



AWMF-Register Nr.	024/025	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode

Arbeitsgruppe:

Dr. Axel Bosk, Speyer (DSG, GNPI)
 Prof. Dr. Andreas Groll, Münster (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V)
 PD Dr. Markus Hufnagel, Freiburg (DGPI)
 Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt (GPOH)
 Prof. Dr. Johannes Pöschl, Heidelberg (DGKJ, DIVI)
 Prof. Dr. Arne Simon, Homburg/Saar (DGPI)
 Prof. Dr. Constanze Wendt, Heidelberg

Inhaltsverzeichnis

1.	Definition und Ätiologie	2
2.	Diagnose der Sepsis	3
2.1.	Diagnostisches Vorgehen zur Sicherung einer Infektion	4
2.1.1.	Blutkulturen	4
2.1.2.	PCR	5
2.2.	Diagnostische Serum- und Blutmarker	6
2.3.	Genetische Marker	6
2.4.	Diagnostisches Vorgehen zur Sicherung eines Kreislaufversagens	6
2.4.1.	Mikrozirkulation	6
3.	Therapie der Sepsis	7
3.1.	Kausale Therapieansätze	7
3.1.1.	Antibiotika	7
3.1.1.1.	Allgemeine Prinzipien	7
3.1.1.2.	Anamnese	8
3.1.1.3.	Geeignete Antibiotika	9
3.1.1.4.	Geeignete Antimykotika	10
3.1.1.5.	Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, Drug Monitoring	10
3.1.1.6.	Re-Evaluation	12
3.1.1.7.	Therapiedauer	13
3.1.1.8.	Therapieauswahl	13
3.1.1.9.	Dosisempfehlungen	14
3.1.2.	Immunstimulation und –modulation	15
3.1.3.	Immunglobuline	15
3.2.	Adjuvante Therapieansätze	16
3.2.1.	Glucocorticosteroide	16
3.2.2.	Protein C Konzentrat	16
3.2.3.	Glucose-Kontrolle und Insulintherapie	17
3.2.4.	Ernährung (nutritional support und immunonutrition)	17
3.2.5.	Andere Ansätze der adjuvanten Therapie	18
4.	Adjunktive Therapie	18
4.1.	Kreislauftherapie	18
4.1.1.	Flüssigkeitsregime	18
4.1.2.	Katecholamine	19
	Algorithmus septischer Schock	21
5.	Prävention der Sepsis	23
5.1.	Hände- und Hautdesinfektion	23

5.2.	Prophylaktische Antibiotika und Antimykotika	23
5.2.1.	Taurolidin-Block	24
5.2.2.	Äthanol-Block	24
5.3.	Auswahl des zentralen Zugangswegs, ZVK-Pflege und –Wechsel	24
5.4.	Surveillance-Programme	25
5.5.	Impfungen	25
6.	Referenzen	26
7.	Verfahren zur Konsensbildung	41

1. Definition und Ätiologie

Sepsis ist ein klinisches Syndrom, charakterisiert durch eine multisystemische Reaktion auf einen mikrobiologisch-pathogenen Angriff auf den Organismus, bei dem biochemische, intra- und interzelluläre sowie zwischen Organsystemen stattfindende Interaktionen entstehen. Ein entscheidender Mechanismus dabei ist die Inflammation. Dieser primäre Schutzmechanismus kann durch eine Dysbalance von proinflammatorischen Komponenten und ihren Antagonisten zur weiteren Schädigung des Organismus führen.

Die Angaben zur Mortalität der schweren Sepsis im Kindesalter in den Industriestaaten mit hoher medizinischer Versorgung variieren zwischen 2,5 und 17,5%^{1 2 3 4}. Untersuchungen an einer sehr großen Zahl stationär behandelter Kinder in 7 US-Staaten konnte eine signifikante Zunahme der Prävalenz der schweren Sepsis bei Kindern von 1995 bis 2005 belegen⁵.

Die Sepsis zeichnet sich durch eine komplexe Reaktion eines gesamten Organismus auf eine Infektion durch Organismen wie Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten und/oder deren jeweilige Toxine aus. Wesentlicher Bestandteil einer solchen Reaktion ist ein SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome).

Inzwischen gibt es zahlreiche Forschungsansätze und Studien zur Genetik der Sepsis auch speziell bei Kindern. Dabei sind etliche Marker für Entstehung, Verlauf und Prognose beschrieben worden^{6 7 8 9}, die mit den Sepsis-eigenen Pathomechanismen der multisystemischen Reaktion assoziiert sind. Derzeit lassen sich aber hieraus noch keine klinisch relevanten Empfehlungen ableiten.

2. Diagnose der Sepsis

Es existiert kein einzelner Messparameter, der die Diagnose einer Sepsis zulässt. Seit der Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine 1991 gilt als Voraussetzung der Nachweis eines SIRS und das (nachweislich oder stark zu vermutende) Vorhandensein einer Infektion¹⁰. Allerdings ergeben sich dabei je nach Strenge der Auslegung der Kriterien unterschiedliche Inzidenzen¹¹.

In Anlehnung an die S2k-LL für die Sepsis bei Erwachsenen¹² und die Definitionen der International pediatric sepsis consensus conference¹³ wird empfohlen, die in Tab. 1-4 aufgeführten Kriterien für die Diagnose der Sepsis zu verwenden. Im Kindesalter werden für die Diagnose SIRS oder Sepsis mindestens 2 der 4 Kriterien gefordert, wobei eines der Kriterien die abnormale Körpertemperatur oder die pathologische Leukozytenzahl sein muss. Tatsächlich haben nicht alle pädiatrischen Patienten, die die Kriterien eines SIRS erfüllen, letztendlich eine Sepsis. Dieses Problem der Spezifität wird bei den Definitionen bewusst in Kauf genommen, um frühzeitig eine Sepsis differenzialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen.

Bei pädiatrisch-onkologischen Patienten treten in der Mehrzahl schwere Blutstrominfektionen (SIRS, SIRS mit Organkomplikationen) bei Patienten auf, die eine Granulozytopenie haben ($\leq 0.5 \times 10^9/L$ oder Leukozytenzahl $\leq 1000/\mu l$ und kein Differentialblutbild verfügbar). Insofern ist die Leukozytopenie als Parameter der SIRS bei pädiatrisch-onkologischen Patienten nicht uneingeschränkt anwendbar^{14 15}.

In Abhängigkeit des Alters ergeben sich unterschiedliche Normgrenzen.

Dabei definiert sich die **schwere Sepsis** als Sepsis mit mindestens 1 Organversagen.

Tabelle 1: Definition von SIRS (infektiös und nicht-infektiös; DRG-Ziffern R65.0, R65.1, R65.2, R65.3, R65.9)				
Kriterium	Mögliche zutreffende Befunde (ODER)			UND
Temperatur (T)	> 38,5 °C	< 36,0°C		Messung rektal, oral, ösophageal, intravasculär oder intravesikal
Herzfrequenz (HF)	> 2 SD über Altersnorm oder Bradycardie (< 1 Jahr) (→ Tabelle 4) für > 0,5 h Dauer	> 2 SD unter Altersnorm (→ Tabelle 4) für > 0,5 h Dauer		nicht bedingt durch: Stimulation, Schmerz, Herzerkrankung, Medikamente, Vagusstimulation
Atemfrequenz (AF)	> 2 SD über Altersnorm (→ Tabelle 4)		Beatmung aus akutem Anlass, auch noninvasiv	nicht bedingt durch: neuromuskuläre Erkrankung, Allgemeinnarkose
Leukozyten (WBC)	über Altersnorm	unter Altersnorm (ohne Chemotherapie)	>10% unreife Neutrophile	keine Stimulation durch G-CSF o. ä.

Tab. 1: Kriterien für das Vorliegen eines SIRS bei Kindern jenseits der Neonatalperiode

Tabelle 2: Definition der Infektion (im DRG-System: SIRS infektiösen Ursprungs; R65.0 oder R65.1)		
Kriterium	Mögliche zutreffende Befunde (ODER)	UND
Klinik	Zeichen für stark zu vermutende Infektion wie beispielsweise Purpura fulminans, Meningismus, perforiertes Organ, sichtbarer Abszess, Petechien	Alter <1 Jahr: mind. 1 Blutkultur Alter ≥ 1 Jahr: Idealerweise mehrere Blutkulturen an unterschiedlichen Orten (immer aerob / evtl. anaerob) sollen unmittelbar entnommen * sein.
Radiologie	auf eine Infektion hochverdächtige Befunde (z.B. Pneumonie im Röntgen-Thorax)	
Labor Mikrobiologie	auf eine Infektion hochverdächtige Befunde (z.B. Leukozytose in ansonsten steriler Körperflüssigkeit wie Liquor, Erguss o.ä.) mikrobiologischer Nachweis von Erregern in ansonsten sterilen Körperflüssigkeiten oder an Implantaten	

Tab. 2: Definition der Infektion

* Die entnommenen Blutkulturen müssen nicht zwangsläufig positiv sein

Tabelle 3: Definition von SIRS mit Organkomplikation (R65.1 oder R65.3)					
Kriterium	Mögliche zutreffende Befunde (ODER)				UND
Herz-Kreislauf	Mittlerer Blutdruck (MAD) < 5. Perzentile der Altersnorm ¹⁶ (bezogen auf 50er Größenperzentile)	Systolischer Blutdruck < 5. Perzentile der Altersnorm ¹⁶ (bezogen auf 50er Größenperzentile)	Katecholaminbedarf	Zwei Kriterien: ▪ BE < - 5 mmol/L ▪ Laktat (ungestaut) > 4 mmol/L (> 36 mg/dl) ▪ Oligurie < 1 ml/kg/h ▪ Kapillarfüllungszeit > 2 Sek. (Körperstamm)	Trotz ≥ 40 mL/kg Volumengabe nicht alleine bedingt durch zyanotisches Vitium und/oder chronische Lungenerkrankung (Bsp. Cystische Fibrose, BPD, Asthma...) ohne vorbestehendes Anfallsleiden
Atmung	(PaO ₂ /FiO ₂ < 300)			nichtelektive Beatmung	
Nervensystem	Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 11			Krampfanfall	
Blut	Thrombozyten < 100/nl	Thrombozyten 50 % gegenüber 3-Tage-Maximum vermindert		INR > 2	
Niere	Kreatinin > 2 x Altersnorm		Kreatinin > 2 x Ausgangswert		
Leber	Bilirubin (ges.) ≥ 4 mg/dl		ALT (GPT) > 2 x Altersnorm		

Tab. 3: Definition des Organversagens

Tabelle 4: Richtwerte Vital- und Laborparameter im Kindes- und Jugendalter mit Bezug zur SIRS-/Sepsis-Definition							
Altersgruppe	Definition	Hypotension (RR systol.)	Bradykardie [min ⁻¹ / bpm]	Tachykardie [min ⁻¹ / bpm]	Tachypnoe ¹⁷ [min ⁻¹]	Leukopenie [WBC/nL]	Leukozytose [WBC/nL]
Säugling	29 d bis <1 Jahr	<65 mmHg	<90	>180	>50	<5,0	>17,5
Kleinkinder	1 bis <6 Jahre	<75 mmHg	N.D.	>140	>40	<6,0	>15,5
Schulkinder	6 bis <12 Jahre	<83 mmHg	N.D.	>130	>20	<4,5	>13,5
Jugendliche	12 bis <18 Jahre	<90 mmHg	N.D.	>110	>20	<4,5	>11,0

Tab. 4: Definition altersabhängiger Normwerte^{13 18}

2.1 Diagnostisches Vorgehen zur Sicherung einer Infektion

2.1.1 Blutkulturen

Es wird empfohlen, das genaue Vorgehen der Blutkulturdiagnostik von den behandelnden Ärzten in Absprache mit dem diagnostisch-mikrobiologischen Labor in einer schriftlichen internen Dienstanweisung zu definieren und verbindlich festzulegen.

- Bei klinischem Verdacht auf eine Sepsis bzw. bei Vorhandensein von mehreren der o. g. SIRS-Kriterien (Tab. 1) oder Infektionskriterien (Tab. 2) soll mindestens eine, idealerweise mindestens 2 Blutkultur(en) an unterschiedlichen Entnahmestellen abgenommen werden^{19 20 21 22}.
- Die Anzahl der entnommenen Blutkulturen kann signifikant das Risiko eines falsch positiven Wachstums senken²³.
- Das Blutvolumen pro Blutkultur soll so groß wie klinisch vertretbar sein, aber mindestens je 1 ml (bei größeren Kindern auch 3 - 10 ml) umfassen^{24 25 26 27 28 29}. In Abhängigkeit vom entnommenen Probenvolumen erhöht sich die Trefferquote signifikant^{30 31}, allerdings nicht proportional³².
- Die Menge des Blutkultur-Mediums soll der Blutmenge angepasst sein, so dass Verdünnungen über 1:20 vermieden werden^{33 34}.
- Hierfür sollen geeignete Systeme verwendet werden^{35 36}.

- Der Entnahme der Blutkultur soll stets eine Antisepsis der Haut vorausgehen^{37 38}.

Ein signifikanter Vorteil von Polyvidon-Jod-haltigen vs. alkoholhaltigen Hautdesinfektionslösungen konnte in einer Metaanalyse nicht belegt werden³⁹. Die Kombination von einem Alkohol-basierten Antiseptikum mit Octenidin ist möglicherweise von Vorteil (weniger Kontaminationen). Insofern die Entnahmestelle nicht sichtbar verschmutzt ist, ist ein Absprühen der Entnahmestelle genauso effektiv wie eine Wischantisepsis mit einem sterilen, getränkten Tupfer. Die Einwirkzeit muss unbedingt beachtet werden, in der Regel beträgt sie 2 x 30sec.

- Die Verwendung von sterilen Handschuhen bei der Punktion kann das Kontaminationsrisiko senken^{40 41}.

Das Tragen von sterilen Handschuhen konnte die Kontamination von Blutkulturmedien in zwei randomisierten Studien senken. Allerdings wurden in beiden Studien keine Kinder eingeschlossen, und in einer davon waren auch weitere Maßnahmen zur Senkung der Kontaminationsfrequenz beteiligt.

Bei der Entnahmetechnik ist es unerheblich, ob für das Beimpfen der Kulturflasche(n) jeweils eine neue Nadel oder die zur Punktion benutzte verwendet wird⁴². Nadelfreie Konnektionsventile am ZVK sollten vor Abnahme der Blutkultur entfernt werden^{43 44}. Der für die Abnahme von Blutkulturen aus dem ZVK genutzte Dreiweghahn (oder der Katheterhub) sollte mit einem alkohol-basierten Antiseptikum desinfiziert werden.

- Der negative prädiktive Wert einer Blutkultur aus dem ZVK zum Ausschluss einer vom ZVK ausgehenden Infektion ist hoch, aber: bei einer positiven Blutkultur aus dem ZVK handelt es sich häufig um eine Kontamination. Dies ist bei der klinischen Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.
- Bei Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters sollte mindestens eine Blutkultur aus diesem abgenommen werden. Zuvor soll eine Desinfektion des Katheterhubs durchgeführt werden^{45 46 47}.
- Die sofortige Inkubation entnommener Blutkulturen auch außerhalb von Labor-Öffnungszeiten kann den Zeitraum bis zur Detektion eines Bakterienwachstums signifikant verkürzen, ohne jedoch Einfluss auf Morbidität oder Mortalität zu nehmen⁴⁸.

Mit dem zuständigen Labor sollte abgesprochen werden, ob außerhalb der Annahmezeiten eine Inkubation von Blutkulturflaschen in einem Brutschrank auf der Station erfolgen soll oder ob die beschickten Blutkulturflaschen bei Raumtemperatur aufbewahrt werden sollen. Eine Vorinkubation der Blutkulturflaschen, die nicht direkt nach der Abnahme in einem mikrobiologischen Labor weiterverarbeitet werden, sollte bei Raumtemperatur erfolgen, um ein Überwuchern einer Bakterienspezies zu verhindern.

- Anaerob zu bebrütende Medien sollten nur bei speziellen Indikationen mit Verdacht auf anaerobe Beteiligung beimpft werden, da Sepsis durch Anaerobier bei Kindern selten ist^{49 50}.

Eine Beteiligung anaerober Mikroorganismen kann vermutet werden bei schwerer Mukositis, chronischer Sinusitis, Aspirationspneumonie, Anzeichen für einen abdominalen Infektionsfokus, sakraler oder perianaler Zellulitis, Abszess (vor allem im Mund- und Zahnbereich), Ulcerationen oder humanen Bisswunden.

2.1.2 PCR

- Die Erreger-Identifizierung durch die Polymerase-Kettenreaktion kann eine zusätzliche oder alternative Möglichkeit der Erregeridentifizierung darstellen. Insbesondere die sog. Multiplex-PCR kann bei Kindern eine deutlich raschere sowie zuverlässigere Detektion von Bakterien in der Blutbahn ermöglichen^{51 52 53 54}. Allerdings entfällt dabei die Option eines Resistogramms, die zu entnehmende Blutmenge ist größer, und es können falsch positive Ergebnisse resultieren⁵⁵.

Bei Erwachsenen zeigte sich allerdings eine zuverlässigere Identifizierung durch die Blutkultur⁵⁶. Eine vergleichbare, noch nicht in der klinischen Routine hinreichend erprobte Methode ist die Untersuchung von Blut oder anderem Material mittels Peptid-Nukleinsäure-Fluorescent-in-situ-Hybridisierung (PNA-FISH) mit einer hohen Detektionsrate für *Candida* spezie sowie grampositiven und gramnegativen Bakterien⁵⁷. Eine abschließende Bewertung des routinemäßigen Einsatzes ist noch nicht möglich.

2.2 Diagnostische Serum- und Blutmarker

- Als Marker für die Diagnose eines septischen Geschehens können die Neutrophilenzahl, IL-6, IL-8, CRP und PCT dienen. Eine Kombination aus mehreren Markern ist einer Einzelbestimmung in der Sensitivität und Spezifität überlegen⁵⁸.

Potentielle neue Biomarker, wie CD64, TNF-Alpha, pro-Adrenomedullin oder sTREM-1 haben bisher den Weg in die Routinediagnostik nicht gefunden. Procalcitonin (PCT) kann im Vergleich zum CRP mit einer etwas höheren Sensitivität wie Spezifität zwischen bakterieller und viraler Infektion unterscheiden⁵⁹. Bei der Abgrenzung zur Sepsis ergibt sich für Procalcitonin im Gegensatz zu Erwachsenen⁶⁰ aber kein eindeutiger Vorteil. In einigen Studien konnte eine gleichwertige oder unterlegene Bedeutung von PCT vs. CRP in der Diagnostik einer bakteriellen Sepsis bescheinigt werden^{61 62 63}. In mehreren randomisierten Studien bei Kindern mit jeweils kleiner Fallzahl konnte andererseits die Überlegenheit von PCT gegenüber CRP im positiv wie auch negativ prädiktiven Sinne gezeigt werden^{64 65 66 67 68}.

- Die Rolle von PCT in der kindlichen Sepsis kann nicht abschließend beurteilt werden.

2.3 Genetische Marker

Diverse genetische Marker wurden im Zusammenhang mit der Entstehung von Sepsis sowie im Hinblick auf ihren diagnostischen Nutzen untersucht. Diese Marker können lediglich das Risiko, eine Sepsis zu erleiden, beschreiben, haben aber keine Bedeutung in der akuten klinischen Diagnostik.

Hierzu gehören u. a. endokrinologische Marker (z. B. Östrogen-Rezeptor α und β , IGF 1 und 2, IGFBP5, GH, Cytochrom P450 2A u.a.), Apoptose-Marker (z. B. p53, Caspase 9 u.a.), Gerinnungs-Marker (z. B. PAI 1, F V, F VII u.a.), Signal-Transmitter (z. B. Toll-like receptors) und Cytokin-Marker (z. B. Interleukin-Rezeptoren, NF κ B, TGFB u.a.). Einzelne Marker konnten als mögliche Schlüsselgene bei bestimmten Infektionen bereits identifiziert werden. So scheinen Gene, die für Inhibitoren von NF κ B kodieren, eine wichtige Rolle bei der Invasivität von Pneumokokken-Infektionen zu spielen⁶⁹. Zur Erfassung zahlreicher solcher Marker gibt es seit 2005 eine von der Europäischen Union unterstützte Multicenter-Studie, die bislang nicht abgeschlossen ist⁷⁰.

2.4 Diagnostisches Vorgehen zur Sicherung eines Kreislaufversagens

2.4.1 Mikrozirkulation

- Zur Abschätzung eines drohenden oder bereits eingetretenen Kreislaufversagens soll die Kapillarfüllungszeit festgestellt werden^{71 72 73 74 75 76 77}.

Kinder halten ihren systemischen Blutdruck trotz bereits eingetretenen Kreislaufversagens deutlich länger stabil als Erwachsene. Eines der ersten Zeichen einer Sepsis mit beginnendem Kreislaufversagen ist - insbesondere bei Kindern - die reduzierte Mikrozirkulation durch Verlagerung der Perfusion der Haut auf lebenswichtige Organe. Dabei ist die Kapillarfüllungszeit ein bedeutender und einfach zu erhebender Parameter.

- Bei einliegendem ZVK soll zur Abschätzung einer ausreichenden Gewebepfusion die Bestimmung der gemischt-venösen oder zentralvenösen Sättigung (ScvO₂) herangezogen werden.

Eine $ScvO_2 \geq 70\%$ (unter der Voraussetzung einer normalen arteriellen Sauerstoffsättigung) korreliert mit einem ausreichenden Herzzeitvolumen-Index (CI) von $\geq 3,3 \text{ l/min/m}^2$ ⁷⁸. Ein Erreichen einer $ScvO_2 \geq 70\%$ bei Kindern mit septischem Shock reduziert die Mortalität signifikant^{79 80}.

