

Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation

AWMF S2K Leitlinie (AWMF-Registernummer 048/14, finale Version 23.01.2016)

1. Einführung	2
1.1. Hintergrund.....	
1.2. Zielgruppe.....	
1.3. Bedeutung unterschiedlicher Fieberdefinitionen und der Messmethode	
1.4. Einschlusskriterien	
1.5. Ausschlusskriterien	
1.6. Methoden	
1.7. Graduierung der wissenschaftlichen Evidenz und der Empfehlungsstärke	
2. Empfehlungen	
2.1. Anamnese, körperliche Untersuchung, Bildgebung	
2.1.1. Anamnese	
2.1.2. Körperliche Untersuchung	
2.1.3. Bildgebende Diagnostik bei Erstbeurteilung	
2.2. Mikrobiologische Diagnostik vor Beginn der Antibiotikatherapie	
2.2.1. Blutkulturen	
2.2.2. Weitere mikrobiologische Untersuchungen	
2.2.3. Virologische Untersuchungen	
2.2.4. Screening auf multiresistente Infektionserreger	
2.3. Labordiagnostik	
2.4. Empirische Antibiotikatherapie	
2.4.1. Initiale Monotherapie	
2.4.2. Überlegungen zu einer initialen Kombinationstherapie	
2.4.3. Keine empirische Erstlinientherapie mit Fluorchinolonen	
2.4.4. Standarddosierungen (Antibiotika)	
2.4.5. Mit MRE bekanntermaßen besiedelte Patienten	
2.5. Diagnostik bei anhaltendem Fieber (> 72 Stunden)	
2.6. Umstellung bzw. Eskalation der initial verabreichten Antibiotika	
2.7. Empirische antimykotische Therapie	
2.8. Therapiedauer und Bedeutung der aktuellen Granulozytenzahl	
2.9. Unter welchen Umständen (und ab wann) ist eine orale ambulante Therapie möglich?	
3. Zusätzliche Hinweise und Definitionen	
3.1. Auswirkungen auf die Lebensqualität und Präferenzen der Patienten bzw. ihrer Familien	
3.2. Welcher zeitliche Ablauf von der Aufnahme bis zur ersten Antibiotikagabe ist anzustreben und wie kann dieser Ablauf systematisch geplant und beschleunigt werden?	
3.3. Begleitende Maßnahmen des Qualitätsmanagements	
3.4. Definitionen	
3.5. Arbeitsgruppe	
3.6. Hinweis der Autoren	
Anhang 1: Checkliste mit Risikofaktoren, die ausgeschlossen werden sollten (initial bzw. nach 48 h stationärer Behandlung)	
Anhang 2: Barrieren für eine möglichst kurze Zeit zwischen dem Eintreffen des Patienten und der ersten Antibiotikagabe (Beispiele)	
4. Literatur	

1. Einführung

1.1 Hintergrund

Ein erheblicher Anteil (zwischen 30 und 50 %) aller kideronkologischen Patienten entwickelt im Verlauf der Chemotherapie Fieber¹. Fieber ist in diesem Zusammenhang ein wichtiges Infektionszeichen, das eine sofortige ärztlichen Untersuchung und in den meisten Fällen auch eine antibiotische Therapie erforderlich macht [152, 180, 207].

Die onkologische Grunderkrankung kann die Immunantwort des Patienten² schon vor Beginn der Therapie beeinträchtigen. Im Verlauf wird sie durch die intensive Therapie der onkologischen Grunderkrankung unterdrückt [169, 184, 185]. Daher kommen in diesem Kontext auch fakultativ-pathogene und opportunistische Infektionserreger in Betracht. Mehr als 80 % aller kideronkologischen Patienten haben unter einer intensiven Therapie einen dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheter (CVAD) vom Typ Broviac oder Port. Diese Gefäßkatheter erhöhen das Risiko von Blutstrominfektionen (BSI) [55, 285]. Auch bei Patienten mit BSI ist Fieber meist das erste Symptom [11–13, 17]. **Das Fehlen von Fieber als Symptom schließt eine Infektion jedoch nicht aus.** Dies gilt insbesondere bei Patienten unter einer lang anhaltenden Steroidtherapie (Prednison, Dexamethason), z. B. im Rahmen der Induktions- oder Reinduktionstherapie bei akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL).

Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen bei kideronkologischen Patienten ist eine Granulozytopenie (synonym: Neutropenie; Granulozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/L$)³. Verläuft diese protrahiert (Dauer ≥ 10 Tage) und mit einer Granulozytenzahl unter $0,5 \times 10^9/L$, steigt das Risiko für einen komplizierten Verlauf [13, 41, 284]. Schwerwiegende, potentiell lebensbedrohliche Infektionen (einschließlich BSI) kommen allerdings auch bei kideronkologischen Patienten vor, die am Tag des Symptombeginns nicht granulozytopenisch sind [13, 112, 158, 190, 284].

Betrachtet man alle Fieberepisoden, so handelt es sich (neben einem geringen Anteil von Fieber als Reaktion auf Medikamenten [85] oder auf Transfusionen) in **50–60 %** um ein **Fieber ohne Fokus**⁴, in **20 %** um eine **klinisch-gesicherte Infektion ohne Erregernachweis** (z. B. Bronchitis, Pneumonie, Appendizitis) und in weiteren **20 %** um **mikrobiologisch gesicherte Infektionen** (z. B. Bakteriämie, Atemwegsinfektion, Harnwegsinfektion, Haut- und Weichteilinfektion, postoperative Wundinfektion, jeweils mit Erregernachweis) [152, 180]. Wahrscheinlich ist der Anteil mikrobiologisch gesicherter Infektionen der Atemwege höher, wenn bei symptomatischen Patienten eine gezielte PCR-basierte Erregerdagnostik auf respiratorische Virusinfektionen erfolgt [60, 137, 293].

Die in dieser Leitlinie ausformulierten Empfehlungen gelten in der klinischen Praxis für **kideronkologische Patienten mit Fieber ohne Fokus und einer Granulozytopenie (im Folgenden febrile Neutropenie, FN)**. Hierzu werden auch solche Patienten gezählt, die voraussichtlich in den nächsten Tagen nach Fieberbeginn die Kriterien der Granulozytopenie erfüllen werden (abnehmende Tendenz der Leukozytenzahl, z. B. nach Chemotherapie).

Obwohl bei der Mehrzahl der Fieberepisoden kein Infektionserreger identifiziert werden kann, sollen die Patienten so zeitnah wie möglich untersucht und mit einem intravenösen Antibiotikum behandelt werden [17, 25, 26, 49, 188]. Das Wirkspektrum des Antibiotikums soll die häufigsten und einige seltene, jedoch besonders bedrohliche bakterielle Erreger invasiver Infektionen in dieser Patientengruppe einschließen (empirische Therapie) und an die Resistenzsituation der Abteilung angepasst werden. Oft benötigen die Patienten zusätzlich eine intravenöse Zufuhr von Flüssigkeit, ggf. auch Bluttransfusionen sowie bei höhergradiger Mukositis [298, 323, 324] stark wirksame Analgetika und eine parenterale Ernährung.

Kideronkologische Behandlungszentren sollen personell und strukturell-organisatorisch so aufgestellt und ausgestattet sein, dass sie jederzeit alle in diesem klinischen Kontext erforderlichen medizinischen Maßnahmen der Diagnostik und Therapie zeitgerecht anbieten können [105]. Dies gilt in vollem Umfang auch dann, wenn die Patienten aus Platzgründen nicht auf der kideronkologischen Station, sondern auf einer anderen Station der Klinik behandelt werden.

Die standardisierte und „kompromisslose“ Anwendung des **Konzeptes der zeitnahen empirischen Antibiotikatherapie unter stationärer Überwachung** [49, 188] hat die mit Infektionen assoziierte Letalität bei kideronkologischen Patienten außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation auf weniger als 3 % gesenkt⁵ [180, 284, 286, 305]. Dieser sehr positive Zugewinn an Therapie-sicherheit umfasst auch die Patienten mit einer mikrobiologisch gesicherten BSI (positive Blutkultur) und wurde zusätzlich durch eine Verbesserung der Intensivtherapie bei granulozytopenischen Patienten mit schwerer Sepsis und Organdysfunktion erreicht (Einzelheiten hierzu siehe Literatur) [35, 73, 122, 230, 320, 341].

Die niedrige Letalität aus aktuellen Studien zur febrilen Granulozytopenie oder zu Blutstrominfektionen bei kideronkologischen Patienten darf jedoch keinesfalls dazu führen, dass sich das Behandlungsteam in falscher Sicherheit wiegt oder einzelnen Patienten, die nicht als solche mit hohem Risiko für einen komplizierten Verlauf wahrgenommen werden, mit geringerer Sorgfalt und Vigilanz begegnet. Nur durch die hohe und nachhaltige Qualität der medizinischen Versorgung nach einem gemeinsam definierten Standard unter gründlicher Berücksichtigung der individualmedizinischen Aspekte des einzelnen Patienten kann diese niedrige Letalität erreicht werden.

Die angemessene Diagnostik und Therapie von Fieber ohne Fokus bei kideronkologischen Patienten setzt eine sorgfältige individuelle Risikoanalyse bei allen betroffenen Patienten voraus. Auf keinen

¹ Zur Definition der verschiedenen Begriffe siehe Tabelle in Kapitel 3 (3.1 Definitionen).

² Es sind immer Patientinnen und Patienten gemeint

³ Oder Leukozytenzahl unter $1 \times 10^9/L$ mit fallender Tendenz (ohne Differentialblutbild)

⁴ In Englisch-sprachigen Publikationen wird auch von „fever of unknown origin“ (FUO) gesprochen. Der Begriff „Fieber unklaren Ursprungs“ wird außerhalb der Kideronkologie komplexer definiert. Zur Abgrenzung wird hier von „Fieber ohne Fokus“ gesprochen.

⁵ Selbstverständlich ist die Letalität bei kideronkologischen Patienten mit Sepsis und Organsversagen oder mit einer invasiven Pilzinfektion deutlich höher.

Fall darf die gute Prognose der Grunderkrankung mit dem Risiko einer schweren, im Verlauf lebensbedrohlichen Infektion verwechselt werden. Dies gilt besonders für Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL). Alle Patienten mit ALL sollen bei Fieber während der intensiven Therapiephasen mit größtmöglicher Sorgfalt untersucht und behandelt werden. Ein erheblicher Anteil der therapieassoziierten Todesfälle ist bei diesen Patienten (v.a. bei Jugendlichen) mit Infektionen assoziiert. Die oben bereits erwähnte klinische ‚Maskierung‘ von klinischen Infektionszeichen durch hoch dosierte Steroide ist hier besonders zu berücksichtigen.

Das **Konzept der zeitnahen empirischen Antibiotikatherapie unter stationärer Überwachung** nimmt aus Gründen des vorsorgenden Risikomanagements (Patientensicherheit) in Kauf, dass zurzeit auch einige Kinder und Jugendliche stationär überwacht und mit intravenösen Antibiotika behandelt werden, bei denen das Risiko schwerwiegender Komplikationen im Rahmen der Infektion niedrig ist [10, 11, 15, 317, 318].

Für bestimmte kideronkologische Patienten kommt wahrscheinlich ein frühes Umsetzen auf ein orales Antibiotikum nach 48 Stunden stationärer Therapie, eine ambulante Behandlung mit einem oralen Antibiotikum oder sogar der Verzicht auf eine antibiotische Behandlung unter sehr eindeutig definierten Kriterien [72, 211, 228] infrage [80, 108, 198]. In diesem Kontext bedarf es weiterer multizentrischer Studien, mit deren Hilfe „Niedrigrisiko“-Patienten zuverlässig identifiziert werden können [15, 17, 195, 315]. Die Behandlungssicherheit in dem vor Ort gegebenen Kontext (Wegezeiten, ambulante Versorgungsmodelle usw.) ist dabei ebenfalls zielführend [80, 255].

Obwohl ein prinzipieller Konsens über das Gesamtkonzept besteht, gibt es in Bezug auf die relevanten Kernfragen erhebliche Unterschiede im Management in Abhängigkeit vom kideronkologischen Zentrum [237, 239]. Patienten mit den gleichen Voraussetzungen (Grunderkrankung, Therapieprotokoll, Lebensalter, zu erwartende Dauer der Granulozytopenie usw.) erhalten verschiedene Antibiotika (-kombinationen) über einen unterschiedlich langen stationären Behandlungszeitraum [92]. Zum Teil werden Patienten mit FN anschließend ambulant mit oralen Antibiotika weitertherapiert, auch wenn kein Erreger und kein klinischer Fokus der Infektion gefunden wurde [108]. Einige Zentren beachten bei der Festlegung der Therapiedauer die Erholung der Granulozytenzahl oder den Verlauf des C-reaktiven Proteins, andere nicht [93, 140, 189, 268].

Kideronkologische Abteilungen sind in erheblichem Ausmaß am Antibiotikaverbrauch in Kinderkliniken beteiligt [135, 142, 325]. Dies gilt insbesondere für Reserveantibiotika (z. B. Glykopeptide und Carbapeneme) und Antibiotika mit begrenzter oder fehlender Zulassung in der Pädiatrie (z. B. Fluorchinolone) [54, 136, 304]. Das Argument, es handle sich prinzipiell um hochgradig gefährdete immunsupprimierte Patienten, darf einem rationalen und verantwortungsbewussten Umgang mit Antibiotika (und anderen Antiinfektiva) nicht im Wege stehen, weil die Immunsuppression allein keinen hinreichenden Grund für den Einsatz von Reserveantibiotika darstellt [1, 25, 26, 121].

Selbstverständlich ist es keineswegs das Ziel eines Antibiotic Stewardship Programms (ASP), Antibiotika mit breitem Wirkspektrum dort einzusparen, wo sie zur bestmöglichen empirischen oder gezielten Therapie der Patienten benötigt werden [309].

Das Vorkommen von Infektionserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MRE) [170, 253] hat auch in diesem Bereich krankenhaushygienische Konsequenzen [74, 169, 171, 172, 257] und individualmedizinisch eine erhebliche Bedeutung für die Auswahl der empirischen Therapie [25, 124]. Der Verlauf von Infektionen kann durch die Multiresistenz des Erregers negativ beeinflusst werden [48, 62]. Daher sind sowohl die genaue Kenntnis der abteilungsspezifischen Erreger- und Resistenzstatistiken (invasive Isolate) als auch Informationen zur individualmedizinischen Anamnese des fiebernden Patienten (vorbeschriebene Kolonisation oder Infektion mit einem MRE, Vorbehandlung mit antimikrobiellen Arzneimitteln) von herausragender Bedeutung für die Auswahl einer angemessenen empirischen Therapie.

Diese AWMF-Leitlinie (federführend erstellt von einer interdisziplinären Expertengruppe der DGPI und der GPOH mit Kinderonkologen/Infektiologen aus Österreich und der Schweiz) definiert einen Standard für die Diagnostik und **Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischer Grunderkrankung und FN während der Chemotherapie (außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation), bei denen weder klinisch noch mikrobiologisch eine Infektionsquelle gefunden wurde (Fieber ohne Fokus)**.

Diese AWMF-Leitlinie bezieht sich nicht auf die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Sepsis oder auf die kalkulierte oder gezielte Therapie von Infektionen mit bekanntem klinischem Fokus (z. B. Pneumonie, Typhlitis) oder mit bekanntem Erreger (z. B. BSI mit Erregernachweis in der Blutkultur bzw. BSI, die vom Gefäßkatheter ausgeht).

Wichtiger Hinweis:
Bei granulozytopenischen Patienten mit klinischen Zeichen einer Sepsis (mit oder ohne Fieber) und Zeichen der Organdysfunktion (Tabelle 2.2 und 2.3) soll die empirische Therapie schon initial gegen ein sehr breites Erregerspektrum wirksam sein (z. B. Meropenem plus Amikacin plus Teicoplanin, ggf. kombiniert mit Caspofungin). Bei kritisch kranken Patienten wird demnach nicht eine Stufentherapie mit definierter Eskalation bei anhaltenden Infektionszeichen durchgeführt, sondern eine Deeskalationstherapie. Diese extrem breit wirksame Initialtherapie wird im Verlauf in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf sowie den mikrobiologischen und bildgebenden Befunden deeskaliert.

Wichtiger Hinweis:

Bei Kindern und Jugendlichen mit v.a. Sepsis ist die AWMF Leitlinie „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode, Registernummer 024 – 025“ anzuwenden.

1.2 Zielgruppe
Pädiatrische Hämatologen und Onkologen⁶, pädiatrische Infektiologen, Pädiater, denen diese Patienten im Notdienst heimatnah vorgestellt werden, klinische Mikrobiologen. Für kideronkologische Patienten bzw. ihre Eltern/Sorgeberechtigten ist eine ergänzende Broschüre mit den wichtigsten

⁶ Bei allen entsprechenden Berufsbezeichnungen sind immer beide Geschlechter gemeint.

Aspekten (auch für zuhause) vorgesehen, die ebenfalls auf der AWMF-Webseite zu dieser Leitlinie abgerufen werden kann.

1.3 Bedeutung unterschiedlicher Fieberdefinitionen und der Messmethode

Da Fieber ein zielführendes Kriterium für eine klinische Untersuchung und ggf. auch empirische Behandlung der Patienten ist, sind Fieberkriterien in erheblichem Maße ausschlaggebend für das konkrete Vorgehen in der klinischen Praxis [36]. Es gibt international keinen Konsens zwischen Experten über die am besten geeignete Definition von „Fieber“ bei kideronkologischen Patienten [126], was den Mangel an diesbezüglicher Evidenz widerspiegelt [16]. Die Arbeitsgruppe hat sich auf Fieberkriterien festgelegt, die in vielen Studien angewandt wurden und auch in vielen GPOH-Zentren etabliert sind.

Empfehlung:

Eine Körpertemperatur über 38,5 °C (oder eine bei wiederholter Messung anhaltende Temperatur über 38 °C) wird als Fieber angesehen.

Bei Kindern mit Granulozytopenie soll die Temperatur nicht rektal gemessen werden, weil im Zusammenhang mit der Chemotherapie-induzierten Schleimhautschädigung ein erhöhtes Risiko für Verletzungen besteht, die im weiteren Verlauf zu Eintrittspforten für Infektionserreger werden können. Da es sehr unterschiedliche Methoden der Temperaturmessung gibt, sollte innerhalb einer Klinik bzw. Abteilung festgelegt werden, welche Methode der Temperaturmessung in der Klinik (Station/Ambulanz) zum Einsatz kommt und welche Methode des Fiebermessens den Patienten und Eltern zuhause empfohlen wird. Idealerweise wird das Fiebermessen dann einheitlich gehandhabt.

Die rektale Temperaturmessung ist bei Kindern ohne Granulozytopenie der Goldstandard [223]. Die Überlegenheit gegenüber anderen Messmethoden wurde in systematischen Reviews belegt [8, 18, 86, 129, 340]. Die Ohrtemperaturmessung ist in der klinischen Praxis schneller, leichter zu handhaben, und angenehmer für die Kinder, aber die Aussage über die Körperkerntem-

peratur des Kindes ist nicht so zuverlässig, wie bei der rektalen Messung [340]. Nach Niehues [223] kann bei speziellen Kollektiven (zum Beispiel onkologische Patienten) die Ohrtemperaturmessung nach guter Säuberung des Gehörgangs eingesetzt werden. Einige Zentren nutzen auch eine digitale Messmethode unter der Zunge bei geschlossenem Mund, was eine gute Kooperation der Kinder („Übung“) voraussetzt und bei ausgeprägter Mukositis der Mundschleimhaut schwierig sein kann.

