

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Bitte beachten Sie folgende Hinweise:

- In Papierform eingereichte Anträge können nicht mehr bearbeitet werden.
- Sämtliche Dokumente sind in der Fußzeile mit **Versions-Nr. und Versionsdatum** zu versehen, um geänderte Dokumente voneinander unterscheiden zu können.
- Bitte reichen Sie die **Checkliste** im **Word-Format** ein, ohne Links und Anhänge. Die Anhänge bitte in separaten Dokumenten, nach Möglichkeit ebenfalls im Word-Format, einreichen.
- Bitte reichen Sie die **Patienteninformation** sowie die **Einwilligungserklärung** in **separaten Dokumenten** ein.
- Jede einzelne Änderung ist **im Text deutlich farblich** zu markieren (gestrichener Text wird durchgestrichen, ergänzter Text wird unterstrichen). Es sind Checkliste, Patienteninformation und Einwilligungserklärung mit fortlaufender Version-Nr. und Versionsdatum bei jeder Änderung des Antrags vorzulegen.
- Bitte senden Sie das ausgefüllte Formular mit den dazugehörigen Anlagen ausschließlich an: **ethikkommission@aeksaar.de**

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

1. Formales

1.1 Bezeichnung des Vorhabens
Punktprävalenzuntersuchung zur qualitativen Analyse des Einsatzes von Antibiotika und Antimykotika in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie

1.2 Namen des verantwortlichen Leiters und seiner mitbetreuenden Ärzte

Dr. med. Cihan Papan, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, Gebäude 43, 66421 Homburg/Saar
Tel.: 06841-1623943, Fax: 06841-1623985, E-Mail: cihan.papan@uks.eu

Prof. Dr. med. Arne Simon, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum
des Saarlandes, Kirrberger Str. Geb. 9, 66421 Homburg/Saar
Tel: 06841-1628399, Fax: 06841-1628424, E-Mail: Arne.Simon@uks.eu

1.2.1 Art und Zahl der Prüfstellen und Namen der beteiligten Ärzte bei Multizenterstudien
11 Zentren: Homburg, Wien, Münster, München, Freiburg, Düsseldorf, Frankfurt,
Würzburg, Berlin, Mannheim, Kiel.

Andishe Attarbaschi (Prof. Dr. med., Wien)

Norbert Graf (Prof. Dr. med., Homburg/Saar)

Andreas Groll (Prof. Dr. med., Münster)

Johannes Hübner (Prof. Dr. med., München)

Markus Hufnagel (Prof. Dr. med., Freiburg)

Hans-Jürgen Laws (Prof. Dr. med., Düsseldorf)

Thomas Lehrnbecher (Prof. Dr. med., Frankfurt)

Johannes Liese (Prof. Dr. med., Würzburg)

Luise Martin (Dr. med., Berlin)

Tobias Tenenbaum (Prof. Dr. med., Mannheim)

Stefan Weichert (Dr. med., Mannheim)

Simon Vieth (Dr. med., Kiel)

Ulrich von Both (Dr. med., München)

1.3 Angaben zur Finanzierung der Studie

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

entfällt

1.4 Wurde schon bei einer anderen Ethik-Kommission ein diesbezüglicher Antrag gestellt?
Nein

1.4.1 Bei welcher?
entfällt

1.4.2 Vorlage des Votums einschl. der von dieser Ethik-Kommission gemachten Auflagen einschl. des evtl. geführten Schriftwechsels
entfällt

1.4.3 Vorlage des Votums einschl. der von dieser Ethik-Kommission gemachten Auflagen einschl. des evtl. geführten Schriftwechsels
entfällt

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

2. Beschreibung und wissenschaftliche Begründung des Projektes

2.1 Erläuterung des Studienziels

Kinderonkologische Patienten sind während der Behandlungsphasen mit Chemotherapie sowie nach Strahlentherapie und Stammzelltransplantation einem erhöhten Risiko für schwerwiegende infektiöse Komplikationen ausgesetzt. Gefördert wird dies vor allem durch die Immunsuppression, die infolge der Grunderkrankung und deren Therapie auftritt [1]. Betrachtet man die Patienten mit Fieber während Behandlungsphasen mit Granulozytopenie genauer, so lassen sich drei grundlegende klinische Behandlungssituationen unterscheiden [2, 3]

- Fieber ohne erkennbaren Fokus
- Mikrobiologisch definierte Infektion (z.B. Blutstrominfektion mit positiver Blutkultur) [4-6]
- Klinisch definierte Infektion (z.B. Pneumonie ohne Erregernachweis).

Infektionen treten keineswegs nur während der Granulozytopenie auf, sondern auch dann, wenn die Granulozytenzahl höher als $0,5 \times 10^9/L$ ist [7, 8]. Die Granulozytopenie ist ein unabhängiger Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf von Infektionen [2].

Aufgrund des vermehrten Auftretens von Infektionen und der Erkrankungs- und Therapiebedingten Immunsuppression ist die Anwendungsdichte von Antibiotika, Antimykotika und Virostatika bei kinderonkologische Patienten vergleichsweise hoch [9, 10]. Dies betrifft neben der empirischen (kalkulierten) Therapie auch die gezielte Behandlung bei bekanntem Infektionsfokus und/oder Erreger und verschiedene antimikrobielle Prophylaxen [11-27].

Der häufige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika erhöht auch bei kinderonkologischen Patienten das Risiko einer *Clostridioides difficile* assoziierten Kolitis [28-32] und das Risiko einer Besiedlung oder Infektion mit bakteriellen Infektionserregern, die spezielle Resistenzen und Multiresistenzen aufweisen (MRE)¹ [33-35].

Der Anteil der Patienten, die mit MRE kolonisiert sind oder Infektionen durch MRE erleiden, nimmt in den letzten Jahren zu. Dies zieht zum Einen eine Reihe krankenhaushygienischer Maßnahmen nach sich, die über eine gute Basishygiene hinausgehen und mit einem deutlich erhöhten Bedarf an Einzelzimmern und personellen Ressourcen verbunden sind [32, 36-39].

Eine angemessene und sichere stationäre Behandlung kann hier nur durch erhebliche Anstrengungen des gesamten Behandlungsteams sichergestellt werden, v.a. wenn

- bei anderen Patienten die zwingende Notwendigkeit einer protektiven Isolierung aufgrund einer besonders hochgradigen Immunsuppression besteht [40]
- qualifiziertes Fachpflegepersonal nicht in ausreichender Zahl verfügbar ist.

Des Weiteren kommen bei der gezielten Therapie von Infektionen durch multiresistente Erreger häufig Reservetherapeutika zum Einsatz [41], die zum Teil für die Verabreichung bei

¹ Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Kindern (noch) nicht zugelassen sind und deren optimale Dosierung bei Kindern nicht bekannt ist [42-44].

Die Zunahme multiresistenter Infektionserreger hat weltweit dazu geführt, dass die Indikationsstellung zur Behandlung mit Antibiotika zunehmend kritisch analysiert und ggf. einer infektiologisch fundierten Neubewertung unterzogen wird. Primäres Ziel jeder Antibiotic Stewardship (ABS) Initiative ist es, für die Patienten – nach einer gezielten mikrobiologischen Diagnostik – die bestmögliche antimikrobielle Behandlung mit möglichst geringen unerwünschten Nebenwirkungen sicherzustellen. Nicht indizierte Behandlungen mit Antibiotika sollen zeitnah beendet und eine zu breit wirksame Antibiotikatherapie soll – wenn klinisch möglich - deeskaliert (d.h. auf die in vitro Empfindlichkeit der nachgewiesenen Erreger fokussiert) werden [45, 46].

Das hier vorgestellte Projekt soll in den teilnehmenden Zentren das Bewusstsein für eine angemessene Therapie mit Antibiotika und Antiinfektiva schärfen und langfristig dazu beizutragen, dass grundlegende und komplementäre Strategien des Antibiotic Stewardship auch in der Kinderonkologie gelebt werden. Durch den Austausch der teilnehmenden Zentren untereinander (zum Beispiel bei der Diskussion der kumulativen anonymisierten Ergebnisse der Punktprävalenzstudie) soll die Zusammenarbeit im wichtigen Bereich der supportiven Therapie (Prävention, Kontrolle und Management von Infektionen) in der pädiatrischen Onkologie verbessert werden.

Auch in der pädiatrischen Onkologie ergeben sich mannigfache Ansatzpunkte für ein ABS [45, 47-50] und für ein Antifungal Stewardship (AFS) [51-53].

2.2 Darstellung des bisherigen Wissensstandes (Literatur)

Im Rahmen des **Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC)**-Projekts [12, 54-57] sind im November 2012 an 10 Zentren (9 x universitär, 1 x nicht-universitär) erste Daten zum Verbrauch von Antibiotika und Antimykotika bei hämatologisch-onkologischen Patienten in Deutschland erhoben worden. Insgesamt wurden Daten von 120 zum Stichtag antimikrobiell behandelten kideronkologischen Patienten erfasst. Der Anteil der zum Zeitpunkt der Erfassung mit einem Antibiotikum behandelten Kinder an allen stationär behandelten Kindern (**antimikrobielle Prävalenzrate**) lag bei **65,0%** (78/120 Behandlungsepisoden; 95%-Konfidenzintervall 45,6-86,4%; Range 11,1-100,0%) im Vergleich zu anderen Stationsarten am höchsten. Am ehesten vergleichbar war der Verbrauch mit der antimikrobiellen Prävalenzrate auf pädiatrischen Intensivstationen (i.e. 62,4% [KI 33,0-86,8]). Das am häufigsten verordnete Antibiotikum bei stationär behandelten Kindern mit hämatologisch-onkologischer Grunderkrankung war Cotrimoxazol (*Pneumocystis jirovecii* Prophylaxe) bei 52,6% aller antimikrobiell behandelten Patienten. Die häufigste therapeutisch verordnete Antibiotikaklasse waren Glykopeptide (in 28,2%), gefolgt von Carbapenemen und Cephalosporinen der Gruppen III oder IV (in je 15,4%). Breitspektrum-Penicilline, wie Piperacillin-Tazobactam kamen nur in 12,8% der Fälle zum Einsatz.

In 73,7% (14 von 19 Fällen) einer Therapie bei Fieber während der Granulozytopenie wurde eine Kombinationstherapie aus mindestens zwei Antibiotika eingesetzt.

In einer **Umfrage zur Behandlung des Fiebers ohne Fokus bei Patienten mit Granulozytopenie**, an der insgesamt 59 pädiatrisch onkologische Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz teilgenommen haben (Scheler et al., Manuskript in

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Vorbereitung), gaben 48% der Zentren an, in dieser sehr häufigen Behandlungssituation immer eine Kombinationstherapie aus einem Breitspektrum-Betalaktam (Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim oder Meropenem) und einem Aminoglykosid zu verordnen. Die aktuellen AWMF Leitlinie der Fachgesellschaften (DGPI und GPOH) empfehlen in dieser Situation im Regelfall eine Monotherapie [58]. Talspiegel für Aminoglykoside werden in 22% der teilnehmenden Zentren überhaupt nicht bestimmt, Spitzenspiegel nur in 8% [59, 60]. Während die Leitlinie [58] bei stabilen Patienten eine Eskalation der Antibiotikatherapie erst nach 72h empfiehlt, erfolgt in 48% der Zentren eine solche Umstellung bereits nach 48 h. Die empfohlene (stationäre intravenöse) Mindestbehandlungsdauer von 72 Stunden wird von 28% der Zentren im Regelfall überschritten. 42% aller Zentren warten mit dem Absetzen der Antibiotika im Regelfall so lange, bis sich im peripheren Blutbild Anzeichen einer Erholung der Granulozytenzahl zeigen. Nach der Leitlinie [58] können die Antibiotika bei stabilen, mindesten 24 Stunden entfieberten Patienten ohne Anzeichen einer fokalen Infektion unabhängig von der Granulozytenzahl abgesetzt werden. 18% behandeln in dieser Situation die Patienten weiter mit einem oralen Antibiotikum, obwohl die Leitlinie dies nicht empfiehlt. Aus diesen bislang verfügbaren Daten ergeben sich multiple Ansätze für eine Optimierung der antimikrobiellen Therapie bei stationär behandelten, hämatologisch-onkologischen Patienten. Studien anderer Arbeitsgruppen [61, 62] bestätigen, dass ein signifikanter Teil der Anwendungen von Antiinfektiva nicht angemessen erfolgt. Beispiele für eine nicht angemessene antimikrobielle Therapie siehe [63]. Ob eine Therapie angemessen ist, kann von außen nur beurteilt werden, wenn die vor Ort vorhandenen internen Leitlinien zur Verfügung stehen. **Primär wird eine Therapie, die konform zur internen Leitlinie erfolgt, als angemessen beurteilt.** Tatsächlich kann sich jedoch ergeben, dass die in der internen Leitlinie vereinbarten Behandlungsalgorithmen (Indikation, Auswahl, Dosierung, Drug Monitoring, Therapiedauer usw.) nicht mit Leitlinien der wissenschaftlichen Fachgesellschaften konform gehen oder andere systematische Fehler ausweisen. Alle Auditoren / Auditorien sind in der klinischen Praxis tätig und wissen, dass Leitlinien nicht in der Lage sind, jede erdenkliche Behandlungssituation zufriedenstellend abzubilden.