- Die Bestimmung des Serum-Laktats kann einen Hinweis auf gestörte Mikrozirkulation sowie unzureichenden Sauerstoff-Transport zum Gewebe (DO_2) geben.

Die Entstehung von Laktat aus der anaeroben Glykolyse bei unzureichendem Sauerstoffangebot (DO_2) wird von zahlreichen Autoren als Maß für einen reduzierten Kreislauf angeführt und in Sepsis-Guidelines erwähnt^{81 82 83}. Allerdings existieren keine randomisierten Studien für Erwachsene oder Kinder, die einen direkten Zusammenhang zwischen Serum-Laktat und Cardiac Index bei Sepsis untersucht haben.

3. Therapie der Sepsis

3.1 Kausale Therapieansätze

3.1.1 Antibiotika

- Der durch klinische und laborchemische Zeichen begründete Verdacht auf eine Sepsis¹³ ist ein infektiologischer Notfall, der zeitnah einer adäquaten antimikrobiellen Therapie bedarf^{84 85 86 87}. Dies sollte möglichst innerhalb von 1 Stunde nach Auftreten der ersten Symptome bzw. möglichst maximal 30 min. nach Vorstellung des Patienten in der Klinik erfolgen⁸³.
Wahrscheinlich verschlechtert jeder Zeitverlust die Prognose des Patienten (Letalität und Langzeitschäden)^{88 89}, auch wenn nicht alle Studien einen solchen Zusammenhang belegen⁹⁰.
- Blutkultur(en) sollen schnellstmöglich vor Beginn der antibiotischen Therapie abgenommen werden^{28 91}.
- Obwohl die Entnahme von Kulturen von Bedeutung ist, sollte die antibiotische Therapie hierfür keiner Verzögerung unterliegen^{92 93}.

Im Hinblick auf die Antibiotikawahl ist die nosokomial erworbene Sepsis bzw. die Sepsis bei Grunderkrankungen (in erster Linie Immunsuppression) von der ambulant erworbenen Sepsis zu unterscheiden, da das Erregerspektrum sehr unterschiedlich sein kann und „seltene“ und/oder resistente Erreger bedacht werden müssen.

- Individuelle Risikofaktoren, wie die Besiedelung mit resistenten Erregern und die lokale Resistenzstatistik aus Blutkulturen (oder auch aus Urinkulturen bei der Urosepsis) der jeweiligen Patientenpopulation, sollen berücksichtigt und interne infektiologische Leitlinien zur Sepsistherapie sollten in ein prospektives Antibiotic Stewardship Konzept eingebunden werden^{94 95 96 97}.
- Durch eine gezielte Anamnese sollen die Patienten identifiziert werden, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine Kolonisation oder Infektion mit einem multiresistenten Erreger besteht^{98 99 100}.

3.1.1.1 Wichtige **allgemeine Prinzipien** für die antimikrobielle Therapie der Sepsis sind:

- Die Therapie sollte initial stets intravenös oder - in gleichwertiger Alternative - über einen intraossären Zugang erfolgen (siehe auch unter 4.1.1).

- Initial soll (bezogen auf das Körpergewicht des Patienten) eine hohe Antibiotikadosis (nach dem Prinzip der Sättigungsdosis) gewählt werden.
- Bei allen Patienten mit septischem Schock oder einer Sepsis mit Multiorganversagen und bei Patienten mit hohem Risiko für eine Infektion durch multiresistente Infektionserreger (MRE) wird deeskalierend behandelt: zur Initialtherapie werden in den ersten 48 (-72) Stunden Antibiotika mit sehr breitem Wirkspektrum gegeben. Sobald der Patient sich stabilisiert hat und die Ergebnisse der initialen Diagnostik vorliegen, sollte eine Deeskalation erfolgen.
- Wenn eine Beteiligung des ZNS vorliegt (Meningitis, Hirnabszess) sind Medikamente mit ausreichender Liquorgängigkeit indiziert (z.B. Ceftriaxon oder Meropenem in Meningitis-Dosierung).
- Bestehen Hinweise auf einen umschriebenen Infektionsfokus, muss dieser ggf. zusätzlich zur antimikrobiellen Therapie angegangen / beseitigt werden (z.B. durch eine chirurgische Intervention bei einem Abszess, Drainage bei einem Empyem usw.)
- Gefäßkatheter oder andere Fremdmaterialien, von denen die Sepsis möglicherweise ausgeht, sollen unter Abwägung von Risiken und Nutzen möglichst zeitnah entfernt werden¹⁰¹.

3.1.1.2 In der **Anamnese** gibt es einige wichtige Informationen, die auf die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums Einfluss nehmen können:

- Wurde die Infektion ambulant erworben oder handelt es sich um eine nosokomiale Infektion?
- Das Lebensalter des Patienten bestimmt die wichtigsten zu erwartenden Erreger.
- Der Impfstatus des Patienten kann bestimmte Erreger weniger wahrscheinlich machen.
- Die Reiseanamnese kann Hinweise liefern auf Reise-assoziierte Erreger (z.B. Malaria, Typhus u.a.).
- Gibt es einen Hinweis auf den Ort der Primärinfektion vor Entwicklung einer Sepsis?
- Wurde der Patient in den letzten 6 Monaten bereits (>72 h) stationär behandelt, vor allem: hat der Patient in den letzten 6 Wochen Antibiotika per os oder i.v. erhalten, wenn ja: welche?
- Besteht eine Allergie gegen bestimmte Antibiotika, v.a. gegen Cephalosporine der Gruppe III oder IV, gegen Penicillin oder gegen Piperacillin-Tazobactam?
- Besteht eine Grunderkrankung, die selbst (oder deren Therapie) zu systemischen Infektionen durch bestimmte Erregerspezies prädisponiert (zum Beispiel funktionelle Asplenie bei Patienten mit Sichelzellanämie oder nach Milzbestrahlung; Translokationsbakteriämie bei Patienten mit heimparenteraler Ernährung usw.)?
- Gibt es anamnestic Hinweise auf eine klinisch relevante chronische Einschränkung der Leber- oder der Nierenfunktion?
- Gibt es Hinweise auf eine Kolonisation oder eine vorbestehende Infektion mit multiresistenten Infektionserregern (MRE, z.B. MRSA, VRE, MRGN); gehört der Patient zu einer Patientengruppe mit hohem Risiko für eine Kolonisation mit MRE

(z.B. aus dem Ausland zugewiesene Patienten, Patienten in ambulanter Langzeit-Behandlungspflege)?

- Nimmt der Patient bestimmte Medikamente ein, die mit antimikrobiellen Sepsistherapie interagieren könnten?

3.1.1.3 Geeignete Antibiotika:

Vor dem Hintergrund der am häufigsten in diesem klinischen Kontext in sterilen Materialien nachgewiesenen Infektionserreger^{190 98 102 103} sind folgende Antibiotika zur empirischen Sepsistherapie im Kindesalter (> 3 Monate) geeignet

1. Cefotaxim , Ceftriaxon oder Cefepim¹⁰⁰
 2. Piperacillin-Tazobactam^{99 104}
 3. Carbapeneme (z.B. Meropenem)¹⁰⁵
- Diese Betalaktam-Antibiotika sollen ggf. mit weiteren Antibiotika kombiniert werden, die einen anderen Wirkmechanismus aufweisen (z.B. mit einem Aminoglykosid oder einem Fluorchinolone). Fluorchinolone sind allerdings für die empirische Therapie im Kindesalter nicht zugelassen und nur dann indiziert, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar oder geeignet sind^{103 106 107 108}.

Die Rationale für die Kombination z.B. mit einem Aminoglykosid ist nicht der in vitro nachgewiesene Synergismus der bakteriziden Wirkung, sondern die unbedingte Notwendigkeit, dass mindestens eines der initial verabreichten Antibiotika wirksam ist („double coverage“)^{83 99 103}. Diese Überlegungen gelten nur für die empirische Initialtherapie in den ersten 48-72 Stunden. Ist aus der Blutkultur oder aus anderen vormals sterilen Materialien ein Erreger isoliert worden, wird die Antibiotikatherapie auf eine gezielte Monotherapie umgestellt⁸⁸.

In einer retrospektiven Fallanalyse mit über 800 Kindern und Jugendlichen zeigte die gezielte Kombinationstherapie bei gramnegativer Bakteriämie keinen Vorteil in Bezug auf die Mortalität. Bei den zusätzlich mit einem Aminoglykosid behandelten Patienten fanden sich häufiger Hinweise auf eine Nephrotoxizität^{101 109}. Tamma et al. betonen in der Diskussion, dass die Ergebnisse für die definitive Therapie der gramnegativen Bakteriämie gelten, nicht für die empirische Therapie. Sie empfehlen ebenfalls für die empirische Initialtherapie eine Kombinationsbehandlung.

- Besteht der begründete Verdacht auf (oder ein deutlich erhöhtes Risiko für) eine Infektion mit MRSA oder mit VRE, sollten zusätzlich Antibiotika eingesetzt werden, die gegen diese Erreger wirksam sind, wie z.B.
 - Vancomycin, Teicoplanin (MRSA)^{110 111},
 - Linezolid (MRSA, VRE)^{112 113 114 115},

Linezolid und Daptomycin haben in Deutschland bisher keine Zulassung für Kinder, und insbesondere für Daptomycin gibt es nur wenige Daten zur Verträglichkeit bei Kindern^{87 116}.

- Bei der gezielten Therapie von MRSA-Infektionen kann ggf. auch Clindamycin eine Rolle spielen (Clindamycin sensibles caMRSA Isolat). Bei den meisten Infektionen durch Methicillin-resistente koagulase-negative Staphylokokken (CoNS; cave: Kontamination der Blutkultur) kann das Glykopeptid bei Meldung der positiven Blutkultur gezielt eingesetzt werden.
- Eine empirische Therapie mit Linezolid ist Patienten mit Sepsis vorbehalten, die mit VRE kolonisiert sind¹¹⁵ oder MRSA-positiven Patienten mit Sepsis und Pneumonie^{113 114}. Die Kombination von Linezolid und Rifampicin kann nicht empfohlen werden¹¹⁷.

- Bei intraabdominellem Infektionsfokus ist keine ‚Doppelabdeckung‘ gegen anaerobe Erreger (Kombination mit Metronidazol)¹¹⁸ erforderlich, wenn die Initialtherapie aus Piperacillin-Tazobactam oder Meropenem besteht, da diese Antibiotika eine sehr breite Wirksamkeit gegen Anaerobier aufweisen. Hingegen müssen Cefotaxim, Ceftriaxon und Cefepim ggf. mit Metronidazol kombiniert werden.
- Bei Patienten mit Penicillinallergie können primär Ceftriaxon, Cefepim^{119 120} oder Carbapeneme eingesetzt werden.

3.1.1.4 geeignete Antimykotika:

- Der empirische Einsatz von Antimykotika ist bei ambulant erworbener Sepsis ansonsten gesunder Kinder praktisch nie und bei nosokomial erworbener Sepsis nur sehr selten indiziert. Dabei handelt es sich um Patienten mit
 1. hochgradiger Immunsuppression (eigener Standard für onkologische Patienten);
 2. sekundärer Sepsis, z.B. ausgehend von einem intraabdominellen Infektionsfokus (rezidivierende Nahtdehiszenz, nekrotisierende Pankreatitis) mit langer antibiotischer Vorbehandlung.
- Die empirische antimykotischen Therapie bei Sepsis richtet sich primär gegen *Candida* spp. (1. Wahl in der empirischen Therapie → Echinocandine (z. B. Caspofungin, Micafungin)^{121 122 123 124 125 126}; bei granulozytopenischen Patienten ggf. auch liposomales Amphotericin B¹²⁷. Nach Erhalt der mikrobiologischen Befunde soll je nach *Candida* Spezies und in-vitro-Empfindlichkeit ein Wechsel auf Fluconazol geprüft werden¹²⁸.

3.1.1.5 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, Drug Monitoring

Betalaktam-Antibiotika

- Zum Erzielen der bakteriziden Wirkung von Betalaktam-Antibiotika soll eine möglichst große Zeitspanne erreicht werden, in der die Konzentration am Zielort über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) liegt.

Werden die oben und in den Tabellen unter 3.1.1.8 sowie 3.1.1.9 aufgeführten Antibiotika in hoher Einzeldosis dreimal täglich intravenös verabreicht, wird der pharmakodynamisch angestrebte Konzentrationsverlauf in der Regel erreicht. Deutlich verlängerte Applikationsintervalle (z.B. über 3h) oder Dauerinfusionen können in bestimmten Einzelfällen von Nutzen sein, gehören jedoch nicht zum Standard der Sepsistherapie im Kindesalter^{129 130 131}. Betalaktam-Antibiotika wie z.B. Penicilline werden meist durch tubuläre Sekretion vorwiegend renal eliminiert.

Spezielle Hinweise zum Piperacillin:

Bei lebensbedrohlichen Infektionen mit gramnegativen Erregern (v.a. *P. aeruginosa*) mit einer in vitro MHK nahe 16 mg/L, ist eine prolongierte Verabreichung einer hohen Tagesdosis (z.B. 400 mg/kg/Tag bezogen auf den Piperacillin-Anteil in 4 Einzelgaben jeweils infundiert über 3 Stunden oder als 24h Dauerinfusion) wahrscheinlich die beste Methode, eine ausreichend lange Exposition im Zielbereich über der MHK zu erreichen^{99 132 133}.

Aminoglykoside

- Zum Erzielen der bakteriziden Wirkung von Aminoglykosiden soll die Spitzenkonzentration (maximale Konzentration nach Gabe) möglichst hoch liegen

(idealerweise um den Faktor 10 über der MHK), so dass Aminoglykoside einmal täglich über 30 min verabreicht werden¹³⁴. Bei Kindern mit Sepsis ist auf jeden Fall ein Drug Monitoring von Aminoglykosiden erforderlich.

Dabei wird der Spitzenspiegel (1 h nach Gabe) und der Talspiegel (8 bis 10 Stunden nach Gabe) untersucht^{135 136}. Der Spitzenspiegel zeigt an, ob die Dosis hoch genug gewählt wurde und sollte bei Gentamicin und Tobramycin zwischen 10 und 20 mg/L liegen. Patienten mit Sepsis ohne akutes Nierenversagen zeigen mitunter eine gesteigerte renale Elimination, d.h. eine beschleunigte Clearance des Aminoglykosids mit niedrigerem Spitzenspiegel¹³⁷. Hingegen soll der Talspiegel (abgenommen 8-10 Stunden nach Einmalgabe) Patienten mit verlangsamer Elimination und erhöhtem Risiko für oto- oder nephrotoxische Nebenwirkungen identifizieren^{138 139}. Bei Gentamicin und Tobramycin soll er < 2 mg/L und bei Amikacin < 5 mg/L liegen. Talspiegel, die erst unmittelbar vor der nächsten Gabe (also nach 23 Stunden) abgenommen werden, zeigen nur die späte Phase der Elimination und sind daher auch im Hinblick auf die Toxizität nicht aussagekräftig. Regelmäßige Kontrollen des Serum-Kreatinins sind erforderlich, weil bei erhöhtem Kreatinin das Intervall zwischen zwei Aminoglykosidgaben verlängert werden oder auf Aminoglykoside ganz verzichtet werden muss.

- Zur Reduktion der Toxizität von Aminoglykosiden sollte ihr Einsatz auf die frühe Phase der Infektion (3 bis max. 5 Tage) begrenzt werden.

Aminoglykoside vermindern über verschiedene Mechanismen die GFR¹⁴⁰, was zu einem Anstieg des Kreatinins führen kann. Ihre Nephrotoxizität ist jedoch primär eine Tubulotoxizität durch Internalisierung in und Schädigung von proximalen Tubuluszellen mit konsekutivem Verlust von Elektrolyten, Bikarbonat und Eiweiß (Albumin, beta-2- und alpha-1-Mikroglobulin). Die tubulotoxischen Effekte können den vorübergehenden Anstieg des Kreatinins überdauern. Das Risiko der Nephrotoxizität wird durch den Einsatz anderer nephrotoxischer Medikamente (z.B. Vancomycin; Vorbehandlung mit Platinderivaten, Furosemid) erhöht. Die für Erwachsene entwickelten Nomogramme zur Dosisanpassung des Gentamicins in Abhängigkeit vom Talspiegel (z.B. das Hartford-Nomogramm)¹⁴¹ sind für Kinder und Jugendliche nicht ausreichend evaluiert.

Glykopeptide: Vancomycin

- Bei Vancomycin werden zur gezielten Therapie von schweren Infektionen durch MRSA Messungen des Talspiegels empfohlen¹⁴².

Weder die Kreatininwerte im Serum noch die nach der Schwarz-Formel errechnete Kreatinin-Clearance¹⁴³ zeigen eine gute Korrelation zum Talspiegel des Vancomycins, wenn das Kreatinin im altersentsprechenden Normbereich liegt^{144 145}. Aus pharmakodynamischen Erwägungen wird bei Erwachsenen mit schweren Infektionen durch MRSA ein Vancomycin-Talspiegel zwischen 15 und 20 mg/L bzw. eine AUC₂₄:MHK Ratio $\geq 400 \text{ mg} \times \text{h/L}$ angestrebt^{146 147 148}. Anlass hierfür ist ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen bei einer Infektion durch MRSA-Isolate mit erhöhter Vancomycin MHK (> 1mg/L)^{149 150 151 152}. Die Gabe von 40 mg/kg/Tag (Vancomycin) ist bei Kindern vor diesem Hintergrund in den meisten Fällen nicht ausreichend¹⁵³, weshalb bei schweren Infektionen durch MRSA 3 x tgl. 20 mg/kg oder 2 x tgl. 30 mg/kg empfohlen werden^{149 154 155 156}. Diese Dosis (60 mg/kg/Tag) wurde früher nur zur Therapie der Meningitis empfohlen¹⁵⁷. Bei stark adipösen Patienten (>140% des Sollgewichts) besteht bei Berechnung der Dosis nach kg Körpergewicht das Risiko einer Vancomycin-Überdosierung^{158 159 160}. Die Gabe einer initialen Sättigungsdosis von 30 mg/kg über 2 h (gefolgt von 3 x 20 mg/kg/Tag) bringt keinen höheren Anteil an Patienten mit Talspiegeln im Bereich der genannten Vorgabe (> 15 mg/L) vor der zweiten oder dritten Vancomycin-Gabe¹⁵⁵.

Trotz der höheren Dosierung werden bei Kindern die genannten therapeutischen Vorgaben auch mit hohen Vancomycin-Dosen (von bis zu 80 mg/kg/Tag) oft nicht erreicht; dies gilt vor allem für Kinder mit einem Lebensalter zwischen 2 und 5 Jahren^{155 161 162}. Von einigen Autoren wurde daher die klinische Relevanz dieser für Erwachsene festgelegten Vorgaben hinterfragt^{156 163}. Bei dreimal täglicher Gabe von 20 mg/kg korrelierte eine AUC von ca. 400 mg x h/L bei Le et al. 2013 mit einem Talspiegel von 9 mg/L¹⁶⁴. Zu den gleichen Ergebnissen kamen Demirjian et al. 2013¹⁵⁴. Wird das Vancomycin nur alle 12 h gegeben, fallen die Talspiegel bei gleicher AUC noch niedriger aus¹⁶³. Sinnvoll erscheint demnach, bei Kindern (mit 3 Vancomycin-Gaben pro Tag) einen Talspiegel vor der dritten Gabe zwischen 5 und 10 mg/L anzustreben.

Methodisch hochwertige Studien (RCT) zur Nephrotoxizität des Vancomycins bei kritisch kranken Kindern liegen nicht vor¹⁶⁵. Die Nephrotoxizität des Vancomycins kann dosislimitierend sein¹⁵⁵, wobei in einer kürzlich publizierten Studie mit pädiatrischen Intensivpatienten weniger der Talspiegel, sondern – neben anderen intensivmedizinischen Einflüssen – die Dauer der Vancomycin-Therapie ausschlaggebend für die Nephrotoxizität war¹⁶⁶. Hingegen fanden McKamy et al. eine signifikant höhere Rate von (früher)

Nephrotoxizität bei Talspiegeln im Bereich der oben genannten therapeutischen Vorgabe (28% vs. 7,3%; Quotenverhältnis 3,27). Einen noch stärkeren Einfluss hatte allerdings die Intensivtherapie inklusive Furosemid (Quotenverhältnis 9,45)¹⁶⁷. Letztendlich erholten sich die Kreatininwerte bei nahezu allen Patienten, keiner musste dialysiert werden, und das Vancomycin wurde in keinem Fall wegen des Kreatinin-Anstieges abgesetzt.

- Wegen der unerwünschten Wirkung eines Red Man Syndroms^{168 169 170} soll die Infusionsdauer des Vancomycins mindestens eine Stunde betragen^{171 172 173}.

Glykopeptide: Teicoplanin

- Eine Möglichkeit, den Problemen mit der korrekten Dosisfindung, dem Drug Monitoring und der Dosisanpassung bei erhöhtem Kreatinin beim Vancomycin auszuweichen, ist der Einsatz von Teicoplanin.

Teicoplanin ist in den U.S.A. und vielen anderen Ländern nicht erhältlich¹⁷⁴, weshalb die Datenlage zur Pharmakokinetik deutlich limitierter ist als beim Vancomycin^{111 175 176 177}. Teicoplanin wird im Plasma zu 90% an Albumin gebunden und nahezu vollständig unverändert renal eliminiert¹⁷⁸. Auch beim Teicoplanin ist die systemische Exposition (AUC:MHK Ratio) der entscheidende pharmakokinetisch-pharmakodynamische Parameter, nicht die Spitzenkonzentration und auch nicht die Zeitspanne C>MHK¹⁷⁹. Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Teicoplanin MHK von MRSA, den Teicoplanin-Talspiegeln und dem Ausgang von Bakteriämien bei mit Teicoplanin behandelten Patienten herstellen, gibt es bislang nur für Erwachsene^{180 181}.

