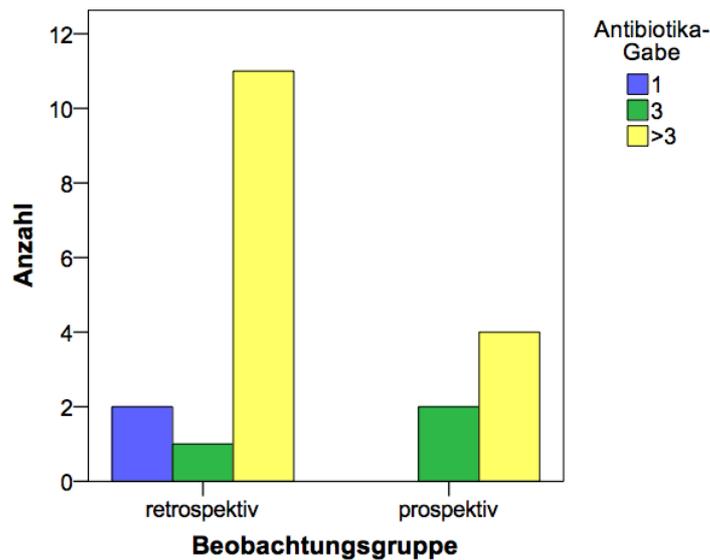


Abb. 23: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Antibiotika-Gabe mit Fremdmaterialimplantation (absolute Anzahl)

In den Fällen, bei denen intraoperativ Fremdmaterial eingebracht wurde (insgesamt $n=20$; retrospektiv $n=14$, prospektiv $n=6$), erhielten lediglich 3 Fälle (retrospektiv $n=1$, 7,1% und prospektiv $n=2$, 33,3%) insgesamt 3 perioperative Antibiotikagaben. In beiden Beobachtungszeiträumen erhielten die meisten Fälle mehr als 3 Antibiotikagaben (retrospektiv $n=11$, 78,6% und prospektiv $n=4$, 66,7%).

Ein retrospektiver Fall (2 Operationen innerhalb von 10 Stunden) erhielt nach der zweiten Operation noch 34 Einzelgaben ohne Anhalt für eine Infektion. Prospektiv lag die höchste Anzahl der Einzelgaben bei 12, was einer dreitägigen „PAP“ entsprach. Die Evaluationszeiträume unterschieden sich bezüglich der Antibiotikagaben mit Fremdmaterialimplantation nicht signifikant (*exakter Test nach Fisher*, $p = 0,272$, $p^{\text{HO}} = 1,000$). Somit erhielten in der retrospektiven Gruppe 6 Fälle (von 14 mit Fremdmaterial; 42,8%) und in der prospektiv evaluierten Gruppe 2 Fälle (von 6 mit Fremdmaterial; 33,3%) die eigentlich vorgesehene Anzahl von 3 Einzelgaben.

Die perioperative Antibiotikaphylaxe wurde in der retrospektiv evaluierten Gruppe in 65,8% ($n=25$) aller Fälle länger als 24 Stunden gegeben. In der prospektiv evaluierten Gruppe lag dieser Anteil bei 60% ($n=6$) und somit nicht signifikant niedriger (siehe Abb. 24; *exakter Test nach Fisher* $p = 0,727$, $p^{\text{HO}} = 1,000$). Die Gesamtdauer schließt alle Einzelgaben mit ein, die innerhalb von 24 Stunden gegeben wurden.

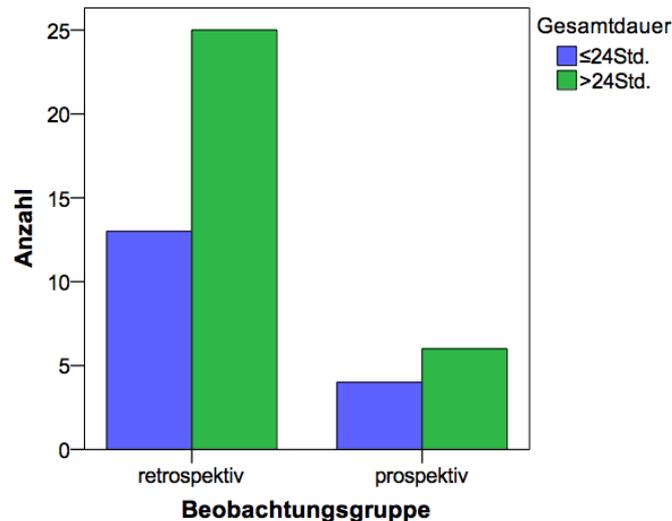


Abb. 24: Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der antibiotischen Gesamtdauer – Neurochirurgie (absolute Anzahl)

4.2.4. Postoperative Wundinfektion

Anhand der Patientenakten wurde 30 Tage postoperativ beobachtet, ob Wundinfektionen aufgetreten sind. In keinem der beobachteten Fälle kam es innerhalb von 30 Tagen nach der neurochirurgischen Operation zu einer postoperativen Wundinfektion. In der retrospektiv evaluierten Gruppe hatte ein Kind einen anderweitig komplizierten peri- und postoperativen Verlauf, weshalb das pädiatrische Behandlungsteam auf eine therapeutische Antibiotikabehandlung wechselte. Bei einem anderen retrospektiven Fall wurde intraoperativ ein Tachosil® Rest (von der mehrere Monate zuvor erfolgten Voroperation) in die Mikrobiologie geschickt. Auf diesem Material wurden grampositive Kokken nachgewiesen (der Befund enthält den Hinweis auf eine mögliche Kontamination). Dieser Patient hat postoperativ gefiebert (Blutkulturen steril, keine lokalen Zeichen einer Wundinfektion) und erhielt daher weiter Antibiotika. In der prospektiv evaluierten Gruppe lag bei einem Patienten eine Otitis externa (wahrscheinlich als Manifestation einer Langerhans-Zell-Histiozytose) mit Nachweis eines Cefuroxim-sensiblen *Staphylococcus aureus* im Abstrich vor. Dieser Patient erhielt zunächst für zwei Tage intravenös und anschließend oral Cefuroxim. In diesem Fall handelt es sich um eine therapeutische Antibiotikabehandlung bei Otitis externa. Im weiteren Verlauf stellte sich im Bereich der Operationswunde eine Wundheilungsstörung ein, die jedoch durch das Ansprechen der unter der Haut gelegenen Histiozytose-Läsion und nicht durch eine Wundinfektion zu erklären war.

5. Diskussion

Kinder mit einer onkologischen Erkrankung haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Wundheilungsstörungen nach einem chirurgischen Eingriff. Dieses Risiko wird durch eine längere Behandlung mit hochdosierten Steroiden (z. B. Induktionstherapie für eine ALL) (HANDRUP et al., 2010) oder einen immunsuppressiven Effekt einer zytotoxischen Chemotherapie und Strahlentherapie gesteigert. In vielen pädiatrisch onkologischen Zentren (POC) wird der CVAD so früh wie möglich nach der Diagnose einer malignen Erkrankung implantiert (SIMON et al., 2013b). Trotz sehr niedrigen neutrophilen Granulozyten ($<0,5 \cdot 10^9/L$, Granulozytopenie) besteht kein signifikant erhöhtes Risiko für infektiöse Komplikationen im Vergleich mit einer späteren Implantation (z. B. erst nach Tag 33 der Induktionstherapie). Jede schwere Komplikation (z. B. eine tiefe postoperative Wundinfektion nach einer neurochirurgischen Intervention) ist mit erheblichen Belastungen für den Patienten und seine Familie verbunden. Diese Komplikationen können zu einer frühzeitigen Explantation des CVAD (SIMON et al., 2006), einer verzögerten Chemo- oder Strahlentherapie oder einem längeren stationären Aufenthalt führen. Daher empfiehlt die GPOH seit 2013 in ihren Leitlinien eine PAP vor der CVAD Implantation (niedriger Evidenz- und Empfehlungsgrad) (SIMON et al., 2013a). Die Praxis zeigt aber, dass eine PAP nur in 41% aller deutschen POC eingesetzt wird (SIMON et al., 2013b). Dieser niedrige Anteil spiegelt die fehlende wissenschaftliche Evidenz, abgeleitet von Metaanalysen mit prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien, wieder. Eine Metaanalyse von van de Wetering et al. 2007 argumentiert bei der CVAD Implantation gegen eine PAP (VAN DE WETERING, VAN WOENSEL, 2007). Allerdings haben die in dieser Metaanalyse eingeschlossenen Studien zahlreiche Limitationen, z. B. niedrige Patientenzahl, unterschiedliche Definitionen und Qualitätskriterien sowie eine Routine-PAP mit Vancomycin/Teicoplanin (aktuell nicht für eine PAP bei Patienten ohne MRSA Kolonisation empfohlen) (BRATZLER et al., 2013). Außerdem wurde in Studien zur früheren Implantation eines CVAD bei Leukämiepatienten entweder keine PAP (HANDRUP et al., 2010; PENEL et al., 2007), eine PAP mit Cefazolin (JUNQUEIRA et al., 2010), Cefuroxim (Clindamycin bei Penicillinallergie) (GONZALEZ et al., 2012) oder Cefotaxim (CARR et al., 2006) verabreicht oder es fehlen Informationen hierzu (MCLEAN et al., 2005). Die bisherige Studienlage zeigt, dass die Frage der Indikation zur PAP bei der CVAD Implantation bei pädiatrisch-onkologischen Patienten bis heute nicht auf der Grundlage qualitativ hochwertiger und kontrollierter Studien beantwortet werden kann, weshalb die klinische Praxis in den Zentren der GPOH heterogen ist (SIMON et al., 2013a; SIMON et al., 2013b). Das pädiatrisch onkologische Zentrum der UKS setzt seit mehr als 10 Jahren Cefuroxim als PAP vor einer CVAD Implantation ein (FURTWANGLER et al., 2015; KRENN et al., 2011). Dies wird zum

einen damit begründet, dass die meisten Kinder zum (frühen) Operationszeitpunkt immunsupprimiert sind. Andererseits gelten Broviac- und Portkatheter als kritische Fremdmaterialien unter den Medizinprodukten und werden, im Unterschied zu konventionellen nicht-getunnelten zentralen Venenkathetern, bei den meisten Patienten länger als 6 Monate eingesetzt (AMMANN et al., 2015; SIMON et al., 2008).

Eine PAP wird auch für Patienten mit einem Hirntumor, vor neurochirurgischen Eingriffen und der Implantation von Fremdmaterial (z. B. ventrikuloperitonealer Shunt, Rickham- bzw. Ommaya-Reservoir) empfohlen (PRUSSEIT et al., 2009), da sie als ein wichtiger Bestandteil des Gesamtbündels zur Prävention postoperativer Wundinfektionen gilt (BRATZLER et al., 2013; SIGN, 2014; WACHA et al., 2010).

Bei der Antibiotikaauswahl wurde am UKS bei neurochirurgischen Patienten in einem relevanten Anteil der Fälle (retrospektiv n=9, prospektiv n=2) Cefotaxim (Cephalosporin der Gruppe 3a) gegeben. Die Aktivität von Cefotaxim ist gegenüber Hautkeimen wie Staphylokokken⁸ im Vergleich zu den Cephalosporinen der Gruppe 1 (Cefazolin) oder 2 (Cefuroxim) schwächer. Cefotaxim ist nicht Mittel der Wahl bei Infektionen mit Staphylokokken bzw. zu deren Prävention (BODMANN et al., 2010). Anschließende Gespräche mit dem kinderintensivmedizinischen Behandlungsteam deckten auf, dass bei ihnen eine lange Tradition für den Einsatz von Cefotaxim als PAP bei neurochirurgischen Patienten besteht. Dies wurde damit begründet, dass Cefotaxim die Blut-Hirn-Schranke überwinden könne (gute Penetration in den Liquor) und somit gegen Infektionen von Organen im Operationsgebiet (z. B. einer Meningitis) schütze. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe schützt aber vor allem gegen postoperative Wundinfektionen (oberflächliche und tiefe Wundinfektionen sowie Infektionen der Weichteile), die an der Haut oder im subkutanen Gewebe an der Inzisionsstelle des Operationsgebietes auftreten. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2007 postuliert, dass durch eine Antibiotikaprophylaxe die Rate einer postoperativen Meningitis signifikant gesenkt werden kann (BARKER, 2007). Aus weiteren Studien geht jedoch hervor, dass eine Standard-PAP bei Patienten mit komplettem Wundverschluss am Ende der Operation (kein Liquorleck) keinen signifikanten Einfluss auf die Rate postoperativer Meningitiden hat (KORINEK et al., 2006; RATILAL et al., 2008; SHARMA et al., 2009).

Bei der Wahl eines geeigneten Antibiotikums lässt sich auch eine nicht ausreichende interdisziplinäre Kommunikation zwischen den verschiedenen Behandlungsteams der UKS erkennen. Die Hälfte aller kinderchirurgischen Patienten mit bekannter Antibiotikaallergie oder –unverträglichkeit gegen Penicilline haben trotz der kideronkologischen Anordnung kein Cefuroxim bei der Anästhesieeinleitung erhalten. Das Anästhesiepersonal hat diesen

⁸ Primär „saubere“ nosokomiale Wundinfektionen sind häufig durch Staphylokokken verursacht.

Patienten Clindamycin gegeben, welches bei bestehender Penicillinunverträglichkeit nicht Mittel der ersten Wahl ist. Es gibt aktuell keinen Nachweis für ein erhöhtes Risiko für eine Anaphylaxie (IgE-vermittelte Allergie) für Patienten mit Penicillinallergie bei der Gabe von Cephalosporinen der 2. Generation (LEGENDRE et al., 2014; OSEI, BOYER, 2012; PICHICHERO, 2005, 2007). Diese Kinder haben in der weiteren stationären Behandlung Cefuroxim erhalten, ohne dass es zu Antibiotikaunverträglichkeiten gekommen ist.

Das korrekte Zeitfenster der ersten prophylaktischen Antibiotikagabe konnte bei den meisten Kindern in unserem QM-Audit (AB-Prophylaxe im Anästhesieprotokoll vermerkt) eingehalten werden. Trotzdem trug das Anästhesiepersonal in wenigen Fällen kein Antibiotikum in das Anästhesieprotokoll ein. Diese Kinder haben erst nach Wundverschluss vom pädiatrischen Behandlungsteam ein Antibiotikum erhalten, was aus der Perspektive der Prävention von SSI ungünstig ist (BATES et al., 1989; CLASSEN et al., 1992; WEBER et al., 2008). Während der gesamten Operation soll eine ausreichende Konzentration des Antibiotikums in der Subkutis vorhanden sein. Daher richtet sich die Indikation zur Wiederholung der PAP nach der Dauer des Eingriffs und der Halbwertszeit des verwendeten Antibiotikums. Cefuroxim sollte nach 4 Stunden Operationsdauer erneut gegeben werden (BRATZLER et al., 2013). Die Anästhesie hat keinem neurochirurgischen Patienten, der eine Operationsdauer von ≥ 4 Stunden erreicht hatte, eine zweite Gabe Cefuroxim gegeben. Diese Analyse zeigt, dass die Verantwortung für die erste prophylaktische Antibiotikagabe beim Anästhesisten liegen sollte, da dieser zu dem Zeitpunkt den direkten Zugang zum Patienten hat (MAIER et al., 2015).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass entgegen der aktuellen Empfehlungen und unserem internen Standard (Einzeldosis 50mg/kg, max. 1,5g) Cefuroxim deutlich zu niedrig dosiert wurde (BRATZLER et al., 2013; WACHA et al., 2010). Die Ergebnisse unseres QM-Audits sind niedriger als bei anderen Untersuchungen (korrekte Dosis zwischen 72-92%) (GORECKI et al., 2002; GROSELJ GRENC et al., 2006; HING et al., 2005; VAISBRUD et al., 1999; VAN KASTEREN et al., 2003). Zwischen den einzelnen Studien variieren die Empfehlungen zur angemessenen Antibiotikadosierung aber deutlich (bis zu $\pm 20\%$ Differenz zwischen tatsächlicher und empfohlener Dosis). In unserem Audit wurde nur eine Abweichung von $\pm 10\%$ (Referenzbereich 45-55mg/kg für Cefuroxim und Ampicillin/Sulbactam) akzeptiert. Dies könnte ein Grund für die niedrigere Compliance in unserem Audit sein.

