

Inhalt

Hintergrundinformationen zu den Kernaussagen	2
Fieber	2
Granulozytopenie	3
Dauerhaft implantierte venöse Gefäßkatheter (CVAD)	3
Fieber ohne Fokus vs. klinisch oder mikrobiologisch definierte Infektionen	4
Fieber ohne Fokus bei Kindern und Jugendlichen mit soliden Tumoren	4
Differentialdiagnose zu FUO und Mukositis: Typhlitis	5
Klinisch definierte Infektionen, Beispiel Infektionen, die mit einem Rickham-Reservoir oder einem Vertrikulo-peritonealen Shunt assoziiert sind	5
Erregerspektrum der mikrobiologisch definierten Infektionen (MBI)	6
Abteilungsinterne Erreger- und Resistenzstatistik	8
Ausgewählte Hinweise zur Bedeutung multiresistenter Infektionserreger	8
Konzept der zeitnahen empirischen Antibiotikatherapie	9
Ambulante intravenöse ABT (APAT) im häuslichen Umfeld	10
Evaluationen der klinischen Praxis und der Leitlinien Adhärenz	11
Antibiotikaverbrauch und Antibiotic Stewardship (ABS)	11
Mortalität bei kideronkologischen Patienten mit BSI	12
Hinweise zur Etablierung einer frühen Triage (Sepsis-Screening Werkzeug) und eines Sepsisbündels	13
Aspekte der Lebensqualität	13
Literatur	14

Hintergrundinformationen zu den Kernaussagen

Vorkommen von FN: Zwischen 30% und 50% aller kinderonkologischen Patienten entwickeln in den intensiveren Therapiephasen im Anschluss an die Chemotherapie Fieber während der Granulozytopenie, 5-6% von ihnen müssen im Verlauf intensivmedizinisch behandelt werden [19-21]. Fieber ist oft das einzige Symptom für eine Infektion. In dieser Situation (Fieber während der Granulozytopenie, FN) ist eine zeitnahe ärztliche Untersuchung und in den meisten Fällen eine stationäre Aufnahme zur antibiotischen Therapie (ABT) und klinischen Überwachung erforderlich [106,108,125].

Fieber

In kinderonkologischen Behandlungszentren sollen Fiebergrenzen und die Methoden der Fiebermessung klar definiert sein. In den meisten kinderonkologischen Zentren und in vielen klinischen Studien wird Fieber als eine Temperatur anhaltend (bei wiederholter Messung innerhalb von mind. einer Stunde) über 38°C oder einmal über 38,5°C definiert [153]. Die Definition von Fieber ist unmittelbar handlungsrelevant und soll mit den Patienten / Eltern / Sorgeberechtigten mündlich und schriftlich kommuniziert werden (s. Kernsätze).

Einige kinderonkologische Zentren haben aufgrund der Studien aus Bern und weiteren kinderonkologischen Zentren aus der Schweiz die *Fiebergrenze* von 38,5°C auf 39°C erhöht. Dabei wird die Temperatur regelhaft mit einem bestimmten (in klinischen Studien validierten) Ohrthermometer gemessen¹, das den Patienten auch für die ambulanten Behandlungsphasen zur Verfügung gestellt wird [9,25,92]. In einer prospektiv randomisierten Cross-over Studie (6 Zentren) wurden von April 2016 bis August 2018 insgesamt 269 Patienten eingeschlossen. Die Nicht-Unterlegenheit der neuen Fiebergrenze wurde bei der zweiten Interimsanalyse der Daten statistisch signifikant bestätigt. Bei 20% der insgesamt 360 FN Episoden kam es zu SAEs (keine Todesfälle, 16 PICU-Verlegungen, 22 Fälle mit septischem Schock oder Sepsis mit Organdysfunktion und 56 BSI). Der Anteil der SAEs (hier normalisiert auf Chemotherapie Jahre) war in der 39°C Gruppe mit 15% gegenüber 24% in der 38,5°C Gruppe nicht unterlegen. Der Anteil von Patienten mit AML (n=7; 3%) war hier zu klein und Patienten nach allogener SCT waren ausgenommen, so dass die Autoren diese Patienten von der 39°C Regel ausschließen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Sicherheit der neuen Fiebergrenze. Wie viele Patienten nicht über 38,9°C ansteigen und spontan entfiebern, konnte hier nicht aufgezeigt werden. Einen unabhängigen Effekt auf die Zahl der FN Episoden haben die Autoren bislang zwar simulieren [9], in einer retrospektiven Studie in zwei Zentren jedoch nicht verifizieren können [17]. In einigen Zentren waren die teilnehmenden Kinderonkologen zurückhaltender mit der protokollgerechten Umsetzung der neuen Fiebergrenze; hier wurde ein höherer Anteil der Patienten als „in reduziertem Allgemeinzustand“ ausgewiesen, wodurch eine Therapie auch unterhalb der neuen Fiebergrenze gestartet werden konnte. Insgesamt erscheinen der Arbeitsgruppe diese sehr interessanten Ergebnisse zurzeit (Oktober 2023) noch nicht ausreichend für eine Übernahme als neuer Standard in allen GPOH Behandlungszentren. Ihre Anwendung in den Kliniken, die an diesen Studien beteiligt waren, bleibt davon unberührt.

¹ Braun ThermoScan 7 IRT6520

Granulozytopenie

Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen bei kideronkologischen Patienten ist die **Granulozytopenie** (synonym: "Neutropenie"). Patienten mit einer absoluten Granulozytenzahl unter $0,5 \times 10^9/L$ gelten hier als granulozytopen, es wird nicht zwischen leichten oder schweren Granulozytopenien unterschieden. Besteht die Granulozytopenie mindestens 10 Tage wird sie als **protrahiert** angesehen. In dieser Situation steigt bei einer Infektion das Risiko für einen komplizierten Verlauf und Infektionen durch seltene opportunistische Erreger (inkl. Pilze) kommen häufiger vor. Auch die Definition der Granulozytopenie ist handlungsrelevant, soll Bestandteil der entsprechenden SOP sein und mit den Patienten / Eltern / Sorgeberechtigten mündlich und schriftlich kommuniziert werden (s. Kernsätze). Patienten, die bei Fieberbeginn noch keine Granulozytopenie haben, jedoch in der Tendenz der Leukozytenzahl fallen und in den nächsten 72 Stunden granulozytopenisch werden, sind genauso gefährdet, wie die mit initialer Granulozytopenie [3,5,159].

Auch bei nicht-granulozytopenischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten und einen dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheter (Broviac, Hickman, Port usw.; CVAD) haben, besteht bei Fieber ein erhöhtes Risiko für eine Blutstrominfektion (BSI) [154]. In einer systematischen Übersicht verfügbarer Studien lag die mittlere Inzidenz von BSI in dieser Gruppe bei 8% [7] In eine aktualisierte systematischen Übersicht von 2023 wurden 16 Studien mit 8.313 Fieberepisoden eingeschlossen (Wagner et al. 2023, submitted). Die Bakteriämierate betrug 1.6 – 14.4%. Nicht alle kideronkologischen Patienten mit Fieber ohne Granulozytopenie benötigen eine ABT und viele können ambulant behandelt werden [16,56,139,196]. **Das Vorgehen bei Patienten mit Fieber ohne Granulozytopenie ist jedoch nicht Gegenstand dieser Leitlinie.**

Dauerhaft implantierte venöse Gefäßkatheter (CVAD)

Die meisten kideronkologischen Patienten haben während der intensiven Therapie einen **dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheter (CVAD)** vom Typ Broviac/Hickman (getunnelt, mit subkutanem Cuff) oder Port (voll implantiertes Reservoir, das mit einer Huber-Nadel angestochen wird). Die im Rahmen der Therapie notwendige Manipulation an diesen Gefäßkathetern erhöhen das Risiko von BSI und lokalen Haut- und Weichteilinfektionen (Eintrittsstelle des Broviac, Tunnel, Portkammer). Bei vergleichbarer Behandlungsintensität ist die mit dem Einsatz von CVAD verbundene Infektionsrate bei den getunnelten CVAD höher als beim Port [82]. Die Präferenz für das jeweilige System (werden vorwiegend Ports oder vorwiegend getunnelte CVAD implantiert) ist eine zentrumsspezifische Eigenschaft [100,165].

Durch die konsequente Anwendung von Präventionsbündeln kann die Häufigkeit von BSI, die von einem CVAD ausgehen, signifikant gesenkt werden [161,164]. Eine von der GPOH mandatierte Expertengruppe aktualisiert regelmäßig die Broschüre: **Evidenz-basierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie** (mhp-verlag Wiesbaden). Die darin enthaltenen Hinweise und auch die Empfehlungen der KRINKO zur Prävention von Blutstrominfektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen (auch peripher-venöse Verweilkanülen; PVK!) sollen zur Entwicklung lokal angewendeter **Präventionsbündel** genutzt werden [26,48,61,113,162].