Sehr selten werden Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Teicoplanin gefunden; meist ist ihr Nachweis mit nosokomialen Übertragungen eines endemischem CoNS Klons assoziiert, besonders häufig handelt es sich um *S. haemolyticus*^{182 183 184}. Der vermehrte Einsatz von Glykopeptiden selektiert solche Klone¹⁸⁵. Ein Red Man Syndrom kommt beim Teicoplanin deutlich seltener vor als beim Vancomycin, weshalb das Teicoplanin über 30 min verabreicht werden kann^{171 186 187}.

- Teicoplanin ist nicht in gleichem Maße nephrotoxisch und ototoxisch wie Vancomycin, so dass es auch bei moderat eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden kann¹⁷³ (Dosisanpassung an die Nierenfunktion siehe Fachinformation).

Bei Kindern mit lebensbedrohlichen Infektionen sollte - abweichend von der Standarddosierung (Tag 1: 3 x 10 mg/kg im Abstand von 12 h, ab Tag 2: 10 mg/kg/Tag; maximale Einzeldosis 400 mg)¹⁸⁸ - auch an Tag 2 und 3 eine Tagesdosis (Einmalgabe) von 15 mg/kg (maximal 800 mg/Tag) gegeben werden^{111 189}. Nicht erforderlich zu sein scheint eine erhöhte Dosis bei Kindern in den ersten 12 Lebensmonaten, weil die im Vergleich zu älteren Kindern eine verminderte Clearance zeigen¹¹¹.

- Wenn nach 72 h die Ergebnisse der initialen mikrobiologischen Diagnostik vorliegen, sollte über eine Fortsetzung der empirischen Therapie mit einem Glykopeptid neu entschieden werden.

3.1.1.6 Re-Evaluation

- Das initial empirisch gewählte Regime der antimikrobiellen Therapie soll in Abhängigkeit von Klinik und den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik im weiteren Verlauf einer systematischen Prüfung unterzogen werden. Dies ist im Allgemeinen nach 48 bis 72 Stunden der Fall.

Zu diesem Zeitpunkt ist die Einbeziehung eines Mikrobiologen und eines pädiatrischen Infektiologen besonders sinnvoll („back-end“ Konzept des Antibiotic Stewardship).

- In vielen Fällen sollte zu diesem Zeitpunkt eine systematische Deeskalation der Therapie erfolgen, z.B.

1. die Umstellung von einer initialen Kombinationstherapie mit breitem Wirkspektrum auf eine gezielte Monotherapie mit schmalereem Wirkspektrum, wenn ein Erreger in der Blutkultur gefunden wurde und die in vitro Sensitivität des Erregers bekannt ist^{101 109}.
2. das Absetzen des Aminoglykosids
3. das Absetzen von Reserveantibiotika, die vorwiegend gegen MRE eingesetzt werden (z.B. Glykopeptide, Carbapeneme).

Selbstverständnis ist nicht der Befund der Blutkultur allein ausschlaggebend, sondern der klinische, laborchemische und ggf. auch in der Bildgebung untersuchte Verlauf des individuellen Patienten.

- Bei der notwendigen Umstellung der Antibiotikatherapie bei Patienten mit negativer Blutkultur, die auf die initiale Therapie nicht ausreichend angesprochen haben, kann eine Rücksprache mit einem klinischen Mikrobiologen und pädiatrischen Infektiologen hilfreich sein.

Patienten, die initial mit einem Cephalosporin behandelt wurden, können auf Piperacillin-Tazobactam oder auf ein Carbapenem umgestellt werden. Die empirische Umstellung von Piperacillin-Tazobactam auf Ceftriaxon ist hingegen wegen des breiteren Wirkspektrums beim Piperacillin-Tazobactam wenig sinnvoll.

- Patienten mit einer durch einen Methicillin-sensiblen *S. aureus*-Stamm (MSSA) verursachten Sepsis sollten nicht mit Glykopeptiden (Vancomycin oder Teicoplanin), sondern mit Flucloxacillin behandelt werden.
- Die Kombination mit Rifampicin^{190 191 192} oder Fosfomycin^{193 194} kann erwogen werden. Studien zu einem besseren Behandlungsergebnis unter der Kombinationstherapie liegen für Kinder jedoch nicht vor.

3.1.1.7 Therapiedauer

Die Dauer der Therapie beträgt in der Regel 7 bis 10 Tage; entscheidend ist hier natürlich der klinische Verlauf und der Verlauf der Entzündungszeichen (z.B. CRP, PCT). Invasive Infektionen durch bestimmte Erreger (z.B. *S. aureus*, *Candida* spp.) und komplizierte Verläufe erfordern ggf. eine längere Behandlung (z.B. 14-21 Tage bei *S. aureus*, mind. 14 Tage nach der ersten negativen Blutkultur bei der *Candida*-Sepsis).

3.1.1.8 Therapieauswahl

Situation	Antibiotika
I Ambulant erworben → ohne sonstige Grunderkrankung	Cefotaxim oder Ceftriaxon (jeweils ± Aminoglykosid) oder Piperacillin-Tazobactam
II Ambulant erworben → abdomineller Fokus	Ceftriaxon plus Metronidazol oder Piperacillin-Tazobactam oder Meropenem
III Ambulant erworben → V. a. Urosepsis	Cefotaxim oder Ceftriaxon ^a + Aminoglykosid oder Piperacillin-Tazobactam
IV Nosokomial erworben oder Immunsuppression	Piperacillin-Tazobactam plus Aminoglykosid oder Meropenem (ggf. plus Vancomycin oder Teicoplanin) [‡]
V.a. MRGN	Meropenem
V.a. MRSA oder	Antibiotika siehe Zeile I-III

Penicillin-resistente Pneumokokken	plus Vancomycin oder Teicoplanin [#]
V.a. VRE	Piperacillin-Tazobactam ^b plus Linezolid
Sepsis mit Multiorganversagen	Meropenem* plus Aminoglykosid [†] plus Teicoplanin ^c

MRGN Multiresistente gramnegative Infektionserreger

MRSA Methicillin-resistente *S. aureus* VRE Vancomycin-resistente Enterokokken

¥ Empirisches Glykopeptid erwägen bei nosokomial erworbener Sepsis mit Haut-/ Weichteilinfektion oder Fremdkörper-assoziiertes Infektion; bei hochgradiger Immunsuppression zusätzliches Antimykotikum erwägen.

Linezolid bei Patienten mit V.a. MRSA Pneumonie

* Meropenem auch hier in ‚Meningitis-Dosis‘ mit 120 mg/kg/Tag in 3 – 4 Einzelgaben

+ Cave: Spiegelkontrolle schon vor der zweiten Gabe bei Kreatininanstieg. Amikacin ist bei Carbapenemase-bildenden gramnegativen Infektionserregern oft das am besten geeignete Aminoglykosid (anamnestische Risiken für 3 MRGN?)^{195 196 197 198}

a Cave: beide Cephalosporine haben eine Enterokokken-Lücke und sind nicht ausreichend wirksam gegen *P. aeruginosa* (mögliche, aber seltene Erreger der Urosepsis bei Kindern mit angeborenen Fehlbildungen der Harnwege und multipler Vorbehandlung).

b Piperacillin-Tazobactam steht hier als ‚Basisantibiotikum‘ für die Sepsis bei Immunsupprimierten, denn in der Regel handelt es sich bei Patienten mit VRE um Kinder mit Immundefizienz. Eine empirische Monotherapie mit Linezolid ist nicht angemessen, weil Linezolid gegen gramnegative Infektionserreger nicht wirksam ist.

^c Bei Multiorganversagen ist häufig auch ein Nierenversagen mit assoziiert. Aufgrund der potentiellen Nephrotoxizität von Vancomycin – dem Standardglykopeptid – ist bei Multiorganversagen mit Niereninsuffizienz das weniger nephrotoxische Teicoplanin dem Vancomycin vorzuziehen.

3.1.1.9 Dosisempfehlungen für Sepsis oder Sepsisverdacht (Auswahlbeispiele)

Antibiotika	Dosis
Amikacin*	15-20 mg/kg/Tag in 1 Einzelgabe (30 min) ¹⁹⁹ , max. ED 1,5 g → Drug Monitoring
Ampicillin-Sulbactam	150-200 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben
Cefotaxim	150-200 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben
Ceftriaxon	75-100 mg/kg/Tag in 1 Einzelgabe
Gentamicin*	250 mg/m ² KOF (max. 10 mg/kg, max. 400 mg) in 1 Einzelgabe (30min); resp. 5-7,5 mg/kg/d als ED bei Säuglingen, 5 mg/kg/d als ED bei Kindern 1-12 Jahre und 3-5 mg/kg/d als ED > 12 Jahre → Drug Monitoring
Linezolid	Einzelgabe 10 mg/kg (60 min) >12 Jahre 2 x tgl.; < 12 Jahre 3 x tgl.
Meropenem	60 (-120) mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben (30 min)
Metronidazol [#]	30 mg/kg/Tag in 1 – 2 Einzelgaben (1h)
Piperacillin-Tazobactam	240-300 mg/kg/Tag (bezogen auf den Piperacillin-Anteil) in 3-4 Einzelgaben (60 min)
Teicoplanin	Start mit 3 x 10 mg/kg im Abstand von 12 Stunden, dann 10 mg/kg/Tag (max. 400 mg/Tag). Bei lebensbedrohlichen Infektionen kann die Einzeldosis auf 15 mg/kg (max. 800 mg) erhöht werden.
Tobramycin*	7-10 mg/kg in 1 Einzelgabe (30 min) → Drug Monitoring
Vancomycin*	Initial 60 mg/kg/Tag in 2 Einzelgaben (Infusionsdauer mindestens 60 min.) → Drug Monitoring

Antimykotika	Dosis
Fluconazol	12 mg/kg/Tag in 1 – 2 Einzelgaben
Caspofungin	Tag 1 70 mg/m ² KOF, ab Tag 2 50 mg/m ² KOF 1 Einzelgabe (60 min) → max. 50 mg
Liposomales Amphotericin B*	3 mg/kg/Tag in 1 Einzeldosis (1-2 h)
Micafungin	4mg/kg/Tag ^{200 201}

KOF = Körperoberfläche

bei V.a. Infektion durch Anaerobier obligater Kombinationspartner der Cephalosporine

*Vorsicht: Dosisanpassung, Verlängerung des Applikationsintervalls oder Umstellung bei erhöhtem Kreatinin / akutem Nierenversagen. Bei Cefotaxim und bei Piperacillin-Tazobactam sind neurotoxische Nebenwirkungen (Krampfanfälle) möglich, wenn das Antibiotikum bei erhöhtem Kreatinin zu schnell (< 30 min) infundiert wird.

3.1.2 Immunstimulation und -modulation

Das aktuelle pathogenetische Konzept der Sepsis geht davon aus, dass proinflammatorische Zytokine physiologische Reaktionen des Körpers als Ausdruck der frühen Immunantwort auf die Invasion von mikrobiellen Erregern triggern. Eine überschießende Produktion/Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen führt zum SIRS. Die systemische Reaktion setzt in der späten Phase der Sepsis, die als Phase der hyporeaktiven Immunantwort bezeichnet wird, antiinflammatorische Zytokine/Mediatoren frei. Diese Phase wird als *compensatory anti-inflammatory response syndrome* (CARS) bezeichnet. Die antiinflammatorischen Mediatoren sollen die proinflammatorische Immunantwort herunterregeln und die systemische Immunantwort des Organismus beenden. Ein Überwiegen der antiinflammatorischen Immunantwort kann zu einer Suppression der Immunantwort führen, die zu sekundären Infektionen und Virus-Reaktivierungen führen können und die Sepsiskaskade unterhalten^{202 203}.

In den letzten 40 Jahren wurde eine Vielzahl an Substanzen in der Sepsis-Therapie zur Immunstimulation bzw. -modulation eingesetzt, ohne den Verlauf der Sepsis gesichert positiv zu beeinflussen^{3 204}. Alle Studien zur Immunstimulation/-modulation wurden bei Erwachsenen (in kleiner Fallzahl auch bei Neugeborenen) – und nicht bei Kindern – durchgeführt. Den meisten Substanzen ist gemein, dass positive Effekte in den initialen, meist kleinen Studienkollektiven, in größeren Multicenter-Studien nicht bestätigt werden konnten. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Kinder ist nicht zwangsläufig möglich.

Folgende immunstimulierenden bzw. -modulierenden Substanzen/Therapieansätze haben sich in der Sepsis-Therapie (im Erwachsenenalter) als nicht effektiv erwiesen: Anti-Endotoxine (TAK-242, ein Inhibitor des TLR4 signalling²⁰⁵; GR270773, eine Phospholipidemulsion²⁰⁶; Eritoran^{207 208}); Anti-TNF (Lenercept²⁰⁹, Afelimomab^{210 211}); Immunstimulation mit GM-CSF^{212 213}, G-CSF^{214 215}; Statine²¹⁶; rekombinantes Thrombomodulin (ART-123)²¹⁷. Eine Metaanalyse der Verwendung von G-CSF und GM-CSF bei Erwachsenen konnte zwar einen eindeutigen Einfluss auf die Reversibilität der Infektion, nicht jedoch auf die 14- und 28-Tage-Mortalität zeigen²¹⁸.

Neben einigen prospektiven Studien mit positivem Einfluss von GM-CSF bei Neugeborenen²¹⁹ und Kindern²²⁰, die nicht direkt das Outcome als primäre Zielgröße hatten, gibt es eine prospektiv randomisierte Studie an Neugeborenen mit Sepsis und Neutropenie, in der die Mortalität durch Verwendung von GM-CSF signifikant gesenkt werden konnte²²¹.

Folgende Substanzen/Therapieansätze sind noch in der Testung und sollten von daher außerhalb von klinischen Studien nicht verwendet werden^{222 223}:

Blockade von PD-L1 (programmed-death ligand 1), MIF (macrophage migration-inhibitory factor), HMGB1 (high-mobility group box 1 protein), und die Interleukine IL-7, IL-10, IL-15 und IL-17A.

- Zum jetzigen Zeitpunkt können für die Anwendung immunmodulierender Substanzen bei der kindlichen Sepsis keine Empfehlungen gegeben werden.

3.1.3 Immunglobuline

- Zum jetzigen Zeitpunkt können zum Einsatz von intravenösen Immunglobulinen in der Behandlung von Kindern mit schwerer Sepsis oder septischem Schock keine Empfehlungen gegeben werden.

Immunglobulin-Präparate enthalten Antikörper der IgG-Klasse von über 1.000 gesunden Blutspendern mit neutralisierender Aktivität gegen eine Vielzahl von Mikroorganismen²²⁴. Ihre Rolle als adjuvante Therapie der Sepsis im Kindesalter ist derzeit unklar^{225 226 227 228}.

Eine prospektive randomisierte single-center Studie aus Ägypten²²⁵ konnte bei Kleinkindern im Alter von 1-24 Monaten einen Effekt polyklonaler IgM-angereicherter IgG-Immunglobuline auf die Letalität nachweisen. Patienten mit Standardtherapie plus ivIgG (400 mg/kg/d für 3 Tage) zeigten eine verringerte Letalität (28% versus 56% in der Standardtherapie-Gruppe). Auch die Rate an Multiorganversagen und Hospitalisierungsdauer war in der Immunglobulin-Gruppe niedriger. Die Daten sind allerdings nicht ohne weiteres auf die Behandlung in Deutschland übertragbar, da das Patientenkollektiv nur bedingt vergleichbar ist. So lag die Letalitätsrate in der Studie für beide Gruppen wesentlich höher als sie in Deutschland zu erwarten ist.

Eine Metaanalyse von 15 RCTs, in der 1.492 Patienten im Erwachsenen- und Kindesalter zusammengefasst sind, konnte eine reduzierte Letalität von Patienten, die ivIgG erhalten haben, zeigen²²⁷. Der Effekt war noch etwas größer für IgA- und IgM-angereichertes ivIgG (OR 0,66; 95%-CI 0,51 – 0,84). Leider weist die Metaanalyse keine separate Berechnung für das Kindesalter auf, sodass die Evidenz für das Kindesalter unklar bleibt.

- Der Nutzen von ivIgG beim Streptokokken-Toxischen Schock-Syndrom (STSS) im Kindesalter ist unklar.
- Bei therapierefraktärem Verlauf trotz aggressiver Flüssigkeitstherapie oder bei operativ nicht drainierbarem Fokus oder persistierender Oligurie mit pulmonalem Ödem kann der Einsatz von ivIgG beim STSS erwogen werden²²⁹.

Die Rolle von Immunglobulinen bei Kindern mit Streptokokken-Toxischen Schock-Syndrom (STSS) ist Gegenstand einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie mit 192 Kindern²³⁰. 84 der Kinder hatten ivIgG erhalten, 51 Kinder nur eine Einzeldosis und 33 Kinder eine tägliche Dosis für 3 Tage. Die Letalität konnte durch die ivIgG-Therapie zwar reduziert werden, der Unterschied zur Kontrollgruppe war aber statistisch nicht signifikant (2,8% vs. 6%, p=0,3). Insgesamt war die Letalitätsrate in der Studie ungewöhnlich niedrig, sodass die Patientenzahl zu niedrig war, um eine endgültige Aussage zur Wirksamkeit von ivIgG im Kindesalter zu treffen. Die Hospitalisationsdauer, wie auch die Kosten der Therapie (Gesamtkosten, Kosten für Medikamente, Labor) waren für die Immunglobulin-Gruppe länger bzw. höher. Im Erwachsenenalter scheint der Einsatz von ivIgG bei STSS die Letalität zu senken^{231 232 233}.

3.2 Adjuvante Therapieansätze

3.2.1 Glucocorticosteroide

- Steroide sollen nur gegeben werden, wenn ein Hinweis auf einen absoluten Hypocortisolismus vorliegt.
- Patienten mit Sepsis ohne Kreislaufversagen und ohne weitere Risikofaktoren sollen keine Glukokortikoide erhalten.

Annähernd 25% der Kinder mit septischen Schock zeigen eine Nebennierenrindeninsuffizienz. Die absolute Insuffizienz ist definiert durch einen basalen Cortisol-Spiegel < 18 µg/dl (500 nmol/l) oder einem Cortisol-

Anstieg < 9 µg/ dl (250 nmol/l) nach Corticotropin(ACTH)-Stimulation²³⁴ bzw. < 690 nmol/l basal oder fehlendem Anstieg um 250 nmol/l nach ACTH-Stimulation mit 0.5 µg/1.73 m² KOF²³⁵

- Kinder mit septischem Schock und Purpura fulminans sollten mit einer Stress-Dosis Hydrocortison (50 mg/m²/24 h) substituiert werden.
- Kinder mit vorbestehender oder erst kürzlich beendeter Steroid-Therapie oder mit bekanntem Hypopituitarismus sollten mit einer Stress-Dosis Hydrocortison (50 mg/m²/24 h) substituiert werden.
- Im therapierefraktären septischen Schock kann auch bei Fehlen o. g. Kriterien eine Stress-Dosis Hydrocortison (50 mg/m²/24 h) erwogen werden.

Infusionen bis zu 50 mg/kg/24 Std Hydrocortison sind beschrieben. Die Therapie soll zeitnah begonnen werden, da es innerhalb von 8 Stunden zu Todesfällen bei Kindern mit septischen Schock durch Meningokokken in Verbindung mit einer absoluten NNR-Insuffizienz gekommen ist. Es besteht eine direkte Assoziation zwischen schlechtem Outcome und einem Hypocortisolismus²³⁶. Allerdings wird der Einsatz von Steroiden bei Kindern ohne NNR-Insuffizienz kontrovers diskutiert^{237 238 239}.

3.2.2 Protein C Konzentrat

- Die Gabe von humanem Protein-C-Konzentrat an Kinder mit Purpura fulminans kann erwogen werden.

Die Protein C-Konzentrationen von Kindern erreichen Erwachsenenwerte ab dem 3. Lebensjahr²⁴⁰. Dies scheint ein Hinweis dafür zu sein, dass bei einer Sepsis mit dadurch zusätzlich erniedrigten Protein C-Spiegeln die Substitution entweder durch Protein C-Konzentrat oder durch aktiviertes Protein C bei Kindern wichtiger ist als bei Erwachsenen. Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Dosis-Findungsstudie für Protein C-Konzentrat bei Meningokokken-Sepsis zeigte einen positiven Effekt auf die Protein C-Spiegel²⁴¹. Diese Studie hatte jedoch zu wenige Kinder eingeschlossen, um eine Aussage bezüglich der Mortalität zu machen. In einer retrospektiven Analyse an 94 Kindern, die i. R. einer Purpura fulminans Protein C-Konzentrat erhielten, konnte eine gegenüber sonstigen Daten reduzierte Mortalität und Amputationsrate gefunden werden²⁴².

Eine Purpura fulminans tritt klassischerweise bei der Meningokokkensepsis auf, kann jedoch auch bei Septitiden mit Streptokokken, Staphylokokken und Hämophilus, bei homozygotem oder heterozygotem Protein-C-Mangel in Zusammenhang mit jeglichem Erreger auftreten.

Auf dem europäischen Markt sind 2 Präparate zugelassen. Das in Deutschland erhältliche Ceprotin[®] wird mit einer Initialdosierung von 60-80 U/kgKG als Bolusinjektion i.v. und nachfolgend 50 U/kg alle 6-12 h angegeben. Therapeutische Zielspiegel liegen bei einer Aktivität von 80%, entsprechend 0,62 - 1,13 IU/ml²⁴³.