1.4 Einschlusskriterien

Diese S2k-AWMF-Leitlinie empfiehlt ein definiertes strukturiertes Vorgehen bei kideronkologischen Patienten unter einer Chemotherapie und /oder Strahlentherapie oder immunsuppressiver Therapie, die mit Fieber ohne Fokus vorgestellt werden und die aktuell (oder vorhersehbar im zeitnahen Verlauf) granulozytopenisch sind (sein werden). Mitunter fehlt das Fieber als Leitsymptom, so dass auch bei unklarer Verschlechterung des Allgemeinzustandes (oder anderen unklaren aber gravierenden Symptomen) differentialdiagnostisch stets an eine Infektion gedacht werden soll.

1.5 Ausschlusskriterien

Diese Leitlinie gilt nicht für Patienten

- mit klinischen /laborchemischen Zeichen einer Sepsis [110] (siehe hierzu die AWMF-Leitlinie „Sepsis jenseits der Neugeborenenperiode“; Registernummer 024-025 und Warnzeichen/Symptome in Tabelle 2.3)
- mit klinisch/mikrobiologisch definierter fokaler Infektion (z. B. Haut- und Weichteilinfektion am CVAD, Pneumonie, intraabdominelle Infektion, *Clostridium difficile*-assoziierte Erkrankungen);
- in der akuten Phase nach allogener Stammzelltransplantation (siehe hierzu Lehrnbecher et al. 2012) [188]
- bei denen keine Neutropenie vorliegt oder nicht zeitnah zu erwarten ist.

1.6 Methoden

Literaturrecherche über Medline/PubMed unter Einbeziehung der Literaturverzeichnisse aktueller Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Erstellung eines thematisch strukturierten Literaturverzeichnisses. Ab-

gleich mit den Literaturresearchen der Expertengruppe. Gemeinsame Formulierung und Priorisierung von Kernfragen. Erstellung eines Entwurfs und Konsensfindung (u. a. Delphi Verfahren) in der Arbeitsgruppe. Arbeitstreffen mit den Studienleitern der ALL-Studien innerhalb der GPOH (Teilnehmende: Prof. Dr. M. Schrappe, Dr. med. S. Vieth, Frau Prof. Dr. G. Escherich, Prof. Dr. A. von Stackelberg, Priv. Doz. Dr. A. Attarbaschi, Prof. Dr. T. Lehrnbecher, M. Scheler und Prof. Dr. A. Simon, am 20.11.2015 in Frankfurt). Kritische Prüfung des resultierenden Entwurfs durch die Vorstände der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), durch mandatierte Mitglieder der Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) der Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG); der Pädiatrischen Infektiologiegruppe der Schweiz (PIGS) der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), und der Arbeitsgruppe Infektiologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (ÖGKJ).

1.7 Graduierung der wissenschaftlichen Evidenz und der Empfehlungsstärke

Der wissenschaftliche Evidenzgrad (I–IV)⁷ und die Empfehlungsstärke (A, B, 0)⁸ werden nach den Regularien der AWMF in einer **S2k Leitlinie** nicht separat ausgewiesen [45,215]. Die Empfehlungsstärke wird semantisch durch Verwendung von „soll“, „sollte“ oder „kann“ gewichtet. Unabhängig davon wurde in dieser Leitlinie die relevante Literatur jeweils thematisch zugeordnet.

2. Empfehlungen

2.1 Anamnese, körperliche Untersuchung, Bildgebung

2.1.1 Anamnese

Bei kideronkologischen Patienten mit Fieber sind bei Aufnahme bestimmte anamnestische Informationen ggf. zielführend für die weitere Behandlung. Tabelle 2.1 stellt einige dieser Informationen zusammen, die bei Aufnahme abgefragt oder aus den vorhandenen Krankenakten ermittelt werden sollen.

⁷ Nach GRADE [www.gradeworkinggroup.org] und Oxford Centre of Evidence based Medicine [www.cebm.net]

⁸ Nach Methodenreport für das Programm für Nationale Versorgungsleitlinien [www.versorgungsleitlinien.de]

Tabelle 2.1: Anamnese.

Item	Kommentar
Fieber	Messmethode, Verlauf, Dauer, maximale Temperatur, Antipyretika
Begleitsymptome	Systematische Abfrage, siehe auch Tabelle 2.2
Onkologische Grunderkrankung Status: Ersterkrankung oder Rezidiv Aktuelle onkologische Therapie (v.a. zu erwartendes Ausmaß der Immunsuppression)	Patienten (v.a. mit Leukämie vor der Erstremission, Leukämie-Rezidive, Induktion- und Reinduktionstherapie bei der ALL) haben ein erhöhtes Risiko für Blutstrominfektionen. Beispiel: bei AML nach intensiver Chemotherapie frühzeitig den zusätzlichen Einsatz eines Glykopeptids erwägen. Bestimmte Patientengruppen haben ein hohes Risiko für invasive Pilzinfektionen (Inzidenz > 10 % z. B. AML, Leukämie-Rezidiv, ALL mit Dauer der Granulozytopenie > 10 Tage und Anwendung von Steroiden).
Gefäßkatheter und andere invasive Devices	Broviac/Hickman, Port, Rickham/Ommaya Reservoir, Harnwegskatheter oder -schiene
Vorbestehende Organdysfunktion	Zum Beispiel Nierenversagen, erhöhte Retentionswerte, erhöhte Leberwerte nach Chemotherapie, signifikantes Defizit in der Audiometrie, Long-QT-Syndrom
Antimikrobielle Prophylaxe	Durchbruchinfektionen durch Erreger, die gegen die antibiotische Prophylaxe resistent sind (z. B. Fluorchinolon-resistente <i>Escherichia coli</i> , Penicillin-resistente vergrünende Streptokokken)
Vorbehandlung mit Antibiotika	Wenn diese Therapie weniger als 4 Wochen zurückliegt, sollte ein Wechsel auf ein anderes empirisch eingesetztes Antibiotikum erwogen werden.
Spezielle Begleitmedikamente	Cave: Interaktionen (siehe Fachinformation)
Vorbestehende Besiedlung oder Infektion mit MRE	Ggf. ist der gezielte Einsatz von Antibiotika mit geeignetem Wirkspektrum zu erwägen (z. B. Carbapeneme bei 2MRGN oder 3MRGN ⁹ Kolonisation, Linezolid bei VRE-Kolonisation). Krankenhaushygienische Konsequenzen beachten (Einzelzimmerisolierung, Kittel und Handschuhpflege usw.).
Zeitgleiche Erkrankung von Familienmitgliedern oder anderen engen Kontaktpersonen? Saisonale Krankheitshäufungen?	z. B. virale Gastroenteritis (z. B. Rota-/Norovirus), virale Atemwegsinfektionen (z. B. RSV, Influenza), Herpes labialis, Masern, Varizellen
In der Vorgeschichte des Patienten Infektion(en), die einer spezifischen Therapie bedurfte(n) (zusätzlich zur empirischen Erstlinien-Therapie)?	Positive Anamnese in Bezug auf – Infektion, die vom Gefäßkatheter (Port, Broviac) ausging – <i>C. difficile</i> -assoziierte Erkrankung – invasive Pilzinfektion
Allergien	Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber den Antibiotika der ersten Wahl (nach interner Leitlinie) [201, 241]

MRE = Erreger, die bestimmte Resistenzen oder Multiresistenzen aufweisen [170, 253]; MRGN = Multiresistente gramnegative Infektionserreger; VRE = Vancomycin-resistente Enterokokken

2.1.2 Körperliche Untersuchung

Empfehlung: Kinderonkologische Patienten mit Fieber sollen unmittelbar nach Eintreffen in der Ambulanz oder Klinik (bzw. bei Auftreten von Fieber während des stationären Aufenthaltes) ärztlich untersucht werden.

Dies gilt auch für Kinderonkologische Patienten, die sich in reduziertem Allgemeinzustand mit neu aufgetretenen klinischen Infektionszeichen ohne Fieber vorstellen. Die sorgfältige körperliche Untersuchung ist bei initial stabilen Patienten mit Fieber mindestens tgl. und bei akuter

klinischer Verschlechterung sofort zu wiederholen. **Bei ansonsten gesunden Kindern zu erwartende klinische Symptome können bei granulozytopenischen Patienten nur milde ausgeprägt sein oder ganz fehlen** (z. B. Entzündungszeichen bei bakteriellen Haut- und Weichteilinfektionen, Abwehrspannung bei einem intraabdominellen Entzündungsherd [38, 63]). Tabelle 2.2 gibt Hinweise zum klinischen Status, Tabelle 2.3 listet Warnzeichen auf, die auf eine Sepsis hindeuten können. Die körperliche Untersuchung kann für die kalkulierte antimikrobielle Therapie und für eine gezielte Erregerdiagnostik zielführend sein.

Empfehlung: Bei fehlenden klinischen Hinweisen auf einen abdominalen Fokus kann initial auf eine Sonographie des Abdomens verzichtet werden. Auch ein EKG und eine Echokardiographie sind bei einem kreislaufstabilen Patienten ohne Anhalt für eine Herzinsuffizienz oder Endokarditis initial nicht erforderlich.

Sobald in Tabelle 2.3 genannte Warnzeichen vorliegen, ist die AWMF Leitlinie „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode, Registernummer 024 – 025“ anzuwenden.

⁹ 2 MRGN sind resistent gegen Piperacillin, Ceftazidim und Cefepim, 3 MRGN zusätzlich gegen Fluorchinolone.

Tabelle 2.2: Vitalzeichen und körperliche Untersuchung.

Vitalzeichen	<ul style="list-style-type: none"> – Körpertemperatur (Fieber? Hypothermie?) – Blutdruck (systolisch, diastolisch, mittlerer arterieller Druck) – Herzfrequenz (Tachykardie?) – Rekapillarisierungszeit am Stamm (normal ≤ 2 Sekunden) [95] – Atemfrequenz (Tachypnoe?) – Transkutan gemessene Sauerstoffsättigung bei Raumluft ($< 94\ %$?) – Vigilanz, Bewusstseinszustand
Vollständige Untersuchung einschließlich Prädilektionsstellen für fokale Infektionszeichen	<ul style="list-style-type: none"> – Haut (z. B. Blutungszeichen, Exanthem, subkutane Injektionsstellen) [82, 295, 321, 333], Nagelfalz (Nagelbettentzündung) – Schleimhaut (z.B. Mukositis, Gingivitis, aphthöse Stomatitis) – HNO-Befund – Kathetereintrittsstelle und Porttasche, subkutaner Tunnel [285] – Husten, atemabhängige Schmerzen, Dyspnoe, Auskultationsbefund – Abdomen (Schmerzen, Organomegalie, Abwehrspannung, Resistenzen, v.a. im rechten Unterbauch, Darmperistaltik) [4, 63, 213] – Windelbereich/Perinealregion (z. B. Fissuren, Indurationen, Ekthymata) [187, 321] – Schmerzen allgemein – Meningismus, Neurostatus [88, 168, 181, 274]

Tabelle 2.3: Klinische Warnzeichen für eine (beginnende) Sepsis [73, 76, 110, 132].

Item	Details (Auswahl)
Allgemeinzustand	Deutlich reduzierte Spontanmotorik, reduzierter Widerstand gegen die Untersuchung, wird getragen)
Bewusstsein	Beeinträchtigte Vigilanz (Somnolenz aber auch: Agitiertheit), Verwirrtheit (verminderte Orientierung zu Person, Ort, Zeit), reduzierte Interaktion (verminderter Blickkontakt, keine gezielte Bewegung auf Aufforderung)
Atemarbeit	Tachypnoe auch nach Senkung der erhöhten Temperatur, Dyspnoe (Positionierung, Einziehungen, Nasenflügeln), Sauerstoffsättigung bei Raumluft $< 94\ %$
Hautdurchblutung	Verlängerte Rekapillarisierung am Stamm > 2 Sekunden, Marmorierung, Vasokonstriktion bei Manipulation, extreme Blässe, Zeichen einer disseminierten Blutungsneigung
Herzfrequenz	Tachykardie auch nach Senkung der erhöhten Temperatur
Blutdruck	Systolischer Blutdruck unter der Altersnorm, diastolischer Blutdruck unter der Altersnorm, mittlerer arterieller Druck < 50 mmHg, keine anhaltende Stabilisierung des erniedrigten Blutdrucks trotz eines Flüssigkeitsbolus von 20–40 ml/kg (in ≤ 1 Stunde)
Urinausscheidung	Oligurie < 1 ml/kg/h (falls Harnblase leer: wann letzte Miktion? Windel nass?)

Tabelle 2.4: Weiterführende bildgebende Diagnostik bei Fieber nach Leitsymptomen zu Beginn der Fieberepisode.

Bei klinischen Hinweisen auf eine Infektion oder andere Komplikationen (z. B. Pleuraerguss, Pneumothorax) der tiefen Atemwege	Röntgen Thorax (ggf. Sonographie, z. B. bei Pleuraerguss)
Abdominelle Schmerzen, palpable Resistenzen oder Abwehrspannung, V. a. Aszites	Sonographie, (Röntgen in Seitenlage) ¹⁰ , MRT (CT nur in Notfallsituationen, wenn andere Verfahren definitiv ausscheiden)
Bei neu aufgetretenen neurologischen Symptomen (auch bei anhaltenden starken Kopfschmerzen) [89, 104, 269]	MRT des Kopfes ohne und mit Kontrastmittel und mit MR-Angiographie CT als Notfalluntersuchung (MRT nicht möglich)
Bei begründetem Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion, in der Regel erst bei anhaltendem Fieber (siehe Text) [117, 232, 327]	CT der Lunge/der Nasennebenhöhlen

MRT = Magnetresonanztomographie; CT = Computertomographie; CCT = zerebrales CT

¹⁰ Spiegelbildung bei paralytischem Ileus, V.a. Perforation, freie Luft?

Tabelle 2.5: Erforderliches Mindestvolumen für Blutkulturen [2, 23, 66, 102, 111, 148, 156, 157, 272, 283]

Patientengruppe	Mindestmenge
Säuglinge (bis 10 kg)	1–3 ml (Paed-Flasche; aerob), 5 ml (anaerob)
Kleinkinder > 10 kg – 20 kg	2 × 5 ml (aerob und anaerob)
Kinder > 20 kg, Jugendliche und Erwachsene	2 × 10 ml [#] (aerob und anaerob)

Kinder über 15 kg haben ein Blutvolumen von ca. 75 ml/kg (d.h. bei 20 kg 1.500 ml). Insofern bringt der „Verlust“ von 20 ml Blut (2 × 10 ml) ein über 20 kg schweres Kind nicht in Schwierigkeiten [275].

2.1.3 Bildgebende Diagnostik bei Erstbeurteilung

Empfehlung: Bezüglich der bildgebenden Diagnostik kann bei Fehlen von Symptomen, die auf eine Infektion der tiefen Atemwege hindeuten, initial auf ein Röntgenbild der Lunge verzichtet werden [155, 176, 250]. Falls ein Röntgenbild der Lunge durchgeführt wird, ist ein Röntgenbild in einer Ebene im Sinne einer möglichst geringen Strahlenbelastung in der Regel ausreichend.

Entzündliche Infiltrate können im konventionellen Röntgenbild bei Patienten mit ausgeprägter Granulozytopenie und Pneumonie fehlen [238]. Die Sensitivität des konventionellen Röntgenbildes ist daher bei anhaltend granulozytopenischen Patienten nicht ausreichend, insbesondere, wenn es bei Patienten mit hohem Risiko für eine solche Komplikation [337] um die Diagnostik von Pilzinfektionen geht.

2.2 Mikrobiologische Diagnostik vor Beginn der Antibiotikatherapie

2.2.1 Blutkulturen

Empfehlung: Vor Beginn einer antibiotischen Therapie ist die Abnahme von Blutkulturen zwingend erforderlich.

„Eine Blutkultur“ bedeutet in diesem Kontext ein Blutkulturset. Ein solches Set besteht prinzipiell aus einer Flasche zur Kultivierung von aeroben und einer Flasche zur Kultivierung von anaeroben Bakterien. Obwohl Anaerobier als Erreger von Blutstrominfektionen auch bei immunsupprimierten Kindern selten sind (< 5 %), wird bei diesen

Patienten die zusätzliche Abnahme einer anaeroben Blutkultur empfohlen. Einige Studien belegen, dass durch den zusätzlichen Einsatz von anaeroben Blutkulturflaschen die Sensitivität der Blutkulturdiagnostik steigt, u.a. weil einige fakultativ anaerobe Erreger schneller oder überhaupt nur in der anaeroben Blutkulturflasche nachgewiesen wurden [70, 115, 233, 252]. Im Zweifelsfall (zu geringes Abnahmevolumen für beide Flaschen) ist die Beimpfung der aeroben Blutkulturflasche mit einer adäquaten Blutmenge (Tabelle 2.5) zu bevorzugen. Bei Kindern unter einem Körpergewicht von 10 kg können spezielle Blutkulturflaschen für die aerobe Blutkultur (1–3 ml) genutzt werden (z. B. BD Bactec® Peds Plus oder bioMérieux BacT/ALERT® Pediatric aerob). *Candida* spp. sind sehr seltene Erreger von BSI in der pädiatrischen Onkologie (< 2 %) [13, 284] und wachsen auch in der aeroben und anaeroben Blutkulturflasche. Allerdings wird ihr Nachweis durch die Verwendung von speziellen Blutkulturflaschen für Pilze beschleunigt. In Abhängigkeit vom Risikoprofil kann der zusätzliche Einsatz von solchen „Mykosis-Flaschen“ erwogen werden. Sinnvoll ist deren Einsatz bei Patienten mit Hinweisen auf eine invasive Candidainfektion an anderer Stelle (z. B. hepatolienale Infektionsherde, Soor-Oesophagitis).

Empfehlung: Bei Patienten mit einem CVAD soll aus allen Lumina des CVAD ein Blutkulturset abgenommen werden, da jedes Lumen die Quelle der Bakteriämie (des Fiebers) sein kann [101]. Die Blutkulturflaschen sind entsprechend zu kennzeichnen und die Anforderung sollte Hinweise hierauf geben (z. B. Broviac; „roter Schenkel“).

Zur Erhöhung der Sensitivität von Blutkulturen ist nicht der Zeitpunkt der Abnahme

in Bezug auf den Fieberverlauf¹¹, sondern insbesondere ein angemessenes Blutvolumen pro Flasche erforderlich. Hinweise in Abhängigkeit vom Körpergewicht liefert die Tabelle 2.5.

Empfehlung: Spezielle aerobe Blutkulturflaschen für Neugeborene und Säuglinge (z. B. BD Bactec® Peds Plus oder bioMérieux BacT/ALERT® Pediatric aerob) mit einem Körpergewicht < 10kg sollten nicht für ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene verwendet werden, weil das geringere Blutvolumen die Sensitivität der Diagnostik einschränkt [208, 209, 227]. Ein „Überfüllen“ von Paed-Flaschen mit mehr als 3 ml Blut sollte vermieden werden. Auf das „Belüften“ von aeroben Blutkulturen soll generell verzichtet werden.

Grundsätzlich ist vor der Abnahme von Blutkulturen (wie vor anderen invasiven Prozeduren und vor Patientenkontakt) eine hygienische Händedesinfektion durchzuführen [270]. Darüber hinaus hat die sachgerechte Durchführung einer Hautantiseptik im Bereich der Punktionsstelle entscheidenden Einfluss auf die Kontaminationsrate peripherenvenös abgenommener Blutkulturen. Die Menge des Antiseptikums muss für eine vollständige Benetzung eines mehrere cm² großen Areals um die Punktionsstelle herum ausreichen. Das Auftragen des Antiseptikums kann mit einer Sprühflasche oder mit einem getränkten sterilen Gazetupfer¹² erfolgen. Nach den Ergebnissen aktueller Studien ist jedes zugelassene alkoholische Hautantiseptikum geeignet, wenn es korrekt angewendet wird (Einwirkzeit!) [47, 331]. Die einmal desinfizierte Haut im Bereich der Punktionsstelle darf nur noch mit sterilen Handschuhen palpirt werden. In zwei prospektiven Qualitätssicherungsstudien [276, 277] und in einer pädiatrischen Studie [128] betonen die befragten Mitarbeiter, wie wichtig die Repalpation der Vene vor der Punktion sei (nach Desinfektion, mit oder ohne Loch Tuch). Dies entspricht der klinischen Erfahrung und erfordert dann den Einsatz von sterilen Handschuhen.