Die **Frage, wann im Verlauf einer Fieberepisode ein CVAD explantiert werden soll**, lässt sich nicht für jeden Einzelfall beantworten, es gibt jedoch einige Grundüberlegungen hierzu. Eine frühe Explantation wird empfohlen, wenn

- in der Blutkultur *S. aureus* (auch Methicillin-resistente), *P. aeruginosa* oder *Candida spp.* nachgewiesen werden (diese sind extreme Biofilmbildner mit starker Anheftung an Fremdmaterialien). Auch bei einer Lokalinfektion am Broviac/Hickman Eintritt durch *P. aeruginosa*, *Candida spp.*, atypische Mykobakterien [6,120] oder Mukorales [135,199] soll eine frühe Explantation erwogen werden.
- ein Patient eine Sepsis mit Organdysfunktion oder einen septischen Schock hat (Aufnahme auf die Intensivstation). In der Regel werden primär über den CVAD Antibiotika, Volumenboli (balancierte Vollelektrolytlösung) und ggfls. auch Katecholamine gegeben [189,190]. Hat ein solcher Patient einen Port oder einen einlumigen Broviac/Hickman, wird mindestens ein weiterer großlumiger Zugang (PVK, ZVK) benötigt [156]. Insbesondere wenn die intensive Suche nach einem anderen Fokus, von dem die Sepsis mit Organdysfunktion oder der septischen Schock ausgeht, ohne Ergebnis bleibt, sollte eine zeitnahe Explantation des CVAD erwogen werden [39].
- eine ausgedehnte Haut- und Weichteilinfektion im Bereich des Kathetertunnels oder der Portkammer besteht. Das Ausmaß der Infektion wird mitunter erst erkennbar, wenn die Granulozytenzahl wieder ansteigt.

Fieber ohne Fokus vs. klinisch oder mikrobiologisch definierte Infektionen

Betrachtet man alle FN-Episoden, so handelt es sich (neben einem geringen Anteil von Fieber als Reaktion auf Arzneimittel oder auf Blutprodukte) in

- **50- 60%** um ein **Fieber ohne Fokus**,
- in **20%** um eine **klinisch-gesicherte Infektion ohne Erregernachweis (CDI; z.B. Haut- und Weichteilinfektionen, Bronchitis, Pneumonie, Appendizitis u.a. intraabdominelle Infektionen)**
- in **20-30%** um **mikrobiologisch gesicherte Infektionen (MDI; z.B. Erregernachweise aus der Blutkultur, Atemwegssekreten, BAL, Wundabstrichen, Urinkultur, Punktaten: klinische Isolate).**

Fieber ohne Fokus bei Kindern und Jugendlichen mit soliden Tumoren

Explizite Studien zu Chemotherapie-assoziierten Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit soliden Tumoren sind selten. In einer retrospektiven monozentrischen Analyse von 170 Patienten mit Sarkom unter der GPOH-konformen neoadjuvanten Therapie (948 Chemotherapiezyklen) [193] hatten 59% mind. eine FN Episode und 21% mind. eine mikrobiologisch definierte Infektion (MDI). Kein Patient ist an den Folgen einer solchen Infektion verstorben. Der Schweregrad der Mukositis und ein jüngeres Lebensalter korrelierten signifikant mit beiden Endpunkten (FN und MDI).

Differentialdiagnose zu FUO und Mukositis: Typhlitis

Unter einer **Typhlitis** wird eine fokale intraabdominelle Entzündung bei einem granulozytopenisch Patienten verstanden, die mitunter schwierig von einer ausgeprägten Mukositis (Enterokolitis) nach Chemotherapie abzugrenzen ist [41]. Oft ist der rechte Unterbauch (die Ileocecal-Region) involviert. Selbstverständlich kann immer eine akute oder subakute Appendizitis vorliegen. Eine Appendizitis soll bei kideronkologischen Patienten auch während der Granulozytopenie operativ behandelt werden, weil das Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen (ausgedehnte Peritonitis, sekundäre Blutstrominfektion, septischer Schock usw.) hoch ist. Bei kideronkologischen Patienten soll die Blutkultur (das Set) immer auch eine anaerobe Blutkulturflasche enthalten. Es soll eine Stuhl Diagnostik auf darmpathogene Bakterien (inkl. *C. difficile*) und Viren (z.B. Rota-, Adeno-, Noroviren) durchgeführt werden. Bei Patienten mit lang anhaltender T-Zell Depletion sollte auch an eine CMV Enterokolitis gedacht werden (Nachweis im Stuhl oder in Schleimhaut-Biopsaten), bei der sich im Plasma oder Vollblut in bis zu 25% keine vermehrte Virusreplikation zeigt [63]. Bei V.a. eine Typhlitis sollten neben der Sonographie (Darmwandverdickung, freie Flüssigkeit, Appendix, Lymphknoten) zusätzlich eine CT oder MRT Untersuchung mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Die Kinderchirurgie sollte frühzeitig in die interdisziplinäre Diskussion des Verlaufs einbezogen werden [158]. Gut geeignete Antibiotika zur Therapie der Typhlitis sind Piperazillin/Tazobactam oder Meropenem, die Ceftazidim oder Cefepim müssen ggfls. mit Metronidazol kombiniert werden (cave: Enterokokken-Lücke). Die Behandlung ist in den meisten Fällen mindestens bis zur Erholung der Granulozyten erforderlich. Der Einsatz von G-CSF ist in der supportiven Behandlung einer Typhlitis gerechtfertigt.

Klinisch definierte Infektionen, Beispiel Infektionen, die mit einem Rickham-Reservoir oder einem Ventrikuoperitonealen Shunt assoziiert sind

Ein relevanter Anteil aller kideronkologischen Patienten mit Hirntumoren hat einen VP-Shunt (VPS) oder ein Rickham-bzw. Ommaya-Reservoir oder benötigt vorübergehend eine externe Ventrikeldrainage (EVD). Kommt es bei diesen Patienten zu einer FN Episode soll immer eine von diesem Device ausgehende Infektion differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. In einer retrospektiven Kohortenstudie aus dem Universitätsklinikum in Frankfurt (2004-2017) [49] wurden insgesamt 275 Kinder aufgenommen, von denen 94 eine Krebserkrankung hatten. Bei 71 Kindern bestand der Verdacht auf eine Device-assoziierte Infektion, am Ende wurden 51 MDI bei 38 Patienten ausgewertet. Zwölf dieser Patienten hatten eine Krebserkrankung. Die Inzidenz war bei diesen Patienten im Vergleich zu nicht-kideronkologischen Patienten allerdings nicht erhöht [12.7% (12/94) vs. 17.6% (26/148); $p = 0.3652$]. Erhöhte Raten fanden sich jedoch bei Kindern mit einem Lebensalter unter 13 Monaten. Die häufigsten Erreger waren Staphylokokken. Gemeinsam mit dem ABS Team und der Neurochirurgie sollte ein systematisches Vorgehen bei solchen Patienten festgelegt werden, wenn sie Fieber bekommen [38]. Bei Infektionen des ZNS, die mit solchen Devices assoziiert sind, soll das Fremdmaterial zeitnah entfernt werden und die Antibiotika sind in der Meningitis-Dosis zu dosieren [132].

Erregerspektrum der mikrobiologisch definierten Infektionen (MBI)

Das **Spektrum der in der Blutkultur nachgewiesenen Erreger** unterscheidet sich in der Breite und in Hinblick auf die am häufigsten nachgewiesenen Erregerspezies von ansonsten gesunden Kindern und Jugendlichen mit BSI [1,4,8,115,117,122,163,170]

Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) sind - bei Nachweis in mehr als einer Blutkultur² [51] - bei kideronkologischen Patienten relevante Krankheitserreger [121]. Ist nur ein Blutkulturset positiv, sollte erwogen werden, ob es sich um eine Kontamination handelt. Kontaminationen bedürfen keiner antibakteriellen Therapie. Ein erheblicher Anteil der KNS in diesem klinischen Kontext sind Methicillin-resistent (MRSE). Da nur selten bereits initial Glykopeptide eingesetzt werden, sollte eine vom CVAD ausgehende positive Blutkultur mit KNS bei wiederholter unabhängiger Beprobung weiterhin positiv sein.

Die am zweithäufigsten nachgewiesene grampositive Erregerspezies (v.a. bei Patienten mit AML, Mukositis und nach hoch-dosierter Cytarabin Behandlung) sind **vergrünende Streptokokken (STRV)** [34]. Dabei handelt es sich meistens um Translokationen von den durch die Chemotherapie angegriffenen Schleimhäuten (in der Surveillance sogenannte **MBI-LCBI**: Mucosal barrier injury-laboratory-confirmed bloodstream infections) [73].

STRV-Infektionen können bei kideronkologischen Patienten zu einer Sepsis mit Multiorganversagen (inkl. akutem Lungenversagen, ARDS) führen [4,112,147,148]. Der Anteil Penicillin-resistenter STRV scheint zuzunehmen [4]. Verschiedene **medikamentöse Strategien zur Prävention von STRV-BSI** werden kontrovers diskutiert [23,104,110,160] und sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Ein weiterer wichtiger grampositiver Erreger von BSI in der Kinderonkologie ist *S. aureus*. Das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung und das Vorhandensein eines CVAD erhöht das Risiko eines komplizierten Verlaufs bei einer *S. aureus* Bakteriämie (**SAB**) [131].