3.2.3 Glucose-Kontrolle und Insulintherapie

- Die Blutzuckerspiegel sollten während einer Sepsis regelmäßig kontrolliert werden, damit ein Spiegel von 150 mg/dl nicht überschritten wird. Darüber sollte die Glucose-Zufuhr durch eine Insulin-Therapie ergänzt werden.

Von zwei randomisierten kontrollierten Studien, in welchen die Blutzucker in einem sehr engen Bereich unter Zufuhr von Insulin gehalten wurden gegenüber einem weiteren Toleranzbereich, fand sich eine Reduktion der Mortalität bei geringeren Blutzuckerspiegeln^{244 245}. Allerdings handelte es sich dabei vorwiegend um Patienten nach HLM-OP, nicht explizit Sepsis. Bei Erwachsenen wird eine Senkung des Blutzuckerspiegels unter 150 mg/dl empfohlen²⁴⁶. Bei Kindern führt eine Hyperglykämie zu einer erhöhten Mortalität^{247 248} und Morbidität²⁴⁹ sowie zu einem erhöhten Thromboserisiko, Infektionsrisiko und einer verringerten Immunreaktion. Letztlich sind die Studienergebnisse hinsichtlich optimaler Blutzuckerspiegel nicht eindeutig. In einer jüngst publizierten randomisierten Studie ergab sich kein Effekt auf bedeutsame klinische „Outcome“-Parameter durch eine strenge Blutzuckereinstellung (72-126 mg/dl)²⁵⁰. Wenn allerdings eine Insulintherapie erfolgt, sollen die Blutzucker engmaschig kontrolliert werden, um das Hypoglykämierisiko zu verringern²⁴⁴.

3.2.4 Ernährung (nutritional support und immunonutrition)

- Es gibt derzeit keine Daten, die eine enterale vs. parenterale Ernährung vorteilhaft erscheinen lassen.

In einer Cochrane-Analyse, welche die Literatur bezüglich Mortalität und Morbidität für RCTs bei Kindern einschloss, fand sich lediglich eine Studie bei Patienten mit schweren Verbrennungen, bei der eine frühe mit einer späten enteralen Ernährung verglichen wurde. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, auch nicht bezüglich Sepsis²⁵¹.

- Es gibt derzeit keine Daten, die einen Vorteil für die Applikation von immunangereicherter Nahrung belegen.

In einer prospektiven, verblindeten, randomisierten Studie an 50 Kindern mit Polytrauma oder Verbrennung oder Sepsis konnte kein Unterschied für das „Outcome“ zwischen Placebo- und Verumgruppe gezeigt werden²⁵².

3.2.5 Andere Ansätze der adjuvanten Therapie

- Es gibt derzeit keine Daten, die die Empfehlung von Selen, AT III, Glutamin oder Pentoxifyllin in der Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks bei Kindern rechtfertigen.

Zwei doppel-blinde, randomisierte Studien zu Mortalität und Morbidität konnten zwar signifikante Vorteile für Pentoxifyllin aufweisen, hatten aber von den 140 eingeschlossenen Patienten nur 107 randomisiert und auch nur deren Daten zur statistischen Berechnung herangezogen²⁵³. Eine weitere an 37 Neonaten durchgeführte randomisierte Studie zu Pentoxifyllin konnte statistisch signifikant das Blutungsrisiko, die Häufigkeit von Multiorganversagen sowie die Aufenthaltsdauer senken²⁵⁴.

Die Behandlung mit ATIII führte bei Erwachsenen in einer Phase III Studie zu einer nicht zu einer Senkung der 28-Tage Letalität zum anderen zu einem erhöhten Blutungsrisiko. Daher wird ATIII in der Behandlung der Sepsis nicht empfohlen²⁵⁵. Verwertbare Studien zu Kindern liegen über die Verwendung von AT III bei Sepsis nicht vor.

Eine Metaanalyse mit Einschluss von 9 RCTs an Erwachsenen mit Sepsis konnte einen positiven Einfluss von Selen auf die Mortalität zeigen²⁵⁶. Eine derzeit laufende prospektive, randomisierte Doppelblind-Studie des deutschen SepNets zur Effektivität von Selen bei geplant 1180 erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock ist abgeschlossen, aber noch nicht ausgewertet²⁵⁷. Pädiatrische Studien zu dieser Fragestellung gibt es bislang nicht.

4. Adjunktive Therapie

4.1 Kreislauftherapie

4.1.1 Flüssigkeitsregime

- Eine primäre Gabe von 20 ml/kg (isotonischer resp. balancierter) kristalloider Lösung über einen Zeitraum von 5-10 Minuten sollte bei Zeichen des septischen Schocks/ der Kreislaufdysfunktion verabreicht werden. Weitere Bolusgaben bis zur Normalisierung von Herzfrequenz, Urinproduktion, Kapillarfüllungszeit und peripherer Pulsqualität, ferner der zentralvenösen Sättigung und des Laktats sowie ggf. Normalisierung des Bewusstseins sollten erfolgen^{75 258 259 260 261}.
- Auf die Verwendung von unbalancierten Kristalloiden wie NaCl 0,9% oder normale Ringerlösung über den ersten Volumenbolus hinaus sollte im septischen Schock verzichtet werden. Als balancierte Kristalloide eignen sich Lösungen mit physiologischem Chloridgehalt (110 mmol/l) und weiteren Anionen in Form von Azetat

oder Malat. Laktat als weiteres Anion ist aufgrund der möglicherweise eingeschränkten Leberfunktion im septischen Schock nicht geeignet.

Insbesondere bei wiederholten Gaben von 20 ml/kg als Bolus entsteht unter NaCl 0,9% oder Ringerlösung als Volumen eine hyperchlorämische Azidose. In verschiedenen Erwachsenen-Studien konnte ein nachteiliger Effekt auf die Azidose, die Ödembildung im Magen-Darm-Trakt und den Nieren, eine Reduktion der glomerulären Filtration und der Natrium-Clearance unter NaCl 0,9% vs. balancierten kristalloiden Lösungen gezeigt werden^{262 263 264 265}. In einem RCT bei 240 Kindern zwischen 1 und 36 Monaten mit größeren chirurgischen Eingriffen konnte ein signifikant geringeres Auftreten von metabolischer Azidose unter einem Flüssigkeitsregime mit balanciertem Chloridgehalt gezeigt werden²⁶⁶.

Aufgrund üblicherweise im Kindesalter nicht etablierter Pulmonalkatheter kann für die gemischt-venöse Sättigung als Trend-Surrogat für das Herzzeitvolumen die einfach via ZVK zu bestimmende zentral-venöse Sättigung ein hinreichender Ersatzparameter sein^{267 268 269}.

- Eine Überlegenheit von kristalloider oder kolloidaler Lösung konnte bislang nicht eindeutig belegt werden^{270 271 272}.

In verschiedenen randomisierten Studien an erwachsenen Patienten mit septischem Schock zeigte sich zwar ein geringerer kumulativer Volumenbedarf unter Verwendung von Hydroxyäthylstärke (HES 6%, 130/0,4) im Vergleich zu isotoner kristalloider Lösung. In mehreren Studien konnte jedoch eine Reduktion der Nierenfunktion in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis von HES gezeigt werden^{273 274 275 276}. Eine große randomisierte Studie an Erwachsenen mit hypovolämischem Schock konnte Vorteile von „Colloiden“ hinsichtlich der 90-Tage-Mortalität, nicht aber hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität zeigen²⁷⁷. Inzwischen konnte auch eine erhöhte Mortalität bei Verwendung von HES zur Volumengabe im septischen Schock bei Erwachsenen belegt werden^{278 279}. Die EMEA und die FDA haben inzwischen vor dem Einsatz von HES gewarnt, und das BfArM empfahl im Juni 2013, „von der Anwendung hydroxyethylstärkehaltiger Infusionslösungen abzusehen“²⁸⁰. Drei randomisiert kontrollierte Studien an Kindern mit septischem Schock durch Dengue-Fieber konnten keinen Unterschied hinsichtlich Mortalität zwischen kristalloider und kolloidaler Flüssigkeit zeigen^{281 282 283}.

Eine sehr große prospektive, randomisierte Studie an über 3000 afrikanischen Kindern mit schwerer Infektion und beeinträchtigtem Kreislauf²⁸⁴ hat Mortalitätsdaten nach Stratifizierung in drei Gruppen untersucht. Eine Gruppe erhielt 20-40 ml/kg NaCl 0,9% als Bolus, eine 20-40 ml/kg HA 5% als Bolus und eine erhielt keinen Bolus. Die Patienten mit Volumenbolus hatten eine signifikant höhere Mortalität. Allerdings darf aufgrund des Settings (Rekrutierung in Kenia, Tansania und Uganda, 57% hatten Malaria, und vor allem hatten 75% bereits initial eine Anämie) die Studie nicht für die Bewertung der Volumengabe beim septischen Schock in Industriestaaten herangezogen werden.

- Bei klinischen Zeichen eines zu hohen kardialen Preloads (deutliche Zunahme der Lebergröße, Auskultation feuchter RG) sollte die Volumenzufuhr gestoppt und sollten ggf. Diuretika verabreicht werden⁹³. Periphere Ödeme haben dabei keine Relevanz. Zum Ausschluss eines ursächlichen myocardialen Pumpversagens eignet sich dabei die Echocardiografie.

Die Etablierung eines intravenösen Zugangs ist bei Kindern schwieriger als bei Erwachsenen. Von der American Heart Association (AHA), der American Academy of Pediatrics (AAP) und dem European Resuscitation Council (ERC) gibt es Leitlinien, die die frühzeitige Wahl eines intraossären Zugangs stärken²⁸⁵.

4.1.2 Katecholamine

Die mikrovaskuläre Dysfunktion spielt eine Schlüsselrolle bei der Pathophysiologie des septischen Schocks und kann trotz eines normalen Blutdrucks und ausreichenden Sauerstoffangebots vorhanden sein. Die Auswahl von vasoaktiven Substanzen soll sich daher sowohl an basalen Kreislaufparametern wie Blutdruck, Herzfrequenz und Kapillarfüllungszeit orientieren als auch an Parametern der Mikrozirkulation und Gewebperfusion wie Laktat und gemischt- oder zentralvenöser Sättigung sowie der Gewebsoxygenierung. Letztere ist in der Praxis oftmals nicht zugänglich.

Bei Kindern mit schwerer Sepsis kann eine Kombination aus geringem kardialen Schlagvolumen (CO) und hohem peripher-vaskulären Widerstand (SVR), aber auch eine Kombination aus erhöhtem kardialen Schlagvolumen und geringem peripher-vaskulären Widerstand (hyperdynamer Kreislauf) vorliegen²⁸⁶. Im ungünstigsten Fall besteht eine Kombination aus geringem Schlagvolumen und hohem peripher-vaskulären Widerstand. Jeder dieser Zustände bedarf eines anderen Regimes vasoaktiver Substanzen.

- Der Einsatz von Katecholaminen sollte erst unter ausreichender Kreislauffüllung erfolgen. Das Flüssigkeitsdefizit kann ohne weiteres 40 – 60 (und bis zu 100) ml/kgKG betragen.
- Im weiteren Verlauf kann mittels Echokardiografie geklärt werden, ob ein zusätzlicher Volumenbedarf besteht und/oder (weitere) inotrope Substanzen eingesetzt werden müssen²⁸⁷.
- Die Verabreichung erforderlicher inotrop wirkender Substanzen soll bereits vor Etablierung eines zentralvenösen Zugangs erfolgen, da eine Verzögerung mit erhöhter Mortalität assoziiert ist^{260 270 288 289}.
- Auch die Gabe von Noradrenalin kann über mehrere Stunden ohne signifikante Nebenwirkungen peripher erfolgen²⁹⁰.

Insbesondere bei Zufuhr über periphere Venen kann zunächst Dopamin bei unzureichendem CO und normalem SVR, Dobutamin bei unzureichendem CO und erhöhtem SVR Anwendung finden. Ein kürzlich publiziertes RCT zur Verwendung von Dobutamin im septischen Schock bei Erwachsenen konnte allerdings keinen Vorteil hinsichtlich sublingualer Mikrozirkulation, Organ- und Muskelperfusion sowie metabolischer Daten gegenüber Placebo belegen²⁹¹. Zahlreiche Publikationen befassen sich mit Vergleichen unterschiedlicher Katecholamine. Randomisierte Studien bei Erwachsenen belegen Vorteile von Noradrenalin vs. Dopamin^{292 293}. Für Kinder wurde das bislang nicht nachvollzogen. Die von der internationalen Consensus-Konferenz festgelegten Leitlinien beinhalten derzeit (noch) die Gabe von Dopamin. Weitere ungünstige Effekte von Dopamin sind Verminderung des Mucosa-pH²⁹⁴, Verstärkung des Ventilations-/Perfusions-Mismatches²⁹⁵ und Unterdrückung von TRH-, GH- und Prolaktin-Sekretion^{296 297 298}.

Im unteren Dosisbereich bis 5 µg/kg/min führt Dopamin zur Aktivierung dopaminerger Rezeptoren, von ca. 5-10 µg/kg/min vor allem zur Aktivierung von β-Rezeptoren und über 10 µg/kg/min überwiegend zur Aktivierung von α-Rezeptoren und zur vermehrten Freisetzung von Noradrenalin aus präsynaptischen Vesikeln. Aufgrund altersbedingt unterschiedlichen Ansprechens dieser Rezeptoren, ferner der geringen Dichte Noradrenalin-haltiger synaptischer Vesikel bei Säuglingen und Neonaten können diese Dosiseffekte nicht adäquat auf das Kindesalter übertragen werden.

- Beim hyperdynamen Kreislauf mit konsekutiv niedrigem Blutdruck ($S_{cv}O_2 > 83\%$) sollte der Einsatz von Vasopressoren (Noradrenalin, Vasopressin, Terlipressin), ggf. in Kombination mit inotrop wirksamen Substanzen (Adrenalin und andere) erwogen werden^{299 300 301}.

Klinische und Messparameter für ein adäquates Herzzeitvolumen von 3,3-6 l/min/m²KOF sind die zentralvenöse Sättigung ($S_{cv}O_2$) von 70-83%, Kapillarfüllungszeit < 3 sec., Urinproduktion von >1 ml/kgKG/h, normales Serumlaktat und ein normaler Bewusstseinszustand³⁰².

- Die Verbesserung der Nieren- und Splanchnicusperfusion sowie der Urinproduktion durch den Gebrauch von Dopamin in sogenannter „Nierendosis“ konnte in diversen Studien und einer Metaanalyse³⁰³ nicht belegt werden. Der Gebrauch von Dopamin unter dieser Prämisse soll daher nicht erfolgen.
- Phosphodiesterase-III-Hemmer können bei Kindern im septischen Schock kardiovaskuläre und mikrozirkulatorische Parameter verbessern^{304 305 306}.

Als Dosis wird Loading mit 75 µg/kg Milrinon und nachfolgend 0,75-1,0 µg/kg/min empfohlen³⁰⁷.

- Als ultima ratio kann bei kaltem Schock, insbesondere bei echocardiografisch eingeschränkter Kontraktilität Levosimendan verabreicht werden.

Es wird eine Initialdosis von 6 (3-24) µg/kg und nachfolgend 0,1 (0,05-0,2) µg/kg/min über max. 24 h allein über einen peripheren oder zentralvenösen Zugang empfohlen. Mehrere Studien bei Kindern mit kleinen Fallzahlen sowie einige Einzelfallbeschreibungen bei Kindern haben einen positiven hämodynamischen Effekt bei Patienten mit katecholaminrefraktärem septischem Schock gezeigt^{308 309 310}.

Ziel der Therapie mit Volumen, Katecholaminen, Vasopressoren und Vasodilatoren ist die Wiederherstellung der Mikrozirkulation und Verbesserung der Organperfusion. Die Hämodynamik im pädiatrischen septischen Schock unterliegt einem dynamischen Wandel unter der laufenden Therapie. Daher sind wiederholte Erhebungen klinischer Parameter sowie Laborparameter zur laufenden Therapieüberwachung unumgänglich. Die Veränderung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Einflüsse entscheiden wesentlich über Auswahl und Dosierung der vasoaktiven Substanzen³¹¹.

- Für die prinzipielle Kreislauftherapie im septischen Schock empfiehlt sich ein modifiziertes Fluss-Schema der ACCM/PALS Leitlinien^{79 93 260 299 312} (siehe unten).

Das darin für den Zeitraum von bis zu einer Stunde angegebene Prä-Intensivstations-Management bezieht sich allerdings auf Abläufe in Kliniken mit einem vorgeschalteten Emergency Room Setting. In Deutschland sollte ein möglichst rascher Transfer vom präklinischen oder poliklinischen Setting auf die Intensivstation erfolgen.

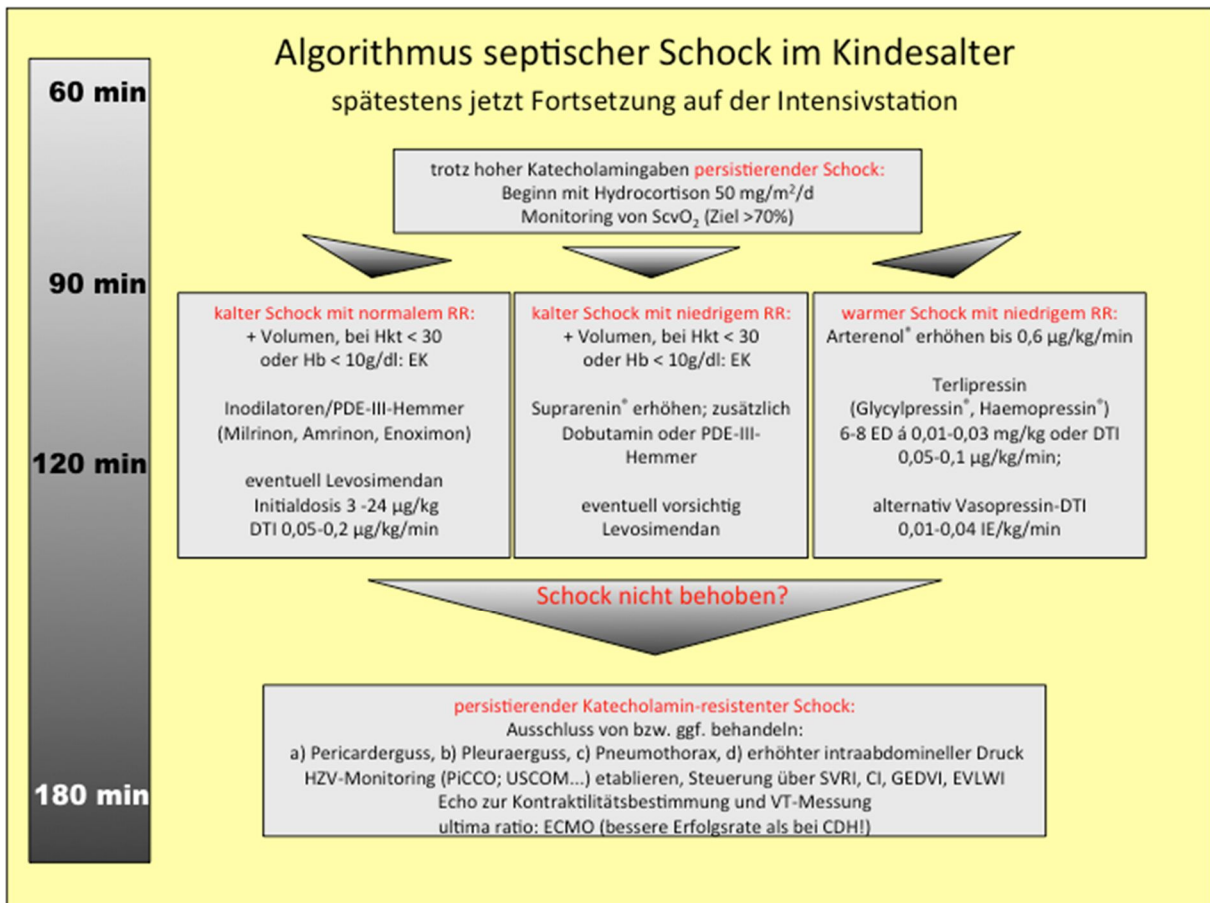
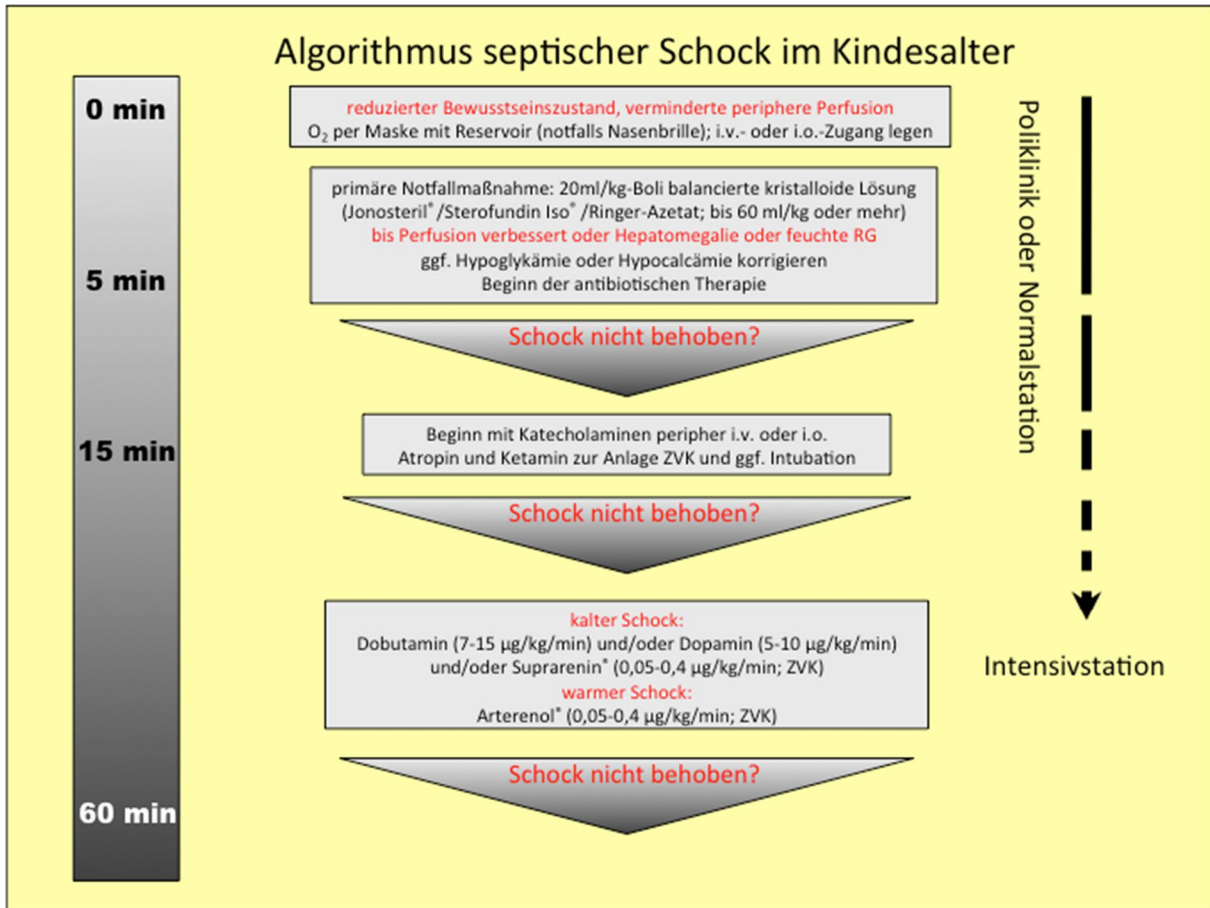
- Für die differenzierte hämodynamische Therapie im septischen Schock kann auf der Intensivstation die Bestimmung weiterer Parameter wie SVR (systemic vascular resistance) bzw. SVRI (SVR bezogen auf die Körperoberfläche), CO (cardiac output; Herzzeitvolumen) bzw. CI (CO bezogen auf die Körperoberfläche), SVV (stroke volume variation), EVLW (extravascular lung water) oder GEDV (global enddiastolic volume) wertvolle Hinweise zur Steuerung des Flüssigkeitsregimes sowie von Inotropika und Inodilatoren, aber auch von Beatmungsregimen hilfreich sein^{313 314 315 316 317}.