Die hier vorgestellte Punktprävalenzstudie kann von den teilnehmenden Zentren indirekt dazu genutzt werden, ihre internen Leitlinien (als maßgebliche Instrumente der Strukturqualität) einer (selbstverständlich vertraulichen) externen Prüfung zu unterziehen. Hierzu wird es von Seiten der Projektinitiatoren, denen die teilnehmenden Zentren bekannt sind, im Rahmen der Auswertung entsprechende Rückmeldungen geben. Die Ergebnisse der Punktprävalenzstudie können den teilnehmenden Zentren dabei helfen, Ansatzpunkte für eine Verbesserung der klinischen Praxis zu identifizieren [12, 55, 56]. Selbstverständlich handelt es sich hier um eine vertrauliche, nicht direktive sondern lediglich unterstützende Beratung.

Systematische Verbrauchsanalysen von Antiinfektiva [69-72] können die Anwendungsdichte bestimmter antimikrobieller Arzneimittel pro 100 Patiententage darstellen und Hinweise darauf geben, welche dieser Arzneimittel vermehrt und möglicherweise auch zu ungezielt und nicht Leitlinien-konform eingesetzt werden.

Ob es sich bei der Anwendung von Antiinfektiva um eine angemessene Therapie handelt, können solche Verbrauchsanalysen nicht beantworten. Hierzu bedarf es qualitativer Studien, zum Beispiel in Form von gezielten Audits [13, 14], Surveys [42, 73-76] oder von **Punktprävalenzstudien** [11, 12, 56, 57, 77].

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Bei Punktprävalenzstudien werden an einem definierten Stichtag alle um 08:00 Uhr stationär behandelte Patienten im Einzelnen untersucht, wenn sie aktuell oder in den letzten 24 h eine antimikrobielle Therapie erhalten haben. Neben Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten werden konkrete Daten zur antimikrobiellen Therapie erfasst (siehe unten).

Zusätzlich können **vor Ort vorhandene interne Leitlinien** als Template für die qualitativen Beurteilung der antimikrobiellen Therapie hinzugezogen werden [74].

2.3 Studienprotokoll

An diesem Survey nehmen kideronkologische Behandlungszentren mit mindestens 10 stationären Behandlungsplätzen teil, die eine interne Verfahrensanweisung für die Therapie von Fieber bei Granulozytopenie haben.

Am Tag der Punktprävalenzerhebung werden in den jeweiligen Zentren folgende Informationen erhoben:

Informationen zur Stationsbelegung am Tag der Punktprävalenz („Basisformular“)

- Anzahl der stationären Patienten (Belegung zum Zeitpunkt der Erfassung)
- Anzahl der Patienten, die aufgrund der Besiedlung oder Infektion mit einem multiresistenten Erreger oder einer *Clostridioides (C.) difficile* Infektion in einem Einzelzimmer isoliert werden [78], z.B.
 - VRE [38]
 - MRSA [79]
 - MRGN [36, 37]
 - *C. difficile* [32]
- Anzahl der Patienten, die aufgrund einer übertragbaren Virusinfektion in einem Einzelzimmer isoliert werden [78]
- Anzahl der Patienten, die aufgrund einer hochgradigen Immunsuppression protektiv in einem Einzelzimmer (umkehr-) isoliert werden
- Anzahl der Patienten, die mit Antibiotika² und/oder mit Antimykotika behandelt werden (ergibt multipliziert mit 100 und geteilt durch alle stationär behandelten Patienten die **antimikrobielle Prävalenzrate**)

Informationen zu den individuellen, mit Antibiotika und/oder Antimykotika behandelten Patienten („Fälle“)

- Alter (in Jahren und Monaten)
- Gewicht (in kg)
- Onkologische / hämatologische Grunderkrankung (ALL, AML, NHL, Hodgkin Lymphom, solider Tumor ZNS, solider Tumor außerhalb des ZNS, SAA/MDS, Sonstige: Freitext)
- Erkrankungsstatus (Ersterkrankung vs. Rezidiv)
- Cotrimoxazol-Prophylaxe (Ja/Nein)
- Vorhandensein eines dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheters vom Typ Broviac/Hickman oder Port (Ja/Nein)
- Granulozytopenie (Granulozyten $< 0,5 \times 10^9/L$) zu Beginn oder während der aktuellen Infektion (Ja/Nein)

² Die *Pneumocystis jirovecii*-Prophylaxe mit Cotrimoxazol wird hier nicht mitgezählt.

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

-
- Vorbestehende oder akute klinisch relevante Einschränkung der Nierenfunktion (Ja/Nein)
 - Risikofaktoren für eine invasive Pilzinfektion
 - AML Induktionstherapie, Leukämie-Rezidiv (nicht in Remission)
 - allogene Stammzelltransplantation
 - Patienten mit ALL oder Hochrisiko-NHL mit ausgeprägter, prolongierter Granulozytopenie ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$ für > 10 Tage) und zusätzlichen Risikofaktoren wie einer systemischen Therapie mit Steroiden
 - Besiedlung³ mit (Ja/Nein)
 - MRSA
 - VRE
 - 2 MRGN
 - 3 MRGN
 - 4 MRGN

Für jedes Antibiotikum / Antimykotikum („Antiinfektiva“):

- Name des Wirkstoffs
- Startdatum des Antibiotikums / Antimykotikums
- Verabreichungsmodus (intravenös, oral, inhalativ)
- Einzeldosis mit Angabe der Einheit [mg, g, IU]⁴
- Anzahl der Einzelgaben pro 24h⁵
- 24 h Dauerinfusion (dann: Tagesdosis)
- Prophylaxe (Ja/Nein/Unklar)
- Perioperative Antibiotikaprophylaxe (Ja/Nein)
- Therapie (Ja/Nein)

- Falls Therapie:
 - Empirisch (ohne Erregernachweis oder klinischen Fokus)
 - kalkuliert (klinisch / bildgebend definierter Fokus)
 - gezielt (bei bekanntem Erreger)
- Aminoglykoside: Drug Monitoring (Ja/Nein)
- Vancomycin: Drug Monitoring (Ja/Nein)
- Voriconazol / Itraconazol / Posaconazol: Drug Monitoring (Ja/Nein)

Bei gezielter Therapie einer bakteriellen Infektion:

- Relevante Ergebnisse der bakteriologischen Erregerdiagnostik (nur solche Befunde, die von Seiten der behandelnden Ärzte im Zusammenhang mit der aktuellen Infektion stehen und als zielführend für die Auswahl der Therapie angesehen werden, Mehrfachangabe möglich → **Freitext**)

Wenn möglich sollen die aus der Sicht der behandelnden Ärzte relevanten mikrobiologischen Befunde⁶ pseudonymisiert werden (Patientendaten schwärzen, **Klinik ID und Patienten ID** eintragen) und diesen Befund an die Studienleitung faxen. Die Übertragung dieser Befund in

³ Hier geht es um eine vorbekannte Besiedlung, nicht um den aktuellen Erregernachweis (invasive Isolate im Kontext der zurzeit behandelten Infektion)

⁴ Bei Piperacillin-Tazobactam wird die Gesamtmenge in g angegeben (z.B. 4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam = 4,5 g). Das Gleiche gilt für Cotrimoxazol, Ampicillin-Sulbactam / Sultamicillin (oral), Amoxicillin-Clavulanat und Ceftazidim-Avibactam

⁵ Bei bestimmten Schemata der Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen ist die Gabe von liposomalem Amphotericin B oder von Micafungin zweimal pro Woche Standard.

⁶ Zum Beispiel Erregernachweis in der Blutkultur, Bakterienspezies mit Antibiotogramm

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

das Dateneingabemodul erfolgt in der Studienzentrale, um den teilnehmenden Ärzten diesen Aufwand zu ersparen.

Anteil von inadäquaten Antibiotika-/Antimykotika-Therapien (inklusive der perioperativen Antibiotikaprophylaxe)

Die teilnehmenden Zentren stellen den Projektkoordinatoren ihre internen Leitlinien zur Verfügung. Die Projektkoordinatoren pseudonymisieren diese Leitlinien (Studien-ID des jeweiligen Zentrums) vor Weitergabe an die einzelnen Expertenpanels (siehe unten).

Die Projektkoordinatoren sichten die entsprechenden internen Leitlinien und geben den teilnehmenden Zentren Rückmeldung, insofern es Abweichungen von übergeordneten Standards gibt (z.B. AWMF Leitlinien [58], Handbuch der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Thieme Verlag, 7. Auflage 2018 usw.).

Die Frage, ob es sich um eine angemessene antimikrobielle Therapie handelt, ist keine einfache, dichotome Fragestellung. Innerhalb der Gruppe der nicht angemessenen Therapien gibt es unterschiedliche Kategorien. Diese Einteilung lässt eine differenzierte Beurteilung und damit auch eine differenzierte Rückmeldung an das Behandlungsteam zu.

Diese im Einzelfall sehr komplexen Fragen werden in der Projektgruppe im Konsens entschieden (Panel Prozess) [80]. Hierfür werden 5 Panels mit jeweils 3 Experten aus verschiedenen Zentren gebildet. Jedes Panel bekommt von der zentralen Studienkoordination bis zu 30 anonymisierte Fälle⁷ zur Begutachtung vorgelegt.

Dabei gilt, dass die Panelmitglieder keine Fälle beurteilen dürfen, die aus ihrem eigenen Zentrum stammen. **Als primäre Bewertungsgrundlage dient den Expertenpanels der interne Verfahrensstandard des jeweiligen Zentrums.** Bei darüber hinausgehenden Überlegungen werden diese separat gekennzeichnet (es kann sein, dass eine Therapie als inadäquat angesehen wird, obwohl sie so im abteilungsinternen Standard vorgesehen ist).

Zusätzlich erhalten die Panelmitglieder von den Studienkoordinatoren eine **Checkliste mit Hinweisen zur gezielten Prüfung**). Alle (in Hinblick auf Zentrum und Patient anonymisierten) Fälle, bei denen ein Mitglied des jeweiligen Panels eine vermeintlich inadäquate Therapie identifiziert, werden innerhalb der jeweiligen Panels gemeinsam in einer Telefonkonferenz diskutiert.

Am Ende wird eine Kategorie für eine inadäquate Therapie vergeben, wenn dem mindestens 2 von 3 Mitgliedern des jeweiligen Expertenpanels zustimmen.

Auf diese Weise von einem Expertenpanel als „**möglicherweise inadäquat**“ deklarierte Fälle werden zur Verifizierung einem der Projektkoordinatoren vorgelegt, der zu einem der beiden anderen Expertenpanels gehört.

Zugleich erhält jedes Expertenpanel von der Studienkoordination eine **zufällige Auswahl von jeweils 5 Fällen anderer Panels, die als „adäquat“ bzw. als „inadäquat“ deklariert wurden.** Dies dient zur Überprüfung der Übereinstimmung zwischen den Panels (**Interpanel Agreement**). Um einem Bias vorzubeugen, erfährt das zweitbegutachtende Panel nicht, wie das Votum des ersten Panels ausgefallen ist.

⁷ Zuordnung über Zentrums-ID und Fall-ID (die Patientenliste befindet sich im teilnehmenden Zentrum)

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Studienspezifische Formulare (siehe Anhang)

Eingeschlossen werden alle stationär in Behandlung befindlichen Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren zum Zeitpunkt des Audits. Am Tag des Punktprävalenz-Audits wird

- a) Das Basisformular mit stationsspezifischen Angaben ausgefüllt.
- b) Erhält jeder Patient, der um 08:00 Uhr oder in den letzten 24 Stunden zuvor eine antibiotische oder systemisch-antimykotische Behandlung eine **Survey-spezifische Patienten-ID*** (Format: ID teilnehmende Klinik-001 ff) in einer Patientenliste (mit Klarnamen und Geburtsdatum). Auf diese Liste haben ausschließlich die medizinischen Mitarbeiter des teilnehmenden Zentrums Zugriff. Diese Liste wird entweder auf Papier oder elektronisch erstellt und so aufbewahrt, dass sie sicher vor unberechtigtem Zugriff geschützt ist.
- c) Wird für jeden dieser Patienten ein patientenspezifischer pseudonymisierter Erfassungsbogen (CRF) ausgefüllt (gekennzeichnet mit der Patienten ID*)

In der Studienzentrale in Homburg werden die CRFs zusammengetragen und in eine Excel-Tabelle überführt (für das teilnehmende Zentrum und kumulativ). Die Auditoren dieser Studie erhalten die Daten für ihren Teil des Audits auf einem USB-Stick per Post zugeschickt.

