



AWMF-Register Nr.	048/014	Klasse:	S2k
-------------------	---------	---------	-----

Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie (Kinderonkologie)

S2k-Leitlinie

der

Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)^a, der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ)

und

Arbeitsgruppe Infektiologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (ÖGKJ), der Pädiatrischen Infektiologie Gruppe Schweiz (PIGS) und Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG e.V.)

Version: 2.0 vom 18.03.2024

Herausgebende

Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (a)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (b)

Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) (c)

Arbeitsgruppe Infektiologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (ÖGKJ) (d)

Pädiatrischen Infektiologie Gruppe Schweiz (PIGS) (e)

Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG e.V.) (f)

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. med. Arne Simon

Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätskinderklinik

Kirrberger Str. Gebäude 9 66424 Homburg

Assistenz: Yeleiz Akarsu

Koordinationsgruppe

Arne Simon (Homburg)^{(a),(b)} Thomas Lehrnbecher^{(a),(b)} und Konrad Bochennek^{(a),(b)} (Frankfurt), Hans-Jürgen Laws^(b) (Düsseldorf), Andreas Groll^(b,f) (Münster), Markus Hufnagel^(a) (Freiburg)

Weitere Mitglieder der Arbeitsgruppe Infektionen (GPOH / DGPI / ÖGKJ / PIGS):

Philipp Agyeman^(e) (Bern) Christoph Berger^(e) (Zürich), Sarina Butzer^(b) (Köln), Axel Hamprecht (Oldenburg), Sebastian Hoehl (Frankfurt), Luise Martin^(a) (Berlin), Jennifer Neuberth^(a) (Neuss), Fiona Poyer^(d) (Wien), Henriette Rudolph^(a) (Frankfurt), Dominik Schneider^(c) (Dortmund), Volker Strenger^(d) (Graz), Simon Vieth^(b) (Kiel), Beate Winkler^(b) (Hamburg), Stefan Zöllner^(b) (Essen)

Unter Mitarbeit von:

Aspekt Time to Antibiotics, Sepsis Screening Tool:

Christian Dohna-Schwake (Essen), Jenny Potratz (Münster), Christa Koenig (Bern)

Punktprävalenz und Antibiotic Stewardship: Katharina Reifenrath (Homburg), Katharina Last (Bonn), Papan Cihan (Bonn), Benedikt Spielberger (Freiburg), Norbert Graf (Homburg), Johannes Forster und Johannes Liese (Würzburg), Uli von Both und Johannes Hübner (München), Tobias Tenenbaum (Berlin) und Stefan Weichert (Mannheim)

<u>EINLEITUNG: NEUER AUFBAU LEITLINIE</u>	5
WAS IST NEU?	5
ZIELSETZUNGEN DIESER LEITLINIE	6
GELTUNGSBEREICH	6
PATIENT*INNENZIELGRUPPE	6
ADRESSAT*INNEN	6
WEITERE DOKUMENTE ZU DIESER LEITLINIE	7
EXPLIZIT AUSGESCHLOSSENE THEMEN IN DIESER LEITLINIE	7
DEFINITION DER GRANULOZYTOPENIE UND DER PROTRAHIERTEN GRANULOZYTOPENIE	7
DEFINITION VON FIEBER	8
<u>IN DER ARBEITSGRUPPE KONSENTIERTE EMPFEHLUNGEN (KERNSÄTZE)</u>	8
AUFNAHME EINES KINDERONKOLOGISCHEN PATIENTEN MIT FN	8
MIKROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK VOR BEGINN DER ANTIBIOTIKATHERAPIE	9
BILDGEBENDE DIAGNOSTIK BEI ERSTBEURTEILUNG	11
ERSTLINIENTHERAPIE	11
ERSTLINIENTHERAPIE BEI PATIENTEN, DIE MIT VRE ODER MRGN KOLONISIERT SIND	13
ACICLOVIR	14
UMSTELLUNG BZW. ESKALATION DER INITIAL VERABREICHTEN ANTIBIOTIKA BEI PATIENTEN MIT ANHALTENDEM FIEBER	14
EMPIRISCHE UND PRÄEMPTIVE BEHANDLUNG BEI PATIENTEN MIT HOHEM RISIKO FÜR INVASIVE PILZINFEKTIONEN (IFI)	15
MINDESTBEHANDLUNGSDAUER UND ÜBERLEGUNGEN ZUR BEENDIGUNG DER ABT	16
PATIENTEN MIT ANAMNESTISCHEN HINWEISEN AUF EINE ANTIBIOTIKAUNVERTRÄGLICHKEIT	17
SCREENING AUF EINE BESIEDLUNG MIT MULTIRESISTENTEN INFektionSERREGERN	18
ABTEILUNGSSPEZIFISCHE ERREGER- UND RESISTENZSTATISTIK	18
HINWEIS DER AUTOREN UND AUTORINNEN	18
<u>TABELLEN UND ALGORITHMEN</u>	19
<u>ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE</u>	33
BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ORGANISATIONEN	33
BETEILIGUNG VON PATIENT*INNEN/BETROFFENEN	33
<u>INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE</u>	33
METHODISCHE GRUNDLAGEN	33
RECHERCHE, AUSWAHL UND BEWERTUNG WISSENSCHAFTLICHER BELEGE	33
FORMULIERUNG DER EMPFEHLUNGEN UND STRUKTURIERTE KONSENSFINDUNG	33
<u>REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT</u>	35
FINANZIERUNG DER LEITLINIE	35
DARLEGUNG VON UND UMGANG MIT POTENZIELLEN INTERESSENKONFLIKTEN	35

EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG	35
PILOTTESTUNG	35
EXTERNE BEGUTACHTUNG	35
VERABSCHIEDUNG DURCH DIE VORSTÄNDE DER HERAUSGEBENDEN FACHGESELLSCHAFTEN/ORGANISATIONEN	35
VERBREITUNG UND IMPLEMENTIERUNG	35
GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	36
ANSPRECHPARTNER*IN FÜR DIE AKTUALISIERUNG DER LEITLINIE	36
ANHANG: TABELLE ZUR ERKLÄRUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	37
LITERATUR	62

Einleitung: Neuer Aufbau Leitlinie

Diese Leitlinie enthält in der überarbeiteten Fassung vom Dezember 2023 deutlich weniger propädeutische Hinweise, sondern fokussiert auf Kernaussagen und wichtige praktische Informationen in Form von Tabellen und Algorithmen, die in der Expertengruppe nach ausführlicher Diskussion konsentiert wurden [56]. Ausgewählte Hintergrundinformationen finden sich im informellen Anhang. Es wird ausdrücklich auf das jeweils aktuelle Fortbildungsangebot der GPOH und der DGPI hingewiesen (ABS Kurse, Summer Trainings Course, Young DGPI, Young GPOH usw.)

Der Überarbeitung ging eine systematische Literaturrecherche mit Schwerpunkt auf den nach 2016 publizierten Studien und Metaanalysen voraus. Aspekte des Antimicrobial Stewardship werden stärker hervorgehoben; dabei folgt die Arbeitsgruppe der Handreichung der Kommission Antibiotika, Resistenz und Therapie (ART) [126] und der Empfehlung zur Versorgung von Immunsupprimierten der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut [135].

Was ist neu?

Alle Patient*innen mit FN sollen zeitnah von fachkundigem medizinischen Personal untersucht und triagiert werden: handelt es sich um ein Fieber ohne Fokus (FUO) oder um eine Sepsis mit Organdysfunktion / einen septischen Schock?. Das konkrete Vorgehen soll vor Ort in einer verbindlichen SOP festgelegt werden und allen beteiligten Mitarbeiter*innen bekannt sein.

Insbesondere die Details der Blutkulturdiagnostik werden ausgeführt und sollen Bestandteil der SOP sein (oder eigene SOP, auf die verwiesen wird). Weiterhin empfiehlt die Arbeitsgruppe im Regelfall ausschließlich Blutkulturen aus dem CVAD (Einzelheiten im Text).

Bei Patienten mit einer Sepsis mit Organdysfunktion oder einem septischen Schock greift ein standardisiertes Sepsis Maßnahmenbündel; hier soll die Time-to-Antibiotics unter 60 min liegen. Diese Patienten erhalten eine sehr breit wirksame Therapie, die im Verlauf deeskaliert wird.

Bei Patient*innen mit FN und FUO soll die erste Antibiotikagabe innerhalb der ersten 3h nach Erstvorstellung erfolgen. Die Leitlinie betont, dass in diesem Fall die Monotherapie mit einem geeigneten Betalaktam (Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim oder Cefepim) die Standardbehandlung ist und dass Meropenem kein First-Line Antibiotikum bei FUO darstellt (Ausnahmen siehe Text).

Die Indikationen für eine initiale empirische Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden, Fosfomycin oder Glykopeptiden werden konkretisiert und zum Teil restriktiver gefasst.

Fieber allein ist kein Grund für eine Eskalation der ABT (z.B. nach 72 h), v.a. nicht dann, wenn die Granulozyten wahrscheinlich in den nächsten Tagen wieder ansteigen. Bei der Frage der Eskalation ist die Patienten-individuelle Behandlungssituation stärker zu berücksichtigen und bei Patient*innen mit FN und FUO nicht automatisch mit einem Glykopeptid oder Meropenem eskaliert werden.

In der gesamten Leitlinie spielen Überlegungen zum bestmöglichen Einsatz von Antiinfektiva im Sinne eines Antibiotic und Antifungal Stewardship eine wichtige Rolle. Kinderonkologische Zentren sollen ein ABS Team haben oder von einem ABS Team betreut werden. Neben der korrekten Auswahl und Indikationsstellung werden Standarddosierungen vorgegeben und die Art der Verabreichung wird stärker thematisiert.

Die Leitlinie konkretisiert das Vorgehen bei Patient*innen mit FN, die mit multiresistenten Erregern besiedelt sind.

Bei Patient*innen, die klinisch stabil und mindestens 24 h entfiebert sind, bei denen die Blutkultur steril ist und bei denen die Granulozyten bereits wieder ansteigen, kann die ABT nach 48 h beendet werden. Ansonsten liegt die Mindestbehandlungsdauer 72 h. Bei Patienten mit aktueller und zu erwartender protrahierter Granulozytopenie (z.B. bei AML; Leukämierезidiv, schwere aplastische Anämie, in der akuten Phase nach autologer SCT usw.) ist vor einer Beendigung der IV ABT insbesondere dann, wenn die Erkrankung sich nicht in Remission befindet, eine sorgfältige individuelle Risikoanalyse erforderlich

Eine orale Sequenztherapie bei FN und FUO wird nicht empfohlen.

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine empirische oder präemptive Therapie mit systemisch gegen Schimmelpilze wirksamen Antimykotikum außer bei Patient*innen mit klinischem Verdacht auf eine Pilzinfektion nur bei Patienten mit hohem Risiko für eine IFI und anhaltendem Fieber ab Stunde 96 der ABT. Favorisiert wird eine präemptive Therapie (Einzelheiten hierzu im Text).

Zielsetzungen dieser Leitlinie

Diese überarbeitete AWMF-Leitlinie definiert einen Handlungsrahmen für die Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus bei Granulozytopenie in der Kinderonkologie und -Hämatologie, der auf wissenschaftlicher Evidenz und ihrer Interpretation durch ein Expertengremium beruht.

Geltungsbereich

Die in dieser Leitlinie ausformulierten Empfehlungen gelten in der klinischen Praxis für **kinderonkologische Patienten¹ mit Fieber ohne Fokus und einer Granulozytopenie (im Folgenden FN)**. Hierzu werden auch solche Patienten gezählt, die bei fallender Leukozytenzahl voraussichtlich innerhalb der nächsten 48-72 h granulozytopenisch werden [169,170].

Patient*innenzielgruppe

Pädiatrische Hämatologen und Onkologen, pädiatrische Infektiologen, Ärzte, denen diese Patienten im Notdienst heimatnah vorgestellt werden, klinische Mikrobiologen, Mitarbeiter lokaler Antibiotic Stewardship (ABS) Teams sowie Mitarbeiter in verantwortlicher Position der ärztlichen und administrativen Leitung von Kinderkliniken mit kinderonkologischer Abteilung zur Bereitstellung der erforderlichen personellen und strukturell-organisatorischen Ressourcen sowie Mitarbeiter des klinikinternen Qualitätsmanagements.

Patienten und Eltern / Sorgeberechtigte (im Folgenden: Eltern) sind keine primäre Zielgruppe dieser Leitlinie, sie kann jedoch zur Erarbeitung von Aufklärungs- und Informationsmaterialien genutzt werden, in denen der vor Ort übliche Standard des Vorgehens beschrieben wird.

Adressat*innen

Die Leitlinie richtet sich an Pädiatrische Onkologen und Hämatologen, pädiatrische Infektiologen und Kinder- und Jugendärzte und dient der Information für Ärzte, denen diese Patienten im Notdienst heimatnah vorgestellt werden, klinische Mikrobiologen, Mitarbeiter lokaler Antibiotic Stewardship (ABS) Teams sowie Mitarbeiter in verantwortlicher Position der ärztlichen und administrativen

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Leitlinie im Text stets das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Leitung von Kinderkliniken mit kideronkologischer Abteilung zur Bereitstellung der erforderlichen personellen und strukturell-organisatorischen Ressourcen sowie Mitarbeiter des klinikinternen Qualitätsmanagements. Patienten und Eltern / Sorgeberechtigte (im Folgenden: Eltern) sind keine primäre Zielgruppe dieser Leitlinie, sie kann jedoch zur Erarbeitung von Aufklärungs- und Informationsmaterialien genutzt werden, in denen der vor Ort übliche Standard des Vorgehens beschrieben wird.

Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Nach den Vorgaben AWMF-Regelwerks (Version 2.1, Stand 15.10.2023) sind für die Erstellung dieser Leitlinie ein Leitlinienreport und eine standardisierte Zusammenfassung der Angaben zu den Interessen sowie Angaben zur Bewertung und zum Umgang mit Interessenkonflikten erforderlich. Beides ist in die Leitlinie integriert. Hintergrundinformationen zu den Kernaussagen finden Sie im Dokument „Informeller Anhang Stand 21.12.2023“

Explizit ausgeschlossene Themen in dieser Leitlinie

Die Kernsätze dieser AWMF-Leitlinie beziehen sich nicht

- auf Details der kalkulierten oder gezielten Therapie von Infektionen mit bekanntem klinischem Fokus (CDI; z.B. Pneumonie, Typhlitis) oder mit bekanntem Erreger (MSI; z.B. BSI mit Erregernachweis in der Blutkultur bzw. BSI, die vom Gefäßkatheter ausgeht, Haut- und Weichteilinfektion usw.). Hier ist die enge Zusammenarbeit mit der Mikrobiologie und klinischen Infektiologie (am besten in Form eines ABS-Teams) [52] zu empfehlen.
- auf Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in den ersten 100 Tagen nach allogener Stammzelltransplantation oder mit intensivierter Immunsuppression bei schwerer Graft vs. Host Reaktion (GVHD).
- auf Kinder und Jugendliche und junge Erwachsene mit Fieber ohne eine Granulozytopenie (akut nicht vorhanden und in den nächsten 72 Stunden nicht zu erwarten). Hierzu befindet sich eine eigene Empfehlung der Arbeitsgruppe in Vorbereitung.

Definition der Granulozytopenie und der protrahierten Granulozytopenie

Granulozytopenie („Neutropenie“): Absolute Granulozytenzahl im peripheren Blut $< 0,5 \times 10^9/L$ ($< 500/\mu l$) oder Leukozytenzahl $< 1,0 \times 10^9/L$ mit fallender Tendenz und kein Differentialblutbild verfügbar.

Granulozytopenie, protrahierte: Absolute Granulozytenzahl im peripheren Blut $< 0,5 \times 10^9/L$ ($< 500/\mu l$) für ≥ 10 Tage.

Definition von Fieber

Fieber: Körpertemperatur einmal über 38,5 °C oder bei wiederholter Messung über 38 °C [197]
Die zum Einsatz kommenden Methoden der Fiebermessung sollen in der Abteilung festgelegt (z.B. oral, Ohrthermometer; möglichst nicht rektal während der Granulozytopenie) und mit den Patienten/Eltern/Sorgeberechtigten für die ambulanten Therapiephasen kommuniziert werden [15].

Weitere Hinweise: Mitunter fehlt das Fieber als Leitsymptom, so dass bei jeder unklaren Verschlechterung des Allgemeinzustandes (oder anderen gravierenden Symptomen) differentialdiagnostisch stets an eine Infektion gedacht werden soll. In den Therapiephasen mit Granulozytopenie soll vor jeder Verabreichung von nichtsteroidalen Analgetika die Temperatur gemessen werden, da diese einen Fieberanstieg unterdrücken können.

In der Arbeitsgruppe konsentierete Empfehlungen (Kernsätze)

Alle Stimmberechtigten stimmten dem Leitlinientext und den Empfehlungen zu, die Leitlinie wurde zum Ende des Abstimmungsprozesses in allen Bereichen mit starkem Konsens (100% Zustimmung) verabschiedet.

Aufnahme eines kideronkologischen Patienten mit FN

- (1) Obwohl bei der Mehrzahl der Fieberepisoden bei kideronkologischen Patienten mit Granulozytopenie kein bakterieller Infektionserreger identifiziert werden kann, sollen alle Patienten mit FN so zeitnah wie möglich stationär aufgenommen und mit einer empirischen intravenösen Antibiotikatherapie (ABT) behandelt werden. Daher müssen die Patienten mit Fieber auch außerhalb der Ambulanzzeiten ohne Zeitverlust in der behandelnden Kinderonkologie vorstellig werden².

Tabelle 1 gibt Hinweise zur Anamnese, **Tabelle 2** zur körperlichen Untersuchung.

- (2) Alle kideronkologischen Patienten mit Fieber sollen möglichst zeitnah nach Ankunft von gut ausgebildetem und trainiertem medizinischen Fachpersonal beurteilt (inklusive Sepsis-Screening) und im Verlauf angemessen überwacht werden. Einzelheiten zum Ablauf, zu den zu erhebenden Vitalzeichen und deren Kontrollen sind in einer vor Ort geltenden Standardarbeitsanweisung (SOP) festzulegen.
- (3) Die sorgfältige körperliche Untersuchung ist auch bei stabilen Patienten mit Fieber mindestens tgl. und bei akuter klinischer Verschlechterung sofort zu wiederholen.
- (4) Bei kideronkologischen Patienten ohne Anzeichen für eine schwere Infektion (z.B. eine Sepsis mit Organdysfunktion oder einen septischen Schock) wird die strikte Einhaltung eines Einstundenwertes für die Time-to-Antibiotics (TTA³) nicht mehr als ein evidenzbasiertes Qualitätsmerkmal der Versorgung angesehen [122-125].
- (5) Essentiell ist hingegen, dass die Patienten mit Fieber oder sich akut verschlechterndem Allgemeinzustand sehr zeitnah ärztlich untersucht werden.

² Der Ablauf vor Ort (Erstversorgung in der Notfallambulanz oder auf der Station) wird vor Ort festgelegt. Bei einer Anfahrtszeit über 60 min kann ggfls. eine näher gelegene Kinderklinik angefahren werden. Solche Vereinbarungen sind bereits bei der ersten Entlassung zu treffen und zu bahnen.

³ TTA = Zeit vom Eintreffen in der Klinik bis zur ersten Gabe eines in dieser Behandlungssituation geeigneten Antibiotikums.

- (6) Bestehen bei der Erstuntersuchung Hinweise auf eine Sepsis mit Störung der Organfunktion oder einen septischen Schock [10], soll ein vor Ort festgelegtes **Sepsis Maßnahmen-Bündel** zum Einsatz kommen [66,199,241,242].
- (7) Allen Mitarbeitern sollen die Zeichen, die auf eine solche Komplikation hinweisen können und die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, die hier zu einem Bündel zusammengefasst werden, vertraut sein. Bei diesen Patienten wird eine TTA von weniger als 60 min angestrebt, denn sie ist essentieller Bestandteil des Sepsis-Maßnahmenbündels in der ersten Stunde [210].

Tabelle 3: Klinische Warnzeichen für eine Sepsis mit Organdysfunktion oder einen septischen Schock

Hinweise zu den Laborparametern: Kein Biomarker ersetzt die sorgfältige Anamnese und Untersuchung der Patienten [7]. Kein Biomarker kann in den ersten 24-48 h nachfolgende Komplikationen (SAEs) mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausschließen [58,91,157,230].