Die Messung des Herzzeitvolumens über Pulmonalarterienkatheter³¹⁸ beinhaltet insbesondere bei Kindern diverse Risiken. Inzwischen stehen weniger invasive Methoden wie PiCCO (Pulse Contour Cardiac Output) oder noninvasive Methoden wie die Ultraschall-Verdünnungs-Technik (UDT), z. B. USCOM (ultrasonic cardiac output monitor), die auch bei Kindern als reliabel validiert sind^{319 320}, zur Verfügung. Die Verlässlichkeit des USCOM-Prinzips bei Kindern wird allerdings auch kritisch beurteilt³²¹.

Im Rahmen eines septischen Schocks kommt es häufig zu einem intraabdominellen Kompartiment-Syndrom³²². Sowohl bezüglich Inzidenz als auch Therapieoptionen gibt es allerdings bei Kindern nur sehr limitierte Daten^{323 324}, sodass dazu derzeit keine Empfehlungen gegeben werden können.

- Als ultima ratio kann auch der Einsatz von ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) erwogen werden. Mehrere Publikationen mit allerdings z. T. kleinen Fallzahlen oder speziellen Patientengruppen mit Sepsis konnten ein verbessertes Outcome hierbei belegen^{325 326 327}.

In besonderen Patienten-Kollektiven konnte jedoch auch ein schlechteres Outcome unter ECMO gezeigt werden³²⁸.



5. Prävention der Sepsis

5.1 Hände- und Hautdesinfektion

- Eine hygienische Händedesinfektion soll vor Patientenkontakt und vor aseptischen Tätigkeiten sowie nach Kontamination, nach Patientenkontakt und nach Kontakt mit der Patientenumgebung durchgeführt werden³²⁹.

Die hygienische Händedesinfektion vor Patientenkontakt ist die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung der Erregerübertragung auf die Patienten. Die regelmäßige hygienische Händedesinfektion nach Patientenkontakt dient vor allem dem Personalschutz und der Vermeidung der Erregerausbreitung in der unbelebten Patientenumwelt. In den letzten Jahren wurde in verschiedenen Studien gezeigt, dass mit Steigerung der Compliance zur Händedesinfektion z.B. die Inzidenz der nosokomialen MRSA-Infektionen signifikant reduziert werden konnte^{330 331}.

- Es sollen Schulungsprogramme und Präventionsprotokolle für das Personal eingerichtet werden, da diese nachweislich die Rate an beatmungsassoziierten Pneumonien, ZVK-assoziierten Bakteriämien und Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen reduzieren^{332 333 334 335}.
- Die wichtigsten Maßnahmen zu Prävention der Katheter-assoziierten Sepsis (z.B. Händehygiene, aseptische Technik bei der Anlage, Hautdesinfektion) sollten in Anweisungs-Bündeln zusammengefasst und kontrolliert umgesetzt werden³³⁶.
- Die Anlage zentraler Venenkatheter sollte unter maximalen Barrierevorkehrungen (Hautantisepsis, sterile Handschuhe, sterile Kittel, Mund-Nasenschutz, Kopfhaube, ausreichend dimensionierte Abdeckung) erfolgen³³⁷.

5.2 Prophylaktische Antibiotika und Antimykotika

- Trotz verschiedener Empfehlungen zur prophylaktischen antibiotischen Therapie bei bestimmten Erkrankungen (z.B. zyanotische Herzfehler, Asplenie, Neutropenie bei malignen Erkrankungen, Z.n. Organtransplantation etc.) kann eine generelle prophylaktische Gabe von Antibiotika derzeit nicht empfohlen werden.

Das Spülen oder Blocken von Gefäßkathetern mit hoch konzentrierten Antibiotika-Heparin-Lösungen (Antibiotic lock Therapy, ALT) zur Infektionsprävention wird nicht empfohlen, weil die Ergebnisse zum präventiven Nutzen kontrovers sind und weil im Unterschied zu anderen antimikrobiell wirksamen Blocklösungen (Taurolidin, Ethanol) ein theoretisches Risiko der Selektion resistenter Bakterien besteht^{338 339 340 341}. Zur Gewährleistung der Sterilität, der Stabilität³⁴² und aus Gründen des Arzneimittelrechts sollte ggf. die Herstellung einer ALT durch einen Apotheker unter Reinraumbedingungen erfolgen.

- Die generelle Verwendung Antibiotika- oder Heparin-beschichteter ZVKs kann derzeit nur empfohlen werden, wenn Infektionsraten trotz Anwendung solcher o. g. Anweisungs-Bündel hoch bleiben^{343 344 345}.

In einer laufenden randomisierten Multicenter-Studie (CATCH-Trial) wird derzeit an geplant 1400 Kindern die Infektionsrate zwischen unbeschichteten, Heparin-beschichteten und Antibiotika-beschichteten ZVKs verglichen³⁴⁶. Die Rekrutierung ist seit November 2012 beendet. Ergebnisse oder Bewertungen sind noch nicht zugänglich.

- Die generelle prophylaktische Verwendung von Antimykotika kann derzeit nicht empfohlen werden.

Zwar konnten in mehreren Erwachsenen-Studien signifikante Reduktionen von Pilzinfektionen nachgewiesen werden^{347 348 349}. Allerdings ergab sich auch hier kein Vorteil hinsichtlich der Mortalität³⁵⁰. In einer

prospektiven, randomisierten Studie mit kleiner Fallzahl zur prophylaktischen Gabe oraler Antibiotika und Antimykotika zur selektiven Darmdekontamination (SDD) ergab sich hinsichtlich Infektions- und Sepsisrisiko kein Unterschied zur Placebogruppe³⁵¹.

5.2.1 Taurolidin-Block

- Bei passager ungenutzten Schenkeln zentralvenöser Katheter kann das Blocken mit Taurolidin-haltiger Lösung für mindestens vier Stunden einer Katheter-assoziierten Infektion vorbeugen.

Taurolidin ist eine chemisch modifizierte Aminosäure (Taurin) mit sehr breitem antimikrobiellen Spektrum bei einer erforderlichen Mindesteinwirkzeit von 4 Stunden^{352 353}. Taurolidin ist zum Beispiel in 1,35%iger Konzentration als Blocklösung in Kombination mit verschiedenen Antikoagulantien (z.B. Citrat 4%, Heparin 100 E/ml oder 500 E/ml etc.) in 3, 5 oder 10 ml Ampullen erhältlich. Gerät das Taurolidin in die Blutbahn, wird es zu Taurin metabolisiert. Zahlreiche Studien und mehrere Metaanalysen^{354 355} zeigen einen signifikanten präventiven Nutzen des Einsatzes von Taurolidin-haltigen Blocklösungen bei Patienten mit heimparenteraler Ernährung^{356 357 358}, Dialyse^{359 360 361 362 363} und bei kideronkologischen Patienten^{364 365 366}. Da Taurolidin-haltige Blocklösungen breit antimikrobiell wirksam sind, können sie Patienten-bezogen fraktioniert verwendet werden (z.B. 4 Blockspritzen a 2,5ml aus einer 10 ml Ampulle, unter aseptischen Kautelen aufgezogen). Zur Zeit gibt es noch keine Studiendaten zum Einsatz von Taurolidin in der neonatologischen oder pädiatrischen Intensivmedizin mit konventionellen (nicht getunnelten) ZVK, bei denen z.B. einer von mehreren Schenkeln vorübergehend geblockt wird. Bei Demers-Kathetern zur Dialyse sollte nicht das Taurolidin plus 4% Citrat, sondern eine Präparation mit höherem Heparin Gehalt verwendet werden, weil es sonst häufiger zu mechanischen Problemen am Dialysekatheter kommt³⁶⁷.

5.2.2 Äthanol-Block

- Das regelmäßige Blocken eines ZVKs mit 70% Äthanol für 1-2 Stunden kann das Risiko einer Katheter-assoziierten Sepsis signifikant reduzieren^{368 369 370}.

Ethanol als antimikrobielle Blocklösung, hergestellt aus pharmazeutischem Ethanol mit einer Endkonzentration von 70-80%, hat ein breites antimikrobielles Wirkspektrum und scheint bislang die einzige antimikrobiell wirksame Blocklösung zu sein, die den Biofilm aus dem inneren Lumen eines zentralen Gefäßkatheters ablösen kann³⁷¹. Der Ethanolblock kann unter Reinraumbedingungen vorausschauend zubereitet und bei Raumtemperatur 14-28 Tage gelagert werden (Polypropylenspritze mit festem Luer-Lock Verschluss)³⁷². Die Mindesteinwirkzeit des Ethanolblocks beträgt 2 Stunden³⁷³. Studien mit deutlich kürzerer ‚dwell time‘ im geblockten Katheter konnten keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf den Endpunkt der CRBSI zeigen³⁷⁴. Silikonkatheter werden durch den Ethanolblock nicht in ihrer Materialintegrität beeinträchtigt³⁷⁵, wobei die Hersteller dies sicher nicht als bestimmungsgemäße Anwendung des Medizinproduktes ansehen (keine Haftung). Auch zum Einsatz des Ethanols in diesem klinischen Kontext liegen die meisten Studien zu Langzeitkathetern bei heimparenteral ernährten Patienten^{368 369 376 377} und zu onkologischen Patienten vor^{374 378 379 380}. Ethanol wird in diesen Patientengruppen nicht nur prophylaktisch, sondern auch therapeutisch eingesetzt (adjuvant bei CRBSI, z.B. durch CoNS)^{371 380 381}. Der Einsatz von Ethanol als Blocklösung erhöhte in einigen Beobachtungsstudien die Rate mechanischer Komplikationen wie z.B. Katheter-Okklusionen^{382 383}. Bei zu langsamer Aspiration und Vermischung des Ethanolblocks mit Blut ist mit einer Denaturierung des Blutes zu rechnen³⁸⁴. Wird der Ethanolblock nach Ende der Verweildauer in den Patienten injiziert, kann dies aufgrund der im Biofilm enthaltenen Endotoxine einen Kreislaufschock auslösen. Die Patienten sollten also nach Injektion eines Ethanolblocks für mind. 30min überwacht werden.

5.3 Auswahl des zentralen Zugangswegs, ZVK-Pflege und -Wechsel

- Zwar ist ein femoraler zentraler Venenzugang mit relativ geringer Komplikationsrate und oft ohne tiefe Analgosedierung zu legen. Mit der Wahl eines Subclavia- oder Jugularis-Zugangs kann allerdings bei Kindern das Risiko einer Katheter-induzierten Sepsis^{385 386 387} und das Risiko einer zentralen Gefäßthrombose³⁸⁸ verringert werden.
- Ein routinemäßiger Wechsel von ZVKs nach einer bestimmten Liegedauer sollte nicht erfolgen³⁸⁹.

Kommentar: Für einen routinemäßigen Ersatz peripherer Verweilkatheter gibt es ebenfalls keine Indikation³⁹⁰. Allerdings wurde beides bislang nur an Erwachsenen untersucht.

5.4 Surveillance-Programme

- Die Rate an ZVK-assoziierten Bakteriämien und beatmungs-assoziierten Pneumonien sollte regelmäßig analysiert werden, um Trends zu erfassen und die Situation der eigenen Intensivstation im Vergleich zu anderen zu beurteilen^{391 392 393}. Dies ist in Deutschland durch eine Teilnahme Surveillance-Programmen wie z. B. dem ITS-KISS des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance nosokomialer Infektionen (<http://www.nrz-hygiene.de/>) möglich.

5.5 Impfungen

- Gegen einzelne Sepsiserreger gibt es wirksame Impfungen. So können die von der STIKO empfohlenen Standardimpfungen u.a. gegen invasive Infektionen mit *Haemophilus influenzae* Typ b, Pneumokokken und Meningokokken Serotyp C schützen^{1 394 395 396}. Trotz des häufigsten Auftretens von invasiven Meningokokken-Infektionen durch den Serotyp B spricht sich die STIKO derzeit gegen eine Routineimpfung gegen diesen Serotyp aus³⁹⁷. Bei gegebener Indikation empfiehlt die STIKO Impfungen gegen weitere Meningokokken Serotypen (z. B. A, W, Y und B³⁹⁸). Für Details zu diesen Impfungen wird auf die jeweils aktuellste Version der STIKO-Impfempfehlungen verwiesen³⁹⁹. Durch Impfung von Kontaktpersonen mit Impfstoffen gegen *Haemophilus influenzae* Typ b, Pneumokokken und Meningokokken kann die Übertragung dieser Infektionserreger auf empfängliche Risikopatienten reduziert werden⁴⁰⁰.
- Bei Reisen in Endemiegebiete mit erhöhtem Expositionsrisiko für *Salmonella typhi* kann eine Impfung gegen Typhus empfohlen werden⁴⁰⁰.

Danksagung: Das Kapitel 3.1.1 zur Antibiotika- und Antimykotika-Therapie entspricht im Wesentlichen einem durch die Paed IC Studiengruppe der DGPI erarbeiteten und durch den Vorstand der DGPI konsentierten Arbeitspapier. Der Paed IC Studiengruppe gehören an: Arne Simon (Homburg), Tobias Tenenbaum (Mannheim), Hans-Jürgen Laws (Düsseldorf), Reinhard Berner (Dresden), Andreas Müller (Bonn), Johannes Liese (Würzburg), Martin Knorr (Essen), Christian Becker (Krefeld), Anke Beyersdorff (Greifswald), Markus Hufnagel (Freiburg), Petra Kaiser-Labusch (Bremen)

6. Referenzen

- ¹ Hufnagel M et al.: *Secular trends in pediatric bloodstream infections over a 20-year period at a tertiary care hospital in Germany.* Eur J Pediatr 2008 Oct;167(10):1149-59 {2b}
- ² Watson RS et al.: *The epidemiology of severe sepsis in children in the United States.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:695–701 {2b}
- ³ Odetola FO et al.: *Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis.* Pediatrics 2007 Mar;119(3):487-94
- ⁴ Nadel S et al.: *Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial.* Lancet 2007;369:836-43 {1b}
- ⁵ Hartmann ME et al.: *Trends in the Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis.* Ped Crit Care Med 2013;14(7):686-93
- ⁶ Wong HR: *Genetics and genomics in pediatric septic shock.* Crit Care Med 2012;40(5):1618-26 {5}
- ⁷ Davila S et al.: *Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease.* Nature Genetics 2010;42:772-76 {3b}
- ⁸ Khor CC et al.: *Genome-wide association study identifies susceptibility loci for dengue shock syndrome at MICB and PLCE1.* Nature Genetics 2011;43:1139-41
- ⁹ Teuffel O et al.: *Association between tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G polymorphism and susceptibility to sepsis and sepsis mortality: a systematic review and meta-analysis.* Crit Care Med 2010 Jan;38(1):276-82 {1a}
- ¹⁰ American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: *definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.* Crit Care Med 1992;20:864-74. {5}
- ¹¹ Klein Klouwenberg, PMC et al.: *Classification of sepsis, severe sepsis and septic shock: the impact of minor variations in data capture and definition of SIRS criteria.* Intensive Care Med (2012) 38:811–819 {1b}
- ¹² Reinhart K, Brunkhorst FM et al.: *Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)).* Ger Med Sci. 2010 Jun 28;8:Doc14 {...}
- ¹³ 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
- ¹⁴ Meckler G, Lindemulder S. *Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer.* Emerg Med Clin North Am 2009;27:525-544
- ¹⁵ 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 {1b}
- ¹⁶ Ikram U et al.: *Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children.* PCCM 2007; 8(2):138-44 {...}
- ¹⁷ modifizierte WHO-Kriterien {...}
- ¹⁸ <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr041.pdf>
- ¹⁹ Carcillo JA et al.: *Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock.* Crit Care Med 2002; 30:1365–1378 {5}
- ²⁰ Agyeman P 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 Jul;30(7):e114-9. {2b}
- ²¹ Manzano S et al.: *Markers for bacterial infection in children with fever without source.* Arch Dis Child. 2011 May;96(5):440-6. Epub 2011 Jan 29. {1b}
- ²² Struthers S et al.: *A comparison of two versus one blood culture in the diagnosis and treatment of coagulase-negative staphylococcus in the neonatal intensive care unit.* J Perinatol. 2002 Oct-Nov;22(7):547-9. {3b}
- ²³ Hall KK et al.: *Updated Review of Blood Culture Contamination* Clin Microbiol Rev 2006;19(4):788-802 {5}
- ²⁴ Isaacman DJ et al.: *Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children.* J Pediatr 1996;128:190–5. {1b}
- ²⁵ Kaditis AG et al.: *Yield of positive blood cultures in pediatric oncology patients by a new method of blood culture collection.* Pediatr Infect Dis J 1996;15:615–20 {2b}
- ²⁶ Schelonka RL et al.: *Volume of blood required to detect common neonatal pathogens.* J Pediatr 1996;129:275–8. {5}
- ²⁷ Kellogg JA et al.: *Frequency of low-level bacteremia in children from birth to 15 years of age.* J Clin Microbiol 2000;38:2181–5. {4}
- ²⁸ Buttery JP. *Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002 Jul;87(1):F25-8. {1a}