Im Rahmen diese Audits werden keine Sozialdaten, sondern nur pseudonymisierte Patientendaten (ohne Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Anschrift) abgelegt.

Das Alter wird in Monaten angegeben; dies ist im Rahmen des Audits erforderlich, da die Dosierung einiger Antiinfektiva altersabhängig ist.

Auswertung der Primärdaten, Statistik

Die erhobenen Daten werden entsprechend den Fragestellungen deskriptiv analysiert.

Da die erhobenen Daten primär deskriptiv analysiert werden, entfällt ein detaillierter Statistikplan. Vergleiche einzelner Aspekte werden mittels univariater (Chi-Quadrat- oder Fisher's Exact Test), ggfls. multivariater Analysen erfolgen. Alle statistischen Tests werden zweiseitig erfolgen und bei einem p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant bewertet.

2.4 Begründung der Notwendigkeit von Studien an Menschen

Das Ziel der Studie ist es, die Versorgung von Kindern und Jugendlichen, die sich in kinderhämatologischer bzw. -onkologischer Betreuung befinden, zu verbessern. Daher werden in dieser Studie pseudonymisierte Daten von eben solchen Kindern und Jugendlichen erhoben.

2.4.1 Studie an gesunden Probanden? entfällt

2.4.2 Studie an Patienten? s.o.

2.5 Vorgesehene Eingriffe bzw. Belastungen der Probanden bzw. Patienten

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Es handelt sich bei diesem Audit um ein Projekt der Qualitätssicherung, eine Intervention ist nicht vorgesehen. Die Patienten werden nach den gültigen Standards der teilnehmenden Zentren behandelt

2.6 Probanden- bzw. Patientenauswahl
s.o.

2.6.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen werden alle in den teilnehmenden kinderhämatologisch/-onkologischen Zentren stationär in Behandlung befindlichen Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren zum Zeitpunkt des Audits.

2.6.2 Ausschlusskriterien
entfällt

2.7 Vorgesehene Gesamtdauer der Studie

Auch wenn es sich um einen kurzen Erhebungszeitraum handelt, kann der Prozess der qualitativen Beurteilung der einzelnen Therapien inklusive der Auseinandersetzung innerhalb der Panels sehr zeitintensiv sein, so dass die Studiendauer zunächst auf 24 Monate ausgelegt wird.

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

3 Literaturangaben

1. Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr* 2019;31(1):35-40
2. Simon A, Ammann RA, Bode U, et al. Nosocomial infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from 7 University hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis* 2008;E-Pub May 23, 2008(8):70
3. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(9):592-596
4. 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(5):675-686
5. 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(9):2417-2426
6. 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;in press
7. Kelly MJ, Vivier PM, Panken TM, Schwartz CL. Bacteremia in febrile nonneutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(1):83-87
8. Allaway Z, Phillips RS, Thursky KA, Haeusler GM. Nonneutropenic fever in children with cancer: A scoping review of management and outcome. *Pediatr Blood Cancer* 2019:e27634
9. Luthander J, Bennet R, Nilsson A, Eriksson M. Antimicrobial Use in a Swedish Pediatric Hospital: Results From Eight Point-prevalence Surveys Over a 15-Year Period (2003-2017). *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(9):929-933
10. Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect* 2015;71 Suppl 1S27-35
11. Hufnagel M, Madarova M, Ripperger B. Antibiotic prescription pattern in 23 German pediatric hospitals: results from a point prevalence survey. *Poster* 2014; 32. Annual Meeting der European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID) in Dublin, Irland(Abstract-CD: Abstract 0044):
12. Hufnagel M, Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H. High Rates of Prescribing Antimicrobials for Prophylaxis in Children and Neonates: Results From the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Point Prevalence Survey. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018
13. Weiss K, Simon A, Graf N, Schöpe J, Meier CM. Clinical Practice Audit: Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Paediatric Cancer Patients with Broviac Catheter Implantation. *Klin Padiatr* 2016;228(3):139-144
14. Weiss K, Simon A, Graf N, Schöpe J, Oertel J, Linsler S. Clinical practice audit concerning antimicrobial prophylaxis in paediatric neurosurgery: results from a German paediatric oncology unit. *Childs Nerv Syst* 2017;33(1):159-169
15. Agrawal AK, Chang PP, Feusner J. Twice weekly Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(1):e1-4
16. Caselli D, Petris MG, Rondelli R, et al. Single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for Pneumocystis pneumonia in children with cancer. *J Pediatr* 2014;164(2):389-392 e381
17. Basiaga ML, Ross ME, Gerber JS, Ogdie A. Incidence of Pneumocystis jirovecii and Adverse Events Associated With Pneumocystis Prophylaxis in Children Receiving Glucocorticoids. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(4):283-289
18. Ohata Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Ozono K, Hara J. Intermittent oral trimethoprim/sulfamethoxazole on two non-consecutive days per week is effective as Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis in pediatric patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(1):142-144
19. Engelhardt M, Eber S, Germing U, Heimpel H, Kern W, Schmutz M. Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie - Interdisziplinäre onkologische Leitlinie. *Kinder- und Jugendmedizin* 2013;13(3):197-205
20. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320(10):995-1004

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

21. Alexander S, Nieder M, Zerr DM, Fisher BT, Dvorak CC, Sung L. Prevention of bacterial infection in pediatric oncology: what do we know, what can we learn? *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(1):16-20
22. Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer medicine* 2019;in press
23. 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(5):431-435
24. 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(1):99-106
25. Simon A. Risk factors for and prevention of bloodstream infection in pediatric AML-The debate continues. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(3):
26. Bochennek K, Balan A, Muller-Scholden L, et al. Micafungin twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric patients at high risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(5):1527-1530
27. Bochennek K, Tramsen L, Schedler N, et al. Liposomal amphotericin B twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric haematological malignancy patients. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1868-1874
28. Reyna-Figueroa J, Garcia-Beristain JC, Galindo-Delgado P, Limon-Rojas AE, Madrid-Marina V. Antibiotic use before chemotherapy: a risk factor for developing neutropenic colitis in children with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(2):121-127
29. Sammons JS, Localio R, Xiao R, Coffin SE, Zaoutis T. Clostridium difficile infection is associated with increased risk of death and prolonged hospitalization in children. *Clin Infect Dis* 2013;57(1):1-8
30. Simon A, Mock M, Graf N, von Muller L. Investigation of Clostridium difficile ribotypes in symptomatic patients of a German pediatric oncology center. *Eur J Pediatr* 2018;177(3):403-408
31. Fisher BT, Sammons JS, Li Y, et al. Variation in Risk of Hospital-Onset Clostridium difficile Infection Across beta-Lactam Antibiotics in Children With New-Onset Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3(4):329-335
32. 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(7):906–923
33. 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(12):1836-1847
34. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin* 2011;12. September 2011(36):337-339
35. 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(7):723-726
36. 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(10):392-399
37. 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(10):1311-1354
38. 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(10):1310–1361
39. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen - Mitteilung der Kommission für

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 1999;42(12):954-958

40. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2010;53(4):357-388
41. Bradley JS, Faulkner KL, Klagman KP. Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(8):749-757
42. Simon A, Mullenborn E, Prelog M, et al. Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities-results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(7):1435-1442
43. Bradley JS, Benziger D, Bokesch P, Jacobs R. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients 3-24 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(9):936-939
44. Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, et al. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Children ≥ 3 Months to < 18 Years With Complicated Urinary Tract Infection: Results from a Phase 2 Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(9):920-928
45. 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 ():
46. Simon A, von Both U, Hufnagel M, Huebner J. Antibiotic Stewardship in der Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 2018;166(1):48-56
47. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes zur Erfassung des Antibiotika-Verbrauches in Kinderkliniken im Rahmen eines Antibiotic Stewardship Programmes. <http://www.dgpi.de> 2013;02. Dezember 2013
48. Wolf J, Sun Y, Tang L, et al. Antimicrobial Stewardship Barriers and Goals in Pediatric Oncology and Bone Marrow Transplantation: A Survey of Antimicrobial Stewardship Practitioners. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37(3):343-347
49. Abbo LM, Ariza-Heredia EJ. Antimicrobial stewardship in immunocompromised hosts. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(2):263-279
50. Wattier RL, Levy ER, Sabnis AJ, Dvorak CC, Auerbach AD. Reducing Second Gram-Negative Antibiotic Therapy on Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Services. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38(9):1039-1047
51. Santiago-Garcia B, Rincon-Lopez EM, Ponce Salas B, et al. Effect of an intervention to improve the prescription of antifungals in pediatric hematology-oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2019:e27963
52. Lachenmayr SJ, Berking S, Horns H, Strobach D, Ostermann H, Berger K. Antifungal treatment in haematological and oncological patients: Need for quality assessment in routine care. *Mycoses* 2018;61(7):464-471
53. Lachenmayr SJ, Strobach D, Berking S, Horns H, Berger K, Ostermann H. Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions. *Infection* 2019;47(4):603-610
54. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Antibiotic Resistance Prevalence in Routine Bloodstream Isolates from Children's Hospitals Varies Substantially from Adult Surveillance Data in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(7):734-741
55. De Luca M, Dona D, Montagnani C, et al. Antibiotic Prescriptions and Prophylaxis in Italian Children. Is It Time to Change? Data from the ARPEC Project. *PLoS One* 2016;11(5):e0154662
56. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ open* 2016;6(11):e012675
57. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(6):e242-253
58. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation. *Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF)* 2016;Registernummer 048/14(Finale Version 23.01.2016):

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

-
59. Germovsek E, Barker CI, Sharland M. What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017;102(2):89-93
 60. Best EJ, Gazarian M, Cohn R, Wilkinson M, Palasanthiran P. Once-daily gentamicin in infants and children: a prospective cohort study evaluating safety and the role of therapeutic drug monitoring in minimizing toxicity. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(10):827-832
 61. 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(2):164-168
 62. Reinecke J, Lowas S, Snowden J, Neemann K. Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in Pediatric Leukemia Patients With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018
 63. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis* 2016;63(12):1639-1644
 64. 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(3):173-178
 65. Khurana M, Lee B, Feusner JH. Fever at Diagnosis of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Are Antibiotics Really Necessary? *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(7):498-501
 66. Reinecke J, Lowas S, Snowden J, Neemann K. Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in Pediatric Leukemia Patients With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(4):251-255
 67. 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(5):417-422
 68. Pio L, Avanzini S, Paraboschi I, et al. Antibiotic prophylaxis in children undergoing abdominal surgery for neoplastic diseases. *Infez Med* 2018;26(2):122-125
 69. Simon A, Müller A, Kaiser P, et al. The Paed IC Project – Antibiotic Stewardship and Hospital Hygiene to Prevent Infection with Resistant Pathogens. *Klinische Pädiatrie* 2013;225(2):93-95
 70. Af Sandeberg M, Johansson E, Wettergren L, Bjork O, Hertting O, Nilsson A. Antibiotic use during infectious episodes in the first 6 months of anticancer treatment-A Swedish cohort study of children aged 7-16 years. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7):
 71. Elgarten CW, Arnold SD, Li Y, et al. Hospital-Level Variability in Broad-Spectrum Antibiotic Use for Children With Acute Leukemia Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39(7):797-805
 72. Fisher BT, Gerber JS, Leckerman KH, et al. Variation in hospital antibiotic prescribing practices for children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54(8):1633-1639
 73. Scheler M, Lehrnbecher T, Groll A, et al. Management of febrile Neutropenia: Results from a GPOH Survey in 51 Pediatric Cancer Centers in Germany, Austria and Switzerland. *Infection* 2019; Manuscript in preparation
 74. Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A, Dubos F. Risk-stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology-oncology patients: Results of a French nationwide survey. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(12):2167-2172
 75. Maxwell RR, Egan-Sherry D, Gill JB, Roth ME. Management of chemotherapy-induced febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A North American survey of pediatric hematology/oncology and pediatric infectious disease physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12):
 76. Haeusler GM, Slavin MA, Bryant PA, Babl FE, Mechinaud F, Thursky KA. Management of fever and neutropenia in children with cancer: A survey of Australian and New Zealand practice. *J Paediatr Child Health* 2018;54(7):761-769
 77. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6vi71-77
 78. 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(10):1151-1170
 79. 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(6):696-732

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

80. van Houten CB, Naaktgeboren CA, Ashkenazi-Hoffnung L, et al. Expert panel diagnosis demonstrated high reproducibility as reference standard in infectious diseases. *J Clin Epidemiol* 2019;11220-27

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

4 Darlegung der voraussichtlichen Vorteile und der Bedeutung der Studie für den Menschen

- a) in der Heilkunde (namentlich unter Vergleich mit herkömmlichen diagnostischen resp. therapeutischen Methoden)

Die aus diesem Projekt gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu dienen, die Versorgung von Kindern und Jugendlichen in der Kinderhämatologie und – onkologie dahingehend zu verbessern, dass einer rationalen antibakteriellen Therapie eine größere Bedeutung beigemessen wird, d.h. unnötige Behandlungen mit Antibiotika vermieden werden und eine größere Adhärenz an Leitlinien geleistet wird. Für die einzelnen Zentren können die Ergebnisse der Studie auch als Abgleich ihrer internen Standards mit überregionalen Versorgungsempfehlungen und damit zur Verbesserung der Patientenversorgung dienen.