Trotz der niedrigen Rate postoperativer Wundinfektionen bei elektiven neurochirurgischen Operationen (VALENTINI et al., 2008) wäre eine prospektive randomisierte Studie zur Untersuchung verschiedener Dosen und Dosierungsschemata nicht möglich, da ein statistisch signifikanter Benefit nur mithilfe einer sehr großen Patientenzahl gelingen würde. Wir haben daher z. B. die Prophylaxe aufgrund von klinikinternen Erfahrungen auf 3 Gaben

in 24 Stunden bei neurochirurgischen Operationen mit Fremdmaterial ausgedehnt. Trotzdem erhielten die meisten neurochirurgischen Kinder eine Antibiotikaprophylaxe von mehr als 3 Gaben, unabhängig davon, ob Fremdmaterial eingebracht wurde.

In der klinischen Routine stellte sich kurz nach dem Start des prospektiven Beobachtungszeitraumes heraus, dass komplexe mehrzeilige Algorithmen (z. B. PAP abhängig von der präoperativen Granulozytenzahl des Patienten) durch einfacher umsetzbare Standards (z. B. PAP unabhängig von der präoperativen Granulozytenzahl des Patienten) bei der CVAD Implantation ersetzt werden mussten. An dieser Stelle kam es auch zu einem Kompromiss bzgl. der Anzahl der Einzelgaben. Die vom Infektiologen des Teams empfohlene präoperative Einmalgabe wurde auf 3 Einzelgaben in 24 Stunden erweitert, weil dies den anderen Kinderonkologen sicherer erschien.

Die Mehrheit der kinderchirurgischen Patienten erhielten in unserem QM-Audit im retrospektiven Beobachtungszeitraum mehr als 3 Einzelgaben von den behandelnden Kinderonkologen. Die Anzahl der Einzelgaben konnte im prospektiven Beobachtungszeitraum statistisch signifikant gesenkt werden. Dies lässt sich wahrscheinlich auf das Konsensus-Dokument zur PAP bei kinderchirurgischen Eingriffen (siehe Anhang 1: SOP No. KK05-014) zurückführen. Es ist zu keinem Anstieg der postoperativen Wundinfektion trotz kürzerer Behandlungsdauer im Rahmen der PAP gekommen. Darüber hinaus konnte in unserer Evaluation keine SSI (30 Tage postoperativ) nachgewiesen werden. Dieses günstige Ergebnis ist wahrscheinlich auch durch die begrenzte Fallzahl der hier vorgelegten Untersuchung bedingt (MAIER et al., 2015).

Eine Schwäche dieses internen Audits liegt u. a. in der niedrigen Patientenzahl (insbesondere Neurochirurgie). Dadurch müssen auch die Ergebnisse, dass zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied besteht (bis auf eine Ausnahme), kritisch bewertet werden. Das Ergebnis zur Antibiotika-Dosis der kinderonkologischen Station hat in der Neurochirurgie zunächst nach dem *Mann-Whitney-U-Test* einen signifikanten Unterschied zwischen der retrospektiv und der prospektiv auditierten Gruppe gezeigt. Nach dem Korrekturverfahren nach *Bonferroni-Holm* konnte diese Signifikanz nicht mehr bestätigt werden (siehe Kapitel 4.2.3.2 Dosierung). Andererseits geht es bei klinischen Audits primär um die Untersuchung des Ist-Zustandes in einem bestimmten Behandlungszentrum. In der Kinderonkologie am UKS werden pro Jahr zwischen 40 und 50 Kinder mit onkologischer Erkrankung neu aufgenommen (Ersterkrankung und Rezidive).

Die zahlreichen Probleme anderer medizinischer Zentren bei der Umsetzung von evidenzbasierten Standards wurden bereits in Kapitel 2.2 kurz beschrieben. In der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 12) sind die Ergebnisse aktueller Studienergebnisse (siehe Tabelle 3) mit den prospektiven Ergebnissen (CVAD Implantation, neurochirurgische Eingriffe) aus

unserem internen QM-Audit erweitert dargestellt. Die Anzahl der Fälle unseres QM-Audits (siehe Tabelle 12) weicht von der Gesamtzahl der prospektiven Fälle im Ergebnisteil ab (siehe Kapitel 4.1 und 4.2), da bei der Berechnung der Kategorien *Antibiotikum*, *Zeitpunkt* und *Dosis* die Patienten mit einer präoperativen Antibiotikatherapie ausgeschlossen wurden. Bei der Analyse der *Dauer* sind zusätzlich n=3 Fälle nicht eingerechnet, da die PAP bei diesen Patienten als postoperative Therapie fortgeführt wurde.

Tabelle 12: Umsetzung der perioperativen Antibiotikaprohylaxe

Erstautor/Klinik	QM-Audit UKS	Klinger (KLINGER et al., 2015)	Ciofi degli Atti (CIOFI DEGLI ATTI et al., 2015)	Hawkins (HAWKINS et al., 2013)
Jahr	2016	2015	2015	2013
Patienten (n)	35	247	206	100
Anzahl PAP (%)	35 (100)	239 (97)	166 (81)	100 (100)
Anzahl korrektes Antibiotikum ¹ (%)	31 (89) ²	239 (97)	126 (61)	97 (97)
Anzahl korrekter Zeitpunkt ¹ (%)	34 (97) ²	78 (32)	96 (47)	73 (73)
Anzahl korrekte Dosis ¹ (%)	17 (49) ²	128 (52)	k. A.	77 (77)
Anzahl korrekte Dauer ¹ (n) (%)	22 (69) ³	79 (32)	33 (16)	k. A.
Anzahl Einhaltung aller Einzelemente des PAP Standards (%)	11 (34)	16 (6,5)	17 (8,3)	48 (48)

¹Diese Kategorien beziehen sich auf die von der jeweiligen Studie festgelegten Empfehlungen.

²*Antibiotikum*, *Zeitpunkt* und *Dosis* geht hier von n=35 Fällen (CVAD n=24, Neurochirurgie n=11) aus.

³*Dauer* bezieht hier n=32 Fälle (CVAD n=22, Neurochirurgie n=10) bei der Berechnung mit ein.

In unserem QM-Audit haben alle Patienten ein Antibiotikum zur PAP erhalten, wenn dies indiziert war (siehe Tabelle 12 Kategorie *PAP*). In der multizentrischen Studie von Ciofi degli et al. 2014 wurde die Antibiotikaprohylaxe nur bei 81% der Kinder bei der richtigen Indikation und in 18% ohne Indikation zur PAP eingesetzt (CIOFI DEGLI ATTI et al., 2015).

Auch die retrospektive Analyse von Rangel et al. zeigt, dass die PAP in der Kinderchirurgie nicht immer bei der richtigen Indikation eingesetzt wird (RANGEL et al., 2011). Bei der Wahl des geeigneten Antibiotikums zur PAP zeigen sich bei Ciofi degli et al. 2014 ähnliche Probleme wie in unserem QM-Audit (z. B. Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe 3 und 4). Es sollten möglichst gut verträgliche und kostengünstige Antibiotika mit schmalen Wirkspektrum verwendet werden und Reserveantibiotika nur in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden (BERGER et al., 2005; HÄCKER et al., 2013; WACHA et al., 2010).

Die erste prophylaktische Antibiotikagabe wurde am UKS im Operationssaal bei der Narkoseeinleitung gegeben. Andere Kinderkliniken haben diese z. B. erst auf der chirurgischen Station verabreicht (KLINGER et al., 2015), wodurch die erste Dosis oftmals zu spät verabreicht wurde und nicht mehr im korrekten Zeitfenster lag (siehe Tabelle 12 Kategorie *Zeitpunkt*). In der retrospektiven Studie von Klinger et al. 2015 wie auch in unserem QM-Audit wurde gegenüber anderen Studien nur eine Abweichung von +/-10% von der empfohlenen Dosis akzeptiert. Dies könnte (wie schon oben diskutiert) ein möglicher Grund für die niedrige Compliance sein. Der häufigste Grund für die niedrige Compliance in den meisten medizinischen Zentren liegt in der prolongierten Antibiotikaphylaxe (normalerweise ≤ 24 Stunden), was sich auch in vielen anderen Untersuchungen als ein ungelöstes Problem in der Kinderchirurgie herausgestellt hat (CIOFI DEGLI ATTI et al., 2015; CIOFI DEGLI ATTI et al., 2008; GERBER et al., 2013; HAWKINS et al., 2013; HING et al., 2005; KLINGER et al., 2015; KRONMAN et al., 2015; RANGEL et al., 2011; VERSPORTEN et al., 2013). Die komplexe Frage, warum interne Leitlinien von den behandelnden Ärzten nicht konsistent umgesetzt werden, kann hier nicht im Detail diskutiert werden (CABANA et al., 1999).

Schließlich war die interdisziplinäre Kommunikation zwischen den verschiedenen Behandlungsteams der UKS in Bezug auf die konkreten Arbeitsabläufe anscheinend nicht ausreichend (GURSES et al., 2010). Die Antibiotikaphylaxe sollte von dem behandelnden Kinderonkologen nach der internen SOP angeordnet werden. Die zusätzlich involvierten Ärzte (z. B. Anästhesist) sollten sich bei Unklarheiten oder vor einem Abweichen von dieser Anordnung telefonisch mit den Kinderonkologen verständigen und nicht ohne Rücksprache von der angeordneten Behandlung abweichen. Möglicherweise kann dieses Problem durch einen prospektiven PDCA-Zyklus und eine Ursachenanalyse gemeinsam gelöst werden (HYSONG et al., 2006; KIM et al., 2006).

Die Weitergabe von Informationen zur Umsetzung von festgelegten Standards von den Vorgesetzten an das medizinische Behandlungsteam ist eine notwendige Voraussetzung gewohnte Verhaltensweisen zu überwinden (z. B. präferentieller Einsatz des Antibiotikums Cefotaxim anstatt Cefuroxim bei neurochirurgischen Eingriffen) (CHARANI et al., 2013;

MATTICK et al., 2014). Dadurch könnte auch eine dauerhafte Verhaltensänderung in der klinischen Praxis erzielt werden (EDWARDS et al., 2012).

Der Hintergrund einer erfolgreichen Intervention sollte eine Organisationskultur zur Förderung der Patientensicherheit sein (PRONOVOST et al., 2005; PRONOVOST et al., 2008; SINGER et al., 2009).

6. Schlussfolgerung und Ausblick

Diese erste ausführliche Evaluation im Rahmen der internen Qualitätssicherung zur perioperativen Antibiotikaphylaxe bei kideronkologischen Patienten (Implantation von dauerhaften zentralen Gefäßkathetern und neurochirurgischen Eingriffen) am UKS zeigt wichtige Ansatzpunkte für eine Verbesserung der klinischen Praxis auf. Ein besonderer Fokus in dieser Analyse lag in der Antibiotikaauswahl sowie Zeitpunkt, Dosierung und Dauer des Antibiotikums zur PAP. Zur Antibiotikaphylaxe sollte grundsätzlich auf das Antibiotikum Cefotaxim verzichtet werden. Bei einer längeren Operationsdauer sollte eine wiederholte Gabe verabreicht werden. Die behandelnden Ärzte sollten auf die korrekte Dosierung und eine kürzere Gesamtdauer der PAP besonders achten.

Des Weiteren zeigt diese Analyse Barrieren und organisatorische Herausforderungen bei der Einführung eines standardisierten interdisziplinären Arbeitsablaufs. Daraus lässt sich schließen, dass die schriftliche Festlegung eines internen Standards durch die Kinderonkologie allein den interdisziplinären Ablauf nicht ausreichend verändert. Die Ergebnisse dieses Audits können zur Grundlage einer verbesserten Kommunikation und Abstimmung zwischen den beteiligten Berufsgruppen genutzt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Adler AL, Martin ET, Cohen G, Jeffries H, Gilbert M, Smith J, Zerr DM (2012) A Comprehensive Intervention Associated With Reduced Surgical Site Infections Among Pediatric Cardiovascular Surgery Patients, Including Those With Delayed Closure. *J Pediatric Infect Dis Soc* 1:35-43
2. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, Bode U, Wawer A, Schrauder A, Cario G, Laengler A, Graf N, Furtwängler R, Simon A (2015) Bloodstream infection in paediatric cancer centres—leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *European Journal of Pediatrics* 174:675-686
3. ASA (1963) American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 24:111
4. AWMF (2012) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis. Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der AWMF. Perioperative Antibiotikaphylaxe. AWMF online Januar 1999, aktualisiert Januar 2012
5. Barker FG, 2nd (2007) Efficacy of prophylactic antibiotics against meningitis after craniotomy: a meta-analysis. *Neurosurgery* 60:887-894; discussion 887-894
6. Bates T, Siller G, Crathern BC, Bradley SP, Zlotnik RD, Couch C, James RD, Kaye CM (1989) Timing of prophylactic antibiotics in abdominal surgery: trial of a pre-operative versus an intra-operative first dose. *Br J Surg* 76:52-56
7. Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LA, Gropmann A, Sohr D, Gastmeier P, Piening B (2013) Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 110:627-633
8. Berger C, Desgrandchamps D, Diana A, Duppenhaler A, Gervaix A, Gnehm H, Heininger U, Schwöbel M (2005) Perioperative Antibiotikaphylaxe bei Kindern. Empfehlungen der Pädiatrischen Infektiologiegruppe Schweiz (PIGS) zusammen mit der Schweizerischen Kinderchirurgischen Chefärztekonzferenz. *PAEDIATRICA* 16:30-33

9. Bodmann K-F, Grabein B, V. EdP-E-GfCe (2010) Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2010.
10. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA (2013) Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 70:195-283
11. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR (1999) Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *Jama* 282:1458-1465
12. Carr E, Jayabose S, Stringel G, Slim M, Ozkaynak MF, Tugal O, Sandoval C (2006) The safety of central line placement prior to treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 47:886-888
13. Charani E, Castro-Sanchez E, Sevdalis N, Kyratsis Y, Drumright L, Shah N, Holmes A (2013) Understanding the determinants of antimicrobial prescribing within hospitals: the role of "prescribing etiquette". *Clin Infect Dis* 57:188-196
14. Ciofi Degli Atti M, Spila Alegiani S, Raschetti R, Arace P, Giusti A, Spiazzi R, Raponi M (2015) Surgical antibiotic prophylaxis in children: adherence to indication, choice of agent, timing, and duration. *Eur J Clin Pharmacol* 71:483-488
15. Ciofi Degli Atti ML, Raponi M, Tozzi AE, Ciliento G, Ceradini J, Langiano T (2008) Point prevalence study of antibiotic use in a paediatric hospital in Italy. *Euro Surveill* 13
16. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP (1992) The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 326:281-286
17. Cranny G, Elliott R, Weatherly H, Chambers D, Hawkins N, Myers L, Sculpher M, Eastwood A (2008) A systematic review and economic model of switching from non-glycopeptide to glycopeptide antibiotic prophylaxis for surgery. *Health Technol Assess* 12:iii-iv, xi-xii, 1-147

18. Cruse PJ, Foord R (1980) The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 60:27-40
19. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM (2007) Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 44:159-177
20. Edwards FH, Engelman RM, Houck P, Shahian DM, Bridges CR (2006) The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Antibiotic Prophylaxis in Cardiac Surgery, Part I: Duration. *Ann Thorac Surg* 81:397-404
21. Edwards R, Charani E, Sevdalis N, Alexandrou B, Sibley E, Mullett D, Loveday HP, Drumright LN, Holmes A (2012) Optimisation of infection prevention and control in acute health care by use of behaviour change: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 12:318-329
22. Exner M (2012) Experiences with outbreaks of nosocomial infections. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55:1432-1443
23. Falagas ME, Alexiou VG, Peppas G, Makris GC (2009) Do changes in antimicrobial resistance necessitate reconsideration of surgical antimicrobial prophylaxis strategies? *Surg Infect (Larchmt)* 10:557-562
24. Fujita S, Saito N, Yamada T, Takii Y, Kondo K, Ohue M, Ikeda E, Moriya Y (2007) Randomized, multicenter trial of antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery: single dose vs 3 doses of a second-generation cephalosporin without metronidazole and oral antibiotics. *Arch Surg* 142:657-661
25. Furtwangler R, Laux C, Graf N, Simon A (2015) Impact of a modified Broviac maintenance care bundle on bloodstream infections in paediatric cancer patients. *GMS Hyg Infect Control* 10:Doc15
26. Geffers C, Schwab F, Gastmeier P (2009) Nosokomiale Infektionen bei pädiatrischen Intensivpflegepatienten - Daten aus ITS-KISS. *Hygiene & Medizin* 34:336-342