- (8) Folgende Laborparameter sollen initial bei kideronkologischen Patienten mit FN ohne Fokus bestimmt werden: EDTA-Blut: Blutbild, bei einer Leukozytenzahl $> 0,5 \times 10^9/L$ mit Differentialblutbild, Serum: Elektrolyte, Kreatinin, AST, Bili. Blutgasanalyse aus dem CVAD mit Glucose und Laktat [212].
- (9) Darüberhinausgehende Laborprofile (inklusive von Gerinnungsanalysen) sind vor Ort situationsbezogen festzulegen. Möglicherweise können Biomarker wie z.B. das CRP oder (je nach lokaler Verfügbarkeit) das PCT im Verlauf von Nutzen sein (wenn auch nur als ein zusätzlicher Parameter neben dem klinischen Ansprechen), sie haben jedoch für die initiale Behandlungsstrategie nur äußerst selten eine Konsequenz [167,229].

Mikrobiologische Diagnostik vor Beginn der Antibiotikatherapie

- (10) Da die Blutkulturdiagnostik ein ganz entscheidender Aspekt der Infektionsdiagnostik in einer Klinik für Kinder und Jugendmedizin ist, sollen Einzelheiten hierzu gemeinsam mit den Mikrobiologen, pädiatrischen Infektiologen und dem ABS-Team in einer eigenen SOP festgelegt werden. Ggfls. kann in der SOP zur Therapie der FN bei kideronkologischen Patienten darauf verwiesen werden [1,6,42,55,81,86,107,117,118,132,198,207].
- (11) Vor Beginn einer ABT erfolgt die Abnahme mindestens einer Blutkultur. Eine „Blutkultur“ bedeutet in diesem Kontext ein Blutkulturset, bestehend aus einer Flasche zur Kultivierung von aeroben und einer Flasche zur Kultivierung von anaeroben Bakterien. Da die Sensitivität der Blutkultur von der Menge des kultivierten Blutes abhängt [140], sind die in **Tab. 4** vorgegeben Mindestmengen (in Abhängigkeit vom Körpergewicht) zu beachten.
- (12) Bei Patienten mit einem CVAD soll aus allen Lumina des CVAD eine Blutkultur abgenommen werden, da jedes Lumen besiedelt und somit die Quelle der Bakteriämie sein kann [48,57,80,136]. Die Blutkulturflaschen sind entsprechend zu kennzeichnen (z. B. Broviac; „roter Schenkel“).
- (13) Vor Abnahme von Blutkulturen aus einem Broviac/Hickman CVAD soll eine sorgfältige Desinfektion des Katheterhubs (mit einem alkoholischen Antiseptikum) erfolgen. Das gleiche gilt für die Abnahme aus einem Port (Hubanschluss am Schlauch der Hubernadel).

Diese Desinfektion kann (wie bei allen Manipulationen an solchen Stellen) [133] durch Absprühen und Ausklopfen oder mit einem sterilen Tupfer oder Tuch erfolgen, das mit dem Antiseptikum getränkt ist. Eine zusätzliche Desinfektion des Hubs vor Abnahme von Blutkulturen ist nicht erforderlich, wenn dieser mit einem Stopfen verschlossen war, der Isopropanol freisetzt.

- (14) Spezielle aerobe Blutkulturflaschen für Neugeborene und Säuglinge mit einem Körpergewicht < 10kg (z. B. BD Bactec® Peds Plus oder bioMérieux BacT/ALERT® Pediatric aerob) sollen nicht bei einem Körpergewicht über 10 kg verwendet werden, weil das geringere Blutvolumen (1-3ml/Flasche) die Sensitivität der Diagnostik einschränkt.

Tabelle 4 Erforderliches Mindestvolumen für Blutkulturen bei Kindern

- (15) Die Analyse positiver Blutkulturen mit Hilfe der Matrix-Assisted Laser Desorption and Ionization Time-of-Flight (MALDI-TOF) in Kombination mit der Verwendung nur kurz auf einem Festnährmedium zwischenbebrüteter Subkulturen kann früh (wenige Stunden nach Identifikation eines bakteriellen Wachstums) Hinweise auf die in der BK isolierte Erregerspezies und ein vorläufiges Antibigramm liefern und vom ABS-Team vor Ort für die Anpassung der ABT genutzt werden [101-103,160].
- (16) Die Expertengruppe empfiehlt, Blutkulturen im Regelfall ausschließlich aus dem CVAD abzunehmen und auf eine peripher abgenommene Blutkultur zu verzichten. Bei nicht rückläufigem CVAD ist es zulässig, eine Blutkultur mit einer separaten periphervenösen Punktion oder als erste Blutprobe aus einer unter aseptischen Kautelen frisch angelegten peripheren Venenverweilkanüle (PVK) zu entnehmen [132].
- (17) Bei initial negativer Blutkultur (abgenommen vor Beginn der ABT ist die Ausbeute weiterer Blutkulturen unter der ABT niedrig, auch wenn die Patienten weiter Fieber haben [92,176,239]. Nach Einschätzung der Arbeitsgruppe sollte **vor Umstellung der ABT** bei einem anhaltend fiebernden Patienten (oder bei einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes auch ohne Fieber) erneut eine Blutkulturdiagnostik nach den oben beschriebenen Standards erfolgen [92,188].
- (18) Weitere mikrobiologische Untersuchungen aus respiratorischen Sekrete, Wundabstrichen, Urinkultur, Liquor (VP-Shunt oder Rickham-Reservoir Punktion), Stuhldiagnostik auf darmpathogene Erreger inklusive *C. difficile*) sind bei Aufnahme lediglich gezielt, d.h. bei Vorliegen bestimmter zusätzlicher Symptome erforderlich.
- (19) Finden sich in der Anamnese und der klinischen Untersuchung entsprechende Hinweise, soll bereits bei Aufnahme / bei Fieberbeginn eine gezielte virologische Diagnostik [z.B. PCR-basiert aus Abstrichen der Haut (z.B. Vesikel), der Mundschleimhaut (Aphthen), des Rachens (respiratorische Viren) oder aus dem Stuhl] erfolgen [29,77,165,171,226,227]. Dies kann unmittelbare Konsequenzen für eine antivirale Therapie [206], und vor allem auch für zusätzliche Hygienemaßnahmen zur erregerspezifischen Vorbeugung nosokomialer Übertragungen haben [131].

Bildgebende Diagnostik bei Erstbeurteilung

- (20) Ein Röntgenbild des Thorax im Rahmen der Abklärung von Fieber (ggf. ergänzt um eine Sonographie bei V.a. einen Pleuraerguss) kann erwogen werden, wenn es klinische Hinweise auf eine Infektion der tiefen Atemwege gibt. Bei Granulozytopenie ist das Röntgenbild des Thorax oft nicht wegweisend (nicht sensitiv genug).
- (21) Eine Sonographie des Abdomens ist initial entbehrlich, wenn es keine klinischen Hinweise auf einen abdominalen Infektionsfokus gibt.
- (22) Eine zeitnahe Echokardiographie wird bei Patienten mit trotz Volumensubstitution persistierender arterieller Hypotonie und bei anhaltend fiebernden Patienten im Verlauf benötigt, wenn der Verdacht auf eine Endokarditis bestehen sollte. Bei dysfunktionalem CVAD mit Thromben an der Katheterspitze sollte bedacht werden, dass dieser Thrombus die Quelle einer Bakteriämie sein kann oder diese trotz Antibiotika weiter unterhält.

Tabelle 5: Weiterführende bildgebende Diagnostik bei Fieber nach Leitsymptomen zu Beginn der Fieberepisode

Erstlinientherapie

- (23) Das Wirkspektrum der empirischen Therapie bei kinderonkologischen Patienten mit FN ohne Fokus soll die häufigsten und einige seltene, jedoch besonders gefährliche bakterielle Erreger invasiver Infektionen, insbesondere auch *P. aeruginosa* einschließen.
- (24) Patientenindividuelle Risikofaktoren, wie die Grunderkrankung (z.B. AML, HR-Leukämie), der Erkrankungsstatus (Ersterkrankung vs. Rezidiv; Leukämie in Remission oder nicht), die vorausgegangene und im weiteren Verlauf zu erwartende Dauer der Granulozytopenie, Antibiotika-Unverträglichkeiten oder die bekannte Besiedlung mit bestimmten MRE sowie (übergeordnet) die Erreger- und Resistenzstatistik der Abteilung, sind zu berücksichtigen.
- (25) **Die initiale Therapie der Wahl bei klinisch stabilen Patienten mit FN ohne Fokus ist eine Monotherapie mit einem hierfür geeigneten Antibiotikum** mit breitem Wirkspektrum [239]. Zur empirischen Monotherapie der FN ohne Fokus grundsätzlich geeignet und empfohlen sind Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim oder Cefepim. Ceftriaxon soll in dieser Situation aufgrund seiner fehlenden Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa* empirisch nicht als Monotherapie eingesetzt werden.
- (26) Aufgrund der verminderten Wirksamkeit für vergrünende Streptokokken (*S. viridans*, STRV) wird der Einsatz von Ceftazidim als Monotherapie bei Patienten mit höhergradiger Mukositis und bei AML-Patienten nicht für die empirische Erstlinientherapie empfohlen.
- (27) Carbapeneme sind aus ABS-Perspektive [52,147,208] Reserveantibiotika zur Behandlung von Infektionen durch Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (z.B. 2MRGN NeoPäd, 3MRGN) oder von Patienten mit septischem Schock bzw. Sepsis mit Organversagen. Carbapeneme werden daher zur empirischen Erstlinientherapie bei FN ohne Fokus nicht empfohlen [99,100,178,239]. Ausnahmen [mit einer möglichen Indikation für eine initiale empirische Carbapenem-Behandlung bei FN] sind Patienten, die mit einem in vitro Carbapenem-sensiblen 2MRGN- oder 3MRGN-Isolat kolonisiert sind (siehe unten).

Zusätzlicher Hinweis: Bei granulozytopenischen Patienten mit klinischen Zeichen einer Sepsis mit Organdysfunktion oder mit septischem Schock soll die empirische Therapie schon initial gegen ein sehr breites Erregerspektrum wirksam sein (z.B. Meropenem plus Amikacin oder Tobramycin plus Vancomycin oder Teicoplanin, ggfls. kombiniert mit einem Echinocandin (empirisch: Caspofungin). Bei kritisch kranken Patienten wird demnach keine Stufentherapie mit definierter Eskalation bei anhaltenden Infektionszeichen, sondern eine Deeskalationstherapie empfohlen („hit hard and early, then focus“). Diese extrem breit wirksame Initialtherapie wird im Verlauf in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf sowie den mikrobiologischen und bildgebenden Befunden nach 48 – 72 h deeskaliert.

- (28) Eine **initiale Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid** (oder mit Fosfomycin) [69,94,114,228,244] kann bei Patienten mit FN ohne Fokus erwogen werden bei ALL und hoch-dosierter Steroidmedikation im Rahmen der Induktions-/ Reinduktionstherapie, nach HR-Blöcken oder bei Leukämierезidiv vor erneutem Erreichen einer Remission;

Zusätzliche Hinweise:

Der Einsatz von Aminoglykosiden in der Kinderonkologie erfordert ein Drug Monitoring und ist in den letzten Jahren zunehmend kritisch hinterfragt worden [163,240]. Durch eine gezieltere Indikationsstellung kann der Einsatz von Aminoglykosiden in den meisten Kinderonkologien deutlich reduziert werden [85,93,95,239,240], so dass letztendlich weniger als 20% der Patienten eine initiale Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid erhalten. Schon 2016 nutzten mehr als die Hälfte aller GPOH-Zentren eine initiale Monotherapie, z.B. mit Piperacillin-Tazobactam [197].

Bei perianalen Entzündungen (oft Haut- und Weichteilinfektionen z.B. ausgehend z.B. von einer Fissur) und beim Ekthyma gangraenosum wird häufig *P. aeruginosa* als Erreger gefunden, so dass auch hier kalkuliert eine Kombinationstherapie indiziert sein kann [149]. Hier handelt es sich definitionsgemäß nicht um ein Fieber ohne klinischen Fokus.

- (29) Eine **initiale Kombinationstherapie mit einem Glykopeptid** sollte erfolgen
- bei Leukämiepatienten mit FN ohne Fokus nach hochdosiertem Cytarabin (oft, aber nicht immer mit Mukositis). Bei AML sind in dieser Situation vergrünende Streptokokken (STRV) die am häufigsten in der Blutkultur nachgewiesenen Erreger. Diese Patienten profitieren möglicherweise von der frühzeitigen Behandlung mit einem Glykopeptid (zusätzlich zum Piperacillin-Tazobactam oder Cefepim).
 - bei ausgedehnten Haut- und Weichteilinfektionen (kalkulierte Therapie)

Hinweis: Bei Infektionen durch Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken (cave: Kontamination der Blutkultur?) ist es bei klinisch stabilen Patienten mit FN ohne Fokus ausreichend, ein Glykopeptid erst nach Meldung der (Gram-)positiven Blutkultur anzuordnen.

- (30) Bei bekannter Besiedlung mit MRSA wird schon ab Beginn der empirischen Therapie der zusätzliche Einsatz von Vancomycin oder Teicoplanin empfohlen (absetzen, wenn in der Blutkultur nach 48 h keine MRSA nachgewiesen werden).

Hinweis zum „Antibiotic Time-out“ respektive ABS-Verlaufskonsil [52]:

Die Überlegungen zur initialen Kombinationstherapie gelten für die empirische oder kalkulierte Therapie in den ersten 48–72 Stunden. Bleiben die Blutkulturen (und ggfls auch andere gezielt abgenommene Kulturen) steril, wird die Kombinationstherapie nach 48-72 h beendet (Absetzen von Aminoglykosid, Fosfomycin oder Glykopeptid). Eine über 72 Stunden hinausgehende empirische Therapie mit einem Aminoglykosid, Fosfomycin, Vancomycin oder Teicoplanin wird in diesem klinischen Kontext nicht empfohlen.

Ist aus der Blutkultur oder aus anderen vormals sterilen Materialien ein Erreger isoliert worden (mikrobiologisch definierte Infektion, MDI), kann bei stabilen Patienten eine Umstellung der ABT auf eine gezielte Monotherapie erwogen werden [191,239]. Allerdings sind die für kideronkologische Patienten mit fortbestehender Granulozytopenie verfügbaren Studien zur Deeskalationstherapie noch nicht ausreichend für die abschließende Beurteilung der Sicherheit einer solchen Strategie.

Daher sollten hier die Risiken individuell abgewogen und Patienten nach Deeskalation weiterhin sorgfältig klinisch überwacht werden.

Tabelle 6 Dosierung von Antibiotika in der Kinderonkologie mit Hinweisen zur Verabreichung.

Tabelle 7 Drug Monitoring von Antibiotika

Erstlinientherapie bei Patienten, die mit VRE oder MRGN⁴ kolonisiert sind

- (31) Bei bekannter Besiedlung mit MRSA wird schon ab Beginn der empirischen Therapie der zusätzliche Einsatz von Vancomycin oder Teicoplanin empfohlen (absetzen, wenn in der Blutkultur nach 48 h keine MRSA nachgewiesen werden).
- (32) Patienten mit FN, die mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) besiedelt sind und sich zum Zeitpunkt des Fieberbeginns in gutem Allgemeinzustand befinden (klinisch stabil), müssen nicht schon in der Erstlinientherapie zusätzlich Linezolid oder Daptomycin erhalten. Diese Reserveantibiotika sind jedoch bei Patienten mit FN in deutlich reduziertem Allgemeinzustand und zur gezielten Therapie von VRE-Infektionen indiziert. Fosfomycin sollte in der gezielten Therapie von VRE-Infektionen nur dann als Monotherapie eingesetzt werden, wenn es sich um eine Harnwegsinfektion handelt [5,11,12,111,116,192,228,243].
- (33) Bei kideronkologischen Patienten, die mit MRGN kolonisiert sind, sollte (ggfls. gemeinsam mit pädiatrischen Infektiologen und dem ABS-Team) vorausschauend eine Festlegung zur ABT im Falle einer FN oder sonstigen schweren Infektion erfolgen. Bei Nachweis eines solchen Erregers in der Blutkultur soll ein infektiologisches / ABS-Konsil erfolgen (wenn vor Ort verfügbar).

⁴ Die MRGN Einteilung wurde von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut zur Ableitung infektionspräventiver (krankenhaushygienischer) Maßnahmen eingeführt. Sie ist demnach eigentlich nicht zur Ableitung therapeutischer Empfehlungen gedacht. Trotzdem ist sie besser bekannt und nachvollziehbar als mannigfache Beschreibungen von speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Die Interpretation von in vitro Empfindlichkeitstestungen bei besiedelnden und bei invasiven gramnegativen Isolaten ist ein wesentlicher Bestandteil der Kommunikation zwischen der Mikrobiologie, den Klinikern und dem ABS-Team.

- (34) Bei FN-Patienten, die mit 2MRGN- oder 3MRGN- Enterobacterales kolonisiert sind, können bereits zu Beginn der Fieberepisode Meropenem (oder Imipenem-Cilastatin) erhalten. Auch hier gilt: bleiben die initial abgenommenen Kulturen nach 48h negativ (bzw. wird kein 2MRGN oder 3MRGN nachgewiesen), sollte die ABT deeskaliert werden.
- (35) Eine Strategie, die den zu häufigen Einsatz von Carbapenemen bei solchermaßen besiedelten Patienten⁵ begrenzen kann, ist folgende: ist das Isolat sensibel gegen Tobramycin, Amikacin, Fosfomycin oder Aztreonam, erhält der nicht kritisch kranke Patient initial (in den ersten 48h) eine Therapie mit einem Erstlinien-Betalaktam (siehe oben) und zusätzlich eines dieser Antibiotika [114,182,244,245]. Dies ist nur zulässig bei klinisch stabilen Patienten. Bei Nachweis eines Carbapenem-empfindlichen MRGN in der Blutkultur (resistent gegen Piperacillin und Cephalosporine der Gruppen III und IV) wird auf Meropenem umgestellt.

Zusätzlicher Hinweis: Gramnegative Erreger, die Beta-Laktamasen mit erweitertem Wirkspektrum (sog. ESBL) bilden, können in vitro Piperacillin/Tazobactam sensibel sein. Trotzdem ist Piperacillin/Tazobactam bei Infektionen durch diese Erreger nur dann ein geeignetes Antibiotikum, wenn es sich um eine Harnwegsinfektion (ohne Blutstrominfektion, BSI) handelt [218,220-224]. In der gezielten Therapie von BSI durch ESBL-bildende gramnegative Erreger soll ein Carbapenem zum Einsatz kommen [218,220]. Ertapenem ist nicht wirksam gegen *P. aeruginosa* und daher nicht für eine empirische oder kalkulierte Monotherapie geeignet.

Aciclovir

- (36) Eine empirische antivirale Therapie wird für Patienten mit FN ohne Fokus nicht empfohlen. Patienten mit HSV-verdächtigen Aphthen erhalten Aciclovir; ein PCR-basierter HSV-Nachweis aus einem Schleimhautabstrich ist anzustreben (falls negativ: Aciclovir beenden). Bei Patienten mit rezidivierender HSV-Reaktivierung während der Zytopenie (hier ist eher die Lymphozytopenie ausschlaggebend) kann eine Aciclovir-Prophylaxe erwogen werden [83].

Umstellung bzw. Eskalation der initial verabreichten Antibiotika bei Patienten mit anhaltendem Fieber

Hinweis: Es gibt bis heute keine belastbaren prospektiv randomisierten Studien zur antibiotischen Eskalationstherapie bei kideronkologischen Patienten mit anhaltendem FN ohne Fokus. Insofern können weiterhin hier nur unterstützende Hinweise gegeben werden (Expertenmeinungen).

- (37) Bei einem klinisch stabilen Patienten ist Fieber allein kein zwingendes Kriterium für eine Eskalation der ABT [143,144,146,150]. Die individuelle Behandlungssituation der Patienten soll bei der Entscheidung für oder gegen eine Eskalation berücksichtigt werden.
- (38) Insbesondere dann, wenn in den nächsten Tagen mit einer Erholung der Granulozyten zu rechnen ist, sollte die ABT nicht allein aufgrund anhaltenden Fiebers eskaliert werden, solange die Patienten klinisch stabil sind [19].

⁵ Gilt nicht für *Pseudomonas aeruginosa*.

- (39) Die Arbeitsgruppe spricht sich ausdrücklich *dagegen* aus, allen klinisch stabilen FN-Patienten mit anhaltendem Fieber mit negativen Blutkulturen ohne schwere Mukositis und ohne eine ausgeprägte Haut- und Weichteilinfektion bei fehlender Entfieberung nach 72 h ein Glykopeptid zu verabreichen.
- (40) Die Erstlinientherapie mit Piperacillin-Tazobactam oder Cefepim⁶ kann durch die Hinzunahme eines Aminoglykosids oder von Fosfomycin (IV) eskaliert werden. Auch hier gilt die oben bereits erwähnte Regel, dass eine solche empirische Kombinationstherapie (in Stufe II) möglichst nicht länger als 72 h durchgeführt werden sollte.