Unabhängig von der Methicillin-Resistenz soll der Nachweis von *S. aureus* in der BK als klinisches Alarmsignal bewertet werden [65]. SABs erfordern ein systematisches Vorgehen zur Vermeidung schwerwiegender Komplikationen (infektiologisches Konsil!) [55,191] inklusive von Kontroll-Blutkulturen nach 72 Stunden [28], der zeitnahen Entfernung von Fremdmaterialien (z.B. CVAD) [22], des Ausschlusses einer Endokarditis. Außerdem erfordern SAB eine längere Therapiedauer (mindestens 14 Tage) [22,28,32,76,118]. Bei invasiven Infektionen durch *S. aureus* sollte immer auch nach dem Virulenzfaktor Panton-Valentin-Leukozidin (PVL) gesucht werden und zwar unabhängig von der Methicillin-Resistenz [81].

Blutstrominfektionen durch *Enterococcus faecalis* und *E. faecium* sind oft Translokations-Bakteriämien (zu VRE siehe Abschnitt multiresistente Erreger, MRE) [183], sie können jedoch auch vom Gefäßkatheter ausgehen. Die meisten Bakteriämien durch Enterokokken treten als nosokomiale Infektionen bei Patienten mit Grunderkrankungen auf. Hinzu kommen Harnwegsinfektionen und postoperative Wundinfektionen [18]. *E. faecalis* ist fast immer Ampicillin sensibel, *E. faecium* nur noch sehr selten.

² Ist nur ein Blutkulturset positiv, sollte erwogen werden, dass es sich um eine Kontamination handeln kann. Ein erheblicher Anteil der KNS in diesem Umfeld sind Methicillin-resistent (MRSE)

Invasive Infektionen durch **Pneumokokken** kommen wahrscheinlich aufgrund des reduzierten Impfschutzes nach Chemotherapie auch während der Erhaltungstherapie der ALL häufiger vor, als bei ansonsten gesunden Kindern [119].

Bei den gramnegativen Erregern ist *E. coli* die am häufigsten in der Blutkultur nachgewiesene Erregerspezies, gefolgt von Klebsiellen und anderen Enterobacterales. *Enterobacter spp.* verfügen häufig über eine chromosomal-kodierte AmpC Betalaktamase, die unter Antibiotikaexposition aktiviert wird [172-175,177]. Daher sollen BSI durch *Enterobacter spp.* nicht mit einem Cephalosporin der Gruppe III behandelt werden, sondern mit Cefepim oder Meropenem.

P. aeruginosa wird in ca. 5% aller positiven Blutkulturen nachgewiesen und ist eine besonders pathogene Spezies, die in der empirischen Initialtherapie berücksichtigt werden muss [76,89,141] (Hauteffloreszenzen siehe Ecthyma gangraenosum) [130]. Andere Non-Fermenter (z.B. *S. maltophilia*, *Acinetobacter spp.*) sind seltener, aber aufgrund intrinsischer und erworbener Resistenzen gegen die Primärtherapie (z.B. AmpC Aktivierung, Carbapenemasen) mitunter schwierig zu behandeln [10-13,103,116].

S. maltophilia ist intrinsisch resistent gegen Meropenem. Eine systemische Infektion durch *S. maltophilia* wird (je nach Antibiotogramm) mit hoch-dosiertem Cotrimoxazol behandelt [172,200].

Polymikrobieller Bakteriämien (am häufigsten STRV plus *E. coli* oder KNS mit einer weiteren Erregerspezies) treten bei ca. 3% aller Patienten auf. In einer chilenischen Studie (6 Kliniken) hatten diese Patienten einen höheren Krankheitsschweregrad, wurden länger behandelt und zeigten eine höhere Mortalität an Tag 30 (13% vs. 1%, P = 0,003) [86].

Der Anteil **mikrobiologisch gesicherter Infektionen der Atemwege** steigt, wenn bei symptomatischen Patienten in den Wintermonaten eine gezielte PCR-basierte Erregerdiagnostik auf respiratorische Virusinfektionen erfolgt [33,60,152,181,182].

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine invasive Pilzinfektion (IFI) spielen opportunistische Pilze (v.a. *Aspergillus spp.*, aber auch Mukorales und weitere) eine wichtige Rolle bei den komplizierten AWI mit oder ohne Erregernachweis [59,66,102,105,107,109,114,129].

Unter den Erregern behandlungsbedürftiger gastrointestinaler Infektionen hat *Clostridioides difficile* bei kideronkologischen Patienten in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen [50,68,142,149-151,167,188,194]. Eine entsprechende Diagnostik und Therapie wird nur bei Patienten mit Symptomen durchgeführt (*C. difficile*-assoziierte Erkrankung, CDAD) und ausschließlich symptomatische Patienten werden behandelt. Vancomycin per os ist erste Wahl, auch Fidaxomycin ist inzwischen für Kinder mit häufigen Rezidiven zugelassen und als Suspension verfügbar [194]. Die KRINKO hat eine Empfehlung zur Prävention der CDAD herausgegeben, die auch pädiatrische Aspekte einschließt [97]. Kontrolluntersuchungen des Stuhls nach erfolgreicher Behandlung (Sistieren der Diarrhoe) sind nicht indiziert [188].

Abteilungsinterne Erreger- und Resistenzstatistik

Die **abteilungsinterne Erreger- und Resistenzstatistik (Blutkulturisolate)** ist ein essentieller Bestandteil der Infektionssurveillance nach § 23 IfSG [95,155].

Neben den Antibiotikaverbrauchsdaten [133] liefert die lokale Erreger- und Resistenzstatistik für klinische Antibiotic Stewardship (ABS) Programme essentielle Informationen für die Anpassung des empirischen Therapieregimes [83,84,99,168,186].

Ausgewählte Hinweise zur Bedeutung multiresistenter Infektionserreger

Das Vorkommen von Infektionserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (multiresistente Erreger, **MRE**) hat aus verschiedenen Perspektiven betrachtet eine erhebliche Bedeutung.

Individualmedizinisch erhöht v.a. bei den multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) eine aufgrund des Resistenzprofils der Erreger nicht angemessene (nicht ausreichend wirksame) empirische Antibiotikatherapie das Risiko schwerer Komplikationen (Notwendigkeit der Intensivtherapie, Infektions-assoziierte Letalität) [10-13,32,69,111,117,184].

Eingeschränkte Therapiemöglichkeiten bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern; (CRE/4MRGN) können den Ausgang der Therapie grundsätzlich negativ beeinflussen [29-31,37]. In einigen - bisher wenigen - Fällen, müssen in der gezielten Therapie Reserveantibiotika zum Einsatz kommen, für die bei Kindern noch keine Zulassung und nur limitierte Erfahrungen bestehen [32]. **Der Einsatz von Reserveantibiotika verschiebt und erhöht den Selektionsdruck** und erhöht das Risiko einer *Clostridioides difficile* Infektion (**CDI**) [68].

Des Weiteren ergeben sich auf der Station und in der Spezialambulanz oder Tagesklinik aus der Besiedlung oder Infektion mit bestimmten MRE zum Teil erhebliche **krankenhaushygienische (übertragungspräventive) Konsequenzen**. In enger Absprache mit der Krankenhaushygiene werden zusätzliche Präventionsmaßnahmen erforderlich, die über die Basishygiene hinausgehen und eine Übertragung der Erreger auf andere Patienten (und zum Teil auch auf das Personal) verhindern sollen. Solche Barriere-Maßnahmen können sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien auswirken.

Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) sind als Erreger von BSI sowie von Haut- und Weichteilinfektionen in GPOH Zentren nach wie vor selten, die Besiedlung mit MRSA erhöht das Risiko solcher Infektionen [32]. Ein gezieltes MRSA-Screening bei Patienten mit hohem Risiko wird empfohlen (siehe DGPI Handbuch und lokale SOPs der Krankenhaushygiene). Zusätzlich zu den allgemeinen Aspekten des Managements der SAB (siehe *S. aureus*) ergeben sich bei MRSA-Bakteriämien besondere Anforderungen in Hinblick auf

- die ausreichend hohe Dosierung und das Drug Monitoring der Vancomycin- oder Teicoplanin-Behandlung,
- auf krankenhaushygienische Interventionen [94] und den Versuch einer MRSA-Dekolonisierung der Patienten und ihrer engen Kontaktpersonen (leider bei kideronkologischen Patienten erfahrungsgemäß oft langfristig nicht erfolgreich) [53,54].

Ob die Methicillin-Resistenz bei adäquater Therapie ein unabhängiger Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf der BSI darstellt, ist umstritten [65,74,192]. Auf die besondere Bedeutung des Virulenzfaktors PVL wurde oben bereits hingewiesen [75,80,81].