Empfehlung: Bei Entnahme von Blutkulturen aus Langzeitkathetern vom Typ Broviac oder Port ist zuvor eine sorgfältige alkoholische Desinfektion des dis-

¹¹ Der Patient muss zum Zeitpunkt der Abnahme kein Fieber haben und sich auch nicht „im Temperaturanstieg“ befinden.

¹² Im Unterschied zu einer diagnostischen Blutentnahme aus einer peripheren Vene.

konnektierten Katheterhubs¹³ erforderlich [285, 287]. Die Blutkultur soll nicht über ein nadelfreies Konnektionsventil [202, 282] oder aus einem nicht-desinfizierten patientennahen Dreiwegehahn abgenommen werden.

Gegebenenfalls (z. B. bei nicht rückläufigem CVAD) ist es zulässig, eine Blutkultur als erste Blutprobe aus einer unter aseptischen Kautelen frisch angelegten peripheren Venenverweilkanüle zu entnehmen.

Einige Studien zeigen für dieses Vorgehen keine erhöhte Kontaminationsrate, wenn der Ablauf der PVK-Anlage sehr sorgfältig vorbereitet und nach einem geeigneten Standard mit angemessener Assistenz durchgeführt wird [128, 147, 294].

Durch die zeitnahe parallele Abnahme von Blutkulturen („gepaarte Abnahme“) sowohl aus dem CVAD als auch aus einer peripheren Vene wird die Ausbeute an positiven Blutkulturen um 12–18 % erhöht [130, 254, 271]. Die systematische Untersuchung der **Differential Time to Positivity (DTP)** bei gepaarter Abnahme von Blutkulturen nach dem gleichen präanalytischen Standard kann wichtige zusätzliche Hinweise für oder gegen die Annahme liefern, dass der CVAD die Quelle der BSI ist. Dabei gilt der CVAD als wahrscheinliche Quelle der BSI, wenn die Blutkultur aus dem CVAD – aufgrund der initial erhöhten Keimzahl – mind. 2 Stunden vor der peripheren Blutkultur das erste positive Signal bietet [39, 40, 208, 246, 259]. Der personelle und apparative Aufwand ist bei dieser Methode erheblich kleiner, als bei der quantitativen Auswertung der Blutkulturen. Daher ist sie eine realistische Option für Patienten, bei denen der Verdacht auf eine BSI besteht, die vom Gefäßkatheter ausgeht. Auch im Vergleich von Blutkulturen aus verschiedenen Lumina des CVAD kann diese Methode von Nutzen sein [100, 101]. Tatsächlich stehen diesen Argumenten für parallel abgenommene peripher- und zentralvenöse Blutkulturen einige praktische Aspekte entgegen:

– Zusätzliche periphervenöse Punktionen bei einem kideronkologischen Patienten mit Fieber sind eine erhebliche Belastung für die Patienten, die Begleitpersonen und deren Beziehung zum Behandlungsteam (Angst, Schmerzen, keine Zeit für EMLA® Pflaster). Vor allem bei Kin-

dern ist die Vermeidung jeder unnötigen schmerzhaften Venenpunktion ein wichtiges Ziel [128].

- Bei periphervenöser Abnahme und nicht-kooperativem Kind steigt das Risiko einer Kontamination der Blutkultur (z. B. mit Koagulase-negativen Staphylokokken oder anderen Bakterien der Hautflora).
- Die Methode der DTP ist in den meisten kideronkologischen Zentren der GPOH nicht etabliert [287]
- Aus den Ergebnissen der DTP ergeben sich nur selten Konsequenzen für die in situ (über den CVAD erfolgende) Behandlung der Fieberepisode (denkbar: ggf. zeitnahe Explantation des CVAD bei Nachweis bestimmter Erreger, längere Therapiedauer oder Verzicht auf eine Katheterexplantation, wenn nur die periphervenös abgenommene Blutkultur positiv ist) [285, 334, 335].

Empfehlung: Die Expertengruppe, von der diese Leitlinie erstellt wurde, empfiehlt nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile bei kideronkologischen Patienten mit FN und einem rückläufigen dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheter (Broviac, Port) die Blutkulturen in der Regel ausschließlich aus diesem Katheter abzunehmen.

2.2.2 Weitere mikrobiologische Untersuchungen

Empfehlung: Weitere mikrobiologische Untersuchungen (respiratorische Sekrete, Wundabstriche, Urinkultur [214, 266], Stuhldiagnostik auf darmpathogene Erreger inklusive *C. difficile* [332], Lumbalpunktion) sind bei Aufnahme lediglich bei Vorliegen bestimmter zusätzlicher Symptome erforderlich.

Hinweis zum besseren Verständnis: Die Entscheidung gegen eine generelle Empfehlung zur Untersuchung eines Urinstatus (und ggf. einer Urinkultur) ist aus den folgenden Überlegungen abzuleiten. Eine aussagekräftige (sensitive und spezifische) Urinprobe ist: ein Mittelstrahlurin oder ein durch aseptische Einmalkatheterisierung gewonnenen Urinprobe. Gerade bei kleinen Kindern ist beides schwierig bzw. kontraindiziert, ein „Beutelurin“ ist nahezu immer mit Erregern der perianalen (oder bei

Jungen der präputialen) Flora kontaminiert. Die Leukozyturie als Kriterium für eine Harnwegsinfektion versagt bei Granulozytopenie [164, 214, 236]. Oft haben die Kinder die erste Dosis des Antibiotikums bereits erhalten, bevor der erste Urin abgenommen werden kann. Andererseits hatte keines der Kinder (n=5) bei Sandoval et al. lokalisierte klinische Zeichen einer Harnwegsinfektion [266].

2.2.3 Virologische Untersuchungen

Empfehlung: Ergeben die Anamnese (inklusive Umfeld!) oder die klinische Untersuchung entsprechende Hinweise, soll bereits bei Aufnahme eine gezielte virologische Diagnostik erfolgen.

In der Regel stützt sich diese Diagnostik auf einen PCR-basierten Direktnachweis der entsprechenden Viren in respiratorischen Sekreten, Abstrichen von Haut (z. B. Vesikel) oder Schleimhaut (z. B. Aphthen), Urin, Stuhl, Blut und/oder Liquor. In einigen Studien waren mehr als ein Drittel aller fieberhaften Episoden [177, 178, 297] bzw. etwa ein Drittel aller mikrobiologisch bestätigten Infektionen bei FN viralen Erregern geschuldet [127]. Viele Episoden von FN ohne Fokus in älteren kideronkologischen Studien sind wahrscheinlich auf nicht diagnostizierte Virusinfektionen zurückzuführen [90, 178].

Ursächlich für Fieber sind vor allem respiratorische Viren [33, 153, 191], daneben aber auch gastrointestinale Viren [28, 248, 292], Herpesviren [273] und Adenoviren (AdV) [33, 60, 90]. Ko-Infektionen mit zwei oder drei verschiedenen viralen Erregern wurden beschrieben [60]. Die viralen Erreger verursachen häufig milde, in seltenen Fällen jedoch im Verlauf schwere oder fatale Infektionen für deren Verlauf weniger die Granulozytopenie, sondern die spezifische zelluläre und humorale Immunantwort ausschlaggebend ist.

Eine frühzeitige virologische Abklärung bei anamnestischen, klinischen und/oder laborchemischen Warnzeichen (z. B. Exanthem, Konjunktivitis, Aphthen, Diarrhoe, Hepatitis) kann dazu beitragen, lebensbedrohliche Verläufe viraler Infektionen abzuwenden [188, 293]. Systemische Virusinfektionen, z. B. durch AdV, CMV, Parechoviren oder Varizellen (VZV bei hochgradig Immunsupprimierten ohne Ex-

¹³ Der Katheterhub ist die Luer-Lock Verbindungsstelle zum Infusionssystem.

anthem), können mit dem klinischen Bild einer Sepsis, einschließlich Organdysfunktion, verlaufen.

Empfehlung: Die Frage, ob im Falle einer nachgewiesenen Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen mit FN auf eine antibiotische Therapie verzichtet werden kann, ist ungeklärt. Zumindest kann – unter sorgfältiger Beachtung der individuellen Behandlungssituation – erwogen werden, die initiale Monotherapie (siehe unten) nicht weiter zu eskalieren.

2.2.4 Screening auf multiresistente Infektionserreger

Empfehlung: Das ggf. erforderliche Screening zum Nachweis (zum Ausschluss) einer Kolonisation mit multiresistenten bakteriellen Infektionserregern bei Aufnahme soll nach dem krankenhaushygienischen Standard der Klinik unabhängig von der mikrobiologischen Infektionsdiagnostik erfolgen [74, 83, 171].

2.3 Labordiagnostik

Empfehlung: Folgende Laborparameter sollen initial bei kideronkologischen Patienten mit FN ohne Fokus bestimmt werden [31, 180]

- EDTA Blut: Blutbild¹⁴ mit Differentialblutbild (absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten?)
- Serum: Natrium, Kalium, Kreatinin, GPT
- **Je nach lokaler Vereinbarung:** C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Interleukin 6 oder Interleukin 8 als Basiswert zur Erkennung von Patienten mit initial bereits stark erhöhten Werten und als Ausgangswert zur Beurteilung des Verlaufs.
- Bei reduziertem Allgemeinzustand, Dehydratation und/oder anhaltendem Erbrechen: Blutgasanalyse (► Elektrolyte, Blutzucker, Basenüberschuss, Laktat)
- Ggf. zusätzlich auch eine Gerinnungsanalyse nach einem mit den zuständigen Hämostaseologen vereinbarten Standard.

In Bezug auf die gängigen Entzündungsparameter (zum Beispiel CRP, Interleukin 8, PCT) gilt: nach dem Ergebnis aktueller

Metanalysen ist keiner dieser „Biomarker“ in der Lage, den klinischen Verlauf von FN bei kideronkologischen Patienten sicher vorherzusagen [123, 229, 240]. Zum Beispiel schließt ein bei Aufnahme niedriges CRP (< 50mg/L) oder ein niedriger PCT Wert (< 0,25 ng/ml) eine nachfolgende schwere bakterielle Infektion nicht aus [242]. Auch bei Patienten mit einem „negativen“ Interleukin 8 (< 60 pg/ml bei zweimaliger Bestimmung im Abstand von 12 Stunden) kann eine Bakteriämie durch CoNS vorliegen [211]. Umgekehrt können Patienten mit Chemotherapie-induzierter Mukositis deutlich erhöhte CRP-Werte haben, ohne dass eine Infektion vorliegt. Bei Patienten, deren Leukozyten wieder ansteigen, kann kurzzeitig erneut der CRP-Wert ansteigen, ohne dass hieraus die Notwendigkeit einer Umstellung der antibiotischen Therapie abgeleitet werden sollte. Auch zur sicheren Unterscheidung zwischen bakteriellen und viralen Infektionen ist das CRP nicht geeignet. Die entsprechenden Laborparameter interessieren insofern eher in Bezug auf den Verlauf unter der empirischen antibiotischen Therapie. Zu erwarten ist zum Beispiel, dass bei einer wirksamen Behandlung der CRP-Wert nach 48–72 Stunden antibiotischer Therapie nicht weiter ansteigt und danach langsam abfällt [206]. Der PCT-Wert steigt etwas schneller an als das CRP (schon nach 2–4 Stunden), erreicht sein Maximum nach 6–8 Stunden und normalisiert sich bei adäquater Behandlung innerhalb von 2–3 weiteren Tagen.

Empfehlung: In diesem klinischen Kontext sind eine Verständigung der behandelnden Ärzte untereinander und eine Abteilungs-spezifische Festlegung nötig, mit welchen Biomarkern das Ärzteteam arbeiten möchte. Kein Biomarker (Laborparameter) ersetzt eine gute klinische Untersuchung und Überwachung des Patienten und seiner Vitalzeichen.

2.4 Empirische Antibiotikatherapie

Zielführend für die Auswahl der empirischen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FN ohne Fokus ist unter anderem die abteilungsinterne Erreger- und Resistenzstatistik [169, 170, 175, 253] bezogen

auf invasive Isolate (Blutkulturen, Haut- und Weichteilinfektionen usw.).

Empfehlung: Wie in anderen Hochrisikoabteilungen soll die Mikrobiologie den Abteilungen/Kliniken für Kinderonkologie Erreger- und Resistenzstatistiken regelmäßig in einem leicht lesbaren und interpretierbaren Format zur Verfügung stellen [173].

Diese Daten entsprechen im Idealfall einer „gut nutzbaren Rückmeldung“ (actionable feedback) [143, 144] und sollen in einer fest etablierten interdisziplinären Gruppe aus Kinderonkologen, Mikrobiologen und Krankenhaushygienikern [291] z. B. ein- bis zweimal pro Jahr diskutiert werden, da sich aus ihnen möglicherweise Konsequenzen für die empirischen Therapiestandards ergeben [75, 107].

Des Weiteren sind für die Auswahl der am besten geeigneten empirischen Therapie bei FN ohne Fokus patienteneigene Faktoren, wie z. B. eine vorbestehende Besiedlung mit einem multiresistenten Bakterium ausschlaggebend (siehe Abschnitt zur Anamnese und Ausführungen im Text).

2.4.1 Initiale Monotherapie

Empfehlung: Für die Behandlung von FN ohne Fokus bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung ist eine empirische Antibiotikatherapie mit breitem Wirkspektrum notwendig, welche gegen gramnegative Erreger, inklusive *Pseudomonas aeruginosa*, und gegen grampositive Erreger, insbesondere auch gegen *S. aureus* und Streptokokken der Viridans-Gruppe (VGS), eine gute Wirksamkeit zeigt [188].

Unter den grampositiven Erregern von BSI sind die Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) führend (ca. 25 %), gefolgt von VGS (10–15 %), *S. aureus* (9 %) und Enterokokken (6 %) [13]. Häufigster gramnegativer Erreger von BSI ist *E. coli* (16 %), gefolgt von *Enterobacter* spp. und *Klebsiella* spp. (zusammen 5–10 %). *P. aeruginosa* findet sich in den meisten Studien in 6–7 % aller BSI [13, 235, 284]. Aufgrund der Immunsuppression und einer Störung unspezifischer Abwehrmechanismen können bei kideronkologischen Patienten auch sehr

¹⁴ Die Thrombozytenzahl und der Hämoglobin-Wert sind für das Management mit ausschlaggebend (Transfusion erforderlich?); die klinische Erfahrung zeigt, dass die Thrombozytenzahl bei Kindern mit febriler Granulozytopenie rasch abfallen kann. Der Hb-Wert ist bei Aufnahme oft „falsch hoch“, weil die Kinder zu diesem Zeitpunkt dehydriert sind.

seltene opportunistische Erreger eine BSI auslösen [19, 163, 182, 279].

Empfehlung: Die Therapie der Wahl bei den meisten Patienten mit FN ohne Fokus ist eine Monotherapie mit einem hierfür erwiesenermaßen geeigneten Antibiotikum mit breitem Wirkspektrum. Vor dem Hintergrund der am häufigsten in diesem klinischen Kontext in sterilen Körperflüssigkeiten/Gewebe nachgewiesenen Infektionserreger [5, 6, 13, 51–53, 212, 284] sind folgende Antibiotika zur empirischen Monotherapie der FN ohne Fokus geeignet [26, 188, 199]

- Piperacillin-Tazobactam
- Ceftazidim oder Cefepim¹⁵
- Meropenem oder Imipenem/Cilastatin¹⁶.

Hierbei handelt es sich um Antibiotika, die in anderen pädiatrischen Patientenkollektiven als Reserveantibiotika ausgewiesen sind [106, 135, 145, 220]. Piperacillin zeigt sich in Kombination mit dem Beta-Laktamase-Inhibitor Tazobactam in Studien sowohl mit Kindern und Jugendlichen als auch mit erwachsenen Patienten der Monotherapien mit Cephalosporinen der dritten oder vierten Generation bzw. mit Carbapenemen (oder auch einer Kombinationstherapie der genannten Substanzgruppen mit einem Aminoglykosid) gleichwertig oder überlegen [188]. In Europa ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen, zeigt Piperacillin-Tazobactam auch bei jüngeren Kindern unter 24 Monaten ein gutes Sicherheitsprofil [289] (von der US-amerikanischen Federal Drug Agency wurde Piperacillin-Tazobactam ab einem Alter von 2 Monaten zugelassen). Für das gegen *Pseudomonas aeruginosa* gut wirksame Ceftazidim ist eine vergleichbare Wirksamkeit mit anderen Monotherapien gezeigt worden [199]

Empfehlung: Aufgrund der verminderten Wirksamkeit für VGS wird der Einsatz von Ceftazidim als Monotherapie v.a. bei Patienten mit höhergradiger Mukositis und bei AML **nicht** empfohlen.

Cefepim, ein Cephalosporin der Gruppe IV, hat in pädiatrischen Studien eine gute, mit Carbapenemen und Piperacillin-Tazobac-

tam vergleichbare klinische Wirksamkeit gezeigt [188, 199, 234]. Mehrere Metaanalysen aus vergleichenden Studien mit erwachsenen Patienten beschreiben eine erhöhte Gesamt-Mortalität beim Einsatz von Cefepim als Monotherapie [161, 221]. Dies konnte in Studien und Metaanalysen bei pädiatrischen Patienten nicht nachvollzogen werden [3, 91]. Die aktuelle Datenlage lässt demnach den Einsatz von Cefepim als Monotherapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung und FN ohne Fokus zu. Cefepim ist stabil gegen chromosomal kodierte AmpC Betalaktamasen, z. B. von Erregern aus dem *Enterobacter cloacae* Komplex [210, 311], wird jedoch nicht zur Behandlung von Infektionen durch ESBL-produzierende *Enterobacteriaceae* empfohlen. Meropenem und Imipenem-Cilastatin zeigen in pädiatrischen Studien eine mit den vorgenannten Therapien vergleichbare Wirksamkeit für diese Indikation [27, 87, 200, 222, 336], sie sollten jedoch eher im Rahmen des Stufenschemas zu einem späteren Zeitpunkt gegeben werden, wenn der Patient anhaltend fiebert (siehe unten).

Empfehlung: Aufgrund der breiten Wirksamkeit, insbesondere auch gegen Extended-Spektrum Beta-Lactamase (ESBL) bildende gramnegative Erreger, werden die Carbapeneme **zur empirischen Erstlinientherapie bei FN ohne Fokus nicht empfohlen**. Ausnahmen sind z. B. Patienten, die mit einem in vitro Carbapenemsensiblen 2MRGN- oder 3MRGN-Isolat kolonisiert sind.

In pädiatrischen Studien zeigen alle oben aufgeführten Antibiotika ein vergleichbar günstiges Nebenwirkungsprofil [199, 200]. Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion sind v.a. bei den Breitspektrum-Cephalosporinen und bei Imipenem/Cilastatin erforderlich. Imipenem/Cilastatin ist bei ZNS-Infektionen kontraindiziert. Meropenem und Imipenem/Cilastatin senken bei einer entsprechenden antiepileptischen Komedikation rasch und nachhaltig den Valproat-Spiegel.

Eine wichtige unerwünschte Wirkung dieser sehr breit wirksamen Antibiotikatherapie bei FN sind *C. difficile*-assoziierte Er-

krankungen (von der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe zur pseudomembranösen Kolitis) [50, 71, 244, 264, 307, 332].

Der unkritische Einsatz von Reserveantibiotika mit breitem Wirkspektrum kann sowohl beim individuellen Patienten als auch auf Abteilungsebene die Selektion von Erregern mit speziellen Multiresistenzen fördern [24, 37, 162, 193, 217, 338].