- b) in der Forschung
entfällt

4.1 bei minderjährigen gesunden Studienteilnehmern

- a) Prüfung von Diagnostika und Vorbeugungsmitteln?
entfällt
- b) spezieller Bezug zu Krankheiten von Minderjährigen?
entfällt
- c) individuelle Indikationen?
entfällt
- d) Möglichkeit einer Prüfung an Erwachsenen ausgeschlossen?
entfällt

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

- 5 Güterabwägung zwischen den Nachteilen und Risiken einerseits und dem voraussichtlichen Nutzen andererseits**
- 5.1 Berücksichtigung des Grundsatzes, dass stets die Belange der Studienteilnehmer den Vorrang haben müssen (vgl. dazu Ziff. I 5, 6, II 6, III 4 der revidierten Deklaration von Helsinki)
entfällt
- 5.2 Beschränkung der Zahl (Fallzahlplanung) der Studienteilnehmer auf das unbedingt notwendige Maß
entfällt
- 5.3 Bei Studien an gesunden Probanden, denen keine therapeutischen Vorteile aus der Studie erwachsen, gelten strengere Anforderungen an die Vertretbarkeit des Forschungsvorhabens als bei neuartigen Studien an Patienten
entfällt

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

- 6 Beifügung eines Musters (separates Dokument!) des verwendeten Einwilligungsformulars, Beifügung eines Musters (separates Dokument!) der Patienten/Probandeninformation, Hinweis auf die Rechte der Patienten nach der DSGVO,**

um die Aufklärung über insbesondere folgende Punkte zu belegen:

- bei Patienten:
 - a) Diagnoseaufklärung?
entfällt
 - b) alternative Verlaufsaufklärung (Prognoseaufklärung?)
entfällt
 - c) Risikoaufklärung, bezogen auf die Studienauswirkungen?
entfällt
 - d) Aufklärung über ein angebrachtes Verhalten des Patienten während und nach der Studie?
entfällt
- Aufklärung über die Widerruflichkeit einer Einwilligung?
entfällt
- Aufklärung über das Bestehen und den Umfang der gesetzlichen Probandenversicherung (vgl. Ziff. 8) und die danach von dem Studienteilnehmer zu beachtenden Obliegenheiten, ggf. durch Aushändigung der Versicherungsbedingungen? Schriftliche Fixierung dieser Aufklärung.
entfällt
- Aufklärung über die Speicherung der Daten in pseudonymisierter Form und evtl. Weitergabe an Berechtigte unter Beachtung des Datenschutzgesetzes
entfällt
- Besondere Aufklärung über die Situation
 - a) bei randomisierten Studien
entfällt
 - b) bei Blind- und Doppelblindstudien
entfällt
- Beachtung der Sonderregeln bei Minderjährigen und bei in ihrer Geschäftsfähigkeit beeinträchtigten Patienten
entfällt

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

- Aufklärung, wenn Schwangere von der Studienteilnahme ausgeschlossen sind. Ausschluss durch β -HCG-Test vor Aufnahme in die Studie abgeklärt? Beratung von Frauen, wenn sie während der Studie schwanger werden? entfällt

Die Ethik-Kommission bittet, Sinn und Zweck der Studie, Chancen und Risiken sowie Angaben über derzeitige Therapiemöglichkeiten, die Besonderheiten der Studie im Aufklärungsbogen detailliert schriftlich niederzulegen und in einer Sprache, die dem Patienten bzw. Probanden verständlich ist, darzustellen.

Es muss auch darauf hingewiesen werden, dass der Studienteilnehmer jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für seine Person von der Einwilligung zur Studienteilnahme zurücktreten kann.

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

7. **Nachweis einer ausreichenden Probandenversicherung**
entfällt

8. **Darlegung der Erfüllung etwaiger sonstiger Voraussetzungen für die Durchführung der Studie, z. B.**
 - a) Einholung einer Genehmigung gemäß § 31 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz
entfällt

9. **Information des Hausarztes**
Liste der Medikamente, die während der Studie nicht gegeben werden sollen/dürfen, Verhaltensmaßregeln bei möglichen Zwischenfällen, Liste der Telefonnummern der Ansprechpartner bei Rückfragen – „Hotline“, ggf. Vordruck zum Auflisten von „adverse events“.
entfällt

10. **Sicherstellung, dass bei Veränderungen der Risikolage während der Studie die Güterabwägung im Sinne von Ziff. 5 jeweils erneut durchgeführt wird und bei nachteiliger Veränderung der Risikolage auch erneute Aufklärungsgespräche mit den Studienteilnehmern stattfinden**

Benachrichtigung der Ethik-Kommission
entfällt

11. **Nach Abschluss des Projektes kurze Darstellung des Ergebnisses durch den verantwortlichen Versuchsleiter bzw. Übersendung eines Sonderdruckes bei Publikation**
Erfolgt zeitnah nach der Publikation

12. **Bearbeitungsgebühr gem. § 1 Ziff. 12 a) und b) der Verwaltungsgebührenordnung für Anträge an die Ethik-Kommission nach § 1 Abs. 4 der Berufsordnung: 200 € - 800 €**
Wir bitten, die Verwaltungsgebühr aufgrund der teilnehmenden universitären Institutionen ohne industrielle Unterstützung auf die Minimalgebühr zu setzen.
Rechnungsempfänger:

C h e c k l i s t e

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Dr. med. Cihan Papan, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, Gebäude 43, 66421
Homburg/Saar



Ärztchammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken
Ethikkommission

Herrn
Dr. med. Cihan Papan
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum des Saarlandes
Gebäude 43
66421 Homburg

Ethikkommission

Geschäftsstelle

Faktoreistraße 4
66111 Saarbrücken

Telefon (06 81) 40 03 - 216, - 218
Telefax (06 81) 40 03 - 4394 (NEU)

E-Mail: ethikkommission@aeksaar.de
Internet: www.aerztchammer-saarland.de

Kernarbeitszeit:
Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr
Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr

Unser Zeichen:
Bu 33/20

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Datum:
02. APR. 2020

Punktprävalenzuntersuchung zur qualitativen Analyse des Einsatzes von Antibiotika und Antimykotika in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie

Unsere Kenn-Nr. 33/20 (Bitte in jedem Schriftwechsel angeben!)

Sehr geehrter Herr Dr. Papan!

Die Ethik-Kommission hat sich aufgrund der Infektionslage mit dem neuartigen Coronavirus (SARS-CoV-2) im elektronischen Umlaufverfahren ausführlich mit dem Antrag vom 10.02.2020 auf Prüfung des o.a. Forschungsvorhabens befasst und kam dabei am 19.03.2020 zu folgendem Beschluss:

Unter Bezugnahme auf § 2 des Statuts der Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes bestehen gegen die Durchführung des beabsichtigten Forschungsvorhabens keine Bedenken.

Grundsätzlich fordert der Datenschutz bei Pseudonymisierung personenbezogener Daten zur Weiterverarbeitung die Einwilligung der Betroffenen. In dem vorliegenden Fall vertritt die Kommission jedoch die Ansicht, dass die Voraussetzungen der Regelungen in § 27 BDSG und Art. 89 DSGVO erfüllt sind und daher auf eine Einwilligung verzichtet werden kann.

Die Kommission weist jedoch auf folgende Auflagen hin, von deren Erfüllung die Gültigkeit des Votums abhängt.

- Nicht akzeptabel ist die Vorstellung, dass evt. bei verschiedenen Befunden (Seite 8 Checkliste), die an die Studienzentrale übermittelt werden, auf eine Pseudonymisierung verzichtet wird. Die Kommission erwartet, dass alle Daten bzw. Befunde nur pseudonymisiert der Studienzentrale zur Verfügung gestellt werden.
- Es ist nicht dargestellt, wie die Anonymisierung der pseudonymisierten Daten in der Studienzentrale durchgeführt wird. Die Formulierung, dass anonymisierte Fälle dem Panel zur Begutachtung vorgelegt werden, wird dadurch konterkariert, dass als Bewertungsgrundlage für das Panel der interne Verfahrensstandard des jeweiligen Zentrums herangezogen wird. D.h.,

Seite 1 von 2

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP sowie des AMG und des MPG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (§ 41a AMG) sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 36 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz registriert.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

dass die Patientendaten nicht vollständig anonymisiert sind, da sie einem Zentrum zugeordnet werden können. Für die Studienzentrale wäre eine Zuordnung des anonymen Code zum Pseudonym nicht möglich. Der Sinn dieses Vorgehens erschließt sich der Kommission nicht. Falls in einer weiteren Studie mit demselben Kollektiv z.B. Komplikationen oder Überlebensdaten erforscht werden sollen, ist demzufolge eine Zuordnung zu einem bestimmten Patienten nicht möglich. (Checkliste S.9)

Wir machen darauf aufmerksam, dass die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens.

Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung. Bei Änderungen sollten sowohl die Antrags-Nummer als auch die geänderten Passagen in den betreffenden Unterlagen deutlich gekennzeichnet sein, da andernfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist.

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei erkennbarer Trendwende mit negativem Ergebnis das Forschungsvorhaben abzubrechen ist.

Wir wünschen Ihnen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären Ihnen zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlussberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. U. Grundmann
Vorsitzender

Mitglieder der Ethik-Kommission

Vorsitzender:	Prof. Dr. med. U. Grundmann	Anästhesist
Stellv. Vorsitzender:	S. Lichtschlag-Traut	Jurist, zum Richteramt befähigt
Mitglieder:	Prof. Dr. med. V. Flockerzi	Pharmakologe
	Prof. Dr. med. G. Fröhlig	Internist/Kardiologe
	PD Dr. med. Dipl.-Math. S. Gräber	Statistiker
	Prof. Dr. med. W. Henn	Humangenetiker
	Dr. med. U. Kiefaber	Allgemeinarzt/Psychotherapie
	Prof. Dr. med. U. Mester	Ophthalmologe
	Prof. Dr. med. C. Pföhler	Dermatologin
	Prof. Dr. med. P. Schmidt	Rechtsmediziner
	Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. W. Schmidt	Gynäkologe u. Geburtshelfer
	Dr. I. Schneider, M.Sc.	Pflegewissenschaftlerin, Universität Trier
	Dr. theol. S. Welke-Holtmann	Theologin
	Prof. Dr. med. M. Zemlin	Pädiater
	Dr. med. M. Jakob	Leiter der Geschäftsstelle



Universitätsklinikum des Saarlandes, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, D-66421 Homburg
Gebäude 43, D-66421 Homburg

An die
Ärztchammer des Saarlandes
Ethikkommission
z.Hd. Hr. Prof. Grundmann
Faktoreistr. 4
66111 Saarbrücken

Homburg, 09.06.2020

Kenn-Nr. 33/20
**Punktprävalenzuntersuchung zur qualitativen Analyse des Einsatzes
von Antibiotika und Antimykotika in der pädiatrischen Onkologie
und Hämatologie**

Sehr geehrter Herr Professor Grundmann,
sehr geehrter Herr Dr. Jakob,
sehr geehrte Damen und Herren,

herzlichen Dank für Ihr Schreiben vom 02.04.2020 und dem damit einhergehenden positiven
Bescheid bezüglich unserer o.g. Studie (Kenn-Nr. 33/20).