Die meisten Patienten mit Nachweis von invasiven Infektionen durch **Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE, fast immer *E. faecium*)** sind vorab bereits mit bestimmten VRE-Klonen gastrointestinal besiedelt, die vor einer invasiven Infektion zusätzliche genetische Pathogenitätsmerkmale erwerben [35,62]. Ein generelles VRE-Screening wird nicht empfohlen, aber invasive VRE-Infektionen (z.B. BSI) erfordern die Hinzuziehung der Krankenhaushygiene zur gemeinsamen Festlegung infektionspräventiver Maßnahmen [96]. VRE besiedelte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für nachfolgende VRE-Infektionen [2], eine VRE-Übertragung von Patient-zu-Patient ist leicht möglich [2,98,183,195] und es gibt (im Unterschied zu MRSA) keine wirksame Methode der Dekolonisierung. Der Einfluss eines nicht ausreichend restringierten Einsatzes von Vancomycin auf die VRE-Prävalenz in der Kinderonkologie wird weiter kontrovers diskutiert [87]. Möglicherweise wird aufgrund des Selektionsvorteils eine vorbestehende VRE-Besiedlung häufiger nach einer Glykopeptid-Behandlung diagnostiziert. Die Therapie von VRE-Infektionen erfordert den Einsatz von Reserveantibiotika, wie Linezolid oder Daptomycin [176], wobei es wahrscheinlich in den meisten Fällen ausreicht, wenn diese erst in der gezielten Therapie zum Einsatz kommen [14].

Konzept der zeitnahen empirischen Antibiotikatherapie

Die standardisierte und ‚kompromisslose‘ Anwendung des **Konzeptes der zeitnahen empirischen Antibiotikatherapie unter stationärer Überwachung** hat die mit der FN-assoziierte Letalität bei kideronkologischen Patienten außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation auf weniger als 3% gesenkt. Nur durch die hohe und nachhaltige Qualität der medizinischen Versorgung nach einem gemeinsam definierten Standard unter Berücksichtigung der individualmedizinischen Aspekte des einzelnen Patienten kann diese niedrige Letalität erreicht werden. Die angemessene Diagnostik und Therapie von Fieber ohne Fokus bei kideronkologischen Patienten setzt eine **sorgfältige individuelle Risikoanalyse bei allen betroffenen Patienten** voraus.

Auf keinen Fall darf die gute Prognose der Grunderkrankung mit dem Risiko einer schweren, im Verlauf lebensbedrohlichen Infektion verwechselt werden. Dies gilt besonders für Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) und sehr gutem klinischen Ansprechen. Ein erheblicher Anteil der therapieassoziierten Todesfälle in der pädiatrischen Onkologie ist mit Infektionen assoziiert. Die klinische ‚Maskierung‘ von klinischen Infektionszeichen durch hoch-dosierte Steroide ist hier besonders zu berücksichtigen.

Kideronkologische Behandlungszentren sollen personell und strukturell-organisatorisch so aufgestellt und ausgestattet sein, dass sie jederzeit alle in diesem klinischen Kontext erforderlichen medizinischen Maßnahmen der Diagnostik und Therapie von Infektionen zeitgerecht anbieten können. Dies gilt in vollem Umfang auch dann, wenn die Patienten aus Platzgründen oder aufgrund einer Infektion mit besonders kontagiösen Erregern nicht auf der kideronkologischen Station, sondern auf einer anderen Station der Klinik behandelt werden müssen. Kideronkologische Zentren müssen die entsprechenden personellen und baulich-funktionellen Strukturen vorhalten und sind daher auf ein nachhaltiges, DRG-unabhängiges Finanzierungskonzept angewiesen.

Das **Konzept der zeitnahen empirischen Antibiotikatherapie unter stationärer Überwachung** nimmt aus Gründen des vorsorgenden Risikomanagements (Patientensicherheit) in Kauf, dass zurzeit auch einige Kinder und Jugendliche stationär überwacht und mit intravenösen Antibiotika behandelt werden, bei denen das Risiko schwerwiegender Komplikationen im Rahmen der Infektion niedrig ist [123,178,179]

Für einige kideronkologische Patienten (der genaue Anteil ist schwer zu benennen) kommt - neben der stationären Behandlung über mindestens 72h - ein Umsetzen auf ein orales Antibiotikum (z.B. nach 24-48 Stunden) [24,52] durchaus infrage. Bislang (Stand November 2023) gibt es jedoch für kideronkologische Patienten weiterhin **keine allgemein akzeptierten und in multizentrischen Studien ausreichend validierten Niedrigrisiko-(low risk) Kriterien**, mit deren Hilfe diese Patienten schon zu Beginn der ABT (der FN) identifiziert werden können [46,52,70-72,101]. Auch wenn lokal Low-Risk-Kriterien zum Einsatz kommen, gelten sie aufgrund zusätzlich eingezogener Sicherheitslinien nur für einen kleinen Teil aller Patienten [157]. Ein wichtiger Schritt nach vorn in diesem Feld ist Mathilde Delebarre und ihrer Arbeitsgruppe in den letzten Jahren gelungen [43-46]. Durch eine exzellente Kooperation von insgesamt 23 französischen Behandlungszentren konnten zwei Niedrig-Risiko Gruppen (Leukämie vs. solider Tumor) erarbeitet und validiert werden, die nach Einschätzung der GPOH/DGPI Expertengruppe auch in GPOH Zentren prospektiver evaluiert werden sollten [45].

Ambulante intravenöse ABT (APAT) im häuslichen Umfeld

Wenn entsprechende Ressourcen in Form eines pädiatrischen APAT Programms etabliert sind, kann ein Teil der Patienten mit FN zuhause behandelt werden. Dazu benötigt es ein spezielles Team aus Ärzten, Pflegenden und Apothekern, wie Studien der Kinderonkologien in Melbourne oder in Lyon zeigen [67,145]. Bisher ist in den meisten GPOH Zentren aufgrund fehlender Ressourcen (insbesondere aufgrund des Mangels an ausreichend qualifiziertem und in der Kinderonkologie erfahrenerm Pflegefachpersonal) eine Versorgung von Patienten mit FN im ambulanten Bereich nicht realisierbar. Perspektivisch können solche Konzepte die Vorhaltung stationärer Ressourcen nicht vollständig ersetzen. Zurzeit wird eine eigene AWMF-Leitlinie zur ambulanten parenteralen Antibiotikatherapie (APAT) entwickelt, an deren Erstellung auch Experten der DGPI/GPOH beteiligt sind. Die ambulante Behandlung der FN überträgt die Verantwortung für die Überwachung der Patienten in erheblichem Umfang auf deren Angehörige, was je nach psychosozialer Umgebung nicht immer möglich ist [124,125].

Die meisten Familien, denen diese Option angeboten wird, favorisieren die Behandlung zuhause, kommen jedoch unterschiedlich gut mit der damit verbundenen „medizinischen Verantwortung“ zurecht [146]. Für viele Eltern ist die Sicherheit ihres Kindes mit FN in stationärer Überwachung vorrangig gegenüber dem verständlichen Wunsch, möglichst viel zuhause zu sein und gegenüber den zusätzlichen Belastungen, die sich aus dem stationären Aufenthalt ergeben. Eine Mindestbehandlungsdauer der FN von 48 – 72h kommt dem bereits entgegen. Zukünftige Studien sollen bereits in der Konzeption (Planung) die Erfahrungen und Präferenzen von Patienten und Eltern stärker einbeziehen [124,126,127,140].

Evaluationen der klinischen Praxis und der Leitlinien Adhärenz

Obwohl ein prinzipieller Konsens über das Gesamtkonzept besteht, gibt es zwischen den GPOH Zentren erhebliche Unterschiede im FN Management [153]. Patienten mit den gleichen Voraussetzungen (Grunderkrankung, Therapieprotokoll, Lebensalter, zu erwartende Dauer der Granulozytopenie usw.) erhalten je nach Zentrum verschiedene Antibiotika (-kombinationen) in unterschiedlichen Dosierungen und Verabreichungsschemata über einen unterschiedlich langen stationären Behandlungszeitraum. Zum Teil werden Patienten mit FN anschließend ambulant mit oralen Antibiotika weiter therapiert, auch wenn kein Erreger und kein klinischer Fokus der Infektion gefunden wurde. Einige Zentren orientieren sich auch bei stabilen, entfieberten Patienten mit niedrigem Risiko für eine schwerwiegende Infektion bei der ABT-Therapiedauer strikt an der Erholung der Granulozytenzahl oder dem Verlauf des C-reaktiven Proteins, andere tun dies nicht. Für unvoreingenommene Beobachter ist schwer zu verstehen, warum GPOH Behandlungszentren, die seit Jahrzehnten mit herausragender Disziplin und herausragendem Erfolg gemeinsam Therapieoptimierungsstudien realisieren, in diesem sehr wichtigen Bereich der Supportivtherapie so unterschiedlich vorgehen.

