

1		
2	Inhalt	
3	Projekttitle.....	1
4	Kontaktinformationen des Projektleiters und der Projektinitiatoren	1
5	Lenkungsgruppe	2
6	Hintergrund	3
7	Intention von Punktprävalenzstudien zum Gebrauch von Antinfektiva	7
8	Datenstruktur und Zielparameter	7
9	Anteil von inadäquaten Antibiotika-/Antimykotika-Therapien (inklusive der	
10	perioperativen Antibiotikaphylaxe; Beispiele in Tabelle 1)	9
11	Dateneingabetool (ObTIMA®), studienspezifische Formulare	10
12	Auswertung der Primärdaten, Statistik.....	11
13	Ethikvotum	11
14	Datenschutz.....	11
15	<i>Ort und Dauer der Datenspeicherung</i>	12
16	Ergebnisberichte und Publikationsregeln	12
17	Anhänge	13
18	Literatur	14

19
20
21

22 Projekttitle

23 **Punktprävalenzuntersuchung zur qualitativen Analyse des Einsatzes von Antibiotika und** 24 **Antimykotika in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie (AB-PPS Päd-Onk)**

25 Prospektives, qualitatives Audit der Arbeitsgruppe Antibiotic Stewardship der Deutschen
26 Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und der Arbeitsgruppe Fieber bei
27 Granulozytopenie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

28

29 Kontaktinformationen des Projektleiters und der Projektinitiatoren

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

33 Prof. Dr. med. Markus Hufnagel, Abteilung Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie,
34 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Mathildenstr. 1, 79106
35 Freiburg

36 Tel: 0761-27045292, Fax. 0761-27045010, E-Mail: markus.hufnagel@uniklinik-freiburg.de

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

4

5 **Lenkungsgruppe**

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

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

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

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

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

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

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

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

14 Luise Martin (Dr. med., Berlin)

15 **Cihan Papan (Dr. med., Homburg/Saar, Projektleiter)***

16 **Arne Simon (Prof. Dr. med., Homburg/Saar)***

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

18 Stefan Weichert (Dr. med., Mannheim)

19 Simon Vieth (Dr. med., Kiel)

20 Ulrich von Both (Dr. med., München)

21

22 * Projektinitiatoren

23

24

1 Hintergrund

2 Kinderonkologische Patienten sind während der Behandlungsphasen mit Chemotherapie
3 sowie nach Strahlentherapie und Stammzelltransplantation einem erhöhten Risiko für
4 schwerwiegende infektiöse Komplikationen ausgesetzt. Gefördert wird dies vor allem durch
5 die Immunsuppression, die infolge der Grunderkrankung und deren Therapie auftritt [1].
6 Betrachtet man die Patienten mit Fieber während Behandlungsphasen mit Granulozytopenie
7 genauer, so lassen sich drei grundlegende klinische Behandlungssituationen unterscheiden
8 [2, 3]

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

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

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

21 Zu letzteren gehören (bzw. können gehören)¹

- 22 • Perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP) [11-14]
- 23 • Cotrimoxazol-Prophylaxe der *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie [15-18],
- 24 • Penicillin-Prophylaxe bei funktioneller oder anatomischer Asplenie [19],
- 25 • Levofloxacin- oder Ciprofloxacin-Prophylaxe zur Prävention von Blutstrominfektionen
26 durch gramnegative Infektionserreger bei Hochrisikopatienten [20-23]
- 27 • Teicoplanin zur Prophylaxe einer Infektion durch vergrünende Streptokokken (STRV)
28 bei Patienten mit AML-Induktionstherapie [24, 25]
- 29 • Prophylaktische Gabe von Antimykotika zur Vermeidung invasiver Pilzinfektionen (IFI)
30 [26, 27]

31 Der häufige Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika erhöht auch bei kideronkologischen
32 Patienten das Risiko einer *Clostridioides difficile* assoziierten Kolitis [28-32] und das Risiko
33 einer Besiedlung oder Infektion mit bakteriellen Infektionserregern, die spezielle Resistenzen
34 und Multiresistenzen aufweisen (MRE)² [33-35].

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

39

¹ Je nach lokaler Strategie des kideronkologischen Zentrums

² Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE),
multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)

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

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

6 Des Weiteren kommen bei der gezielten Therapie von Infektionen durch multiresistente
7 Erreger häufig Reservetherapeutika zum Einsatz [41], die zum Teil für die Verabreichung bei
8 Kindern (noch) nicht zugelassen sind und deren optimale Dosierung bei Kindern nicht
9 bekannt ist [42-44].

10

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

20

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

29

30 Auch in der pädiatrischen Onkologie ergeben sich mannigfache Ansatzpunkte für ein ABS
31 [45, 47-50] und für ein Antifungal Stewardship (AFS) [51-53].

32 Im Rahmen des **Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC)**-
33 Projekts [12, 54-57] sind im November 2012 an 10 Zentren (9 x universitär, 1 x nicht-
34 universitär) erste Daten zum Verbrauch von Antibiotika und Antimykotika bei
35 hämatologisch-onkologischen Patienten in Deutschland erhoben worden. Insgesamt wurden
36 Daten von 120 zum Stichtag antimikrobiell behandelten kideronkologischen Patienten
37 erfasst. Der Anteil der zum Zeitpunkt der Erfassung mit einem Antibiotikum behandelten
38 Kinder an allen stationär behandelten Kindern (**antimikrobielle Prävalenzrate**) lag bei **65,0%**
39 (78/120 Behandlungsepisoden; 95%-Konfidenzintervall 45,6-86,4%; Range 11,1-100,0%) im
40 Vergleich zu anderen Stationsarten am höchsten. Am ehesten vergleichbar war der
41 Verbrauch mit der antimikrobiellen Prävalenzrate auf pädiatrischen Intensivstationen (i.e.
42 62,4% [KI 33,0-86,8]). Das am häufigsten verordnete Antibiotikum bei stationär behandelten
43 Kindern mit hämatologisch-onkologischer Grunderkrankung war Cotrimoxazol (*Pneumocystis*
44 *jirovecii* Prophylaxe) bei 52,6% aller antimikrobiell behandelten Patienten. Die häufigste
45 therapeutisch verordnete Antibiotikaklasse waren Glykopeptide (in 28,2%), gefolgt von

1 Carbapenemen und Cephalosporinen der Gruppen III oder IV (in je 15,4%). Breitspektrum-
2 Penicilline, wie Piperacillin-Tazobactam kamen nur in 12,8% der Fälle zum Einsatz.