Wir möchten im Folgenden auf die von Ihnen angesprochenen Punkte eingehen.

- Checkliste Seite 8 und 9, Pseudonymisierung: Wir bitten dieses Missverständnis zu entschuldigen. Selbstverständlich sollen alle Daten bzw. Befunde, die der Studienzentrale zur Verfügung gestellt werden, pseudonymisiert übermittelt werden. Hierfür wird der pseudonymisierte Erfassungsbogen (case report form, CRF) verwendet, auf welchem die Patienten-ID als Pseudonym vom jeweiligen Zentrum einzutragen ist. Als einziges zusätzliches Dokument kommen ggf. mikrobiologische Befundausdrucke in Frage (z.B. Antibiogramm/Antimykogramm), bei denen die teilnehmenden Zentren angehalten sind, sämtliche Patientendaten zu schwärzen und die Klinik ID und Patienten ID zu vermerken, wie auf Seite 8 der Checkliste erläutert. Die Patientenidentifikationsliste verbleibt beim teilnehmenden Zentrum, so dass dort und nur dort eine Zuordnung zu einem bestimmten Patienten möglich wäre.
- Checkliste Seite 9, Anonymisierung vor Panelbegutachtung: Wir bitten die Irritationen durch diesen Passus zu entschuldigen. In Analogie zur Patientenidentifikationsliste wird in einer Zentrum-Identifikationsliste jedem teilnehmenden Zentrum ein Buchstaben-Code vergeben, anhand dessen die Studienzentrale die jeweiligen Fälle einem Zentrum zuordnen kann, z.B. A07 wäre Patient mit der ID 07 aus dem Zentrum

Kirrberger Straße 100
Gebäude 43
D-66424 Homburg

Telefon 0 68 41 / 16 – 2 39 00
Fax 0 68 41 / 16 – 2 39 85
E-Mail mikrobiologie@uks.eu
Web www.uks.eu/mikrobiologie

Nationales Referenzzentrum
für *Clostridium difficile*
des Robert Koch-Instituts



Nationales
Referenzzentrum
Clostridioides (Clostridium) difficile
Homburg | Münster | Coesfeld

E-Mail clostridium.difficile@uks.eu

Infectio  Netz

E-Mail info@infectio-saar.de
Web www.infectio-saar.de

A. Die Codierung der Zentren erfolgt durch einen Mitarbeiter des Studienzentrums, der jedoch nicht in die Begutachtung der Fälle eingebunden ist. Die Zentrum-Identifikationsliste verbleibt bei der Studienleitung. Wie auch auf Seite 9 nun etwas klarer dargestellt, werden die von den teilnehmenden Zentren bereitgestellten internen Leitliniendokumente in ein neutrales Dateiformat überführt, so dass eine Erkennbarkeit des Zentrums nicht gegeben ist. Da die Panelzuteilung der Fälle dergestalt erfolgt, dass kein Begutachter Fälle seines eigenen Zentrums vorgelegt bekommt, ist für die Panel-Begutachter eine Zuordnung zu bestimmten Patienten oder Zentren somit nicht möglich, und die Fälle behalten ihr Pseudonym bestehend aus Buchstabe und Zahlencode. Wir haben daher die Bezeichnung „anonymisiert“ durch „pseudonymisiert“ an den jeweiligen Stellen in der Checkliste ersetzt.

Eine überarbeitete Checkliste finden Sie anbei, die Änderungen haben wir mit einem Kommentar markiert.

— Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung

Mit freundlichen Grüßen

Cihan Papan

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Bitte beachten Sie folgende Hinweise:

- In Papierform eingereichte Anträge können nicht mehr bearbeitet werden.
- Sämtliche Dokumente sind in der Fußzeile mit **Versions-Nr. und Versionsdatum** zu versehen, um geänderte Dokumente voneinander unterscheiden zu können.
- Bitte reichen Sie die **Checkliste** im **Word-Format** ein, ohne Links und Anhänge. Die Anhänge bitte in separaten Dokumenten, nach Möglichkeit ebenfalls im Word-Format, einreichen.
- Bitte reichen Sie die **Patienteninformation** sowie die **Einwilligungserklärung** in **separaten Dokumenten** ein.
- Jede einzelne Änderung ist **im Text deutlich farblich** zu markieren (gestrichener Text wird durchgestrichen, ergänzter Text wird unterstrichen). Es sind Checkliste, Patienteninformation und Einwilligungserklärung mit fortlaufender Version-Nr. und Versionsdatum bei jeder Änderung des Antrags vorzulegen.
- Bitte senden Sie das ausgefüllte Formular mit den dazugehörigen Anlagen ausschließlich an: **ethikkommission@aeksaar.de**

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

1. Formales

1.1 Bezeichnung des Vorhabens
Punktprävalenzuntersuchung zur qualitativen Analyse des Einsatzes von Antibiotika und Antimykotika in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie

1.2 Namen des verantwortlichen Leiters und seiner mitbetreuenden Ärzte

Dr. med. Cihan Papan, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, Gebäude 43, 66421 Homburg/Saar
Tel.: 06841-1623943, Fax: 06841-1623985, E-Mail: cihan.papan@uks.eu

Prof. Dr. med. Arne Simon, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie am Universitätsklinikum
des Saarlandes, Kirrberger Str. Geb. 9, 66421 Homburg/Saar
Tel: 06841-1628399, Fax: 06841-1628424, E-Mail: Arne.Simon@uks.eu

1.2.1 Art und Zahl der Prüfstellen und Namen der beteiligten Ärzte bei Multizenterstudien
11 Zentren: Homburg, Wien, Münster, München, Freiburg, Düsseldorf, Frankfurt,
Würzburg, Berlin, Mannheim, Kiel.

Andishe Attarbaschi (Prof. Dr. med., Wien)

Norbert Graf (Prof. Dr. med., Homburg/Saar)

Andreas Groll (Prof. Dr. med., Münster)

Johannes Hübner (Prof. Dr. med., München)

Markus Hufnagel (Prof. Dr. med., Freiburg)

Hans-Jürgen Laws (Prof. Dr. med., Düsseldorf)

Thomas Lehrnbecher (Prof. Dr. med., Frankfurt)

Johannes Liese (Prof. Dr. med., Würzburg)

Luise Martin (Dr. med., Berlin)

Tobias Tenenbaum (Prof. Dr. med., Mannheim)

Stefan Weichert (Dr. med., Mannheim)

Simon Vieth (Dr. med., Kiel)

Ulrich von Both (Dr. med., München)

1.3 Angaben zur Finanzierung der Studie

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

entfällt

1.4 Wurde schon bei einer anderen Ethik-Kommission ein diesbezüglicher Antrag gestellt?
Nein

1.4.1 Bei welcher?
entfällt

1.4.2 Vorlage des Votums einschl. der von dieser Ethik-Kommission gemachten Auflagen einschl. des evtl. geführten Schriftwechsels
entfällt

1.4.3 Vorlage des Votums einschl. der von dieser Ethik-Kommission gemachten Auflagen einschl. des evtl. geführten Schriftwechsels
entfällt

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

2. Beschreibung und wissenschaftliche Begründung des Projektes

2.1 Erläuterung des Studienziels

Kinderonkologische Patienten sind während der Behandlungsphasen mit Chemotherapie sowie nach Strahlentherapie und Stammzelltransplantation einem erhöhten Risiko für schwerwiegende infektiöse Komplikationen ausgesetzt. Gefördert wird dies vor allem durch die Immunsuppression, die infolge der Grunderkrankung und deren Therapie auftritt [1]. Betrachtet man die Patienten mit Fieber während Behandlungsphasen mit Granulozytopenie genauer, so lassen sich drei grundlegende klinische Behandlungssituationen unterscheiden [2, 3]

- Fieber ohne erkennbaren Fokus
- Mikrobiologisch definierte Infektion (z.B. Blutstrominfektion mit positiver Blutkultur) [4-6]
- Klinisch definierte Infektion (z.B. Pneumonie ohne Erregernachweis).

Infektionen treten keineswegs nur während der Granulozytopenie auf, sondern auch dann, wenn die Granulozytenzahl höher als $0,5 \times 10^9/L$ ist [7, 8]. Die Granulozytopenie ist ein unabhängiger Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf von Infektionen [2].

Aufgrund des vermehrten Auftretens von Infektionen und der Erkrankungs- und Therapiebedingten Immunsuppression ist die Anwendungsdichte von Antibiotika, Antimykotika und Virostatika bei kideronkologische Patienten vergleichsweise hoch [9, 10]. Dies betrifft neben der empirischen (kalkulierten) Therapie auch die gezielte Behandlung bei bekanntem Infektionsfokus und/oder Erreger und verschiedene antimikrobielle Prophylaxen [11-27].

Der häufige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika erhöht auch bei kideronkologischen Patienten das Risiko einer *Clostridioides difficile* assoziierten Kolitis [28-32] und das Risiko einer Besiedlung oder Infektion mit bakteriellen Infektionserregern, die spezielle Resistenzen und Multiresistenzen aufweisen (MRE)¹ [33-35].

Der Anteil der Patienten, die mit MRE kolonisiert sind oder Infektionen durch MRE erleiden, nimmt in den letzten Jahren zu. Dies zieht zum Einen eine Reihe krankenhaushygienischer Maßnahmen nach sich, die über eine gute Basishygiene hinausgehen und mit einem deutlich erhöhten Bedarf an Einzelzimmern und personellen Ressourcen verbunden sind [32, 36-39].

Eine angemessene und sichere stationäre Behandlung kann hier nur durch erhebliche Anstrengungen des gesamten Behandlungsteams sichergestellt werden, v.a. wenn

- bei anderen Patienten die zwingende Notwendigkeit einer protektiven Isolierung aufgrund einer besonders hochgradigen Immunsuppression besteht [40]
- qualifiziertes Fachpflegepersonal nicht in ausreichender Zahl verfügbar ist.

Des Weiteren kommen bei der gezielten Therapie von Infektionen durch multiresistente Erreger häufig Reservetherapeutika zum Einsatz [41], die zum Teil für die Verabreichung bei

¹ Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE), multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Kindern (noch) nicht zugelassen sind und deren optimale Dosierung bei Kindern nicht bekannt ist [42-44].

Die Zunahme multiresistenter Infektionserreger hat weltweit dazu geführt, dass die Indikationsstellung zur Behandlung mit Antibiotika zunehmend kritisch analysiert und ggf. einer infektiologisch fundierten Neubewertung unterzogen wird. Primäres Ziel jeder Antibiotic Stewardship (ABS) Initiative ist es, für die Patienten – nach einer gezielten mikrobiologischen Diagnostik – die bestmögliche antimikrobielle Behandlung mit möglichst geringen unerwünschten Nebenwirkungen sicherzustellen. Nicht indizierte Behandlungen mit Antibiotika sollen zeitnah beendet und eine zu breit wirksame Antibiotikatherapie soll – wenn klinisch möglich - deeskaliert (d.h. auf die in vitro Empfindlichkeit der nachgewiesenen Erreger fokussiert) werden [45, 46].

Das hier vorgestellte Projekt soll in den teilnehmenden Zentren das Bewusstsein für eine angemessene Therapie mit Antibiotika und Antiinfektiva schärfen und langfristig dazu beizutragen, dass grundlegende und komplementäre Strategien des Antibiotic Stewardship auch in der Kinderonkologie gelebt werden. Durch den Austausch der teilnehmenden Zentren untereinander (zum Beispiel bei der Diskussion der kumulativen pseudonymisierten Ergebnisse der Punktprävalenzstudie) soll die Zusammenarbeit im wichtigen Bereich der supportiven Therapie (Prävention, Kontrolle und Management von Infektionen) in der pädiatrischen Onkologie verbessert werden.

Kommentar [PC1]: Änderung

Auch in der pädiatrischen Onkologie ergeben sich mannigfache Ansatzpunkte für ein ABS [45, 47-50] und für ein Antifungal Stewardship (AFS) [51-53].