Im Rahmen einer Punktprävalenzstudie mit zusätzlichem Einsatz von externen Expertenpanels [136,137] wurden die internen SOPs der 29 teilnehmenden GPOH Zentren zum Vorgehen bei FN einer kritischen Durchsicht unterzogen. Dabei wurde deutlich, dass die Qualität und der Informationsgehalt der lokalen SOPs zum Vorgehen bei FN sehr unterschiedlich ausfällt. Durchaus häufig waren die in den lokalen SOPs hinterlegten Informationen nicht mit den Vorgaben der AWMF-Leitlinie 048/14 kongruent. In einigen lokalen SOPs fehlten wichtige Informationen, die für ein Leitlinien-konformes Vorgehen im klinischen Alltag (v.a. auch im Notdienst) essentiell sind, wie z.B. klinische Entscheidungsalgorithmen (wer benötigt eine initiale Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid, wer benötigt ab wann Glykopeptide, wer benötigt ab wann eine antimykotische Therapie), es gab nur selten Stopp-Regeln für die Kombinationstherapie, jedoch gravierende Abweichungen, z.B. in Hinblick auf die Standarddosierung der ABT und das Therapeutische Drug Monitoring (TDM von Aminoglykosiden, Vancomycin) [169]. **Die hier vorliegende aktualisierte Version der AWMF 048/14 stellt umfassendere Informationen in Form von Kernsätzen und Tabellen bereit, die zur Entwicklung lokaler SOPs genutzt werden können.**

In der bereits erwähnten Punktprävalenzstudie [136,137] wurde die ABT zusätzlich durch unabhängige Expertenpanels im Einzelfall beurteilt (143 Fälle, 278 Antiinfektiva). In 34% der Behandlungsfälle war die ABT nicht angemessen nach interner Leitlinie und in 48% nicht angemessen nach AWMF 048/14. Demnach ist sowohl auf der Ebene der abteilungsinternen SOPs, als auch in der klinischen Praxis des FN-Managements 5 Jahre nach dem ersten Erscheinen der Leitlinie AWMF 048/14 ein erhebliches Verbesserungspotenzial erkennbar.

Antibiotikaverbrauch und Antibiotic Stewardship (ABS)

Kinderonkologische Abteilungen sind in erheblichem Ausmaß am Antibiotikaverbrauch in Kinderkliniken beteiligt [78,79,85,133]. Dies gilt insbesondere für Reserveantibiotika (z.B. Cephalosporine der Gruppe III und IV, Glykopeptide und Carbapeneme) und Antibiotika mit begrenzter oder fehlender Zulassung in der Pädiatrie (z.B. Fluorchinolone) [27,57,88,90,91,128,138,143,171].

Das Argument, es handle sich doch prinzipiell um hochgradig gefährdete immunsupprimierte Patienten, darf einem rationalen und Leitlinien-konformen Umgang mit Antibiotika (und anderen Antiinfektiva) nicht im Wege stehen [47,64,83,84,186,187].

Die KRINKO hat in ihrer 2020 aktualisierten Empfehlung „Anforderungen an die Infektionsprävention bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“ gemeinsam mit der Kommission Antibiotika Resistenz und Therapie (ART) beim Robert Koch-Institut empfohlen

„...dass die in der AWMF kooperierenden medizinischen Fachgesellschaften die bestehenden Leitlinien für Antimicrobial Stewardship für die verschiedenen klinischen Bereiche, in denen Patienten mit Immunsuppression behandelt werden, schrittweise weiterentwickeln und im Detail ausformulieren, so dass die Besonderheiten in dieser Patientenpopulation angemessene Berücksichtigung finden“.

Dabei bestehe es, so weiter die Herausforderung darin: *“... möglichst konkrete Ansatzpunkte für ABS und AFS [Antifungal Stewardship] zu identifizieren (siehe Informative Zusammenstellung 2 im Anhang dieser KRINKO Empfehlung) und ABS/AFS Konzepte nachhaltig in der klinischen Praxis zu implementieren.“* [93]

Die Expertengruppe der GPOH / DGPI / DGKI hat sich bei der Überarbeitung und Aktualisierung der Leitlinie AWMF 048/14 zum Ziel gemacht, diese Hinweise explizit zu berücksichtigen [93]. Zum Antibiotic Stewardship gehört auch, verfügbare Antibiotika möglichst intelligent einzusetzen. Unter anderem bedeutet dies, durch den Verabreichungsmodus die bekannten Zusammenhänge zwischen der Pharmakokinetik und der Pharmakodynamik zu berücksichtigen. Beispiele hierfür sind die tgl. Einmalgabe von Aminoglykosiden, die verlängerte Infusionsdauer bei den Betalaktam-Antibiotika und die am Talspiegel ausgerichtete Dosierung von Vancomycin (und Teicoplanin; siehe Tabellen) [36,40,77,134,180,185,197,198].

Mortalität bei kideronkologischen Patienten mit BSI

Willis et al. [192] untersuchten in einer US-amerikanischen monozentrischen Studie die mit BSI assoziierte Mortalität bei kideronkologischen Patienten in einem 9-jährigen Beobachtungszeitraum. In diese Studie wurden allerdings auch Patienten nach Stammzelltransplantation eingeschlossen. 24% aller 952 Patienten entwickelten mind. eine BSI (insgesamt 367 Ereignisse, 5% aller Aufnahmen). Die Mortalität der Patienten mit BSI während des stationären Aufenthaltes lag insgesamt bei 6,5% (vs. 0,7% der Patienten ohne ein solches Ereignis). Unabhängige Risikofaktoren für eine BSI waren jüngeres Alter, Diagnose einer HLH oder einer AML und Z.n. SCT.

In einer in Deutschland und der Schweiz durchgeführten Surveillance-Studie waren AML und Leukämie rezidive unabhängige Risikofaktoren für eine BSI [8]. Unter den 179 BSI waren 70% Bakteriämien, in 27% bestand eine Sepsis mit oder ohne Organdysfunktion. In 57 %, trat die BSI bei stationären Patienten auf und lediglich 59% der Patienten hatten am Tag der Diagnose (des Fieberbeginns) eine Granulozytopenie. In dieser Studie lag die Letalität bei 1,8% (bei diesen Patienten war nach Einschätzung der behandelnden Ärzte der Tod ursächlich mit der Infektion verbunden).

Hinweise zur Etablierung einer frühen Triage (Sepsis-Screening Werkzeug) und eines Sepsisbündels

Ein Zugewinn an Therapiesicherheit durch die frühe stationäre Aufnahme und Therapie umfasst auch Patienten mit einer mikrobiologisch gesicherten BSI (positive Blutkultur) oder einer Sepsis mit Organdysfunktion bzw. einem septischen Schock [189,190].

Allerdings zeigen aktuelle monozentrische Daten zum Verlauf von 140 kideronkologischen Patienten, die wegen einer kritischen Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes auf die Intensivstation verlegt werden mussten (188 Ereignisse in 10 Jahren, 2003-2014) [15] eine hohe Morbidität und Mortalität. Infektionen waren in 87 Fällen (46%) der Grund für die akute Verschlechterung: n=51 (27%), mit Sepsis und n=38 (20%) mit Pneumonie. Ausschlaggebend für die Prognose war der Remissionsstatus der Grunderkrankung (22% der Todesfälle auf Intensivstation traten bei Patienten mit Progress der Grunderkrankung auf) und die Anzahl der im Verlauf versagenden Organe.

Solche Daten sind - gerade aufgrund des unverzichtbaren Beitrags der pädiatrischen Intensivmedizin - ein Weckruf, Patienten mit Sepsis mit Organdysfunktion bzw. einem septischen Schock oder schwerwiegender Infektion der tieferen Atemwege frühzeitig von Patienten mit FN zu unterscheiden und zeitnah einer Intensivtherapie zuzuführen [58]. Dies bezieht sich nicht nur auf Patienten, die aus der ambulanten Versorgung heraus vorgestellt werden, sondern auch auf Patienten, die zuvor bereits stationär behandelt wurden. Die GPOH/DGPI Arbeitsgruppe hat sich mit diesem Thema in einem eigenen Beitrag dezidiert befasst, auf den an dieser Stelle verwiesen wird [166].

Aspekte der Lebensqualität

Bei der Behandlung von kideronkologischen Patienten mit FN muss zu jeder Zeit die Sicherheit der Patienten gewährleistet sein. Dies erfordert nach Auffassung der Arbeitsgruppe zumindest initial (in den ersten 24-48h) eine stationäre Aufnahme. Unter sorgfältiger individualmedizinischer Abwägung ist zur Verbesserung der Lebensqualität im Verlauf so früh wie möglich (siehe Details dieser Empfehlung) eine Beendigung oder eine ambulante Fortsetzung der Therapie anzustreben, wenn die Umstände im Einzelfall dies zulassen [123-127,178,179]. Die Therapie der FN bedeutet für die Patienten und ihre Familien eine zusätzliche Belastung, die unterschiedlich gut überwunden und verarbeitet wird. Die psychosoziale Unterstützung nach der AWMF S3-Leitlinie [144] ist auch in Bezug auf dieses Themenfeld auf die Belange der einzelnen Familien abzustimmen [42].