Hinweis: bei ausgeprägter intraabdomineller Mukositis sollte die Kombination des Cefepims mit Metronidazol erwogen werden. Piperacillin-Tazobactam muss nicht mit Metronidazol kombiniert werden, weil es selbst gut gegen Anaerobier wirksam ist (zu vermeidende „double coverage“).

- (41) Der empirische Einsatz von Meropenem bei Patienten mit FN ohne klinische Verschlechterung des Patienten sollte kritisch hinterfragt werden [178]. Die Umstellung auf Meropenem erweitert das Wirkspektrum insbesondere im Bereich der gramnegativen Erreger (ESBL-Bildner, AmpC Bildner). Meropenem ist eines der am breitesten wirksamen Antibiotika; es hat wenige Wirkungslücken, u.a. *S. maltophilia*, *Clostridioides spp.*, *MRSA* und *Enterococcus faecalis* (weniger *E. faecium*) sowie alle Carbapenem-resistenten gramnegativen Erreger (CRE).

Empirische und präemptive Behandlung bei Patienten mit hohem Risiko für invasive Pilzinfektionen (IFI)

Hinweis: Hochrisikopatienten für invasive Pilzinfektionen (IFI) im Kontext dieser Leitlinie sind Patienten mit AML, Leukämie-Rezidiv sowie Patienten mit ALL oder Hochrisiko-NHL mit prolongierter Granulozytopenie ≥ 10 Tage und/oder zusätzlichen Risikofaktoren wie einer lang anhaltenden systemischen Therapie mit Steroiden [75,89,156,172].

- (42) Nicht alle anhaltend fiebernden Kinder und Jugendlichen mit FN benötigen eine empirische antimykotische Therapie [74,89,153,237]. Hier ist neben der patientenindividuellen Risikoanalyse auch die lokale Epidemiologie von Bedeutung (z.B. Kernsanierung, Abriss, Bauarbeiten in der Nähe der Kinderonkologie) [135].
- (43) Bei anhaltendem FN (**≥ 96 Stunden**) soll bei Patienten mit hohem Risiko für eine invasive Pilzinfektion eine HR-CT der Lunge erwogen werden (siehe **Algorithmus IFI im Anhang**).
- (44) Bei Patienten mit anhaltendem FN ohne Fokus (**≥ 96 Stunden**) und fortbestehender Granulozytopenie mit erhöhtem Risiko für eine invasive Pilzinfektion soll ein Platelia® Galactomannan-ELISA zum Nachweis von Aspergillus-Antigen an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten aus dem Serum durchgeführt werden [18,89,152].

⁶ Cefepim ist vom Spektrum schmäler als Piperacillin-Tazobactam (keine Wirksamkeit gegen Enterokokken, Anaerobier, Listerien u.a.), weist aber eine günstigere Resistenzlage bei AmpC-bildenden Enterobacterales, *Citrobacter spp.* und z.T. bei *Pseudomonas aeruginosa* auf.

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine IFI und persistierendem Fieber trotz adäquater empirischer antibakterieller Therapie gibt es grundsätzlich zwei unterschiedliche Vorgehensweisen. Zum einen kann nach ≥ 96 Stunden eine **empirische antimykotische Therapie** begonnen werden. Die empirische antimykotische Therapie wird dann bis zum Anstieg der Granulozyten über $0,5 \times 10^9/L$ fortgesetzt.

- (45) Für die empirische Therapie geeignete Antimykotika sind Caspofungin (Tag 1: 70 mg/m^2 KOF, danach $50 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$, max. 70 mg/Tag) oder liposomales Amphotericin B (3 mg/kg/Tag). Beide Antimykotika sind bei Kindern für diese Indikation zugelassen [89,250,251].

Eine andere, ebenfalls geeignete Strategie ist die **präemptive Therapie** [194]: nach einer umfassenden Diagnostik (inkl. Sonographie Abdomen, **CT Thorax**, **siehe Algorithmus IFI**) erhalten ausschließlich Patienten mit bildgebenden und/oder mikrobiologischen Hinweisen für eine IFI systemisch wirksame Antimykotika. In der Regel werden in diesen Fällen die definitive Diagnose und ein deziderierter Erregernachweis mit Hilfe einer BAL und/oder einer Biopsie angestrebt [30,63,89,148,202,231].

Die therapeutische Standarddosis für das liposomale Amphotericin B (LAMB) beträgt 3 mg/kg . Die LAMB Dosis kann bei sehr ausgedehnten Befunden ohne eine signifikante Zunahme der Toxizität (cave: Hypokaliämie) auf 5 mg/kg/Tag und bei einer ZNS-Aspergillose (oder bei einer Infektion durch Mucorales) auf bis zu 10 mg/kg/Tag erhöht werden. An dieser Stelle wird ausdrücklich auf die entsprechenden Leitlinien in ihrer jeweils aktuellsten Fassung verwiesen [89].

Mindestbehandlungsdauer und Überlegungen zur Beendigung der ABT

- (46) Bei klinisch stabilen Patienten in gutem Allgemeinzustand, die weder eine MDI noch eine CDI aufweisen, kann die IV ABT nach 72 h beendet werden, wenn sie mindestens 24 Stunden entfiebert sind. **Dies gilt unabhängig von der aktuellen Granulozytenzahl.** Patienten, bei denen die IV-Therapie nach 72 h beendet wird, sollen im Regelfall ohne eine orale Sequenztherapie am gleichen Tag entlassen werden, wenn dem nicht andere medizinische Gründe entgegenstehen (**siehe auch Kernsatz No. 50!**).
- (47) Eine Beendigung der ABT kann bei klinisch stabilen mindestens 24h entfieberten Patienten ohne CDI oder MDI bereits nach 48h erfolgen, wenn sich die Granulozytenzahl erholt [34,189,201]. Darunter wird ein Anstieg mindestens über $0,2 \times 10^9/L$ verstanden [26].
- (48) Die in verschiedenen internationalen Leitlinien [151] dargestellte Option einer oralen Sequenztherapie (nach 24-48h) mit Levofloxacin [180] oder Ciprofloxacin plus Amoxicillin-Clavulansäure [34] wird von der Arbeitsgruppe nicht als angemessene Regelversorgung angesehen.
- (49) Auch bei Kindern und Jugendlichen die bei Erstdiagnose einer ALL mit Fieber aufgenommen werden (zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) sollte erwogen werden, die initiale antibiotische Therapie bei sterilen Blutkulturen (keine MDI), gutem klinischen Ansprechen und ohne einen klinisch definierten Infektionsfokus (keine CDI) nach mindestens 72h zu beenden. Dies gilt unabhängig von der aktuellen Granulozytenzahl [119]. Diese Patienten mit neu diagnostizierter ALL sind i.d.R. deutlich länger als 1 Woche in stationärer Behandlung.
- (50) Bei Patienten mit aktueller und zu erwartender protrahierter Granulozytopenie (z.B. bei AML; Leukämierезidiv, schwere aplastische Anämie, in der akuten Phase nach autologer SCT usw.) ist vor einer Beendigung der IV ABT insbesondere dann, wenn die Erkrankung sich nicht in Remission befindet, eine sorgfältige individuelle Risikoanalyse erforderlich (was

spricht dafür, den Patienten weiter stationär zu behandeln und zu überwachen, wie sicher ist die ambulante Versorgungssituation, wie ist die Einstellung der Eltern dazu usw.?) [168,169].

- (51) Die Frage, ob im Falle einer nachgewiesenen Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen mit FN auf eine antibiotische Therapie frühzeitig beendet werden kann, ist nicht abschließend geklärt [195]. Bei Patienten mit Virusinfektion der Atemwege und febriler Granulozytopenie kann in Abhängigkeit von der Klinik und der individuellen Risikokonstellation der Patienten erwogen werden, die initiale antibiotische Monotherapie nicht weiter zu eskalieren.

Zusätzliche Hinweise:

Die bisher verfügbaren Daten für ein Absetzen der IV ABT bereits nach 48 h sind **bei fortbestehender Granulozytopenie** ohne eine nachfolgende orale Sequenztherapie nach Einschätzung der Arbeitsgruppe nicht ausreichend für eine allgemeine Empfehlung [24,36,59,137,161,164,189,201]. **Eine orale Sequenztherapie bei FN (nach 48-72h IV Therapie) sollte nach Möglichkeit vermieden bzw. Einzelfällen vorbehalten bleiben** [34,59,180,187]. Dies gilt auch für die in anderen Ländern (UK, USA, Canada) weit verbreitete Therapie mit Fluorchinolonen (z.B. Levofloxacin) [180,187,246]. Fluorchinolone (FCH) sollen nach Auffassung der Arbeitsgruppe wegen seltener schwerer unerwünschter Wirkungen (z. B. Leber- und Neurotoxizität; siehe Rote Hand Briefe) sowie dem Risiko der Selektion von MRGN bei pädiatrisch-onkologischen Patienten möglichst zurückhaltend und gezielt verordnet werden.

Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf eine Antibiotikaunverträglichkeit

Bei kinderonkologischen Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf eine Unverträglichkeitsreaktion, die vermeintlich durch bestimmte Antibiotika ausgelöst wurde, soll diesen Hinweisen gezielt nachgegangen werden [232,233]. Dies gilt insbesondere für Penicilline und Cephalosporine, weil diese Antibiotika in der ABT bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankung eine wichtige Rolle spielen.

Bei Patienten ohne belastbare anamnestische Hinweise auf schwere Reaktionen vom Soforttyp (inkl. Angioödem) oder schwere verzögerte Unverträglichkeitsreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) sollte eine kontrollierte Exposition unter klinischer Überwachung angestrebt werden, damit die Patienten nicht weiter fälschlicherweise als „allergisch“ ausgewiesen werden („Delabeling“) [28,35,120,252]. Siehe Hierzu auch AWMF Leitlinie Registernummer 061-032 [232,248].

Eine Alternative zur Behandlung von Infektionen durch gramnegative Erreger inkl. *P. aeruginosa* bei Betalaktam-Allergie ist das Monobactam Aztreonam [70,110,121,142,205,215,225], dies gilt jedoch nicht bei einer schweren Ceftazidim-Allergie (Kreuzreaktion möglich) [110].

Cefepim, ein in den USA sehr häufig in der empirischen Therapie der FN eingesetztes Cephalosporin der Gruppe IV, ist erfahrungsgemäß eine wirksame und sichere Alternative bei einer Piperacillin/Tazobactam-Unverträglichkeit (mit guter Wirksamkeit gegen STRV, Methicillin-sensible Staphylokokken und *P. aeruginosa*), es ist jedoch nicht wirksam gegen Enterokokken, Anaerobier [49] und (wie auch Piperacillin/Tazobactam) gegen ESBL-bildende gramnegative Erreger [43,44,138,179].

Screening auf eine Besiedlung mit multiresistenten Infektionserregern

Einzelheiten zum MRE-Screening in der Kinderonkologie sind in einer krankenhaushygienischen SOP mit dem Hygienefachpersonal vor Ort festzulegen. Zielführend sind dabei die KRINKO Empfehlungen [128,129,134]. Zusätzliche Hinweise dazu liefern das DGPI Handbuch und einige ergänzende Empfehlungen der DGPI [51,61]. Das MRE-Screening ist v.a. als risikoadjustiertes Screening bei Erstaufnahme (individuelle Anamnese?) oder bei Übernahme aus einer anderen Klinik (nach längerem stationären Aufenthalt, Intensivtherapie oder einem komplexen operativen Eingriff) erforderlich, jedoch keineswegs bei jeder stationären Aufnahme.

Abteilungsspezifische Erreger- und Resistenzstatistik

Das mikrobiologische Labor soll einmal pro Jahr eine Erreger- und Resistenzstatistik zur Verfügung stellen, die auf invasive (klinisch) Isolate fokussiert ist (aus Blutkulturen, Punktaten usw.). Das Format dieses Berichts soll leicht interpretierbar sein [127,130]. Die lokale Erreger- und Resistenzstatistik soll jährlich gemeinsam mit dem Behandlungs- und dem ABS-Team (wenn vor Ort verfügbar) besprochen werden. Dabei ist zu prüfen, ob aus den Befunden Änderungen im lokalen Regime der empirischen ABT abzuleiten sind [84]. In diesem Kontext sind alle ärztlichen Mitarbeiter in Hinblick auf die neuen Resistenzkategorien der EUCAST zu schulen (I bedeutet nicht „weniger geeignet weil nur intermediär sensibel“, sondern „sensibel bei erhöhter Exposition“) [175].

Hinweis der Autoren und Autorinnen

Diese S2K Leitlinie wurden nach dem Regelwerk der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher Fachgesellschaften von einer ehrenamtlich tätigen Arbeitsgruppe erstellt. Der gesamte Prozess blieb unbeeinflusst von kommerziellen Interessen.

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.

Tabellen und Algorithmen

Tab. 1 Anamnese bei kideronkologischen Patienten mit FN

Item	Kommentar
Fieber	Messmethode, Verlauf, Dauer, maximale Temperatur Gabe von NSAR und Kortikosteroiden
Begleitsymptome	Systematische Abfrage, siehe Sepsis-Screening-Werkzeug
Onkologische Grunderkrankung Status: Ersterkrankung oder Rezidiv Remission Ja oder Nein? Aktuelle onkologische Therapie (v.a. zu erwartendes Ausmaß der Immunsuppression)	Patienten (v.a. mit Leukämie vor der Erstremission, Leukämie-Rezidive, Induktion- und Reinduktionstherapie bei der ALL) haben ein erhöhtes Risiko für Blutstrominfektionen. Bestimmte Patientengruppen haben ein hohes Risiko für invasive Pilzinfektionen (HR IFI).
Gefäßkatheter und andere invasive Devices	Broviac/Hickman, Port Harnwegskatheter VP-Shunt, Rickham-/Ommaya-Reservoir, externe Ventrikeldrainage,
Vorbestehende Organdysfunktion	Chronisches Nierenversagen, erhöhte Retentionswerte, Chemotherapie-induziertes Fanconi Syndrom erhöhte Leberwerte nach Chemotherapie, Innenohrschwerhörigkeit Schwere periphere Neuropathie Long-QT-Syndrom Nebennierenrinden-Insuffizienz (Notwendigkeit der akuten Anpassung der Substitutionsbehandlung?)
Allergien	Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber den Antibiotika der ersten Wahl
Spezielle Begleitmedikamente	Cave: Interaktionen (siehe Fachinformation) z.B. (Tri-)Azole, Aciclovir etc.
Vorbestehende Besiedlung oder Infektion mit multiresistenten Erregern	Erfordert ggfls. eine Anpassung der empirischen Therapie (siehe Kernsätze) und hat ggfls. krankenhaushygienische Konsequenzen (Prävention der nosokomialen Übertragung).
Zeitgleiche Erkrankung von Familienmitgliedern oder anderen engen Kontaktpersonen? Saisonale Krankheitshäufungen?	z.B. virale Gastroenteritis (z.B. Rota- / Norovirus), virale Atemwegsinfektionen (z.B. RSV, Influenza, SARS-CoV-2 usw.), HSV
In der Vorgeschichte des Patienten Infektion(en), die einer spezifischen Therapie bedurfte(n) (zusätzlich zur empirischen Erstlinien-Therapie)?	Positive Anamnese in Bezug auf Blutstrom-Infektion, die vom Gefäßkatheter ausging ohne Explantation des Gefäßkatheters <i>C. difficile</i> assoziierte Erkrankung Invasive Pilzinfektion

Tab. 2: Vitalzeichen und körperliche Untersuchung

Vitalzeichen	Körpertemperatur (Fieber? Hypothermie?) Blutdruck (systolisch, diastolisch, mittlerer arterieller Druck) Herzfrequenz (Tachykardie?) Kapillar-Wiederfüllungszeit am Stamm (normal ≤ 2 Sekunden) [76] Atemfrequenz (Tachypnoe?) Transkutan gemessene Sauerstoffsättigung bei Raumluft (< 92%?) Vigilanz, Bewusstseinszustand
Vollständige Untersuchung einschließlich Prädilektionsstellen für fokale Infektionszeichen	Haut (z.B. Blutungszeichen, Exanthem, subkutane Injektionsstellen), Nagelfalz (Nagelbettentzündung, v.a. auch der Zehen) Schleimhaut (z.B. Mukositis, Gingivitis, aphthöse Stomatitis, Soor) HNO-Befund Kathetereintritt und Porttasche, subkutaner Tunnel Husten, atemabhängige Schmerzen, Dyspnoe, Auskultationsbefund Abdomen (Schmerzen, Organomegalie, Abwehrspannung, Resistenzen, v.a. im rechten Unterbauch, Darmperistaltik) Windelbereich / Perinealregion (z.B. Fissuren, Indurationen, Ekthyma gangraenosum) Lokale Schmerzen Neu aufgetretene neurologische Symptome?

Tab. 3 Klinische Warnzeichen für eine Sepsis mit Organdysfunktion oder einen septischen Schock

Item	Details (Auswahl)
Allgemeinzustand	Deutlich reduzierte Spontanmotorik, reduzierter Widerstand gegen die Untersuchung, wird getragen Siehe pädiatrisches Diagnosedreieck [53,73].
Bewusstsein	Beeinträchtigte Vigilanz (Somnolenz, aber auch: Agitiertheit), Verwirrtheit (verminderte Orientierung zu Person, Ort, Zeit), reduzierte Interaktion (verminderter Blickkontakt, keine gezielte Bewegung auf Aufforderung). AVPU Schema ⁷ [98]
Atemarbeit	Tachypnoe, Dyspnoe (Positionierung, Einziehungen, Nasenflügeln), Sauerstoffsättigung bei Raumluft <92% Siehe pädiatrisches Diagnosedreieck [53,73].
Hautdurchblutung	> 4 Sekunden verlängerte kapilläre Wiederfüllungszeit am Stamm Vasokonstriktion bei Manipulation Kalte Peripherie, Marmorierung <i>oder</i> warme Peripherie, Erythem Hautzeichen einer disseminierten Blutungsneigung Siehe pädiatrisches Diagnosedreieck [53,73].
Herzfrequenz	Tachykardie auch nach Senkung oder spontanem Rückgang des Fiebers
Blutdruck	Systolischer Blutdruck unter der Altersnorm mittlerer arterieller Druck (MAD) unter der Altersnorm, keine anhaltende Stabilisierung des erniedrigten Blutdrucks trotz eines (sequenziell verabreichten) Flüssigkeitsbolus ⁸ von 20-40 ml/kg Bei Kindern und Jugendlichen ist unbedingt zu bedenken, dass die arterielle Hypotonie bei Kindern mit Kreislaufzentralisation ein spätes Zeichen für einen septischen Schock ist. Aufgrund der peripheren Vasokonstriktion („kalter Schock“) fehlt bei diesen Patienten in den ersten Stunden trotz des ausgeprägten Volumenmangels häufig die Hypotonie ⁹ [64,213].
Urinausscheidung	Oligurie <1 ml/kg/h in den letzten 4-6h (falls Harnblase leer: wann letzte Miktion? Windel nass?)

⁷ A(lert) = wach, ansprechbar, adäquat; V(oice) = reagiert auf Ansprache; P(ain) = reagiert auf Schmerz; U(nresponsive) = reagiert nicht auf Ansprache oder Schmerz.

⁸ Balancierte Vollelektrolytlösung, z.B. Ringer-Acetat

⁹ Anders ist dies bei hyperdynamem Schock mit warmer Peripherie und verkürzter Kapillarfüllungszeit.

Tab. 4 Erforderliches Mindestvolumen für Blutkulturen in Abhängigkeit vom Körpergewicht [1,6,42,55,81,86,107,117,118,132,198,207]

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

Kinder über 15 kg haben ein Blutvolumen von ca. 75 ml/kg (d.h. bei 20 kg 1.500 ml). Insofern bringt der „Verlust“ von 20 ml Blut (2 x 10 ml) ein über 20 kg schweres Kind nicht in Schwierigkeiten [200].