2.2 Darstellung des bisherigen Wissensstandes (Literatur)

Im Rahmen des **Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC)**-Projekts [12, 54-57] sind im November 2012 an 10 Zentren (9 x universitär, 1 x nicht-universitär) erste Daten zum Verbrauch von Antibiotika und Antimykotika bei hämatologisch-onkologischen Patienten in Deutschland erhoben worden. Insgesamt wurden Daten von 120 zum Stichtag antimikrobiell behandelten kideronkologischen Patienten erfasst. Der Anteil der zum Zeitpunkt der Erfassung mit einem Antibiotikum behandelten Kinder an allen stationär behandelten Kindern (**antimikrobielle Prävalenzrate**) lag bei **65,0%** (78/120 Behandlungsepisoden; 95%-Konfidenzintervall 45,6-86,4%; Range 11,1-100,0%) im Vergleich zu anderen Stationsarten am höchsten. Am ehesten vergleichbar war der Verbrauch mit der antimikrobiellen Prävalenzrate auf pädiatrischen Intensivstationen (i.e. 62,4% [KI 33,0-86,8]). Das am häufigsten verordnete Antibiotikum bei stationär behandelten Kindern mit hämatologisch-onkologischer Grunderkrankung war Cotrimoxazol (*Pneumocystis jirovecii* Prophylaxe) bei 52,6% aller antimikrobiell behandelten Patienten. Die häufigste therapeutisch verordnete Antibiotikaklasse waren Glykopeptide (in 28,2%), gefolgt von Carbapenemen und Cephalosporinen der Gruppen III oder IV (in je 15,4%). Breitspektrum-Penicilline, wie Piperacillin-Tazobactam kamen nur in 12,8% der Fälle zum Einsatz.

In 73,7% (14 von 19 Fällen) einer Therapie bei Fieber während der Granulozytopenie wurde eine Kombinationstherapie aus mindestens zwei Antibiotika eingesetzt.

In einer **Umfrage zur Behandlung des Fiebers ohne Fokus bei Patienten mit Granulozytopenie**, an der insgesamt 59 pädiatrisch onkologische Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz teilgenommen haben (Scheler et al., Manuskript in

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Vorbereitung), gaben 48% der Zentren an, in dieser sehr häufigen Behandlungssituation immer eine Kombinationstherapie aus einem Breitspektrum-Betalaktam (Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim oder Meropenem) und einem Aminoglykosid zu verordnen. Die aktuellen AWMF Leitlinie der Fachgesellschaften (DGPI und GPOH) empfehlen in dieser Situation im Regelfall eine Monotherapie [58]. Talspiegel für Aminoglykoside werden in 22% der teilnehmenden Zentren überhaupt nicht bestimmt, Spitzenspiegel nur in 8% [59, 60]. Während die Leitlinie [58] bei stabilen Patienten eine Eskalation der Antibiotikatherapie erst nach 72h empfiehlt, erfolgt in 48% der Zentren eine solche Umstellung bereits nach 48 h. Die empfohlene (stationäre intravenöse) Mindestbehandlungsdauer von 72 Stunden wird von 28% der Zentren im Regelfall überschritten. 42% aller Zentren warten mit dem Absetzen der Antibiotika im Regelfall so lange, bis sich im peripheren Blutbild Anzeichen einer Erholung der Granulozytenzahl zeigen. Nach der Leitlinie [58] können die Antibiotika bei stabilen, mindesten 24 Stunden entfieberten Patienten ohne Anzeichen einer fokalen Infektion unabhängig von der Granulozytenzahl abgesetzt werden. 18% behandeln in dieser Situation die Patienten weiter mit einem oralen Antibiotikum, obwohl die Leitlinie dies nicht empfiehlt. Aus diesen bislang verfügbaren Daten ergeben sich multiple Ansätze für eine Optimierung der antimikrobiellen Therapie bei stationär behandelten, hämatologisch-onkologischen Patienten. Studien anderer Arbeitsgruppen [61, 62] bestätigen, dass ein signifikanter Teil der Anwendungen von Antiinfektiva nicht angemessen erfolgt. Beispiele für eine nicht angemessene antimikrobielle Therapie siehe [63]. Ob eine Therapie angemessen ist, kann von außen nur beurteilt werden, wenn die vor Ort vorhandenen internen Leitlinien zur Verfügung stehen. **Primär wird eine Therapie, die konform zur internen Leitlinie erfolgt, als angemessen beurteilt.** Tatsächlich kann sich jedoch ergeben, dass die in der internen Leitlinie vereinbarten Behandlungsalgorithmen (Indikation, Auswahl, Dosierung, Drug Monitoring, Therapiedauer usw.) nicht mit Leitlinien der wissenschaftlichen Fachgesellschaften konform gehen oder andere systematische Fehler ausweisen. Alle Auditoren / Auditorien sind in der klinischen Praxis tätig und wissen, dass Leitlinien nicht in der Lage sind, jede erdenkliche Behandlungssituation zufriedenstellend abzubilden.

Die hier vorgestellte Punktprävalenzstudie kann von den teilnehmenden Zentren indirekt dazu genutzt werden, ihre internen Leitlinien (als maßgebliche Instrumente der Strukturqualität) einer (selbstverständlich vertraulichen) externen Prüfung zu unterziehen. Hierzu wird es von Seiten der Projektinitiatoren, denen die teilnehmenden Zentren bekannt sind, im Rahmen der Auswertung entsprechende Rückmeldungen geben. Die Ergebnisse der Punktprävalenzstudie können den teilnehmenden Zentren dabei helfen, Ansatzpunkte für eine Verbesserung der klinischen Praxis zu identifizieren [12, 55, 56]. Selbstverständlich handelt es sich hier um eine vertrauliche, nicht direktive sondern lediglich unterstützende Beratung.

Systematische Verbrauchsanalysen von Antiinfektiva [69-72] können die Anwendungsdichte bestimmter antimikrobieller Arzneimittel pro 100 Patiententage darstellen und Hinweise darauf geben, welche dieser Arzneimittel vermehrt und möglicherweise auch zu ungezielt und nicht Leitlinien-konform eingesetzt werden.

Ob es sich bei der Anwendung von Antiinfektiva um eine angemessene Therapie handelt, können solche Verbrauchsanalysen nicht beantworten. Hierzu bedarf es qualitativer Studien, zum Beispiel in Form von gezielten Audits [13, 14], Surveys [42, 73-76] oder von **Punktprävalenzstudien** [11, 12, 56, 57, 77].

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Bei Punktprävalenzstudien werden an einem definierten Stichtag alle um 08:00 Uhr stationär behandelte Patienten im Einzelnen untersucht, wenn sie aktuell oder in den letzten 24 h eine antimikrobielle Therapie erhalten haben. Neben Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten werden konkrete Daten zur antimikrobiellen Therapie erfasst (siehe unten).

Zusätzlich können **vor Ort vorhandene interne Leitlinien** als Template für die qualitativen Beurteilung der antimikrobiellen Therapie hinzugezogen werden [74].

2.3 Studienprotokoll

An diesem Survey nehmen kideronkologische Behandlungszentren mit mindestens 10 stationären Behandlungsplätzen teil, die eine interne Verfahrensweisung für die Therapie von Fieber bei Granulozytopenie haben.

Am Tag der Punktprävalenzenerhebung werden in den jeweiligen Zentren folgende Informationen erhoben:

Informationen zur Stationsbelegung am Tag der Punktprävalenz („Basisformular“)

- Anzahl der stationären Patienten (Belegung zum Zeitpunkt der Erfassung)
- Anzahl der Patienten, die aufgrund der Besiedlung oder Infektion mit einem multiresistenten Erreger oder einer *Clostridioides (C.) difficile* Infektion in einem Einzelzimmer isoliert werden [78], z.B.
 - VRE [38]
 - MRSA [79]
 - MRGN [36, 37]
 - *C. difficile* [32]
- Anzahl der Patienten, die aufgrund einer übertragbaren Virusinfektion in einem Einzelzimmer isoliert werden [78]
- Anzahl der Patienten, die aufgrund einer hochgradigen Immunsuppression protektiv in einem Einzelzimmer (umkehr-) isoliert werden
- Anzahl der Patienten, die mit Antibiotika² und/oder mit Antimykotika behandelt werden (ergibt multipliziert mit 100 und geteilt durch alle stationär behandelten Patienten die **antimikrobielle Prävalenzrate**)

Informationen zu den individuellen, mit Antibiotika und/oder Antimykotika behandelten Patienten („Fälle“)

- Alter (in Jahren und Monaten)
- Gewicht (in kg)
- Onkologische / hämatologische Grunderkrankung (ALL, AML, NHL, Hodgkin Lymphom, solider Tumor ZNS, solider Tumor außerhalb des ZNS, SAA/MDS, Sonstige: Freitext)
- Erkrankungsstatus (Ersterkrankung vs. Rezidiv)
- Cotrimoxazol-Prophylaxe (Ja/Nein)
- Vorhandensein eines dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheters vom Typ Broviac/Hickman oder Port (Ja/Nein)
- Granulozytopenie (Granulozyten < 0,5 x10⁹/L) zu Beginn oder während der aktuellen Infektion (Ja/Nein)

² Die *Pneumocystis jirovecii*-Prophylaxe mit Cotrimoxazol wird hier nicht mitgezählt.

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

-
- Vorbestehende oder akute klinisch relevante Einschränkung der Nierenfunktion (Ja/Nein)
 - Risikofaktoren für eine invasive Pilzinfektion
 - AML Induktionstherapie, Leukämie-Rezidiv (nicht in Remission)
 - allogene Stammzelltransplantation
 - Patienten mit ALL oder Hochrisiko-NHL mit ausgeprägter, prolongierter Granulozytopenie ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$ für > 10 Tage) und zusätzlichen Risikofaktoren wie einer systemischen Therapie mit Steroiden
 - Besiedlung³ mit (Ja/Nein)
 - MRSA
 - VRE
 - 2 MRGN
 - 3 MRGN
 - 4 MRGN

Für jedes Antibiotikum / Antimykotikum („Antiinfektiva“):

- Name des Wirkstoffs
- Startdatum des Antibiotikums / Antimykotikums
- Verabreichungsmodus (intravenös, oral, inhalativ)
- Einzeldosis mit Angabe der Einheit [mg, g, IU]⁴
- Anzahl der Einzelgaben pro 24h⁵
- 24 h Dauerinfusion (dann: Tagesdosis)
- Prophylaxe (Ja/Nein/Unklar)
- Perioperative Antibiotikaphylaxe (Ja/Nein)
- Therapie (Ja/Nein)

- Falls Therapie:
 - Empirisch (ohne Erregernachweis oder klinischen Fokus)
 - kalkuliert (klinisch / bildgebend definierter Fokus)
 - gezielt (bei bekanntem Erreger)
- Aminoglykoside: Drug Monitoring (Ja/Nein)
- Vancomycin: Drug Monitoring (Ja/Nein)
- Voriconazol / Itraconazol / Posaconazol: Drug Monitoring (Ja/Nein)

Bei gezielter Therapie einer bakteriellen Infektion:

- Relevante Ergebnisse der bakteriologischen Erregerdiagnostik (nur solche Befunde, die von Seiten der behandelnden Ärzte im Zusammenhang mit der aktuellen Infektion stehen und als zielführend für die Auswahl der Therapie angesehen werden, Mehrfachangabe möglich → **Freitext**)

Die aus Sicht der behandelnden Ärzte relevanten mikrobiologischen Befunde⁶ werden pseudonymisiert (Patientendaten schwärzen, **Klinik ID und Patienten ID** eintragen) an die Studienleitung gefaxt. Auch der pseudonymisierte Erfassungsbogen (CRF), auf dem die

³ Hier geht es um eine vorbekannte Besiedlung, nicht um den aktuellen Erregernachweis (invasive Isolate im Kontext der zurzeit behandelten Infektion)

⁴ Bei Piperacillin-Tazobactam wird die Gesamtmenge in g angegeben (z.B. 4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam = 4,5 g). Das Gleiche gilt für Cotrimoxazol, Ampicillin-Sulbactam / Sultamicillin (oral), Amoxicillin-Clavulanat und Ceftazidim-Avibactam

⁵ Bei bestimmten Schemata der Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen ist die Gabe von liposomalem Amphotericin B oder von Micafungin zweimal pro Woche Standard.

⁶ Zum Beispiel Erregernachweis in der Blutkultur, Bakterienspezies mit Antibiotogramm

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

oben genannten klinischen Daten ebenfalls pseudonymisiert eingetragen wurde, wird an die Studienleitung übermittelt.

Die Übertragung dieser Befunde in das Dateneingabemodul erfolgt in der Studienzentrale, um den teilnehmenden Ärzten diesen Aufwand zu ersparen.

Kommentar [PC2]: Änderung

Anteil von inadäquaten Antibiotika-/Antimykotika-Therapien (inklusive der perioperativen Antibiotikaprophylaxe)

Die teilnehmenden Zentren stellen den Projektkoordinatoren ihre internen Leitlinien zur Verfügung. Die Projektkoordinatoren pseudonymisieren diese Leitlinien (Studien-ID des jeweiligen Zentrums) und überführen sie in ein neutrales Dateiformat ohne Erkennbarkeit des jeweiligen Zentrums, vor Weitergabe an die einzelnen Expertenpanels (siehe unten).