Literatur

1. Agyeman P, Aebi C, Hirt A et al. Predicting Bacteremia in Children With Cancer and Fever in Chemotherapy-induced Neutropenia: Results of the Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 114-119
2. Akturk H, Sutcu M, Somer A et al. Results of Four-Year Rectal Vancomycin-Resistant Enterococci Surveillance in a Pediatric Hematology-Oncology Ward: From Colonization to Infection. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology* 2016; 33: 244-247
3. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA et al. Association Between Depth of Neutropenia and Clinical Outcomes in Febrile Pediatric Cancer and/or Patients Undergoing Hematopoietic Stem-cell Transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 628-633
4. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA et al. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 42: e445-e451
5. Ali BA, Hirmas N, Tamim H et al. Approach to Non-Neutropenic Fever in Pediatric Oncology Patients-A Single Institution Study. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 2167-2171
6. Aliano D, Thomson R. The Epidemiology of Extrapulmonary Non-tuberculous Mycobacterial Infection in a Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 671-677
7. Allaway Z, Phillips RS, Thursky KA et al. Nonneutropenic fever in children with cancer: A scoping review of management and outcome. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27634
8. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres- leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 675-686
9. Ammann RA, Teuffel O, Agyeman P et al. The influence of different fever definitions on the rate of fever in neutropenia diagnosed in children with cancer. *PLoS One* 2015; 10: e0117528
10. Averbuch D, Avaky C, Harit M et al. Non-fermentative Gram-negative rods bacteremia in children with cancer: a 14-year single-center experience. *Infection* 2017; 45: 327-334
11. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 2013; 98: 1836-1847
12. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98: 1826-1835
13. Averbuch D, Tridello G, Hoek J et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1819-1828
14. 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.
15. Barking C, Masjosthusmann K, Rellensmann G et al. Treatment of Children With Cancer and/or Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Intensive Care Unit: Experience at a Large European Pediatric Cancer Center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020; 42: e583-e588.
16. Bartholomew F, Aftandilian C, Andrews J et al. Evaluation of febrile, nonneutropenic pediatric oncology patients with central venous catheters who are not given empiric antibiotics. *J Pediatr* 2015; 166: 157-162

17. 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
18. Bizot E, Truong J, Mariani-Kurkdjian P et al. Pediatric Enterococcal Bacteremia: A 12-Year Retrospective Study in a French Pediatric Center. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: e346-e350
19. Bochennek K, Hogardt M, Lehrnbecher T. Immune signatures, testing, and management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Expert review of clinical immunology* 2023; online first: 1-11
20. Bochennek K, Luckowitsch M, Lehrnbecher T. Recent advances and future directions in the management of the immunocompromised host. *Semin Oncol* 2020; 47: 40-47.
21. Bochennek K, Simon A, Laws HJ et al. Fieber während der Granulozytopenie bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2021; 169: 443-450
22. Boussamet L, Launay E, Thomas E et al. Should central venous catheters be rapidly removed to treat Staphylococcus aureus related-catheter bloodstream infection (CR-BSI) in neonates and children? An 8-year period (2010-2017) retrospective analysis in a French University Hospital. *J Hosp Infect* 2019; 103: 97-100
23. Boztug H, Muhlegger N, Potschger U et al. Antibiotic prophylaxis with teicoplanin on alternate days reduces rate of viridans sepsis and febrile neutropenia in pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2017; 96: 99-106
24. Brack E, Bodmer N, Simon A et al. First-day step-down to oral outpatient treatment versus continued standard treatment in children with cancer and low-risk fever in neutropenia. A randomized controlled trial within the multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 423-430
25. Brack E, Wagner S, Stutz-Grunder E et al. Temperatures, diagnostics and treatment in pediatric cancer patients with fever in neutropenia, NCT01683370. *Scientific data* 2020; 7: 156
26. Bundy DG, Gaur AH, Billett AL et al. Preventing CLABSIs among pediatric hematology/oncology inpatients: national collaborative results. *Pediatrics* 2014; 134: e1678-1685
27. Calitri C, Ruberto E, Castagnola E. Antibiotic prophylaxis in neutropenic children with acute leukemia: Do the presently available data really support this practice? *Eur J Haematol* 2018; 101: 721-727
28. Cardenas-Comfort C, Kaplan SL, Vallejo JG et al. Follow-up Blood Cultures in Children With Staphylococcus aureus Bacteremia. *Pediatrics* 2020; 146:
29. Caselli D, Cesaro S, Fagioli F et al. Incidence of colonization and bloodstream infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children receiving antineoplastic chemotherapy in Italy. *Infectious diseases (London, England)* 2016; 48: 152-155
30. Caselli D, Cesaro S, Ziino O et al. Multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2010; 95: 1612-1615
31. Caselli D, Colombini A, Zama D et al. BACTEREMIA BY CARBAPENEMASE PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE CAN BE REDUCED BY MEASURES OF HOSPITAL INFECTION CONTROL. Preprint 2020; <https://authorea.com/users/332680/articles/459090-bacteremia-by-carbapenemase-producing-enterobacteriaceae-can-be-reduced-by-measures-of-hospital-infection-control?commit=af50ded383fac6cdf5de6390eb218e9429335db>:
32. Castagnola E, Bagnasco F, Mesini A et al. Antibiotic Resistant Bloodstream Infections in Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplant: Factors Associated with Development of Resistance, Intensive Care Admission and Mortality. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2021; 10:
33. 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

34. Chen S, Liu S, Yuan X et al. Etiology, drug sensitivity profiles and clinical outcome of bloodstream infections: A retrospective study of 784 pediatric patients with hematological and neoplastic diseases. *Pediatr Hematol Oncol* 2019; 36: 482-493
35. Chilambi GS, Nordstrom HR, Evans DR et al. Evolution of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* during colonization and infection in immunocompromised pediatric patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 11703-11714
36. Cies JJ, Shankar V, Schlichting C et al. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill young children. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 168-173
37. Ciofi Degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M et al. An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 494
38. Cleave B, Cartmill M, Soo SS et al. Fever in a child with cerebrospinal fluid access device or shunt: a pragmatic approach to management. *Arch Dis Child* 2017; 102: 366-370
39. Cohen N, Rosenberg T, Rimon A et al. Early removal of a permanent catheter during the acute management of the unstable pediatric hemato-oncology patient with suspected catheter-related bloodstream infection: a multi-disciplinary survey and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2023; 182: 795-802
40. 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:
41. Cross SJ, Patel JR, Wolf J. Diagnosis and Management of Typhlitis and Neutropenic Enterocolitis in Children with Cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: e326-e328
42. Crothers A, Haeusler GM, Slavin MA et al. Examining health-related quality of life in pediatric cancer patients with febrile neutropenia: Factors predicting poor recovery in children and their parents. *EClinicalMedicine* 2021; 40: 101095
43. Delebarre M, Dessein R, Lagrée M et al. Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor. *J Infect* 2019; 79: 95-100
44. Delebarre M, Garnier N, Macher E et al. Which Variables Are Useful for Predicting Severe Infection in Children With Febrile Neutropenia? *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37: e468-474
45. Delebarre M, Gonzales F, Behal H et al. Decision-tree derivation and external validation of a new clinical decision rule (DISCERN-FN) to predict the risk of severe infection during febrile neutropenia in children treated for cancer. *The Lancet Child & adolescent health* 2022; 6: 260-268
46. Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A et al. Risk-stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology-oncology patients: Results of a French nationwide survey. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 2167-2172
47. 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
48. Devrim I, Oruc Y, Demirag B et al. Central line bundle for prevention of central line-associated bloodstream infection for totally implantable venous access devices (ports) in pediatric cancer patients. *J Vasc Access* 2018; 19: 358-365
49. 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
50. Diorio C, Robinson PD, Ammann RA et al. Guideline for the Management of *Clostridium Difficile* Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3162-3171
51. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a Discussion of Methods for Addressing the Problem. *Clin Microbiol Rev* 2019; 33:

52. Dommett 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
53. Dresbach T, Müller A, Simon A. Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* - Prävention und Kontrolle. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 163: 437-447
54. Dresbach T, Simon A, Müller A. MRSA-Dekolonisationsbehandlung bei Kindern. *Kinderärztliche Praxis* 2018; 89: 336-344
55. Duguid RC, Al Reesi M, Bartlett AW et al. Impact of Infectious Diseases Consultation on Management and Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10: 569-575
56. Esbenshade AJ, Zhao Z, Baird A et al. Prospective Implementation of a Risk Prediction Model for Bloodstream Infection Safely Reduces Antibiotic Usage in Febrile Pediatric Cancer Patients Without Severe Neutropenia. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3150-3160
57. Faghihi T, Tekmehdash LY, Radfar M et al. Ciprofloxacin Use in Hospitalized Children: Approved or Off-label? *Journal of research in pharmacy practice* 2017; 6: 193-198
58. Fausser JL, Tavenard A, Rialland F et al. Should We Pay Attention to the Delay Before Admission to a Pediatric Intensive Care Unit for Children With Cancer? Impact on 1-Month Mortality. A Report From the French Children's Oncology Study Group, GOCE. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39: e244-e248
59. 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
60. 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
61. Furtwangler R, Laux C, Graf N et al. Impact of a modified Broviac maintenance care bundle on bloodstream infections in paediatric cancer patients. *GMS hygiene and infection control* 2015; 10: Doc15
62. Gao W, Howden BP, Stinear TP. Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen. *Curr Opin Microbiol* 2018; 41: 76-82
63. Gesellschaft für Virologie (GfV e.V.), Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV e.V.). S2k-Leitlinie Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie. <https://www.awmforg/leitlinien/detail/II/093-002html> 2019; AWMF Registernummer 093-002:
64. 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
65. Gordon O, Cohen MJ, Gross I et al. *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children: Antibiotic Resistance and Mortality. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 459-463
66. 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
67. Haeusler GM, Gaynor L, Teh B et al. Home-based care of low-risk febrile neutropenia in children-an implementation study in a tertiary paediatric hospital. *Support Care Cancer* 2020; online first:
68. Haeusler GM, Lehrnbecher T, Agyeman PKA et al. *Clostridioides difficile* infection in paediatric patients with cancer and haematopoietic stem cell transplant recipients. *Eur J Cancer* 2022; 171: 1-9
69. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ et al. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients--risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 723-726