27. Gerber JS, Kronman MP, Ross RK, Hersh AL, Newland JG, Metjian TA, Zaoutis TE (2013) Identifying targets for antimicrobial stewardship in children's hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:1252-1258
28. Gonzalez G, Davidoff AM, Howard SC, Pui CH, Rao BN, Shenep JL, Wozniak A, Shochat SJ (2012) Safety of central venous catheter placement at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 58:498-502
29. Gorecki W, Grochowska E, Krysta M, Wojciechowski P, Taczanowska A, Stanek B (2002) A prospective comparison of antibiotic usage in pediatric surgical patients: the safety, advantage, and effectiveness of the Surgical Infection Society guidelines versus a common practice. *J Pediatr Surg* 37:1430-1434
30. Graf K, Sohr D, Haverich A, Kuhn C, Gastmeier P, Chaberny IF (2009) Decrease of deep sternal surgical site infection rates after cardiac surgery by a comprehensive infection control program. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 9:282-286
31. Grosej G, Grenc M, Derganc M, Trsinar B, Cizman M (2006) Antibiotic prophylaxis for surgical procedures on children. *J Chemother* 18:38-42
32. Gurses AP, Marsteller JA, Ozok AA, Xiao Y, Owens S, Pronovost PJ (2010) Using an interdisciplinary approach to identify factors that affect clinicians' compliance with evidence-based guidelines. *Crit Care Med* 38:S282-291
33. Häcker F-M, Lemmen SW, Berner R, Heininger U (2013). Perioperative Antibiotikaprophylaxe. In *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, DGPI, ed., pp. 135-138.
34. Handrup MM, Moller JK, Frydenberg M, Schroder H (2010) Placing of tunneled central venous catheters prior to induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 55:309-313
35. Hawkins RB, Levy SM, Senter CE, Zhao JY, Doody K, Kao LS, Lally KP, Tsao K (2013) Beyond surgical care improvement program compliance: antibiotic prophylaxis implementation gaps. *Am J Surg* 206:451-456

36. Heinrich N, Mueller A, Bartmann P, Simon A, Bierbaum G, Engelhart S (2011) Successful management of an MRSA outbreak in a neonatal intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30:909-913
37. Hellbusch LC, Helzer-Julian M, Doran SE, Leibrock LG, Long DJ, Puccioni MJ, Thorell WE, Treves JS (2008) Single-dose vs multiple-dose antibiotic prophylaxis in instrumented lumbar fusion--a prospective study. *Surg Neurol* 70:622-627; discussion 627
38. Hermes J, Jansen A, Geipel U, Herrmann M, von Muller L, Haber M, Jung W, Thome-Granz S, Eckmanns T (2011) Multi-dose packaging of drugs as the causative vehicle for multidrug-resistant *Enterobacter cloacae*: new results from a case-control study. *Gesundheitswesen* 73:778-783
39. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ, Courter JD, Brogan TV, Shah SS, Kronman MP, Gerber JS, Newland JG (2015) Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. *Pediatrics* 135:33-39
40. Hing WC, Yeoh TT, Yeoh SF, Lin RT, Li SC (2005) An evaluation of antimicrobial prophylaxis in paediatric surgery and its financial implication. *J Clin Pharm Ther* 30:371-381
41. Holm S (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 6:65-70
42. Hutschala D, Skhirtladze K, Kinstner C, Mayer-Helm B, Muller M, Wolner E, Tschernko EM (2007) In vivo microdialysis to measure antibiotic penetration into soft tissue during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 84:1605-1610
43. Hysong SJ, Best RG, Pugh JA (2006) Audit and feedback and clinical practice guideline adherence: making feedback actionable. *Implement Sci* 1:9
44. Junqueira BL, Connolly B, Abla O, Tomlinson G, Amaral JG (2010) Severe neutropenia at time of port insertion is not a risk factor for catheter-associated infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 116:4368-4375

45. Kato Y, Shime N, Hashimoto S, Nomura M, Okayama Y, Yamagishi M, Fujita N (2007) Effects of controlled perioperative antimicrobial prophylaxis on infectious outcomes in pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 35:1763-1768
46. Kim CS, Spahlinger DA, Kin JM, Billi JE (2006) Lean health care: what can hospitals learn from a world-class automaker? *J Hosp Med* 1:191-199
47. Kim CS, Spahlinger DA, Kin JM, Coffey RJ, Billi JE (2009) Implementation of lean thinking: one health system's journey. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 35:406-413
48. Klinger G, Carmeli I, Feigin E, Freud E, Steinberg R, Levy I (2015) Compliance with Surgical Antibiotic Prophylaxis Guidelines in Pediatric Surgery. *Eur J Pediatr Surg* 25:199-202
49. Knebel P, Weigand MA, Büchler MW, Seiler CM (2011) Evidenzbasierte Antibiotikaprophylaxe in der Allgemein- und Viszeralchirurgie. *Chirurg* 82:227-234
50. Knoderer CA, Anderson EM, Cox EG (2008) Survey of congenital heart surgeons' preferences for antimicrobial prophylaxis for pediatric cardiac surgery patients. *Am J Health Syst Pharm* 65:2008, 2010
51. Korinek AM, Bagnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L (2006) Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery* 59:126-133; discussion 126-133
52. Krenn T, Fleischhack G, Moser O, Dilloo D, Bode U, Graber S, Furtwangler R, Graf N, Simon A (2011) Bloodstream infections in paediatric cancer patients. Prospective comparative study in 2 university hospitals. *Klin Padiatr* 223:335-340
53. Kronman MP, Hersh AL, Gerber JS, Ross RK, Newland JG, Goldin A, Rangel SJ, Oron AP, Zerr DM (2015) Identifying Antimicrobial Stewardship Targets for Pediatric Surgical Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 4:e100-108
54. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E (2014) Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. *Clin Infect Dis* 58:1140-1148
55. Lynn J, Baily MA, Bottrell M, Jennings B, Levine RJ, Davidoff F, Casarett D, Corrigan J, Fox E, Wynia MK, Agich GJ, O'Kane M, Speroff T, Schyve P, Batalden P, Tunis S,

- Berlinger N, Cronenwett L, Fitzmaurice JM, Dubler NN, James B (2007) The ethics of using quality improvement methods in health care. *Ann Intern Med* 146:666-673
56. Maier S, Eckmann C, Kramer A (2015) Perioperative Antibiotikaprophylaxe: ein Update. *Krankenhhyg up2date* 10:e1-e1
 57. Mattick K, Kelly N, Rees C (2014) A window into the lives of junior doctors: narrative interviews exploring antimicrobial prescribing experiences. *J Antimicrob Chemother* 69:2274-2283
 58. McLean TW, Fisher CJ, Snively BM, Chauvenet AR (2005) Central venous lines in children with lesser risk acute lymphoblastic leukemia: optimal type and timing of placement. *J Clin Oncol* 23:3024-3029
 59. Mehta PA, Cunningham CK, Colella CB, Alferis G, Weiner LB (2000) Risk factors for sternal wound and other infections in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Infect Dis J* 19:1000-1004
 60. Oldhafer K, Jürs U, Kramer A, Martius J, Weist K, Mielke M (2007) Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 50:377-393
 61. Osei DA, Boyer MI (2012) Preoperative antibiotic prophylaxis in the penicillin-allergic patient. *J Hand Surg Am* 37:2623-2625
 62. Ott E, Saathoff S, Graf K, Schwab F, Chaberny IF (2013) The prevalence of nosocomial and community acquired infections in a university hospital: an observational study. *Dtsch Arztebl Int* 110:533-540
 63. Penel N, Neu JC, Clisant S, Hoppe H, Devos P, Yazdanpanah Y (2007) Risk factors for early catheter-related infections in cancer patients. *Cancer* 110:1586-1592
 64. Pichichero ME (2005) A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 115:1048-1057

65. Pichichero ME (2007) Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis* 57:13s-18s
66. Pronovost P, Weast B, Rosenstein B, Sexton JB, Holzmueller CG, Paine L, Davis R, Rubin HR (2005) Implementing and Validating a Comprehensive Unit-Based Safety Program. *Journal of Patient Safety* 1:33-40
67. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Needham DM (2008) Translating evidence into practice: a model for large scale knowledge translation. *Bmj* 337:a1714
68. Prusseit J, Simon M, von der Brelie C, Heep A, Molitor E, Volz S, Simon A (2009) Epidemiology, prevention and management of ventriculoperitoneal shunt infections in children. *Pediatr Neurosurg* 45:325-336
69. Rangel SJ, Fung M, Graham DA, Ma L, Nelson CP, Sandora TJ (2011) Recent trends in the use of antibiotic prophylaxis in pediatric surgery. *J Pediatr Surg* 46:366-371
70. Ratilal B, Costa J, Sampaio C (2008) Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr* 1:48-56
71. Resar RK (2006) Making noncatastrophic health care processes reliable: Learning to walk before running in creating high-reliability organizations. *Health Serv Res* 41:1677-1689
72. Robert-Koch-Institut (2013) Bekanntmachung des Robert Koch-Institutes: Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Fortschreibung der Liste gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG zu erfassenden nosokomialen Infektionen und Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56:580-583
73. Sharma MS, Vohra A, Thomas P, Kapil A, Suri A, Chandra PS, Kale SS, Mahapatra AK, Sharma BS (2009) Effect of risk-stratified, protocol-based perioperative chemoprophylaxis on nosocomial infection rates in a series of 31 927 consecutive neurosurgical procedures (1994-2006). *Neurosurgery* 64:1123-1130; discussion 1130-1121

74. SIGN (2014) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline. July 2008, updated April 2014, SIGN 104
75. Simon A, Bode U, Beutel K (2006) Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect* 12:606-620
76. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel PG, Rutkowski S, Dannenberg C, Korholz D, Laws HJ, Kramer MH (2008) Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis* 8:70
77. Simon A, Beutel K, Laws HJ, Trautmann M, Greiner J, Graf N (2013a) Evidenzbasierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie, Vol Vierte überarbeitete Auflage (Wiesbaden, mhp Verlag).
78. Simon A, Graf N, Furtwangler R (2013b) Results of a multicentre survey evaluating clinical practice of port and Broviac management in paediatric oncology. *Klin Padiatr* 225:145-151
79. Simon A, Müller A, Kaiser P, Töpfner N, Berner R, Laws HJ, Knorr M, Hufnagel M, Beyersdorff A, Heister P, Becker C, Liese J, Tenenbaum T (2013c) Das Paed-IC-Projekt – Antibiotic Stewardship und Infektionsprävention zur Vermeidung von nosokomialen Infektionen durch resistente Infektionserreger. *Klin Padiatr* 225:93-95
80. Singer SJ, Falwell A, Gaba DM, Meterko M, Rosen A, Hartmann CW, Baker L (2009) Identifying organizational cultures that promote patient safety. *Health Care Manage Rev* 34:300-311
81. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL (2015) Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 4:e127-135
82. Stauch M (2011). Ausbruch von ESBL bildenden *Klebsiella pneumoniae* im Zentrum für Kinderheilkunde Klinikum Bremen Mitte im Jahr 2011 - vorgelegt auf Bitte des Präsidenten des Senats der Freien Hansestadt Bremen

83. Su HY, Ding DC, Chen DC, Lu MF, Liu JY, Chang FY (2005) Prospective randomized comparison of single-dose versus 1-day cefazolin for prophylaxis in gynecologic surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84:384-389
84. Suehiro T, Hirashita T, Araki S, Matsumata T, Tsutsumi S, Mochiki E, Kato H, Asao T, Kuwano H (2008) Prolonged antibiotic prophylaxis longer than 24 hours does not decrease surgical site infection after elective gastric and colorectal surgery. *Hepatogastroenterology* 55:1636-1639
85. Taylor HA, Pronovost PJ, Faden RR, Kass NE, Sugarman J (2010) The ethical review of health care quality improvement initiatives: findings from the field. *Issue Brief (Commonw Fund)* 95:1-12
86. Vaisbrud V, Raveh D, Schlesinger Y, Yinnon AM (1999) Surveillance of antimicrobial prophylaxis for surgical procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20:610-613
87. Valentini LG, Casali C, Chatenoud L, Chiaffarino F, Uberti-Foppa C, Broggi G (2008) Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients. *Neurosurgery* 62:88-95; discussion 95-86
88. van de Wetering MD, van Woensel JB (2007) Prophylactic antibiotics for preventing early central venous catheter Gram positive infections in oncology patients. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003295
89. van Kasteren ME, Kullberg BJ, de Boer AS, Mintjes-de Groot J, Gyssens IC (2003) Adherence to local hospital guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis: a multicentre audit in Dutch hospitals. *J Antimicrob Chemother* 51:1389-1396
90. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H (2013) 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* 32:e242-253
91. von Baum H, Kaase M, Meyer E, Schaumann R, Suger-Wiedeck H, Wendt C (2011) Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (KRINKO). *Epid Bull* 36:337-339

92. Wacha H, Hoyme U, Isenmann R (2010) Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J* 19:70-84
93. Weber WP, Marti WR, Zwahlen M, Misteli H, Rosenthal R, Reck S, Fueglistaler P, Bolli M, Trampuz A, Oertli D, Widmer AF (2008) The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* 247:918-926
94. Wendt C, von Baum H, Kaase M, Meyer E, Suger-Wiedeck H, Ruscher C (2012) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 55:1311-1354

8. Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship Programme
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ASA	American Society of Anaesthesiologists
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
CRF	Case Report Form
CVAD	Dauerhaft implantierter zentralvenöser Zugang
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HL	Hodgkin-Lymphom
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MPS	Myeloproliferatives Syndrom
MRE	Multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PAP	Perioperative Antibiotikaprophylaxe
PDCA	Plan-Do-Check-Act-Zyklus
POC	Pädiatrisch onkologischen Centrum
QM	Qualitätsmanagement
SAP	Softwareprogramm Systeme, Anwendungen, Produkte
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOP	Standard Operating Procedure
SSI	Surgical Site Infection
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Effektive Periode der perioperativen Antibiotikaphylaxe.....	12
Abb. 2	Altersverteilung in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe – CVAD Implantation (absolute Anzahl).....	25
Abb. 3	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit des Status der Grunderkrankung (absolute Anzahl).....	26
Abb. 4	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Komorbidität – CVAD Implantation (absolute Anzahl).....	27
Abb. 5	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit des CVAD-Typ (absolute Anzahl).....	28
Abb. 6	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der präoperativen Chemotherapie – CVAD Implantation (absolute Anzahl).....	30
Abb. 7	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der präoperativen Granulozytopenie (absolute Anzahl).....	31
Abb. 8	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der präoperativen Antibiotikatherapie (absolute Anzahl).....	32
Abb. 9	Antibiotika-Dosis der Kinderonkologie in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe – CVAD Implantation (absolute Anzahl).....	35
Abb. 10	Antibiotika-Dosis der Anästhesie in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe – CVAD Implantation (absolute Anzahl).....	36
Abb. 11	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Antibiotika-Dosis der Kinderonkologie (absolute Anzahl).....	37
Abb. 12	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Cefuroxim-Dosis der Kinderonkologie im Vergleich zur Anästhesie (absolute Anzahl).....	38
Abb. 13	Retrospektive Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Antibiotika-Gabe (absolute Anzahl).....	39
Abb. 14	Prospektive Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Antibiotika-Gabe (absolute Anzahl).....	39
Abb. 15	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der antibiotischen Gesamtdauer – CVAD Implantation (absolute Anzahl).....	40
Abb. 16	Altersverteilung in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe - Neurochirurgie (absolute Anzahl).....	43
Abb. 17	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Komorbidität – Neurochirurgie (absolute Anzahl).....	45
Abb. 18	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der präoperativen Chemotherapie - Neurochirurgie (absolute Anzahl).....	46

Abb. 19	Antibiotika-Dosis der Anästhesie in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe – Neurochirurgie (absolute Anzahl).....	49
Abb. 20	Antibiotika-Dosis der Kinderintensivstation in Abhängigkeit von der Beobachtungsgruppe (absolute Anzahl).....	50
Abb. 21	Antibiotika-Dosis der Kinderonkologie in Abhängigkeit der Beobachtungsgruppe – Neurochirurgie (absolute Anzahl).....	51
Abb. 22	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Antibiotika-Gabe ohne Fremdmaterialimplantation (absolute Anzahl).....	52
Abb. 23	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der Antibiotika-Gabe mit Fremdmaterialimplantation (absolute Anzahl).....	53
Abb. 24	Beobachtungsgruppe in Abhängigkeit der antibiotischen Gesamtdauer – Neurochirurgie (absolute Anzahl).....	54