Kommentar [PC3]: Änderung

Die Projektkoordinatoren sichten die entsprechenden internen Leitlinien und geben den teilnehmenden Zentren Rückmeldung, insofern es Abweichungen von übergeordneten Standards gibt (z.B. AWMF Leitlinien [58], Handbuch der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Thieme Verlag, 7. Auflage 2018 usw.).

Die Frage, ob es sich um eine angemessene antimikrobielle Therapie handelt, ist keine einfache, dichotome Fragestellung. Innerhalb der Gruppe der nicht angemessenen Therapien gibt es unterschiedliche Kategorien. Diese Einteilung lässt eine differenzierte Beurteilung und damit auch eine differenzierte Rückmeldung an das Behandlungsteam zu.

Diese im Einzelfall sehr komplexen Fragen werden in der Projektgruppe im Konsens entschieden (Panel Prozess) [80]. Hierfür werden 5 Panels mit jeweils 3 Experten aus verschiedenen Zentren gebildet. Jedes Panel bekommt von der zentralen Studienkoordination bis zu 30 pseudonymisierte Fälle⁷ zur Begutachtung vorgelegt. Die Zuteilung inkl. der Codierung der jeweiligen Zentren erfolgt durch einen Mitarbeiter der Studienzentrale, der jedoch nicht in die Begutachtung der Fälle eingebunden ist.

Kommentar [PC4]: Änderung

Kommentar [PC5]: Änderung

Dabei gilt, dass die Panelmitglieder keine Fälle beurteilen dürfen, die aus ihrem eigenen Zentrum stammen. **Als primäre Bewertungsgrundlage dient den Expertenpanels der interne Verfahrensstandard des jeweiligen Zentrums.** Bei darüber hinausgehenden Überlegungen werden diese separat gekennzeichnet (es kann sein, dass eine Therapie als inadäquat angesehen wird, obwohl sie so im abteilungsinternen Standard vorgesehen ist).

Zusätzlich erhalten die Panelmitglieder von den Studienkoordinatoren eine **Checkliste mit Hinweisen zur gezielten Prüfung**. Alle (in Hinblick auf Zentrum und Patient pseudonymisierten) Fälle, bei denen ein Mitglied des jeweiligen Panels eine vermeintlich inadäquate Therapie identifiziert, werden innerhalb der jeweiligen Panels gemeinsam in einer Telefonkonferenz diskutiert.

Kommentar [PC6]: Änderung

Am Ende wird eine Kategorie für eine inadäquate Therapie vergeben, wenn dem mindestens 2 von 3 Mitgliedern des jeweiligen Expertenpanels zustimmen.

Auf diese Weise von einem Expertenpanel als „**möglicherweise inadäquat**“ deklarierte Fälle werden zur Verifizierung einem der Projektkoordinatoren vorgelegt, der zu einem der beiden anderen Expertenpanels gehört.

⁷ Zuordnung über Zentrums-ID und Fall-ID (die Patientenliste befindet sich im teilnehmenden Zentrum)

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Zugleich erhält jedes Expertenpanel von der Studienkoordination eine **zufällige Auswahl von jeweils 5 Fällen anderer Panels, die als „adäquat“ bzw. als „inadäquat“ deklariert wurden**. Dies dient zur Überprüfung der Übereinstimmung zwischen den Panels (**Interpanel Agreement**). Um einem Bias vorzubeugen, erfährt das zweitbegutachtende Panel nicht, wie das Votum des ersten Panels ausgefallen ist.

Studienspezifische Formulare (siehe Anhang)

Eingeschlossen werden alle stationär in Behandlung befindlichen Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren zum Zeitpunkt des Audits. Am Tag des Punktprävalenz-Audits wird

- a) Das Basisformular mit stationsspezifischen Angaben ausgefüllt.
- b) Erhält jeder Patient, der um 08:00 Uhr oder in den letzten 24 Stunden zuvor eine antibiotische oder systemisch-antimykotische Behandlung eine **Survey-spezifische Patienten-ID*** (Format: ID teilnehmende Klinik-001 ff) in einer Patientenliste (mit Klarnamen und Geburtsdatum). Auf diese Liste haben ausschließlich die medizinischen Mitarbeiter des teilnehmenden Zentrums Zugriff. Diese Liste wird entweder auf Papier oder elektronisch erstellt und so aufbewahrt, dass sie sicher vor unberechtigtem Zugriff geschützt ist.
- c) Wird für jeden dieser Patienten ein patientenspezifischer pseudonymisierter Erfassungsbogen (CRF) ausgefüllt (gekennzeichnet mit der Patienten ID*)

In der Studienzentrale in Homburg werden die CRFs zusammengetragen und in eine Excel-Tabelle überführt (für das teilnehmende Zentrum und kumulativ). Die Auditoren dieser Studie erhalten die Daten für ihren Teil des Audits auf einem USB-Stick per Post zugeschickt.

Im Rahmen diese Audits werden keine Sozialdaten, sondern nur pseudonymisierte Patientendaten (ohne Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Anschrift) abgelegt.

Das Alter wird in Monaten angegeben; dies ist im Rahmen des Audits erforderlich, da die Dosierung einiger Antinfektiva altersabhängig ist.

Auswertung der Primärdaten, Statistik

Die erhobenen Daten werden entsprechend den Fragestellungen deskriptiv analysiert.

Da die erhobenen Daten primär deskriptiv analysiert werden, entfällt ein detaillierter Statistikplan. Vergleiche einzelner Aspekte werden mittels univariater (Chi-Quadrat- oder Fisher's Exact Test), ggfls. multivariater Analysen erfolgen. Alle statistischen Tests werden zweiseitig erfolgen und bei einem p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant bewertet.

2.4 Begründung der Notwendigkeit von Studien an Menschen

Das Ziel der Studie ist es, die Versorgung von Kindern und Jugendlichen, die sich in kinderhämatologischer bzw. -onkologischer Betreuung befinden, zu verbessern. Daher werden in dieser Studie pseudonymisierte Daten von eben solchen Kindern und Jugendlichen erhoben.

2.4.1 Studie an gesunden Probanden? entfällt

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

2.4.2 Studie an Patienten?
s.o.

2.5 Vorgesehene Eingriffe bzw. Belastungen der Probanden bzw. Patienten
Es handelt sich bei diesem Audit um ein Projekt der Qualitätssicherung, eine Intervention ist nicht vorgesehen. Die Patienten werden nach den gültigen Standards der teilnehmenden Zentren behandelt

2.6 Probanden- bzw. Patientenauswahl
s.o.

2.6.1 Einschlusskriterien
Eingeschlossen werden alle in den teilnehmenden kinderhämatologisch/-onkologischen Zentren stationär in Behandlung befindlichen Patienten im Alter von ≤ 18 Jahren zum Zeitpunkt des Audits.

2.6.2 Ausschlusskriterien
entfällt

2.7 Vorgesehene Gesamtdauer der Studie
Auch wenn es sich um einen kurzen Erhebungszeitraum handelt, kann der Prozess der qualitativen Beurteilung der einzelnen Therapien inklusive der Auseinandersetzung innerhalb der Panels sehr zeitintensiv sein, so dass die Studiendauer zunächst auf 24 Monate ausgelegt wird.

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

3 Literaturangaben

1. Lehnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr* 2019;31(1):35-40
2. Simon A, Ammann RA, Bode U, et al. Nosocomial infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from 7 University hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis* 2008;E-Pub May 23, 2008(8):70
3. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(9):592-596
4. 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(5):675-686
5. 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(9):2417-2426
6. 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;in press
7. Kelly MJ, Vivier PM, Panken TM, Schwartz CL. Bacteremia in febrile nonneutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(1):83-87
8. Allaway Z, Phillips RS, Thursky KA, Haeusler GM. Nonneutropenic fever in children with cancer: A scoping review of management and outcome. *Pediatr Blood Cancer* 2019e27634
9. Luthander J, Bennet R, Nilsson A, Eriksson M. Antimicrobial Use in a Swedish Pediatric Hospital: Results From Eight Point-prevalence Surveys Over a 15-Year Period (2003-2017). *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(9):929-933
10. Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect* 2015;71 Suppl 1S27-35
11. Hufnagel M, Madarova M, Ripperger B. Antibiotic prescription pattern in 23 German pediatric hospitals: results from a point prevalence survey. *Poster* 2014; 32. Annual Meeting der European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID) in Dublin, Irland(Abstract-CD: Abstract 0044):
12. Hufnagel M, Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H. High Rates of Prescribing Antimicrobials for Prophylaxis in Children and Neonates: Results From the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Point Prevalence Survey. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018
13. Weiss K, Simon A, Graf N, Schope J, Meier CM. Clinical Practice Audit: Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Paediatric Cancer Patients with Broviac Catheter Implantation. *Klin Padiatr* 2016;228(3):139-144
14. Weiss K, Simon A, Graf N, Schope J, Oertel J, Linsler S. Clinical practice audit concerning antimicrobial prophylaxis in paediatric neurosurgery: results from a German paediatric oncology unit. *Childs Nerv Syst* 2017;33(1):159-169
15. Agrawal AK, Chang PP, Feusner J. Twice weekly Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(1):e1-4
16. Caselli D, Petris MG, Rondelli R, et al. Single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for Pneumocystis pneumonia in children with cancer. *J Pediatr* 2014;164(2):389-392 e381
17. Basiaga ML, Ross ME, Gerber JS, Ogdie A. Incidence of Pneumocystis jirovecii and Adverse Events Associated With Pneumocystis Prophylaxis in Children Receiving Glucocorticoids. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(4):283-289
18. Ohata Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Ozono K, Hara J. Intermittent oral trimethoprim/sulfamethoxazole on two non-consecutive days per week is effective as Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis in pediatric patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(1):142-144
19. Engelhardt M, Eber S, Germing U, Heimpel H, Kern W, Schmutz M. Prävention von Infektionen und Thrombosen nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie - Interdisziplinäre onkopedi Leitlinie. *Kinder- und Jugendmedizin* 2013;13(3):197-205
20. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320(10):995-1004

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

21. Alexander S, Nieder M, Zerr DM, Fisher BT, Dvorak CC, Sung L. Prevention of bacterial infection in pediatric oncology: what do we know, what can we learn? *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(1):16-20
22. Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer medicine* 2019;in press
23. 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(5):431-435
24. 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(1):99-106
25. Simon A. Risk factors for and prevention of bloodstream infection in pediatric AML-The debate continues. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(3):
26. Bochennek K, Balan A, Muller-Scholden L, et al. Micafungin twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric patients at high risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(5):1527-1530
27. Bochennek K, Tramsen L, Schedler N, et al. Liposomal amphotericin B twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric haematological malignancy patients. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1868-1874
28. Reyna-Figueroa J, Garcia-Beristain JC, Galindo-Delgado P, Limon-Rojas AE, Madrid-Marina V. Antibiotic use before chemotherapy: a risk factor for developing neutropenic colitis in children with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(2):121-127
29. Sammons JS, Localio R, Xiao R, Coffin SE, Zaoutis T. Clostridium difficile infection is associated with increased risk of death and prolonged hospitalization in children. *Clin Infect Dis* 2013;57(1):1-8
30. Simon A, Mock M, Graf N, von Muller L. Investigation of Clostridium difficile ribotypes in symptomatic patients of a German pediatric oncology center. *Eur J Pediatr* 2018;177(3):403-408
31. Fisher BT, Sammons JS, Li Y, et al. Variation in Risk of Hospital-Onset Clostridium difficile Infection Across beta-Lactam Antibiotics in Children With New-Onset Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3(4):329-335
32. 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(7):906-923
33. 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(12):1836-1847
34. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin* 2011;12. September 2011(36):337-339
35. 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(7):723-726
36. 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(10):392-399
37. 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(10):1311-1354
38. 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(10):1310-1361
39. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B. Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen - Mitteilung der Kommission für

