**Version 26.02.2023**

Inhalt

[Zielpopulation der Leitlinie und Hinweise zum Vorgehen bei Sepsis 3](#_Toc128304690)

[Patient population to which this guideline should be applied and sepsis management 3](#_Toc128304691)

[Definition der Granulozytopenie und der schweren (protrahierten) Granulozytopenie 3](#_Toc128304692)

[Definition of Neutropenia and severe (protracted) neutropenia 3](#_Toc128304693)

[Fieberdefinitionen und Messmethoden für die Temperatur 3](#_Toc128304694)

[Definition of fever and methods for temperature measurement 3](#_Toc128304695)

[Zeitpunkt der körperlichen Untersuchung bei neu aufgetretenem Fieber 4](#_Toc128304696)

[Timing of the physical examination in patients with new onset of fever 4](#_Toc128304697)

[Bildgebende Diagnostik bei Erstbeurteilung 4](#_Toc128304698)

[Indication to perform a chest X-ray and other imaging procedures at fever onset 4](#_Toc128304699)

[Mikrobiologische Diagnostik vor Beginn der Antibiotikatherapie 5](#_Toc128304700)

[Microbiological diagnostics before the start of antibiotic treatment 5](#_Toc128304701)

[Virologische Untersuchungen 7](#_Toc128304702)

[Virologic diagnostics 7](#_Toc128304703)

[Screening auf multiresistente Infektionserreger 7](#_Toc128304704)

[Screening for multidrug resistant bacteria (MRE) 7](#_Toc128304705)

[Labordiagnostik 7](#_Toc128304706)

[Laboratory diagnostics 7](#_Toc128304707)

[Empirische Antibiotikatherapie: lokale Erreger und Resistenzstatistik 8](#_Toc128304708)

[Empirical antibiotic treatment: statistic of local invasive pathogens and hospital antibiogram 8](#_Toc128304709)

[Initiale empirische Monotherapie 8](#_Toc128304710)

[Initial empirical monotherapy 8](#_Toc128304711)

[Überlegung zu einer initialen Kombinationstherapie 9](#_Toc128304712)

[Considerations leading to an initial combination treatment 9](#_Toc128304713)

[Keine empirische Erstlinientherapie mit Fluorchinolonen 10](#_Toc128304714)

[No empirical First-line treatment with Fluoroquinolones 10](#_Toc128304715)

[Empirische Therapie bei bekanntermaßen mit MRE besiedelten Patienten 10](#_Toc128304716)

[Empirical therapy in patients colonized with MRE 10](#_Toc128304717)

[Diagnostik bei anhaltendem Fieber (> 72 Stunden) 11](#_Toc128304718)

[Diagnostics in case of persisting fever (> 72 hours) 11](#_Toc128304719)

[Umstellung bzw. Eskalation der initial verabreichten Antibiotika bei Patienten mit anhaltendem Fieber 12](#_Toc128304720)

[Changes (escalation) of the first-line ABT in patients with persistent fever 12](#_Toc128304721)

[Empirische antimykotische Therapie 13](#_Toc128304722)

[Empirical antifungal treatment 13](#_Toc128304723)

[Therapiedauer und Bedeutung der aktuellen Granulozytenzahl 14](#_Toc128304724)

[Duration of antibiotic treatment and the role of the actual ANC 14](#_Toc128304725)

[Verzicht auf eine ABT bei Kindern mit Krebserkrankung und febriler Granulozytopenie 14](#_Toc128304726)

[Managing paediatric cancer patients with FN without ABT 14](#_Toc128304727)

[Unter welchen Umständen (und ab wann) ist eine orale ambulante Therapie möglich? 15](#_Toc128304728)

[Prerequisites and starting point for oral outpatient antibiotic treatment 15](#_Toc128304729)

[Auswirkungen auf die Lebensqualität und Präferenzen der Patienten bzw. ihrer Familien 15](#_Toc128304730)

[Consequences of FN management for the quality of life (patients and their families) 15](#_Toc128304731)

[Klinische Behandlungspfade und Time to Antibiotics (TTA) 16](#_Toc128304732)

[Clinical workflow and time to antibiotics (TTA) 16](#_Toc128304733)

[Begleitende Maßnahmen des Qualitätsmanagements 16](#_Toc128304734)

[Accompanying interventions for practical implementation and quality management 16](#_Toc128304735)

[Tab. 2.6 Standard-dosing of the antibiotics discussed in this guideline 17](#_Toc128304736)