Tab. 5 Weiterführende bildgebende Diagnostik bei Fieber nach Leitsymptomen zu Beginn der Fieberepisode

Bei klinischen Hinweisen auf eine Infektion oder andere Komplikationen (z.B. Pleuraerguss, Pneumothorax) der tiefen Atemwege	Röntgen Thorax (ggf. Sonographie, z.B. bei Pleuraerguss)
Abdominelle Schmerzen, palpable Resistenzen oder Abwehrspannung, V.a. Aszites	Sonographie, (Röntgen in Seitenlage) ¹⁰ , MRT (CT nur in Notfallsituationen, wenn andere Verfahren definitiv ausscheiden)
Bei neu aufgetretenen neurologischen Symptomen (auch bei anhaltenden starken Kopfschmerzen) [72,82,196]	MRT des Kopfes ohne und mit Kontrastmittel und mit MR-Angiographie CT als Notfalluntersuchung (MRT nicht möglich)
Bei begründetem Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion, in der Regel erst bei anhaltendem Fieber (siehe Text) [90,183,234]	CT der Lunge / (ggf. der Nasennebenhöhlen)

MRT = Magnetresonanztomographie, CT = Computertomographie CCT = kranielles CT

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

AWMF S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie

Tab. 6 Dosierung von Antibiotika in der Kinderonkologie mit Hinweisen zur Verabreichung

Antibiotikum	Dosis bei kideronkologischen Patienten	Anmerkung
Kategorie grün: Standardantibiotika in der Kinderonkologie Wichtig: Dieses „Ampelsystem“ ist nicht deckungsgleich mit <i>WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book [247]</i> , sondern entspricht der <i>Einschätzung der ABS Expert*innen in der Arbeitsgruppe¹¹ explizit für die Kinderonkologie</i>		
Piperacillin-Tazobactam i.v. (Acylaminopenicillin plus Betalaktamase-Inhibitor)	Dosierung bezogen auf den Piperacillin-Anteil¹². FN: 300 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben ¹³ Gezielte Therapie oder I-Kategorie ¹⁴ im Resistogramm: bis zu 400 mg/kg/Tag in 4 ED (max. 16 g/Tag)	Es wird empfohlen, die erste Einzelgabe über 30 min und alle folgenden Gaben über 2-4h zu verabreichen [158]. Bei einer gezielten Therapie kann eine weitere Verlängerung der Infusionsdauer (z.B. auf 3-4 x tgl. über 4 h oder die Gabe als kontinuierliche Infusion nach einer Loading Dose) sinnvoll sein (je nach MHK des Erregers) [13,50,193].
Ceftazidim i.v. (Cephalosporin der Gruppe III b)	150 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben hohe Dosis 200 mg/kg/Tag in 3-4 Einzelgaben (max. 6 g /Tag)	Weniger geeignet bei FN und ausgeprägter Mukositis (geringere Wirksamkeit gegen vergrünende Streptokokken und Enterokokken-Lücke). Geeignet zur gezielten Therapie (auch von Infektionen durch <i>P. aeruginosa</i> oder <i>E. coli</i>). Es wird empfohlen, die erste Einzelgabe über 30 min. und alle folgenden Gaben über 2 h zu verabreichen [47]. Bei der gezielten Therapie kann eine weitere Verlängerung der Infusionsdauer von Nutzen sein bis zur kontinuierlichen Infusion nach einer Loading dose [41]
Cefepim i.v. (Cephalosporin der Gruppe IV)	150 mg/kg/Tag in 3-4 Einzelgaben (max. 6 g/Tag)	Stabil gegen AmpC-Betalaktamasen der Ambler Klasse C. Alternative zum Pip-Taz bei Unverträglichkeit und zum Meropenem bei Infektionen durch <i>E. cloacae</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>C. freundii</i> [108,219]. Es wird empfohlen, die erste Einzelgabe über 30 min. und alle folgenden Gaben über 2 h zu verabreichen [47].

¹¹ Zusätzlicher Dank für die kritische Kommentierung an Ulrich von Both (München) und Johannes Forster (Würzburg).

¹² Eine Ampulle Piperacillin-Tazobactam enthält i.d.R. 4 g Piperacillin und 0,5 g Tazobactam.

¹³ Grundsätzlich sind Anpassungen der Dosierung um $\pm 10\%$ unproblematisch um die Rekonstitution der Einzeldosis zu erleichtern.

¹⁴ Vormalig „intermediär sensibel“ jetzt: sensibel bei erhöhter Exposition (EUCAST Kriterien; <https://www.nak-deutschland.org/das-neue-i.html>)

AWMF S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie

<p>Ceftriaxon i.v. (Cephalosporin der Gruppe III a)</p>	<p>75 mg/kg/d in 1 Einzelgabe Hohe Dosierung (Meningitis): 100 mg/kg/d in 1 Einzelgabe (max. Einzeldosis: 2 g, max. Tagesdosis: 4 g Wenn die Tagesdosis > 2 g liegt, soll sie auf 2 ED i.A. von 12h aufgeteilt werden.</p>	<p>Ceftriaxon ist gut gewebe- und liquorgängig aber unwirksam gegen <i>P. aeruginosa</i>. Bei FN besteht das Risiko einer <i>P. aeruginosa</i> Infektion so das Ceftriaxon nur in Kombination z.B. mit Amikacin oder Tobramycin eingesetzt werden kann [112,197]. Nicht bei schweren <i>S. aureus</i>-Infektionen einsetzen (Wirksamkeit dann oft nicht ausreichend, andere ABT der ersten Wahl).</p>
<p>Ampicillin-Sulbactam i.v. / p.o. (Aminopenicillin + Betalaktamase-Inhibitor)</p>	<p>Dosierung bezogen auf den Ampicillin-Anteil 150 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben. Als Kurzinfusion über 30 min. I.v. Präparat: feste Kombination aus Ampicillin und Sulbactam (2:1) Maximale Ampicillin-Dosis 8 g/Tag. Bei oraler Sequenztherapie: Orale Dosis 50 mg/kg/Tag bezogen auf den Ampicillin-Anteil in 3 Einzelgaben. Sultamicillin enthält in 375 mg 220 mg Ampicillin und 155 mg Sulbactam; 1 ml Sultamicillin (Unacid® PD oral Saft) enthält 30 mg Ampicillin</p>	<p>In der Kinderonkologie geeignet für die gezielte Therapie. Gut wirksam gegen Methicillin-sensible <i>S. aureus</i> (nicht 1. Wahl). Gute Anaerobier-Wirksamkeit. Seltene Indikation: Acinetobacter Infektionen (wegen der intrinsischen Aktivität des Sulbactams). Nicht wirksam gegen <i>P. aeruginosa</i>, AmpC- und ESBL- bildende gramnegative Erreger. Bei einer gezielten Therapie kann eine Verlängerung der Infusionsdauer (z.B. auf 3 x tgl. über 2-4h) erwogen werden.</p>
<p>Amoxicillin-Clavulansäure p.o. (Aminopenicillin + Betalaktamase-Inhibitor)</p>	<p>Orale Dosis 50 mg/kg/Tag bezogen auf den Amoxicillin-Anteil in 3 Einzelgaben.</p>	<p>Bei Atemwegs-, Harnwegs- und Haut-/Weichteilinfektionen ist die zweimal tägliche Gabe äquivalent wirksam. Clavulansäure ist potentiell hepatotoxisch. Verfügbar in einer 4:1 und einer 7:1 Version. Beides ist geeignet, die 7:1 Version wurde für die in diesem Kontext nicht erforderliche hohe Amoxicillin-Dosierung (90 mg/kg/Tag) entwickelt.</p>
<p>Cefazolin i.v. (Cephalosporin der Gruppe I)</p>	<p>Standard: 100 mg/kg/d in 3 Einzelgaben Hochdosis: 150 mg/kg/d in 3 Einzelgaben (bei <i>S. aureus</i>-Sepsis) Max. 6 g/d in 3 Einzelgaben, bei <i>S. aureus</i>-Sepsis: bis zu 12 g/d in 3-4 Einzelgaben PAP: 1 x 30 mg/kg (max. 1 g) in den letzten 60 min vor der OP [16,190]</p>	<p>V.a. gegen Methicillin-sensible Staphylokokken wirksames Schmalspektrum-Cephalosporin zur Prophylaxe von postoperativen Wundinfektionen oder zur gezielten Therapie von <i>S. aureus</i>-Infektionen [173]. Es wird empfohlen (außerhalb der PAP), die erste Einzelgabe über 30 min und alle folgenden Gaben über 2h zu verabreichen.</p>

AWMF S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie

<p>Cefuroxim i.v. (Cephalosporin der Gruppe II)</p>	<p>150 mg/kg/d in 3 Einzelgaben Max. 6 g/d in 3 Einzelgaben. PAP: 1 x 50 mg/kg (max. 1,5 g) in den letzten 60 min vor der OP. Nicht geeignet für die orale Sequenztherapie.</p>	<p>Nicht wirksam gegen <i>P. aeruginosa</i>, AmpC- und ESBL- bildende gramnegative Erreger und nicht bei schweren <i>S. aureus</i>-Infektionen. Für die meisten Indikationen gibt es Penicillin-basierte Alternativen, z.B. Ampicillin-Sulbactam; bei der PAP ist das bevorzugte Cephalosporin das Cefazolin.</p>
<p>Flucloxacillin i.v. (Isoxazolympenicillin)</p>	<p>150 mg/kg/d in 3-4 Einzelgaben (max. 12 g/d = 3 x 4 g oder 4 x 3 g/Tag)</p>	<p>Ausschließlich geeignet für die gezielte Therapie von Infektionen durch Methicillin-sensible Staphylokokken (v.a. <i>S. aureus</i>-Bakteriämie) [173]. Es wird empfohlen, die erste Einzelgabe über 30 min. und alle folgenden Gaben über 2-4h zu verabreichen.</p>
<p>Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol) i.v. / p.o. (Folsäure-Antagonisten)</p>	<p>Dosierung bezogen auf den TMP-Anteil Harnwegsinfektionen 5 mg/kg/Tag in 2 Einzelgaben Pneumocystis jirovecii Pneumonie 20 mg/kg/d in 4 ED <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 10 mg/kg/d in 3 ED Dosierung bezogen auf SMX+TMP Harnwegsinfektionen 30 mg/kg/Tag in 2 Einzelgaben PjP 120 mg/kg/d in 3-4 ED <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 60 mg/kg/d in 3 ED</p>	<p>Hier geht es nicht um die (deutlich niedriger dosierte) Cotrimoxazol-Prophylaxe! Cotrimoxazol[#] ist Mittel der 1. Wahl bei schweren Infektionen verursacht durch Cotrimoxazol-sensible <i>S. maltophilia</i> [255] und bei der <i>P. jirovecii</i> Pneumonie. Auch bei Infektionen durch Burkholderien (<i>B. cepacia</i>) wird es eingesetzt.</p> <p>[#] Verhältnis Trimethoprim/Sulfamethoxazol 5:25 mg (zusammen 30 mg) [9,17,219]</p>
<p>Metronidazol i.v. / p.o. (Andere Antibiotika – Imidazol-Derivate)</p>	<p>Standard: 30 mg/kg/d in 2 Einzelgaben Infusion über 1 h Maximaldosis: 2,25 g/d Geeignet für eine orale Sequenztherapie.</p>	<p>Wirkspektrum: Anaerobier, zur Kombinationstherapie mit Cephalosporinen wie Ceftriaxon (bei intraabdominelle Infektionen). Double Coverage vermeiden: Piperacillin-Tazobactam und Meropenem müssen (z.B. bei Typhlitis) nicht mit Metronidazol kombiniert werden. Ausnahme: <i>C. difficile</i>-assoziierte Infektion, wenn der Patient kein Vancomycin per os nehmen kann.</p>

AWMF S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie

Clindamycin i.v./ p.o. (Lincosamine)	<p>< 12 Jahre 40 mg/kg/d in 3 Einzelgaben Jugendliche und Erwachsene 1,8 (oral)-2,4 (i.v.) g/Tag in 3 Einzelgaben. Infusion über mind. 1 h! Maximaldosierung bei Erwachsenen: 4,8 g/d PAP: 1 x 15 mg/kg (max. 600 mg) in der letzten Stunde vor der OP Geeignet für eine gezielte orale Sequenztherapie.</p>	<p>Gut wirksam gegen grampositive Erreger (z.B. <i>S. aureus</i> inklusive vieler Isolate von caMRSA) und Anaerobier. Kombination mit einem Penicillin bei Toxic Shock Syndrome, nekrotisierender Faszitis und anderen Toxin-vermittelten Erkrankungen, die durch <i>S. aureus</i> oder durch Gruppe A Streptokokken (GAS) hervorgerufen werden (Hemmung der Toxin-Biosynthese) [45]. Perioperative Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen mit Penicillin-Allergie vom Soforttyp als Alternative zur first-line Therapie Penicillin-empfindlicher Erreger bei Penicillin-Allergie [139,177,184]</p>
Kategorie gelb: ABT deren Einsatz ggfls. genauer beobachtet werden soll (Entscheidung des ABS-Teams vor Ort)		
Fosfomycin¹⁵ i.v. (Andere Antibiotika; Epoxid-Antibiotikum)	<p>Standard: 200 mg/kg/d in 3 Einzelgaben als Infusion über eine Stunde (max. 24 g/d) hohe Dosis (ZNS- oder Fremdkörper-assoziierte Infektionen): 300-400 mg/kg/d in 3-4 ED Cave: 200 mg/kg/Tag führen den Patienten 2,7 mmol Natrium/kg und Tag zu.</p>	<p>Fosfomycin ist ein wichtiges Reserveantibiotikum, dass sich zur Kombinationstherapie von Infektionen durch Fosfomycin-sensible grampositive (inkl. MRSA, VRE) und gramnegative Erreger (inkl. ESBL, MRGN) eignet. Anwendung in Kombinationstherapie (außerhalb der HWI-Therapie) empfohlen, da rasche Resistenzinduktion. Alternativer Kombinationspartner (anstelle von Aminoglykosiden) der Betalaktam-Antibiotika. Sehr gute Gewebegängigkeit (auch Liquor), keine Inaktivierung im sauren pH [67-69,94,192,209]. Wirksamkeit gegen <i>P. aeruginosa</i> in-vivo ungewiss.</p>
Amikacin i.v. (Aminoglykosid)	<p>15 mg/kg/Tag in 1 Einzelgabe (30 min.), hohe Dosis 30 mg/kg/d in 1 Einzelgabe (max. 1,5 g/Tag)</p>	<p>Indikationen und spezielle Kontraindikationen für Aminoglykoside beachten → Drug Monitoring Tabelle 7 [104]</p>
Gentamicin i.v. (Aminoglykosid)	<p>250 mg/m² KOF (max. 10 mg/kg) in 1 Einzelgabe (30 min.); maximal 400 mg/Tag Die Dosierung nach KOF gleicht (besser als die Dosierung nach kg KG) altersabhängige Unterschiede der Pharmakokinetik aus.</p>	<p>Indikationen (v.a. gegen Enterokokken und vergrünende Streptokokken einsetzen, nicht erste Wahl bei gramnegativen Erregern) und spezielle Kontraindikationen für Aminoglykoside beachten. Zielparameter für die Wirksamkeit ist ein Bergspiegel (1h nach Gabe) 8-10 x MHK, d.h. i.d.R. über 10 mg/L. → Drug Monitoring Tabelle 7 [14,93,95,96]</p>

¹⁵ Fosfomycin gehört laut WHO zu den Reserve-Antibiotika (rote Markierung), für die Spezialindikation FIN ist es ein alternatives Antibiotikum (gelbe Markierung)

AWMF S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie

Tobramycin i.v. (Aminoglykosid)	7,5-10 mg/kg in 1 Einzelgabe (30 min.) (max. 400 mg/Tag)	Indikationen (Anwendung v.a. bei gramnegativen Erregern) und spezielle Kontraindikationen für Aminoglykoside beachten → Drug Monitoring Tabelle 7 [62,109,216]
Teicoplanin i.v. (Glykopeptid)	Start mit 3 x 10 mg/kg ¹⁶ im Abstand von 12 Stunden, dann 10 mg/kg/Tag Ab Tag 2 max. 400 mg/Tag; bei lebensbedrohlichen Infektionen 20 mg/kg/Tag (ab der 3. Gabe), max. 800 mg/Tag	Zu den Indikationen siehe Hinweise in den Kernsätzen. Reserveantibiotikum für Methicillin-resistente grampositive Infektionserreger. Es kommen Isolate von <i>S. haemolyticus</i> vor, die Vancomycin-sensibel, aber Teicoplanin-resistent sind (ggfls. Teicoplanin mittesten!). Weniger nephrotoxisch im Vergleich zum Vancomycin. Kurzinfusion möglich (z.B. über 30 min) → Drug Monitoring Tabelle 7 empfohlen beim Einsatz in der gezielten Therapie und bei Nierenfunktionseinschränkung [214]
Vancomycin i.v. (Glykopeptid)	Startdosis 60 mg/kg/d in 3 Einzelgaben an Tag 1, danach Dosisanpassung nach Talspiegel Maximaldosis initial 2 g/d dann (TDM) bis max. 4 g/d Dosierungen ≥ 90 mg/kg/d vermeiden Infusionsdauer mindestens 60 min. , sonst schwere Unverträglichkeitsreaktionen (Histaminfreisetzung) [3].	Zu den Indikationen siehe Hinweise in den Kernsätzen. Darf nur mit einem TDM und Kontrolle der Diurese und des Serum-Kreatinins eingesetzt werden. Bei einer MHK des Infektionserregers >1 mg/l ist Vancomycin oft nicht die am besten geeignete Antibiotikatherapie. → Drug Monitoring Tabelle 7 obligat [32,39,78,97,159,181,217,254]
Meropenem i.v. (Carbapenem)	60 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben Bei ZNS-Infektionen 120 mg/kg/Tag (Standard max. 3 g/Tag, ZNS-Infektion max. 6 g/Tag)	Es wird empfohlen, die erste Einzelgabe über 30 min. und alle folgenden Gaben über 2-4h zu verabreichen. Bei einer gezielten Therapie kann (je nach MHK des Erregers) eine weitere Verlängerung der Infusionsdauer (z.B. auf 3 x 4h) oder auch eine Verteilung der Tagesdosis auf 4 Gaben sinnvoll sein. Meropenem eignet sich <u>nicht</u> zur Dauerinfusion oder es erfordert ggfls. einen Spritzenwechsel alle 8 h [38,40,46,71].

¹⁶ Wenn Befunde aus einem vorausgegangenem Behandlungszyklus vorliegen, das Krea im Normbereich ist und der erste Talspiegel seinerzeit zu niedrig war: ED 15 mg/kg.