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

5 In einer **Umfrage zur Behandlung des Fiebers ohne Fokus bei Patienten mit**
6 **Granulozytopenie**, an der insgesamt 59 pädiatrisch onkologische Zentren aus Deutschland,
7 Österreich und der Schweiz teilgenommen haben (Scheler et al., Manuskript in
8 Vorbereitung), gaben 48% der Zentren an, in dieser sehr häufigen Behandlungssituation
9 immer eine Kombinationstherapie aus einem Breitspektrum-Betalaktam (Piperacillin-
10 Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim oder Meropenem) und einem Aminoglykosid zu
11 verordnen. Die aktuellen AWMF Leitlinie der Fachgesellschaften (DGPI und GPOH)
12 empfehlen in dieser Situation im Regelfall eine Monotherapie [58]. Talspiegel für
13 Aminoglykoside werden in 22% der teilnehmenden Zentren überhaupt nicht bestimmt,
14 Spitzenspiegel nur in 8% [59, 60]. Während die Leitlinie [58] bei stabilen Patienten eine
15 Eskalation der Antibiotikatherapie erst nach 72h empfiehlt, erfolgt in 48% der Zentren eine
16 solche Umstellung bereits nach 48 h. Die empfohlene (stationäre intravenöse)
17 Mindestbehandlungsdauer von 72 Stunden wird von 28% der Zentren im Regelfall
18 überschritten. 42% aller Zentren warten mit dem Absetzen der Antibiotika im Regelfall so
19 lange, bis sich im peripheren Blutbild Anzeichen einer Erholung der Granulozytenzahl zeigen.
20 Nach der Leitlinie [58] können die Antibiotika bei stabilen, mindesten 24 Stunden
21 entfieberten Patienten ohne Anzeichen einer fokalen Infektion unabhängig von der
22 Granulozytenzahl abgesetzt werden. 18% behandeln in dieser Situation die Patienten weiter
23 mit einem oralen Antibiotikum, obwohl die Leitlinie dies nicht empfiehlt. Aus diesen bislang
24 verfügbaren Daten ergeben sich multiple Ansätze für eine Optimierung der antimikrobiellen
25 Therapie bei stationär behandelten, hämatologisch-onkologischen Patienten. Studien
26 anderer Arbeitsgruppen [61, 62] bestätigen, dass ein signifikanter Teil der Anwendungen von
27 Antiinfektiva nicht angemessen erfolgt. Beispiele für eine nicht angemessene antimikrobielle
28 Therapie sind in Tabelle 1 aufgeführt [63]. Ob eine Therapie angemessen ist, kann von außen
29 nur beurteilt werden, wenn die vor Ort vorhandenen internen Leitlinien zur Verfügung
30 stehen. **Primär wird eine Therapie, die konform zur internen Leitlinie erfolgt, als**
31 **angemessen beurteilt.** Tatsächlich kann sich jedoch ergeben, dass die in der internen
32 Leitlinie vereinbarten Behandlungsalgorithmen (Indikation, Auswahl, Dosierung, Drug
33 Monitoring, Therapiedauer usw.) nicht mit Leitlinien der wissenschaftlichen
34 Fachgesellschaften konform gehen oder andere systematische Fehler ausweisen. Alle
35 Auditoren / Auditorien sind in der klinischen Praxis tätig und wissen, dass Leitlinien nicht in
36 der Lage sind, jede erdenkliche Behandlungssituation zufriedenstellend abzubilden.

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

46

1 **Tabelle 1:** Beispiele für eine nicht angemessene antimikrobielle Therapie bei kinderonkologischen Patienten