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Wundklassifikation und Indikation für eine perioperative Antibiotikatherapie.....	9
Tabelle 2	Risikofaktoren für postoperative Wundinfektionen	10
Tabelle 3	Exemplarische Studienergebnisse zur Umsetzung der perioperativen Antibiotikaprophylaxe.....	13
Tabelle 4	Auszug der Standards zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe des UKS..	17
Tabelle 5	Einteilung der Grunderkrankung in den beiden Evaluationsgruppen.....	26
Tabelle 6	Gründe für die Implantation eines weiteren CVAD.....	29
Tabelle 7	Antibiotika zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe (Kinderchirurgie).....	33
Tabelle 8	Verteilung der neurochirurgischen Eingriffe in den beiden Evaluationsgruppen.....	41
Tabelle 9	Einteilung der Hirntumore in den beiden Evaluationsgruppen.....	43
Tabelle 10	Perioperative Antibiotikagaben in der retrospektiven Gruppe (Neurochirurgie).....	47
Tabelle 11	Perioperative Antibiotikagaben in der prospektiven Gruppe (Neurochirurgie).....	47
Tabelle 12	Umsetzung der perioperativen Antibiotikaprophylaxe.....	60

11. Anhang

Anhang 1: SOP No KK05-014

SOP No. KK05-014

Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Universitätsklinikum des Saarlandes Direktor Prof. Dr. N. Graf		
SOP No. KK05-014	Versionsdatum 15.07.2014	Status: Final
Kordinator Prof. Dr. med. Arne Simon		
Titel: Perioperative Antibiotikaphylaxe		
Voraussetzungen:		
<ol style="list-style-type: none">(1) Das Ziel der perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP) ist die Vermeidung von früh-postoperativ auftretenden Wundinfektionen.(2) Die Frage, ob der Patient postoperative Drainagen oder z.B. einen ZVK hat, spielt hierbei keine Rolle (keine ‚Antibiotikaphylaxe bis alle Drainagen gezogen sind‘).(3) Von diesen Schemata kann selbstverständlich im Einzelfall aus individueller medizinischer Indikation abgewichen werden (z.B. bei einem Patienten, der mit bestimmten multiresistenten Erregern (MRE) kolonisiert ist). Dann <u>bitte</u> den Grund für die Abweichung in der Patientenkurve dokumentieren.(4) Bei Patienten, die mit MRE kolonisiert sind, ist die Auswahl des geeigneten Antibiotikums zur PAP eine Einzelfallentscheidung.(5) Patienten, die aus anderen Gründen eine intravenöse Antibiotikatherapie erhalten (z.B. mit Cefuroxim, Piperacillin-Tazobactam oder Meropenem), benötigen keine zusätzliche PAP.		
Neurochirurgie Ampicillin/Sulbactam (50mg/kg) oder Cefuroxim (50mg/kg) in einer Einzeldosis als Kurzinfusion über 30min in den letzten 60 min vor Hautschnitt. Bei Operationen, die länger als 4 h dauern, sollte wegen der längeren Halbwertszeit Cefuroxim verwendet werden (eine zweite intraoperative Dosis ist nach 4-6 h erforderlich). Wenn Fremdmaterial eingebracht wird (z.B. VP-Shunt, Rickham oder auch Fremdmaterial im Rahmen einer Tumor-OP) wird die Prophylaxe auf 24 h ausgedehnt, das heißt, der Patient erhält insgesamt 3 Gaben in 24 h ¹		
Urologie <u>OP mit Eröffnung der Harnwege</u> Ampicillin/Sulbactam 150mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben (insgesamt 3 Gaben am OP Tag) oder Cefotaxim ² 150mg/kg/Tag in 3 Einzeldosen		
Kinderchirurgie <u>Broviac Implantation, Port Implantation</u> Cefuroxim (50mg/kg) oder Ampicillin/Sulbactam (50mg/kg) als Kurzinfusion über 30min in den letzten 60 min vor Hautschnitt plus 2 weitere Gaben (insgesamt 3 in 24 h).		
<u>Intraabdominelle OP ohne Eröffnung des Darmes oder der Harnwege</u> Cefuroxim (50mg/kg) in einer Einzeldosis als Kurzinfusion über 30min in den letzten 60 min vor Hautschnitt (eine Gabe)		
<u>Intraabdominelle OP mit Eröffnung des Darmes</u> Ampicillin/Sulbactam 150mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben (insgesamt 3 Gaben am OP Tag) oder (bei hochgradiger Immunsuppression): Piperacillin-Tazobactam 3 x 85mg/kg (Piperacillin-Anteil) in 24 h		

¹ cave: durch den Schichtwechsel kommt es mitunter dazu, das am Folgetag morgens um 08:00 eine vierte Dosis gegeben wird, bevor das Antibiotikum abgesetzt wird

² Enterokokkenlücke

Datum des Inkrafttretens	15.07.2014
Gültigkeit	12 Monate
Fälligkeitsdatum der nächsten Überprüfung	15.07.2015
<p>Prof. Dr. N. Graf Direktor der Klinik für Päd. Onkologie und Hämatologie Direktor der Abteilung (III. Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin) 664 1 Homburg/Saar</p> <p>Prof. Dr. med. Arne Simon Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Universitätsklinikum des Saarlandes Kimbaue 9, Gebäude 9 66421 Homburg/Gaar Tel: 06841/1628399 Fax 06841/1628424 E-Mail: Arne.Simon@uks.eu</p>	

Anhang 2: CRF – CVAD Implantation

CRF für die Evaluation der PAP in der Kinderonkologie am UKS – CVAD Implantation: Papierversion

Patienten-Nr.:

Fall-Nr.:

Beobachtungsgruppe:

- retrospektiv (01. Januar 2012 – 31. März 2014) (0)
- prospektiv (01. April 2014 – 31.03.2015) (1)

Patient:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

- weiblich (1)
- männlich (2)

Grunderkrankung:

Einteilung der Grunderkrankung:

- 1 ALL
- 2 AML
- 3 NHL
- 4 HL
- 5 Solider Tumor außerhalb des ZNS
- 6 ZNS-Tumor
- 7 Neuroblastom
- 8 MDS/MPS
- 9 Sonstige

Status der Grunderkrankung:

- Ersterkrankung (0)
- Rezidiv (1)

Komorbiditäten:

Einteilung der Komorbidität:

- 0 keine Komorbidität
- 1 Genetisch bedingte Fehlbildung und Syndrom
- 2 Infektionserkrankung
- 3 Autoimmunerkrankung
- 4 Stoffwechselerkrankung
- 5 Organerkrankung
- 6 Gefäßerkrankung
- 7 Erkrankung des Bewegungsapparates
- 8 Sonstige Erkrankung

Seite 1 von 4

CRF für die Evaluation der PAP in der Kinderonkologie am UKS –

CVAD Implantation: Papierversion

Erstdiagnose der Grunderkrankung (Datum):

Alter am Operationstag (in Monaten/Jahren):

Körpergewicht (in kg):

Unverträglichkeiten/Allergien gegenüber Antibiotika:

Nein (0)

Ja (1)

Wenn ja, welche:

CVAD:

Broviac (1)

Port (2)

anderer CVAD (3)

CVAD-Implantation (Datum):

Anamnese CVAD:

erster CVAD (1)

weitere CVAD (2)

Wenn weiterer CVAD, warum:

CVAD-Explantation (Datum):

Präoperative Chemotherapie:

Nein (0)

Ja (1)

Präoperative Granulozytopenie

Nein (0)

Ja (1)

Präoperative Antibiotikatherapie:

Nein(0)

Ja(1)

Wenn ja welches Antibiotikum:

Seite 2 von 4

**CRF für die Evaluation der PAP in der Kinderonkologie am UKS –
CVAD Implantation: Papierversion**

Falls der Patient eine präoperative Antibiotikatherapie erhielt, weiter zur epikritischen Beurteilung.

Antibiotikum zur PAP:

- Cefuroxim (0)
- anderes Antibiotikum (1)

Wenn anderes Antibiotikum, welches:

Antibiotika-Dosis:

Antibiotika-Dosis in mg der Einzeldosis absolut:

Antibiotika-Dosis in mg/kg KG:

Einzelgaben der PAP (absolute Anzahl):

Gesamtdauer der PAP (in Tage):

Wurde die PAP abgesetzt und kurzfristig wieder angesetzt?

- Nein (0)
- Ja (1)
- Umstellung auf ein anderes Antibiotikum (3)

Epikritische Beurteilung (nur prospektive Beobachtungsgruppe):

- keine PAP erfolgt trotz Indikation (0)
- korrekt durchgeführte PAP (1)
- nicht nach Standard durchgeführte PAP (2)
- keine PAP erfolgt wegen präoperativer Antibiotikatherapie (3)

Falls PAP ja, aber nicht nach SOP:

- Einzeldosis zu niedrig (1)
- Einzeldosis zu hoch (2)
- zu viele Einzelgaben (3)
- zu wenig Einzelgaben (4)
- Dauer der PAP zu lang (5)
- falsches Antibiotikum (6)

Freitext:

Seite 3 von 4

**CRF für die Evaluation der PAP in der Kinderonkologie am UKS –
CVAD Implantation: Papierversion**

Postoperative Wundinfektion (max. 30 Tage nach der Operation):

- Nein (0)
- Ja (1)

Falls ja, Datum der postoperativen Wundinfektion:

Typ der postoperativen Wundinfektion:

- oberflächlich (1)
- Weichteile (2)
- tief (3)

Erreger:

Anhang 3: CRF – Neurochirurgische Eingriffe

CRF für die Evaluation der PAP in der Kinderonkologie am UKS – Neurochirurgische Eingriffe: Papierversion

Patienten-Nr.:

Fall-Nr.:

Beobachtungsgruppe:

- retrospektiv (01. Januar 2012 – 31. März 2014) (0)
- prospektiv (01. April 2014 – 31.03.2015) (1)

Patient:

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

- weiblich (1)
- männlich (2)

Grunderkrankung:

Einteilung der Hirntumore:

- 1 Tumore des neuroepithelialen Gewebes
- 2 Tumore der kranialen und paraspinalen Nerven
- 3 Oligodendrogliale Tumore
- 4 Oligoastrozytäre Tumore
- 5 Tumore des Plexus choroideus
- 6 Neuronale und neuronal-gliale gemischte Tumore
- 7 Embryonale Tumore
- 8 Tumore der Sella-Region
- 9 Sonstige Erkrankungen

Status der Grunderkrankung:

- Ersterkrankung (0)
- Rezidiv (1)

Komorbiditäten:

Einteilung der Komorbidität:

- 0 keine Komorbidität
- 1 Genetisch bedingte Fehlbildung und Syndrom
- 2 Infektionserkrankung
- 3 Autoimmunerkrankung
- 4 Stoffwechselerkrankung
- 5 Organerkrankung
- 6 Gefäßerkrankung
- 7 Erkrankung des Bewegungsapparates
- 8 Sonstige Erkrankung

Seite 1 von 4

**CRF für die Evaluation der PAP in der Kinderonkologie am UKS –
Neurochirurgische Eingriffe: Papierversion**

Erstdiagnose der Grunderkrankung (Datum):

Alter am Operationstag (in Monaten/Jahren):

Körpergewicht (in kg):

Unverträglichkeiten/Allergien gegenüber Antibiotika:

Nein (0)

Ja (1)

Wenn ja, welche:

Neurochirurgische Operation (Datum):

Art des neurochirurgischen Eingriffs:

Fremdmaterialimplantation:

Nein (0)

Ja (1)

Operationsdauer (in Minuten):

Präoperative Chemotherapie:

Nein (0)

Ja (1)

Präoperative Granulozytopenie

Nein (0)

Ja (1)

Präoperative Antibiotikatherapie:

Nein(0)

Ja(1)

Wenn ja welches Antibiotikum:

Falls der Patient eine präoperative Antibiotikatherapie erhielt, weiter zur epikritischen Beurteilung.

Seite 2 von 4

**CRF für die Evaluation der PAP in der Kinderonkologie am UKS –
Neurochirurgische Eingriffe: Papierversion**

Antibiotikum zur PAP:

- Cefuroxim (0)
- anderes Antibiotikum (1)

Wenn anderes Antibiotikum, welches:

Antibiotika-Dosis:

Antibiotika-Dosis in mg der Einzelgabe absolut:

Antibiotika-Dosis in mg/kg KG:

Einzelgaben der PAP (absolute Anzahl):

Gesamtdauer der PAP (in Tage):

Wurde die PAP abgesetzt und kurzfristig wieder angesetzt?

- Nein (0)
- Ja (1)
- Umstellung auf ein anderes Antibiotikum (3)

Epikritische Beurteilung (nur prospektive Beobachtungsgruppe):

- keine PAP erfolgt trotz Indikation (0)
- korrekt durchgeführte PAP (1)
- nicht nach Standard durchgeführte PAP (2)
- keine PAP erfolgt wegen präoperativer Antibiotikatherapie (3)

Falls PAP ja, aber nicht nach SOP:

- Einzeldosis zu niedrig (1)
- Einzeldosis zu hoch (2)
- zu viele Einzelgaben (3)
- zu wenig Einzelgaben (4)
- Dauer der PAP zu lang (5)
- falsches Antibiotikum (6)

Freitext:

**CRF für die Evaluation der PAP in der Kinderonkologie am UKS –
Neurochirurgische Eingriffe: Papierversion**

Postoperative Wundinfektion (max. 30 Tage nach der Operation):

- Nein (0)
- Ja (1)

Falls ja, Datum der postoperativen Wundinfektion:

Typ der postoperativen Wundinfektion:

- oberflächlich (1)
- Weichteile (2)
- tief (3)

Erreger:

Clinical Practice Audit: Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Paediatric Cancer Patients with Broviac Catheter Implantation

Audit zur klinischen Praxis: Antibiotische Prophylaxe bei kideronkologischen Patienten zum Zeitpunkt der Broviac-Katheter Implantation

Authors

K. Weiss¹, A. Simon¹, N. Graf¹, J. Schöpe², C. M. Meier³

Affiliations

¹ Paediatric Hematology and Oncology, Children's Hospital Medical Center, Homburg, Germany² Institute for Medical Biometry, Epidemiology and Medical Informatics, University Hospital Saarland, Homburg, Germany³ Pediatric Surgery, Medical School of the Saarland University, Homburg, Germany

Key words

- paediatric oncology
- broviac
- port
- antimicrobial prophylaxis
- quality improvement in health care

Schlüsselwörter

- Kinderonkologie
- Broviac
- Port
- perioperative Antibiotika-prophylaxe
- Qualitätsverbesserung im Gesundheitswesen

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-104415>
 Klin Padiatr 2016; 228: 1–6
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0300-8630

Correspondence

Prof. Dr. med. Arne Simon
 Paediatric Hematology and
 Oncology
 Children's Hospital Medical
 Center
 Kirrberger Straße
 66421 Homburg
 Germany
 Tel.: +49/6841/1628 399
 Fax: +49/6841/1628 424
 Arne.Simon@uks.eu

Abstract

Background: Perioperative antimicrobial prophylaxis (PAP) is an important target for internal audits, concerning the judicious use of antibiotics. Paediatric oncology patients face an increased risk of surgical site infection (SSI) after implantation of long term central venous catheters (CVAD).

Patients: All Patients <18 years admitted to the paediatric oncology centre (POC) with implantation of a CVAD.

Methods: Systematic audit in 2 groups: retrospective (Jan 01, 2012 – March 31, 2014) and prospective (April 01, 2014 – March 31, 2015) referring to an internal PAP guideline, invented in Jan 2014. Surveillance of SSI up to 30 days after the operation.

Results: In total, 97 CVAD implantations were analysed in 89 paediatric oncology patients (Broviac in 94%). The detailed analysis of PAP revealed lower Cefuroxim doses than requested (30 vs. 50 mg/kg). In addition, Cefotaxim was used in 1 case and in 3 cases Clindamycin was given without a medical history of Penicillin hypersensitivity. In the retrospective audit group PAP was administered in 22% for ≤ 24 h; this was the case in 91% of the prospective group ($p < 0.001$). No SSI was detected.

Conclusion: This first comprehensive audit of PAP in a German POC outlines significant opportunities for improvement in terms of correct dosing, correct choice of the antibiotic, and shorter duration of PAP. In addition our results illustrate the challenges of optimising standard workflows in clinical practice.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die perioperative Antibiotika-prophylaxe (PAP) ist ein Ansatzpunkt für die Verbesserung des rationalen Antibiotikaeinsatzes in der klinischen Praxis durch interne Audits. Kinderonkologische Patienten haben ein erhöhtes Risiko für postoperative Wundinfektionen (surgical site infection, SSI).

Patienten: Alle ≤ 18 Jahre alten Patienten eines kideronkologischen Zentrums mit Broviac oder Port Implantation (durch die Kinderchirurgie).