[Literatur (Ausschnitt) / References (Excerpt) 18](#_Toc128304737)

|  |  |
| --- | --- |
| **Deutsch** | **English** |
| Zielpopulation der Leitlinie und Hinweise zum Vorgehen bei SepsisPatient population to which this guideline should be applied and sepsis management | |
| Diese AWMF-Leitlinie bezieht sich nicht auf die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Sepsis oder auf die kalkulierte oder gezielte Therapie von Infektionen mit bekanntem klinischem Fokus (z.B. Pneumonie, Typhlitis) oder mit bekanntem Erreger (z.B. BSI mit Erregernachweis in der Blutkultur bzw. BSI, die vom Gefäßkatheter ausgeht). | This guideline does not apply to the therapy of children and adolescents with sepsis or to the targeted treatment of clinically (CDI; e.g pneumonia, typhlitis) or microbiologically defined infections (MDI; e.g. bloodstream infection related to a central venous catheter). |
| Bei granulozytopenischen Patienten mit klinischen Zeichen einer Sepsis (mit oder ohne Fieber) und Zeichen der Organdysfunktion (Tab. 2.2 und 2.3) muss die empirische Therapie schon initial gegen ein sehr breites Erregerspektrum wirksam sein (z.B. Meropenem plus Amikacin plus Teicoplanin, ggf. kombiniert mit Caspofungin). | In neutropenic patients with clinical signs of sepsis (with or without fever) and organ dysfunction (Tab.2.2 / Tab.2.3) the initial empirical antibiotic therapy (ABT) must be active against a very broad spectrum of pathogens (e.g. Meropenem + Teicoplanin where appropriate + caspofungin). |
| Bei kritisch kranken Patienten wird demnach nicht eine Stufentherapie mit definierter Eskalation bei anhaltenden Infektionszeichen durchgeführt, sondern eine Deeskalationstherapie. Diese extrem breit wirksame Initialtherapie wird im Verlauf in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf sowie den mikrobiologischen und bildgebenden Befunden deeskaliert. | In critically ill patients the principle approach is to “hit hard and early” and “then focus” (de-escalation therapy, streamlining) after 48-72 h, depending on the clinical course and referring to the results of the initial microbiological diagnostics. |
| Definition der Granulozytopenie und der schweren (protrahierten) GranulozytopenieDefinition of Neutropenia and severe (protracted) neutropenia | |
| Granulozytopenie (Neutropenie)  Absolute Granulozytenzahl im peripheren Blut < 0,5 x109/L (<500/µl) oder Leukozytenzahl < 1.0 x 109/L mit fallender Tendenz und kein Differentialblutbild verfügbar. | Neutropenia:  Actual neutrophil count < 0.5 x109/L (< 500/µl) or Leukocyte count< 1.0 x 109/L with decreasing trend and no differential blood cell count available. |
| Granulozytopenie, schwere/protrahierte  Absolute Granulozytenzahl im peripheren Blut ≤ 0,1 x 109/L für ≥ 10 Tage. | Neutropenia, severe/protracted  ANC ≤ 0,1 x 109/L for ≥ 10 days |
| Fieberdefinitionen und Messmethoden für die TemperaturDefinition of fever and methods for temperature measurement | |
| Fieber: Körpertemperatur einmal über 38,5 °C oder  bei wiederholter Messung über 38 °C  Bei Kindern mit Granulozytopenie soll die Temperatur nicht rektal gemessen werden, weil im Zusammenhang mit der Chemotherapie-induzierten Schleimhautschädigung ein erhöhtes Risiko für Verletzungen besteht, die im weiteren Verlauf zu Eintrittspforten für Infektionserreger werden können.  Da es sehr unterschiedliche Methoden der Temperaturmessung gibt, sollte innerhalb einer Klinik bzw. Abteilung festgelegt werden, welche Methode der Temperaturmessung in der Klinik (Station/Ambulanz) zum Einsatz kommt, und welche Methode des Fiebermessens den Patienten und Eltern zuhause empfohlen wird. Idealerweise wird das Fiebermessen dann einheitlich gehandhabt. | Fever: Body temperature once > 38,5°C or at least to times above 38°C with repeated measurement.  In children with neutropenia, the body temperature should not be measured rectally, since chemotherapy-induced mucosal injury increases the risk for further mucosal rectal lesions and the translocation of pathogens.  Although there are several ways to measure a child´s body temperature, one procedure should be consistently established within the clinic / department. There should be a clear guidance how patients and or their caregivers. |