2.4.2 Überlegungen zu einer initialen Kombinationstherapie

Die hierfür geeigneten Betalaktam-Antibiotika (siehe 2.4.1) werden bei Kindern und Jugendlichen mit FN ohne Fokus in speziellen Behandlungssituationen mit weiteren Antibiotika kombiniert, die einen anderen Wirkmechanismus aufweisen. Kombinationspartner ist dann in der Regel ein Aminoglykosid [34, 146, 260, 278], seltener Teicoplanin [7, 149, 288, 300] oder ggf. Fosfomycin [133, 134].

Betrachtet man alle pädiatrischen Patienten mit FN ohne Fokus gibt es in Bezug auf die Erfolgsrate, die Dauer der Behandlung und die Dauer des stationären Aufenthaltes keinen Vorteil für eine initiale Kombinationstherapie [188]. Zudem gibt es Argumente gegen eine generelle Kombinationstherapie. So ist die Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid mit einem höheren Aufwand (► Drug monitoring) und bei einigen Patienten¹⁷ möglicherweise auch mit einem erhöhten Risiko für oto- und nephrotoxische unerwünschte Effekte verbunden. Allerdings ist dieses Risiko sehr gering, wenn

- die Patienten das Aminoglykosid nur 72 Stunden erhalten
- Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion und/oder einer klinisch relevanten Einschränkung in der Audiometrie keine Aminoglykoside¹⁸ verabreicht werden.

Die Rationale für eine initiale Kombinationstherapie ist nicht der in vitro nachgewiesene Synergismus der bakteriziden Wirkung und auch nicht ein früher angenommener positiver Effekt in Hinblick auf die Selektion resistenter Infektionserreger¹⁹, sondern **die unbedingte Notwendigkeit, dass mindestens eines der initial verab-**

¹⁵ Bei beiden besteht eine Wirkungslücke gegen Enterokokken und Listerien. Ceftazidim ist schlecht wirksam gegen VGS und *S. aureus*. Ceftriaxon ist nur in Kombination mit einem gegen *P. aeruginosa* wirksamen Antibiotikum geeignet (z. B. Kombination mit Amikacin).

¹⁶ Ertapenem ist nicht wirksam gegen *P. aeruginosa* (nicht für eine empirische Monotherapie geeignet).

¹⁷ Gemeint sind hier Patienten mit weiteren Risikofaktoren, z.B. Cisplatin-Therapie, Schädelbestrahlung, Ifosfamid-Therapie.

¹⁸ Auch Patienten mit einer schweren Chemotherapie-induzierten Neuropathie sollten wenn möglich keine Aminoglykoside erhalten.

¹⁹ Gilt heute als überholtes Konzept.

reichten Antibiotika wirksam ist [26, 310, 313]. Daher bevorzugen in der klinischen Praxis nach wie vor viele kideronkologische Zentren eine initiale Kombinations-therapie, obwohl sie damit einen Teil der Patienten unnötigerweise mit einem Aminoglykosid behandeln [92, 103].

Auch hier gilt wieder der Hinweis auf die Berücksichtigung

- der abteilungsinternen Erreger- und Resistenzstatistik [169, 170, 175, 253] bezogen auf invasive (Blutkulturen) und nicht-invasive Isolate (z. B. Haut- und Weichteilinfektionen).
- des individualmedizinische Risikoprofils beim einzelnen Patienten.
- der Frage, ob bei klinische Zeichen einer Sepsis vorliegen (Tabelle 2.3).

Empfehlung: Eine **initiale Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid** sollte bei Patienten mit FN ohne Fokus erwogen werden bei

- ALL und hoch dosierter Steroidmedikation im Rahmen der Induktions-/Reinduktionstherapie, nach HR-Blöcken oder bei Leukämieerzidiv;
- transienter arterieller Hypotonie [110] und Oligurie, die jedoch gut auf einen Flüssigkeitsbolus von 40 ml/kg anspricht (kein Katecholaminbedarf; cave: Sepsiszeichen?);
- hohem Risiko für gramnegative Translokation, z. B. bei höhergradiger Mukositis, oder bei perianalen Fissuren [187]

Eine initiale **Kombinationstherapie mit einem Glycopeptid** sollte erwogen werden bei Leukämiepatienten mit FN ohne Fokus nach hoch-dosiertem Cytarabin (oft, aber nicht immer mit Mukositis; bei AML sind in dieser Situation VGS die am häufigsten nachgewiesenen Erreger von BSD).

Empfehlung zum Verlauf: Die Überlegungen zur initialen Kombinationstherapie gelten für die empirische Initialtherapie in den ersten 48–72 Stunden.

Ist aus der Blutkultur oder aus anderen vormalig sterilen Materialien ein Erreger isoliert worden, wird die Antibiotikatherapie in der Regel auf eine gezielte Monotherapie umgestellt²⁰. Eine über 72 Stunden hinausgehende **empirische Therapie** mit einem Aminoglykosid oder Teicoplanin wird in diesem klinischen Kontext nicht empfohlen.

Tabelle 2.6: Standarddosierung für die im Text genannten Antibiotika.

Antibiotika	Dosis
Amikacin (Aminoglykosid)	15–20 mg/kg/Tag in 1 Einzelgabe (30 min) [67, 179] (max. 1,5g/Tag) ► Drug Monitoring
Cefepim (Cephalosporin)	150 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben [258] (max. 6g/Tag)
Ceftriaxon (Cephalosporin)	75–100 mg/kg/Tag in 1 Einzelgabe (max. 4g/Tag)
Ceftazidim (Cephalosporin)	150 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben (max. 6g/Tag)
Gentamicin (Aminoglykosid)	250 mg/m ² KOF (max. 10 mg/kg, max. 400 mg) [138, 146, 219, 278] in 1 Einzelgabe (30 min) ► Drug Monitoring
Imipenem-Cilastatin (Carbapenem)	60 mg/kg/Tag in 3–4 Einzelgaben (30 min; max. 4 g/Tag) Kontraindiziert bei ZNS-Infektion oder Krampfleiden
Linezolid (Oxazolidinon)	Einzelgabe 10 mg/kg (60 min) [58, 81, 113, 290] > 12 Jahre 2 × tgl.; < 12 Jahre 3 × tgl.
Meropenem (Carbapenem)	60 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben (30 min) [27, 93] Bei ZNS-Infektionen 120 mg/kg/Tag [27] (Standard max. 3g/Tag, Meningitis max. 6g/Tag)
Piperacillin-Tazobactam (Acylaminopenicillin plus Betalaktamase-Inhibitor)	240-300 mg/kg/Tag (bezogen auf den Piperacillin-Anteil) [94, 249] in 3–4 Einzelgaben (60 min) (max. 4 × 4g/Tag) ²¹
Teicoplanin (Glykopeptid)	Start mit 3 × 10 mg/kg im Abstand von 12 Stunden, dann 10 mg/kg/Tag (Standard max. 400mg/Tag bei lebensbedrohlichen Infektionen max. 800 mg/Tag) [300]
Tobramycin (Aminoglykosid)	7 (–10) mg/kg in 1 Einzelgabe (30 min) [84, 151, 302] (max. 10 mg/kg, max. 400 mg) ► Drug Monitoring
Vancomycin (Glykopeptid)	Initial 60 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben (Infusionsdauer mindestens 60 min) [57, 61, 99, 139, 196, 306, 339] (Standard max. 2g/Tag, bei Meningitis max. 4g/Tag) ► Drug Monitoring

2.4.3 Keine empirische Erstlinientherapie mit Fluorchinolonen

Empfehlung: Intravenös oder oral verabreichte Fluorchinolone (FCH; Ciprofloxacin, Levofloxacin) sind trotz inzwischen umfangreicher kumulativer Erfahrungen in der antimikrobiellen Therapie bei Kindern mit Krebserkrankungen und niedrigem Komplikationsrisiko [304] nicht zur empirischen Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit FN ohne Fokus zugelassen und sollen in diesem Kontext **nicht als Mittel der ersten Wahl empirisch** eingesetzt werden [44, 54].

Gründe hierfür sind der von FCH ausgehende Selektionsdruck auf MRGN, MRSA und *C. difficile*, des Weiteren ihre unzureichende Wirksamkeit gegen VGS, Enterkokken und Anaerobier (Cipro- und Levofloxacin) und die seltene aber dann oft schwerwiegende Hepato- und Neurotoxizität.

2.4.4 Standarddosierungen (Antibiotika)

Hinweise zum Drug monitoring (Aminoglykoside, Vancomycin) finden sich in der AWMF Leitlinie „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode, Registernummer 024 – 025“.

²⁰ Diese darf allerdings bei anhaltender Granulozytopenie kein zu schmales Wirkspektrum haben.

²¹ Eine Ampulle Pip-Taz enthält i.d.R. 4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam.

2.4.5 Mit MRE bekanntermaßen besiedelte Patienten

Bei den meisten Infektionen durch Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin resistente *S. epidermidis*, MRSE; cave: Kontamination der Blutkultur?) ist es bei Patienten mit FN ohne Fokus in der Regel ausreichend, das Glykopeptid erst nach Meldung der positiver Blutkultur gezielt einzusetzen [288].

Empfehlung: Bei einem Patienten, der bekanntermaßen mit Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) oder mit Vancomycin-resistenten *E. faecium* (VRE) kolonisiert ist, kann in Abhängigkeit vom klinischen Zustand in den ersten Tagen²² der empirischen Therapie der zusätzliche Einsatz von Antibiotika erwogen werden, die gegen diese Erreger wirksam sind, wie z. B. Vancomycin, Teicoplanin (MRSA) [192, 300] oder Linezolid (VRE) [58, 81, 113, 290]. Bei mit VRE kolonisierten Patienten mit FN ohne Fokus, die sich in gutem Allgemeinzustand befinden (ohne Sepsiszeichen), kann ggf. das Betalaktam mit Fosfomycin²³ kombiniert werden, wenn das VRE Isolat in vitro Fosfomycin-sensibel ist [134]; Linezolid wird so den Patienten mit ausgeprägten Infektionszeichen vorbehalten. Fosfomycin wird nur dann zur gezielten Monotherapie von VRE-Infektionen empfohlen, wenn es sich um eine unkomplizierte Harnwegsinfektion handelt [25, 131, 319].

Komplizierter kann die Auswahl des empirisch eingesetzten Antibiotikums bei Patienten sein, die mit 2 MRGN NeoPäd [174, 253], 3 MRGN oder sogar mit 4 MRGN [170] kolonisiert sind.

Empfehlung: Schon **bei Erstnachweis der Kolonisation mit einem MRGN** wird ein infektiologisches Konsil (klinische Infektiologie, klinische Mikrobiologie) empfohlen, um die bestmögliche initiale Therapie bei Fieber nach der in vitro Empfindlichkeit des MRGN-Isolates für diesen individuellen Patienten gemeinsam festzulegen. Ein in vitro gegen Piperacillin-Tazobactam sensibles MRGN-Isolat mit Nachweis einer Beta-Laktamase mit erweiter-

tem Wirkspektrum (ESBL; nach KRINKO: 2MRGN NeoPäd) erfordert in diesem Kontext die empirische Therapie mit einem Carbapenem [312].

2.5 Diagnostik bei anhaltendem Fieber (> 72 Stunden)

Empfehlung: Vor Umstellung der antibiotischen Therapie bei einem anhaltend fiebernden Patienten soll erneut eine Blutkulturdiagnostik nach den oben beschriebenen Standards erfolgen.

In bis zu 11 % ergeben sich hieraus positive Befunde, die für die weitere Therapie zielführend sein können [256]. Ob darüber hinaus innerhalb der ersten zwei Tage weitere Blutkulturen abgenommen werden sollten, ist eine ungelöste Frage.

Auch wenn in der initialen Blutkultur ein Infektionserreger nachgewiesen wurde, der in vitro auf die empirisch gewählte Therapie sensibel ist, sollte eine erneute Blutkultur abgenommen werden (besiedelter Biofilm im CVAD?) [334,335]. Dies gilt wenn es sich um *Candida* spp. handelt auch dann, wenn der CVAD zeitnah explantiert wurde [141].

Empfehlung: Bei Patienten mit anhaltendem FN ohne Fokus (> 72 Stunden) und fortbestehender Granulozytopenie (tatsächlich oder voraussichtlich ≥ 10 Tage) mit erhöhtem Risiko für eine invasive Pilzinfektion (siehe unten) soll ein Platelia® Galactomannan-ELISA zum Nachweis von *Aspergillus*-Antigen im Serum durchgeführt werden [116, 117].

Empfehlung: Bei anhaltendem FN (> 96 Stunden) soll bei Patienten mit hohem Risiko für eine invasive Pilzinfektion (siehe unten) eine CT der Lunge erwogen werden [4, 22].

Bei prolongiertem FN ohne Fokus trotz empirischer antibiotischer und antimykotischer Therapie ist auch an eine Primärinfektion oder Reaktivierung von Herpesviridae (CMV, EBV, HSV, VZV) und an AdV zu denken (Abklärung ohne zusätzliche Hinweise frühstens nach > 120 Stunden, z. B. mit Hilfe einer

PCR aus EDTA-Blut). In der Regel verursachen Virusinfektionen jedoch nicht ausschließlich Fieber, sondern auch weitere Symptome oder zusätzliche Auffälligkeiten im Labor (z. B. Transaminasenanstieg).

Empfehlung: Eine empirische antivirale Therapie wird für Patienten mit FN ohne Fokus nicht empfohlen.

2.6 Umstellung bzw. Eskalation der initial verabreichten Antibiotika

Es gibt zur Frage der bestmöglichen Eskalationstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit FN ohne Fokus, die nicht ausreichend auf die initiale empirische Therapie ansprechen, keine aussagekräftigen prospektiv randomisierten kontrollierten Studien.

Aus der klinischen Erfahrung und dem Wirkspektrum der oben aufgeführten Antibiotika in der Erstlinientherapie ergeben sich in Hinblick auf eine rationale Eskalationstherapie einige grundsätzliche orientierende Überlegungen²⁴, die im Folgenden aufgrund der fehlenden Evidenz (keine Studien) nicht als explizite Empfehlungen ausgewiesen sind.

Die in den meisten Antibiotikastudien gesetzte Grenze von anhaltendem Fieber („über mehr als 72 Stunden“) ist eine historisch bedingte arbiträre Festlegung; die meisten Patienten mit FN ohne Fokus entfielern innerhalb dieses Zeitintervalls (Tabelle 2.7). Bei einem klinisch stabilen Patienten in gutem Allgemeinzustand mit anhaltender Granulozytopenie ist Fieber allein (insbesondere dann, wenn die Temperatur ohne den regelmäßigen Einsatz von Antipyretika nicht über 39 °C ansteigt und der Patient wenig beeinträchtigt ist) nur ein bedingt geeignetes Kriterium für die Frage, ob die Antibiotikatherapie wirksam ist [125, 126].

Steht in dieser Situation die zu erwartende Regeneration der Leukozyten kurz bevor (wenige Tage), ist bei einem stabilen Patienten mit FN ohne Fokus in aller Regel keine Eskalation der Antibiotikatherapie erforderlich²⁵.

Eine empirische Umstellung von Piperacillin-Tazobactam auf Ceftazidim ist wegen

²² Orientiert an den Blutkulturresultaten.

²³ Problem: fehlende in vitro Testung mangels definiertem MHK Wert (nach EUCAST)

²⁴ Alle im Kontext des thematischen Geltungsbereichs dieser Empfehlung: FN ohne Fokus.

²⁵ Hier kann ein sinkender oder bereits normalisierter Entzündungswert (CRP, PCT je nach lokaler Präferenz) die Entscheidung gegen eine Umstellung unterstützen.

Tabelle 2.7: Zu erwartender Anteil an Kindern und Jugendlichen mit FN, die nicht ausreichend auf die initiale Monotherapie ansprechen [199, 200, 304].

Monotherapie mit	Anteil der Patienten mit ausbleibender Entfieberung [#]
Piperacillin-Tazobactam	34 % (CI95 27 %–41 %)
Meropenem oder Imipenem-Cilastatin	35 % (CI95 24 %–45 %)
Ceftazidim oder Cefepim	41 % (CI95 36 %–46 %)

[#] Jede Umstellung oder Erweiterung der Therapie; Kombinationstherapien liefern für die Gesamtheit der Patienten keinen Vorteil in Bezug auf den Anteil, der nicht ausreichend anspricht (siehe oben).

des schmalen Wirkungsspektrums von Ceftazidim wenig erfolgversprechend; umgekehrt kann von Ceftazidim auf Piperacillin-Tazobactam umgestellt werden. Die Initialtherapie mit Piperacillin-Tazobactam kann durch die Kombination mit einem Aminoglykosid oder mit Fosfomycin eskaliert werden. Der empirische Einsatz von Glykopeptiden bei Patienten mit FN ohne Fokus (ohne den klinischen Verdacht auf eine Infektion durch MRSE oder MRSA) ist abzulehnen; ggf. sollte eine solche empirische Therapie nach 3 Tagen beendet werden, wenn die erneut abgenommenen Kulturen keinen Hinweis auf einen entsprechend resistenten grampositiven Erreger ergeben.

Glycopeptide haben ein schmales Wirkungsspektrum (grampositive Erreger); vor Umstellung auf eine gezielte Monotherapie mit Glykopeptiden (z. B. bei einer Infektion durch Methicillin-resistente Staphylokokken) soll daher das Risiko des individuellen Patienten für eine zusätzliche Infektion durch gramnegative Erreger bedacht werden.

Eine Umstellung von Piperacillin-Tazobactam oder Ceftazidim auf Meropenem bedeutet eine Erweiterung des antimikrobiellen Wirkungsspektrums (vor allem in Bezug auf gramnegative Erreger, die Beta-Laktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum exprimieren).

Wichtiger Hinweis: Zweifelsohne soll bei Patienten, deren Zustand sich verschlechtert, insbesondere dann, wenn klinische Zeichen einer Sepsis hinzukommen (Tabelle 2.3) eine sofortige Eskalation der antibiotischen Therapie (ggf. auch unter Hinzunahme eines Antimykotikums) erfolgen. Hier gelten dann auch die Überlegungen zur Restriktion von Glykopeptiden oder Carbapenemen nicht mehr (siehe Hinweis

zur Deeskalationstherapie).

Die wiederholte (mindestens tägliche) körperliche Untersuchung durch erfahrene Kinderärzte und die regelmäßige Messung, Dokumentation und ärztliche Bewertung der Vitalzeichen ist in diesem Zusammenhang von herausragender Bedeutung.

2.7 Empirische antimykotische Therapie

Vorbemerkung: Hochrisikopatienten* für invasive Pilzinfektionen²⁶ sind

- Patienten mit AML, Leukämie-Rezidiven und nach allogener HSZT
- sowie Patienten mit ALL oder Hochrisiko-NHL mit ausgeprägter, prolongierter Granulozytopenie (ANC < 0,5 × 10⁹/L für > 10 Tage) und zusätzlichen Risikofaktoren wie einer systemischen Therapie mit Steroiden [116, 117]

Empfehlung: Entsprechend dem Design der zulassungsrelevanten klinischen Studien [197, 243, 329, 330] soll eine empirische antimykotische Therapie bei pädiatrischen Hochrisikopatienten* mit vorliegender (bzw. zu erwartender) prolongierter Granulozytopenie von ≥ 10 Tagen und persistierendem Fieber trotz adäquater empirischer antibakterieller Therapie nach ≥ 96 Stunden begonnen und bis zur Granulozyten-Erholung (> 0,5 × 10⁹/L) fortgesetzt werden.

Die Optionen für die empirische Therapie umfassen (in alphabetischer Reihenfolge) entweder Caspofungin (Tag 1: 70 mg/m², danach 50 mg/m²/Tag, max. 70 mg/Tag²⁷) oder liposomales Amphotericin B (3 mg/kg/Tag), die beide für diese Indikation ohne Altersbeschränkungen für pädiatrische Patienten zugelassen sind [116, 197].