Methoden: Systematisches Audit in zwei Gruppen: retrospektiv (1. Jan 2012 – 31. März 2014) und prospektiv (01. April 2014 – 31. März 2015). Bezug nehmend auf einen internen Standard zur PAP, der im Januar 2014 vereinbart wurde. Surveillance von SSI in den ersten 30 Tagen nach der Operation.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 97 CVAD Implantationen bei 89 kideronkologischen Patienten analysiert (94% Broviac). Die detaillierte Analyse der PAP ergab zu niedrige Dosierungen (Cefuroxim 30 statt 50 mg/kg). In einem Fall wurde Cefotaxim zur PAP gegeben. In 3 Fällen wurde Clindamycin ohne anamnestic Hinweise auf eine Penicillinallergie verabreicht. Während in der retrospektiv auditierten Gruppe die PAP in 22% der Fälle nach 24 Stunden beendet wurde, lag dieser Anteil in der prospektiv auditierten Gruppe bei 91% ($p < 0,001$). Bei keinem Patienten wurde eine SSI diagnostiziert.

Schlussfolgerung: Dieses erste umfassende Audit der PAP bei kideronkologischen Patienten bei Implantation eines Broviac oder Port Katheters zeigt wichtige Ansatzpunkte für eine Verbesserung der klinischen Praxis (korrekte Dosierung, Verzicht auf Cefotaxim oder Clindamycin und kürzere Gesamtdauer). Außerdem zeigt die Analyse organisatorische Herausforderungen bei Änderung interdisziplinärer Arbeitsabläufe.

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

Weiss K et al. Clinical Practice Audit: Perioperative... Klin Padiatr 2016; 228: 1–6

Background

In more than 85% of all patients admitted to paediatric oncology centres (POC) a long term central venous catheter (CVAD; Port/Hickman or Broviac type) is used for the safe administration of cytotoxic chemotherapy, supportive care (hydration and volume substitution, iv. antimicrobials, parenteral nutrition, analgesics, blood transfusions), and to draw blood samples without the inconvenience (pain and anxiety) of peripheral venous puncture [25]. Paediatric cancer patients face an increased risk of wound healing disturbances and local infection after surgery (surgical site infection, SSI). This risk is fostered by concomitant prolonged treatment with high dose steroids (e.g. induction therapy for acute lymphoblastic leukaemia [11]) or due to the immunosuppressive effects of cytotoxic chemotherapy. In most paediatric oncology centres (POC), the CVAD is implanted as early as possible after the diagnosis of a malignant disease has been confirmed [26]. At this time, a significant proportion of all patients receive this surgical intervention while having very low granulocyte counts ($<0.5 \times 10^9/L$, neutropenia). Any deep seated SSI related to the CVAD, is an additional source of great distress for the patients and their families and may result in removal of the CAVD, delayed chemotherapy, increased length of inpatient stay. In this regard, the 2013 guidelines of the German Society of Paediatric Oncology and Haematology (GPOH) [25] recommend the use of perioperative antimicrobial prophylaxis (PAP) before the implantation of a CVAD (low quality evidence, weak strength of recommendation). In practice, PAP related to the CVAD implantation is administered only in 41% of all German POCs [26]. This rather low proportion reflects the lack of scientific evidence derived from well-designed prospectively randomised controlled studies. A 2007 metaanalysis of van de Wetering et al. argued against PAP in this situation [29]. Nonetheless, the studies analysed in this metaanalysis displayed many limitations (low number of patients, different definitions and outcome parameters, PAP with Vancomycin or Teicoplanin, which is currently not recommended for PAP in patients without MRSA colonization) [1]. In addition, available studies investigating the feasibility and risks of early CVAD implantation in paediatric patients with leukaemia have used different approaches: No PAP [11, 19], PAP with Cefazolin [14], Cefuroxim (Clindamycin in case of penicillin allergy) [9], or Cefotaxim [3]; in one of those studies, the authors did not comment on this issue [18]. In our POC, Cefuroxim has been used as PAP in this clinical situation for more than 10 years [7]. Recently published articles about the use of PAP in paediatric patients point at some difficult to solve problems concerning the sustained implementation of Evidence based best practice workflows [5, 12, 13, 16, 22]. In addition, prevalence surveys have indicated that many children do not receive the required PAP in the most rationale dosing and timing schedule or for more than 24 h [6, 30]. The latter should not be allocated to "antimicrobial prophylaxis" but to "antimicrobial treatment", which is not judiciously indicated in most cases. Thus, PAP has been identified as an important target of antimicrobial stewardship in paediatric inpatients [8, 17]. This background prompted us to perform a systematic audit in our paediatric oncology unit to evaluate the clinical practice of PAP in paediatric oncology patients undergoing CVAD implantation.

Patients and Methods

Data from all paediatric oncology patients (≤ 18 years) with a malignant disease receiving a CVAD implantation in our paediatric surgery unit were included in the analysis. The POC and the paediatric surgery operating theatre are in different buildings of the University Hospital. Patients are transported to the paediatric surgery department and back to the Children's Hospital after the surgery. If intensive care is needed, the patients are postoperatively transferred to the paediatric intensive care unit (PICU), which is located in the same building as the POC. In practice, the attending paediatric oncologist writes an order in the evening (or immediately in emergency cases) before the surgery into the patient's file to indicate the need of a PAP and to detail the antibiotic and the dose to be administered. The ampule with the PAP antibiotic is sent to the anaesthesiologist together with the patient but the decision about the final choice of the antibiotic and the administered dose is allocated to the attending anaesthesiologist in the paediatric surgery operating theatre.

This quality improvement in health care audit comprises 2 time periods of data sampling and analysis: a retrospective group (paediatric surgery from January 01, 2012 to March 31, 2014) and a prospective group (from April 01, 2014 to March 31, 2015). Before 2014, the current standard of PAP has been communicated between the involved physicians (paediatric oncology, anaesthesiology and paediatric surgery) without referring to an internal standard operating procedure (SOP) document. In Jan 2014, one of the paediatric oncology consultants, who is additionally qualified as paediatric infectious disease consultant, performed a one hour lecture on important aspects of PAP in paediatric patients for the physicians of the University Children's Hospital. The Power Point™ (Microsoft™ Inc, United States) slides of the lecture were sent to all attending physicians via E-mail and posted in the Children's Hospital intranet for unrestricted internal access. Preparing this educational session, the internal PAP standard in the POC was evaluated by the paediatric oncology physicians and set out in writing (extract in **Tab. 1**) after additional extensive search and review of currently available guidelines in medical literature [1, 24, 25].

The dataset from the patient's files (including the protocols of the anaesthesiologists and the paediatric surgery and any postoperative consultation document) were extracted in a standard case report form that included age, gender, body weight, underlying malignancy, chemotherapy, neutrophil counts, co-medica-

Tab. 1 Extract of the Internal Reference Standard for PAP in Paediatric Oncology Patients with CVAD implantation.

Antibiotic:	IV. Cefuroxim or i.v. Ampicillin/Sulbactam (2:1)
Dose:	50 mg/kg body weight, max. 1.5 g (≥ 30 kg)
Administration:	Short term infusion, 30 min
Timing:	during the last 60 min before CVAD implantation
Additional agreements (reached by local consensus):	
Due to the implantation of foreign material device (Broviac, Port) all patients receive a total of 3 doses (single dose 50 mg/kg BW) administered every 8 h, irrespective of the actual neutrophil count.	
Cefuroxim may be administered even if the medical history of the patient contains signs of allergy or hypersensitivity to Penicillin [27]. Alternative: Clindamycin (10 mg/kg BW as short time infusion).	
Patients, who receive Piperacillin-Tazobactam or Meropenem for other reasons do not need an additional PAP, unless they are not colonized with multidrug-resistant pathogens, such as Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

Tab.2 Reasons for more than one CVAD implantations in individual patients.

Audit group	CVAD (Date of operation)	Malignancy	Age at the first catheter implantation	Comment
Retrospective	30.12.13	ALL	16 years	Implantation of another Broviac catheter because of an ALL relapse
	24.03.14			Removal of the Broviac catheter because of dislocation, implantation of a new Broviac catheter to continue with the therapy
Retrospective	13.07.12	ALL	11 years	Implantation of another Broviac catheter because of an ALL relapse
Retrospective	04.02.13	CNS tumor	2 years	Removal of the first Broviac catheter because of dysfunction, implantation of a Port catheter
Retrospective	25.02.13	ALL	8 years	Implantation of another Broviac catheter because of an ALL relapse
	11.06.13			Removal of the Broviac catheter because there was a suspicion of infection with the catheter
	13.12.13			Implantation of another Broviac catheter because of an ALL relapse
	15.04.14			End of therapy and removal of the Broviac catheter after positive blood cultures drawn from the CVAD
Retrospective	06.01.14	Neuroblastoma	4 years	Removal of the first Broviac catheter because of an infection of the entry site of the catheter
	27.01.14			Implantation of another Broviac catheter to continue with the therapy
Retrospective	03.12.12	CNS tumor	13 years	Implantation of another Broviac catheter because of a tumor relapse
Retrospective	21.08.13	ALL	9 month	Removal of the Broviac catheter because of a spontaneous extraction of the catheter, implantation of a new Broviac catheter to continue with the therapy
	18.11.13			During the patient care the Broviac catheter was disrupted, emergency change of the catheter
	07.03.14			End of therapy and removal of the Broviac catheter
Prospective	03.09.14			Implantation of another Broviac catheter because of a ALL relapse

tion with steroids, type of surgery (Broviac or Port), any postoperative complication, any adverse event related to the PAP (e.g. skin rash, antibiotic-associated diarrhoea). Data concerning PAP included the antibiotic order, the antibiotic administered, the dose administered, the timing of PAP, any change to another antibiotic, if deemed necessary by the attending physicians, and the total duration of PAP.

Surveillance of SSI, referring to standard CDC¹ definitions [23], was conducted in each case for up to 30 days after the date of surgery. Quality improvement in health care (QIH) is an important tool to enhance patient safety [21]. QIH contains experimental learning approaches and focuses on the critical evaluation of routine clinical data derived from real workflows in clinical practice. QIH using anonymized patient data in the final dataset does not need an approval by an ethic committee [28]. The discussion of this issue with the Ethics Committee of the Medical Association of the Saarland (Germany; Nov. 13, 2014) led to a waiver considering the need for informed consent from the perspective of individual patients and their caregivers. Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics Version 21. Descriptive statistics are stated as median, first (Q1) and third (Q3) quartile for continuous variables and as absolute and relative frequencies for categorical variables. Differences between retrospective and prospective audits regarding categorical variables were assessed using the chi-squared test or Fisher's exact test (2×2 table)/Fisher-Freeman-Halton test (R×C table) if the expected cell count was less than 5. Statistical differences concerning continuous variables were examined using the non-parametric Mann-Whitney-U test. All applied statistical tests were 2-sided, and an exact p-value less than 0.05 was considered statistically significant. The p-value was adjusted with the Holm-Bonferroni method.

¹ Centers for Disease Control and Prevention, United States

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

Results



During the retrospective surveillance period 70 CVAD implantations were performed in 62 paediatric oncology patients; 5 patients needed more than one CVAD implantation (2 times in 3 patients and 3 times in 2 patients). 2 cases received another CVAD implantation in the retrospective surveillance period. These cases had the first CVAD implantation before the retrospective surveillance period start. During the prospective surveillance period, the corresponding numbers were 27 CVAD implantations in 27 patients respectively.

One patient received another CVAD implantation, who was already operated in the retrospective surveillance period. ● **Tab. 2** shows the reasons for another CVAD implantation.

According to these numbers, 72% of all cases (= separate surgeries) belong to the retrospective and 28% to the prospective part of the audit.

In our unit tunnelled Broviac catheters represent the clearly preferred CVAD type (instead of subcutaneously implanted Ports). In the retrospective audit group 64 implanted CVAD were Broviac type (91.4%) and 6 CVAD Port type (8.6%). In the prospective audit group only Broviac type CVAD were implanted (p=1 000). In the retrospective audit group the patients had a CVAD previously in 14% (n=10); in the prospective audit group, this was the case in only one patient (3.7% of all cases; p=1 000). In the retrospective audit, 47% of all procedures were performed in male patients; this was the case in 63% of all procedures in the prospective audit (p=1 000). The median age of the patients (referring to all cases) was 6.5 years in the retrospective and 8 years in the prospective audit (p=1 000; range 4 days to 17 years and 18 months to 18 years).

● **Tab. 3** elucidates the distribution of the different malignancies in the retrospective and the prospective group (differences not significant, p=1 000). In the retrospectively evaluated group (referring to cases) a relapsed malignancy was the indication for CVAD implantation in 13% (vs. 4% in the prospectively evaluated

group ($p=1.000$). In 21.6% of all cases ($n=21$) the patients displayed one or more pre-existing comorbidity not related to their underlying oncological disease, such as organ dysfunction ($n=12$), genetic syndromes ($n=9$), metabolic disease ($n=2$), disease of the skeletal system ($n=1$), vascular disease ($n=1$), ADHS ($n=1$), and severe obesity ($n=1$). The proportions of children with comorbidities were not significantly different between both audit groups ($p=1.000$).

In the retrospective audit group the patients had received chemotherapy before surgery in 53% of all cases (vs. 44% in the other group; $p=1.000$). Due to the underlying disease or this medical history, in 15 cases (15.5%) (11 vs. 4 in the two audit groups) the patients showed neutropenia in their peripheral blood cell count ($<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L) at the time of surgery. In the retrospective audit group 20% ($n=14$) received antibiotics for other reasons than PAP; this was the case in 11% ($n=3$) of all cases in the prospective audit group ($p=1.000$; in detail Cefuroxim, $n=2$, Ampicillin-Sulbactam, $n=3$, Meropenem, $n=3$, and Piperacillin-Tazobactam, $n=10$). Taken together, the clinical practice audit of PAP could be completed in 80 cases without those receiving antibiotics for other reasons.

The medical history of the patients revealed a positive signal for adverse reactions (exanthema) against any antibiotic in 4% (retrospective) and 11% (prospective; $p=1.000$), but no signs of severe Penicillin hypersensitivity. One female adolescent with Hodgkin disease and a bulky mediastinal tumor received Piperacillin-Tazobactam before chemotherapy due to the clinical diagnosis of pneumonia. This patient developed leukocytopenia and neutropenia, which resolved completely after cessation of Piperacillin-Tazobactam treatment. The use of PIP-Taz in this patient was not related to PAP.

Tab. 3 Distribution of the different underlying malignancies in the two audit groups.

Malignancy	Retrospective audit group $n=70$ cases		Prospective audit group $n=27$ cases	
	n	%	n	%
Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	22	31.4	7	26.0
Acute myeloblastic leukaemia (AML)	4	5.7	1	3.7
Non Hodgkin Lymphoma (NHL)	3	4.3	4	14.8
Hodgkin Lymphoma	4	5.7	1	3.7
Solid tumor outside the central nervous system (CNS)	16	22.9	9	33.3
CNS-Tumor	15	21.4	5	18.5
Neuroblastoma	4	5.7	0	0
MDS/MPS	2	2.9	0	0

A case is defined as one implantation of a Broviac or Port catheter
MDS/MPS = Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Syndrome

The antibiotics used for PAP (allocated to this indication) are shown in **Tab. 4** separately for the 2 surveillance periods. Patients, who received antibiotics for other reasons were excluded (17 of 97 cases). The attending anaesthesiologists preferred Clindamycin instead of Cefuroxim in 3 cases (probably due to a positive medical history of exanthema after Amoxicillin or Piperacillin administration); Clindamycin was not administered to any patient in the POC. Cefotaxim, which is no reasonable choice for the purpose of PAP [1], was administered in a single case in the retrospective audit group. In one patient Ampicillin-Sulbactam was chosen for PAP in the POC; instead of this order the patient received Cefuroxim by the attending anaesthesiologist. Irrespective of the antibiotic therapy, which had been started due to other indications previously in the POC, the attending anaesthesiologists administered Cefuroxim for PAP in 3 of 11 cases (retrospective) and in 1 of 3 cases (prospective audit group). Taken together, the POC administered the correct antibiotic in 98% (retrospective) and in 100% (prospective audit group).

The first dose of PAP was administered in 95% ($n=53$; retrospective) and in 100% ($n=24$; prospective audit group) during the last 60 min before surgery. In 3 cases in the retrospective group, no antibiotic was administered by the attending anaesthesiologist. These patients received their first dose of PAP after surgery in the POC. In terms of correct dosing (**Tab. 1**), patients with a body weight ≥ 30 kg receive a maximum single dose of 1.5 g (Cefuroxim or Ampicillin-Sulbactam).