70. Haeusler GM, Phillips R, Slavin MA et al. Re-evaluating and recalibrating predictors of bacterial infection in children with cancer and febrile neutropenia. *EClinicalMedicine* 2020; 23: 100394
71. Haeusler GM, Thursky KA, Mechinaud F et al. Predicting Infectious Complications in Children with Cancer: an external validation study. *Br J Cancer* 2017; 117: 171-178
72. Haeusler GM, Thursky KA, Slavin MA et al. External Validation of Six Pediatric Fever and Neutropenia Clinical Decision Rules. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 329-335
73. Hakim H, Billett AL, Xu J et al. Mucosal barrier injury-associated bloodstream infections in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67: e28234
74. Hamdy RF, Dona D, Jacobs MB et al. Risk Factors for Complications in Children with Staphylococcus aureus Bacteremia. *J Pediatr* 2019; 208: 214-220.e212
75. Hanitsch LG, Krüger R, Hoppe PA et al. Outpatient decolonization after recurrent skin infection with Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing *S. aureus*-The importance of treatment repetition. *PLoS One* 2020; 15: e0231772
76. Hecht SM, Ardura MI, Yildiz VO et al. Central Venous Catheter Management in High-risk Children With Bloodstream Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 17-22
77. Herberger S, Oberkircher N, Wenzel GI et al. [Prospektives Audit des Gentamicin Drug Monitorings in einem Kinderkrebszentrum]. *Klin Padiatr* 2021; 233: 123-126
78. Hersh AL, Beekmann SE, Polgreen PM et al. Antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 1211-1217
79. Hersh AL, Gerber JS, Hicks LA et al. Lessons Learned in Antibiotic Stewardship: Fluoroquinolone Use in Pediatrics. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2015; 4: 57-59
80. Hoppe PA, Hanitsch LG, Leistner R et al. Periorbital infections and conjunctivitis due to Panton-Valentine Leukocidin (PVL) positive Staphylococcus aureus in children. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 371
81. Hoppe PA, Holzhauser S, Lala B et al. Severe infections of Panton-Valentine leukocidin positive Staphylococcus aureus in children. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e17185
82. Hord JD, Lawlor J, Werner E et al. Central Line Associated Blood Stream Infections in Pediatric Hematology/Oncology Patients With Different Types of Central Lines. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1603-1607
83. 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
84. 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
85. Huebner J, Rack-Hoch AL, Pecar A et al. [Pilot project of a pediatric antibiotic stewardship initiative at the Hauner children's hospital]. *Klin Padiatr* 2013; 225: 223-229
86. Ibáñez C, Torres JP, De La Maza V et al. Clinical Outcome in Children With Cancer With Two or More Microorganisms Isolated From Blood Cultures During Episodes of Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2023; 42: 47-51
87. Karandikar MV, Milliren CE, Zaboulian R et al. Limiting Vancomycin Exposure in Pediatric Oncology Patients With Febrile Neutropenia May Be Associated With Decreased Vancomycin-Resistant Enterococcus Incidence. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9: 428-436
88. Karol SE, Sun Y, Tang L et al. Fluoroquinolone prophylaxis does not increase risk of neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer medicine* 2020; 9: 6550-6555
89. Kim HS, Park BK, Kim SK et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 500

90. Kim Y, Park GW, Kim S et al. Fluoroquinolone and no risk of Achilles-tendinopathy in childhood pneumonia under eight years of age-a nationwide retrospective cohort. *J Thorac Dis* 2021; 13: 3399-3408
91. Klein K, Hasle H, Abrahamsson J et al. Differences in infection prophylaxis measures between paediatric acute myeloid leukaemia study groups within the international Berlin-Frankfurt-Munster (I-BFM) study group. *Br J Haematol* 2018, DOI: 10.1111/bjh.15499:
92. Koenig C, Bodmer N, Agyeman PKA et al. 39·0°C versus 38·5°C ear temperature as fever limit in children with neutropenia undergoing chemotherapy for cancer: a multicentre, cluster-randomised, multiple-crossover, non-inferiority trial. *The Lancet Child & adolescent health* 2020; 4: 495-502
93. 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
94. 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
95. 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
96. 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
97. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut. Hygienemaßnahmen bei *Clostridioides difficile*-Infektion (CDI) Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2019; 62: 906–923
98. Kosack A, Riedel E, Kiehn TE et al. Vancomycin-resistant enterococcus in pediatric oncology patients: An analysis of potential consequences of colonization and infection. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 300-302
99. Kreitmeyr K, von Both U, Pecar A et al. Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection* 2017; 45: 493-504
100. Krenn T, Fleischhack G, Moser O et al. Bloodstream infections in paediatric cancer patients. Prospective comparative study in 2 university hospitals. *Klin Padiatr* 2011; 223: 335-340
101. Lavieri L, Koenig C, Bodmer N et al. Predicting fever in neutropenia with safety-relevant events in children undergoing chemotherapy for cancer: The prospective multicenter SPOG 2015 FN Definition Study. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68: :e29253
102. Lehrnbecher T. Antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing therapy for cancer: drugs and dosing. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 523-531
103. 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
104. 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

105. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B et al. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *J Clin Oncol* 2020; 38: Jco2000158
106. 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.
107. 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
108. 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
109. 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
110. 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
111. Levene I, Castagnola E, Haeusler GM. Antibiotic-resistant Gram-negative Blood Stream Infections in Children With Cancer: A Review of Epidemiology, Risk Factors, and Outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 495-498
112. Lewis V, Yanofsky R, Mitchell D et al. Predictors and Outcomes of Viridans Group Streptococcal Infections in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: From the Canadian Infections in AML Research Group. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 126-129
113. Linder LA, Gerdy C, Abouzelof R et al. Using Practice-Based Evidence to Improve Supportive Care Practices to Reduce Central Line-Associated Bloodstream Infections in a Pediatric Oncology Unit. *J Pediatr Oncol Nurs* 2017; 34: 185-195
114. 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)
115. Maarbjerg SF, Kiefer LV, Albertsen BK et al. Bloodstream Infections in Children With Cancer: Pathogen Distribution and Antimicrobial Susceptibility Patterns Over a 10-Year Period. *J Pediatr Hematol Oncol* 2022; 44: e160-e167
116. 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
117. Mattei D, Baretta V, Mazzariol A et al. Characteristics and Outcomes of Bloodstream Infections in a Tertiary-Care Pediatric Hematology-Oncology Unit: A 10-Year Study. *Journal of clinical medicine* 2022; 11:
118. McMullan BJ, Campbell AJ, Blyth CC et al. Clinical Management of Staphylococcus aureus Bacteremia in Neonates, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 2020; 146:
119. Meisel R, Toschke AM, Heiligensetzer C et al. Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 137: 457-460
120. Meoli A, Deolmi M, Iannarella R et al. Non-Tuberculous Mycobacterial Diseases in Children. *Pathogens (Basel, Switzerland)* 2020; 9:
121. Michels R, Last K, Becker SL et al. Update on Coagulase-Negative Staphylococci-What the Clinician Should Know. *Microorganisms* 2021; 9:
122. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2417-2426

123. Morgan JE, Cleminson J, Atkin K et al. Systematic review of reduced therapy regimens for children with low risk febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2016; 24: 2651-2660
124. Morgan JE, Cleminson J, Stewart LA et al. Meta-ethnography of experiences of early discharge, with a focus on paediatric febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2018; 26: 1039-1050
125. 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
126. 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
127. 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
128. Morley C, Carvalho de Almeida C, Moloney S et al. Ciprofloxacin-associated Peripheral Neuropathy in a Child: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: 121-122
129. 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
130. Muggeo P, Zama D, Decembrino N et al. Ecthyma Gangrenosum in Children With Cancer: Diagnosis at a Glance: A Retrospective Study From the Infection Working Group of Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41: 238-242
131. 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
132. 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:
133. 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
134. Orr H, Trone D, Elder J et al. Assessment of Initial Vancomycin Dosing in Pediatric Oncology Patients. *Children (Basel, Switzerland)* 2017; 4:
135. Pana ZD, Seidel D, Skiada A et al. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 667
136. Papan C, Reifenrath K, Last K et al. Antimicrobial use in pediatric oncology and hematology in Germany and Austria, 2020/2021: a cross-sectional, multi-center point-prevalence study with a multi-step qualitative adjudication process *Lancet Regional Health - Europe* 2023; accepted for publication:
137. Papan C, Reifenrath K, Last K et al. Antimicrobial Use in Pediatric Oncology and Hematology: Protocol for a Multicenter Point-Prevalence Study With Qualitative Expert Panel Assessment. *JMIR Res Protoc* 2022; 11: e35774
138. Patel K, Goldman JL. Safety Concerns Surrounding Quinolone Use in Children. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 1060-1075
139. Patel PA, DeGroot NP, Jackson K et al. Infectious events in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia/lymphoma undergoing evaluation for fever without severe neutropenia. *Cancer* 2022; online first:
140. Phillips B, Depani S, Morgan J. What do families want to improve in the management of paediatric febrile neutropenia during anti-cancer treatment? Report of a patient/public involvement group. *BMJ paediatrics open* 2019; 3: e000398