Gleichermaßen kann, falls als Strategie festgelegt, eine empirische antimykotische Therapie bei pädiatrischen Hochrisikopatienten* mit vorliegender bzw. erwarteter prolongierter Granulozytopenie von ≥ 10 Tagen und neu auftretendem Fieber nach zunächst unter adäquater empirischer antibakterieller Therapie erfolgter Entfieberung angesetzt werden [116].

Es existieren keine Daten für Hochrisikopatienten*, die in den beschriebenen Situationen bereits eine gegenüber Fadenpilzen aktive antimykotische Prophylaxe erhalten. Grundsätzlich wird in dieser Situation bei Fehlen von weiteren Hinweisen für eine invasive Pilzinfektion die Fortführung der Fadenpilz-aktiven Prophylaxe empfohlen.

Empfehlung: Falls in der individuellen Abwägung bei einem Patienten unter einer gegen Fadenpilze aktiven antimykotischen Prophylaxe eine empirische Therapie für indiziert erachtet wird, soll für die empirische Therapie ein Wechsel auf ein Antimykotikum einer anderen Klasse erfolgen [116]. Patienten mit einer nicht gegenüber Fadenpilzen aktiven Prophylaxe (z. B. Fluconazol) sollten in den beschriebenen Situationen entweder Caspofungin oder liposomales Amphotericin B als empirische Therapie erhalten [116].

Eine zeitgleich mit dem Start einer empirischen antibakteriellen Therapie begonnene empirische antimykotische Therapie mit Fluconazol (**sog. frühe empirische antimykotische Therapie**) kann die Häufigkeit von Blutstrom-Infektionen durch *Candida* bei Patienten ohne jede systemische antimykotische Prophylaxe vermindern [328].

Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit eines solchen Konzeptes gegenüber Fadenpilzen und der existierenden Empfehlung zu einer primären auch gegenüber Fadenpilzen aktiven Prophylaxe bei Hochrisikopatienten wird ein solches Konzept nicht generell empfohlen.

Das Konzept der **präemptiven antimykotischen Therapie** fußt auf der Bewertung klinischer, Antigen-basierter mikrobiologischer und radiologischer Parameter als Grundlage für die Initiierung einer systemischen antimykotischen Therapie gegen *Aspergillus*-Arten bei Patienten mit ausgepräg-

²⁶ Patienten nach allogener Stammzelltransplantation oder schwerer GVHD sind hier nicht genannt, weil sie nicht in den Zuständigkeitsbereich dieser Leitlinie fallen.

²⁷ In der empirischen Therapie werden ab Tag 2 max. 50mg/Tag gegeben, da dies einer Ampulle entspricht.

ter und prolongierter Granulozytopenie. Die Substanzauswahl entspricht dabei den Empfehlungen für die Therapie wahrscheinlicher oder nachgewiesener *Aspergillus*-Infektionen [116]. Die klinische Durchführbarkeit und der potentielle Nutzen dieser Strategie ist für Erwachsene belegt [109, 314] und ihr Konzept ist als Alternative zur empirischen Therapie bei erwachsenen Hochrisikopatienten akzeptiert [98].

Obwohl aussagekräftige Daten für pädiatrische Patienten fehlen, kann das Konzept der präemptiven Therapie als Strategie bei pädiatrischen Hochrisikopatienten mit Fieber und vorliegender oder erwarteter ausgeprägter und prolongierter Granulozytopenie eingesetzt werden, wenn sowohl eine pulmonale CT-Bildgebung als auch eine *Aspergillus*-Galaktomannan-Antigen-Testung jederzeit verfügbar sind [116].

2.8 Therapiedauer und Bedeutung der aktuellen Granulozytenzahl

Eine Reihe von Studien untersuchte die Sicherheit einer verkürzten Antibiotika-Therapie bei Kindern mit FN ohne Fokus [20, 29, 65, 114, 140, 154, 165, 189, 216, 268, 326]. Unter einer „verkürzten Therapie“ wird hier eine (intravenöse) Behandlungsdauer von 72 Stunden verstanden.

Die meisten der hier aufgeführten Studien waren retrospektive Analysen, jedoch finden sich auch zwei prospektive, randomisierte Studien (verkürzte versus verlängerte Gabe der Antibiotika [268] bzw. verkürzte Antibiotika-Gabe ohne versus mit anschließender Gabe oraler Antibiotika [166]). Von einer deutschen Arbeitsgruppe wurden 2001 zwei prospektiv randomisierte Antibiotikastudien publiziert, in denen die Mindestbehandlungsdauer bei Patienten mit FN ohne Fokus lediglich bei 72 Stunden lag [93, 94].

In praktisch allen Studien wurden sowohl Patienten mit hämatologischen Grunderkrankungen als auch Patienten mit soliden Tumoren eingeschlossen, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied in der Prognose zeigte. Eine antibiotische Prophylaxe wurde im Allgemeinen nicht verabreicht, wobei dies häufig nicht explizit erwähnt wurde.

Eine Weiterbehandlung mit einem oralen Antibiotikum wurde nur bei einem geringen Prozentsatz der Kinder durchgeführt, wobei entsprechende Detailinformationen (z. B. zu klinischen Entscheidungsalgorithmen) oft fehlen. Folgende Ein-

Tabelle 2.8: Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus für granulozytopen Hochrisikopatienten mit persistierendem/wiederauftretendem Fieber unter adäquater empirischer antibakterieller Therapie.

Diagnostisches work up mit Blutkulturen, Serum-Galactomannan und HR-CT der Lungen (ggf. andere Bildgebung entsprechend klinischen Symptomen/ Befunden)	
o Alle Untersuchungen negativ:	▶ Fortführung der Fadenpilz-wirksamen Prophylaxe oder Beginn einer Fadenpilz-wirksamen empirischen antimykotischen Therapie (Klassenwechsel bei vorheriger Fadenpilz-wirksamen Prophylaxe)
o Positive Blutkulturen:	▶ Behandlung entsprechend Isolat und Ergebnis der Resistenztestung unter Beibehaltung eines Fadenpilz-wirksamen Spektrums (Klassenwechsel bei vorheriger Fadenpilz-wirksamen Prophylaxe)
o Galactomannan > 1× positiv, Lungen-CT negativ:	▶ Beginn einer präemptiven Therapie (Klassenwechsel bei vorheriger Fadenpilz-wirksamen Prophylaxe) unter Berücksichtigung der Möglichkeit falsch-positiver Testergebnisse bzw. nicht-pulmonaler Erkrankungsformen mit Indikation für weitergehende Bildgebung. Substanzauswahl wie invasiver <i>Aspergillose</i> .
o Positives Lungen-CT/positive anderweitige Bildgebung:	▶ Beginn einer präemptiven Therapie (Klassenwechsel bei vorheriger Fadenpilz-wirksamen Prophylaxe) und Evaluation der Notwendigkeit invasiver Diagnostik Substanzauswahl wie bei invasiver <i>Aspergillose</i>
o Nachgewiesene tief invasive Pilzinfektion:	▶ Behandlung entsprechend Isolat und Ergebnis der Resistenztestung unter Beibehaltung eines Fadenpilz-wirksamen Spektrums und Berücksichtigung einer antimykotischen Vorbehandlung. Substanzauswahl entsprechend ECIL Guidelines [116]

Tabelle 2.9: Standarddosierung für die im Text genannten Antimykotika (empirische Therapie).

Antimykotikum	Dosis
Fluconazol	12 mg/kg/Tag in 1 Einzelgabe [225, 322]
Caspofungin	Tag 1: 70 mg/m ² KOF, ab Tag 2: 50 mg/m ² KOF, max. 70 mg/Tag in 1 Einzelgabe (60 min)
Liposomales Amphotericin B (z. B. AmBisome®)	3 mg/kg/Tag in 1 Einzeldosis (1–2 h)*

* eine zu schnelle Verabreichung kann zu Unverträglichkeitsreaktionen führen.

schlusskriterien in die Gruppe der Patienten mit verkürzter Therapie wurden in den meisten Studien verwendet: klinisch stabiler Zustand, Entfieberung für mindestens 24 Stunden ohne Antipyretika (eine Studie erlaubte sogar den Einschluss von Patienten mit Fieber, wenn andere Kriterien erfüllt waren) und negative Blutkulturen nach 48 bzw. nach 72 Stunden, wonach sich zwangsläufig die Dauer der intravenösen Antibiotika-Therapie richtete (48 bzw. 72 Stunden).

Die genannten Studien zeigen übereinstimmend, dass ein Teil aller Patienten, die mit FN ohne Fokus aufgenommen werden, für die Strategie einer verkürzten Antibio-

tikatherapie (siehe oben) in Frage kommt. Für eine abschließende Charakterisierung dieses Anteils in Bezug auf Kinder und Jugendliche, die in Deutschland, Österreich und der Schweiz behandelt werden, fehlen bislang aussagekräftige multizentrische prospektive Studien.

Sehr unterschiedlich wurde in den bislang publizierten Untersuchungen die **Definition und die Bedeutung von Anzeichen einer hämatopoetischen Regeneration** gehandhabt: während manche Studien explizit keinen Anstieg der Granulozytenzahl forderten [65, 93, 94, 189], ist dieser Anstieg in anderen Studien Voraussetzung für die Beendigung der antibiotischen Therapie

[20, 21, 29, 216] (bei Mullen et al. 1990 nicht obligat). In keiner der hier zitierten Studien eignete sich unter den kürzer behandelten Patienten ein Todesfall.

Eine Rehospitalisierung war je nach Studie bei einem kleinen Teil (0–12,5 %) der Kinder und Jugendlichen notwendig, wobei sich in Unteranalysen insgesamt dreier Studien zeigte, dass die Prognose unabhängig von einer hämatopoetischen Erholung bei Beendigung der Antibiotikatherapie [20, 114] und unabhängig vom Fortführen der Therapie mit oralen Antibiotika war [165]. Komplikationen und fehlendes Ansprechen wurden auch bei den länger intravenös behandelten Kindern beobachtet [268].

Ob eine hämatopoetische Erholung zum Zeitpunkt der Beendigung der Antibiotikatherapie notwendig ist (Zeichen: Anstieg von Leukozyten, Monozyten, wieder nachweisbare Granulozyten) oder ob die Antibiotikatherapie unabhängig von der hämatopoetischen Erholung ohne Risiko für den Patienten beendet werden kann, kann aus den vorliegenden Daten für den klinischen Alltag (außerhalb von klinischen Studien) jedoch nicht abschließend geklärt werden. Es gibt aber deutliche Hinweise dafür, dass auch bei weiterhin niedriger Granulozytenzahl ($< 0,5 \times 10^9/L$) die Antibiotikatherapie bei einem ausreichenden Sicherheitsnetz in der ambulanten Weiterbehandlung (keine zu langen Wegzeiten, zuverlässige Patienten und Eltern usw.) beendet und der Patient entlassen werden kann [65, 93, 94, 114, 140, 154, 189, 216, 326].

Empfehlung: Bei klinisch stabilen Kindern und Jugendlichen, die wegen FN ohne Fokus intravenös antibiotisch behandelt werden, kann die antibiotische Therapie nach 72 Stunden beendet werden, wenn die Patienten ohne Antipyretika für mindestens 24 Stunden fieberfrei sind und die Blutkulturen bis dahin steril bleiben²⁸.

Ob die aktuelle Granulozytenzahl berücksichtigt wird oder nicht, soll nach einer individuellen fachärztlichen Risikoanalyse entschieden werden; hier spielen u.a. auch der Remissionsstatus der Grunderkrankung (bei Leukämien) und die zu erwartende Dauer der Granulozytopenie eine wichtige Rolle. Eine Fortsetzung der stationären Überwachung nach Beendi-

gung der intravenösen Antibiotikatherapie ist aus infektiologischen Gründen **nicht** erforderlich; eine orale Fortsetzung der antibiotischen Behandlung sollte im Allgemeinen **nicht** durchgeführt werden.

Ein kompletter Verzicht auf eine empirische Antibiotikatherapie bei ausgewählten Patienten mit FN ohne Fokus soll aktuell nur innerhalb eng überwachter klinischer Studien erwogen werden [72, 211, 228].

2.9 Unter welchen Umständen (und ab wann) ist eine orale ambulante Therapie möglich?

Es gibt kideronkologische Zentren mit infektiologischem Schwerpunkt und speziellen Ressourcen, in denen eine Strategie zur Risikostratifizierung von Patienten mit febriler Neutropenie im Laufe des letzten Jahrzehnts etabliert wurden [11, 14, 17, 42, 188]. Deren Vorgehen, z. B. in Bezug auf die intravenöse Mindestbehandlungsdauer und eine frühe orale Therapie, kann von den hier aufgezeigten Rahmenbedingungen abweichen. Solche Zentren sollten anhand der von ihnen erhobenen Daten nachweisen können, dass die von ihnen gewählte Strategie nicht mit einem erhöhten Komplikationsrisiko für die Patienten einhergeht.

Empfehlung: Wenn das oben (unter 2.8) beschriebene Vorgehen dem Behandlungsteam vor Ort zu risikoreich erscheint, kann alternativ die ambulante und orale Fortsetzung der Therapie (in einem sicheren ambulanten Behandlungsumfeld) nach den von Dommett et al. evaluierten Konzept [80, 218] als Option für die Patienten erwogen werden, deren Granulozyten sich nach 72 Stunden Therapiedauer noch nicht erholt haben [198, 316–318]. Dies sieht die Leitliniengruppe jedoch als (im Einzelfall begründete) Abweichung vom Regelfall an.

Dabei hat sich Amoxicillin/Clavulansäure (analog: Ampicillin-Sulbactam) in vergleichbarer Situation bewährt [80]. Bei der oralen Gabe von Sultampicillin (Esterverbindung aus Ampicillin und Sulbactam) ist zur Sicherstellung einer ausreichenden Dosis (50 mg/kg/Tag in 2–3 Einzelgaben

bezogen auf den Ampicillin-Anteil) zu beachten, dass in 375 mg (Tabl. oder Suspension) nur 220 mg Ampicillin enthalten sind. Die von Dommett et al. angewendeten Ausschlusskriterien für eine ambulante orale Fortsetzung der Therapie nach 48 Stunden sind in Anhang 1 tabellarisch aufgeführt. In dieser multizentrischen Studie wurde Amoxicillin-Clavulanat als orales Antibiotikum verwendet. Für diese sehr umschriebene Gruppe von Patienten ist auch Ciprofloxacin (25mg/kg/Tag in 2 Einzelgaben) ein geeignetes Antibiotikum [44, 198, 304], bei Jugendlichen kann auch Levofloxacin verwendet werden (mit 10 mg/kg/Tag; max. 500mg)²⁹ [43, 44, 59, 224].

Empfehlung: Fluorchinolone (FCH) sollen wegen seltener schwerer unerwünschter Wirkungen (z. B. Leber- und Neurotoxizität), dem erhöhten Risiko einer *C. difficile*-assoziierten Erkrankung [265] sowie dem Risiko der Selektion von MRGN [54, 212, 247] bei pädiatrisch onkologischen Patienten möglichst zurückhaltend verordnet werden [304].

Wahrscheinlich erhöht der Einsatz von FCH das Risiko von Infektionen durch vergrürende Streptokokken (VGS) [79, 280, 281]. Die Kombination von Amoxicillin-Clavulansäure mit Ciprofloxacin per os [97] ist nicht indiziert, weil *Pseudomonas aeruginosa* bei dieser Patientengruppe (Patienten mit niedrigem Risiko für einen komplizierten Verlauf) als Erreger von Blutstrominfektionen keine wesentliche Rolle spielt.

3. Zusätzliche Hinweise und Definitionen

3.1 Auswirkungen auf die Lebensqualität und Präferenzen der Patienten bzw. ihrer Familien

Das seit vielen Jahren etablierte und bewährte Konzept der obligaten stationären Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit FN ohne Fokus ordnet der Patientensicherheit und dem Risikomanagement nach dem Vorsorgeprinzip einen höheren Stellenwert zu als dem verständlichen Wunsch von Patienten und Familien, ambulant behandelt zu werden und so wenig wie mög-

²⁸ Blutkulturen werden immer mind. 6 Tage bebrütet; die meisten „richtig-positiven“ Blutkulturen (im Unterschied zu kontaminierten Blutkulturen) sind innerhalb von 24–48h positiv.

²⁹ Cave: es gibt bisher keine Studien mit Levofloxacin bei Kindern mit febriler Granulozytopenie.

lich im Krankenhaus zu sein [296, 316–318]. Allerdings entscheiden sich die meisten Eltern im Zweifelsfall für eine stationäre Behandlung und Überwachung, wenn die ambulante Therapie nach Einschätzung der behandelnden Ärzte zu risikoreich ist [56, 77, 303].

Die Verantwortung für die medizinische Beobachtung und Überwachung der Kinder an die Eltern bzw. andere enge Kontaktpersonen zu delegieren („Rufen Sie an, wenn Sie unsicher sind.“), kann für diese eine erhebliche Belastung darstellen und mit Ängsten besetzt sein („Kann und werde ich rechtzeitig erkennen, wenn es meinem Kind schlechter geht?“).

Wie im Bereich der nicht-medikamentösen Infektionsprävention und der medikamentösen Infektionsprophylaxe [78, 183, 186] ist auch hier zu berücksichtigen, wie die konkreten Lebensumstände der Familien sind und wie Eltern/Angehörige grundsätzlich mit bestimmten Risiken umgehen. Wie verhalten sich die Eltern und der Patient außerhalb des Krankenhauses konkret zu dem, was ihnen von den Ärzten im Sinne eines „Sicherheitsnetzes“ empfohlen wurde [255]?

Was Patienten und Eltern zusätzlich davon abhält, einer ambulanten Weiterbehandlung zuzustimmen, sind zu häufige ambulante Kontrollen (z. B. mehr als zweimal pro Woche) [301] mit dem entsprechenden Aufwand an Weg und Zeit [5, 10, 195].

Zielführend für die Behandlung von kideronkologischen Patienten mit FN ist primär die Sicherheit der Patienten. Unter sorgfältiger individualmedizinischer Abwägung ist zur Verbesserung der Lebensqualität im Verlauf so früh wie möglich (siehe Details dieser Empfehlung) eine Beendigung oder eine ambulante Fortsetzung der Therapie anzustreben, wenn die Umstände im Einzelfall dies zulassen. Demnach kommt der Verbesserung der Lebensqualität im Krankenhaus (Personalisierung, Ausstattung der Krankenzimmer, pädagogisches, physio- und ergotherapeutisches Angebot, Schule im Krankenhaus) und der Bereitstellung von krankenhaushnahen Eltern-/Kind-Häusern eine zentrale Bedeutung zu.

3.2 Welcher zeitliche Ablauf von der Aufnahme bis zur ersten Antibiotikagabe ist anzustreben und wie kann dieser Ablauf systematisch geplant und beschleunigt werden?

Die möglichst zeitnahe Verabreichung eines Antibiotikums mit geeignetem Wirkungsspektrum ist nur ein Aspekt des komplexen Behandlungspfades bei pädiatrisch onkologischen Patienten mit FN ohne Fokus. Gerade bei Patienten, die schon bei Aufnahme klinische Zeichen für einen komplizierten Verlauf bieten [76, 132], ist die möglichst zeitnahe Antibiotikagabe (Time to Antibiotics, TTA) jedoch wichtig im Sinne eines leitliniengerechten Sepsismanagements [73] (Bosk et al. AWMF 2015).

In einem Survey der US-amerikanischen Children's Cancer Study Group gaben 45 % der 135 teilnehmenden kideronkologischen Zentren an, die TTA zu dokumentieren, weil eine TTA < 60 min) als (extern überprüfbares) Qualitätsmerkmal der klinischen Versorgung angesehen wird [204]. Bislang sind wir nicht in der Lage, schwerwiegende Komplikationen der folgenden Tage bereits bei Aufnahme sicher vorherzusagen [11, 12, 195, 203, 267, 299, 308, 315, 341]. Wenn es sich um bei Aufnahme stabile Patienten handelt, können wir daher auch nicht mit Sicherheit sagen, bei welchen Patienten die TTA tatsächlich ein kritischer Parameter für den Verlauf ist. Es gibt jedoch deutliche Hinweise aus Kohortenstudien, dass pädiatrisch onkologische Patienten mit FN von einer möglichst zeitnahen Antibiotikatherapie profitieren [68, 96, 231, 263].