2

Kategorie	Definition
Unnötige antimikrobielle Therapie	<ul style="list-style-type: none"> – Protrahierte Antibiotikatherapie mit Reservetherapeutika bei viralen Atemwegsinfektionen (ohne Pneumonie) [64] – Zu breites Wirkspektrum (Meropenem als empirische Initialtherapie bei Fieber ohne Fokus) [58] – Double coverage (z.B. Piperacillin-Tazobactam oder Meropenem, jeweils plus Metronidazol) – Protrahierte antibiotische Therapie (> 72 h) bei jeder neu diagnostizierten ALL mit Fieber [65], trotz Entfieberung, negativer mikrobiologischer Befunde und rückläufigen laborchemischen Entzündungszeichen. – Orale Vancomycin-Therapie bei einem Patienten mit positivem Nachweis von <i>C. difficile</i> Toxin im Stuhl ohne abdominelle Symptome und Diarrhoe – Perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP) die über 24 Stunden hinaus verabreicht wird
Unangemessene antimikrobielle Therapie	<ul style="list-style-type: none"> – Initiale Kombinationstherapie bei allen Patienten mit Fieber ohne Fokus ohne dass das lokale Erreger- und Resistenzspektrum dies nahelegt. – Nichtbeachtung von Leitlinien (z.B. zur Behandlung von Fieber ohne Fokus bei Granulozytopenie [58]) – Bug Drug mismatch (Antibiotikum passt nicht zum nachgewiesenen Erreger und seinem Resistenzprofil) – Keine Deeskalation bei bekanntem Erreger im Rahmen der gezielten Therapie und klinisch stabilen Patienten [66] – Zu frühe Eskalation (bereits nach 48 h) nur aufgrund anhaltenden Fiebers, insbesondere bei Patienten, deren Granulozyten voraussichtlich zeitnah wieder ansteigen [58] – Unterschreitung der erforderlichen Therapiedauer bei <i>S. aureus</i> Bakteriämie – Glykopeptide bei jedem Patienten mit febriler Neutropenie (FN) ab der ersten Eskalationsstufe (nach 72 Stunden) [67]
Suboptimale antimikrobielle Therapie	<ul style="list-style-type: none"> – Perioperative Antibiotikaphylaxe erst nach Beginn der Operation [68] oder mit Cefotaxim bei neurochirurgischen Eingriffen [14] – Zu niedrige Dosierung von Antiinfektiva, fehlende Anpassung an Besonderheiten der Dosierung im Kindesalter – Fehlende Anpassung an die Organfunktion (z.B. renale Clearance) – Fehlendes oder inadäquates Drug Monitoring (z.B. Vancomycin, Aminoglykoside, Voriconazol) – Nichtbeachten von wichtigen Interaktionen (z.B. Meropenem-Valproat, Voriconazol-Vincristin, Cotrimoxazol - Methotrexat)

3

1 Intention von Punktprävalenzstudien zum Gebrauch von Antiinfektiva

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

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

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

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

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

20

21 Datenstruktur und Zielparameter

22

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

- 24 • Anzahl der stationären Patienten
25 (Belegung zum Zeitpunkt der Erfassung)
- 26 • Anzahl der Patienten, die aufgrund der Besiedlung oder Infektion mit einem
27 multiresistenten Erreger oder einer *Clostridioides (C.) difficile* Infektion in einem
28 Einzelzimmer isoliert werden [78], z.B.
 - 29 ○ VRE [38]
 - 30 ○ MRSA [79]
 - 31 ○ MRGN [36, 37]
 - 32 ○ *C. difficile* [32]
- 33 • Anzahl der Patienten, die aufgrund einer übertragbaren Virusinfektion in einem
34 Einzelzimmer isoliert werden [78]
- 35 • Anzahl der Patienten, die aufgrund einer hochgradigen Immunsuppression protektiv
36 in einem Einzelzimmer (umkehr-) isoliert werden
- 37 • Anzahl der Patienten, die mit Antibiotika³ und/oder mit Antimykotika behandelt
38 werden (ergibt multipliziert mit 100 und geteilt durch alle stationär behandelten
39 Patienten die **antimikrobielle Prävalenzrate**)

40

³ Die *Pneumocystis jirovecii*-Prophylaxe mit Cotrimoxazol wird hier nicht mitgezählt.

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

- 3 • Alter (in Jahren und Monaten)
 4 • Gewicht (in kg)
 5 • Onkologische / hämatologische Grunderkrankung (ALL, AML, NHL, Hodgkin
 6 Lymphom, solider Tumor ZNS, solider Tumor außerhalb des ZNS, SAA/MDS, Sonstige:
 7 Freitext)
 8 • Erkrankungsstatus (Ersterkrankung vs. Rezidiv)
 9 • Cotrimoxazol-Prophylaxe (Ja/Nein)
 10 • Vorhandensein eines dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheters vom Typ
 11 Broviac/Hickman oder Port (Ja/Nein)
 12 • Granulozytopenie (Granulozyten $< 0,5 \times 10^9/L$) zu Beginn oder während der aktuellen
 13 Infektion (Ja/Nein)
 14 • Vorbestehende oder akute klinisch relevante Einschränkung der Nierenfunktion
 15 (Ja/Nein)
 16 • Risikofaktoren für eine invasive Pilzinfektion
 17 ○ AML Induktionstherapie, Leukämie-Rezidiv (nicht in Remission)
 18 ○ allogene Stammzelltransplantation
 19 ○ Patienten mit ALL oder Hochrisiko-NHL mit ausgeprägter, prolongierter
 20 Granulozytopenie (ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ für > 10 Tage) und zusätzlichen
 21 Risikofaktoren wie einer systemischen Therapie mit Steroiden
 22 • Besiedlung⁴ mit (Ja/Nein)
 23 ○ MRSA
 24 ○ VRE
 25 ○ 2 MRGN
 26 ○ 3 MRGN
 27 ○ 4 MRGN

28

29 Für jedes Antibiotikum / Antimykotikum („Antiinfektiva“):

- 30 • Name des Wirkstoffs
 31 • Startdatum des Antibiotikums / Antimykotikums
 32 • Verabreichungsmodus (intravenös, oral, inhalativ)
 33 • Einzeldosis mit Angabe der Einheit [mg, g, IU]⁵
 34 • Anzahl der Einzelgaben pro 24h⁶
 35 • 24 h Dauerinfusion (dann: Tagesdosis)
 36 • Prophylaxe (Ja/Nein/Unklar)
 37 • Perioperative Antibiotikaphylaxe (Ja/Nein)
 38 • Therapie (Ja/Nein)

⁴ Hier geht es um eine vorbekannte Besiedlung, nicht um den aktuellen Erregernachweis (invasive Isolate im Kontext der zurzeit behandelten Infektion)

⁵ 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

⁶ Bei bestimmten Schemata der Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen ist die Gabe von liposomalem Amphotericin B oder von Micafungin zweimal pro Woche Standard.