Three cases with a body weight of 42, 30, and 31 kg received single Cefuroxim doses of 1 g. The median doses per kg in the POC were 35.5 (retrospective) and 37.2 (prospective audit group).

The maximum doses were 66 mg/kg (retrospective) and 51 mg/kg (prospective audit group). The minimal doses were 21 mg/kg (retrospective) and 29 mg/kg (prospective audit group).

In those cases, who received Clindamycin for PAP (Reference dose 10–15 mg/kg; max. 600 mg) the corresponding doses were 10, 6 and 15 mg/kg. The correct dose of 50 mg/kg for Cefuroxim (or Ampicillin-Sulbactam) in patients with a bodyweight below 30 kg ($n=48$ cases) was administered in 21% of all cases in the retrospective and in 15% of all cases in the prospective audit group.

Looking at the total number of single doses, 4 cases were excluded in the analysis due to the decision of the paediatric oncologists to continue the PAP as antibiotic treatment. Thus, the following data refers to 76 cases (retrospective $n=54$ and prospective $n=22$, respectively). In the retrospective audit group PAP was administered in 22% ($n=12$) for 3 doses (≤ 24 h); this was the case in 91% ($n=20$) of the prospective group ($p<0.001$) (**Tab. 5**). One patient in the prospective group (4.5%) received only one single dose of PAP.

In the retrospective audit group, 2 patients developed local wound healing complications without infection; in both pa-

Antibiotic	Retrospective audit group				Prospective audit group			
	POC		Anaesthesiology		POC		Anaesthesiology	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cefuroxim	54	96.6	52	92.9	24	100	22	91.7
Ampicillin-Sulbactam	1	1.7	0	0	0	0	0	0
Cefotaxim	1	1.7	0	0	0	0	0	0
Clindamycin	0	0	1	1.8	0	0	2	8.3
No antibiotic	0	0	3	5.3	0	0	0	0
Total number	56	100	56	100	24	100	24	100

POC = Paediatric Oncology Centre

Tab. 4 Antibiotics used for PAP in Paediatric Cancer Patients with Broviac or Port Implantation (performed in the Paediatric Surgery Department).

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

Tab.5 Distribution of the number of single doses of antibiotics.

Number of single doses of antibiotics (n)	Retrospective audit group	Prospective audit group
1	9	1
2	4	0
3	12	20
≥4	29	1

tients Cefuroxim was continued by the attending paediatric oncologists to prevent superinfection of the dehiscence wound. In one patient, a biopsy was taken from an abdominal tumor (neuroblastoma) immediately after Broviac implantation. This tumor biopsy led to severe intraabdominal bleeding necessitating the administration of erythrocyte concentrates. This patient was transferred to the PICU after surgery and the PAP was continued for more than 24 h. Taken together, no SSI were observed in both time periods of the audit within 30 days after surgery.

Discussion

To our knowledge, this is the first comprehensive audit of PAP in paediatric oncology patients who undergo Broviac or Port implantation in a German POC. The results indicate, that PAP is administered referring to a dosing schedule for Cefuroxim of at about 30 mg/kg in spite of the recommendation to give a single dose of 50 mg/kg (max. 1.5 g) [1].

In addition, Cefotaxim was utilized for PAP in a single case. Cefotaxim does not display sufficient antimicrobial activity against staphylococci and thus is not indicated for PAP. In all patients, Cefuroxim could have been used for PAP since the medical history of exanthema after Amoxicillin or Piperacillin administration does not automatically indicate Penicillin hypersensitivity and the risk of hypersensitivity reactions in Penicillin allergic patients receiving Cefuroxim is very low (almost negligible) [20]. Furthermore, PAP was administered by the attending anaesthesiologists even in patients who received antibiotics with a sufficient spectrum of activity (for PAP) due to other reasons.

Our paediatric oncology team decided to use PAP in patients with CVAD implantation. The decision to extend the PAP to 3 single doses in 24 h was made due to the assumption, that a significant proportion of our patients are immunocompromised at the time of surgery and to the fact that Broviac or Port catheters are critical foreign material medical devices. In contrast to short term, non-tunnelled central venous catheters, the Broviac or Port catheter is intended to be used for more than 6 month in most patients.

However, our audit demonstrated that in the majority of all patients in the retrospective group, PAP was extended to more than 3 doses by the attending paediatric oncologists. This proportion was reduced significantly in the prospective audit group, most probably due to the consensus formulation of an internal SOP in May 2014. The prolongation of PAP to more than a single preoperative shot and to more than 24 h in patients with implantation of foreign material devices has been identified by many other groups as one outstanding problem in paediatric surgery [5, 6, 8, 12, 13, 16, 17, 22, 30]. The question remains to be answered why current guidelines are not followed by the attending physicians [2].

Since a comprehensive discussion of this important issue is beyond the scope of this article, we focus on the following issues: interdisciplinary communication and determination of the definite workflow (tasks and responsibilities) [10], leadership and prescribing etiquette [4], behaviour change and organizational culture to promote patient safety [27].

Considering the task of interdisciplinary communication and determination of the definite workflow our communication strategy was not sufficient, in particular considering the involvement of our colleagues from anaesthesiology.

The PAP should be ordered by the attending POC referring to an internal SOP. Our data shows that the order of the POC is not constantly followed by additional caregivers during the workflow. This problem has to be solved by prospective Plan-Do-Check-Act cycles and root cause analysis with timely and actionable feedback [15]. Leadership in all medical teams involved is necessary to overcome any traditional prescribing etiquette (e.g. a median dose of 30 mg/kg or an extended duration of PAP). This has to result in a sustained behaviour change in clinical practice. The background favouring a successful intervention should be an organizational culture to promote patient safety [21] in which all critical decisions are related to the final aim to prevent SSI and the unfortunate adverse effects of unnecessary irrational usage of antimicrobials. Since all of our patients received PAP before surgery, our study was not designed to elucidate, whether PAP is of any measurable benefit for the patients in this particular setting. This should be investigated in a future randomized study.

Conclusion

This first comprehensive audit of PAP in paediatric oncology patients undergoing implantation of a long term central venous catheter in a German POC outlines significant opportunities to improve clinical practice in terms of correct dosing, the correct choice of the antibiotic, and a shorter duration of PAP. In addition our results illustrate in detail the challenges in clinical practice when an evidence-based approach to improve a standard workflow has to be implemented.

Contributor's Statement

KW, AS and NG designed the details of the audit, KW was responsible for primary data sampling and analysis. JS assisted and approved medical statistics, CMM was the responsible paediatric surgeon, All authors contributed to the final Version of the manuscript.

Acknowledgements

The authors thankfully acknowledge the outstanding work of all attending physicians and healthcare workers in the Paediatric Oncology Unit at the Children's Clinic, University Hospital, Homburg/Saar.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest to declare.

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

Weiss K et al. Clinical Practice Audit: Perioperative... Klin Padiatr 2016; 228: 1-6

References

- 1 Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM *et al.* Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 195–283
- 2 Cabana MD, Rand CS, Powe NR *et al.* Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282: 1458–1465
- 3 Carr E, Jayabose S, Stringel G *et al.* The safety of central line placement prior to treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 886–888
- 4 Charani E, Castro-Sanchez E, Sevdalis N *et al.* Understanding the determinants of antimicrobial prescribing within hospitals: the role of "prescribing etiquette". *Clin Infect Dis* 2013; 57: 188–196
- 5 Ciofi Degli Atti M, Spila Alegiani S, Raschetti R *et al.* Surgical antibiotic prophylaxis in children: adherence to indication, choice of agent, timing, and duration. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 483–488
- 6 Ciofi Degli Atti ML, Raponi M, Tozzi AE *et al.* Point prevalence study of antibiotic use in a paediatric hospital in Italy. *Euro Surveill.* 2008; 13
- 7 Furtwangler R, Laux C, Graf N *et al.* Impact of a modified Broviac maintenance care bundle on bloodstream infections in paediatric cancer patients. *GMS hygiene and infection control* 2015; 10 Doc15
- 8 Gerber JS, Kronman MP, Ross RK *et al.* Identifying Targets for Antimicrobial Stewardship in Children's Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 1252–1258
- 9 Gonzalez G, Davidoff AM, Howard SC *et al.* Safety of central venous catheter placement at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 498–502
- 10 Gurses AP, Marsteller JA, Ozok AA *et al.* Using an interdisciplinary approach to identify factors that affect clinicians' compliance with evidence-based guidelines. *Crit Care Med* 2010; 38: S282–S291
- 11 Handrup MM, Moller JK, Frydenberg M *et al.* Placing of tunneled central venous catheters prior to induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 309–313
- 12 Hawkins RB, Levy SM, Senter CE *et al.* Beyond surgical care improvement program compliance: antibiotic prophylaxis implementation gaps. *Am J Surg* 2013; 206: 451–456
- 13 Hing WC, Yeoh TT, Yeoh SF *et al.* An evaluation of antimicrobial prophylaxis in paediatric surgery and its financial implication. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 371–381
- 14 Junqueira BL, Connolly B, Abia O *et al.* Severe neutropenia at time of port insertion is not a risk factor for catheter-associated infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2010; 116: 4368–4375
- 15 Kim CS, Spahlinger DA, Kin JM *et al.* Lean health care: what can hospitals learn from a world-class automaker? *J Hosp Med* 2006; 1: 191–199
- 16 Klinger G, Carmeli I, Feigin E *et al.* Compliance with Surgical Antibiotic Prophylaxis Guidelines in Pediatric Surgery. *Eur J Pediatr Surg* 2015; 25: 199–202
- 17 Kronman MP, Hersh AL, Gerber JS *et al.* Identifying Antimicrobial Stewardship Targets for Pediatric Surgical Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015 in press
- 18 McLean TW, Fisher CJ, Snively BM *et al.* Central venous lines in children with lesser risk acute lymphoblastic leukemia: optimal type and timing of placement. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3024–3029
- 19 Penel N, Neu JC, Clisant S *et al.* Risk factors for early catheter-related infections in cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 1586–1592
- 20 Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 135–185
- 21 Pronovost P, Weast B, Rosenstein BJ *et al.* Implementing and Validating a Comprehensive Unit-based Safety Program. *J Patient Safety* 2005; 1: 33–40
- 22 Rangel SJ, Fung M, Graham DA *et al.* Recent trends in the use of antibiotic prophylaxis in pediatric surgery. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 366–371
- 23 Robert Koch-Institut. Bekanntmachung des Robert Koch-Institutes: Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Fortschreibung der Liste der gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG zu erfassenden nosokomialen Infektionen und Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2013; 56: 580–583
- 24 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery – SIGN 104 – A national clinical guideline. 2014; July 2008, updated April 2014
- 25 Simon A, Beutel K, Trautmann M *et al.* Evidenzbasierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie. mhp Verlag; Wiesbaden: 2013 Vierte überarbeitete Auflage
- 26 Simon A, Graf N, Furtwangler R. Results of a Multicentre Survey Evaluating Clinical Practice of Port and Broviac Management in Paediatric Oncology. *Klin Padiatr* 2013; 225: 145–151
- 27 Singer SJ, Falwell A, Gaba DM *et al.* Identifying organizational cultures that promote patient safety. *Health care management review* 2009; 34: 300–311
- 28 Taylor HA, Pronovost PJ, Faden RR *et al.* The ethical review of health care quality improvement initiatives: findings from the field. *Issue Brief (Commonw Fund)* 2010; 95: 1–12
- 29 van de Wetering MD, van Woensel JB. Prophylactic antibiotics for preventing early central venous catheter Gram positive infections in oncology patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, doi:10.1002/14651858.CD003295.pub2 [doi]: CD003295
- 30 Versporten A, Sharland M, Bielicki J *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: e242–e253

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

Weiss K *et al.* Clinical Practice Audit: Perioperative... *Klin Padiatr* 2016; 228: 1–6

Anhang 5: Manuskript Child's Nervous System

1 **Clinical Practice Audit concerning Antimicrobial Prophylaxis in Paediatric Neurosurgery:**

2 **Results from a German Paediatric Oncology Unit**

3

4

5 Katja Weiss*¹, Arne Simon*¹, Norbert Graf¹, Jakob Schöpe², Joachim Oertel³, Stefan Linsler³

6 * Both authors contributed equally to this original article.

7

8 1 Paediatric Oncology and Haematology, University Hospital Children's Clinic, 66421

9 Homburg/Saar, Germany

10 2 Institute for Medical Biometry, Epidemiology and Medical Informatics, Saarland University

11 Campus Homburg, Germany

12 3 Department of Neurosurgery, Medical School of the Saarland University, 66421

13 Homburg/Saar, Germany

14

15

16 Corresponding Author

17 Stefan Linsler (MD)

18 Department of Neurosurgery

19 University Hospital, Medical School of the Saarland University

20 Kirrbergerstr. Building 90

21 66421 Homburg, Germany

22 Tel: +49 – (0) 68 41 – 16 – 24417

23 Fax: +49 – (0) 68 41 – 16 – 24482

24 E-Mail: stefan.linsler@uks.eu

25

26 Final Version Feb, 28 - 2016

27

28 **Abstract**

29 **Background:** Perioperative antimicrobial prophylaxis (PAP) has been identified as an
30 important target for internal audits, concerning the judicious use of antibiotics. Paediatric
31 oncology patients with brain tumors face an increased risk of surgical site infection (SSI) after
32 neurosurgery and receive routine PAP in this setting.

33 **Patients and Methods:** All Patients younger than 18 years admitted to the paediatric
34 oncology centre (POC) with a neurosurgical intervention. Systematic audit of routine clinical
35 data in to groups: retrospective (Jan 01, 2012 - March 31, 2014) and prospective (April 01,
36 2014 - March 31, 2015) referring to an internal PAP guideline, invented in Jan 2014).
37 Surveillance of SSI up to 30 days after the operation with standard criteria (Centers for
38 Disease Control and Prevention, USA)

39 **Results:** In total, 53 neurosurgical operations were analysed in 33 paediatric oncology
40 patients. 12 patients received more than one operation. The detailed analysis of PAP
41 revealed lower Cefuroxim doses (30 vs. 50 mg/kg) than requested and no repeated dosing in
42 operations lasting longer than 4 hours. In addition, Cefotaxim, which is not indicated as PAP
43 in neurosurgery, was used instead of Cefuroxim (or Ampicillin-Sulbactam), in 23% of all cases
44 in the retrospective and 18% of all cases in the prospective audit. PAP for more than 3 doses
45 (>24h) was administered in 66% in the retrospective group and in 60% in the prospective
46 group ($p = 1.000$). In both groups, no SSI was detected.

47 **Discussion:** This first comprehensive audit of PAP in paediatric oncology patients undergoing
48 neurosurgery outlines significant opportunities to improve clinical practice in terms of
49 correct dosing, the correct choice of the antibiotic, a correct timing schedule and a shorter
50 duration of PAP. In addition our results illustrate in detail the challenges in clinical practice
51 when an Evidence based approach to improve a standard workflow has to be implemented.

52

53 **Keywords:** paediatric oncology, neurosurgery, perioperative antimicrobial prophylaxis,
54 Quality improvement in health care

55

56 **Introduction**

57 A substantial proportion of all patients admitted to paediatric oncology centres (POC) suffer
58 from symptoms related to brain tumors. The chance of survival has been improved for
59 paediatric patients with brain tumors during the last decades, even in case of malignant
60 histology [38]. This progress has been accomplished through improved imaging techniques
61 and the invention of multimodal treatment, comprising neurosurgical interventions as well
62 as a rational use of postoperative radiation [18] and chemotherapy referring to cooperative
63 paediatric cancer treatment protocols.

64 Paediatric cancer patients with brain tumors face an increased risk of infection and wound
65 healing disturbances after neurosurgery (surgical site infection, SSI) in particular, if they
66 concomitantly need prolonged treatment with steroids to manage cerebral oedema or due
67 to the immunosuppressive effects of cytotoxic chemotherapy and radiation. Each severe
68 complication (such as any deep seated SSI after neurosurgery) is an additional source of
69 great distress for the patients and their families. In addition, such complication may result in
70 delayed chemotherapy or radiation, increase the length of inpatient stay and exaggerate the
71 overall risk of an adverse medical and psychosocial outcome [39].

72 In this regard, guidelines recommend the use of perioperative antimicrobial prophylaxis
73 before neurosurgical procedures in oncology patients with brain tumors and before the
74 implantation of foreign material medical devices (Rickham / Ommaya reservoirs or VP-
75 Shunts) [25] as an important component of the SSI prevention bundle [2,30,37]. Recently
76 published articles about the use of perioperative prophylaxis in paediatric patients point at
77 some difficult to solve problems concerning the sustained implementation of Evidence based
78 best practice workflows [26,15,5,11,10]. In addition, point prevalence surveys have indicated
79 that many children do not receive the required PAP in the most rationale dosing and timing
80 schedule or for more than 24 hours [6,36].