AWMF S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie

<p>Levofloxacin i.v. / p.o. (Fluorochinolone)</p>	<p>6 Mo - 5 Jahre: 20 mg/kg/d in 2 Einzelgaben ≥ 5 Jahre: 10 mg/kg/d in 1 Einzelgabe (max. 1 x 750 mg oder 2 x 500 mg/d) Pharmakologisch und vom Wirkspektrum geeignet zur oralen Sequenztherapie (gleiche Dosis). Die prophylaktische Gabe von Levofloxacin zur Prävention von BSI wird von der Arbeitsgruppe insgesamt kritisch gesehen [145,154]</p>	<p>I.d.R. kalkulierte oder gezielte Therapie, nicht nur in der Kinderonkologie möglichst zurückhaltender Einsatz. Breites Wirkspektrum gegen die meisten klinisch relevanten aeroben grampositiven und gramnegativen Erreger. Auch wirksam gegen Pneumokokken und <i>S. aureus</i> (Hospital-acquired MRSA sind oft resistent). Gute Aktivität gegen: Mykobakterien (<i>M. tuberculosis</i>, <i>M. fortuitum</i>, <i>M. kansasii</i>), Ureaplasma. Schwache Empfindlichkeit bei: Mykoplasmen und Chlamydien. Unzureichend wirksam gegen Anaerobier und gegen <i>P. aeruginosa</i> (bei Pseudomonas ggfls. bevorzugt Ciprofloxacin einsetzen).</p>
<p>Ciprofloxacin i.v. / p.o. (Fluorochinolone)</p>	<p>Standard: 30 mg/kg/d in 2 -3 Einzelgaben (Stand. max. 1,2 g/d, hohe Dosis: 40 mg/kg/d max.: 1,5 g/d) Cave: Infusionsdauer 1 h Pharmakologisch geeignet zur gezielten oralen Sequenztherapie (gleiche Dosis). Der FCH Verbrauch einer Abteilung ist ein wichtiges ABS Target (werden trotz besser geeigneten Alternativen zu oft verordnet) [27,240].</p>	<p>I.d.R. kalkulierte oder gezielte Therapie, nicht nur in der Kinderonkologie möglichst zurückhaltender Einsatz. Wirksam gegen die meisten aeroben grampositiven und gramnegativen Erreger. Einziges auch oral zu verabreichendes Antibiotikum mit begrenzter Zulassung im Kindesalter, das gegen <i>P. aeruginosa</i> wirksam ist (z.B. Eradikationstherapie bei CF). In vitro schwächer als Levofloxacin oder Moxifloxacin gegen grampositive Bakterien wirksam, nicht geeignet bei schweren Infektionen durch <i>S. aureus</i>. Schwach empfindlich: Streptokokken, <i>M. pneumoniae</i>, <i>C. pneumoniae</i> und <i>C. trachomatis</i>.</p>
<p>Azithromycin i.v. / p.o. (Azalid – Makrolid Weiterentwicklung)</p>	<p>10 mg/kg/d in 1 Einzelgabe (max. Einzeldosis 2 g). Bei i.v. Gabe über 1 h. Therapiedauer i.d.R. 5 Tage (kumulative Dosis 50 mg/kg).</p>	<p>Reserveantibiotikum für Infektionen durch atypische Infektionserreger, <i>Bordetella pertussis</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Ureaplasma urealyticum</i>, <i>Legionella pneumophila</i>, <i>Chlamydia trachomatis</i> und <i>Chlamydia pneumoniae</i> [65,79,185,253]. Problem: sehr lange Halbwertszeit.</p>
<p>Clarithromycin</p>	<p>15 mg/kg/Tag in 2 Einzelgaben (max. Einzeldosis 500 mg)</p>	<p>Reserveantibiotikum für Infektionen durch atypische Infektionserreger</p>
<p>Doxycyclin p.o. (Tetrazyklin)</p>	<p>Alter ≥ 8 Jahre Kinder ≥ 8 Jahre Tag 1: 4 mg/kg, ab Tag 2: 2 mg/kg max. 200 mg Tag</p>	<p>Eine mögliche Option bei Haut- und Weichteilinfektionen und Atemwegsinfektionen (gezielte orale Sequenztherapie). Mykoplasmen / Legionellen eher Azithromycin oder FCH.</p>

AWMF S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie

Kategorie Rot: ABT; die nur bei speziellen Indikationen möglichst gezielt und wenn möglich nach einem infektiologischen Konsil eingesetzt werden soll		
Aztreonam i.v. (Betalactam-Monobactam)	100 mg/kg/d in 3 Einzelgaben. Bei lebensbedrohlichen Infektionen (oder Infektionen durch <i>P. aeruginosa</i>): 150 mg/kg/d in 3 Einzelgaben; bei ZNS-Infektionen: 200 mg/kg/d in 3 Einzelgaben; Jugendliche, Erwachsene ≥ 60 kg Gewicht: 6 g/d in 3 Einzelgaben (max. 8 g/d)	Nur gegen gramnegative Erreger (z.B. <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>) und nicht gegen Anaerobier wirksam. Unwirksam gegen <i>S. maltophilia</i> , <i>A. baumannii compl.</i> und <i>Burkholderia</i> spp.. Option in der Kombination mit Ceftazidim-Avibactam bei Infektionen durch Carbapenemase-bildende (resistente) Erreger (Metallo-Betalaktamasen der Ambler Klasse B; IMP, VIM, NDM). In Deutschland Importpräparat.
Linezolid i.v. / p.o. (Oxazolidinon)	Einzelgabe 10 mg/kg (bei i.v. Gabe über 60 min.) > 12 Jahre 2 x tgl. < 12 Jahre 3 x tgl. max. 1,2 g/Tag [33,60,87,211]	Linezolid ist geeignet zur gezielten Therapie von Infektionen durch Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> (V.a. Pneumonie) und durch Vancomycin-resistente Enterokokken. Bei mit VRE-kolonisierten Patienten mit FN kann der Einsatz von Linezolid zusätzlich zum Piperacillin/Tazobactam erwogen werden. Gute ZNS Gängigkeit (→ VPS- oder Rickham-assoziierte Infektionen) [54]
Ceftazidim-Avibactam i.v. (Cephalosporin der Gruppe III b plus Betalaktamase-Inhibitor)	3 Mo - < 6 Mo: 120/30 mg/kg/d in 3 Einzelgaben 6 Mo - < 18 J: 150/37,5 mg/kg/d in 3 Einzelgaben max. Einzeldosis: 2/0,5 g verabreicht als Infusion über 2 h Erwachsene: 2 g Ceftazidim / 0,5 g Avibactam 3 x tgl. i.v. über 2 Stunden	Ceftazidim/Avibactam ist ein Reserveantibiotikum zur Therapie von Infektionen durch Carbapenemase-bildende gramnegative Infektionserreger (CRE, 4MRGN), insofern deren Resistenz auf einer Carbapenemase vom Typ KPC oder OXA 48 (Ambler Klasse C und D) beruht. Bei Patienten, die mit solchen Erregern besiedelt oder infiziert sind, ist ein infektiologisches Konsil zur vorausschauenden Festlegung der bestmöglichen kalkulierten Therapie obligat. Ceftazidim/Avibactam plus Aztreonam ist eine wichtige Therapieoption bei Erregern, die Klasse B Metallo-Betalaktamasen bilden (MBLs: IMP, VIM, NDM). Bei Ko-Infektion mit <i>S. aureus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> oder Anaerobiern ist eine Kombinationstherapie mit Wirksamkeit gegen diese Erreger erforderlich [2,21,22,105,186,218,219]. Unter der Therapie mit Ceftazidim-Avibactam kann sich eine Resistenz ausbilden. In der gezielten Therapie sollte eine Verlängerung der Infusionsdauer erwogen werden (z.B. auf 4h).

AWMF S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie

<p>Ceftolozan-Tazobactam i.v. (Cephalosporin der Gruppe V + Betalaktamase-Inhibitor)</p>	<p>1 g Ceftolozan / 0,5 g Tazobactam Dosierung bezogen auf Ceftolozan 60 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben Erwachsene: 1 g Ceftolozan / 0,5 g Tazobactam 3 x tgl. i.v. verabreicht über 1-4 Stunden [Off-label: Pneumonie durch MDR- <i>P. aeruginosa</i> z.B. bei CF 3 x 2 g Ceftolozan / 1 g Tazobactam]</p>	<p>Wirkspektrum: gramnegative Infektionserreger, v.a. Enterobacteriaceae inkl. <i>Proteus</i> spp. Intrinsische Aktivität von Ceftolozan gegen <i>P. aeruginosa</i>; Tazobactam hemmt Klasse A Betalaktamasen, einschließlich von CTX-M-14/15, SHV- und TEM-Enzymen. Nicht wirksam gegen <i>S. aureus</i>, <i>E. faecalis</i> und <i>E. faecium</i> [20,23,141,166,186]. Unter der Therapie mit Ceftolozan-Tazobactam kann sich eine Resistenz ausbilden. In der gezielten Therapie sollte eine Verlängerung der Infusionsdauer erwogen werden (z.B. auf 4h).</p>
<p>Cefiderocol i.v. (Cephalosporin Siderophor Antibiotikum)</p>	<p>Hier keine Angabe: Es ist immer ein aktuelles infektiologisches Konsil erforderlich. Die vorliegenden Erfahrungen bei Kindern beziehen sich auf Case-Reports und kleine Fallserien [88,115,162,236]. Standarddosierung bei Erwachsenen 3 x 2 g/d über 3 Stunden i.v.</p>	<p>Gegen viele multiresistente gramnegative Erreger in-vitro wirksames Antibiotikum der äußersten Reserve ohne Zulassung bei Kindern. Zum Wirkspektrum gehören auch besonders kritische Erreger nosokomialer Infektionen wie Carbapenem-resistenter Enterobakterien (CRE), z.B. <i>P. aeruginosa</i> und <i>A. baumannii</i>, <i>S. maltophilia</i> und Erreger des <i>Burkholderia cepacia</i> Komplexes oder <i>A. xylosoxidans</i> (z.B. bei Patient:innen mit CF). Unter der Therapie mit Cefiderocol kann sich eine Resistenz ausbilden.</p>
<p>Daptomycin i.v. (cyclisches Lipopeptid)</p>	<p>Kinder und Jugendliche (stets einmal alle 24 h über 30 min) 12-17 Jahre: 7mg/kg 7-11 Jahre: 9 mg/kg 1-6 Jahre: 12 mg/kg (< 7 Jahre Infusion über 60 min!)</p>	<p>Reservetherapeutikum für resistente grampositive Infektionen, insbesondere MRSA, selten auch MRSE, VRE, v.a. BSI, Haut- und Weichteilinfektionen. Hohe Dosis bei Blutstrominfektionen, Endokarditis und Enterokokken-Infektionen. Nicht geeignet für die Therapie der Pneumonie (wird durch Surfactant inaktiviert). Kontrolle der Serum-CK zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen (mindestens wöchentlich), insbesondere bei Nierenfunktionsstörung (selten: Rhabdomyolyse) [4,8,25,113,174,204].</p>
<p>Tigecyclin i.v. (Tetracyclin - Glycylcyclin)</p>	<p>Ab 8 Jahre (siehe Tetracycline) Standard: Loading dose 4 mg/kg/Tag, danach 4 mg/kg/d in 2 Einzelgaben Maximale Einzeldosis 100 mg.</p>	<p>Reserveantibiotikum für die Therapie schwerer Infektionen mit multiresistenten Erregern (4MRGN, MRSA; VRE). Nicht geeignet für die Therapie von BSI (niedrige Plasmaspiegel, hohe Gewebespiegel inkl. Abdomen und ZNS). Auch wirksam gegen <i>Acinetobacter</i> spp. und <i>S. maltophilia</i>. Keine Wirksamkeit gegen <i>P. aeruginosa</i>, <i>B. cepacia</i> und <i>Proteus mirabilis</i>. Sehr seltene Indikation: lebensbedrohliche <i>C. difficile</i> Infektion (zusammen mit Vancomycin p.o.) [31,106,155,203,249].</p>

ABS, Antibiotic Stewardship; caMRSA, community-acquired MRSA; ED, Einzeldosis (synonym: Einzelgabe); FN, Fieber bei Granulozytopenie; GAS, β -hämolisierende Streptokokken der Serogruppe A; MHK, Minimale Hemmkonzentration; PAP, perioperative Antibiotikaprophylaxe; VPS, Ventrikuloperitonealer Shunt; VRE, Vancomycin-resistente Enterokokken.

Tabelle 7 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Antibiotika

Antibiotikum	Zielparameter	Abnahmezeitpunkt(e)
Amikacin	A Zur Überprüfung der Dosierung Spitzenspiegel >50 (bis 75) mg/L. B Zur Überprüfung der Elimination Talspiegel < 5 mg/L 8-10 Stunden nach der 2. Gabe < 10 mg/L	Spitzenspiegel [#] : 1 h nach der 2. Gabe Talspiegel: Unmittelbar vor der 3. Gabe Spiegel 8-10 h n. d. 2. Gabe.
Gentamicin	A Zur Überprüfung der Dosierung Spitzenspiegel > 10 mg/L. B Zur Überprüfung der Elimination Talspiegel < 1 mg/L Spiegel 8-10 h nach der 2. Gabe < 2 mg/L	Spitzenspiegel [#] : 1 h nach der 2. Gabe Talspiegel: Unmittelbar vor der 3. Gabe Spiegel 8-10h n. d. 2. Gabe.
Tobramycin	A Zur Überprüfung der Dosierung Spitzenspiegel > 10 mg/L. B Zur Überprüfung der Elimination Talspiegel < 1 mg/L Spiegel 8-10 Stunden nach der 2. Gabe < 2 mg/L	Spitzenspiegel [#] : 1 h nach der 2. Gabe Talspiegel: Unmittelbar vor der 3. Gabe Spiegel 8-10 h n. d. 2. Gabe.
Teicoplanin	Talspiegel [†] für die meisten Infektionen durch Gram-positive Bakterien: ≥ 10 mg/L (Hochleistungs- Flüssigkeitschromatografie; HPLC) ≥ 15 mg/L (Fluoreszenz-Polarisations- Immunoassay; FPIA) Praxistipp: Spiegel zwischen 10 und 30 mg/L sind im Zielbereich [37] Der Spiegel vor der 3. Gabe ist formal noch kein Steady State Spiegel (erst nach 5 terminalen Halbwertzeiten) er dient jedoch der frühen Dosisanpassung, v.a. um zu niedrige Spiegel zu verhindern.	vor der 4. Gabe danach einmal wöchentlich vor Gabe; häufiger bei ansteigendem Serum- Kreatinin nach Dosisanpassung
Vancomycin Intermitt. Gaben (3 x tgl.) [‡]	Talspiegel [†] (Hochleistungs-Flüssigkeitschromatografie; HPLC) Ziel 10-20 mg/L	vor der 3. Gabe danach einmal wöchentlich vor Gabe oder häufiger bei ansteigendem Serum-Kreatin oder nach Dosisanpassung

Insofern die Minimale Hemmkonzentration (MHK) der Erreger bekannt ist, sollte die Spitzenkonzentration 8-10-mal darüber liegen.

† Bei den Glykopeptiden gibt der Talspiegel sowohl einen Hinweis für die Elimination, es wird jedoch auch ein therapeutischer Zielbereich angestrebt. Der Talspiegel ist ein Surrogat für die systemische Exposition (Ziel: AUC/MHK 400 – 800). Liegt die MHK des Erregers > 1 mg/l, können meist auch mit sehr hohen Dosierungen keine ausreichenden Talspiegel erreicht werden.

‡ Beim Vancomycin gilt (genau wie bei bestimmten Betalaktam-Antibiotika), dass eine Dauerinfusion eine geeignete Verabreichungsform sein kann; dann empfiehlt sich hierfür jedoch ein eigener interner Standard und zur Therapiesteuerung ein infektiologisches (ABS-)Konsil.

Abbildung 1 Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus für die Evaluation invasiver Pilzinfektionen granulozytopener Hochrisikopatienten mit persistierendem/wiederauftretendem Fieber unter adäquater empirischer antibakterieller Therapie

Diagnostisches Work.up mit Blutkulturen, Serum-Galactomannan ELISA und HR-CT der Lungen (ggf. weitere Bildgebung entsprechend klinischen Symptomen / Befunden)
<ul style="list-style-type: none">○ Alle Untersuchungen negativ:<ul style="list-style-type: none">● Fortführung der Fadenpilz-wirksamen Prophylaxe
<ul style="list-style-type: none">○ Positive Blutkulturen[#]:<ul style="list-style-type: none">● Behandlung entsprechend Isolat und Ergebnis der Resistenztestung (unter Beibehaltung eines auch gegen Fadenpilze wirksamen Spektrums)
<ul style="list-style-type: none">○ Serum-Galactomannan mind. zweimal positiv, Lungen-CT negativ:<ul style="list-style-type: none">● Beginn einer gegen <i>Aspergillus</i> gerichteten präemptiven Therapie [89] ggf. Dosiserhöhung beim liposomalen Amphotericin B (z.B. von 3 auf 5 mg/kg/Tag) oder Klassenwechsel bei vorheriger Fadenpilz-wirksamen Prophylaxe erwägen
<ul style="list-style-type: none">○ Positives Lungen-CT / positive anderweitige Bildgebung (mit oder ohne mind. 2 x positives Serum-Galactomannan):<ul style="list-style-type: none">● Beginn einer gegen Fadenpilze gerichteten präemptiven Therapie [89] <i>Dosiserhöhung beim liposomalen Amphotericin B (z.B. von 3 auf 5 mg/kg/Tag) oder Klassenwechsel bei vorheriger Fadenpilz-wirksamen Prophylaxe</i>● Dringliche interdisziplinäre Evaluation der Notwendigkeit einer weiterführenden Diagnostik (BAL; CT gesteuerte Biopsie etc.)

Fadenpilze werden fast nie in Blutkulturen nachgewiesen während die Candidämie oder Candida-Sepsis eine wichtige Entität der systemischen invasiven Candida-Infektionen darstellt [235,238].

Hintergrundinformationen zu den Kernaussagen

Siehe **Dokument Informeller Anhang Stand 21.12.2023**

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Mandatsträger	Fachgesellschaft/Organisation
Arne Simon	GPOH , DGPI
Thomas Lehrnbecher	GPOH, DGPI
Konrad-Bochennek	GPOH, DGPI
Hans-Jürgen-Laws	GPOH
Andreas Groll	PEG
Markus Hufnagel	DGPI
Philipp Agyeman	PIGS
Christoph Berger	PIGS
Sarina Butzer	GPOH
Axel Hamprecht	Mikrobiologie
Sebastian Hoehl	Virologie
Luise Martin	DGPI
Jennifer Neubert	DGPI
Fiona Poyer	AG Infektiologie der OGKJ
Henriette Rudolph	DGPI
Dominik Schneider	DGKJ
Volker Strenger	AG Infektiologie der OGKJ
Simon Vieth	GPOH
Beate Winkler	GPOH
Stefan Zöller	GPOH

Beteiligung von Patient*innen/Betroffenen

Die Leitlinie wurde durch den Vorstand der Deutsche Kinderkrebsstiftung Deutsche Leukämie-Forschungshilfe – Aktion für krebskranke Kinder e.V. (Dachverband der Elterinitiativen) am 11.02.2024 freigegeben.

Informationen zu dieser Leitlinie

Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem geltenden AWMF-Regelwerk Leitlinien (Version 2.1, Stand 15.10.2023).

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Auflage 2.1 2023. Verfügbar: <https://www.awmf.org/regelwerk/>

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege

Der Überarbeitung ging eine systematische Literaturrecherche mit Schwerpunkt auf den nach 2016 publizierten Studien und Metaanalysen voraus.

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Bei der Formulierung der Empfehlungen wird in Hinblick auf die Stärke der Empfehlung in der Regel zwischen drei Modalitäten unterschieden (starke Empfehlung: „soll“, Empfehlung: „sollte“ und Empfehlung offen: „kann“).

AWMF S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie

Bei der Vergabe der Empfehlungsgrade werden neben der zugrunde liegenden Evidenz (hier S2k, daher keine systematische Literaturanalyse) auch Aspekte der klinischen Beurteilung berücksichtigt.

Konsensstärke	
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von bis zu 50 % der Teilnehmer

Negativ-Empfehlungen werden sprachlich mit „nicht“ ausgedrückt.

- Für die Überarbeitung der Leitlinie wurden zunächst verschiedene Themenbereiche identifiziert und die Mitarbeiter*innen der AG diesen Themenbereichen zugeordnet.
- Die Vorschläge zu einer Überarbeitung der Kernsätze wurden von den Untergruppen an Prof. Simon übermittelt.
- Die Erstellung/Überarbeitung der Kernsätze erfolgte primär durch den Leitlinienkoordinator Prof. Dr. med. Arne Simon (Assistenz Yeliz Akarsu)

Nominaler Gruppenprozess:

- Die Kernsätze im Entwurfsstadium wurden zunächst am 19.03.2023 an alle Mitglieder der Leitliniengruppe verschickt. Stellungnahmen und Kommentare wurden in ein überarbeitetes Dokument aufgenommen und zusammengefasst
- Im nächsten Schritt erfolgte ein online Delphi-Verfahren mittels SurveyMonkey am 03.04.2023 mit einer erneuten Abstimmung über die angepassten Kernsätze. Auch gab es wieder die Möglichkeit der gezielten Kommentierung.
- Die finale Konsentierung der Kernsätze vor dem Hintergrund der Abstimmungsergebnisse und Kommentare aus der Delphi Runde erfolgte im Rahmen eines eintägigen Präsenztreffens am 13.10.2023 in Frankfurt. Jeder einzelne Kernsatz, der nicht bereits im Delphi Verfahren mit 100% Zustimmung bewertet war, wurde den anwesenden AG Mitgliedern präsentiert und erneut diskutiert. Änderungsvorschläge wurden sofort aufgenommen. Am Ende der Diskussion wurde über jeden dieser Kernsätze erneut abgestimmt. Dabei ergab sich durchgehend eine 100 %ige Zustimmung.
- Am 01.11.2023 wurde die überarbeitete Version der Empfehlungen nach Beratung bzw. Konsentierung in Frankfurt mit einer Verschweigefrist von 10 Tagen erneut an die Arbeitsgruppe verschickt. Hieraus ergaben sich keine weiteren Änderungen.

Das aus diesem Prozess hervorgegangene Gesamtdokument mit allen Kernsätzen wurde am 10.11.2023 den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur Ratifizierung vorgelegt und nach deren positivem Votum bei der AWMF zur formalen Prüfung eingereicht.