141. Pilmis B, Alby-Laurent F, Fasola ML et al. Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections in children: a 9-year retrospective study. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 1247-1254
142. Price V, Portwine C, Zelcer S et al. Clostridium difficile infection in pediatric acute myeloid leukemia: from the Canadian Infections in Acute Myeloid Leukemia Research Group. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 610-613
143. Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 341-346
144. PSYCHOSOZIALE ARBEITSGEMEINSCHAFT IN DER PÄDIATRISCHEN ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (PSAPOH) AG in der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), Schröder H, Lilienthal S et al. S3 Leitlinie Psychosoziale Versorgung in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. file:///D:/Ablage/01112023/025-002I_S3_Psychosoziale-Versorgung-Paediatische-Onkologie-Haematologie_2020-02pdf 2019; AWMF- Leitlinie Register Nr. 025/002:
145. Raimbault SC, Domenech C, Fuhrmann C et al. Central-line-associated bloodstream infections in a pediatric oncology and hematology hospital at home program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022; online first: 1-6
146. Roug LI, Jarden M, Wahlberg A et al. Ambiguous Expectations of Parent Caregiving for the Child and Adolescent With Cancer at the Hospital and at Home-An Ethnographic Study. *Journal of pediatric hematology/oncology nursing* 2023; 40: 100-110
147. Ruhayel SD, Foley DA, Hamilton K et al. Viridans Group Streptococci in Pediatric Leukemia and Stem Cell Transplant: Review of a Risk-stratified Guideline for Empiric Vancomycin in Febrile Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40: 832-834
148. Sabet K, Panigrahi A, Chung J et al. Pediatric AML patients with acute-onset cardiomyopathy in the setting of Streptococcus viridans bacteremia after anthracyclines. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69: e29450
149. Sammons JS, Localio R, Xiao R et al. Clostridium difficile infection is associated with increased risk of death and prolonged hospitalization in children. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1-8
150. Sammons JS, Toltzis P. Recent trends in the epidemiology and treatment of C. difficile infection in children. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 116-121
151. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. Clostridium difficile Infection in children. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 567-573
152. 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
153. 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
154. Schöning S, Barnbrock A, Bochennek K et al. Infections during Non-Neutropenic Episodes in Pediatric Cancer Patients—Results from a Prospective Study in Two Major Large European Cancer Centers. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2022; 11: <https://www.mdpi.com/2079-6382/2011/2077/2900>
155. Schweickert B, Kern WV, de With K et al. [Surveillance of antibiotic consumption : clarification of the "definition of data on the nature and extent of antibiotic consumption in hospitals according to section sign 23 paragraph 4 sentence 2 of the IfSG"]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 903-912
156. Scott HF, Kempe A, Deakye Davies SJ et al. Managing Diagnostic Uncertainty in Pediatric Sepsis Quality Improvement with a Two-Tiered Approach. *Pediatr Qual Saf* 2020; 5: e244
157. Seneviratne N, Yeomanson D, Phillips R. Short-course antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropaenia: retrospective cohort study. *Arch Dis Child* 2020; 105: 881-885
158. Shafey A, Ethier MC, Traubici J et al. Incidence, risk factors, and outcomes of enteritis, typhlitis, and colitis in children with acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: 514-517

159. Sharma A, Sitthi-Amorn J, Gavigan P et al. Outcomes and Disposition of Oncology Patients With Non-neutropenic Fever and Positive Blood Cultures. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021; 43: 47-51
160. Simon A. Risk factors for and prevention of bloodstream infection in pediatric AML-The debate continues. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64:
161. Simon A. Funktion eines Port-Katheters - Schritt für Schritt. *Krankenhaushygiene up2date* 2018; 13: 15-21
162. Simon A, Fahrendorf W, Hitschmann G. Preclinical evaluation of passive disinfection caps with a long-term catheter for the prevention of catheter-related bloodstream infection in pediatric cancer patients. *GMS hygiene and infection control* 2021; 16: Doc20
163. Simon A, Furtwangler R, Graf N et al. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers - what have we learned and how do we move on? *GMS hygiene and infection control* 2016; 11: Doc11
164. Simon A, Furtwängler R, Laws HJ et al. Evidenz-basierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie. mhp-Verlag GmbH, Wiesbaden 2018; 5. Auflage:
165. Simon A, Graf N, Furtwangler R. Results of a Multicentre Survey Evaluating Clinical Practice of Port and Broviac Management in Paediatric Oncology. *Klin Padiatr* 2013; 225: 145-151
166. 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:
167. Simon A, Mock M, Graf N et al. Investigation of *Clostridium difficile* ribotypes in symptomatic patients of a German pediatric oncology center. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 403-408
168. Simon A, von Both U, Hufnagel M et al. Antibiotic Stewardship in der Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 2018; 166: 48-56
169. Spielberger B, Hufnagel M, Reifenrath K et al. Discrepancies between national and local guidelines for the management of paediatric oncology patients with fever and neutropenia (FN): A need for alignment? *European Journal of Cancer Paediatric Oncology* 2023; 2:
170. Stergiotis M, Ammann RA, Droz S et al. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia- Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. *PLoS One* 2021; 16: e0246654
171. Sung L, Manji A, Beyene J et al. Fluoroquinolones in children with fever and neutropenia: a systematic review of prospective trials. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 31: 431-435
172. 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
173. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 450-470
174. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA et al. A Primer on AmpC beta-Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis* 2019; 69: 1446-1455
175. Tamma PD, Girdwood SC, Gopaul R et al. The use of cefepime for treating AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 781-788
176. Tamma PD, Hsu AJ. Optimizing therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in children. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 517-527
177. Tamma PD, Turnbull AE, Harris AD et al. Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients. *JAMA Pediatr* 2013; 167: 903-910
178. Teuffel O, Amir E, Alibhai SM et al. Cost-effectiveness of outpatient management for febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatrics* 2011; 127: e279-286
179. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM et al. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 2358-2365

180. Thorsted A, Kristoffersson AN, Maarbjerg SF et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in febrile children receiving cancer chemotherapy: the impact of body weight and target on an optimal dosing regimen. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 2984-2993
181. 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
182. 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
183. Trautmannsberger I, Kolberg L, Meyer-Buehn M et al. Epidemiological and genetic characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates in a University Children's Hospital in Germany: 2019 to 2020. *Antimicrob Resist Infect Control* 2022; 11: 48
184. Vinker-Shuster M, Stepensky P, Temper V et al. Gram-negative Bacteremia in Children With Hematologic Malignancies and Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Epidemiology, Resistance, and Outcome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41: e493-e498
185. von Both U, Simon A, Hufnagel M et al. Antibiotic Stewardship im stationären Bereich der Pädiatrie Kinder- und Jugendarzt 2015; 46: 1-7
186. 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
187. 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
188. Weichert S, Simon A, von Müller L et al. Clostridium-difficile-assoziierte Infektionen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 2015; 163: 427-436
189. 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
190. 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
191. Whittington KJ, Ma Y, Butler AM et al. The impact of infectious diseases consultation for children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pediatr Res* 2022; online first:
192. Willis D, McGlynn M, Reich P et al. Mortality in pediatric oncology and stem cell transplant patients with bloodstream infections. *Front Oncol Sec Pediatric Oncology* 2023; 11 January 2023:
193. Willmer D, Zöllner SK, Schaumburg F et al. Infectious Morbidity in Pediatric Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Sarcoma. *Cancers* 2021; 13:
194. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2581–2588
195. Wolfensberger A, Clack L, Kuster SP et al. Transfer of pathogens to and from patients, healthcare providers, and medical devices during care activity-a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018; 39: 1093-1107
196. Wu N, Muller W, Morgan E. Outcomes of observation without empiric intravenous antibiotics in febrile, nonneutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27550
197. 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

198. Zhao W, Zhang D, Storme T et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of teicoplanin in children with malignant haematological disease. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 1197-1207
199. Ziaka M, Papakonstantinou E, Vasileiou E et al. Paediatric cutaneous mucormycosis: A case report and review of the literature. Mycoses 2022; 65: 674-682
200. 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