81 The latter should not be allocated to “antimicrobial prophylaxis” but to “antimicrobial
82 treatment”, which is not judiciously indicated in most cases. Thus, PAP has been identified as
83 an important target of antimicrobial stewardship in paediatric inpatients [8,33,17].

84 This background prompted us to perform a systematic audit in our paediatric oncology unit
85 to evaluate the clinical practice of PAP in paediatric oncology patients undergoing
86 neurosurgical operations.

87 **Methods**

88

89 Data from all paediatric oncology patients with brain tumor as underlying disease receiving a
90 neurosurgical intervention were included in the analysis. The POC and the neurosurgical
91 operating theatre are in different buildings of the University Hospital. Patients are
92 transported to the neurosurgical department and back to the Children's Hospital after the
93 operation. If intensive care is needed, the patients are transferred to the paediatric intensive
94 care unit (PICU), which is located in the same building as the POC. In practice, the attending
95 paediatric oncologist writes an order in the evening (or immediately in emergency cases)
96 before the operation into the patient's file to indicate the need of a PAP and to detail the
97 antibiotic and the dose to be administered. The ampule with the PAP antibiotic is sent to the
98 anaesthesiologist together with the patient but the decision about final choice of the
99 antibiotic and the administered dose is allocated to the attending anaesthesiologist in the
100 neurosurgical operating theatre. This quality improvement in health care audit comprises
101 two time periods of data sampling and analysis: a retrospective group (neurosurgical
102 operations from January 01, 2012 to March 31, 2014) and a prospective group (from April
103 01, 2014 to March 31, 2015). Before 2014, the current standard of PAP has been
104 communicated between the involved physicians (paediatric oncology, anaesthesiology and
105 neurosurgery) without referring to an internal standard operating procedure (SOP)
106 document.

107 In January 2014, one of the paediatric oncology consultants, who is additionally qualified as
108 paediatric infectious disease consultant, performed a one hour lecture on important aspects
109 of PAP in paediatric patients for the physicians of the University Children's Hospital.
110 Preparing this educational session, the internal PAP standard in the POC was evaluated and
111 set out in writing in an SOP (extract in Tab. 1) after an extensive search in the medical
112 literature, referring to the currently available guidelines [2,30,37].

113 The Power Point™ (Microsoft™ Inc, United States) slides of the lecture were sent to all
114 attending physicians via E-mail and posted in the Children's Hospital intranet for unrestricted
115 internal access. Since an interim analysis of the data revealed persisting implementation
116 problems, a reminder alert was sent to the attending physicians by E-mail in November
117 2014.

118 The dataset from the patient's files (including the protocols of the anaesthesiologists and the
119 neurosurgeons and any postoperative consultation document) were extracted in a standard
120 case report form and included age, gender, body weight, underlying malignancy,
121 chemotherapy, neutrophil counts, comedication with steroids, type of operation, duration of
122 surgery, any postoperative complication, any adverse event related to the PAP (e.g. skin
123 rash, antibiotic-associated diarrhoea). Data concerning PAP included the antibiotic order, the
124 antibiotic administered, the dose administered, the timing of PAP, any redosing during the
125 operation, any change to another antibiotic, if deemed necessary by the attending
126 physicians, and the total duration of PAP. Surveillance of SSI, referring to standard CDC¹
127 definitions [29], was conducted in each case for up to 30 days after the date of the
128 operation.

129

130 Quality improvement in health care (QIH) is an important tool to enhance patient safety
131 [23,24]. QIH contains experimental learning approaches and focuses on the critical
132 evaluation of routine clinical data derived from real workflows in clinical practice [28]. QIH
133 using anonymized patient data in the final dataset does not need an approval by an ethic
134 committee [19,34,21]. The discussion of this issue with the Ethics Committee of the Medical
135 Association of the Saarland (Germany) led to a waiver considering the need for informed
136 consent from the perspective of individual patients and their caregivers.

137 Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics Version 21. Descriptive statistics
138 are stated as median, first (Q1) and third (Q3) quartile for continuous variables and as
139 absolute and relative frequencies for categorical variables. Differences between
140 retrospective and prospective audits regarding categorical variables were assessed using the
141 chi-squared test or Fisher's exact test (2x2 table)/Fisher-Freeman-Halton test (RxC table) if
142 the expected cell count was less than 5. Statistical differences concerning continuous
143 variables were examined using the non-parametric Mann-Whitney-U test. All applied

¹ Centers for Disease Control and Prevention, United States

144 statistical tests were two-sided, and an exact p-value less than 0.05 was considered
145 statistically significant. The p-value was adjusted with the Holm-Bonferroni method.

146

147

148 **Results**

149 During the retrospective surveillance period 41 neurosurgical operations were performed in
150 25 paediatric oncology patients; 9 patients received more than one neurosurgical
151 intervention. During the prospective surveillance period, the corresponding numbers were
152 12 operations in 8 patients respectively; 3 patients received more than one operation.
153 According to these numbers, 77.4% of all cases (=separate operations) belong to the
154 retrospective and 22.6% to the prospective part of the audit.

155 In the retrospective audit, 57% of all procedures were performed in male patients; this was
156 the case in 83% of all procedures in the prospective audit ($p = 1.000$). The median age of the
157 patients (referring to all cases) was 12 years in the retrospective and 4.5 years in the
158 prospective audit ($p = 0.650$; range 4 months to 17 years and 12 months to 14 years)

159 Tab. 2 shows the distribution of the types of surgical intervention in both groups. None of
160 the detailed differences reached statistical significance. Tab. 3 elucidates the distribution of
161 the different pathologies in the operated brain tumors (differences not significant, $p =$
162 1.000). In the retrospectively evaluated group (referring to cases) a relapsed tumor was the
163 indication for neurosurgical procedures in 31.7% (vs. 8.3% in the prospectively evaluated
164 group ($p = 1.000$). In 34% of all cases ($n=18$) the patients displayed a pre-existing comorbidity
165 not related to their underlying oncological disease, such as organ dysfunction ($n=11$), genetic
166 syndromes ($n=4$), metabolic disease ($n=4$), disease of the skeletal system ($n=2$) and
167 adipositas ($n=1$). One child, operated 2 times in the prospective audit group, was autistic.

168 In the retrospective group the patients had received chemotherapy before the operation in
169 56% of all cases (vs. 25% in the other group; $p = 1.000$). In spite of this medical history, none
170 of the patients showed neutropenia at the time of operation (peripheral blood cell count $<$
171 0.5×10^9 neutrophils/L).

172 One of all patients in both groups received Piperacillin-Tazobactam for other reasons
173 preceding the operation; in those cases, no additional PAP was administered. None of the
174 patients had signs of Penicillin allergy in their medical history. Thus, the routine PAP could be

175 evaluated in n=40 cases in the retrospective audit and in n= 11 cases in the prospective
176 audit.

177

178 The antibiotics used for PAP (allocated to this indication) are shown in Tab. 4a and 4b,
179 separately for the clinical subspecialties involved in the clinical workflow. Accordingly,
180 Cefotaxim, which is not indicated as PAP in neurosurgery, was given to 23% of all cases in the
181 retrospective and 18% of all cases in the prospective audit, mainly on the PICU. After
182 transfer from the PICU, the PAP was changed from Cefotaxim to Cefuroxim in 8 cases by the
183 attending paediatric oncologists. Considering the choice of the substance, the patients
184 received in 75.6% (retrospective) and 81.8% (prospective) of all cases an antibiotic as
185 requested by the internal guideline. The first shot of the PAP was administered in 83%
186 (retrospective) and 91% (prospective) from the anaesthesiology personnel. Although the
187 duration of surgery exceeded 4 hours in 7 cases, no intraoperative redosing was performed.

188

189 In terms of correct dosing (Tab. 1), patients with a body weight ≥ 30 kg receive a maximum
190 single dose of 1.5g (Cefuroxim or Ampicillin-Sulbactam). Only 19 cases (retrospective) and 7
191 cases (retrospective) had a body weight below 30kg and were analyzed separately to
192 elucidate the issue of correct dosing. For example, in the anaesthesiology, the median dose
193 in the retrospective and in the prospective group was 29 vs. 30 mg/kg (Q1: 27 and 30 mg/kg;
194 Q2: 32mg/kg in both groups; $p = 1.000$). The minimum of the administered single dose was
195 20 mg/kg in the retrospective and 28 mg/kg in the prospective group.

196 Two cases of overdosing were detected. One patient with a body weight of 57 kg received
197 single doses of 2 g three times daily. One infant with a body weight of 8 kg received a single
198 dose of 800 mg (100 mg/kg). A separate evaluation of the PAP dosing in the POC revealed a
199 median dose of 29 mg/kg in the retrospective and 42.5 mg/kg in the prospective group ($p =$
200 .182).

201

202 Looking at the total number of single doses, PAP was administered in 65.8% for more than 3
203 doses (>24h) in the retrospective group and in 60% in the prospective group ($p=.727$). In the
204 cases without implantation of a foreign material device (retrospective 24, prospective 4
205 cases) only 18% received a single shot PAP; in all other cases the PAP was prolonged to 3

206 doses (21%) or to more than 3 doses (61%) ($p=.319$). The maximum number of single doses
207 allocated to the indication PAP was 24 in the retrospective and 21 in the prospective group.
208 In those cases in which the operation included the implantation of a foreign material device
209 (retrospective group 14 cases, prospective group 6 cases), 79% and 67% of all patients
210 received more than the requested 3 single doses. Fig. 1 illustrates the duration of PAP in
211 those patients with implantation of a foreign material device.
212 In the retrospective group, one patient showed postoperative complications not related to a
213 SSI; this prompted the attending physicians to switch from PAP to antimicrobial therapy. One
214 patient with fever after the operation (no growth of pathogens in blood culture) was treated
215 with antibiotics, after the microbiology department had reported the detection of Coagulase
216 negative Staphylococci on a Tachosil™ (Takeda Austria GmbH Residual, Austria) pad, which
217 had been placed for 4 month ago and was removed during the operation. One patient in the
218 prospective group suffered from a Langerhans Cell Histiocytosis (LHX) with involvement of
219 the external ear canal. A swab culture from the external ear canal yielded the growth of an
220 Oxacillin-sensitive *S. aureus*. In this patient, the PAP was changed to oral Cefuroxim.
221 This patient developed a wound healing problem in one temporal superficial LHX lesion of
222 after biopsy. No pathogens were detected in this wound. This complication was related to
223 the underlying disease and its high dose treatment with corticosteroids. Taken together, in
224 both time periods of the audit no SSI were observed within 30 days after surgery.

225

226 **Discussion**

227 To our knowledge, this is the first comprehensive audit of PAP in paediatric oncology
228 patients who undergo neurosurgical procedures. The results indicate, that PAP is
229 administered referring do a dosing schedule for Cefuroxim of at about 30 mg/kg in spite of
230 the recommendation to give a single dose of 50 mg/kg (max. 1.5g) (Tab. 1) [2].

231 In addition, in a substantial proportion of all cases, Cefotaxim was utilized for PAP, an
232 antibiotic, which does not display sufficient antimicrobial activity against staphylococci and
233 thus is not indicated for PAP in neurosurgery. Personal communication with our colleagues
234 from the PICU revealed that there has been a long tradition of using Cefotaxim for PAP in
235 neurosurgical patients under the assumption, that it is reasonable to choose an antibiotic
236 with good penetration into the cerebrospinal fluid (CSF). The PAP in neurosurgery is

237 primarily directed against SSI in the skin and the subcutaneous tissue surrounding the skin
238 incision (surgical approach) area. Although one metaanalysis published in 2007 postulated a
239 significant impact of PAP on the rate of post-neurosurgical meningitis [1], further studies
240 have not confirmed that the standard PAP in patients with complete wound closure at the
241 end of the operation (no CSF leakage) is capable of reducing post-neurosurgical meningitis or
242 ventriculitis significantly [16,31,27].

243 Since the reference rate of SSI in elective neurosurgery is below 1% [35], a prospective
244 randomized study of different dosing schedules is not feasible due to the large number of
245 patients needed to reach a statistically significant benefit. Thus we decided to prolong the
246 duration of PAP in patients with implantation of a foreign material device to 24 hours (3
247 doses) empirically. However, our audit demonstrated, that in the majority of all patients PAP
248 is prolonged to more than 3 doses irrespective of the question whether a foreign material
249 device is implanted.

250 The prolongation of PAP to more than a single preoperative shot and to more than 24 hours
251 has been identified by many other groups as one outstanding problem in paediatric surgery
252 [26,15,5,11,10,6,36,8,17]. The question remains to be answered why current guidelines are
253 not followed by the attending physicians [3]. Since a comprehensive discussion of this
254 important issue is beyond the scope of this article, we focus on the following issues:
255 interdisciplinary communication and determination of the definite workflow (tasks and
256 responsibilities) [9], leadership and prescribing etiquette [4,20], behaviour change [7] and
257 organizational culture to promote patient safety [32].

258 Considering the task of interdisciplinary communication and determination of the definite
259 workflow our communication strategy may not have been sufficient, in particular
260 considering the inclusion of the colleagues from anaesthesiology and from the PICU. The PAP
261 should be ordered by the attending POC referring to an internal SOP, which has been
262 implemented together with the neurosurgeons. Our data shows that the order of the POC is
263 not constantly followed by additional caregivers during of the workflow. This problem has to
264 be solved by prospective Plan-Do-Check-Act cycles and root cause analysis with timely and
265 actionable feedback [12,14]. Leadership in all medical teams involved is necessary to
266 overcome any traditional prescribing etiquette (e.g. use of Cefotaxim instead of Cefuroxim,
267 total number of PAP doses). This has to result in a sustained behaviour change in clinical

268 practice. The background favouring a successful intervention should be an organizational
269 culture to promote patient safety [23,24] in which all critical decisions are related to the final
270 aim to prevent SSI and the unfortunate adverse effects of unnecessary irrational usage of
271 antimicrobials.

272
273 **Conclusion**

274 This first comprehensive audit of PAP in paediatric oncology patients undergoing
275 neurosurgical procedures outlines significant opportunities to improve clinical practice in
276 terms of correct dosing, the correct choice of the antibiotic, a correct timing schedule and a
277 shorter duration of PAP. In addition our results illustrate in detail the challenges in clinical
278 practice when an evidence-based approach to improve a standard workflow has to be
279 implemented.

280
281 **Acknowledgement:**

282 The authors thankfully acknowledge the outstanding work of all attending physicians and
283 healthcare workers in the Paediatric Oncology Unit at the Children's Clinic, University
284 Hospital, Homburg / Saar.

285
286
287

288

289 Tab. 1: Extract of the Internal Reference Standard for PAP
290 in Paediatric Oncology Patients undergoing Neurosurgical Operations

291

292 Antibiotic: IV. Cefuroxim or i.v. Ampicillin/Sulbactam (2:1)

293 Dose: 50 mg/kg body weight, max. 1.5g (\geq 30 kg)

294 Administration: Short term infusion, 30 min

295 Timing: during the last 60 min before neurosurgical operation

296 Redosing: necessary, if the operation time exceeds

297 2 hours in case of Ampicillin/Sulbactam

298 4 hours with Cefuroxim

299 Additional agreements (reached by local consensus):

300 Implantation of foreign material devices (such as a Rickham / Ommaya Reservoir or a
301 ventriculoperitoneal Shunt): → 3 doses (50 mg/kg BW) administered every 8 hours.

302 Cefuroxim may be administered even if the medical history of the patient contains signs of allergy or
303 hypersensitivity to Penicillin [22].

304 Alternative: Clindamycin (10 mg/kg BW as a short time infusion).

305 Patients, who receive Piperacillin-Tazobactam or Meropenem for other reasons do not need an
306 additional PAP, unless they are not colonized with multidrug-resistant pathogens, such as Methicillin-
307 resistant *S. aureus* (MRSA)

308

309

310 Tab. 2: Distribution of neurosurgical operations (cases) in both evaluation periods

Type of neurosurgical intervention	Retrospective Audit		Prospective Audit	
	n	%	n	%
Tumorbiopsy	6	12.5	2	12.5
First operation (resection) of a malignant tumor	2	4.2	3	18.9
First operation (resection) of a benign tumor	9	18,7	2	12,5
Second neurosurgical intervention during 14 days after the first operation	1	2.1	1	6.2
Second neurosurgical intervention more than 14 days after the first operation	4	8.3	1	6.2
Operation (resection) of a relapsed brain tumor	8	16.7	1	6.2
3 rd ventricle ventriculocisternostomy	4	8.3	1	6.2
Implantation, revision or removal of a ventriculoperitoneal / -atrial shunt	4	8.3	0	0
Implantation / removal of a Rickham / Ommaya-Reservoir	8	16.7	5	31.3
Implantation / removal of a P-tel device [13] for telemetric intracranial pressure monitoring	2	4.2	0	0
Sum	48*	100	16*	100

311 *The total number of the procedures exceeds the number of cases in the text, since in some
312 instances, different interventions were performed during the same operation.