- Positives Votum der GPOH am 16.11.2023
- Positives Votum der DGPI am 03.12.2023
- Positives Votum der Arbeitsgruppe Infektiologie der ÖGKJ am 4.12.2023
- Positives Votum, der DGKJ (am 13.12.2023)
- Positives Votum der PIGS (am 20.12.2023)
- Deutsche Kinderkrebsstiftung Deutsche Leukämie-Forschungshilfe – Aktion für krebserkrankte Kinder e.V. (Dachverband der Elterinitiativen) Freigabe am 11.02.2024
- Positives Votum des Vorstandes der Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie (PEG e.V.) am 06.03.2024

Redaktionelle Unabhängigkeit

Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinienerstellung wurde finanziell unterstützt von der Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (Erstattung der Reisekosten für das AG Treffen am 13.10.2023) und von der Deutschen Gesellschaft für Kinder – und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) (Organisation und Durchführung des AG Treffens am 13.10.2023) mit einem Betrag von 3000 € unterstützt. Die Verwendung der Gelder liegt vor und kann direkt bei den jeweiligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe angefordert werden. Eine inhaltliche Beeinflussung der Leitlinie durch die finanzierenden Organisationen erfolgte nicht.

Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Von jedem stimmberechtigten Mitglied der Konsensusgruppe wurde eine Erklärung zu potentiellen Interessenskonflikten im AWMF Portal „Interessenerklärung Online der AWMF“ hinterlegt. Eine zusammenfassende Tabelle wurde erstellt (siehe Anhang). Die Angaben der stimmberechtigten Teilnehmenden in der AG wurden von Prof. Simon und von Prof. Lehrnbecher gesichtet und bewertet. Das AWMF Reglement empfiehlt, bei COIs mit thematischem Bezug zur Leitlinie, honorierte Vorträge für die Industrie als gering, Berater- und Gutachtertätigkeit/Drittmittelforschung als moderat (führt zur Stimmenthaltung) und Eigentümerinteressen wie Patente sowie eine überwiegende Tätigkeit für die Industrie als hoch zu kategorisieren. In Hinblick auf die inhaltlichen Schwerpunkte und Handlungsalgorithmen in dieser Leitlinie lagen bei Prof. Simon, Prof. Lehrnbecher und Prof. Groll in umschriebenen Themenbereichen (siehe Tabelle im Anhang) moderate Interessenskonflikte vor. Daher wurde in den thematischen Bereichen, die den jeweiligen Interessenskonflikt betrafen, eine Stimmenthaltung vereinbart. Da die Interessenskonflikte in unterschiedlichen Themenbereichen lagen, war die Koordination der Arbeitsgruppe durch Prof. Simon und Prof. Lehrnbecher trotzdem möglich. Am Ergebnis der Endabstimmung änderte sich nichts, weil die Kernsätze final alle mit voller Zustimmung angenommen wurden. Des Weiteren wurde zur externen, unabhängigen und finalen Einstufung der COI nach den Vorgaben des AWMF Regelwerkes abschließend noch die Beurteilung durch den Leitlinienbeauftragten der GPOH, Dr. med. Stephan Lobitz, eingeholt. Dr. Lobitz war nicht an der Leitlinienerstellung beteiligt. Er hat dem oben beschriebenen und in der COI Tabelle dargestellten Vorgehen am 18.03.2024 vollinhaltlich zugestimmt.

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Pilottestung

Erfolgt nicht in diesem Fall

Externe Begutachtung

Eine externe Begutachtung ist nicht erfolgt.

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Nach ausführlicher Beratung in der Arbeitsgruppe wurde die überarbeitete Version 10.11.2023 an allen beteiligten Fachgesellschaften zur Verabschiedung mit einer Verschweigefrist von 4 Wochen vorgelegt.

Verbreitung und Implementierung

Die fertige Leitlinie wird auf der Homepage der AWMF sowie auf den Homepages der beteiligten Fachgesellschaften publiziert. Es haben bereits Vortragsveranstaltungen zu den Inhalten dieser Leitlinie stattgefunden (Young DGPI Juni 2023, GPOH Tagung November 2023, Young GPOH Dezember 2023). Die DGPI wird diese Leitlinie in ihrer neuen Fortbildungsakademie im Laufe des Jahres 2024 aufgreifen.

AWMF S2K Leitlinie Diagnostik und Therapie bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie

Des Weiteren wird die Leitlinie im infektiologischen Summer Trainings Course der GPOH in Münster im Juni 2024 diskutiert werden. Eine zusätzliche Publikation in englischer Sprache wird zurzeit erwogen.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Gültig ab Publikation durch die AWMF für mindestens 2 Jahre. (27.01.2026)

Version 2.0 vom 27.01.2024

Yeliz Akarsu, Arne Simon

Ansprechpartner*in für die Aktualisierung der Leitlinie

Prof. Dr. med. Arne Simon

Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, Gebäude 9

66421 Homburg/Saar E-Mail: Arne.Simon@uks.eu

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

Anhang: Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
Prof. Dr. Agyeman, Philipp	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: European Foundation for the care of Newborn Infants - Expertengruppe RSV Prophylaxe Paediatrische Infektiologiegruppe Schweiz, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sepsis, Organdysfunktion, Diagnostik von Infektionskrankheiten, Klinische Tätigkeit: Kinderinfektiologe	COI: keine: keine	ja	nein
Akarsu, Yeliz	Nein	Nein	Nein	Nein	TELE-Kasper Projekt	Nein	Neutrale Moderatorin der Konsensuskonferenz am 13.10.2024	COI: keine: keine	nein	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
Prof. Dr. Berger, Christoph	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Präsident der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (www.ekif.ch) , Mitglied: Präsident von Swispeddose (www.swispeddose.ch) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Implementierung von Impfempfehlungen, community-acquired pneumonia in children, pediatric sepsis, Infections in transplant recipients, Klinische Tätigkeit: pädiatrische Infektiologie , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: schweizerischer Impfkongress	COI: keine: keine	nein	nein
Dr. Bochennek, Konrad	nein	nein	nein	Elsevier Verlag	nein	nein	Mitglied: DGKJ GPOH, Wissenschaftliche Tätigkeit: Infektiologische Aspekte bei päd. onkol.	COI: keine: keine	Ja	ja

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
							Patienten, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Hämatologie/Onkologie (stationär), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein Koordinator des Lehrbuchkapitels im DGPI Handbuch (8. Auflage)			
Butzer, Sarina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Forschung zum Thema Neuroblastom, Klinische Tätigkeit: Kinderhämatologie und -onkologie, Klinische Tätigkeit: Neonatologie und Intensivmedizin, Klinische Tätigkeit: Infektiologie	COI: keine: keine	ja	ja
Prof. Dr.	Cytosor	Nein	DGPI ABS	Zeitschrift	Tele-Kasper	Aktien Rhön-	Mitglied: Gesellschaft für	COI: keine: keine	nein	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
Dohna-Schwake, Christian	bents GmbH, Biontech, Shionogi, AstraZeneca		Kurs, DGI ABS Kurs, BVKJ Ostwestfalen-Lippe, dsai	Kinder- und Jugendmedizin	(infektiologische telemedizinische Beratung); Innovations-Fonds	Klinikum, Aktien Fresenius, Aktien Bayer AG	Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Mitglied: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin, Mitglied: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sepsis, Atemversagen bei Neuromuskulären Erkrankungen, schwere Infektionen bei Kindern, Antibiotic Stewardship, Schädel-Hirn-Trauma, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Intensivmedizin, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Infektiologie	Nur externe Beratung zum Thema Sepsisdiagnostik / -erkennung, Time to Antibiotics d.h. nicht über Kernsätze mit abgestimmt		

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen - recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
Forster, Johannes	ASTRAZ ENECA - Vortrag zu A-Streptokokken	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie - AG ABS	COI: keine: keine Nur externe Beratung zum Thema ABS d.h. nicht über Kernsätze mit abgestimmt	nein	nein
Prof. Dr. Graf, Norbert	Nein	Nein	Nein	Nein	EU-Projekt, EU-Projekt, EU-Projekt, BMBF-Projekt, BMBF-Projekt, Deutsche Kinderkrebsstiftung	Nein	Mitglied: SIOP-RTSG, kindliche Nierrentumoren, Mitglied: AG Lehre der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Lehre, Wissenschaftliche Tätigkeit: kindliche Nierrentumoren, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Onkologie	COI: keine: keine Nur externe Beratung zum Thema klinisches Management von Infektionen in der Kinderonkologie d.h. nicht über Kernsätze mit abgestimmt	nein	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen - recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
Prof. Dr. Groll, Andreas	Nein	Gilead	MSD, Gilead	Nein	Gilead	Nein	Mitglied: Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie, Mitglied: Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft	COI: direkte COI moderat keine relevanten indirekten COI Bei den Abstimmungen über den Einsatz von Antimykotika Stimmenthaltung	ja	ja
Prof. Dr. Hamprecht, Axel	Nein	bioMérieux, Shionogi	becton Dickinson	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BÄMI (Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie), Wissenschaftliche Tätigkeit: Multiresistente Gram-negative Bakterien, Pilzinfektionen, Klinische Tätigkeit: Diagnostik v. Infektionserkrankungen	COI: direkte COI gering keine relevanten indirekten COI Fachberatung insbesondere im Bereich der mikrobiologischen Diagnostik und der	ja	ja

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
								Antibiotkatharapie (auch multiresistente Erreger) Die Frage, welche diagnostischen Systeme (von welchen Firmen) zum Einsatz kommen, wurde nicht diskutiert (verschiedene Anbieter). Insofern: keine Konsequenzen für die Abstimmung der Kernsätze.		
Dr. Hoehl,	Nein	Nein	Sanofi , Streamedup	Nein	Hessisches Ministerium	Nein	Nein	COI: keine: keine	nein	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen - recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
Sebastian			GmbH		für Integration und Soziales					
Prof. Dr. Hufnagel, Markus	Nein	Novartis Pharma GmbH	Novartis Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH	Nein	Janssen Pharma GmbH, Janssen Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie / Webseitenbeauftragter, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Rheumatologie Südbaden / Finanzwart, Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung pädiatrische Infektiologie, pädiatrische Rheumatologie, pädiatrische Onkologie, Klinische Tätigkeit: Ambulante und stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen an einem Tertiärzentrum (Oberarzt einer allgemeinpädiatrischen Station, Leiter des Kinder- und Jugendrheumazentrums,	COI: direkte COI gering; keine relevanten indirekten COI Die Industrie-Beratertätigkeiten beziehen sich nicht auf die Inhalte der AWMF 048/014 Insofern: keine Konsequenzen für die Abstimmung der Kernsätze.	ja	ja

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen - recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
							Oberarzt in pädiatrischer Infektiologie mit Konsildienst , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Initiator und Referent der ABS (Antibiotic Stewardship)-Kurse der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie)			
Prof. Dr. Hübner, Johannes	GSK, MSD, BioNTech, AstraZeneca, BioMerieux	Gilead, MSD, GSK, Shionogi, Thermofischer	Nein	MSD	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie	COI: direkte COI moderat: keine indirekten COI Nur externe Fachberatung zum Thema ABS d.h. nicht über Kernsätze mit abgestimmt	nein	nein
Koenig, Christa	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied Steering Committee SIOP-RTSG (renal tumor study group)	COI: keine: keine Nur externe	nein	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen - recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
							Mitglied SIOPE Mitglied SIOP Mitglied SSPHO, Chair Young SSPHO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Forschung auf dem Gebiet Fieber in Neutropenie, pädiatrische Onkologie. Diverse Publikationen in diesem Gebiet., Klinische Tätigkeit: In Ausbildung zum Schwerpunkt pädiatrische Hämatologie/Onkologie	Fachberatung zum Thema Time to Antibiotics und Fiebertmessung / - definition d.h. nicht über Kernsätze mit abgestimmt		
Dr. med. Last, Katharina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine Nur externe Kooperation im Bereich Untersuchung der Leitlinienadhärenz nicht über Kernsätze mit	nein	Nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen - recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
								abgestimmt		
Prof. Dr. Laws, Hans-Jürgen	Nein	Roche /Chugai, Beratung Gerinnungsfaktoren	CSL Behring Vortrag/ Posterpräsentation	Infectopharm Beantwortung für Kollegen im Consillium	Nein	Nein	Mitglied: DGKJ, GPOH, DGPI, PAAD (jeweils Mitglied) Mitarbeit GPOH/DGPI AG Neutropenie und Fieber (akt. Mitglied) Mitarbeit Koordination RKI/STIKO Impfeempfehlung in der Kinderonkologie , Wissenschaftliche Tätigkeit: Immunologie, Impfung, Infektionen bei Immunsuppression Mitarbeit an Leitlinie AWMF 048-014; , Klinische Tätigkeit: Kinder Onkologie und Immunologie, Rheumatologie und HIV sowie Hämostaseologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Diverse Fortbildungen am UKD; u.a.	COI: direkte COI gering; keine relevanten indirekten COI Die Industrie-Berater*innerschaften beziehen sich nicht auf die Inhalte der AWMF 048/014 Insofern: keine Konsequenzen für die Abstimmung der Kernsätze.	ja	ja

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen - recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
							jährlich mit der DSAI			
Prof. Dr. med. Lehrnbecher, Thomas	Nein	MSD/ Merck, Gilead Sciences, Pharming, EUSA Pharma, Pfizer, Mundipharma	Merck/MSD, Gilead Sciences, EUSAPharma, Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPOH, DGPI, ICHS, SIOPE, SIOP, Histiocyte Society, DGKJ, Paul-Ehrlich.Gesellschaft, DMYKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Infektionen bei Immunsupprimierten Kindern, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	COI: direkte COI moderat keine relevanten indirekten COI Bei den Abstimmungen über den Einsatz von Antimykotika Stimmenthaltung. Ko-Koordination der Leitlinie durch Prof. Simon, dessen moderater COI sich auf einen anderen Bereich bezieht.	ja	ja
Prof. Dr. Liese,	Nein	GSK, SANOF	DGPI ABS Kurse I und	Nein	Janssen, Janssen,	Nein	Mitglied: DGKJ DGPI	COI: direkte COI moderat	nein	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
Johannes		I Pasteur, Pfizer	II, Deutsche Akademie für Entwicklungsförderung und Gesundheit des Kindes und Jugendlichen e.V., DGKJ, DSAI, GSK		GSK, Pfizer, MSD		ESPID API, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leiter/Professur Forschungsbereich Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Klinische Tätigkeit: Oberarzt Infektiologie Leiter ABS Team Kinderklinik - Universitätsklinikum Leiter Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGPI ABS Kurse I und II	keine relevanten indirekten COI Nur externe Fachberatung zum Thema ABS. Keine Abstimmung über Kernsätze.		
Dr. med. Martin, Luise	Shionogi	Nein	DGPI	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGPI Vorstand, Klinische Tätigkeit: Päd Infektiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGPI ABS Kurse	COI: direkte COI gering; keine relevanten indirekten COI Nur externe Fachberatung zum	nein	ja

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrag-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
								Thema ABS. Keine Abstimmung über Kernsätze.		
PD Dr. med. Neubert, Jennifer	Nein	Nein	BVKJ DGI DGKJ DGPI	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVKJ, PAAD, DTG, DGKJ, DAIG, DTG, Wissenschaftliche Tätigkeit: HIV Infektion primäre Immundefekte ABS, Klinische Tätigkeit: Klinische Infektiologie	COI: keine: keine	ja	nein
Dr. med. Papan, Cihan	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine Nur externe Kooperation im Bereich Untersuchung der Leitlinienadhärenz . nicht über	nein	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
								Kernsätze mit abgestimmt.		
PD Dr. med. Potratz, Jenny	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine	ja	nein
Dr. Poyer, Fiona	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Nationale Studienzentrale der AIEOP BFM ALL 2017 Studie, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: SIOPE, Educational Steering Committee	COI: keine: keine	ja	nein
Reifenrath, Katharina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine Nur externe Kooperation im Bereich	nein	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
								Untersuchung der Leitlinienadhärenz . nicht über Kernsätze mit abgestimmt.		
PD Dr. Rudolph, Henriette	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGPI Vorstand Beirätin, Wissenschaftliche Tätigkeit: DGPI Vorstand Stellvertretende Vorsitzende	COI: keine: keine	ja	nein
Prof. Dr. Schneider, Dominik	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Mitglied im geschäftsführenden Vorstand, Sprecher des Konvents für Fachliche Zusammenarbeit, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderonkologie, Solide Tumoren, Seltene Tumoren, Klinische Tätigkeit: Kinder- und	COI: keine: keine	ja	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen - recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
							Jugendmedizin, Kinderonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Veranstaltungsleiter der German School of Pediatric Oncology and Hematology der GPOH e.V., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Tagungspräsident DGKJ			
(Apl.) Prof. Dr. med. Simon, Arne	Staatsanwaltschaft Hamburg, Staatsanwaltschaft Aachen, Universitätsklinikum	3M KCI Europa, MSD	3M Deutschland, Deutsche Akademie für Entwicklungsförderung und Gesundheit des Kindes und Jugendlichen e.V., MSD Infektologie	Nein	TELE-Kasper Projekt	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (2. Vorsitzender) Arbeitsgruppe ABS in der ambulanten Kinder- und Jugendmedizin der DGPI (Initiator und Mitglied) Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention Beim RKI (berufenes Mitglied, 2. Vorsitzender 2014-2020)	COI: direkte COI moderat keine relevanten indirekten COI Bei den Abstimmungen über den Einsatz von Reserveantibiotika Stimmhaltung. Ko-Koordination	ja	ja

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
	Göttingen		, Universitätsklinikum Essen, MSD Infektiologie				Infectio Saar und Paedine Saar Netzwerk (Sektor-übergreifende infektiologische Netzwerke) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen (auch nosokomiale, bei immunsupprimierten, durch multiresistente Erreger) ABS in der Kinder und Jugendmedizin (stationärer und ambulanter Behandlungskontext), Klinische Tätigkeit: Oberarzt Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Task Force SARS-CoV-2 der Universitäts-Kinderklinik und des Paedine Saar Netzwerkes, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ABS Kurse der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische	der Leitlinie durch Prof. Lehrnbecher, dessen moderater COI sich auf einen anderen Bereich bezieht.		

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
							Infektiologie ABS Kurse des Infectio Saar Netzwerkes , Persönliche Beziehung: Nein			
Spielberger, Benedikt	Nein	Nein	Nein	Nein	Gilead Sciences, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Novartis, Novartis	Nein	Mitglied: Young ESPID Country Representative Germany, Wissenschaftliche Tätigkeit: Migrationsmedizin, Geflüchtetenmedizin, Versorgungsforschung, Stillen von HIV-exponierten Kindern, Klinische Tätigkeit: Migrationsmedizin, Geflüchtetenmedizin	COI: keine: keine Nur externe Kooperation im Bereich Untersuchung der Leitlinienadhärenz nicht über Kernsätze mit abgestimmt.	nein	nein
Prof. Dr. Strenger, Volker	Nein	MSD, MSD, MSD	Abbvie, Vifor, GSK, Pfizer, GSK,	MSD, MSD	DiaSorin, MSD, GSK, CMV, Pfizer,	Nein	Mitglied: ÖGKJ, Mitglied: OEGIT, Mitglied: ESPID, Mitglied: ECCMID, Wissenschaftliche Tätigkeit: SARS-CoV-2 Infektion	COI: direkte COI moderat keine relevanten	ja	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
			GSK		MSD, Pfizer		bei Kindern/Jugendlichen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Infektionen bei Immundefizienz, Wissenschaftliche Tätigkeit: Veränderungen des Mikrobioms bei Kindern und Jugendlichen mit schwerwiegenden Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pilzinfektionen und -Kolonisationen bei Patient*innen mit Cystischer Fibrose, Wissenschaftliche Tätigkeit: Einfluss von IVIG auf die Impfantwort , Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Infektiologie, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Pulmonologie, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Pädiatrisch-Infektiologischer Nachmittag (Saalfelden), Beteiligung an Fort-	indirekten COI Bei den Abstimmungen über den Einsatz von Antimykotika Stimmenthaltung.		