1
2
3
4
5
6
7
8
9

- 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)

10 Bei gezielter Therapie einer bakteriellen Infektion:

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

15 Wenn möglich sollen die aus der Sicht der behandelnden Ärzte relevanten mikrobiologischen
16 Befunde⁷ pseudonymisiert werden (Patientendaten mit einem „Edding Stift“ schwärzen,
17 **Klinik ID und Patienten ID** eintragen und diesen Befund **z.Hd. Dr. Cihan Papan** an folgende
18 Nummer **faxen**:

19

0 68 41- 16-23985

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

22

23 **Anteil von inadäquaten Antibiotika-/Antimykotika-Therapien (inklusive der perioperativen**
24 **Antibiotikaphylaxe; Beispiele in Tabelle 1)**

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

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

33 Die Frage, ob es sich um eine angemessene antimikrobielle Therapie handelt, ist keine
34 einfache, dichotome Fragestellung. Innerhalb der Gruppe der nicht angemessenen
35 Therapien gibt es die in Tabelle 1 dargestellten, unterschiedlichen Kategorien. Diese
36 Einteilung lässt eine differenzierte Beurteilung und damit auch eine differenzierte
37 Rückmeldung an das Behandlungsteam zu.

38 **Diese im Einzelfall sehr komplexen Fragen werden in der Projektgruppe im Konsens**
39 **entschieden (Panel Prozess) [80].** Hierfür werden 5 Panels mit jeweils 3 Experten aus
40 verschiedenen Zentren gebildet. Jedes Panel bekommt von der zentralen

⁷ Zum Beispiel Erregernachweis in der Blutkultur, Bakterienspezies mit Antibiogramm

- 1 Studienkoordination bis zu 30 pseudonymisierte Fälle⁸ zur Begutachtung vorgelegt. Die
2 Zuteilung inkl. der Codierung der jeweiligen Zentren erfolgt durch einen Mitarbeiter der
3 Studienzentrale, der jedoch nicht in die Begutachtung der Fälle eingebunden ist.
- 4 Dabei gilt, dass die Panelmitglieder keine Fälle beurteilen dürfen, die aus ihrem eigenen
5 Zentrum stammen. **Als primäre Bewertungsgrundlage dient den Expertenpanels der
6 interne Verfahrensstandard des jeweiligen Zentrums.** Bei darüber hinausgehenden
7 Überlegungen werden diese separat gekennzeichnet (es kann sein, dass eine Therapie als
8 inadäquat angesehen wird, obwohl sie so im abteilungsinternen Standard vorgesehen ist).
- 9 Zusätzlich erhalten die Panelmitglieder von den Studienkoordinatoren eine **Checkliste mit
10 Hinweisen zur gezielten Prüfung**). Alle (in Hinblick auf Zentrum und Patient
11 pseudonymisierten) Fälle, bei denen ein Mitglied des jeweiligen Panels eine vermeintlich
12 inadäquate Therapie identifiziert, werden innerhalb der jeweiligen Panels gemeinsam in
13 einer Telefonkonferenz diskutiert.
- 14 Am Ende wird eine Kategorie für eine inadäquate Therapie (siehe Tabelle 1) vergeben, wenn
15 dem mindestens 2 von 3 Mitgliedern des jeweiligen Expertenpanels zustimmen.
- 16 Auf diese Weise von einem Expertenpanel als „**möglicherweise inadäquat**“ deklarierte Fälle
17 werden zur Verifizierung einem der Projektkoordinatoren vorgelegt, der zu einem der
18 beiden anderen Expertenpanels gehört.
- 19 Zugleich erhält jedes Expertenpanel von der Studienkoordination eine **zufällige Auswahl von
20 jeweils 5 Fällen anderer Panels, die als „adäquat“ bzw. als „inadäquat“ deklariert wurden.**
21 Dies dient zur Überprüfung der Übereinstimmung zwischen den Panels (**Interpanel
22 Agreement**). Um einem Bias vorzubeugen, erfährt das zweitbegutachtende Panel nicht, wie
23 das Votum des ersten Panels ausgefallen ist.
- 24 *Die antizipierte Zahl der von den Panels zu beurteilenden Fälle (ca. 10 pro Zentrum) korreliert
25 mit der Anzahl der teilnehmenden Zentren. Sollte die kumulative Zahl der zu beurteilenden
26 Fälle 150 überschreiten, werden zusätzliche Experten einbezogen und weitere Panels
27 gebildet. Die teilnehmenden Experten (Auditoren) erhalten eine Aufwandsentschädigung
28 von 500 €.*
- 29
- 30 **Studienspezifische Formulare (siehe Anhang)**
- 31 Eingeschlossen werden alle stationär in Behandlung befindlichen Patienten im Alter von ≤ 18
32 Jahren zum Zeitpunkt des Audits. Am Tag des Punktprävalenz-Audits wird
- 33 a) Das Basisformular mit stationsspezifischen Angaben ausgefüllt.
 - 34 b) Erhält jeder Patient, der um 08:00 Uhr oder in den letzten 24 Stunden zuvor eine
35 antibiotische oder systemisch-antimykotische Behandlung eine **Survey-spezifische
36 Patienten-ID*** (Format: ID teilnehmende Klinik-001 ff) in einer Patientenliste (mit
37 Klarnamen und Geburtsdatum). Auf diese Liste haben ausschließlich die
38 medizinischen Mitarbeiter des teilnehmenden Zentrums Zugriff. Diese Liste wird
39 entweder auf Papier oder elektronisch erstellt und so aufbewahrt, dass sie sicher vor
40 unberechtigtem Zugriff geschützt ist.
 - 41 c) Wird für jeden dieser Patienten ein patientenspezifischer pseudonymisierter
42 Erfassungsbogen (CRF) ausgefüllt (gekennzeichnet mit der Patienten ID*)

⁸ Zuordnung über Zentrums-ID und Fall-ID (die Patientenliste befindet sich im teilnehmenden Zentrum)

1

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

5

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

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

10

11 Auswertung der Primärdaten, Statistik

12 Die erhobenen Daten werden entsprechend den Fragestellungen deskriptiv analysiert.

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

17

18 Ethikvotum

19 Es wird ein Ethikvotum bei der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes beantragt.
20 Das Votum der der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes wird den
21 teilnehmenden Zentren zur Verfügung gestellt. Prinzipiell handelt es sich bei diesem Audit
22 um ein Projekt der Qualitätssicherung, eine Intervention ist nicht vorgesehen. Die Patienten
23 werden nach den gültigen Standards der teilnehmenden Zentren behandelt.