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

- Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 1999;42(12):954-958
40. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2010;53(4):357-388
41. Bradley JS, Faulkner KL, Klagman KP. Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(8):749-757
42. Simon A, Mullenborn E, Prelog M, et al. Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities-results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(7):1435-1442
43. Bradley JS, Benziger D, Bokesch P, Jacobs R. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients 3-24 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(9):936-939
44. Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, et al. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Children ≥ 3 Months to < 18 Years With Complicated Urinary Tract Infection: Results from a Phase 2 Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(9):920-928
45. 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 ():
46. Simon A, von Both U, Hufnagel M, Huebner J. Antibiotic Stewardship in der Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 2018;166(1):48-56
47. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes zur Erfassung des Antibiotika-Verbrauches in Kinderkliniken im Rahmen eines Antibiotic Stewardship Programmes. <http://www.dgpi.de> 2013;02. Dezember 2013
48. Wolf J, Sun Y, Tang L, et al. Antimicrobial Stewardship Barriers and Goals in Pediatric Oncology and Bone Marrow Transplantation: A Survey of Antimicrobial Stewardship Practitioners. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016;37(3):343-347
49. Abbo LM, Ariza-Heredia EJ. Antimicrobial stewardship in immunocompromised hosts. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(2):263-279
50. Wattier RL, Levy ER, Sabnis AJ, Dvorak CC, Auerbach AD. Reducing Second Gram-Negative Antibiotic Therapy on Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Services. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38(9):1039-1047
51. Santiago-Garcia B, Rincon-Lopez EM, Ponce Salas B, et al. Effect of an intervention to improve the prescription of antifungals in pediatric hematology-oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2019:e27963
52. Lachenmayr SJ, Berking S, Horns H, Strobach D, Ostermann H, Berger K. Antifungal treatment in haematological and oncological patients: Need for quality assessment in routine care. *Mycoses* 2018;61(7):464-471
53. Lachenmayr SJ, Strobach D, Berking S, Horns H, Berger K, Ostermann H. Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions. *Infection* 2019;47(4):603-610
54. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Antibiotic Resistance Prevalence in Routine Bloodstream Isolates from Children's Hospitals Varies Substantially from Adult Surveillance Data in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(7):734-741
55. De Luca M, Dona D, Montagnani C, et al. Antibiotic Prescriptions and Prophylaxis in Italian Children. Is It Time to Change? Data from the ARPEC Project. *PLoS One* 2016;11(5):e0154662
56. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ open* 2016;6(11):e012675
57. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(6):e242-253
58. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation. *Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF)* 2016;Registernummer 048/14(Finale Version 23.01.2016):

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

-
59. Germovsek E, Barker CI, Sharland M. What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017;102(2):89-93
 60. Best EJ, Gazarian M, Cohn R, Wilkinson M, Palasanthiran P. Once-daily gentamicin in infants and children: a prospective cohort study evaluating safety and the role of therapeutic drug monitoring in minimizing toxicity. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(10):827-832
 61. 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(2):164-168
 62. Reinecke J, Lowas S, Snowden J, Neemann K. Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in Pediatric Leukemia Patients With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018
 63. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis* 2016;63(12):1639-1644
 64. 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(3):173-178
 65. Khurana M, Lee B, Feusner JH. Fever at Diagnosis of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Are Antibiotics Really Necessary? *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(7):498-501
 66. Reinecke J, Lowas S, Snowden J, Neemann K. Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in Pediatric Leukemia Patients With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(4):251-255
 67. 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(5):417-422
 68. Pio L, Avanzini S, Paraboschi I, et al. Antibiotic prophylaxis in children undergoing abdominal surgery for neoplastic diseases. *Infez Med* 2018;26(2):122-125
 69. Simon A, Müller A, Kaiser P, et al. The Paed IC Project – Antibiotic Stewardship and Hospital Hygiene to Prevent Infection with Resistant Pathogens. *Klinische Pädiatrie* 2013;225(2):93-95
 70. Af Sandeberg M, Johansson E, Wettergren L, Bjork O, Hertting O, Nilsson A. Antibiotic use during infectious episodes in the first 6 months of anticancer treatment-A Swedish cohort study of children aged 7-16 years. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7):
 71. Elgarten CW, Arnold SD, Li Y, et al. Hospital-Level Variability in Broad-Spectrum Antibiotic Use for Children With Acute Leukemia Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39(7):797-805
 72. Fisher BT, Gerber JS, Leckerman KH, et al. Variation in hospital antibiotic prescribing practices for children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54(8):1633-1639
 73. Scheler M, Lehrnbecher T, Groll A, et al. Management of febrile Neutropenia: Results from a GPOH Survey in 51 Pediatric Cancer Centers in Germany, Austria and Switzerland. *Infection* 2019;Manuscript in preparation
 74. Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A, Dubos F. Risk-stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology-oncology patients: Results of a French nationwide survey. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(12):2167-2172
 75. Maxwell RR, Egan-Sherry D, Gill JB, Roth ME. Management of chemotherapy-induced febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A North American survey of pediatric hematology/oncology and pediatric infectious disease physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12):
 76. Haeusler GM, Slavina MA, Bryant PA, Babl FE, Mechinaud F, Thursky KA. Management of fever and neutropenia in children with cancer: A survey of Australian and New Zealand practice. *J Paediatr Child Health* 2018;54(7):761-769
 77. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6vi71-77
 78. 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(10):1151-1170
 79. 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(6):696-732

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

80. van Houten CB, Naaktgeboren CA, Ashkenazi-Hoffnung L, et al. Expert panel diagnosis demonstrated high reproducibility as reference standard in infectious diseases. *J Clin Epidemiol* 2019;11220-27

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

4 Darlegung der voraussichtlichen Vorteile und der Bedeutung der Studie für den Menschen

- a) in der Heilkunde (namentlich unter Vergleich mit herkömmlichen diagnostischen resp. therapeutischen Methoden)
Die aus diesem Projekt gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu dienen, die Versorgung von Kindern und Jugendlichen in der Kinderhämatologie und – onkologie dahingehend zu verbessern, dass einer rationalen antibakteriellen Therapie eine größere Bedeutung beigemessen wird, d.h. unnötige Behandlungen mit Antibiotika vermieden werden und eine größere Adhärenz an Leitlinien geleistet wird. Für die einzelnen Zentren können die Ergebnisse der Studie auch als Abgleich ihrer internen Standards mit überregionalen Versorgungsempfehlungen und damit zur Verbesserung der Patientenversorgung dienen.
- b) in der Forschung
entfällt

4.1 bei minderjährigen gesunden Studienteilnehmern

- a) Prüfung von Diagnostika und Vorbeugungsmitteln?
entfällt
- b) spezieller Bezug zu Krankheiten von Minderjährigen?
entfällt
- c) individuelle Indikationen?
entfällt
- d) Möglichkeit einer Prüfung an Erwachsenen ausgeschlossen?
entfällt

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

- 5 Güterabwägung zwischen den Nachteilen und Risiken einerseits und dem voraussichtlichen Nutzen andererseits**
- 5.1 Berücksichtigung des Grundsatzes, dass stets die Belange der Studienteilnehmer den Vorrang haben müssen (vgl. dazu Ziff. I 5, 6, II 6, III 4 der revidierten Deklaration von Helsinki)
entfällt
- 5.2 Beschränkung der Zahl (Fallzahlplanung) der Studienteilnehmer auf das unbedingt notwendige Maß
entfällt
- 5.3 Bei Studien an gesunden Probanden, denen keine therapeutischen Vorteile aus der Studie erwachsen, gelten strengere Anforderungen an die Vertretbarkeit des Forschungsvorhabens als bei neuartigen Studien an Patienten
entfällt

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

6 Beifügung eines Musters (separates Dokument!) des verwendeten Einwilligungsforschulars, Beifügung eines Musters (separates Dokument!) der Patienten/Probandeninformation, Hinweis auf die Rechte der Patienten nach der DSGVO,

um die Aufklärung über insbesondere folgende Punkte zu belegen:

- bei Patienten:
 - a) Diagnoseaufklärung?
entfällt
 - b) alternative Verlaufsaufklärung (Prognoseaufklärung?)
entfällt
 - c) Risikoaufklärung, bezogen auf die Studienauswirkungen?
entfällt
 - d) Aufklärung über ein angebrachtes Verhalten des Patienten während und nach der Studie?
entfällt
- Aufklärung über die Widerruflichkeit einer Einwilligung?
entfällt
- Aufklärung über das Bestehen und den Umfang der gesetzlichen Probandenversicherung (vgl. Ziff. 8) und die danach von dem Studienteilnehmer zu beachtenden Obliegenheiten, ggf. durch Aushändigung der Versicherungsbedingungen? Schriftliche Fixierung dieser Aufklärung.
entfällt
- Aufklärung über die Speicherung der Daten in pseudonymisierter Form und evtl. Weitergabe an Berechtigte unter Beachtung des Datenschutzgesetzes
entfällt
- Besondere Aufklärung über die Situation
 - a) bei randomisierten Studien
entfällt
 - b) bei Blind- und Doppelblindstudien
entfällt
- Beachtung der Sonderregeln bei Minderjährigen und bei in ihrer Geschäftsfähigkeit beeinträchtigten Patienten
entfällt

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

- Aufklärung, wenn Schwangere von der Studienteilnahme ausgeschlossen sind. Ausschluss durch β -HCG-Test vor Aufnahme in die Studie abgeklärt? Beratung von Frauen, wenn sie während der Studie schwanger werden?
entfällt

Die Ethik-Kommission bittet, Sinn und Zweck der Studie, Chancen und Risiken sowie Angaben über derzeitige Therapiemöglichkeiten, die Besonderheiten der Studie im Aufklärungsbogen detailliert schriftlich niederzulegen und in einer Sprache, die dem Patienten bzw. Probanden verständlich ist, darzustellen.

Es muss auch darauf hingewiesen werden, dass der Studienteilnehmer jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für seine Person von der Einwilligung zur Studienteilnahme zurücktreten kann.

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

7. **Nachweis einer ausreichenden Probandenversicherung**
entfällt

8. **Darlegung der Erfüllung etwaiger sonstiger Voraussetzungen für die Durchführung der Studie, z. B.**
 - a) Einholung einer Genehmigung gemäß § 31 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz
entfällt

9. **Information des Hausarztes**
Liste der Medikamente, die während der Studie nicht gegeben werden sollen/dürfen, Verhaltensmaßregeln bei möglichen Zwischenfällen, Liste der Telefonnummern der Ansprechpartner bei Rückfragen – „Hotline“, ggf. Vordruck zum Auflisten von „adverse events“.
entfällt

10. **Sicherstellung, dass bei Veränderungen der Risikolage während der Studie die Güterabwägung im Sinne von Ziff. 5 jeweils erneut durchgeführt wird und bei nachteiliger Veränderung der Risikolage auch erneute Aufklärungsgespräche mit den Studienteilnehmern stattfinden**

Benachrichtigung der Ethik-Kommission
entfällt

11. **Nach Abschluss des Projektes kurze Darstellung des Ergebnisses durch den verantwortlichen Versuchsleiter bzw. Übersendung eines Sonderdruckes bei Publikation**
Erfolgt zeitnah nach der Publikation

12. **Bearbeitungsgebühr gem. § 1 Ziff. 12 a) und b) der Verwaltungsgebührenordnung für Anträge an die Ethik-Kommission nach § 1 Abs. 4 der Berufsordnung: 200 € - 800 €**
Wir bitten, die Verwaltungsgebühr aufgrund der teilnehmenden universitären Institutionen ohne industrielle Unterstützung auf die Minimalgebühr zu setzen.
Rechnungsempfänger:

Checkliste

für Anträge an die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes

Dr. med. Cihan Papan, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, Gebäude 43, 66421
Homburg/Saar



Ärztammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken
Ethikkommission

Herrn
Dr. med. Cihan Papan
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum des Saarlandes
Gebäude 43
66421 Homburg

Ethikkommission

Geschäftsstelle

Faktoreistraße 4
66111 Saarbrücken

Telefon (06 81) 40 03 - 216, - 218
Telefax (06 81) 40 03 - 4394 (NEU)

E-Mail: ethikkommission@aeksaar.de
Internet: www.aerztekammer-saarland.de

Kernarbeitszeit:
Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr
Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr

Unser Zeichen:
Bu 33/20

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Datum: 16. JUNI 2020

Punktprävalenzuntersuchung zur qualitativen Analyse des Einsatzes von Antibiotika und Antimykotika in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie

Unsere Kenn-Nr. 33/20 (Bitte in jedem Schriftwechsel angeben!)

Sehr geehrter Herr Dr. Papan!

wir bestätigen den Erhalt Ihres Schreibens per E-Mail vom 09.06.2020 mit dem überarbeiteten Studienantrag.

Nachdem nun die noch offenen Fragen beantwortet/eingearbeitet wurden, erhält unser am 02.04.2020 erteiltes Votum eine uneingeschränkte Gültigkeit.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. U. Grundmann
Vorsitzender