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
							/Ausbildung: Co-Director of the course "Pediatric Infectious Diseases" of The American Austrian Foundation			
Prof. Dr. Tenenbaum, Tobias	MSD	Roche, Biontech, MSD, GSK, Shionogi, DiaSorin, Sanofi, GSK, Pfizer, MSD, Astra Zeneca, Sanofi,	Astra Zenca, MSD, Sanofi, Astra Zeneca Highlight Symposium, Sanofi, Biomerieux	Pfizer	Nein	Nein	Mitglied: Vorsitzender der DGPI	COI: direkte COI moderat; keine relevanten indirekten COI Nur externe Fachberatung zum Thema ABS. Keine Abstimmung über Kernsätze.	nein	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrag-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
		Sanofi, MSD, Nein								
Dr. Vieth, Simon	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine	ja	nein
Dr. Weichert, Stefan	Forschungsförderung; Gutachten (DGPI)	Nein	Dozent/Referent Antibiotic Stewardship Kurse (DGPI und Akademie zur Entwicklungsförderung, München), Mannheimer Pädiatrietag (RG)	DGPI-Handbuch Autor und Koordinator (DGPI)	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine Nur externe Fachberatung zum Thema ABS. Keine Abstimmung über Kernsätze.	nein	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen - recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
			Kongressgesellschaft)							
Dr. Winkler, Beate	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPOH, Klinische Tätigkeit: Oberärztin kideronkologische Station im UKE, Hamburg	COI: keine: keine	ja	ja
Dr. Zöllner, Stefan	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine	ja	nein
PD Dr. med. von Both, Ulrich	Nein	GSK	GSK, MSD, RG Kongresse	Nein	DZIF, EU Commission (H2020)	Nein	Mitglied: DGPI, DGI, DGKJ, DAKJ (Bündnis Kinder- und Jugendgesundheit e.V.), ESPID, BPAIIG, pTBnet, CHIVA, ESCMID, DTG, GTP, Wissenschaftliche Tätigkeit: HIV, Tuberculosis, Antibiotic Stewardship, Transcriptomics, Febrile Disease, COVID-19, Migrant Health, Klinische Tätigkeit: Pädiatrische	COI: direkte COI moderat; keine indirekten COI Nur externe Fachberatung zum Thema ABS. Keine Abstimmung über	nein	nein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innerschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz Stand 04.03.2024	Teilnahme Online Abstimmung der relevanten Empfehlungen (Delphi Verfahren)	Teilnahme am Präsenztreffen für die finale Abstimmung der relevanten Empfehlungen am 13.10.2024
							<p>Infektiologie: Antibiotic Stewardship, Betreuung der Münchener Kinder HIV-Kohorte, Tuberkulose-Sprechstunde, infektiologischer Konsiliardienst. Zudem Tätigkeit als allgemein-pädiatrischer Oberarzt der Kinderklinik sowie Hygienebeauftragter Arzt der Haunerschen Kinderklinik. Federführung 'Round Table Tuberculosis Munich', Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Kurs Leitung Kurs "Antibiotic Stewardship in der Pädiatrie" der DGPI. Faculty Member (Mitorganisation) des ESCMID postgraduate education course 'Pediatric AMS'.</p>	Kernsätze.		

Literatur

1. Adamkiewicz TV. Increased blood culture sensitivity in pediatric oncology patients: is it the peripheral culture or increased collected blood volume? *Support Care Cancer* 2010; 18: 903
2. Almangour TA, Alsubaie S, Ghonem L et al. Ceftazidime-avibactam for the Treatment of Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Central Nervous System Infection in Pediatric Patient: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: 436-438
3. Alvarez-Arango S, Ogunwole SM, Sequist TD et al. Vancomycin Infusion Reaction - Moving beyond "Red Man Syndrome". *N Engl J Med* 2021; 384: 1283-1286
4. Antachopoulos C, Ilia S, Kadiltzoglou P et al. Pharmacokinetics of Daptomycin in Critically Ill Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62
5. Antonello RM, Di Bella S, Maraolo AE et al. Fosfomycin in continuous or prolonged infusion for systemic bacterial infections: a systematic review of its dosing regimen proposal from in vitro, in vivo and clinical studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40: 1117-1126
6. Arendrup M, Jensen IP, Justesen T. Diagnosing bacteremia at a Danish hospital using one early large blood volume for culture. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 609-614
7. Arif T, Phillips RS. Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2019, DOI: 10.1002/pbc.27887: e27887
8. Arrieta AC, Bradley JS, Popejoy MW et al. Randomized Multicenter Study Comparing Safety and Efficacy of Daptomycin Versus Standard-of-care in Pediatric Patients With Staphylococcal Bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 893-900
9. Autmizguine J, Melloni C, Hornik CP et al. Population Pharmacokinetics of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Infants and Children. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62
10. Azevedo RT, Araujo OR, Petrilli AS et al. Children with malignancies and septic shock - an attempt to understand the risk factors. *J Pediatr (Rio J)* 2023; 99: 127-132
11. Bae KS, Shin JA, Kim SK et al. Enterococcal bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with underlying malignancies, and clinical impact of vancomycin resistance. *Infection* 2018; 47: 417-424.
12. Baquero-Artigao F, Del Rosal Rabes T. Fosfomycin in the pediatric setting: Evidence and potential indications. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32 Suppl 1: 55-61
13. Beranger A, Benaboud S, Urien S et al. Piperacillin Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization in Critically Ill Children with Normal and Augmented Renal Clearance. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 223-233
14. Bialkowski S, Staatz CE, Clark J et al. Gentamicin Pharmacokinetics and Monitoring in Pediatric Patients with Febrile Neutropenia. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 693-698
15. Binz P, Bodmer N, Leibundgut K et al. Different fever definitions and the rate of fever and neutropenia diagnosed in children with cancer: a retrospective two-center cohort study. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 799-805
16. Blum S, Cunha CB, Cunha BA. Lack of Pharmacokinetic Basis of Weight-Based Dosing and Intra-Operative Re-Dosing with Cefazolin Surgical Prophylaxis in Obese Patients: Implications for Antibiotic Stewardship. *Surg Infect (Larchmt)* 2019; 20: 439-443
17. Boast A, Osowicki J, Cole T et al. Question 1: Co-trimoxazole dosing dilemma: what is the right dose? *Arch Dis Child* 2015; 100: 1089-1093
18. Bochennek K, Barnbrock A, Lehrnbecher T. Nonculture Diagnostics in Invasive Fungal Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2023; 42: e333-e335
19. Bochennek K, Simon A, Laws HJ et al. Fieber während der Granulozytopenie bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2021; 169: 443-450

20. Bradley JS, Ang JY, Arrieta AC et al. Pharmacokinetics and Safety of Single Intravenous Doses of Ceftolozane/Tazobactam in Children With Proven or Suspected Gram-Negative Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 1130-1136
21. Bradley JS, Armstrong J, Arrieta A et al. Phase I Study Assessing the Pharmacokinetic Profile, Safety, and Tolerability of a Single Dose of Ceftazidime-Avibactam in Hospitalized Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 6252-6259
22. Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K et al. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole in the Treatment of Children ≥ 3 Months to < 18 Years With Complicated Intra-Abdominal Infection: Results From a Phase 2, Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 816-824
23. Butragueño-Laiseca L, Troconiz IF, Grau S et al. Finding the Dose for Ceftolozane-Tazobactam in Critically Ill Children with and without Acute Kidney Injury. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2020; 9
24. Butters C, Thursky K, Hanna DT et al. Adverse effects of antibiotics in children with cancer: are short-course antibiotics for febrile neutropenia part of the solution? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2023; online first (accepted publication)
25. Buyukcam A, Karadag Oncel E, Ozsurekci Y et al. Vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia in a child with acute myeloid leukemia: successful treatment with daptomycin. *Archivos argentinos de pediatria* 2016; 114: e432-e435
26. Campbell ME, Friedman DL, Dulek DE et al. Safety of discharge for children with cancer and febrile neutropenia off antibiotics using absolute neutrophil count threshold values as a surrogate marker for adequate bone marrow recovery. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65
27. Castagnola E, Moroni C, Bandettini R et al. Ciprofloxacin prophylaxis in children with acute leukemia in an era of increasing antibiotic resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 581
28. Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 218-222
29. Cerdeira Barreiro N, Santiago-García B, Casas I et al. Detection of Respiratory Viruses in the Clinical Outcome of Children With Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 533-538
30. Chellapandian D, Lehrnbecher T, Phillips B et al. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33: 501-509
31. Chen F, Shen C, Pang X et al. Effectiveness of tigecycline in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria in pediatric liver transplant recipients: A retrospective study. *Transpl Infect Dis* 2020; 22: e13199
32. Chhim R, Arnold S, Lee K. Vancomycin Dosing Practices, Trough Concentrations, and Predicted Area Under the Curve in Children With Suspected Invasive Staphylococcal Infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2013; 2: 259-262
33. 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
34. Children's Cancer Leukemia Group. Managing Febrile Neutropenia in the UK in 2020 Proposed New Management Pathway. https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/COVID19/2020_CCLG_FN_program_-_Guidance-Protocol_FINALpdf 2021; v.1.01 April 2020
35. Children's Health Queensland Hospital and Health Service. Paediatric antibiotic allergy assessment, testing and de-labelling. <https://www.childrenshealthqld.gov.au/wp-content/uploads/PDF/guidelines/gdl-01076pdf> 2021; 19/11/2020
36. Children's Cancer and Leukaemia Group. Managing Febrile Neutropenia in the UK in 2020 Proposed New Management Pathway. https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/COVID19/2020_CCLG_FN_program_-_Guidance-Protocol_FINALpdf 2020; v.1.01 April 2020

37. Choi JS, Yoon SH, Park HJ et al. Optimal Use and Need for Therapeutic Drug Monitoring of Teicoplanin in Children: A Systematic Review. *J Korean Med Sci* 2023; 38: e62
38. Cies JJ, Moore WS, 2nd, Enache A et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Meropenem in Critically Ill Young Children. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG* 2017; 22: 276-285
39. 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
40. Cojutti PG, Candoni A, Lazzarotto D et al. Population Pharmacokinetics of Continuous-Infusion Meropenem in Febrile Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies: Dosing Strategies for Optimizing Empirical Treatment against Enterobacterales and *P. aeruginosa*. *Pharmaceutics* 2020; 12
41. Cojutti PG, Maximova N, Schillani G et al. Population pharmacokinetics of continuous-infusion ceftazidime in febrile neutropenic children undergoing HSCT: implications for target attainment for empirical treatment against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 1648-1655
42. Connell TG, Rele M, Cowley D et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2007; 119: 891-896
43. Corapcioglu F, Sarper N. Cefepime versus ceftazidime + amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia in children with cancer: a prospective randomized trial of the treatment efficacy and cost. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 59-70
44. Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 177-186
45. Cortés-Penfield N, Ryder JH. Should Linezolid Replace Clindamycin as the Adjunctive Antimicrobial of Choice in Group A Streptococcal Necrotizing Soft Tissue Infection and Toxic Shock Syndrome? A Focused Debate. *Clin Infect Dis* 2023; 76: 346-350
46. Costenaro P, Minotti C, Cuppini E et al. Optimizing Antibiotic Treatment Strategies for Neonates and Children: Does Implementing Extended or Prolonged Infusion Provide any Advantage? *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2020; 9
47. Courter JD, Kuti JL, Girotto JE et al. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 379-385
48. Cuellar-Rodriguez J, Connor D, Murray P et al. Discrepant results from sampling different lumens of multilumen catheters: the case for sampling all lumens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 831-835
49. de la Court JR, Bruns AHW, Roukens AHE et al. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) Recommendations for the Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Patients with Cancer. *Infectious diseases and therapy* 2022; 11: 2063-2098.
50. Delvallee M, Mazingue F, Abouchahla W et al. Optimization of continuous infusion of piperacillin-tazobactam in children with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 962-964
51. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Infektionspräventives Vorgehen bei Nachweis von MRGN im Kindesalter - Empfehlung der Arbeitsgruppe MRGN der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes. *Hygiene & Medizin* 2014; 39: 392-399
52. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). S2k Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ AWMF-Registernummer 048/15 2018; Version 1.12.2018
53. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. The pediatric assessment triangle: a novel approach for the rapid evaluation of children. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26: 312-315

54. Diederichs A, Pawlik E, Barnbrock E et al. Cerebrospinal Fluid System Infection in Children with Cancer: A Retrospective Analysis over 14 Years in a Major European Pediatric Cancer Center. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2022; 11: 1113
55. Dien Bard J, McElvania TeKippe E. Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 1418-1424
56. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs Consensus in Clinical Practice Guidelines. *Jama* 2019; 322: 725-726
57. Dobbins BM, Catton JA, Kite P et al. Each lumen is a potential source of central venous catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med* 2003; 31: 1688-1690
58. Doerflinger M, Haeusler GM, Li-Wai-Suen CSN et al. Procalcitonin and Interleukin-10 May Assist in Early Prediction of Bacteraemia in Children With Cancer and Febrile Neutropenia. *Frontiers in immunology* 2021; 12: 641879
59. Dommert R, Geary J, Freeman S et al. Successful introduction and audit of a step-down oral antibiotic strategy for low risk paediatric febrile neutropaenia in a UK, multicentre, shared care setting. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2843-2849
60. Dotis J, Iosifidis E, Ioannidou M et al. Use of linezolid in pediatrics: a critical review. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e638-648
61. Dresbach T, Müller A, Simon A. Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* - Prävention und Kontrolle. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 163: 437-447
62. Dupuis LL, Sung L, Taylor T et al. Tobramycin pharmacokinetics in children with febrile neutropenia undergoing stem cell transplantation: once-daily versus thrice-daily administration. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 564-573
63. Elbahlawan LM, Avent Y, Montoya L et al. Safety and Benefits of Bronchoalveolar Lavage and Lung Biopsy in the Management of Pulmonary Infiltrates in Children With Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38: 597-601
64. Emmel M, Hoffmann F, Dohna-Schwake C et al. Schock im Kindesalter – viele Ursachen und schwierig zu erkennen. Definition und Besonderheiten im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2020; 168: 118–129
65. Espadas D, Castillo S, Moreno M et al. Lack of effect of azithromycin on QT interval in children: a cohort study. *Arch Dis Child* 2016; in press
66. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER et al. Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. *JAMA* 2018; 320: 358-367
67. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL et al. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53: 22-28
68. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 43-50
69. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G et al. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 321-347
70. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL- producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis* 2020; 72: 1871–1878
71. Fawaz S, Barton S, Whitney L et al. Stability of Meropenem After Reconstitution for Administration by Prolonged Infusion. *Hospital pharmacy* 2019; 54: 190-196
72. Felsenstein S, Williams B, Shingadia D et al. Clinical and microbiologic features guiding treatment recommendations for brain abscesses in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 129-135
73. Fernandez A, Ares MI, Garcia S et al. The Validity of the Pediatric Assessment Triangle as the First Step in the Triage Process in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care* 2017; 33: 234-238

74. Ferreras-Antolín L, Irwin A, Atra A et al. Pediatric Antifungal Prescribing Patterns Identify Significant Opportunities to Rationalize Antifungal Use in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: e69-e74
75. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7: 191-198
76. Fleming S, Gill P, Jones C et al. Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2015; 100: 239-249
77. Folsi VM, D'Ippolito C, Porta F et al. After 2 years of strict COVID hygiene rules, do they impact on the prevention of febrile neutropenia? *Pediatr Blood Cancer* 2022; online first: e29784
78. 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
79. Furtwangler R, Schlotthauer U, Gartner B et al. Nosocomial legionellosis and invasive aspergillosis in a child with T-lymphoblastic leukemia. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 900-905
80. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ et al. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 445-449
81. Gaur AH, Giannini MA, Flynn PM et al. Optimizing blood culture practices in pediatric immunocompromised patients: evaluation of media types and blood culture volume. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 545-552
82. Gelabert-Gonzalez M, Serramito-Garcia R, Garcia-Allut A et al. Management of brain abscess in children. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 731-735
83. Gesellschaft für Virologie (GfV e.V.), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV e.V.). S2k-Leitlinie Virusinfektionen bei Organ- und allogen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie. <https://www.wmf.org/leitlinien/detail/II/093-002.html> 2019; AWMF Registernummer 093-002
84. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 28.7.2011. <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ifsg/gesamt.pdf> 2000, DOI:
85. Goff Z, Abbotsford J, Yeoh DK et al. The Impact of a Multifaceted Tertiary Pediatric Hospital's Antimicrobial Stewardship Service. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: 959-966
86. Gonsalves WI, Cornish N, Moore M et al. Effects of volume and site of blood draw on blood culture results. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3482-3485
87. 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
88. Grasa CD, Gómez-Gil MR, San Román Pacheco S et al. Compassionate use of cefiderocol for VIM metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* infection in a toddler with Burkitt lymphoma. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 26: 91-92
89. Groll AH, Pana D, Lanternier F et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* 2021; 22: e254-e269
90. Groll AH, Schrey D, Tragiannidis A et al. Invasive aspergillosis in children and adolescents. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 3545-3568
91. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e390-396

92. Haeusler GM, De Abreu Lourenco R, Clark H et al. Diagnostic Yield of Initial and Consecutive Blood Cultures in Children With Cancer and Febrile Neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10: 125-130
93. Hennig S, Staatz CE, Natanek D et al. Antimicrobial stewardship in paediatric oncology: Impact on optimising gentamicin use in febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: doi: 10.1002/pbc.26810
94. Hepping N, Simon A. Fosfomycin in paediatric cancer patients: a feasible alternative to glycopeptides? *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 389
95. Herberger S, Oberkircher N, Wenzel GI et al. [Prospektives Audit des Gentamicin Drug Monitorings in einem Kinderkrebszentrum]. *Klin Padiatr* 2021; 233: 123–126
96. Ho KK, Bryson SM, Thiessen JJ et al. The effects of age and chemotherapy on gentamicin pharmacokinetics and dosing in pediatric oncology patients. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 754-764
97. Hoang J, Dersch-Mills D, Bresee L et al. Achieving therapeutic vancomycin levels in pediatric patients. *The Canadian journal of hospital pharmacy* 2014; 67: 416-422
98. Hoffmann F, Schmalhofer M, Lehner M et al. Comparison of the AVPU Scale and the Pediatric GCS in Prehospital Setting. *Prehospital emergency care* 2016; 20: 493-498
99. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y et al. The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 164-168
100. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H et al. Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *Int J Infect Dis* 2017; 64: 69-73
101. Idelevich EA, Becker K. Identification and Susceptibility Testing From Shortly Incubated Cultures Accelerate Blood Culture Diagnostics at No Cost. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 268-269
102. Idelevich EA, Reischl U, Becker K. New Microbiological Techniques in the Diagnosis of Bloodstream Infections. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 822-832
103. Idelevich EA, Schule I, Grunastel B et al. Rapid identification of microorganisms from positive blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry subsequent to very short-term incubation on solid medium. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1001-1006
104. Illamola SM, Sherwin CM, van Hasselt JGC. Clinical Pharmacokinetics of Amikacin in Pediatric Patients: A Comprehensive Review of Population Pharmacokinetic Analyses. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57: 1217-1228
105. Iosifidis E, Chorafa E, Agakidou E et al. Use of Ceftazidime-avibactam for the Treatment of Extensively drug-resistant or Pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Neonates and Children <5 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 812-815
106. Iosifidis E, Violaki A, Michalopoulou E et al. Use of Tigecycline in Pediatric Patients With Infections Predominantly Due to Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6: 123-128
107. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA et al. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *J Pediatr* 1996; 128: 190-195
108. Jan S, Ragunathan B, DiBrito S et al. Cefepime Efficacy and Safety in Children: A Systematic Review and Metaanalysis. *Frontiers in pediatrics* 2018; 6
109. Jenh AM, Tamma PD, Milstone AM. Extended-interval aminoglycoside dosing in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 338-339
110. Jorg L, Helbling A. Das Kreuz mit der Kreuzallergie: Betalaktamantibiotika Allergie. *Ther Umsch* 2019; 75: 7-11
111. Kamboj M, Cohen N, Huang YT et al. Impact of Empiric Treatment for Vancomycin-Resistant Enterococcus in Colonized Patients Early after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 594-598