24

25 Datenschutz

- 26 1. Die Teilnahme an diesem Punktprävalenz-Audit ist freiwillig. Die ärztliche Direktion
27 des teilnehmenden Zentrums stimmt der Teilnahme schriftlich zu (Brief, Fax, E-Mail;
28 Anhang 1).
- 29 2. Den teilnehmenden Zentren wird eine Zentrums-ID zugeordnet.
- 30 3. Diese Zentrums-ID wird den Projektkoordinatoren vor Ort mitgeteilt.
- 31 4. **In die Case Report Form werden von hierfür autorisierten Mitarbeitern des lokalen**
32 **Zentrums ausschließlich pseudonymisierte Patientendaten eingegeben (s.o.).**
- 33 5. Die Koordinatoren vor Ort führen eine separate ID-Liste, die den Patienten eine
34 Kennziffer zuweist (Zentrums-ID und Patienten-ID). Diese Liste verbleibt bei den
35 lokalen Koordinatoren und wird so aufbewahrt, dass sie vor nicht-autorisiertem
36 Zugriff sicher geschützt ist.
- 37 6. Die lokalen Koordinatorinnen / Koordinatoren vor Ort sind behandelnde Ärztinnen
38 und Ärzte und unterzeichnen eine Datenschutzerklärung in Hinblick auf die
39 Einhaltung der Vertraulichkeit und die lokale Speicherung / Aufbewahrung der
40 Patienten-ID-Liste (Anhang 1).

41

1 *Ort und Dauer der Datenspeicherung*

2 Die Liste, mit deren Hilfe die Zentren identifiziert werden können, liegt lediglich den
3 Projektinitiatoren vor und wird nicht an Dritte weitergegeben.

4 Die Daten werden in der Studienzentrale auf einem eigens hierfür ausgewiesenen internen
5 Server (Laufwerk) des UKS gespeichert.

6 Auf dieses Laufwerk haben ausschließlich die am UKS angestellten Mitarbeiter der
7 Lenkungsgruppe und die autorisierten Mitarbeiter der IT-Administration am UKS Zugriff
8 (Integration in das persönliche interne Benutzerprofil, das nur innerhalb des Intranets der
9 UKS mit einem Nutzernamen und einem individuellen Passwort geöffnet werden kann).

10 Die Dauer der Datenspeicherung beträgt 5 Jahre.

11

12 *Ergebnisberichte und Publikationsregeln*

13 Die ärztliche Direktion jedes teilnehmenden GPOH-Zentrums erhält

- 14 a) Eine Rückmeldung der Projektkoordinatoren zum hausinternen Standard
- 15 b) einen vertraulichen Ergebnisbericht zu den eigenen Patienten sowie
- 16 c) einen anonymisierten kumulativen Ergebnisbericht aller teilnehmenden Zentren.

17 Die kumulativen anonymisierten Ergebnisse und Auswertungen werden von den
18 Projektkoordinatoren publiziert, selbstverständlich werden alle Auditorinnen und Auditoren
19 aus der Lenkungsgruppe im Anschluss an die jeweiligen Artikel namentlich erwähnt.

- 20 a) Vorstellung auf einer Jahrestagung der Fachgesellschaften (GPOH / DGPI)
- 21 b) Publikation in einer internationalen Fachzeitschrift mit Peer Review Verfahren.

22 Die teilnehmenden Zentren werden in dieser Publikation mit dem lokalen Koordinator / der
23 lokalen Koordinatorin namentlich aufgeführt, insofern sie damit einverstanden sind.

24

25

1 **Anhänge**

2 **Anhang 1 Teilnahme und Datenschutzerklärung der teilnehmenden Zentren**

3 *Textbaustein, bitte in einen offiziellen Briefkopf des Zentrums übertragen*

4 „Als ärztlicher Leiter / als ärztliche Leiterin des GPOH Zentrums *bitte hier den Namen des*
5 *Zentrums eintragen* gebe ich meine Zustimmung zur Teilnahme an der

6 **Punktprävalenzuntersuchung zur qualitativen Analyse des Einsatzes von Antibiotika und** 7 **Antimykotika in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie**

8 Prospektives, qualitatives Audit der Arbeitsgruppe Antibiotic Stewardship der Deutschen
9 Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (**DGPI**) und der Arbeitsgruppe Fieber bei
10 Granulozytopenie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (**GPOH**)
11 nach dem Studienprotokoll vom 05.06.2020.

12 Als lokalen Ansprechpartner / lokale Ansprechpartnerin und Koordinator/in unseres
13 Zentrums benenne ich

14 *Bitte hier den Namen mit Kontaktdaten eintragen*

15 Als teilnehmendes Zentrum stellen wir den Projektkoordinatoren (Cihan Papan, Markus
16 Hufnagel und Arne Simon) unsere internen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von
17 Infektionen bei Kindern während einer Chemotherapie zur Verfügung. Die
18 Projektkoordinatoren pseudonymisieren diese Leitlinien (Studien-ID des jeweiligen
19 Zentrums) vor Weitergabe an die einzelnen Expertenpanels. Die Expertenpanels nutzen
20 diese internen Leitlinien als ein Bezugskriterium für die Frage, ob die entsprechende
21 antimikrobielle Therapie angemessen ist.