- ²⁹ Guerti K et al.: *Diagnosis of catheter-related bloodstream infection in neonates: a study on the value of differential time to positivity of paired blood cultures.* PCCM 2007 Sep;8(5):470-5 {2b}
- ³⁰ Tenney JH et al.: *Controlled evaluation of the volume of blood cultured in detection of bacteremia and fungemia.* J Clin Microbiol 1982;15(4): 558–561 {1b}
- ³¹ Hall MM et al.: *Effect of volume of blood cultured on detection of bacteremia.* J Clin Microbiol 1976;3:643-5 {2b}
- ³² Wagner SJ et al.: *A model to predict the improvement of automated blood culture bacterial detection by doubling platelet sample volume.* Transfusion 2007;47(3):430-3 {4}
- ³³ Kennaugh JK et al.: *The effect of dilution during culture on detection of low concentrations of bacteria in blood.* Pediatr Infect Dis 1984;3:317–18. {5}
- ³⁴ Auckenthaler R et al.: *Comparison of recovery of organisms from blood cultures diluted 10% (volume/volume) and 20% (volume/volume).* J Clin Microbiol 1982;15:860–4. {3b}
- ³⁵ Solorzano SF et al.: *A blood micro-culture system for the diagnosis of bacteremia in pediatric patients.* Scand J Infect Dis 1998;30:481–3. {1b}
- ³⁶ Zadroga R et al.: *Comparison of 2 Blood Culture Media Shows Significant Differences in Bacterial Recovery for Patients on Antimicrobial Therapy.* Clin Infect Dis. 2013;56:790-797. {...}
- ³⁷ Shahar E et al.: *Contamination of blood cultures during venepuncture: fact or myth?* Postgrad Med J 1990; 66(782):1053-8. {1b}
- ³⁸ Calfee DP et al.: *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(5):160-5. {1b}
- ³⁹ Caldeira D et al.: *Skin antiseptics in venous puncture-site disinfection for prevention of blood culture contamination: systematic review with meta-analysis* J Hosp Infect. 2011 Mar;77(3):223-32. {1a}
- ⁴⁰ Kim NH et al.: *Effect of Routine Sterile Gloving on Contamination Rates in Blood Culture.* Ann Intern Med 2011;154(3):145-51.
- ⁴¹ Self WH et al.: *Reducing Blood Culture Contamination in the Emergency Department: An Interrupted Time Series Quality Improvement Study.* Acad Emerg Med 2013;20(1):89-97
- ⁴² Isaacman DJ: *Lack of effect of changing needles on contamination of blood cultures.* Pediatr Infect Dis J 1990; 9(4):274-8. {1b}
- ⁴³ Mathew A, Gaslin T, Dunning K, Ying J: *Central catheter blood sampling: the impact of changing the needleless caps prior to collection.* J Infus Nurs. 2009 Jul-Aug;32(4):212-8
- ⁴⁴ Sherertz RJ, Karchmer TB, Palavecino E, Bischoff W: *Blood drawn through valved catheter hub connectors carries a significant risk of contamination.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Dec;30(12):1571-7
- ⁴⁵ Mermel LA et al.: *IDSA Guidelines for Intravascular Catheter-Related Infection* Infectious Disease Society of America Guidelines 2011
- ⁴⁶ Halm M, Hickson T, Stein D, Tanner M, VandeGraaf S: *Blood cultures and central catheters: is the "easiest way" best practice?* Am J Crit Care. 2011 Jul;20(4):335-8
- ⁴⁷ Soothill JS, Bravery K, Ho A, Macqueen S, Collins J, Lock P: *A fall in bloodstream infections followed a change to 2% chlorhexidine in 70% isopropanol for catheter connection antisepsis: a pediatric single center before/after study on a hemopoietic stem cell transplant ward.* Am J Infect Control. 2009 Oct;37(8):626-30
- ⁴⁸ Kerremans JJ et al.: *Immediate Incubation of Blood Cultures Outside Routine Laboratory Hours of Operation Accelerates Antibiotic Switching* J Clin Microbiol. 2009; 47(11): 3520-3. {1b}
- ⁴⁹ Zaidi AK et al.: *Value of routine anaerobic blood cultures for pediatric patients.* J Pediatr 1995;127:263–8. {3b}
- ⁵⁰ Noel GJ et al.: *Anaerobic bacteremia in a neonatal intensive care unit: an eighteen-year experience.* Pediatr Infect Dis J 1988;7:858–62. {5}
- ⁵¹ Lucignano B et al.: *Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis.* J Clin Microbiol 2011;49(6): 2252–8. {1b}
- ⁵² Dark P et al.: *Accuracy of LightCycler(R) SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review protocol.* BMJ Open. 2012 Jan 12;2(1):e000392. Print 2012
- ⁵³ Dark P et al.: *The clinical diagnostic accuracy of rapid detection of healthcare-associated bloodstream infection in intensive care using multipathogen real-time PCR technology.* BMJ Open. 2011 Jan 1;1(1):e000181. Epub 2011 Jun 30.
- ⁵⁴ Spencer DH et al.: *Validation and implementation of the GeneXpert MRSA/SA blood culture assay in a pediatric setting.* Am J Clin Pathol. 2011 Nov;136(5):690-4. {5}
- ⁵⁵ Tschiedel E et al.: *Anwendung von LightCycler® SeptiFast bei pädiatrischen Patienten* Klin Padiatr 2010; 222 - GNPI_FV_41 {...}
- ⁵⁶ Tsalik EL et al.: *Multiplex PCR To Diagnose Bloodstream Infections in Patients Admitted from the Emergency Department with Sepsis.* J Clin Microbiol 2010;48(1):26-33. {1b}

- ⁵⁷ Harris DM et al.: *Rapid Identification of Bacteria and Candida Using PNA-FISH From Blood and Peritoneal Fluid Cultures*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013;12(2).
- ⁵⁸ Vincent JL et al.: *Diagnostic and Prognostic Markers in Sepsis*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(3):265-275. {...}
- ⁵⁹ Lopez AF et al.: *Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker* *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(10):895-903. {1b}
- ⁶⁰ Reinhart K et al.: *New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers* *Clin. Microbiol. Rev*. 2012, 25(4):609-34. {
- ⁶¹ Thayyil S: *Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children?* *Acta Paediatr* 2005;94(2):155-8. {1b}
- ⁶² Manzano S: *Markers for bacterial infection in children with fever without source* *Arch Dis Child* 2011;96(5):440-6. {1b}
- ⁶³ Manzano S et al.: *Impact of procalcitonin on the management of children aged 1 to 36 months presenting with fever without source: a randomized controlled trial* *Am J Emerg Med* 2010;28(6):647-53. {1b}
- ⁶⁴ Enguix A et al.: *Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children* *ICM* 2001;27(1):211-5. {3b}
- ⁶⁵ Pavcnik-Arnol M et al.: *Lipopolysaccharide-binding protein in critically ill neonates and children with suspected infection: comparison with procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein* *ICM* 2004;30(7):1454-60. {3b}
- ⁶⁶ Rey C et al.: *Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children* *ICM* 2007;33(3):477-84. {3b}
- ⁶⁷ Arkader R: *Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome* *Arch Dis Child* 2006;91(2):117-20. {3b}
- ⁶⁸ Han YY et al.: *Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis* *PCCM* 2003;4(1):21-5. {1b}
- ⁶⁹ Chapman StJ et al.: *IκB Genetic Polymorphisms and Invasive Pneumococcal Disease*. *AJRCCM* 2007;176:181-7. {2b}
- ⁷⁰ www.genosept.eu {...}
- ⁷¹ Saavedra JM et al.: *Capillary refilling (skin turgor) in the assessment of dehydration*. *Am J Dis Child* 1991, 145:296–298.
- ⁷² Tibby SM et al.: *Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients*. *Arch Dis Child* 1999, 80:163–166. {3b}
- ⁷³ Carcillo J et al.: *Mortality and Functional Morbidity After Use of PALS/APLS by Community Physicians*. *Pediatrics* 2009;124(2):500-508. {1b}
- ⁷⁴ Carcillo JA: *Capillary refill time is a very useful clinical sign in early recognition and treatment of very sick children*. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(2):210-12. {5}
- ⁷⁵ Han YY et al.: *Early Reversal of Pediatric-Neonatal Septic Shock by Community Physicians Is Associated With Improved Outcome*. *Pediatrics* (2003);112:793-9. {2b}
- ⁷⁶ Pamba A et al.: *Capillary refill: prognostic value in Kenyan children*. *Arch Dis Child* 2004;89:950–955 {2b}
- ⁷⁷ Fleming S et al.: *Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review*. *Arch Dis Child* 2015; 100(3):239-49 {1a}
- ⁷⁸ Rivers E et al.: *Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. *N Engl J Med* 345(19):1368-77. {1b}
- ⁷⁹ de Oliveira CF et al.: *ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation*. *Intensive Care Med* (2008) 34:1065–1075 {1b}
- ⁸⁰ Sankar J et al.: *Early goal-directed therapy in pediatric septic shock: comparison of outcomes "with" and "without" intermittent superior venacaval oxygen saturation monitoring: a prospective cohort study*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 May;15(4):e157-67 {2b}
- ⁸¹ Dellinger RP et al.: *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. *ICM* (2004);30:536-55. {...}
- ⁸² Dellinger RP et al.: *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. *Crit Care Med* (2008);36(1):296-327. {...}
- ⁸³ 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 {...}
- ⁸⁴ Kumar A et al.: *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock* *Crit Care Med* 2006;34(6):1589-1596. {2b}

- ⁸⁵ Amado VM 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 Feb;26(1):103.e9-103.e12. Epub 2010 Jul 8. {2b}
- ⁸⁶ Cordery RJ et al.: *Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome.* J Hosp Infect. 2008 Feb;68(2):108-15. Epub 2007 Dec 11. {3b}
- ⁸⁷ Ardura MI et al.: *Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children.* Pediatr Infect Dis J. 2007 Dec;26(12):1128-32. {3b}
- ⁸⁸ Nadel S. *Severe pediatric sepsis.* Expert Rev Anti Infect Ther 2012; 10: 111-114
- ⁸⁹ Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC et al. *Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay.* Pediatrics 2012; 130: e273-280 {2b}
- ⁹⁰ Vila Perez D, Jordan I, Esteban E et al. *Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the Spanish Society of Pediatric Intensive Care.* Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 152-157
- ⁹¹ Aronson MD et al.: *Blood cultures.* Ann Intern Med 1987;106:246-53 (SR). {2a}
- ⁹² Corey AL et al.: *Antibiotics in 30 minutes or less for febrile neutropenic patients: a quality control measure in a new hospital.* J Pediatr Oncol Nurs. 2008 Jul-Aug;25(4):208-12. Epub 2008 Jun 6. {4}
- ⁹³ Cruz AT et al.: *Implementation of goal-directed therapies for children with suspected sepsis in the emergency department* Pediatrics 2011 127(3):e758-66. {2b}
- ⁹⁴ de With GA, Allerberger F, Amann S et al. *S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus, S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) (federführend).* Leitlinienregister der AWMF 2013; AWMF-Registernummer 092/001 {...}
- ⁹⁵ 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
- ⁹⁶ Newland JG, Banerjee R, Gerber JS et al. *Antimicrobial stewardship in pediatric care: strategies and future directions.* Pharmacotherapy 2012; 32: 735-743
- ⁹⁷ 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
- ⁹⁸ Gaines NN, Patel B, Williams EA et al. *Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population.* Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 1203-1205
- ⁹⁹ Tamma PD, Turnbull AE, Milstone AM et al. *Does the Piperacillin Minimum Inhibitory Concentration for Pseudomonas aeruginosa Influence Clinical Outcomes of Children With Pseudomonas Bacteremia?* Clin Infect Dis 2012; 55: 799-806 {2b}
- ¹⁰⁰ Tamma PD, Wu H, Gerber JS et al. *Outcomes of children with enterobacteriaceae bacteremia with reduced susceptibility to ceftriaxone: do the revised breakpoints translate to improved patient outcomes?* Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 965-969 {2b}
- ¹⁰¹ 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 {2b}
- ¹⁰² Luthander J, Bennet R, Giske CG et al. *Age and risk factors influence the microbial aetiology of bloodstream infection in children.* Acta Paediatr 2013; 102: 182-186 {3b}
- ¹⁰³ Simmons ML, Durham SH, Carter CW. *Pharmacological management of pediatric patients with sepsis.* AACN Adv Crit Care 2012; 23: 437-448
- ¹⁰⁴ Wolf MF, Simon A. *The use of piperacillin-tazobactam in neonatal and paediatric patients.* Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009; 5: 57-69 {3a}
- ¹⁰⁵ Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. *Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections.* Drugs 2008; 68(6): 803-838 {3a}
- ¹⁰⁶ Bradley JS, Jackson MA. *The use of systemic and topical fluoroquinolones.* Pediatrics 2011; 128: e1034-1045 {3a}
- ¹⁰⁷ Stockmann C, Spigarelli MG, Campbell SC et al. *Considerations in the pharmacologic treatment and prevention of neonatal sepsis.* Paediatr Drugs 2014; 16: 67-81 {3a}
- ¹⁰⁸ Yang ZT, Zahar JR, Mechai F et al. *Current ciprofloxacin usage in children hospitalized in a referral hospital in Paris.* BMC Infect Dis 2013; 13: 245 {4}
- ¹⁰⁹ Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. *Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria.* Clin Microbiol Rev 2012; 25: 450-470 {3a}
- ¹¹⁰ 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: 285-92
- ¹¹¹ 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 {4}
- ¹¹² 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 {3a}

- ¹¹³ Dotis J, Iosifidis E, Ioannidou M et al. *Use of linezolid in pediatrics: a critical review*. Int J Infect Dis 2010; 14: e638-648 {3a}
- ¹¹⁴ 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
- ¹¹⁵ 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(7): 1435-1442 {4}
- ¹¹⁶ Gostelow M et al.: *Pharmacokinetics and safety of recently approved drugs used to treat methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in infants, children, and adults* Expert Rev Clin Pharmacol 2014 May ; 7(3): 327-340
- ¹¹⁷ Hoyo I, Martinez-Pastor J, Garcia-Ramiro S et al. *Decreased serum linezolid concentrations in two patients receiving linezolid and rifampicin due to bone infections*. Scand J Infect Dis 2012; 44: 548-550 {4}
- ¹¹⁸ Di Pentima MC, Chan S, Eppes SC et al. *Antimicrobial prescription errors in hospitalized children: role of antimicrobial stewardship program in detection and intervention*. Clin Pediatr (Phila) 2009; 48: 505-512 {3a}
- ¹¹⁹ Pichichero ME. *A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients*. Pediatrics 2005; 115: 1048-1057 {5}
- ¹²⁰ Pichichero ME. *Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift*. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 13S-18S {5}
- ¹²¹ Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Garbino J, Herbrecht R, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ. *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 {...}
- ¹²² Viscoli C, Bassetti M, Castagnola E, Cesaro S, Menichetti F, Ratto S, Tascini C, Giacobbe DR. *Micafungin for the treatment of proven and suspected invasive candidiasis in children and adults: findings from a multicenter prospective observational study*. BMC Infect Dis 2014; 14: 725 {...}
- ¹²³ Lehrnbecher T, Groll AH. *Micafungin: a brief review of pharmacology, safety, and antifungal efficacy in pediatric patients*. Pediatr Blood Cancer 2010; 55: 229-232 {...}
- ¹²⁴ Manzoni P, Wu C, Tweddle L, Roilides E. *Micafungin in Premature and Non-Premature Infants: A Systematic Review of Nine Clinical Trials*. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: e291-298
- ¹²⁵ Queiroz-Telles F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, Konja J, Diekmann-Berndt H, Koblinger S, Groll AH, Arrieta A. *Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial*. Pediatr Infect Dis J 2008; 27: 820-826
- ¹²⁶ Scott LJ. *Micafungin: a review of its use in the prophylaxis and treatment of invasive Candida infections*. Drugs 2012; 72: 2141-2165
- ¹²⁷ Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T. *Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (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 {...}
- ¹²⁸ Autmizguine J, Guptill JT, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Jr., Capparelli EV. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children: clinical implications*. Drugs 2014; 74: 891-909 {...}
- ¹²⁹ Lodise TP, Jr., Lomaestro B, Drusano GL. *Piperacillin-tazobactam for Pseudomonas aeruginosa infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy*. Clin Infect Dis 2007; 44: 357-363 {3b}
- ¹³⁰ Lodise TP, Lomaestro BM, Drusano GL. *Application of antimicrobial pharmacodynamic concepts into clinical practice: focus on beta-lactam antibiotics: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. Pharmacotherapy 2006; 26: 1320-1332 {2b}
- ¹³¹ Tamma PD, Putcha N, Suh YD et al. *Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials*. BMC Infect Dis 2011; 11: 181
- ¹³² Cies JJ, Shankar V, Schlichting C, Kuti JL. *Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill young children*. Pediatr Infect Dis J. 2014 Feb;33(2):168-73
- ¹³³ Cies JJ, Jain J, Kuti JL. *Population pharmacokinetics of the piperacillin component of piperacillin/tazobactam in pediatric oncology patients with fever and neutropenia*. Pediatr Blood Cancer. 2015 Mar;62(3):477-82
- ¹³⁴ Jenh AM, Tamma PD, Milstone AM. *Extended-interval aminoglycoside dosing in pediatrics*. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 338-339 {5}

- ¹³⁵ 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 {2b}
- ¹³⁶ Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV et al. *Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis.* *Pediatrics* 2004; 114: e111-118 {1a}
- ¹³⁷ Udy AA, Baptista JP, Lim NL et al. *Augmented Renal Clearance in the ICU: Results of a Multicenter Observational Study of Renal Function in Critically Ill Patients With Normal Plasma Creatinine Concentrations*.* *Crit Care Med* 2014; 42: 520-527 {4}
- ¹³⁸ Bass KD, Larkin SE, Paap C, Haase GM. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1104-1107
- Ciofi Degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M, Luzzi I, Garcia-Fernandez A, Bertaina A, Sisto A, Locatelli F, Raponi M. An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 494 {...}
- ¹³⁹ Jenh AM, Tamma PD, Milstone AM. Extended-interval aminoglycoside dosing in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 338-339 {...}
- ¹⁴⁰ Boyer A et al.: *Aminoglycosides in septic shock.* *Drug Saf* 2013;36:217-30
- ¹⁴¹ Nicolau DP et al.: *Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients.* *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39(3): 650-55
- ¹⁴² Ito H, Shime N, Kosaka T. *Pharmacokinetics of glycopeptide antibiotics in children.* *J Infect Chemother* 2013;19(2):352-55 {4}
- ¹⁴³ 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 {5}
- ¹⁴⁴ Alford EL, Chhim RF, Crill CM et al. *Glomerular filtration rate equations do not accurately predict vancomycin trough concentrations in pediatric patients.* *Ann Pharmacother* 2014; 48: 691-696 {4}
- ¹⁴⁵ Neuman G, Nulman I, Adeli K et al. *Implications of serum creatinine measurements on GFR estimation and vancomycin dosing in children.* *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 785-791 {4}
- ¹⁴⁶ Giachetto GA, Telechea HM, Speranza N et al. *Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children.* *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: e250-254
- ¹⁴⁷ 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
- ¹⁴⁸ Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC et al. *Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists.* *Clin Infect Dis* 2009; 49: 325-327
- ¹⁴⁹ Broome L, So TY. *An evaluation of initial vancomycin dosing in infants, children, and adolescents.* *International journal of pediatrics* 2011; 2011: 470364 {4}
- ¹⁵⁰ Kullar R, Davis SL, Levine DP et al. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 975-981 {3b}
- ¹⁵¹ Soriano A, Marco F, Martinez JA et al. *Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia.* *Clin Infect Dis* 2008; 46: 193-200 {2b}
- ¹⁵² Welsh KJ, Abbott AN, Lewis EM et al. *Clinical characteristics, outcomes, and microbiologic features associated with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia in pediatric patients treated with vancomycin.* *J Clin Microbiol* 2010; 48: 894-899 {4}
- ¹⁵³ Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ et al. *Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections is inadequate.* *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 398-402 {5}
- ¹⁵⁴ Demirjian A, Finkelstein Y, Nava-Ocampo A et al. *A randomized controlled trial of a vancomycin loading dose in children.* *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1217-1223 {1b}
- ¹⁵⁵ Eiland LS, English TM, Eiland EH, 3rd. *Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients.* *Ann Pharmacother* 2011; 45: 582-589 {4}
- ¹⁵⁶ Frymoyer A, Guglielmo BJ, Wilson SD et al. *Impact of a hospitalwide increase in empiric pediatric vancomycin dosing on initial trough concentrations.* *Pharmacotherapy* 2011; 31: 871-876 {2b}
- ¹⁵⁷ Autmizguine J, Moran C, Gonzalez D et al. *Vancomycin Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetics in Children with Cerebral Ventricular Shunt Infections.* *Pediatr Infect Dis J* 2014, e270-e272 {2b}
- ¹⁵⁸ Heble DE, Jr., McPherson C, Nelson MP et al. *Vancomycin trough concentrations in overweight or obese pediatric patients.* *Pharmacotherapy* 2013; 33: 1273-1277 {4}
- ¹⁵⁹ Miller M, Miller JL, Hagemann TM et al. *Vancomycin dosage in overweight and obese children.* *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 2062-2068 {4}