112. Kanvinde S, Mulay A, Deshpande A et al. Once-a-Day Ceftriaxone–Amikacin Combination as Empiric Antibiotic Therapy to Enable Outpatient Management of Febrile Neutropenia in Children—16-Year Experience from a Single Institute. *South Asian J Cancer* 2022; online first
113. Karageorgos SA, Miligkos M, Dakoutrou M et al. Clinical Effectiveness, Safety Profile, and Pharmacokinetics of Daptomycin in Pediatric Patients: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5: 446-457
114. Karaiskos I, Giamarellou H. Carbapenem-Sparing Strategies for ESBL Producers: When and How. *Antibiotics* (Basel, Switzerland) 2020; 9
115. Katsube T, Echols R, Wajima T et al. 739. Prediction of Cefiderocol Pharmacokinetics and Probability of Target Attainment in Pediatric Subjects for Proposing Dose Regimens. ID Week Session: 68. Novel Antimicrobials and Approaches Against Resistant Bugs, October 3, 2019. *OFID* 2019; 6: S330-S331
116. Kaye KS, Rice LB, Dane AL et al. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 2045-2056
117. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH et al. Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 381-385
118. Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA. Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2181-2185
119. Khurana M, Lee B, Feusner JH. Fever at Diagnosis of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Are Antibiotics Really Necessary? *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37: 498-501
120. Klimek L, Merk H, Dickel H et al. Vermutete Penicillinallergie: De-Labeling als wichtige Aufgabe für das Antibiotika-Stewardship. *Deutsches Ärzteblatt* 2022; 119: A868-A871
121. Kobayashi R, Sato T, Nakajima M et al. Piperacillin/tazobactam plus ceftazidime versus sulbactam/ampicillin plus aztreonam as empirical therapy for fever in severely neutropenic pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 270-273
122. Koenig C, Kuehni CE, Bodmer N et al. Time to antibiotics is unrelated to outcome in pediatric patients with fever in neutropenia presenting without severe disease during chemotherapy for cancer. *Scientific reports* 2022; 12: 14028
123. Koenig C, Morgan J, Ammann RA et al. Protocol for a systematic review of time to antibiotics (TTA) in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer (FN) and interventions aiming to reduce TTA. *Systematic reviews* 2019; 8: 82
124. Koenig C, Schneider C, Morgan JE et al. Association of time to antibiotics and clinical outcomes in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 2020; 28: 1369-1383
125. Koenig C, Schneider C, Morgan JE et al. Interventions aiming to reduce time to antibiotics (TTA) in patients with fever and neutropenia during chemotherapy for cancer (FN), a systematic review. *Support Care Cancer* 2020; 28: 2369-2380
126. Kommission Antiinfektiva RuTKAbRK-I. Handreichung der Kommission ART für infektiologische Leitlinien. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/ART/Positionspapier/Handreichung_infektiologische_Leitlinienpdf?__blob=publicationFile 2021; Version 2.0 (Stand: 13.01.2021)
127. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Anforderungen an die Infektionsprävention bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2020; 64: 232-264
128. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2014; 57: 696–732

129. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen -Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2012; 55: 1311-1354
130. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Kommentar der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO): Aspekte der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen der Prävention von nosokomialen Infektionen. Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin 2013; 19: 171-172
131. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2015; 58: 1151-1170
132. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen: Hinweise zur Blutkulturdiagnostik. Informativer Anhang 1 zur Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2017; 60: 216–230
133. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen: Teil 1 – Nichtgetunnelte zentralvenöse Katheter Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2017; 60: 171–206
134. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2018; 61: 1310–1361
135. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut. Anforderungen an die Infektionsprävention bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2021; 64: 232–264
136. Krause R, Valentin T, Salzer H et al. Which lumen is the source of catheter-related bloodstream infection in patients with multi-lumen central venous catheters? *Infection* 2013; 41: 49-52
137. Kumar A, Biswas B, Chopra A et al. Early Discontinuation versus Continuation of Antimicrobial Therapy in Low Risk Pediatric Cancer Patients with Febrile Neutropenia, Before Recovery of Counts: A Randomized Controlled Trial (DALFEN Study). *Indian J Pediatr* 2021; 88: 240-245
138. Kutluk T, Kurne O, Akyuz C et al. Cefepime vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 284-286
139. Laho D, Blumental S, Botteaux A et al. Invasive Group A Streptococcal Infections: Benefit of Clindamycin, Intravenous Immunoglobulins and Secondary Prophylaxis. *Frontiers in pediatrics* 2021; Volume 9 | Article 697938
140. Lamy B, Dutron S, Haouy S et al. Optimized blood culture strategy to document febrile neutropenia. *Pediatr Res* 2021; 89: 1109-1116
141. Larson KB, Patel YT, Willavize S et al. Ceftolozane-Tazobactam Population Pharmacokinetics and Dose Selection for Further Clinical Evaluation in Pediatric Patients with Complicated Urinary Tract or Complicated Intra-abdominal Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e02578-02518

142. Lee M, Abbey T, Biagi M et al. Activity of aztreonam in combination with ceftazidime-avibactam against serine- and metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021; 99: 115227
143. Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 35-40
144. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* 2021; 22: e270-e280
145. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 226-236
146. Lehrnbecher T, Groll A, Agyeman P et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie bei krebserkrankten Kindern mit Fieber und Neutropenie – Vergleich zweier aktueller Leitlinien. *Klin Padiatr* 2018; online first
147. Lehrnbecher T, Groll A, Agyeman P et al. [Recommendations for Diagnostics and Therapy of Children with Cancer Presenting with Fever and Neutropenia - Comparison of Two Current Guidelines]. *Klin Padiatr* 2018; 230: 115-121.
148. Lehrnbecher T, Hassler A, Groll AH et al. Diagnostic Approaches for Invasive Aspergillosis-Specific Considerations in the Pediatric Population. *Frontiers in microbiology* 2018; 9: 518
149. Lehrnbecher T, Marshall D, Gao C et al. A second look at anorectal infections in cancer patients in a large cancer institute: the success of early intervention with antibiotics and surgery. *Infection* 2002; 30: 272-276
150. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2082-2094
151. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1774-1785
152. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT et al. Galactomannan, beta-D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 63: :1340-1348.
153. Lehrnbecher T, Schoning S, Poyer F et al. Incidence and Outcome of Invasive Fungal Diseases in Children With Hematological Malignancies and/or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results of a Prospective Multicenter Study. *Frontiers in microbiology* 2019; 10: 681
154. Lehrnbecher T, Simon A, Laws HJ et al. [Antibacterial Prophylaxis in Children and Adolescents Undergoing Therapy for Cancer - Statement of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) and of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI) on Two Current International Guidelines]. *Klin Padiatr* 2021; 233: 101-106
155. Lin S, Zhang C, Ye S. Preliminary experience of tigecycline treatment for infection in children with hematologic malignancies. *International journal of clinical pharmacy* 2018; 40: 1030-1036
156. Loeffen YGT, Scharloo F, Goemans BF et al. Mucormycosis in Children With Hematologic Malignancies: A Case Series and Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: e369–e376)
157. Long E, Babl FE, Phillips N et al. Prevalence and predictors of poor outcome in children with febrile neutropaenia presenting to the emergency department. *Emergency medicine Australasia* : EMA 2022; 34: 786-793.
158. Maarbjerg SF, Thorsted A, Kristoffersson A et al. Piperacillin pharmacokinetics and target attainment in children with cancer and fever: Can we optimize our dosing strategy? *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27654

159. 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
160. Malcolmson C, Ng K, Hughes S et al. Impact of Matrix-Assisted Laser Desorption and Ionization Time-of-Flight and Antimicrobial Stewardship Intervention on Treatment of Bloodstream Infections in Hospitalized Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6: 178-186
161. Manji A, Beyene J, Dupuis LL et al. Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children--a systematic review of prospective trials. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1135-1145
162. Mariani M, Medici C, Ugolotti E et al. Colonization by *Escherichia coli* strains with increased minimal inhibitory concentration for cefiderocol: When resistance anticipates drug use. *Journal of infection and public health* 2021; 14: 749-750
163. McMullan BJ, Haeusler GM, Hall L et al. Aminoglycoside use in paediatric febrile neutropenia - Outcomes from a nationwide prospective cohort study. *PLoS One* 2020; 15: e0238787
164. Meena JP, Gupta AK. Shorter Duration of Antibiotics in Low-Risk Febrile Neutropenia in Children with Malignancy. *Indian J Pediatr* 2021; 88: 217-218
165. Mhaisen MN, Rodriguez A, Gu Z et al. Epidemiology of Diarrheal Illness in Pediatric Oncology Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6: 275-280
166. Molloy L, Abdulhamid I, Srivastava R et al. Ceftolozane/Tazobactam Treatment of Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 419-420
167. Morgan JE, Phillips B. PANTher Cub: procalcitonin-guided antibiotic therapy for febrile neutropenia in children and young people with cancer - a single-arm pilot study. *BMJ paediatrics open* 2022; 6
168. Morgan JE, Phillips B, Haeusler GM et al. Optimising Antimicrobial Selection and Duration in the Treatment of Febrile Neutropenia in Children. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 1283-1293
169. Morgan JE, Phillips B, Stewart LA et al. Quest for certainty regarding early discharge in paediatric low-risk febrile neutropenia: a multicentre qualitative focus group discussion study involving patients, parents and healthcare professionals in the UK. *BMJ open* 2018; 8: e020324
170. Morgan JE, Phillips RS, Stewart LA et al. Sharing Roles and Control in Pediatric Low Risk Febrile Neutropenia: A Multicenter Focus Group Discussion Study Involving Patients, Parents, and Health Care Professionals. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 42: 337-344
171. Moser O, Luck S, Dilloo D et al. Sapovirus as a gastrointestinal pathogen in febrile pediatric patients with cancer. *J Med Virol* 2011; 83: 2233-2236
172. Muggeo P, Calore E, Decembrino N et al. Invasive mucormycosis in children with cancer: A retrospective study from the Infection Working Group of Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *Mycoses* 2019; 62: 165-170
173. Munro APS, Blyth CC, Campbell AJ et al. Infection characteristics and treatment of *Staphylococcus aureus* bacteraemia at a tertiary children's hospital. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 387
174. Namtu KC, Crain JC, Messina AF et al. Clinical Experience with Daptomycin in Pediatrics. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 105-108
175. Nationales Antibiotika Resistenzkommittee (NAK). Dosierungstabelle Kinder (Version 1.2 vom 08.12.2021). <https://www.nak-deutschland.org/dosierungstabellenhtml> 2021; Zugriff am 14.02.2023
176. Neemann K, Yonts AB, Qiu F et al. Blood Cultures for Persistent Fever in Neutropenic Pediatric Patients Are of Low Diagnostic Yield. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5: 218-221
177. Ochi F, Tauchi H, Jogamoto T et al. Sepsis and Pleural Empyema Caused by *Streptococcus pyogenes* after Influenza A Virus Infection. *Case reports in pediatrics* 2018; 2018: 4509847
178. Ockfen S, Egle L, Sauter K et al. Meropenem Use in Pediatric Oncology - Audit on Indication, Appropriateness and Consumption Comparing Patient Derived and Pharmacy Dispensing Data. *Klin Padiatr* 2021; 233: 278-285

179. Oguz A, Karadeniz C, Citak EC et al. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 245-253
180. Olson J, Mehra S, Hersh AL et al. Oral Step-Down Therapy With Levofloxacin for Febrile Neutropenia in Children With Cancer. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10: 27-33
181. Orr H, Trone D, Elder J et al. Assessment of Initial Vancomycin Dosing in Pediatric Oncology Patients. *Children (Basel, Switzerland)* 2017; 4
182. Palacios-Baena ZR, Gutierrez-Gutierrez B, Calbo E et al. Empiric Therapy With Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Results From the INCREMENT Cohort. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1615-1623
183. Park AH, Muntz HR, Smith ME et al. Pediatric invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised children with cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 411-416
184. Parks T, Wilson C, Curtis N et al. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1434-1436
185. Pedro-Botet ML, Yu VL. Treatment strategies for Legionella infection. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1109-1121
186. Perruccio K, Rosaria D'Amico M, Baretta V et al. Ceftolozane/Tazobactam and Ceftazidime/Avibactam: An Italian Multi-center Retrospective Analysis of Safety and Efficacy in Children With Hematologic Malignancies and Multi-drug Resistant Gram-negative Bacteria Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: 994-996
187. Peters S, Adler M, Rossoff J. Outcomes of Children Discharged Prior to Absolute Neutrophil Count Recovery After Admission for Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2023; 45: e948-e952
188. Petty LA, Sokol EA, Bartlett AH et al. Repeated Blood Cultures in Pediatric Febrile Neutropenia: Would Following the Guidelines Alter the Outcome? *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1244-1249
189. Phillips B, Bate J, Morgan J. Long duration of antibiotic therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2020; 37: 97-98
190. Pio L, Avanzini S, Paraboschi I et al. Antibiotic prophylaxis in children undergoing abdominal surgery for neoplastic diseases. *Infez Med* 2018; 26: 122-125
191. Reinecke J, Lowas S, Snowden J et al. Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in Pediatric Leukemia Patients With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41: 251-255
192. Riccardi N, Monticelli J, Antonello RM et al. Therapeutic Options for Infections due to vanB Genotype Vancomycin-Resistant Enterococci. *Microb Drug Resist* 2021; 27: 536-545
193. Saffioti C, Mesini A, Barco S et al. Piperacillin-tazobactam concentration target attainment in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27882
194. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuna M et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2860-2866
195. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuna M et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 173-178
196. Sato T, Kaneda M, Ichikawa M et al. Current approaches to management of cerebral fungal infection in pediatric patients with hematologic disorders. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 249-253
197. Scheler M, Lehrnbecher T, Groll A et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection* 2020; 48: 607-618

198. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996; 129: 275-278
199. Scott HF, Kempe A, Deakyne Davies SJ et al. Managing Diagnostic Uncertainty in Pediatric Sepsis Quality Improvement with a Two-Tiered Approach. *Pediatr Qual Saf* 2020; 5: e244
200. Seifert B. MiQ 03a: Sepsis - Blutkulturdiagnostik - Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I: Elsevier Verlag, Jena; 2007
201. Seneviratne N, Yeomanson D, Phillips R. Short-course antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropaenia: retrospective cohort study. *Arch Dis Child* 2020; 105: 881-885
202. Shanthikumar S, Colenutt S, Cole T et al. Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage in Pediatric Oncology Patients. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: 899-903
203. Sharland M, Rodvold KA, Tucker HR et al. Safety and Efficacy of Tigecycline to Treat Multidrug-resistant Infections in Pediatrics: An Evidence Synthesis. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 710-715
204. Sharma R, Francois D, Hammerschlag MR. New Antimicrobial Agents for the Treatment of Staphylococcal Infections in Children. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64: 1369-1387
205. Shields RK, Doi Y. Aztreonam Combination Therapy: An Answer to Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria? *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1099-1101
206. Shinn K, Wetzel M, DeGroot NP et al. Impact of respiratory viral panel testing on length of stay in pediatric cancer patients admitted with fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28570
207. Shulman RJ, Phillips S, Laine L et al. Volume of blood required to obtain central venous catheter blood cultures in infants and children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 177-179
208. Simon A, Forster J, Liese J. Antibiotic Stewardship (ABS) in der stationären Kinder- und Jugendmedizin. *Pädiatrie up2date* 2021; 16: 39-53
209. Simon A, Groger N, Wilkesmann A et al. Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 417-422
210. Simon A, Lehrnbecher T, Baltaci Y et al. [Time to Antibiotics (TTA) - Reassessment from the German Working Group for Fever and Neutropenia in Children and Adolescents (DGPI/GPOH)]. *Klin Padiatr* 2023; online first
211. Simon A, Mullenborn E, Prelog M et al. Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities-results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 1435-1442
212. Slatnick L, Miller K, Scott H et al. Serum lactate is associated with increased illness severity in immunocompromised pediatric hematology oncology patients presenting to the emergency department with fever. *Front Oncol - Sec Pediatric Oncology* 2022; 11
213. Stella P, Haines E, Aphinyanaphongs Y. Prediction of Resuscitation for Pediatric Sepsis from Data Available at Triage. *AMIA Annual Symposium proceedings / AMIA Symposium AMIA Symposium* 2021; 2021: 1129-1138
214. 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
215. Stutman HR. Clinical experience with aztreonam for treatment of infections in children. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Suppl 7: S582-585
216. Sung L, Dupuis LL, Bliss B et al. Randomized controlled trial of once- versus thrice-daily tobramycin in febrile neutropenic children undergoing stem cell transplantation. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1869-1877
217. Suryadevara M, Steidl KE, Probst LA et al. Inappropriate vancomycin therapeutic drug monitoring in hospitalized pediatric patients increases pediatric trauma and hospital costs. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG* 2012; 17: 159-165
218. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA et al. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales

- (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis* 2022; 75: 187-212
219. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis* 2022; 74: 2089-2114
 220. Tamma PD, Han JH, Rock C et al. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum beta-Lactamase Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1319-1325
 221. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The Use of Noncarbapenem beta-Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum beta-Lactamase Infections. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 972-980
 222. Tamma PD, Turnbull AE, Milstone AM et al. Does the Piperacillin Minimum Inhibitory Concentration for *Pseudomonas aeruginosa* Influence Clinical Outcomes of Children With Pseudomonal Bacteremia? *Clin Infect Dis* 2012; 55: 799-806
 223. Tamma PD, Villegas MV. Use of beta-Lactam/beta-Lactamase Inhibitors for Extended-Spectrum-beta-Lactamase Infections: Defining the Right Patient Population. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61
 224. 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
 225. Tan X, Kim HS, Baugh K et al. Therapeutic Options for Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacterales. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 125-142
 226. Torres JP, De la Maza V, Kors L et al. Respiratory Viral Infections and Coinfections in Children With Cancer, Fever and Neutropenia: Clinical Outcome of Infections Caused by Different Respiratory Viruses. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 949-954
 227. Torres JP, Labraña Y, Ibañez C et al. Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 889-893
 228. Tran MT. New ways of using old antibiotics in pediatrics: Focus on fosfomycin. *Pharmacotherapy* 2023; Online ahead of print.
 229. van der Galien HT, Loeffen EAH, Miedema KGE et al. Predictive value of PCT and IL-6 for bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2018; 26: 3819-3826
 230. van der Velden FJS, Gennery AR, Emonts M. Biomarkers for Diagnosing Febrile Illness in Immunocompromised Children: A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in pediatrics* 2022; 10: 828569
 231. Voulgaridou A, Athanasiadou KI, Athanasiadou E et al. Pulmonary Infectious Complications in Children with Hematologic Malignancies and Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Diseases (Basel, Switzerland)* 2020; 8
 232. Vyles D, Adams J, Chiu A et al. Allergy Testing in Children With Low-Risk Penicillin Allergy Symptoms. *Pediatrics* 2017; 140
 233. Vyles D, Antoon JW, Norton A et al. Children with reported penicillin allergy: Public health impact and safety of delabeling. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 558-565
 234. Wald ER, Applegate KE, Bordley C et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics* 2013; 132: e262-280
 235. Walsh TJ, Katragkou A, Chen T et al. Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)* 2019; 5
 236. Warner NC, Bartelt LA, Lachiewicz AM et al. Cefiderocol for the Treatment of Adult and Pediatric Patients With Cystic Fibrosis and *Achromobacter xylosoxidans* Infections. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e1754-e1757

237. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E et al. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1096-1113
238. Warris A, Pana ZD, Oletto A et al. Etiology and Outcome of Candidemia in Neonates and Children in Europe: An 11-year Multinational Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 114-120
239. Wattier RL, Esbenschade AJ. From "More is Better" to "Less is More": A Commentary on Antimicrobial Use in Pediatric Oncology. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2022; 11: 229-238
240. Wattier RL, Levy ER, Sabnis AJ et al. Reducing Second Gram-Negative Antibiotic Therapy on Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Services. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38: 1039-1047
241. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21: 186-195
242. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 2020; 46: 10-67
243. Williams PC. Potential of fosfomycin in treating multidrug-resistant infections in children. *J Paediatr Child Health* 2020; 56: 864-872
244. Williams PCM, Waichungo J, Gordon NC et al. The potential of fosfomycin for multi-drug resistant sepsis: an analysis of in vitro activity against invasive paediatric Gram-negative bacteria. *J Med Microbiol* 2019; 68: 711-719
245. Wilson APR. Sparing carbapenem usage. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2410-2417
246. Wolf J, Tang L, Flynn PM et al. Levofloxacin Prophylaxis During Induction Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1790-1798
247. World Health Organization (WHO). The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382> 2022, DOI:
248. Wurpts G, Aberer W, Dickel H et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Überempfindlichkeit - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Zusammenarbeit mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). AWMF Registernummer 061-032. *Allergo J Int* 2019; 28: 121-151
249. Ye S, Zhang C, Lin S. Preliminary experience with tigecycline treatment for severe infection in children. *Eur J Pediatr* 2018; in press
250. Yeoh DK, Haeusler GM, McMullan BJ et al. Antifungal use in children with acute leukaemia: state of current evidence and directions for future research. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 1508-1524
251. Yeoh DK, Moore AS, Kotecha RS et al. Invasive fungal disease in children with acute myeloid leukaemia: An Australian multicentre 10-year review. *Pediatr Blood Cancer* 2021; online first: e29275
252. Zembles TN, Vyles DE, Mitchell ML. Management of Children with Reported Penicillin Allergies. *Infect Dis Clin North Am* 2022; 36: 219-229
253. Zeng L, Xu P, Choonara I et al. Safety of azithromycin in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020; 76: 1709-1721
254. Zhao W, Zhang D, Fakhoury M et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Children with Malignant Hematological Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 3191-3199
255. Zöllner SK, Kampmeier S, Froböse NJ et al. *Stenotrophomonas maltophilia* Infections in Pediatric Patients - Experience at a European Center for Pediatric Hematology and Oncology. *Front Oncol* 2021; 11: 752037

Versionsnummer: 2.0

Erstveröffentlichung: 01/2016

Überarbeitung von: 03/2024

Nächste Überprüfung geplant: 01/2026

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online