22 In die **Case Report Form (Papierversion)** werden von Mitarbeitern, die von mir hierfür
23 autorisiert wurden, **ausschließlich pseudonymisierte Patientendaten** eingegeben. Alle
24 Mitarbeiter, die an diesem Projekt mitwirken und unmittelbaren Zugriff auf Patientendaten
25 haben, unterliegen der Schweigepflicht und den Datenschutzstandards unseres Zentrums.
26 Die separate ID-Liste, die den individuellen Patienten eine Kennziffer zuweist (Zentrums-ID
27 und Patienten-ID) wird in unserem Zentrum so aufbewahrt, dass sie vor nicht-autorisiertem
28 Zugriff sicher geschützt ist. Die Datenauswertung erfolgt anonymisiert, die Liste, mit deren
29 Hilfe die Zentren identifiziert werden können, liegt lediglich den Projektinitiatoren vor und
30 wird nicht an Dritte weitergegeben.

31 Im Falle einer Publikation der kumulativen anonymisierten Daten bin ich mit der Auflistung
32 unseres GPOH Zentrums im Acknowledgment einverstanden / möchte ich nicht, dass unser
33 GPOH Zentrum im Acknowledgment namentlich aufgeführt wird.

34 Mit freundlichen Grüßen

35

36 Unterschrift des ärztlichen Leiters
37 der ärztlichen Leiterin

Unterschrift des lokalen Koordinators /
der lokalen Koordinatorin“

1 Anhang 2 Dokumente des teilnehmenden Zentrums

2 Anhang 3: Case Report Form

3 Anhang 4 Auswahllisten Codierung

4

5

6 Literatur

7

- 8 1. Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr*
9 2019;31(1):35-40
- 10 2. Simon A, Ammann RA, Bode U, et al. Nosocomial infections in pediatric cancer patients: results of a
11 prospective surveillance study from 7 University hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis* 2008;E-
12 Pub May 23, 2008(8):70
- 13 3. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for nosocomial and
14 central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*
15 2000;21(9):592-596
- 16 4. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres-leukaemia
17 and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr* 2015;174(5):675-686
- 18 5. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients
19 presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer*
20 2013;21(9):2417-2426
- 21 6. Averbuch D, Avaky C, Harit M, et al. Non-fermentative Gram-negative rods bacteremia in children with
22 cancer: a 14-year single-center experience. *Infection* 2017;in press
- 23 7. Kelly MJ, Vivier PM, Panken TM, Schwartz CL. Bacteremia in febrile nonneutropenic pediatric oncology
24 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(1):83-87
- 25 8. Allaway Z, Phillips RS, Thursky KA, Haeusler GM. Nonneutropenic fever in children with cancer: A
26 scoping review of management and outcome. *Pediatr Blood Cancer* 2019e27634
- 27 9. Luthander J, Bennet R, Nilsson A, Eriksson M. Antimicrobial Use in a Swedish Pediatric Hospital: Results
28 From Eight Point-prevalence Surveys Over a 15-Year Period (2003-2017). *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(9):929-
29 933
- 30 10. Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J*
31 *Infect* 2015;71 Suppl 1S27-35
- 32 11. Hufnagel M, Madarova M, Ripperger B. Antibiotic prescription pattern in 23 German pediatric
33 hospitals: results from a point prevalence survey. *Poster* 2014; 32. Annual Meeting der European Society of
34 Paediatric Infectious Diseases (ESPID) in Dublin, Irland(Abstract-CD: Abstract 0044):
- 35 12. Hufnagel M, Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H. High Rates of Prescribing
36 Antimicrobials for Prophylaxis in Children and Neonates: Results From the Antibiotic Resistance and Prescribing
37 in European Children Point Prevalence Survey. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018
- 38 13. Weiss K, Simon A, Graf N, Schope J, Meier CM. Clinical Practice Audit: Perioperative Antibiotic
39 Prophylaxis in Paediatric Cancer Patients with Broviac Catheter Implantation. *Klin Padiatr* 2016;228(3):139-144
- 40 14. Weiss K, Simon A, Graf N, Schope J, Oertel J, Linsler S. Clinical practice audit concerning antimicrobial
41 prophylaxis in paediatric neurosurgery: results from a German paediatric oncology unit. *Childs Nerv Syst*
42 2017;33(1):159-169
- 43 15. Agrawal AK, Chang PP, Feusner J. Twice weekly Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis with
44 trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol*
45 *Oncol* 2011;33(1):e1-4
- 46 16. Caselli D, Petris MG, Rondelli R, et al. Single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for
47 Pneumocystis pneumonia in children with cancer. *J Pediatr* 2014;164(2):389-392 e381
- 48 17. Basiaga ML, Ross ME, Gerber JS, Ogdie A. Incidence of Pneumocystis jirovecii and Adverse Events
49 Associated With Pneumocystis Prophylaxis in Children Receiving Glucocorticoids. *J Pediatric Infect Dis Soc*
50 2018;7(4):283-289