Insgesamt (bei Betrachtung aller pädiatrisch-onkologischen Patienten mit FN) ist die Letalität mit unter 1–3 % inzwischen so niedrig [13, 30, 32, 96, 212, 226], dass sie nicht mehr als alleiniger Zielparame- ter zur Verbesserung des Behandlungspfades geeignet ist.

Wenn ein kritischer klinischer Behandlungspfad [64] mit dem Ziel einer möglichst kurzen Zeit zwischen dem Eintreffen des Patienten und der ersten Antibiotikagabe überprüft und ggf. verbessert werden soll, erfordert dies eine systematische Beobachtung der tatsächlichen Abläufe und Gespräche mit allen an der akuten Behandlung beteiligten Berufsgruppen vor Ort [46, 119, 263]. Die frühzeitige Einbeziehung der Mitarbeiter nutzt deren Wissen und Erfahrung

und steigert die Motivation für eine stetige Verbesserung der Abläufe [159, 245]. Personelle und strukturell-organisatorische Hindernisse für eine möglichst kurze TTA, aber auch Möglichkeiten, den Ablauf nachhaltig zu beschleunigen, sollen identifiziert werden [160]. Oft wird den einzelnen Mitarbeitern der gesamte Ablauf erst nach einer solchen Detailanalyse deutlich, in der die einzelnen Komponenten in einem Flussdiagramm dargestellt sind [64, 263]. Missverständnisse, Wissenslücken und strukturell-organisatorische Barrieren (siehe Anhang 2) werden erkannt und beseitigt [46]. Anschließend können Änderungen der Abläufe ggf. in mehreren separaten Plan-Do-Check-Act (PDCA)-Zyklen implementiert und evaluiert werden [263].

Empfehlung: Der konkrete Ablauf von der ersten telefonischen Ankündigung des fiebernden Patienten bis zur ersten Gabe des Antibiotikums kann von Klinik zu Klinik erheblich variieren [69, 204, 237, 239] und soll gemeinsam mit allen beteiligten Berufsgruppen sowohl für die kideronkologische ‚periphere‘ als auch für die pädiatrische Intensivstation in einem internen Standard definiert werden [9, 46, 64].

Bei allen pädiatrisch onkologischen Patienten mit FN ohne Fokus soll eine möglichst zeitnahe Antibiotikagabe 60 Minuten nach Aufnahme (möglichst kurze Zeitspanne zwischen der Aufnahme und der ersten Antibiotikagabe; TTA) angestrebt werden [68, 96, 231, 263].

Die TTA (genaue Uhrzeit bei Aufnahme und bei der ersten Antibiotikagabe) sollte in den Patientenunterlagen dokumentiert werden, damit im Rahmen des Qualitätsmanagements Stichproben zur Analyse der medianen TTA möglich sind. Kommt es durch personelle oder strukturell-organisatorische Hindernisse zu einer deutlich verlängerten TTA (> 120 min), sollte die genaue Ursache hierfür mit allen Beteiligten zeitnah eruiert werden.

3.3 Begleitende Maßnahmen des Qualitätsmanagements

Kideronkologische Zentren sind auf die risikostratifizierte Behandlung von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen nach stetig komplexer werdenden Protokollen zur Therapieoptimierung spe-

zialisiert. Trotz der damit verbundenen Kernkompetenz in der Bewältigung komplexer strukturell-organisatorischer, interdisziplinärer und multizentrischer Aufgaben (auch im Bereich der patientenbezogenen Verlaufsdokumentation) ist die nachhaltige Implementierung einer risikostraffizierten Strategie zur Therapie der FN ohne Fokus erfahrungsgemäß eine zusätzliche logistische Herausforderung.

Unter Implementierung wird hier die Einführung eines neuen Standards in der klinischen Praxis verstanden, bei der von den Verantwortlichen [261, 262] Probleme/Hindernisse auf dem Weg zu einer nachhaltigen Umsetzung berücksichtigt und aktiv gelöst/beseitigt werden [118–120].

„Nachhaltig“ bedeutet in diesem Kontext, die konsequente Umsetzung des gemeinsam festgelegten Vorgehens bei 95 von 100 hierfür geeigneten Patienten („Fällen“) [251]. Unter anderem sind in diesem Zusammenhang systematische Schulungen aller beteiligten Mitarbeiter (alle Berufsgruppen) erforderlich, für die es aufgrund der personellen Fluktuation ein iteratives Konzept geben sollte.

Der Einsatz von elektronischen Medien (z. B. Schulungen auf CD oder als Download im Intranet) ist als ergänzendes Instrument hilfreich (integriertes Lernen); dies kann jedoch das patientennahe Training der Abläufe im Einzelnen nicht vollständig ersetzen [150, 167].

Empfehlung: Die Implementierung eines standardisierten und schriftlich festgelegten Vorgehens zur Diagnostik und Therapie bei kideronkologischen Patienten mit FN ohne Fokus soll von Schulungen, praktischem Training und geeigneten Maßnahmen der Qualitätssicherung³⁰ begleitet werden, um die konkreten Auswirkungen der gemeinsam vereinbarten Behandlungsstrategie im klinischen Alltag zu analysieren und im Verlauf stetig zu verbessern (Plan-Do-Check-Act-Zyklen) [159, 160, 205, 263].

3.4 Definitionen

Tabelle 3.1: Definition wichtiger Variablen und Begriffe im Kontext dieser Leitlinie.

Item	Definition
Bakteriämie	Nachweis eines bakteriellen Pathogens in der Blutkultur bei einem Patienten mit Infektionszeichen
Besiedlung (Kolonisation)	Nachweis eines bakteriellen Pathogens aus oberflächlichen Abstrichen (z.B. Nasenvorhof, Rachen, perianal), das nicht mit einer Infektion in Zusammenhang steht
CVAD	Dauerhaft implantierter zentraler Venenkatheter vom Typ Port oder Broviac/Hickman
Deeskalationsstrategie	Eine initial sehr breit wirksame Antibiotikatherapie wird nach den Ergebnissen der Erregerdiagnostik bei günstigem Verlauf auf eine Therapie mit schmalereem Wirkspektrum umgestellt.
Empirische (kalkulierte) Therapie	Die Antibiotika (Antiinfektiva) werden nach den Infektionserregern ausgewählt, die in der jeweiligen Behandlungssituation häufig vorkommen, ohne dass der auslösende Erreger bereits bekannt ist. Die empirische Therapie kann seltene, aber besonders gefährliche Infektionserreger mit einschließen.
Entfieberung	Körperkerntemperatur anhaltend < 38 °C ohne die Gabe von Antipyretika.
Eskalationsstrategie	Die initiale Antibiotikatherapie (oft Monotherapie) wird im Verlauf bei unzureichendem Therapieansprechen auf eine Therapie mit bereiterem Wirkspektrum (oft Kombinationstherapie) umgestellt.
Fieber	Oral, axillär oder aurikulär (rektal in der Kinderonkologie nicht empfohlen) gemessene Temperatur $\geq 38,5$ °C oder anhaltend (bei wiederholter Messung im Abstand von 1 Stunde) zwischen 38,0 und 38,5 °C
Fieber, anhaltend (persistierend)	Fieber, das trotz antimikrobieller Therapie weiter besteht; meist werden 72 Stunden als Grenze für persistierendes Fieber angegeben.
Fieber ohne Fokus	Hier: Fieber bei kideronkologischen Patienten unter einer intensiven Therapie ohne dass ein klinisch (auch bildgebend) oder mikrobiologisch erkennbarer / gesicherter Infektionsfokus besteht.
Gezielte Therapie	Therapie, die sich nach den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik gegen einen Infektionserreger richtet, dessen in vitro Empfindlichkeit bekannt ist.
Granulozytopenie (Neutropenie)	Absolute Granulozytenzahl im peripheren Blut < $0,5 \times 10^9/L$ (< 500/ μ l) oder Leukozytenzahl < $1,0 \times 10^9/L$ mit fallender Tendenz und kein Differentialblutbild verfügbar.
Granulozytopenie, schwere	Absolute Granulozytenzahl im peripheren Blut $\leq 0,1 \times 10^9/L$ für ≥ 10 Tage.
Mukositis	Durch Chemotherapie und/oder Bestrahlung induzierte Entzündung der Schleimhäute des Oropharynx und/oder des übrigen Gastrointestinaltraktes, manifest durch sichtbare Läsionen, Schmerzen, Unfähigkeit zur ausreichenden oralen Aufnahme von Nahrung und Flüssigkeit, Stuhlverhalt oder Diarrhoe.
Multiresistente Infektionserreger	Bakterielle Infektionserreger mit speziellen Resistenzen oder Multiresistenzen wie zum Beispiel – Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> (MRSA) – Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken (MRSE) – Vancomycin (bzw. Glycopeptid)-resistente Enterokokken (VRE) – Multiresistente gramnegative Infektionserreger klassifiziert als 2 MRGN NeoPäd, 3 MRGN oder 4 MRGN [170,174]

³⁰ Hierüber entscheidet die ärztliche und pflegerische Leitung der Klinik vor Ort.

3.5 Arbeitsgruppe

Diese Empfehlung wurde von einer unabhängigen interdisziplinären Expertengruppe in ehrenamtlicher Tätigkeit erarbeitet und abgestimmt. Bestehende Interessenskonflikte der Autoren wurden dem Regelwerk der AWMF [<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>] entsprechend im Vorfeld der Beratungen offengelegt und liegen dem Koordinator der Arbeitsgruppe vor.

Liste der Arbeitsgruppenmitglieder in alphabetischer Reihenfolge

Dr. Philipp Agyeman (Bern), Prof. Dr. Roland Ammann (Bern) (Mandatsträger der SPOG), Priv. Doz. Dr. Andishe Attarbaschi (Wien) (Mandatsträger der OeGHO), Frau Prof. Dr. Uta Behrends (München) (Mandatsträgerin der DGPI), Prof. Dr. Christoph Berger (Zürich) (Mandatsträger der PIGS), Prof. Dr. Andreas H. Groll (Münster) (Mandatsträger der PEG), Dr. Axel Hamprecht (Köln), Priv.-Doz. Dr. Markus Hufnagel (Freiburg), Priv. Doz. Dr. Hans-Jürgen Laws (Düsseldorf) (Mandatsträger der GPOH), Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher (Frankfurt) (Mandatsträger der GPOH), Max Scheler (Köln), Prof. Dr. Arne Simon (Homburg, Leiter der Arbeitsgruppe, Mandatsträger der DGPI), Dr. Christian Temme (Essen).

Danksagung

Prof. Dr. Volker Strenger hat den finalen Entwurf als Mandatsträger der Arbeitsgruppe Infektiologie der ÖGKJ kommentiert.

Koordination

Prof. Dr. med. Arne Simon
 Klinik für Pädiatrische Onkologie
 und Hämatologie
 Universitätsklinikum des Saarlandes
 Kirrberger Straße, Geb. 9
 66421 Homburg/Saar
 Tel.: +49 (0)6841/1628399
 Fax: +49 (0)6841/1628424
 E-Mail: Arne.Simon@uks.eu

Tabelle 3.1 (Fortsetzung: Definition wichtiger Variablen und Begriffe im Kontext dieser Leitlinie.

Item	Definition
Non- <i>Candida albicans</i>	Nicht- <i>Candida albicans</i> Hefepilze wie z. B. <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i>
Organkomplikationen, bei Sepsis	Arterielle Hypotonie, Oligo-/Anurie, akutes Nierenversagen, akutes Lungenversagen, akutes Leberversagen, neu aufgetretene neurologische Symptome (auch Störungen des Bewusstseins mit Somnolenz oder Agitiertheit, Krampfanfall)
Sepsis ³¹	Systemische inflammatorische Response Reaktion (SIRS) mit Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe mit oder ohne Organkomplikationen (das Kriterium der Leukozytose mit Linksverschiebung ist bei kideronkologischen Patienten nicht anwendbar) im Zusammenhang mit einer Infektion.
Therapieansprechen	Hier: Entfieberung und klinische Besserung weiterer Infektionssymptome
Therapieversagen	Hier: Persistenz oder Verschlechterung der Infektionssymptome, fortschreitende Verschlechterung des Allgemeinzustandes im Zusammenhang mit einer Infektion, Neuauftreten weiterer fokaler Infektionszeichen oder von Symptomen einer Sepsis.
ZVK	Nicht dauerhaft implantierter, nicht getunnelter zentraler Venenkatheter

Hinweis der Autoren

Die „Leitlinien“ der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. **Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.** Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

³¹ Nicht als Sepsiszeichen bewertet wird in diesem klinischen Kontext eine kurzzeitige Hypotonie bei einem dehydrierten, fiebernden Patienten, die rasch auf eine adäquate intravenöse Rehydrierung anspricht.

Anhang 1

Checkliste mit Risikofaktoren, die ausgeschlossen werden sollten (initial bzw. nach 48h stationärer Behandlung)³² bevor eine ambulante orale Fortsetzung der Therapie erwogen wird [80]

Item	Ja	Nein
Alter unter 13 Monate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niedriger Blutdruck trotz Volumengabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manifeste Blutung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dehydrierung bei einem Kind, das nicht genug trinken kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metabolische Entgleisung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderter mentaler Status (Verlangsamung, Somnolenz oder Irritabilität, Agitiertheit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neu aufgetretene fokale neurologische Symptomatik (z. B. Hirnnervenlähmung, Hemiparese, fok. Krampfanfall)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meningismus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atemprobleme (Dyspnoe, Tachypnoe)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mukositis mit der Notwendigkeit von Opioid-Gaben und parenteraler Ernährung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perianale Entzündung/Abszess oder Weichteilinfektion an anderer Stelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schüttelfrost	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laborchemische Zeichen eines Organversagens ³³	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALL oder ALL-Rezidiv < 28 Tage nach Diagnose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALL nicht in Remission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AML	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infant ALL (aktuelles Alter < 12 Monate)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B-NHL-Risikogruppen 3 und 4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Z. n. allogener Stammzelltransplantation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Akute Phase nach autologer SCT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intensivaufenthalt während der letzten Fieberepisode	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soziale Bedenken (Compliance, Überwachung durch Angehörige, Wegstrecke)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kind geht es klinisch nicht gut (Fachärztin/Facharzt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
„Negatives Bauchgefühl“ (Fachärztin/Facharzt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Des Weiteren bei Reevaluation nach 48 Stunden:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erregernachweis in der Blutkultur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neutrophile < 0,1 x 10 ⁹ /L (< 100/μl)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nur bei Patienten, bei denen **alle Items mit Nein beantwortet** sind, kann nach individualmedizinischer Risikoanalyse durch die behandelnden Kinderonkologen eine orale ambulante Therapie erwogen werden (siehe Abschnitt 2.9)

³² Keine Entfieberung zu Stunde 48 ist allein kein Hochrisikokriterium

³³ z.B. Oligurie oder Anurie und Kreatinin > 20% über dem oberen altersentsprechenden Normwert; Anstieg der Transaminasen, der γ-GT und des Bilirubins mit Abfall der CHE, INR > 1,5, erhöhtes Ammoniak, hepatische Enzephalopathie

Anhang 2

Barrieren für eine möglichst kurze Zeit zwischen dem Eintreffen des Patienten und der ersten Antibiotikagabe (Beispiele).

Barriere	Lösungsmöglichkeit
Patient hat einen Port und möchte vor der Punktion erst die Wirkung des EMLA Pflasters abwarten (mind. 40 min) [194]	Die Eltern haben mindestens ein EMLA-Pflaster zuhause und kleben es über den Port, bevor sie zuhause mit dem Kind losfahren.
Der Dienstarzt kann nicht zeitnah auf die Station kommen, weil er im Notdienst andere Kinder versorgen muss. Somit fehlt nicht nur die Aufnahmeuntersuchung sondern auch die ärztliche Verordnung des Antibiotikums.	Das Pflegepersonal hat einen definierten Standard, nach dem es in telefonischer Absprache mit dem kideronkologischen Hintergrund vorgeht wenn der Dienstarzt nicht zeitnah verfügbar ist. Das Pflegepersonal wird in der Punktion des Port-Katheters systematisch geschult und muss daher für die Blutentnahme und für die Anlage des sicheren venösen Zugangs, die Blutentnahme, die Volumensubstitution und ggf. die erste Gabe des Antibiotikums nicht auf den Dienstarzt warten.
Der Dienstarzt reagiert nicht zeitnah auf den Funkruf der onkologischen Station.	Alle Dienstärtze sollen wissen (und ggf. daran erinnert werden), dass Fieber bei einem Patienten mit Granulozytopenie ein medizinischer Notfall ist.
Der Dienstarzt hat zu wenig oder keine Erfahrung in der Punktion eines Ports.#	Alle Dienstärtze sollen den kideronkologischen Standard zur Portpunktion kennen und die Durchführung beherrschen. Neue Mitarbeiter werden von Kinderonkologen an einem Dummy geschult, bevor sie unter Supervision und später selbständig einen Port punktieren dürfen.
Es dauert bis zu 45 min von der Blutabnahme bis zum Eintreffen des Differentialblutbildes.	Alle Blutbilder, die bei diesen Patienten abgenommen werden, werden gegenüber dem Labor als Notfall ausgewiesen. Die erste intravenöse Gabe des im internen Standard vorgesehenen Antibiotikums wird bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Granulozytopenie verabreicht bevor die Ergebnisse des Blutbildes vorliegen [64].

In einigen Kliniken sind es ohnehin meist Schwestern/Pfleger, die den Port anstechen.