- ¹⁶⁰ Moffett BS, Kim S, Edwards MS. *Vancomycin dosing in obese pediatric patients*. Clin Pediatr (Phila) 2011; 50: 442-446 {2b}
- ¹⁶¹ 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 {2b}
- ¹⁶² Nassar L, Hadad S, Gefen A et al. *Prospective evaluation of the dosing regimen of vancomycin in children of different weight categories*. Curr Drug Saf 2012; 7: 375-381
- ¹⁶³ Gordon CL, Thompson C, Carapetis JR et al. *Trough concentrations of vancomycin: adult therapeutic targets are not appropriate for children*. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 1269-1271 {4}
- ¹⁶⁴ Le J, Bradley JS, Murray W et al. *Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure*. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: e155-163 {5}
- ¹⁶⁵ Moffett BS, Kim S, Edwards M. *Vancomycin nephrotoxicity may be overstated*. J Pediatr 2011; 158: 865-866; author reply 866 {5}
- ¹⁶⁶ Cies JJ, Shankar V. *Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 mug/ml in a pediatric intensive care unit*. Pharmacotherapy 2013; 33: 392-400 {2b}
- ¹⁶⁷ McKamy S, Hernandez E, Jahng M et al. *Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children*. J Pediatr 2011; 158: 422-426 {4}
- ¹⁶⁸ Bauters T, Claus B, Schelstraete P et al. *Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue?* International journal of clinical pharmacy 2012; 34: 13-16 {4}
- ¹⁶⁹ Levy M, Koren G, Dupuis L et al. *Vancomycin-induced red man syndrome*. Pediatrics 1990; 86: 572-580 {3b}
- ¹⁷⁰ Myers AL, Gaedigk A, Dai H et al. *Defining risk factors for red man syndrome in children and adults*. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 464-468 {4}
- ¹⁷¹ Sahai J, Healy DP, Shelton MJ et al. *Comparison of vancomycin- and teicoplanin-induced histamine release and "red man syndrome"*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 765-769 {1b}
- ¹⁷² Sidi V, Roilides E, Bibashi E et al. *Comparison of efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin in children with antineoplastic therapy-associated febrile neutropenia and gram-positive bacteremia*. J Chemother 2000; 12: 326-331
- ¹⁷³ Wilson AP. *Comparative safety of teicoplanin and vancomycin*. Int J Antimicrob Agents 1998; 10: 143-152 {5}
- ¹⁷⁴ Brogden RN, Peters DH. *Teicoplanin. A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy*. Drugs 1994; 47: 823-854
- ¹⁷⁵ Dufort G, Ventura C, Olive T et al. *Teicoplanin pharmacokinetics in pediatric patients*. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 494-498 {2b}
- ¹⁷⁶ Reed MD, Yamashita TS, Myers CM et al. *The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children*. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 789-796 {3b}
- ¹⁷⁷ Sanchez A, Lopez-Herce J, Cueto E et al. *Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill paediatric patients*. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 407-409 {4}
- ¹⁷⁸ Wilson AP. *Clinical pharmacokinetics of teicoplanin*. Clin Pharmacokinet 2000; 39(3): 167-183
- ¹⁷⁹ Craig WA. *Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid*. Infect Dis Clin North Am 2003; 17: 479-501
- ¹⁸⁰ Chang HJ, Hsu PC, Yang CC et al. *Influence of teicoplanin MICs on treatment outcomes among patients with teicoplanin-treated methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: a hospital-based retrospective study*. J Antimicrob Chemother 2012; 67: 736-741 {2b}
- ¹⁸¹ Harding I, MacGowan AP, White LO et al. *Teicoplanin therapy for Staphylococcus aureus septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome*. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 835-841 {4}
- ¹⁸² Neumeister B et al.: *Characterization of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial infections in preterm infants*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14: 856-863
- ¹⁸³ Nourse C et al.: *Clinical isolates of Staphylococcus epidermidis with reduced susceptibilities to teicoplanin in a paediatric hospital in Ireland*. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 118-119
- ¹⁸⁴ Sloos JH et al.: *Changing susceptibilities of coagulase-negative staphylococci to teicoplanin in a teaching hospital*. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 787-791
- ¹⁸⁵ Bertin M et al.: *Relationship between glycopeptide use and decreased susceptibility to teicoplanin in isolates of coagulase-negative staphylococci* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23(5):375-79
- ¹⁸⁶ Ley BE, Jalil N, McIntosh J et al. *Bolus or infusion teicoplanin for intravascular catheter associated infections in immunocompromised patients?* J Antimicrob Chemother 1996; 38: 1091-1095 {4}
- ¹⁸⁷ Polk RE. *Anaphylactoid reactions to glycopeptide antibiotics*. J Antimicrob Chemother 1991; 27 Suppl B: 17-29 {5}
- ¹⁸⁸ Simon A, Beutel K, Marklein G et al. *Bacterial Infections in Pediatric Cancer Patients*. Klin Padiatr 2005; 217: 17-36

- ¹⁸⁹ Lukas JC, Karikas G, Gazouli M et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in an ICU population of children and infants. *Pharm Res* 2004; 21: 2064-2071 {2b}
- ¹⁹⁰ Falagas ME, Bliziotis IA, Fragoulis KN. *Oral rifampin for eradication of Staphylococcus aureus carriage from healthy and sick populations: a systematic review of the evidence from comparative trials.* *Am J Infect Control* 2007; 35: 106-114 {3a}
- ¹⁹¹ Jung YJ, Koh Y, Hong SB et al. *Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia.* *Crit Care Med* 2010; 38: 175-180 {1b}
- ¹⁹² Tremblay S, Lau TT, Ensom MH. *Addition of rifampin to vancomycin for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: what is the evidence?* *Ann Pharmacother* 2013; 47: 1045-1054 {3a}
- ¹⁹³ Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK et al. *Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria.* *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 359-368 {3a}
- ¹⁹⁴ Traummüller F, Steinort D, Gattringer R et al. *Fosfomycin intravenös.* *Chemotherapie Journal* 2011; 20: 9-17
- ¹⁹⁵ Badal RE, Bouchillon SK, Lob SH, Hackel MA, Hawser SP, Hoban DJ. *Etiology, extended-spectrum beta-lactamase rates and antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections in patients in general pediatric and pediatric intensive care units--global data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends 2008 to 2010.* *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 636-640 {...}
- ¹⁹⁶ Ciofi Degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M, Luzzi I, Garcia-Fernandez A, Bertaina A, Sisto A, Locatelli F, Raponi M. *An outbreak of extremely drug-resistant Pseudomonas aeruginosa in a tertiary care pediatric hospital in Italy.* *BMC Infect Dis* 2014; 14: 494
- ¹⁹⁷ Hoban DJ, Reinert RR, Bouchillon SK, Dowzicky MJ. *Global in vitro activity of tigecycline and comparator agents: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial 2004-2013.* *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015; 14: 27
- ¹⁹⁸ Kaase M, Pfennigwerth N, Lange F, Anders A, Gatermann SG. *Molecular epidemiology of VIM-1 producing Escherichia coli from Germany referred to the National Reference Laboratory.* *Int J Med Microbiol* 2015
- ¹⁹⁹ Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. *Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis.* *Pediatrics* 2004; 114: e111-118 {...}
- ²⁰⁰ Hope WW, Seibel NL, Schwartz CL, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, Keirns JJ, Buell DN, Gumbo T, Drusano GL, Walsh TJ. *Population pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients and implications for antifungal dosing.* *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3714-3719 {...}
- ²⁰¹ Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, Flynn P, Shad A, Albano E, Keirns J, Lau WM, Facklam DP, Buell DN, Walsh TJ. *Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients.* *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3317-3324 {...}
- ²⁰² Bateman SL et al. *Progression to pediatric bacteremia and sepsis: covert operations and failures in diplomacy.* *Pediatrics* 2010; 126(1):137-50. {5}
- ²⁰³ Wynn J et al. *The host response to sepsis and developmental impact.* *Pediatrics* 2010;125:1031-41. {5}
- ²⁰⁴ Suffredini AF et al. *Novel therapies for septic shock over the past 4 decades.* *JAMA* 2011;306(2):194-9. {5}
- ²⁰⁵ Rice TW et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis.* *Crit Care Med* 2010;38(8):1685-94. {1b}
- ²⁰⁶ Dellinger RP et al.: *Efficacy and safety of a phospholipid emulsion (GR270773) in Gram-negative severe sepsis: results of a phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-finding clinical trial.* *Crit Care Med* 2009;37(11):2929-38. {1b}
- ²⁰⁷ Tidswell M et al.: *Phase 2 trial of eritoran tetrasodium (E5564), a toll-like receptor 4 antagonist, in patients with severe sepsis.* *Crit Care Med* 2010;38(1):72-83. {1b}
- ²⁰⁸ Opal SM et al.: *Effect of Eritoran, an Antagonist of MD2-TLR4, on Mortality in Patients With Severe Sepsis: The ACCESS Randomized Trial.* *JAMA.* 2013;309(11):1154-1162. {1b}
- ²⁰⁹ Abraham E et al. *Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients.* *Crit Care Med* 2001;29(3):503-10. {1b}
- ²¹⁰ Reinhart K et al. *Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study.* *Crit Care Med* 2001;29:765-9. {1b}
- ²¹¹ Panacek EA et al. *Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels.* *Crit Care Med.* 2004;32(11):2173-82. {1b}
- ²¹² Presneill JJ et al. *A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(2):138-43. {2b}
- ²¹³ Meisel C et al.: *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial.* *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(7):640-48. {1b}
- ²¹⁴ Stephens DP et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with septic shock.* *Crit Care Med* 2008;36:448-54. {1b}

- ²¹⁵ Root RK et al. *Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis*. Crit Care Med. 2003;31:367-73. {1b}
- ²¹⁶ Janda S et al. *The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis*. J Crit Care 2010;25:656e.7-656e.22. {2a}
- ²¹⁷ Vincent JL et al.: *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin, ART-123, in Patients With Sepsis and Suspected Disseminated Intravascular Coagulation*. Crit Care Med. 2013;41(9):2069-2079. {1b}
- ²¹⁸ Bo L, Wang F, Zhu J, Li J, Deng X: *Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis*. Critical Care 2011, 15:R58 {2b}
- ²¹⁹ Orozco H et al.: *Molgramostim (GM-CSF) associated with antibiotic treatment in nontraumatic abdominal sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. Arch Surg. 2006 Feb;141(2):150-3. {2b}
- ²²⁰ Hall MW et al.: *Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome*. Intensive Care Med 2011;37(3):525-32. {2b}
- ²²¹ Bilgin K et al.: *A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia*. Pediatrics. 2001 Jan;107(1):36-41. {1b}
- ²²² Rittirsch D et al.: *Harmful molecular mechanisms in sepsis*. Nat Rev Immunol 2008;8(10):776-87. {...}
- ²²³ Hotchkiss RS et al.: *Immunotherapy for sepsis – a new approach against an ancient foe*. N Engl J Med 2010;363:87-9. {5}
- ²²⁴ Mouthon L et al.: *Intravenous immunoglobulins in infectious diseases: where do we stand?* Clin Microbiol Infect 2003;9:333-8. {5}
- ²²⁵ El-Nawawy A et al.: *Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit*. J Trop Pediatr 2005;51:271-8 {2b}
- ²²⁶ Yildizdas D et al.: *Does polyclonal intravenous immunoglobulin reduce mortality in septic children in the pediatric intensive care unit?* Çocuk Sagligi ve Hastalıkları Dergisi 2005;48:136-41 {2b}
- ²²⁷ Kreymann KG et al. *Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock*. Crit Care Med 2007;35:2677-85 {1a}
- ²²⁸ INIS Collaborative Group: *Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin*. NEJM 2011;365(13):1201-11 {1b}
- ²²⁹ Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Toxic shock syndrome*. In: The red book. 27th ed. Elk Grove Village, IL: Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. 2006;660-4 {...}
- ²³⁰ Shah SS et al. *Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome*. Clin Infect Dis 2009;49:1369-76 {2b}
- ²³¹ Darenberg J et al. *Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Clin Infect Dis 2003;37:333-40 {4}
- ²³² Kaul R et al. *Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome – a comparative observational study*. Clin Infect Dis 1999;28:800-7 {3b}
- ²³³ Lamothe F et al. *Clinical usefulness of intravenous human immunoglobulins in invasive group A streptococcal infections: case report and review*. Clin Infect Dis 1995;21:1469-70 {2b}
- ²³⁴ Pizarro CF, Troster EJ. *Adrenal function in sepsis and septic shock*. J Pediatr (Rio J). 2007 Nov;83(5 Suppl):S155-62 {2b}
- ²³⁵ Casartelli CH et al.: *Adrenal response in children with septic shock*. ICM 2007;33(9):1609–1613 {2b}
- ²³⁶ De Kleijn ED et al: *Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations is associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease*. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:330–336 {2b}
- ²³⁷ Markovitz BP et al: *A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids?* Pediatr Crit Care Med 2005; 6:270–274 {2b}
- ²³⁸ Aneja R, Carcillo JA: *What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock?* Arch Dis Child 2007;92:165-169 {5}
- ²³⁹ Zimmerman JJ, Williams MD: *Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: observations from the RESOLVE study*. Pediatr Crit Care Med. 2011 Jan;12(1):2-8. {2b}
- ²⁴⁰ Hazelzet JA et al.: *Endothelial protein C activation in meningococcal sepsis*. N Engl J Med 2001; 345: 1776–1777 {3b}
- ²⁴¹ de Kleijn ED et al: *Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: A randomized, double blinded, placebo- controlled, dose-finding study*. Crit Care Med 2003; 31:1839–1847 {1b}
- ²⁴² Veldman A et al.: *Human protein C concentrate in the treatment of purpura fulminans: a retrospective analysis of safety and outcome in 94 pediatric patients*. Crit Care. 2010;14(4):R156 {3b}
- ²⁴³ Ettinghausen CE et al.: *Replacement therapy with protein C concentrate in infants with meningococcal sepsis and purpura fulminans*. Semin Thromb Hemost. 1999;25(6):537-41

- ²⁴⁴ Vlasselaers D et al.: *Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study*. Lancet 2009;373(9663):547-56 {1b}
- ²⁴⁵ Mesotten D et al.: *Neurocognitive development of children 4 years after critical illness and treatment with tight glucose control: a randomized controlled trial*. JAMA 2012;308(16):1641-50 {1b}
- ²⁴⁶ Brunkhorst FM et al.: *I. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)* Internist (Berl). 2010 Jul;51(7):925-32 {...}
- ²⁴⁷ Branco RG et al.: *Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock*. Pediatr Crit Care Med 2005;6:470-472 {2b}
- ²⁴⁸ Faustino EV, Apkon M: *Persistent hyperglycemia in critically ill children*. J Pediatr 2005; 146:30-34 {2b}
- ²⁴⁹ Day KM et al.: *Hyperglycemia is associated with morbidity in critically ill children with meningococcal sepsis*. Pediatr Crit Care Med. 2008 Nov;9(6):636-40 {3b}
- ²⁵⁰ Macrae D, Grieve R, Allen E, Sadique Z, Morris K, Pappachan J, Parslow R, Tasker RC, Elbourne D; CHiP Investigators: *A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care*. N Engl J Med. 2014 Jan 9;370(2):107-18
- ²⁵¹ Joffe A et al.: *Nutritional support for critically ill children (Review)*. Cochrane Database Syst Rev 2009 Apr 15(2) {3b}
- ²⁵² Briassoulis G et al.: *Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial*. Nutrition 2005;21(7-8):799-807 {1b}
- ²⁵³ Lauterbach R, Zembala M: *Pentoxifylline reduces plasma tumour necrosis factor-alpha concentration in premature infants with sepsis*. Eur J Pediatr. 1996 May;155(5):404-9 {3b}
- ²⁵⁴ Adel M et al.: *Effects of pentoxifylline on coagulation profile and disseminated intravascular coagulation incidence in Egyptian septic neonates*. J Clin Pharm Ther. 2010 Jun;35(3):257-65 {1b}
- ²⁵⁵ Warren BL et al.: *Caring for the critically ill patient. High-dose Antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial*. J Am Med Ass 2001;286(15):1869-1878 {...}
- ²⁵⁶ Alhazzani W et al.: *The Effect of Selenium Therapy on Mortality in Patients With Sepsis Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Crit Care Med 2013;41(6):1555-64 {1a}
- ²⁵⁷ <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Forschung/SepNet/SepNet-Studien?sid=bHOC8akbgKbfilcNQjMBVw&iid=1> {1b}
- ²⁵⁸ Santhaman I et al.: *A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department* Pediatr Emerg Care 2008 Oct;24(10):647-655 {1b}
- ²⁵⁹ Carcillo JA et al.: *Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock*. JAMA 1991; 266:1242-1245 {4}
- ²⁶⁰ Booy R et al.: *Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery*. Arch Dis Child 2001; 85:386-390 {2b}
- ²⁶¹ Oliveira CF et al.: *Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world*. Pediatr Emerg Care. 2008 Dec;24(12):810-5 {2b}
- ²⁶² Chowdhury AH et al.: *A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers*. Ann Surg 2012; 256:18-24. {...}
- ²⁶³ Reid F et al.: *(Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study*. Clin Sci (Lond) 2003;104:17-24
- ²⁶⁴ Kellum JA et al.: *Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia*. Shock 1998; 9:364-368.
- ²⁶⁵ Phillips CR et al.: *Resuscitation of haemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water and haemodynamics*. Crit Care 2009;13:R30
- ²⁶⁶ Disma N et al.: *A novel balanced isotonic sodium solution vs normal saline during major surgery in children up to 36 months: a multicenter RCT*. Paediatr Anaesth. 2014 Sep;24(9):980-6 {...}
- ²⁶⁷ Varpula M et al.: *Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock*
- ²⁶⁸ Rivers EP et al.: *Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient*. Curr Opin Crit Care. 2001 Jun;7(3):204-11
- ²⁶⁹ Nebout S et al.: *Should We Monitor ScVO2 in Critically Ill Patients?* Cardiol Res Pract. 2012;2012:370697
- ²⁷⁰ Akech F et al.: *Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review*. BMJ. 2010 Sep 2;341:c4416 {1a}
- ²⁷¹ Finfer S et al.: *A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit*. N Engl J Med. 2004;350:2247-2256. {1b}

- ²⁷² Ford N et al.: *Mortality after fluid bolus in children with shock due to sepsis or severe infection: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One. 2012;7(8):e43953 {1a}
- ²⁷³ Brunkhorst FM et al.: *German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*. N Engl J Med. 2008;358:125-139 {1b}
- ²⁷⁴ Haase N et al.: *Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*. BMJ 2013;346:839-50 {1a}
- ²⁷⁵ Guidet B et al.: *Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study*. Crit Care 2012;16:R94-103 {1b}
- ²⁷⁶ Myburgh JA et al.: *Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care*. NEJM 2012;367:1901-11 {1b}
- ²⁷⁷ Annane D et al.: *Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock -- the CRISTAL randomized trial*. JAMA. 2013;310:1809-1817 {1b}
- ²⁷⁸ Perner A et al.: *Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis* N Engl J Med. 2012;367:124-134 {1b}
- ²⁷⁹ Estrada CA et al.: *Hydroxyethyl starch in severe sepsis: end of starch era?* Critical Care 2013;17:310-12 {5}
- ²⁸⁰ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Hydroxyethylstärke (HES): Empfehlung des PRAC., Mitteilung vom 24. Juni 2013. {...}
- ²⁸¹ Ngo NT et al.: *Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour*. Clin Infect Dis 2001; 32:204–213 {1b}
- ²⁸² Dung NM et al.: *Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens*. Clin Infect Dis 1999; 29:787–794 {1b}
- ²⁸³ Wills BA et al.: *Comparison of the three fluid solutions for resuscitation in dengue shock*. N Engl J Med 2005;353(9):877-889. {
- ²⁸⁴ Maitland K et al.: *Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection*. NEJM 2011; 364(26):2483-95
- ²⁸⁵ Kanter RK et al.: *Pediatric emergency intravenous access: Evaluation of a protocol*. Am J Dis Child 1986; 140:132–134
- ²⁸⁶ Ceneviva G et al.: *Hemodynamic Support in Fluid-refractory Pediatric Septic Shock*. Pediatrics 1998;102(2):e19
- ²⁸⁷ Ranjit S, Kissoon N: *Bedside echocardiography is useful in assessing children with fluid and inotrope resistant septic shock*. Indian J Crit Care Med 2013;17(4):224-30
- ²⁸⁸ Ninis N, Phillips C, Bailey I et al.: *The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case control study of fatal and non-fatal cases*. BMJ 2005;330:1475-148
- ²⁸⁹ Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S; Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG) Collaborators, Morley S, White D, Baines P, Morris M, Marriage S, Lang H, Sharma J, Peters M, Tighe H, Klonin H, Chinganga F, Cooper S, Whitelaw J, Cassidy J, Johnstone I, Thielen U, Weiss T, Fortune PM, McLaughlin V, Wilson P, Hanna S, Gray M, McMaster P, Al-Samsam R. *Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit*. Arch Dis Child. 2009 May;94(5):348-53. Epub 2009 Jan 8.
- ²⁹⁰ Lampin ME et al.: *Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications*. Acta Paediatr 2012;101(9):e426-30
- ²⁹¹ Hernandez G et al.: *Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo- controlled, double-blind, crossover study*. ICM 2013;39:1435-1443
- ²⁹² Vasu TS et al.: *Norepinephrine or Dopamine for Septic Shock: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials*. J Int Care Med 2012;27(3):172-178
- ²⁹³ deBacker D et al.: *Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock*. NEJM 2010;362(9):779-89 {...}
- ²⁹⁴ Jakob SM et al.: *Effects of dopamine on systemic and regional blood flow and metabolism in septic and cardiac surgery patients*. Shock 2002;18(1):8-13
- ²⁹⁵ Shoemaker WC et al.: *Comparison of hemodynamic and oxygen transport effects of dopamine and dobutamine in critically ill surgical patients*. Chest 1989;96(1):120-6
- ²⁹⁶ de Zegher F et al.: *Dopamine inhibits growth hormone and prolactin secretion in the human newborn*. Pediatric research 1993;34(5):642-45
- ²⁹⁷ van den Berghe G et al.: *Dopamine suppresses pituitary function in infants and children*. Crit Care Med 1994;22(11):1747-53.
- ²⁹⁸ Van den Berghe G et al.: *Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment*. Crit Care Med 1996;24(9):1580-90