- 1 18. Ohata Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Ozono K, Hara J. Intermittent oral
2 trimethoprim/sulfamethoxazole on two non-consecutive days per week is effective as *Pneumocystis jiroveci*
3 pneumonia prophylaxis in pediatric patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell
4 transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(1):142-144
- 5 19. Engelhardt M, Eber S, Germing U, Heimpel H, Kern W, Schmutz M. Prävention von Infektionen und
6 Thrombosen nach Splenektomie oder funktioneller Asplenie - Interdisziplinäre onkopedi Leitlinie. *Kinder- und*
7 *Jugendmedizin* 2013;13(3):197-205
- 8 20. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children
9 With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial.
10 *JAMA* 2018;320(10):995-1004
- 11 21. Alexander S, Nieder M, Zerr DM, Fisher BT, Dvorak CC, Sung L. Prevention of bacterial infection in
12 pediatric oncology: what do we know, what can we learn? *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(1):16-20
- 13 22. Egan G, Robinson PD, Martinez JPD, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and
14 hematopoietic stem cell transplantation recipients: A systematic review of randomized trials. *Cancer medicine*
15 2019;in press
- 16 23. Sung L, Manji A, Beyene J, et al. Fluoroquinolones in children with fever and neutropenia: a systematic
17 review of prospective trials. *Pediatr Infect Dis J* 2011;31(5):431-435
- 18 24. Boztug H, Muhlegger N, Potschger U, et al. Antibiotic prophylaxis with teicoplanin on alternate days
19 reduces rate of viridans sepsis and febrile neutropenia in pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Ann*
20 *Hematol* 2017;96(1):99-106
- 21 25. Simon A. Risk factors for and prevention of bloodstream infection in pediatric AML-The debate
22 continues. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(3):
- 23 26. Bochennek K, Balan A, Muller-Scholden L, et al. Micafungin twice weekly as antifungal prophylaxis in
24 paediatric patients at high risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(5):1527-1530
- 25 27. Bochennek K, Tramsen L, Schedler N, et al. Liposomal amphotericin B twice weekly as antifungal
26 prophylaxis in paediatric haematological malignancy patients. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1868-1874
- 27 28. Reyna-Figueroa J, Garcia-Beristain JC, Galindo-Delgado P, Limon-Rojas AE, Madrid-Marina V. Antibiotic
28 use before chemotherapy: a risk factor for developing neutropenic colitis in children with leukemia. *J Pediatr*
29 *Hematol Oncol* 2015;37(2):121-127
- 30 29. Sammons JS, Localio R, Xiao R, Coffin SE, Zaoutis T. Clostridium difficile infection is associated with
31 increased risk of death and prolonged hospitalization in children. *Clin Infect Dis* 2013;57(1):1-8
- 32 30. Simon A, Mock M, Graf N, von Muller L. Investigation of Clostridium difficile ribotypes in symptomatic
33 patients of a German pediatric oncology center. *Eur J Pediatr* 2018;177(3):403-408
- 34 31. Fisher BT, Sammons JS, Li Y, et al. Variation in Risk of Hospital-Onset Clostridium difficile Infection
35 Across beta-Lactam Antibiotics in Children With New-Onset Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatric Infect*
36 *Dis Soc* 2014;3(4):329-335
- 37 32. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut.
38 Hygienemaßnahmen bei Clostridioides difficile-Infektion (CDI) Empfehlung der Kommission für
39 Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsblatt -*
40 *Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2019;62(7):906–923
- 41 33. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in
42 leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on
43 Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 2013;98(12):1836-1847
- 44 34. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Definition
45 der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur
46 Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin* 2011;12. September
47 2011(36):337-339
- 48 35. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, et al. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric
49 oncology patients--risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(7):723-726
- 50 36. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Infektionspräventives Vorgehen bei Nachweis von
51 MRGN im Kindesalter - Empfehlung der Arbeitsgruppe MRGN der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische
52 Infektiologie und des Paed IC Projektes. *Hygiene & Medizin* 2014;39(10):392-399
- 53 37. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B.
54 Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen -
55 Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-
56 Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2012;55(10):1311-1354

- 1 38. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut.
2 Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen -
3 Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-
4 Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2018;61(10):1310–1361
- 5 39. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B.
6 Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA)
7 in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen - Mitteilung der Kommission für
8 Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung -*
9 *Gesundheitsschutz* 1999;42(12):954-958
- 10 40. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut.
11 Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten -
12 Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut
13 (RKI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2010;53(4):357-388
- 14 41. Bradley JS, Faulkner KL, Kaugman KP. Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric
15 antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(8):749-757
- 16 42. Simon A, Mullenborn E, Prelog M, et al. Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities-
17 results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(7):1435-1442
- 18 43. Bradley JS, Benziger D, Bokesch P, Jacobs R. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in pediatric
19 patients 3-24 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(9):936-939
- 20 44. Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, et al. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the
21 Treatment of Children \geq 3 Months to $<$ 18 Years With Complicated Urinary Tract Infection: Results from a
22 Phase 2 Randomized, Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(9):920-928
- 23 45. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). S2k Leitlinie „Antibiotic Stewardship –
24 Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ AWMF-Registernummer 048/15
25 2018;Version 1.12.2018 (
26)):
- 27 46. Simon A, von Both U, Hufnagel M, Huebner J. Antibiotic Stewardship in der Kinder- und
28 Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 2018;166(1):48-56
- 29 47. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für
30 Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes zur Erfassung des Antibiotika-Verbrauches in
31 Kinderkliniken im Rahmen eines Antibiotic Stewardship Programmes. <http://www.dgpi.de> 2013;02. Dezember
32 2013
- 33 48. Wolf J, Sun Y, Tang L, et al. Antimicrobial Stewardship Barriers and Goals in Pediatric Oncology and
34 Bone Marrow Transplantation: A Survey of Antimicrobial Stewardship Practitioners. *Infect Control Hosp*
35 *Epidemiol* 2016;37(3):343-347
- 36 49. Abbo LM, Ariza-Heredia EJ. Antimicrobial stewardship in immunocompromised hosts. *Infect Dis Clin*
37 *North Am* 2014;28(2):263-279
- 38 50. Wattier RL, Levy ER, Sabnis AJ, Dvorak CC, Auerbach AD. Reducing Second Gram-Negative Antibiotic
39 Therapy on Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Services. *Infect Control Hosp*
40 *Epidemiol* 2017;38(9):1039-1047
- 41 51. Santiago-Garcia B, Rincon-Lopez EM, Ponce Salas B, et al. Effect of an intervention to improve the
42 prescription of antifungals in pediatric hematology-oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2019e27963
- 43 52. Lachenmayr SJ, Berking S, Horns H, Strobach D, Ostermann H, Berger K. Antifungal treatment in
44 haematological and oncological patients: Need for quality assessment in routine care. *Mycoses* 2018;61(7):464-
45 471
- 46 53. Lachenmayr SJ, Strobach D, Berking S, Horns H, Berger K, Ostermann H. Improving quality of antifungal
47 use through antifungal stewardship interventions. *Infection* 2019;47(4):603-610
- 48 54. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Antibiotic Resistance Prevalence in Routine Bloodstream Isolates
49 from Children's Hospitals Varies Substantially from Adult Surveillance Data in Europe. *Pediatr Infect Dis J*
50 2015;34(7):734-741
- 51 55. De Luca M, Dona D, Montagnani C, et al. Antibiotic Prescriptions and Prophylaxis in Italian Children. Is
52 It Time to Change? Data from the ARPEC Project. *PLoS One* 2016;11(5):e0154662
- 53 56. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate
54 antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ open* 2016;6(11):e012675
- 55 57. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H. The antibiotic
56 resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based
57 point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(6):e242-253