4. Literatur

phylococci isolated in blood cultures from patients with hematological malignancies during three decades. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1349-1354

- Abbo LM, Ariza-Heredia EJ. Antimicrobial stewardship in immunocompromised hosts. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 263-279
- Adamkiewicz TV. Increased blood culture sensitivity in pediatric oncology patients: is it the peripheral culture or increased collected blood volume? *Support Care Cancer* 2010; 18: 903
- Adderson EE, Flynn PM, Hoffman JM. Efficacy and safety of cefepime in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2010; 157: 490-495, 495 e491
- Agrawal AK, Saini N, Gildengorin G et al. Is routine computed tomographic scanning justified in the first week of persistent febrile neutropenia in children with malignancies? *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 620-624
- Agyeman P, Aebi C, Hirt A et al. Predicting Bacteremia in Children With Cancer and Fever in Chemotherapy-induced Neutropenia: Results of the Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 114-119
- Agyeman P, Kontny U, Nadal D et al. A Prospective Multicenter Swiss Pediatric Oncology Group 2003 Fever and Neutropenia Study of Microbiologically Defined Infections in Pediatric Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: e219-e225
- Ahlstrand E, Svensson K, Persson L et al. Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci isolated in blood cultures from patients with hematological malignancies during three decades. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1349-1354
- Allegaert K, Casteels K, van Gorp I et al. Tympanic, infrared skin, and temporal artery scan thermometers compared with rectal measurement in children: a real-life assessment. *Current therapeutic research, clinical and experimental* 2014; 76: 34-38
- Amado VM, Vilela GP, Queiroz A, Jr. et al. Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: a pilot study. *J Crit Care* 2011; 26: 103 e109-112
- Ammann RA. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2004; 100: 1547; author reply 1547-1548
- Ammann RA, Bodmer N, Hirt A et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2008-2014
- Ammann RA, Hirt A, Luthy AR et al. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 61-67
- Ammann RA, Laws HJ, Schrey D et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres-leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 675-686
- Ammann RA, Niggli FK, Leibundgut K et al. Exploring the association of hemoglobin level and adverse events in children with cancer presenting with Fever in neutropenia. *PLoS One* 2014; 9: e101696
- Ammann RA, Teuffel O, Agyeman P et al. The influence of different fever definitions on the rate of fever in neutropenia diagnosed in children with cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0117528
- Ammann RA, Tissing WJ, Phillips B. Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 258-265
- Apa H, Gozmen S, Bayram N et al. Clinical accuracy of tympanic thermometer and noncontact infrared skin thermometer in pediatric practice: an alternative for axillary digital thermometer. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29: 992-997
- Apiwattankul N, Flynn P, Hayden R et al. Infections Caused by Rapidly Growing Mycobacteria spp in Children and Adolescents With Cancer. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2015; 4: 104-113
- Aquino VM, Buchanan GR, Tkaczewski I et al. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 191-195
- Aquino VM, Herrera L, Sandler ES et al. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 1710-1714

22. Archibald S, Park J, Geyer JR et al. Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 5-10
23. Arendrup M, Jensen IP, Justesen T. Diagnosing bacteremia at a Danish hospital using one early large blood volume for culture. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 609-614
24. Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M et al. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in children with febrile neutropenia. *Int J Infect Dis* 2000; 4: 21-25
25. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 2013; 98: 1836-1847
26. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98: 1826-1835
27. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs* 2008; 68: 803-838
28. Ballauff A, Eggert A. [Intraabdominal and hepatic infections in pediatric cancer patients]. *Klin Padiatr* 2005; 217 Suppl 1: S101-109
29. Bash RO, Katz JA, Cash JV et al. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74: 189-196
30. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG et al. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7958-7966
31. Bate J, Gibson F, Johnson E et al. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients (NICE Clinical Guideline CG151). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013; 98: 73-75
32. Bate J, Ladhani S, Sharland M et al. Infection-related mortality in children with malignancy in England and Wales, 2003-2005. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 371-374
33. Benites EC, Cabrini DP, Silva AC et al. Acute respiratory viral infections in pediatric cancer patients undergoing chemotherapy. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90: 370-376
34. Best EJ, Gazarian M, Cohn R et al. Once-daily gentamicin in infants and children: a prospective cohort study evaluating safety and the role of therapeutic drug monitoring in minimizing toxicity. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 827-832
35. Bindl L, Nicolai T. Management of septic shock and acquired respiratory distress syndrome in pediatric cancer patients. *Klin Padiatr* 2005; 217 Suppl 1: 130-142
36. Binz P, Bodmer N, Leibundgut K et al. Different fever definitions and the rate of fever and neutropenia diagnosed in children with cancer: a retrospective two-center cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 799-805
37. Blaschke AJ, Korgenski EK, Daly JA et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing pathogens in a children's hospital: a 5-year experience. *Am J Infect Control* 2009; 37: 435-441
38. Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1269-1278
39. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999; 354: 1071-1077
40. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 105-109
41. Bodey G, Buckley M, Sathe Y et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340
42. Brack E, Bodmer N, Simon A et al. First-day step-down to oral outpatient treatment versus continued standard treatment in children with cancer and low-risk fever in neutropenia. A randomized controlled trial within the multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 423-430
43. Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL et al. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 868-878
44. Bradley JS, Jackson MA. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics* 2011; 128: e1034-1045
45. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 2009; 64: 669-677
46. Burry E, Punnett A, Mehta A et al. Identification of educational and infrastructural barriers to prompt antibiotic delivery in febrile neutropenia: a quality improvement initiative. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 431-435
47. Calfee DP, Farr BM. Comparison of four antiseptic preparations for skin in the prevention of contamination of percutaneously drawn blood cultures: a randomized trial. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1660-1665
48. Caselli D, Cesaro S, Ziino O et al. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2010; 95: 1612-1615
49. Caselli D, Paolicchi O. Empiric antibiotic therapy in a child with cancer and suspected septicemia. *Pediatr Rep* 2012; 4: e2
50. Castagnola E, Battaglia T, Bandettini R et al. *Clostridium difficile*-associated disease in children with solid tumors. *Support Care Cancer* 2009; 17: 321-324
51. Castagnola E, Conte M, Parodi S et al. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children with high risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 672-677
52. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1296-1304
53. Castagnola E, Garre ML, Bertoluzzo L et al. Epidemiology of febrile neutropenia in children with central nervous system tumor: results from a single center prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33: e310-315
54. Castagnola E, Haupt R, Micozzi A et al. Differences in the proportions of fluoroquinolone-resistant Gram-negative bacteria isolated from bacteraemic children with cancer in two Italian centres. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 505-507
55. Cecinati V, Brescia L, Tagliaferri L et al. Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2869-2877
56. Cheng S, Teuffel O, Ethier MC et al. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for paediatric febrile neutropaenia. *Br J Cancer* 2011; 105: 606-611
57. Chhim R, Arnold S, Lee K. Vancomycin Dosing Practices, Trough Concentrations, and Predicted Area Under the Curve in Children With Suspected Invasive Staphylococcal Infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2013; 2: 259-262
58. Chiappini E, Conti C, Galli L et al. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. *Clin Ther* 2010; 32: 66-88
59. Chien S, Wells TG, Blumer JL et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 153-160
60. Christensen MS, Nielsen LP, Hasle H. Few but severe viral infections in children with cancer: A prospective RT-PCR and PCR-based 12-month study. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 945-951
61. Cies JJ, Shankar V. Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 mg/ml in a pediatric intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 392-400
62. Ciofi Degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M et al. An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 494
63. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24: 577-584
64. Cohen C, King A, Lin CP et al. Protocol for Reducing Time to Antibiotics in Pediatric Patients Presenting to an Emergency Department With Fever and Neutropenia: Efficacy and Barriers. *Pediatr Emerg Care* 2015, DOI: 10.1097/pec.0000000000000362
65. Cohen KJ, Leamer K, Odom L et al. Cessation of antibiotics regardless of ANC is safe in children with febrile neutropenia. A preliminary prospective trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 325-330
66. Connell TG, Rele M, Cowley D et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2007; 119: 891-896
67. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004; 114: e111-118
68. Corey AL, Snyder S. Antibiotics in 30 minutes or less for febrile neutropenic patients: a quality control measure in a new hospital. *J Pediatr Oncol Nurs* 2008; 25: 208-212
69. Cox A, Bradford N. Management of febrile neutropenia in pediatric oncology across Queensland, Australia: a retrospective review on variations between locations. *J Pediatr Oncol Nurs* 2014; 31: 28-33
70. Creixems MR, Fron C, Munoz P et al. Use of anaerobically incubated media to increase yield of positive blood cultures in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 443-446
71. de Blank P, Zaoutis T, Fisher B et al. Trends in *Clostridium difficile* infection and risk factors for hospital acquisition of *Clostridium difficile* among children with cancer. *J Pediatr* 2013; 163: 699-705 e691
72. de Bont ES, Vellenga E, Swaanenburg JC et al. Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicaemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Br J Haematol* 1999; 107: 375-380

73. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228
74. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Infektionspräventives Vorgehen bei Nachweis von MRGN im Kindesalter - Stellungnahme des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. <http://www.dgpid.de> 2014; in press
75. Deutscher Bundestag W. Amtliche Begründung zur Änderung des Infektionsschutzgesetzes. Drucksache 17/5178 2011, DOI: 12-22
76. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26: 312-315
77. Diorio C, Martino J, Boydell KM et al. Parental perspectives on inpatient versus outpatient management of pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Oncol Nurs* 2011; 28: 355-362
78. Diorio C, Tomlinson D, Boydell KM et al. Attitudes toward infection prophylaxis in pediatric oncology: a qualitative approach. *PLoS ONE* 2012; 7: e47815
79. Doern CD, Burnham CA. It's Not Easy Being Green: the Viridans Group Streptococci, with a Focus on Pediatric Clinical Manifestations. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3829-3835
80. Dommert R, Geary J, Freeman S et al. Successful introduction and audit of a step-down oral antibiotic strategy for low risk paediatric febrile neutropenia in a UK, multicentre, shared care setting. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2843-2849
81. Dotis J, Iosifidis E, Ioannidou M et al. Use of linezolid in pediatrics: a critical review. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e638-648
82. Doughty CB, Cruz AT, Kaplan SL. A bullous lesion in a neutropenic adolescent. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25: 100-101
83. Dresbach T, Müller A, Simon A. Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* - Prävention und Kontrolle. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 163: 437-447
84. Dupuis LL, Sung L, Taylor T et al. Tobramycin pharmacokinetics in children with febrile neutropenia undergoing stem cell transplantation: once-daily versus thrice-daily administration. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 564-573
85. Ek T, Pinkava M, Abrahamsson J. Ara-C fever and infections after high-dose ara-C treatment in pediatric lymphoid malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 364-369
86. El-Radhi AS. Infrared thermometers for assessing fever in children: the ThermoScan PRO 4000 ear thermometer is more reliable than the Temporal Scanner TAT-500. *Evidence-based nursing* 2014; 17: 115
87. Erbey F, Bayram I, Yilmaz S et al. Meropenem monotherapy as an empirical treatment of febrile neutropenia in childhood cancer patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2010; 11: 123-126
88. Esposito S, Rahamat-Langendoen J, Ascolese B et al. Pediatric parechovirus infections. *J Clin Virol* 2014; 60: 84-89
89. Felsenstein S, Williams B, Shingadia D et al. Clinical and microbiologic features guiding treatment recommendations for brain abscesses in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 129-135
90. Fisher BT, Alexander S, Dvorak CC et al. Epidemiology and potential preventative measures for viral infections in children with malignancy and those undergoing hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 11-15
91. Fisher BT, Aplenc R, Localio R et al. Cefepime and mortality in pediatric acute myelogenous leukemia: a retrospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 971-975
92. Fisher BT, Gerber JS, Leckerman KH et al. Variation in hospital antibiotic prescribing practices for children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1633-1639
93. Fleischhack G, Hartmann C, Simon A et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 841-853
94. Fleischhack G, Schmidt-Niemann M, Wulff B et al. Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9: 372-379
95. Fleming S, Gill P, Jones C et al. Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2015; 100: 239-249
96. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1299-1306
97. Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 140-145; discussion 145-146, 160-142
98. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93
99. Frymoyer A. Letter to the Editor: Vancomycin Dosing Practices, Trough Concentrations, and Predicted Area Under the Curve in Children With Suspected Invasive Staphylococcal Infections. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2013; 2: 291-292
100. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA et al. Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from non-catheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 469-475
101. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ et al. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 445-449
102. Gaur AH, Giannini MA, Flynn PM et al. Optimizing blood culture practices in pediatric immunocompromised patients: evaluation of media types and blood culture volume. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 545-552
103. Gea-Banacloche J. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 414-422
104. Gelabert-Gonzalez M, Serramito-Garcia R, Garcia-Allut A et al. Management of brain abscess in children. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 731-735
105. Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 Abs. 7 SGB V. Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (Vereinbarung zur Kinderonkologie) vom 16. Mai 2006, in der Fassung vom 1. Mai 2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 997), in Kraft getreten am 1. Januar 2007, zuletzt geändert am 6. November 2013, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.12.2013 B4), in Kraft getreten am 1. Januar 2014. *Bundesanzeiger* 2006; Nr. 129 vom 13. Juli 2006: 4997
106. 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
107. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 28.7.2011. <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ifsg/gesamt-pdf> 2000, DOI:
108. Gibson F, Chisholm J, Blandford E et al. Developing a national, low risk' febrile neutropenia framework for use in children and young people's cancer care. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1241-1251
109. Girmenia C, Micozzi A, Gentile G et al. Clinically driven diagnostic antifungal approach in neutropenic patients: a prospective feasibility study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 667-674
110. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8
111. Gonsalves WI, Cornish N, Moore M et al. Effects of volume and site of blood draw on blood culture results. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3482-3485
112. Gorelick MH, Owen WC, Seibel NL et al. Lack of association between neutropenia and the incidence of bacteremia associated with indwelling central venous catheters in febrile pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 506-510
113. Gostelow M, Gonzalez D, Smith PB et al. Pharmacokinetics and safety of recently approved drugs used to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in infants, children and adults. Expert review of clinical pharmacology 2014; 7: 327-340
114. Griffin TC, Buchanan GR. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital. *J Pediatr* 1992; 121: 28-33
115. Grohs P, Mainardi JL, Podglajen I et al. Relevance of routine use of the anaerobic blood culture bottle. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2711-2715
116. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S et al. Fourth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014; 15: e327-340
117. Groll AH, Schrey D, Tragiannidis A et al. Invasive Aspergillosis in children and adolescents. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 3545-3568
118. 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: S282-291
119. Gurses AP, Murphy DJ, Martinez EA et al. A practical tool to identify and eliminate barriers to compliance with evidence-based guidelines. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2009; 35: 526-532, 485
120. Gurses AP, Seidl KL, Vaidya V et al. Systems ambiguity and guideline compliance: a quali-

- tative study of how intensive care units follow evidence-based guidelines to reduce health-care-associated infections. *Qual Saf Health Care* 2008; 17: 351-359
121. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica* 2013; 98: 1821-1825
 122. Haase R, Lieser U, Kramm C et al. Management of oncology patients admitted to the paediatric intensive care unit of a general children's hospital - a single center analysis. *Klin Padiatr* 2011; 223: 142-146
 123. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e390-396
 124. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ et al. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients--risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 723-726
 125. Haeusler GM, Phillips RS, Lehrnbecher T et al. The reporting of outcomes in studies of fever and neutropenia in children with cancer: time for consensus. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1563-1564
 126. Haeusler GM, Phillips RS, Lehrnbecher T et al. Core outcomes and definitions for pediatric fever and neutropenia research: a consensus statement from an international panel. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 483-489
 127. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 623-629
 128. Hall RT, Domenico HJ, Self WH et al. Reducing the blood culture contamination rate in a pediatric emergency department and subsequent cost savings. *Pediatrics* 2013; 131: e292-297
 129. Hamilton PA, Marcos LS, Secic M. Performance of infrared ear and forehead thermometers: a comparative study in 205 febrile and afebrile children. *J Clin Nurs* 2013; 22: 2509-2518
 130. Handrup MM, Moller JK, Rutkjaer C et al. Importance of blood cultures from peripheral veins in pediatric patients with cancer and a central venous line. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 99-102
 131. Heintz B., Hallilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 1136-1149
 132. Heinzl O, Schwindt J, Eppich W. Das ABC des lebensbedrohlichen Kindernotfalls. *Monatsschr Kinderheilkd* 2009; 157: 801-816
 133. Hepping N, Bode U, Fleischhack G et al. Fosfomycin: prospektive Analyse von 100 Behandlungskursen in einem pädiatrisch onkologischen Zentrum. *Chemotherapie Journal* 2008; 17: 20-24
 134. Hepping N, Simon A. Fosfomycin in paediatric cancer patients: a feasible alternative to glycopeptides? *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 389
 135. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C et al. Antimicrobial Stewardship Programs in Freestanding Children's Hospitals. *Pediatrics* 2015; 135: 33-39
 136. Hersh AL, Gerber JS, Hicks LA et al. Lessons Learned in Antibiotic Stewardship: Fluoroquinolone Use in Pediatrics. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2015; 4: 57-59
 137. Hicks KL, Chemaly RF, Kontoyiannis DP. Common community respiratory viruses in patients with cancer: more than just „common colds“. *Cancer* 2003; 97: 2576-2587
 138. Ho KK, Bryson SM, Thiessen JJ et al. The effects of age and chemotherapy on gentamicin pharmacokinetics and dosing in pediatric oncology patients. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 754-764
 139. Hoang J, Dersch-Mills D, Bresee L et al. Achieving therapeutic vancomycin levels in pediatric patients. *The Canadian journal of hospital pharmacy* 2014; 67: 416-422
 140. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatr* 2005; 5: 10
 141. Hope WW, Castagnola E, Groll AH et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 38-52
 142. Huebner J, Rack-Hoch AL, Pecar A et al. [Pilot project of a pediatric antibiotic stewardship initiative at the Hauner children's hospital]. *Klin Padiatr* 2013; 225: 223-229
 143. Hysong SJ, Best RG, Pugh JA. Audit and feedback and clinical practice guideline adherence: making feedback actionable. *Implement Sci* 2006; 1: 9
 144. Hysong SJ, Teal CR, Khan MJ et al. Improving quality of care through improved audit and feedback. *Implement Sci* 2012; 7: 45
 145. Hyun DY, Hersh AL, Namtu K et al. Antimicrobial stewardship in pediatrics: how every pediatrician can be a steward. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 859-866
 146. Inparajah M, Wong C, Sibbald C et al. Once-daily gentamicin dosing in children with febrile neutropenia resulting from antineoplastic therapy. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 43-51
 147. Isaacman DJ, Karasic RB. Utility of collecting blood cultures through newly inserted intravenous catheters. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 815-818
 148. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA et al. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr* 1996; 128: 190-195
 149. Ito H, Shime N, Kosaka T. Pharmacokinetics of glycopeptide antibiotics in children. *J Infect Chemother* 2012; in press
 150. Jang HW, Kim KJ. Use of online clinical videos for clinical skills training for medical students: benefits and challenges. *BMC medical education* 2014; 14: 56
 151. Jenh AM, Tamma PD, Milstone AM. Extended-interval aminoglycoside dosing in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 338-339
 152. Johnson P. Fever and neutropenia in the pediatric oncology patient. *J Pediatr Health Care* 2013; 27: 66-70
 153. Kadmon G, Levy I, Mandelboim M et al. Polymerase-chain-reaction-based diagnosis of viral pulmonary infections in immunocompromised children. *Acta Paediatr* 2013; 102: e263-268
 154. Kaplan AH, Weber DJ, Davis L et al. Short courses of antibiotics in selected febrile neutropenic patients. *The American journal of the medical sciences* 1991; 302: 353-354
 155. Katz JA, Bash R, Rollins N et al. The yield of routine chest radiography in children with cancer hospitalized for fever and neutropenia. *Cancer* 1991; 68: 940-943
 156. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH et al. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 381-385
 157. Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA. Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2181-2185
 158. Kelly MJ, Vivier PM, Panken TM et al. Bacteremia in febrile nonneutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 83-87
 159. 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
 160. Kim CS, Spahlinger DA, Kin JM et al. Implementation of lean thinking: one health system's journey. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2009; 35: 406-413
 161. Kim PW, Wu YT, Cooper C et al. Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 381-389
 162. Kim YK, Pai H, Lee HJ et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1481-1491
 163. Kismet E, Atay AA, Demirkaya E et al. Two cases of *Ralstonia pickettii* bacteremias in a pediatric oncology unit requiring removal of the Port-A-Caths. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 37-38
 164. Klaassen IL, de Haas V, van Wijk JA et al. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 868-870
 165. Klaassen RJ, Allen U, Doyle JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 405-411
 166. Klaassen RJ, Allen U, Doyle JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk with fever and neutropenia [In Process Citation]. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 405-411
 167. Klaber RE, Lumsden DE, Kingdon C. Shape of Training: the right people with the right skills in the right place. *Arch Dis Child* 2014, DOI: 10.1136/archdischild-2014-305950
 168. Kneen R, Michael BD, Menson E et al. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. *J Infect* 2012; 64: 449-477
 169. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2010; 53: 357-388
 170. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts*, Berlin 2011; 12. September 2011: 337-339
 171. Kommission für Krankenhaushygiene und In-

- fektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2014; 57: 696-732
172. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen -Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2012; 55: 1311-1354
 173. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Kommentar der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO): Aspekte der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen der Prävention von nosokomialen Infektionen. Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin 2013; 19: 171-172
 174. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen -Ergänzende Empfehlung der KRINKO beim Robert Koch-Institut, Berlin, zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012. Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin 2013; Nr. 42: 421-433
 175. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut Berlin. Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2009; 53: 951-962
 176. Korones DN, Hussong MR, Gullace MA. Routine chest radiography of children with cancer hospitalized for fever and neutropenia: is it really necessary? *Cancer* 1997; 80: 1160-1164
 177. Koskenvuo M, Mottonen M, Rahiala J et al. Mixed bacterial-viral infections in septic children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1133-1136
 178. Koskenvuo M, Mottonen M, Rahiala J et al. Respiratory viral infections in children with leukemia. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 974-980
 179. Krivoy N, Postovsky S, Elhasid R et al. Pharmacokinetic analysis of amikacin twice and single daily dosage in immunocompromised pediatric patients. *Infection* 1998; 26: 396-398
 180. Laws HJ, Ammann RA, Lehnbecher T. Diagnostic Procedures and Management of Fever in Pediatric Cancer Patients. *Klin Padiatr* 2005; 217: 9-16
 181. Le Doare K, Menson E, Patel D et al. 15 min consultation: Managing neonatal and childhood herpes encephalitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014, DOI: 10.1136/archdischild-2014-306321
 182. Lee AB, Harker-Murray P, Ferrieri P et al. Bacterial meningitis from *Rothia mucilaginosa* in patients with malignancy or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 673-676
 183. Lehnbecher T, Ethier MC, Zaoutis T et al. International variations in infection supportive care practices for paediatric patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2009; 147: 125-128
 184. Lehnbecher T, Foster C, Vazquez N et al. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 399-417
 185. Lehnbecher T, Koehl U, Wittekindt B et al. Changes in host defence induced by malignancies and antineoplastic treatment: implication for immunotherapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2008; 9: 269-278
 186. Lehnbecher T, Laws HJ, Boehm A et al. Compliance with anti-infective preventive measures: A multicentre survey among paediatric oncology patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1861-1865
 187. Lehnbecher T, Marshall D, Gao C et al. A second look at anorectal infections in cancer patients in a large cancer institute: the success of early intervention with antibiotics and surgery. *Infection* 2002; 30: 272-276
 188. Lehnbecher T, Phillips R, Alexander S et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4427-4438
 189. Lehnbecher T, Stanescu A, Kuhl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* 2002; 30: 17-21
 190. Lehnbecher T, Varwig D, Kaiser J et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18: 72-77
 191. Lindblom A, Bhadri V, Soderhall S et al. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. *J Clin Virol* 2010; 47: 234-237
 192. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-55
 193. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: Old Foe, Emerging Threat. *Clin Infect Dis* 2015; in press
 194. Lullmann B, Leonhardt J, Metzelder M et al. Pain reduction in children during port-a-cath catheter puncture using local anaesthesia with EMLA. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 1465-1469
 195. Luthi F, Leibundgut K, Niggli FK et al. Serious medical complications in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 90-95
 196. Madigan T, Sieve RM, Graner KK et al. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1264-1272
 197. Maertens JA, Madero L, Reilly AF et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 415-420
 198. Manji A, Beyene J, Dupuis LL et al. Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children--a systematic review of prospective trials. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1135-1145
 199. Manji A, Lehnbecher T, Dupuis LL et al. A meta-analysis of antipseudomonal penicillins and cephalosporins in pediatric patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 353-358
 200. Manji A, Lehnbecher T, Dupuis LL et al. A systematic review and meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and carbapenems in pediatric febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2295-2304
 201. Marrs T, Fox AT, Lack G et al. The diagnosis and management of antibiotic allergy in children: Systematic review to inform a contemporary approach. *Arch Dis Child* 2015; 100: 583-588
 202. Mathew A, Gaslin T, Dunning K et al. Central catheter blood sampling: the impact of changing the needleless caps prior to collection. *J Infus Nurs* 2009; 32: 212-218
 203. Maude SL, Fitzgerald JC, Fisher BT et al. Outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients receiving intensive care in the United States. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 112-120
 204. McCavit TL, Winick N. Time-to-antibiotic administration as a quality of care measure in children with febrile neutropenia: a survey of pediatric oncology centers. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 303-305
 205. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC et al. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000; 284: 79-84
 206. McWilliam S, Riordan A. How to use: C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95: 55-58
 207. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27: 525-544
 208. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1-45
 209. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119: 270-272
 210. Mezzatesta ML, Gona F, Stefani S. Enterobacter cloacae complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiol* 2012; 7: 887-902
 211. Miedema K, Tissing W, Abbink F et al. RISK-ADAPTED APPROACH FOR FEVER AND NEUTROPENIA IN PEDIATRIC CANCER PATIENTS - A NATIONAL MULTICENTER STUDY. *European Journal of Cancer* 2015; accepted for publication Nov 02_2015
 212. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia-species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2417-2426
 213. Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S et al. Risk factors for typhlitis in pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 630-634
 214. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A et al. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr* 2010; 99: 581-584
 215. Muche-Borowsky C, Kopp I. Wie eine Leitlinie entsteht. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2011; 25: 217-233

216. Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1998-2004
217. Murray TS, Peaper DR. The contribution of extended-spectrum beta-lactamases to multi-drug-resistant infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 124-131
218. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline: Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg151> 2012; Issued September 2012
219. Newby B, Prevost D, Lotocka-Reysner H. Assessment of gentamicin 7 mg/kg once daily for pediatric patients with febrile neutropenia: a pilot project. *J Oncol Pharm Pract* 2009; 15: 211-216
220. Newland JG, Banerjee R, Gerber JS et al. Antimicrobial stewardship in pediatric care: strategies and future directions. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 735-743
221. Nguyen TD, Williams B, Trang E. Cefepime Therapy and All-Cause Mortality. *Clin Infect Dis* 2009, DOI: 10.1086/597264 [doi] 10.1086/597264 [pii]
222. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis* 2008; 47 Suppl 1: S32-40
223. Niehues T. The febrile child: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 764-774
224. Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 879-891
225. Novelli V, Holzel H. Safety and tolerability of fluconazole in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1955-1960
226. O'Connor D, Bate J, Wade R et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* 2014; 124: 1056-1061
227. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36: 1330-1349
228. Oude Nijhuis C, Kamps WA, Daenen SM et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7437-7444
229. Oude Nijhuis CS, Daenen SM, Vellenga E et al. Fever and neutropenia in cancer patients: the diagnostic role of cytokines in risk assessment strategies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 44: 163-174
230. Owens C, Mannion D, O'Marcaigh A et al. Indications for admission, treatment and improved outcome of paediatric haematology/oncology patients admitted to a tertiary paediatric ICU. *Ir J Med Sci* 2011; 180: 85-89
231. Pakakasama S, Surayuthpreecha K, Pandee U et al. Clinical practice guidelines for children with cancer presenting with fever to the emergency room. *Pediatr Int* 2011; 53: 902-905
232. Park AH, Muntz HR, Smith ME et al. Pediatric invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised children with cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 411-416
233. Passerini R, Cassatella MC, Salvatici M et al. Recovery and time to growth of isolates in blood culture bottles: comparison of BD Bactec Plus Aerobic/F and BD Bactec Plus Anaerobic/F bottles. *Scand J Infect Dis* 2014; 46: 288-293
234. Paul M, Yahav D, Fraser A et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 176-189
235. Paulus SC, van Saene HK, Hemsworth S et al. A prospective study of septicemia on a paediatric oncology unit: a three-year experience at The Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey, UK. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2132-2140
236. Perkins J, Perkins K, Vilke GM et al. Is culture-positive urinary tract infection in febrile children accurately identified by urine dipstick or microanalysis? *J Emerg Med* 2012; 43: 1155-1159
237. Phillips B, Selwood K, Lane S et al. Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child* 2007; 92: 495-498
238. Phillips B, Wade R, Westwood M et al. Systematic review and meta-analysis of the value of clinical features to exclude radiographic pneumonia in febrile neutropenic episodes in children and young people. *J Paediatr Child Health* 2012; 48: 641-648
239. Phillips R, Skinner R, Chisholm JC. Treating low-risk febrile neutropenia: Jenny's story. *Arch Dis Child* 2007; 92: 7-8
240. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T et al. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med* 2012; 10: 6
241. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 13S-18S
242. Pierce R, Bigam MT, Giuliano JS, Jr. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 292-298
243. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98: 711-718
244. Price V, Portwine C, Zelcer S et al. Clostridium difficile infection in paediatric acute myeloid leukemia: from the Canadian Infections in Acute Myeloid Leukemia Research Group. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 610-613
245. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Needham DM. Translating evidence into practice: a model for large scale knowledge translation. *BMJ* 2008; 337: a1714
246. Raad I, Hanna HA, Alakech B et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 18-25
247. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y et al. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. *Cancer* 2011; 116: 967-973
248. Rayani A, Bode U, Habas E et al. Rotavirus infections in paediatric oncology patients: A matched-pairs analysis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 81-87
249. Reed MD, Goldfarb J, Yamashita TS et al. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2817-2826
250. Renoult E, Buteau C, Turgeon N et al. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 224-228
251. Resar RK. Making noncatastrophic health care processes reliable: Learning to walk before running in creating high-reliability organizations. *Health Serv Res* 2006; 41: 1677-1689
252. Riley PA, Parasakthi N. Evaluation of the use of Bactec anaerobic blood cultures in the detection of bacteraemia and fungaemia in children. *The Malaysian journal of pathology* 1996; 18: 31-34
253. 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 Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013; 56: 580-583
254. Rodriguez L, Ethier MC, Phillips B et al. Utility of peripheral blood cultures in patients with cancer and suspected blood stream infections: a systematic review. *Support Care Cancer* 2012; 20: 3261-3267
255. Roland D, Jones C, Neill S et al. Safety netting in healthcare settings: what it means, and for whom? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014; 99: 48-53
256. Rosenblum J, Lin J, Kim M et al. Repeating blood cultures in neutropenic children with persistent fevers when the initial blood culture is negative. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 923-927
257. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol* 2014; 15: e606-619
258. Saez-Llorens X, O'Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 356-361
259. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* 2005; 142: 451-466
260. Sahu S, Bapna A, Pai SK et al. Outpatient antimicrobial protocol for febrile neutropenia: a nonrandomized prospective trial using ceftriaxone, amikacin, and oral adjuvant agents. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 205-211
261. Saint S, Kowalski CP, Banaszak-Holl J et al. How active resisters and organizational constraints affect health care-acquired infection prevention efforts. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2009; 35: 239-246
262. Saint S, Kowalski CP, Banaszak-Holl J et al. The importance of leadership in preventing healthcare-associated infection: results of a multisite qualitative study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 901-907
263. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K et al. Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 807-815
264. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. Clostridium difficile infection in children. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 567-573
265. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K et al. Epidemiology and Risk Factors for Clostridium difficile Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 580-584

266. Sandoval C, Sinaki B, Weiss R et al. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29: 68-72
267. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 538-543
268. Santolaya ME, Villarreal M, Avendano LF et al. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 92-97
269. Sato T, Kaneda M, Ichikawa M et al. Current approaches to management of cerebral fungal infection in pediatric patients with hematologic disorders. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 249-253
270. Sax H, Allegranzi B, Uckay I et al. 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect* 2007; 67: 9-21
271. Scheinmann K, Ethier MC, Dupuis LL et al. Utility of peripheral blood cultures in bacteremic pediatric cancer patients with a central line. *Support Care Cancer* 2010; 18: 913-919
272. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996; 129: 275-278
273. Schuster FR, Simon A, Laws HJ et al. [Viral Infections in Pediatric Cancer Patients.]. *Klin Padiatr* 2005; 217: 67-84
274. Science M, MacGregor D, Richardson SE et al. Central nervous system complications of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 2014; 165: 779-785
275. Seifert B. *MiQ 03a: Sepsis - Blutkulturdiagnostik - Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I: Elsevier Verlag, Jena; 2007*
276. Self WH, Mickanin J, Grijalva CG et al. Reducing blood culture contamination in community hospital emergency departments: a multicenter evaluation of a quality improvement intervention. *Acad Emerg Med* 2014; 21: 274-282
277. Self WH, Speroff T, Grijalva CG et al. Reducing blood culture contamination in the emergency department: an interrupted time series quality improvement study. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 89-97
278. Shankar SM, Jew RK, Bickert BM et al. Pharmacokinetics of single daily dose gentamicin in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 284-288
279. Shanks D, Goldwater P, Pena A et al. Fatal *Micrococcus* sp. infection in a child with leukemia--a cautionary case. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 553-554
280. Shelburne SA, 3rd, Chaftari AM, Jamal M et al. Identification and characterization of catheter-related bloodstream infections due to viridans group streptococci in patients with cancer. *Am J Infect Control* 2014; 42: 1127-1129
281. Shelburne SA, Sahasrabhojane P, Saldana M et al. *Streptococcus mitis* strains causing severe clinical disease in cancer patients. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 762-771
282. Sherertz RJ, Karchmer TB, Palavecino E et al. Blood drawn through valved catheter hub connectors carries a significant risk of contamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1571-1577
283. Shulman RJ, Phillips S, Laine L et al. Volume of blood required to obtain central venous catheter blood cultures in infants and children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 177-179
284. Simon A, Ammann RA, Bode U et al. Nosocomial infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from 7 University hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis* 2008; E-Pub May 23, 2008: 70
285. 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
286. Simon A, Fleischhack G, Hasan C et al. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 592-596
287. 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
288. Simon A, Groger N, Wilkesmann A et al. Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 417-422
289. Simon A, Lehrnbecher T, Bode U et al. Piperacillin-tazobactam in pediatric cancer patients younger than 25 months: a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 801-806
290. Simon A, Mullenborn E, Prelog M et al. Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities--results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 1435-1442
291. Simon A, Müller A, Kaiser P et al. The Paed IC Project - Antibiotic Stewardship and Hospital Hygiene to Prevent Infection with Resistant Pathogens. *Klinische Pädiatrie* 2013; 225: 93-95
292. Simon A, Schildgen O, Maria Eis-Hubinger A et al. Norovirus outbreak in a pediatric oncology unit. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 693-699
293. Simon A, Schildgen O, Schuster F. Viral infections in children with cancer. *Arch Dis Child* 2008; 93: 880-889
294. Smart D, Baggoley C, Head J et al. Effect of needle changing and intravenous cannula collection on blood culture contamination rates. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1164-1168
295. Sorensen GV, Rosthøj S, Wurtz M et al. The epidemiology of herpes zoster in 226 children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 993-997
296. Speyer E, Herbinet A, Vuillemin A et al. Agreement between children with cancer and their parents in reporting the child's health-related quality of life during a stay at the hospital and at home. *Child Care Health Dev* 2009; 35: 489-495
297. Srinivasan A, Gu Z, Smith T et al. Prospective detection of respiratory pathogens in symptomatic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e99-e104
298. Stokman MA, Oude Nijhuis CS, Spijkervet FK et al. The role of oral mucositis on the systemic inflammation parameter IL-8 in febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 2006; 24: 479-483
299. Straney L, Clements A, Parslow RC et al. Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care*. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 673-681
300. Strenger V, Hofer N, Rodl S et al. Age- and gender-related differences in teicoplanin levels in paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2318-2323
301. Sung L, Alibhai SM, Ethier MC et al. Discrete choice experiment produced estimates of acceptable risks of therapeutic options in cancer patients with febrile neutropenia. *J Clin Epidemiol* 2012; 65: 627-634
302. Sung L, Dupuis LL, Bliss B et al. Randomized controlled trial of once- versus thrice-daily tobramycin in febrile neutropenic children undergoing stem cell transplantation. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1869-1877
303. Sung L, Feldman BM, Schwamborn G et al. Inpatient versus outpatient management of low-risk pediatric febrile neutropenia: measuring parents' and healthcare professionals' preferences. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3922-3929
304. Sung L, Manji A, Beyene J et al. Fluoroquinolones in children with fever and neutropenia: a systematic review of prospective trials. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 31: 431-435
305. Sung L, Phillips R, Lehrnbecher T. Time for paediatric febrile neutropenia guidelines - children are not little adults. *Eur J Cancer* 2011; 47: 811-813
306. Suryadevara M, Steidl KE, Probst LA et al. Inappropriate vancomycin therapeutic drug monitoring in hospitalized pediatric patients increases pediatric trauma and hospital costs. The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG 2012; 17: 159-165
307. Tai E, Richardson LC, Townsend J et al. Clostridium difficile infection among children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 610-612
308. Tamburro RF, Barfield RC, Shaffer ML et al. Changes in outcomes (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 270-277
309. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25: 245-260
310. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 450-470
311. Tamma PD, Girdwood SC, Gopaul R et al. The use of cefepime for treating AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 781-788
312. Tamma PD, Han JH, Rock C et al. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum beta-Lactamase Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015, DOI: 10.1093/cid/civ003
313. Tamma PD, Turnbull AE, Harris AD et al. Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 903-910
314. Tan BH, Low JG, Chlebicka NL et al. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e350-356
315. te Poele EM, Tissing WJ, Kamps WA et al. Risk assessment in fever and neutropenia in children with cancer: What did we learn? *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 72: 45-55
316. Teuffel O, Amir E, Alibhai SM et al. Cost-effectiveness of outpatient management for febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatrics* 2011; 127: e279-286
317. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM et al. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 2358-2365

318. Teuffel O, Sung L. Advances in management of low-risk febrile neutropenia. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 40-45
319. Traunmüller F, Steinort D, Gattringer R et al. Fosfomycin intravenös. *Chemotherapie Journal* 2011; 20: 9-17
320. Tschiedel E, Steinmann J, Buer J et al. Results and relevance of molecular detection of pathogens by SeptiFast--a retrospective analysis in 75 critically ill children. *Klin Padiatr* 2012; 224: 12-16
321. Vaiman M, Lazarovitch T, Heller L et al. Ecthyma gangrenosum and ecthyma-like lesions: review article. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 633-639
322. van der Elst KC, Pereboom M, van den Heuvel ER et al. Insufficient fluconazole exposure in pediatric cancer patients and the need for therapeutic drug monitoring in critically ill children. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1527-1533
323. van Vliet MJ, Harmsen HJ, de Bont ES et al. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. *PLoS Pathog* 2010; 6: e1000879
324. van Vliet MJ, Tissing WJ, Dun CA et al. Chemotherapy treatment in pediatric patients with acute myeloid leukemia receiving antimicrobial prophylaxis leads to a relative increase of colonization with potentially pathogenic bacteria in the gut. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 262-270
325. 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: e242-253
326. Wacker P, Halperin DS, Wyss M et al. Early hospital discharge of children with fever and neutropenia: a prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 208-211
327. Wald ER, Applegate KE, Bordley C et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013; 132: e262-280
328. Walsh T, White M, Seibel N. Efficacy of early empirical fluconazole therapy in febrile neutropenic patients : Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre trial. . 1996; In Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; American Society for Microbiology (1996)
329. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 764-771
330. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-1402
331. Washer LL, Chenoweth C, Kim HW et al. Blood culture contamination: a randomized trial evaluating the comparative effectiveness of 3 skin antiseptic interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 15-21
332. Weichert S, Simon A, von Müller L et al. Clostridium-difficile-assoziierte Infektionen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 2015; 163: 427-436
333. Wiegering V, Schick J, Beer M et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients - a single centre 6-years analysis. *BMC Pediatr* 2011; 11: 31
334. Wolf J, Curtis N, Worth LJ et al. Central Line-associated Bloodstream Infection in Children: An Update on Treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 905-910
335. Wolf J, Shenep JL, Clifford V et al. Ethanol lock therapy in pediatric hematology and oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 18-25
336. Yildirim I, Aytac S, Ceyhan M et al. Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus carbapenem monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in childhood hematological malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25: 291-299
337. Yunus S, Pieper S, Kolve H et al. Azole-based chemoprophylaxis of invasive fungal infections in paediatric patients with acute leukaemia: an internal audit. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 815-820
338. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics* 2005; 115: 942-949
339. Zhao W, Zhang D, Fakhoury M et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Children with Malignant Hematological Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 3191-3199
340. Zhen C, Xia Z, Ya Jun Z et al. Accuracy of infrared tympanic thermometry used in the diagnosis of Fever in children: a systematic review and meta-analysis. *Clin Pediatr (Phila)* 2015; 54: 114-126
341. Zinter MS, DuBois SG, Spicer A et al. Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1536-1544