313

314 Tab. 3 Pathology of the brain tumors (all local findings confirmed by reference pathology)

Brain tumor pathology	Retrospective audit		Prospective audit	
	n	%	n	%
Neuroepithelial tumors	14	34.2	3	25
Tumors of the cranial or paraspinal nerves	3	7.4	0	0
Oligodendroglial tumors	1	2.4	0	0
Oligoastrozytomal tumors	1	2.4	0	0
Tumors with origin in the plexus choroideus	1	2.4	0	0
Neuronal and neuronal-glial mixed tumors	3	7.4	0	0
Embryonal tumors	15	36.6	7	58.3
Tumors in the Sella turcica-region	1	2.4	0	0
Brain stem tumors	1	2.4	0	0
Others	1	2.4	2	16.7

315

316

317 Tab. 4a and 4b: Administered PAP allocated to the attending medical subspecialty (n= cases)

Retrospective audit						
Antibiotic	Anaesthesiology		Paediatric Intensive Care		Paediatric Oncology	
	n	%	n	%	n	%
Cefuroxim	34	85	10	25	27	68
Cefotaxim	0	0	9	23	1	3
No antibiotic [#]	6	15	21	53	12	30
Prospective audit						
Antibiotic	Anaesthesiology		Paediatric Intensive care		Paediatric Oncology	
	n	%	n	%	n	%
Cefuroxim	10	91	6	55	6	55
Ampicillin-Sulbactam	0	0	0	0	1	9
Cefotaxim	0	0	2	18	0	0
No antibiotic [#]	1	9	3	27	4	36

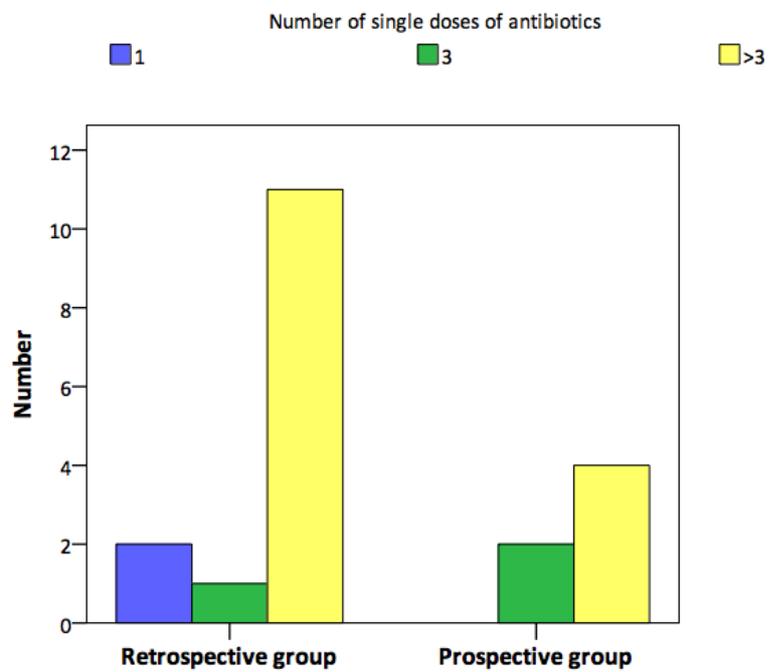
318

319 # This refers only to the corresponding medical subspecialty /ward. All patients received at
 320 least one antibiotic dose for PAP.

321

322

323 **Fig. 1:** Distribution of the number of single doses of PAP
324 in patients with implantation of a foreign material device



325
326
327

328 **References**

- 329 1. Barker FG, 2nd (2007) Efficacy of prophylactic antibiotics against meningitis after
330 craniotomy: a meta-analysis. *Neurosurgery* 60:887-894; discussion 887-894.
331 doi:10.1227/01.neu.0000255425.31797.23
- 332 2. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN,
333 Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA (2013) Clinical
334 practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*
335 70:195-283. doi:10.2146/ajhp120568
- 336 3. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR (1999) Why
337 don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement.
338 *JAMA* 282:1458-1465
- 339 4. Charani E, Castro-Sanchez E, Sevdalis N, Kyratsis Y, Drumright L, Shah N, Holmes A (2013)
340 Understanding the determinants of antimicrobial prescribing within hospitals: the
341 role of "prescribing etiquette". *Clin Infect Dis* 57:188-196. doi:10.1093/cid/cit212
- 342 5. Ciofi Degli Atti M, Spila Alegiani S, Raschetti R, Arace P, Giusti A, Spiazzi R, Raponi M (2015)
343 Surgical antibiotic prophylaxis in children: adherence to indication, choice of agent,
344 timing, and duration. *Eur J Clin Pharmacol* 71:483-488. doi:10.1007/s00228-015-
345 1816-0
- 346 6. Ciofi Degli Atti ML, Raponi M, Tozzi AE, Ciliento G, Ceradini J, Langiano T (2008) Point
347 prevalence study of antibiotic use in a paediatric hospital in Italy. *Euro Surveill* 13
- 348 7. Edwards R, Charani E, Sevdalis N, Alexandrou B, Sibley E, Mullett D, Loveday HP,
349 Drumright LN, Holmes A (2012) Optimisation of infection prevention and control in
350 acute health care by use of behaviour change: a systematic review. *Lancet Infect Dis*
351 12:318-329. doi:10.1016/s1473-3099(11)70283-3
- 352 8. Gerber JS, Kronman MP, Ross RK, Hersh AL, Newland JG, Metjian TA, Zaoutis TE (2013)
353 Identifying Targets for Antimicrobial Stewardship in Children's Hospitals. *Infect*
354 *Control Hosp Epidemiol* 34:1252-1258. doi:10.1086/673982
- 355 9. Gurses AP, Marsteller JA, Ozok AA, Xiao Y, Owens S, Pronovost PJ (2010) Using an
356 interdisciplinary approach to identify factors that affect clinicians' compliance with
357 evidence-based guidelines. *Crit Care Med* 38:S282-291.
358 doi:10.1097/CCM.0b013e3181e69e02
- 359 10. Hawkins RB, Levy SM, Senter CE, Zhao JY, Doody K, Kao LS, Lally KP, Tsao K (2013) Beyond
360 surgical care improvement program compliance: antibiotic prophylaxis
361 implementation gaps. *Am J Surg* 206:451-456. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.02.009

- 362 11. Hing WC, Yeoh TT, Yeoh SF, Lin RT, Li SC (2005) An evaluation of antimicrobial
363 prophylaxis in paediatric surgery and its financial implication. *J Clin Pharm Ther*
364 30:371-381. doi:JCP659 [pii]
- 365 10.1111/j.1365-2710.2005.00659.x [doi]
- 366 12. Hysong SJ, Best RG, Pugh JA (2006) Audit and feedback and clinical practice guideline
367 adherence: making feedback actionable. *Implement Sci* 1:9. doi:10.1186/1748-5908-
368 1-9
- 369 13. Kiefer M, Antes S, Leonhardt S, Schmitt M, Orakcioglu B, Sakowitz OW, Eymann R (2012)
370 Telemetric ICP measurement with the first CE-approved device: data from animal
371 experiments and initial clinical experiences. *Acta neurochirurgica Supplement*
372 114:111-116. doi:10.1007/978-3-7091-0956-4_20
- 373 14. Kim CS, Spahlinger DA, Kin JM, Billi JE (2006) Lean health care: what can hospitals learn
374 from a world-class automaker? *J Hosp Med* 1:191-199. doi:10.1002/jhm.68
- 375 15. Klinger G, Carmeli I, Feigin E, Freud E, Steinberg R, Levy I (2015) Compliance with Surgical
376 Antibiotic Prophylaxis Guidelines in Pediatric Surgery. *Eur J Pediatr Surg* 25:199-202.
377 doi:10.1055/s-0034-1368798
- 378 16. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L (2006) Risk
379 factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic
380 prophylaxis. *Neurosurgery* 59:126-133; discussion 126-133
- 381 17. Kronman MP, Hersh AL, Gerber JS, Ross RK, Newland JG, Goldin A, Rangel SJ, Oron AP,
382 Zerr DM (2015) Identifying Antimicrobial Stewardship Targets for Pediatric Surgical
383 Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* in press. doi:10.1093/jpids/piv022
- 384 18. Laprie A, Hu Y, Alapetite C, Carrie C, Habrand JL, Bolle S, Bondiau PY, Ducassou A, Huchet
385 A, Bertozzi AI, Perel Y, Moyal E, Balosso J (2015) Paediatric brain tumours: A review of
386 radiotherapy, state of the art and challenges for the future regarding protontherapy
387 and carbontherapy. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de*
388 *radiotherapie oncologique* 19:775-789. doi:10.1016/j.canrad.2015.05.028
- 389 19. Lynn J, Baily MA, Bottrell M, Jennings B, Levine RJ, Davidoff F, Casarett D, Corrigan J, Fox
390 E, Wynia MK, Agich GJ, O'Kane M, Speroff T, Schyve P, Batalden P, Tunis S, Berlinger
391 N, Cronenwett L, Fitzmaurice JM, Dubler NN, James B (2007) The ethics of using
392 quality improvement methods in health care. *Ann Intern Med* 146:666-673.
393 doi:0000605-200705010-00155 [pii]
- 394 20. Mattick K, Kelly N, Rees C (2014) A window into the lives of junior doctors: narrative
395 interviews exploring antimicrobial prescribing experiences. *J Antimicrob Chemother*
396 69:2274-2283. doi:10.1093/jac/dku093

- 397 21. Miller FG, Emanuel EJ (2008) Quality-improvement research and informed consent. N
398 Engl J Med 358:765-767. doi:358/8/765 [pii]
- 399 10.1056/NEJMp0800136 [doi]
- 400 22. Pichichero ME (2007) Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a
401 paradigm shift. Diagn Microbiol Infect Dis 57:13S-18S. doi:S0732-8893(06)00495-0
402 [pii]
- 403 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.004 [doi]
- 404 23. Pronovost P, Weast B, Rosenstein BJ, Sexton B, Holzmueller CG, Paine L, Davies R, Rubin
405 H (2005) Implementing and Validating a Comprehensive Unit-based Safety Program. J
406 Patient Safety 1:33-40
- 407 24. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Needham DM (2008) Translating evidence into practice: a
408 model for large scale knowledge translation. BMJ 337:a1714. doi:10.1136/bmj.a1714
- 409 25. Prusseit J, Simon M, von der Brelie C, Heep A, Molitor E, Volz S, Simon A (2009)
410 Epidemiology, Prevention and Management of Ventriculoperitoneal Shunt Infections
411 in Children. Pediatr Neurosurg 45:325-336. doi:000257520 [pii]
- 412 10.1159/000257520 [doi]
- 413 26. Rangel SJ, Fung M, Graham DA, Ma L, Nelson CP, Sandora TJ (2011) Recent trends in the
414 use of antibiotic prophylaxis in pediatric surgery. J Pediatr Surg 46:366-371.
415 doi:S0022-3468(10)01003-1 [pii]
- 416 10.1016/j.jpedsurg.2010.11.016 [doi]
- 417 27. Ratilal B, Costa J, Sampaio C (2008) Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of
418 intracranial ventricular shunts: a systematic review. J Neurosurg Pediatr 1:48-56.
419 doi:10.3171/ped-08/01/048
- 420 28. Resar RK (2006) Making noncatastrophic health care processes reliable: Learning to walk
421 before running in creating high-reliability organizations. Health Serv Res 41:1677-
422 1689. doi:HESR571 [pii]
- 423 10.1111/j.1475-6773.2006.00571.x [doi]
- 424 29. Robert Koch-Institut (2013) Bekanntmachung des Robert Koch-Institutes: Surveillance
425 nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen
426 Resistenzen und Multiresistenzen. Fortschreibung der Liste der gemäß § 4 Abs. 2 Nr.
427 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG zu erfassenden nosokomialen
428 Infektionen und Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen.
429 Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56:580-583

- 430 30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2014) Antibiotic prophylaxis in surgery -
431 SIGN 104 - A national clinical guideline. July 2008, updated April 2014
- 432 31. Sharma MS, Vohra A, Thomas P, Kapil A, Suri A, Chandra PS, Kale SS, Mahapatra AK,
433 Sharma BS (2009) Effect of risk-stratified, protocol-based perioperative
434 chemoprophylaxis on nosocomial infection rates in a series of 31 927 consecutive
435 neurosurgical procedures (1994-2006). *Neurosurgery* 64:1123-1130; discussion 1130-
436 1121. doi:10.1227/01.neu.0000345645.51847.61
- 437 32. Singer SJ, Falwell A, Gaba DM, Meterko M, Rosen A, Hartmann CW, Baker L (2009)
438 Identifying organizational cultures that promote patient safety. *Health care*
439 *management review* 34:300-311. doi:10.1097/HMR.0b013e3181afc10c
- 440 33. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL (2015) Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A
441 Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 4:e127-135. doi:10.1093/jpids/piu141
- 442 34. Taylor HA, Pronovost PJ, Faden RR, Kass NE, Sugarman J (2010) The ethical review of
443 health care quality improvement initiatives: findings from the field. *Issue Brief*
444 (Commonw Fund) 95:1-12
- 445 35. Valentini LG, Casali C, Chatenoud L, Chiaffarino F, Uberti-Foppa C, Broggi G (2008)
446 Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients.
447 *Neurosurgery* 62:88-95; discussion 95-86. doi:10.1227/01.neu.0000311065.95496.c5
- 448 36. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H (2013) The
449 antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and
450 pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide.
451 *Pediatr Infect Dis J* 32:e242-253. doi:10.1097/INF.0b013e318286c612
- 452 37. Wacha H, Hoyme U, Isenmann R, Kujath P, Lebert C, Naber K, Salzberger B (2010)
453 Perioperative Antibiotikaprophylaxe - Empfehlungen einer Expertenkommission der
454 Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemotherapie Journal* 19:70-84
- 455 38. Wells EM, Packer RJ (2015) Pediatric brain tumors. *Continuum (Minneapolis, Minn)*
456 21:373-396. doi:10.1212/01.CON.0000464176.96311.d1
- 457 39. Woodgate RL, Tailor K, Yanofsky R, Vanan MI (2016) Childhood brain cancer and its
458 psychosocial impact on survivors and their parents: A qualitative thematic synthesis.
459 *Eur J Oncol Nurs* 20:140-149. doi:10.1016/j.ejon.2015.07.004
460

12. Publikationen

Manuskript mit dem Titel: „*Clinical Practice Audit: Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Paediatric Cancer Patients with Broviac Catheter Implantation / Audit zur klinischen Praxis: Antibiotische Prophylaxe bei kinderonkologischen Patienten zum Zeitpunkt der Broviac-Katheter Implantation*“ wurde am 03. März 2016 in der Klinischen Pädiatrie zur Veröffentlichung akzeptiert (siehe Anhang 4: Manuskript Klinische Pädiatrie).

Manuskript mit dem Titel: „*Clinical Practice Audit concerning Antimicrobial Prophylaxis in Paediatric Neurosurgery: Results from a German Paediatric Oncology Unit*“ wurde in Child`s Nervous System am 01. März 2016 zur Veröffentlichung eingereicht (siehe Anhang 5: Manuskript Child`s Nervous System).

13. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Arne Simon, Oberarzt der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie am UKS, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Ich danke ihm ganz besonders für die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Herrn Jakob Schöpe, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) am UKS, danke ich für die Unterstützung bei der statischen Auswertung meiner Arbeit.

Herrn Dr. med. Stefan Linsler, Oberarzt der Klinik für Neurochirurgie am UKS, und seinem Team danke ich für die Unterstützung bei der Gewinnung der neurochirurgischen Patientendaten.

Meinen Freundinnen Nicole, Elke und Jaqueline sowie meinem Freund Christopher danke ich für die Zeit, die sie sich für Korrekturen, Vorschläge und Ideen genommen haben und mich immer wieder motiviert haben.

Meiner Familie, besonders meinen Eltern, möchte ich ganz herzlich für die uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung während meines Studiums danken, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.