- 1 58. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie
2 und Hämatologie (GPOH). Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und
3 Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation.
4 *Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF) 2016;Registernummer 048/14(Finale*
5 *Version 23.01.2016):*
- 6 59. Germovsek E, Barker CI, Sharland M. What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch*
7 *Dis Child Educ Pract Ed* 2017;102(2):89-93
- 8 60. Best EJ, Gazarian M, Cohn R, Wilkinson M, Palasanthiran P. Once-daily gentamicin in infants and
9 children: a prospective cohort study evaluating safety and the role of therapeutic drug monitoring in
10 minimizing toxicity. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(10):827-832
- 11 61. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, et al. The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial
12 Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and
13 Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(2):164-168
- 14 62. Reinecke J, Lowas S, Snowden J, Neemann K. Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in
15 Pediatric Leukemia Patients With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018
- 16 63. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening
17 the Black Box. *Clin Infect Dis* 2016;63(12):1639-1644
- 18 64. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuna M, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment
19 in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized
20 clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(3):173-178
- 21 65. Khurana M, Lee B, Feusner JH. Fever at Diagnosis of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Are
22 Antibiotics Really Necessary? *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(7):498-501
- 23 66. Reinecke J, Lowas S, Snowden J, Neemann K. Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in
24 Pediatric Leukemia Patients With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(4):251-255
- 25 67. Simon A, Groger N, Wilkesmann A, et al. Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patients
26 with fever and neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28(5):417-422
- 27 68. Pio L, Avanzini S, Paraboschi I, et al. Antibiotic prophylaxis in children undergoing abdominal surgery
28 for neoplastic diseases. *Infez Med* 2018;26(2):122-125
- 29 69. Simon A, Müller A, Kaiser P, et al. The Paed IC Project – Antibiotic Stewardship and Hospital Hygiene to
30 Prevent Infection with Resistant Pathogens. *Klinische Pädiatrie* 2013;225(2):93-95
- 31 70. Af Sandeberg M, Johansson E, Wettergren L, Bjork O, Hertting O, Nilsson A. Antibiotic use during
32 infectious episodes in the first 6 months of anticancer treatment-A Swedish cohort study of children aged 7-16
33 years. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7):
- 34 71. Elgarten CW, Arnold SD, Li Y, et al. Hospital-Level Variability in Broad-Spectrum Antibiotic Use for
35 Children With Acute Leukemia Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol*
36 2018;39(7):797-805
- 37 72. Fisher BT, Gerber JS, Leckerman KH, et al. Variation in hospital antibiotic prescribing practices for
38 children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54(8):1633-1639
- 39 73. Scheler M, Lehrnbecher T, Groll A, et al. Management of febrile Neutropenia: Results from a GPOH
40 Survey in 51 Pediatric Cancer Centers in Germany, Austria and Switzerland. *Infection* 2019;Manuscript in
41 preparation
- 42 74. Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A, Dubos F. Risk-stratification management of febrile neutropenia
43 in pediatric hematology-oncology patients: Results of a French nationwide survey. *Pediatr Blood Cancer*
44 2016;63(12):2167-2172
- 45 75. Maxwell RR, Egan-Sherry D, Gill JB, Roth ME. Management of chemotherapy-induced febrile
46 neutropenia in pediatric oncology patients: A North American survey of pediatric hematology/oncology and
47 pediatric infectious disease physicians. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12):
- 48 76. Haeusler GM, Slavin MA, Bryant PA, Babl FE, Mechinaud F, Thursky KA. Management of fever and
49 neutropenia in children with cancer: A survey of Australian and New Zealand practice. *J Paediatr Child Health*
50 2018;54(7):761-769
- 51 77. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H. European
52 Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. *J Antimicrob*
53 *Chemother* 2011;66 Suppl 6vi71-77
- 54 78. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut B.
55 Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten -
56 Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-
57 Institut. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2015;58(10):1151-1170

- 1 79. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut.
- 2 Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen
- 3 (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung -*
- 4 *Gesundheitsschutz* 2014;57(6):696–732
- 5 80. van Houten CB, Naaktgeboren CA, Ashkenazi-Hoffnung L, et al. Expert panel diagnosis demonstrated
- 6 high reproducibility as reference standard in infectious diseases. *J Clin Epidemiol* 2019;11220-27
- 7
- 8