- ²⁹⁹ Brierley J, Carcillo JA, Choong K et al.: *Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine*. Crit Care Med 2009;37:666-688
- ³⁰⁰ Scarpati G, Piazza O: *Vasopressin vs Terlipressin in treatment of refractory shock*. Transl Med UniSa 2013;5(7):22-27
- ³⁰¹ Meyer S et al.: *The role of vasopressin and terlipressin in catecholamine-resistant shock and cardio-circulatory arrest in children: Review of the literature*. Wien Med Wochenschr 2011;161(7-8): 192-203 {...}
- ³⁰² Varpula M et al.: *Hemodynamic variables related to outcome in septic shock*. Int Care Med 2005;31:1066-71
- ³⁰³ Kellum JA, Decker J: *Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis*. Crit Care Med 2001;29(8):1526-31
- ³⁰⁴ Barton P et al.: *Hemodynamic Effects of IV Milrinone Lactate in Pediatric Patients With Septic Shock*. Chest 1996;109(5):1302-12
- ³⁰⁵ Meyer S et al.: *The role of milrinone in children with cardiovascular compromise: review of the literature*. Wien Med Wochenschr. 2011 Apr;161(7-8):184-91 {...}
- ³⁰⁶ Ringe H et al.: *Cardiac rescue with enoximone in volume and catecholamine refractory septic shock*. Pediatr Crit Care Med. 2003 Oct;4(4):471-5 {...}
- ³⁰⁷ Lindsay CA et al.: *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock*. J Pediatr. 1998 Feb;132(2):329-34 {...}
- ³⁰⁸ Monteverde E et al.: *Uso de levosimendan en el shock séptico*. An Pediatr (Barc). 2008 May;68(5):529-30 {...}
- ³⁰⁹ Papoff P et al.: *Beneficial effects of levosimendan in infants with sepsis-associated cardiac dysfunction: report of 2 cases*. Pediatr Emerg Care. 2012 Oct;28(10):1062-5 {...}
- ³¹⁰ Morelli A et al.: *Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression*. Intensive Care Med. 2005 May;31(5):638-44 {...}
- ³¹¹ Irazuzta J et al.: *Pharmacologic support of infants and children in septic shock*. J Pediatr (Rio J) 2007;83(2 Suppl):S36-45
- ³¹² Maat M, Buysse CM, Spanjaard L, Joosten KF, de Groot R, Hazelzet JA: *Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era* Crit Care 2007;11(5):R112
- ³¹³ Deep A et al.: *Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children*. Intensive Care Med (2013) 39:1602–1609 {...}
- ³¹⁴ Schiffmann H et al.: *Assessment of Cardiac Output, Intravascular Volume Status, and Extravascular Lung Water by Transpulmonary Indicator Dilution in Critically Ill Neonates and Infants*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2002 Oct;16(5):592-7 {...}
- ³¹⁵ Durand P et al.: *Respiratory variations in aortic blood flow predict fluid responsiveness in ventilated children*. Intensive Care Med (2008) 34:888–894 {...}
- ³¹⁶ Brierley J et al.: *Distinct Hemodynamic Patterns of Septic Shock at Presentation to Pediatric Intensive Care*. Pediatrics. 2008 Oct;122(4):752-9 {...}
- ³¹⁷ Martin GS et al.: *Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study*. Crit Care. 2005; 9(2): R74–R82 {...}
- ³¹⁸ Swan HJ et al.: *Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter*. NEJM 1970;283:447-51
- ³¹⁹ Boehne M, Baustert M, Paetzel V, Köditz H, Schoof S, Happel CM, Bertram H.: *Determination of cardiac output by ultrasound dilution technique in infants and children: a validation study against direct Fick principle*. Br J Anaesth 2014;112(3):469-76
- ³²⁰ Crittendon I III, Dreyer WJ, Decker JA, Kim JJ. *Ultrasound dilution: an accurate means of determining cardiac output in children*. Pediatr Crit Care Med 2012; 13: 42 – 6
- ³²¹ Wongsirimetheekul T et al.: *Non-invasive cardiac output assessment in critically ill paediatric patients*. Acta Cardiol. 2014 Apr;69(2):167-73 {...}
- ³²² Regueira T et al.: *Intra-abdominal hypertension: Incidence and association with organ dysfunction during early septic shock*. J Crit Care. 2008 Dec;23(4):461-7 {...}
- ³²³ Prodhan P et al.: *Abdominal Compartment Syndrome in Newborns and Children Supported on Extracorporeal Membrane Oxygenation*. ASAIO J. 2012 Mar-Apr;58(2):143-7 {...}
- ³²⁴ Kamath SR et al.: *Clinical Features, Complications and Atypical Manifestations of Children with Severe forms of Dengue Hemorrhagic Fever In South India*. Indian J Pediatr. 2006 Oct;73(10):889-95 {...}
- ³²⁵ MacLaren G et al.: *Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock*. Pediatr Crit Care Med. 2011 Mar;12(2):133-6 {...}
- ³²⁶ MacLaren G et al.: *Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children: one institution's experience*. Pediatr Crit Care Med. 2007 Sep;8(5):447-51 {...}
- ³²⁷ Beca J, Butt W: *Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in children*. Pediatrics. 1994 May;93(5):726-9 {...}

- ³²⁸ Philipps MR et al.: *Outcomes of pediatric patients with abdominal sepsis requiring surgery and extracorporeal membrane oxygenation using the Extracorporeal Life Support Organization database*. Am Surg. 2015 Mar;81(3):245-51 {...}
- ³²⁹ Pittet D et al.: *The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and Their Consensus Recommendations* Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30:611-622 {...}
- ³³⁰ Pittet D et al.: *Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme*. Lancet 2000;356:1307-12. {2c}
- ³³¹ Vernaz N et al.: *Temporal effects of antibiotic use and handrub consumption on the incidence of MRSA and Clostridium difficile*. J Antimicrob Chemother 2008;62(3):601-7. {2c}
- ³³² Miller MR et al.: *Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI's quality transformation efforts*. Pediatrics(2010) 125:206–213. {2b}
- ³³³ NPSA (2010) Matching Michigan. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/matchingmichigan/>
- ³³⁴ Pronovost P et al.: *An intervention to decrease catheter-related blood stream infections in the ICU*. N Engl J Med (2006) 355:2725–2732. {1b}
- ³³⁵ Bhutta A et al.: *Reduction of bloodstream infections associated with catheters in paediatric intensive care unit: stepwise approach*. BMJ (2007) 334:362–365. {3b}
- ³³⁶ Wheeler DS et al.: *A hospital-wide quality-improvement collaborative to reduce catheter-associated bloodstream infections*. Pediatrics. 2011 Oct;128(4):e995-e1004; quiz e1004-7. Epub 2011 Sep 19. {2b}
- ³³⁷ Raad II et al.: *Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion*. Infect Control Hosp epidemiol 1994;15:231-8. {1b}
- ³³⁸ Safdar N, Maki DG: *Use of vancomycin-containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: a meta-analysis of prospective, randomized trials*. Clin Infect Dis. 2006 Aug 15;43(4):474-84
- ³³⁹ Snaterse M, Rüger W, Scholte op Reimer WJM, Lucas C: *Antibiotic-based catheter lock solutions for prevention of catheter-related bloodstream infection: a systematic review of randomised controlled trials*. J Hosp Infect. 2010 May;75(1):1-11
- ³⁴⁰ van de Wetering MD, van Woensel JB: *Prophylactic antibiotics for preventing early central venous catheter Gram positive infections in oncology patients*. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD003295.
- ³⁴¹ Wolf J, Allison KJ, Tang L, Sun Y, Hayden RT, Flynn PM: *No evidence of benefit from antibiotic lock therapy in pediatric oncology patients with central line-related bloodstream infection: results of a retrospective matched cohort study and review of the literature*. Pediatr Blood Cancer. 2014 Oct;61(10):1811-5.
- ³⁴² Robinson JL, Tawfik G, Roth A: *Barriers to antibiotic lock therapy in children with intravascular catheter-related bloodstream infections*. Pediatr Infect Dis J. 2005 Oct;24(10):944
- ³⁴³ Department of Health (2006) *Saving lives: reducing infections, delivering clean and safe care. High impact intervention no 1 central venous catheter care bundle*. Department of Health, London {...}
- ³⁴⁴ Marschall J et al.: *Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals*. Infect Control Hosp Epidemiol (2008);29(Suppl 1):S22–S30. {...}
- ³⁴⁵ Shah PS et al.: *Heparin-bonded catheters for prolonging the patency of central venous catheters in children*. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 25;2:CD005983. doi: 10.1002/14651858.CD005983.pub3. {1a}
- ³⁴⁶ <http://www.catchtrial.org/> {...}
- ³⁴⁷ Pelz RK et al.: *Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients*. Ann Surg 2001;233:542–548. {1b}
- ³⁴⁸ Eggimann P et al.: *Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients*. Crit Care Med 1999;27:1066–1072. {2b}
- ³⁴⁹ Garbino J et al.: *Prevention of severe Candida infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination*. Intensive Care Med 2002;28:1708–1717. {1b}
- ³⁵⁰ Austin N, McGuire W: *Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants (Review)*. The Cochrane Database 2013. {1a}
- ³⁵¹ Barret JP: *Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients*. Burns (2001);27(5):439-45. {2b}
- ³⁵² Shah CB, Mittelman MW, Costerton JW, Parenteau S, Pelak M, Arsenault R, Mermel LA: *Antimicrobial activity of a novel catheter lock solution*. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Jun;46(6):1674-9
- ³⁵³ Schlicht A, Fleischhack G, Herdeis C, Simon A. *In vitro investigation of the exposure time necessary to yield a 5 log reduction of clinically relevant bacteria by a taurolidine containing antimicrobial catheter lock solution*. Hygiene & Medizin 2009; 34: 343-345
- ³⁵⁴ Liu Y, Zhang AQ, Cao L, Xia HT, Ma JJ: *Taurolidine lock solutions for the prevention of catheter-related bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. PLoS One. 2013 Nov 21;8(11):e79417

- ³⁵⁵ Zacharioudakis IM, Zervou FN, Arvanitis M, Ziakas PD, Mermel LA, Mylonakis E: *Antimicrobial lock solutions as a method to prevent central line-associated bloodstream infections: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Clin Infect Dis. 2014 Dec 15;59(12):1741-9
- ³⁵⁶ Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, Hendriks JC, Vissers RK, Wanten GJ: *Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial*. Clin Nutr. 2010 Aug;29(4):464-8
- ³⁵⁷ Chu HP, Brind J, Tomar R, Hill S: *Significant reduction in central venous catheter-related bloodstream infections in children on HPN after starting treatment with taurolidine line lock*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Oct;55(4):403-7
- ³⁵⁸ Touré A, Lauverjat M, Peraldi C, Boncompain-Gerard M, Gelas P, Barnoud D, Chambrier C: *Taurolidine lock solution in the secondary prevention of central venous catheter-associated bloodstream infection in home parenteral nutrition patients*. Clin Nutr. 2012 Aug;31(4):567-70
- ³⁵⁹ Allon M: *Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteremia with a novel antimicrobial lock solution*. Clin Infect Dis. 2003 Jun 15;36(12):1539-44
- ³⁶⁰ Betjes MG1, van Agteren M: *Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution*. Nephrol Dial Transplant. 2004 Jun;19(6):1546-51
- ³⁶¹ Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Koutis I, Trompouki S, Micha T, Lazarou D, Vlassopoulos D: *Approaches to prolong the use of uncuffed hemodialysis catheters: results of a randomized trial*. Am J Nephrol. 2011;33(3):260-8
- ³⁶² Solomon LR, Cheesbrough JS, Ebah L, Al-Sayed T, Heap M, Millband N, Waterhouse D, Mitra S, Curry A, Saxena R, Bhat R, Schulz M, Diggle P: *A randomized double-blind controlled trial of taurolidine-citrate catheter locks for the prevention of bacteremia in patients treated with hemodialysis*. Am J Kidney Dis. 2010 Jun;55(6):1060-8
- ³⁶³ Taylor C, Cahill J, Gerrish M, Little J: *A new haemodialysis catheter-locking agent reduces infections in haemodialysis patients*. J Ren Care. 2008 Sep;34(3):116-20
- ³⁶⁴ Dümichen MJ, Seeger K, Lode HN, Kühl JS, Ebell W, Degenhardt P, Singer M, Geffers C, Querfeld U: *Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies*. J Hosp Infect. 2012 Apr;80(4):304-9 {1b}
- ³⁶⁵ Handrup MM et al.: *Central Venous Catheters and Catheter Locks in Children With Cancer: A Prospective Randomized Trial of Taurolidine Versus Heparin* Pediatr Blood Cancer 2013;60(8):1292-98. {1b}
- ³⁶⁶ Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, Bode U, Fleischhack G, Besuden MM: *Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock) significantly reduces CVAD-associated grampositive infections in pediatric cancer patients* BMC Infect Dis. 2008 Jul 29;8:102
- ³⁶⁷ Solomon LR1, Cheesbrough JS, Bhargava R, Mitsides N, Heap M, Green G, Diggle P: *Observational study of need for thrombolytic therapy and incidence of bacteremia using taurolidine-citrate-heparin, taurolidine-citrate and heparin catheter locks in patients treated with hemodialysis*. Semin Dial. 2012 Mar-Apr;25(2):233-8
- ³⁶⁸ Pironi KP, Nespore C, Ng M, Garcia M, Hurwitz M, Berquist WE, Kerner JA Jr: *Evaluation of ethanol lock therapy in pediatric patients on long-term parenteral nutrition*. Nutr Clin Pract. 2013 Apr;28(2):226-31. {3b}
- ³⁶⁹ Oliveira C et al.: *Ethanol Locks to Prevent Catheter-Related Bloodstream Infections in Parenteral Nutrition: A Meta-Analysis*. Pediatrics 2012;129(2):318-29. {2a}
- ³⁷⁰ O'Connell et al.: *Retrospective Study of Central Venous Catheter Infections in Intestinal Rehabilitation Patients Using Ethanol Therapy or Alternative Therapy*. J Parenter Enteral Nutr 2013;37:147-48. {...}
- ³⁷¹ Wolf J, Shenep JL, Clifford V, Curtis N, Flynn PM: *Ethanol lock therapy in pediatric hematology and oncology*. Pediatr Blood Cancer. 2013 Jan;60(1):18-25
- ³⁷² Cober MP, Johnson CE: *Stability of 70% alcohol solutions in polypropylene syringes for use in ethanol-lock therapy*. Am J Health Syst Pharm. 2007 Dec 1;64(23):2480-2
- ³⁷³ Balestrino D1, Souweine B, Charbonnel N, Lautrette A, Aumeran C, Traoré O, Forestier C: *Eradication of microorganisms embedded in biofilm by an ethanol-based catheter lock solution*. Nephrol Dial Transplant. 2009 Oct;24(10):3204-9
- ³⁷⁴ Slobbe L, Doorduijn JK, Lugtenburg PJ, El Barzouhi A, Boersma E, van Leeuwen WB, Rijnders BJ: *Prevention of catheter-related bacteremia with a daily ethanol lock in patients with tunnelled catheters: a randomized, placebo-controlled trial*. PLoS One. 2010 May 26;5(5):e10840
- ³⁷⁵ Crnich CJ, Halfmann JA, Crone WC, Maki DG: *The effects of prolonged ethanol exposure on the mechanical properties of polyurethane and silicone catheters used for intravascular access*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005 Aug;26(8):708-14
- ³⁷⁶ Cober MP, Kovacevich DS, Teitelbaum DH: *Ethanol-lock therapy for the prevention of central venous access device infections in pediatric patients with intestinal failure*. J Parenter Enteral Nutr. 2011 Jan;35(1):67-73

- ³⁷⁷ Wales PW, Kosar C, Carricato M, de Silva N, Lang K, Avitzur Y: *Ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients with intestinal failure: preliminary experience*. J Pediatr Surg. 2011 May;46(5):951-6
- ³⁷⁸ Maiefski M, Rupp ME, Hermsen ED: *Ethanol lock technique: review of the literature*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Nov;30(11):1096-108
- ³⁷⁹ Sanders J, Pithie A, Ganly P, Surgenor L, Wilson R, Merriman E, Loudon G, Judkins R, Chambers S: *A prospective double-blind randomized trial comparing intraluminal ethanol with heparinized saline for the prevention of catheter-associated bloodstream infection in immunosuppressed haematology patients*. J Antimicrob Chemother. 2008 Oct;62(4):809-15
- ³⁸⁰ Tan M, Lau J, Guglielmo BJ: *Ethanol locks in the prevention and treatment of catheter-related bloodstream infections*. Ann Pharmacother. 2014 May;48(5):607-15
- ³⁸¹ Dannenberg C, Bierbach U, Rothe A, Beer J, Körholz D: *Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream infections in pediatric oncology patients with broviac catheter*. J Pediatr Hematol Oncol. 2003 Aug;25(8):616-21
- ³⁸² Kayton ML, Garmey EG, Ishill NM, Cheung NK, Kushner BH, Kramer K, Modak S, Rossetto C, Hennesly C, Doyle MP, Rosenberg S, Santoro O, La Quaglia MP: *Preliminary results of a phase I trial of prophylactic ethanol-lock administration to prevent mediport catheter-related bloodstream infections*. J Pediatr Surg. 2010 Oct;45(10):1961-6
- ³⁸³ Mermel LA, Alang N: *Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review*. J Antimicrob Chemother. 2014 Oct;69(10):2611-9.
- ³⁸⁴ Schilcher G, Schlagenhauf A, Schneditz D, Scharnagl H, Ribitsch W, Krause R, Rosenkranz AR, Stojakovic T, Horina JH: *Ethanol causes protein precipitation--new safety issues for catheter locking techniques*. PLoS One. 2013 Dec 31;8(12):e84869
- ³⁸⁵ Merrer J et al.: *Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients*. JAMA (2001);286:700–707. {1b}
- ³⁸⁶ Yogaraj JS et al.: *Rate risk factors and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients*. Pediatrics (2002);110:481–485. {2b}
- ³⁸⁷ McGee DC et al.: *Preventing complications of central venous catheterization*. NEJM 2003;348:1123-33. {5}
- ³⁸⁸ Casado-Flores JI, Barja J, Martino R, Serrano A, Valdivielso A: *Complications of central venous catheterization in critically ill children*. Pediatr Crit Care Med. 2001 Jan;2(1):57-62
- ³⁸⁹ Cook D et al.: *Central venous catheter replacement strategies: A systematic review of the literature*. CCM 1997;25(8):1417-24. {1a}
- ³⁹⁰ Webster J et al.: *Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters*. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD007798. {1a}
- ³⁹¹ Simon A et al.: *Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland*. BMC Infect Dis. 2008 May 23;8:70 {1b}
- ³⁹² Schwab F et al.: *Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system*. J Hosp Infect. 2007 Apr;65(4):319-25. Epub 2007 Mar 12. {1b}
- ³⁹³ van der Zwet WC et al.: *Nosocomial infections in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates*. J Hosp Infect. 2005 Dec;61(4):300-11. Epub 2005 Oct 10. {4}
- ³⁹⁴ Schneeweiß B et al. *Vaccination safety update*. Dtsch Arztebl 2008;105:590-5. {5}
- ³⁹⁵ Henderson KL et al. *The changing aetiology of paediatric bacteraemia in England and Wales, 1998-2007*. J Med Microbiol 2010;59:213-9. {4}
- ³⁹⁶ Rückinger S et al. *Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany*. Vaccine 2009;27:4136-41. {3b}
- ³⁹⁷ RKI 2015 [DOI:10.17886/EPIBULL-2015-008]
- ³⁹⁸ Robert-Koch-Institut: *Stand der Bewertung des neuen Meningokokken-B-Impfstoffes Bexsero® / Stand: August 2014*. Epid Bull 2014;36:356-60
- ³⁹⁹ Robert-Koch-Institut: *Aktuelle Empfehlungen der Ständigen Impfkommission* (http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html)
- ⁴⁰⁰ Robert-Koch-Institut: *Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut / Stand: Juni 2015*. Protokoll der 80. Sitzung der STIKO; http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Protokolle/Sitzung_80.pdf?__blob=publicationFile34:305

7. Verfahren zur Konsensbildung

Erarbeitet von

Dr. Axel Bosk, Speyer (GNPI, DSG), federführend

Prof. Dr. Andreas Groll, Münster (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.)

PD Dr. Markus Hufnagel, Freiburg (DGPI)

Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt (GPOH)

Prof. Dr. Johannes Pöschl, Heidelberg (DGKJ, DIVI)

Prof. Dr. Arne Simon, Homburg/Saar (DGPI)

Prof. Dr. Constanze Wendt, Heidelberg

Patientenvertreter wurden nicht beteiligt bei Fehlen einer thematisch befassten Gruppe

Die Leitlinie wurde am 17.5.2014 angemeldet mit Herrn Dr. Bosk als federführendem Autor.

Die Leitlinie wurde konsentiert in 2 Runden einer Delphi-Konferenz (23 Teilnehmer, einberufen vom Vorstand der GNPI). Der Versand der Dokumente erfolgte elektronisch (E-Mail).

Der erste Entwurf wurde den Mitgliedern der Delphi-Konferenz am 20.3.2015 zugestellt. Es bestand die Möglichkeit, bis zum 16.4.2015 Kommentare abzugeben oder Änderungsvorschläge zu machen. Die Autoren der Kommentare bzw.

Änderungsvorschläge blieben für einander anonym und sandten ihre zeilenbezogenen Vorschläge an den Leitlinienbeauftragten. Dieser arbeitete die eingegangenen Beiträge unter Wahrung der Anonymität zeilenbezogen in den Text ein und stellte den so geänderten Text den Mitgliedern der Delphi Konferenz und dem federführenden Autor zu. Dieser wurde gebeten, eine zweite Fassung unter Berücksichtigung der eingearbeiteten Beiträge in Abstimmung mit den Co-Autoren zu erstellen.

Die 2. Fassung, der alle Co-Autoren zugestimmt hatten, wurde den Mitgliedern der Delphi Konferenz am 2.11.2015 zugestellt. Bis zum 29.11.2015 konnten wiederum zeilenbezogen Kommentare gemacht werden bzw. Änderungsvorschläge. Die Abstimmung ergab 16 Ja, 2 Nein (bedingte Ja).

Die somit mit 89 % der abgegebenen Stimmen konsentiertere 2. Fassung wurde am 28.1.2016 dem Vorstand der GNPI zur Verabschiedung (9.3.2016) vorgelegt und erhielt die Zustimmung der Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften.

In wenigen Fällen entschieden sich die Autoren der Leitlinie aufgrund der als entscheidend und alternativlos wichtig für die gute klinische Versorgung eingeschätzten Intervention bewusst für die Formulierung mit „muss“.

Ausführungen zum Umgang mit Interessenkonflikten: siehe Interessenkonflikttabelle

Ansprechpartner Aktualisierung: Leitlinienbeauftragter der GNPI (Prof. Bühner, Charité)

Erstellungsdatum:

2015

Überprüfung geplant:

2020

Erstellungsdatum: 12/2015

Nächste Überprüfung geplant: 12/2020

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!**

© Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online