| Tab. 2.1. Wichtige Punkte der Anamnese bei einem kinderonkologischen Patienten mit neu aufgetretenem Fieber | Tab.2.1 Important items of the medical history in a paediatric cancer patient with new onset of fever |
| Zeitpunkt der körperlichen Untersuchung bei neu aufgetretenem FieberTiming of the physical examination in patients with new onset of fever | |
| Kinderonkologische Patienten mit neu aufgetretenem Fieber sollen unmittelbar nach Eintreffen in der Ambulanz oder Klinik  (bzw. bei Auftreten von Fieber während  des stationären Aufenthaltes) ärztlich untersucht werden (s.a. Tab. 2.2 und 2.3 Details der körperlichen Untersuchung und klinische Zeichen einer Sepsis) | Paediatric oncology patients with new onset fever should undergo a medical physical examination immediately after arrival at the emergency department (or after fever onset in inpatients)  (refer to Tab. 2.2 and 2.3 Details of physical examination and clinical signs of sepsis) |
| Dies gilt auch für kinderonkologische Patienten, die sich in reduziertem Allgemeinzustand mit neu aufgetretenen klinischen Infektionszeichen ohne Fieber vorstellen. | The same approach should be applied to afebrile paediatric cancer patients in reduced general condition and signs of infection. |
| Die sorgfältige körperliche Untersuchung ist bei initial stabilen Patienten mit Fieber mindestens tgl. und bei akuter klinischer Verschlechterung sofort zu wiederholen. | During the clinical course a complete physical examination should be repeated even in clinically stable patients at least once daily and immediately in case of any clinical deterioration. |
| Bildgebende Diagnostik bei ErstbeurteilungIndication to perform a chest X-ray and other imaging procedures at fever onset | |
| Bezüglich der bildgebenden Diagnostik kann bei Fehlen von Symptomen, die auf eine Infektion der tiefen Atemwege hindeuten, initial auf ein Röntgenbild der Lunge verzichtet werden.  Falls ein Röntgenbild der Lunge durchgeführt wird, ist ein Röntgenbild in einer Ebene im Sinne einer möglichst geringen Strahlenbelastung in der Regel ausreichend. | At fever onset, no chest x-ray examination is recommended in the absence of clinical signs of a lower respiratory tract infection.  If a chest x-ray needs to be performed, a single anterior-posterior (ap) projection will be sufficient in most cases to minimize radiation exposure. |
| Bei fehlenden klinischen Hinweisen auf einen abdominellen Fokus kann initial auf eine Sonographie des Abdomens verzichtet werden.  Auch ein EKG und eine Echokardiographie sind bei einem kreislaufstabilen Patienten ohne Anhalt für eine Herzinsuffizienz oder Endokarditis initial nicht erforderlich.  Tab 2.4: Weiterführende bildgebende Diagnostik bei Fieber nach Leitsymptomen zu Beginn der Fieberepisode | Without clinical signs of an abdominal focus, abdominal ultrasound is not mandatory at fever onset.  The same applies to ECG and Echocardiography in patients with stable circulation without clinical signs of myocardial insufficiency or endocarditis.  Tab. 2.4 Extended imaging guided by clinical signs (leading symptoms) at fever onset |
| Mikrobiologische Diagnostik vor Beginn der AntibiotikatherapieMicrobiological diagnostics before the start of antibiotic treatment | |
| Vor Beginn einer antibiotischen Therapie ist die Abnahme von Blutkulturen zwingend erforderlich. | Prior to the onset of an antibiotic therapy, the collection of blood cultures is mandatory. |
| „Eine Blutkultur“ bedeutet in diesem Kontext ein Blutkulturset. Ein solches Set besteht prinzipiell aus einer Flasche zur Kultivierung von aeroben und einer Flasche zur Kultivierung von anaeroben Bakterien.  Tab.2.5 Erforderliches Mindestvolumen für Blutkulturen nach Körpergewicht | In this clinical context, „blood culture“ refers to a set of an aerobic and an anaerobic blood culture bottle.  Tab.2.5 Minimal required volume of blood cultures related to body weight |
| Bei Patienten mit einem CVAD soll aus allen Lumina des CVAD ein Blutkulturset abgenommen werden, da jedes Lumen die Quelle der Bakteriämie  (des Fiebers) sein kann. Die Blutkulturflaschen sind entsprechend zu kennzeichnen (z. B. Broviac; „roter Schenkel“). | A blood culture should be obtained from all lumina of a (long term) central venous access device, since each lumen can be the source of a bacteraemia. The blood cultures must be labelled accordingly (e.g. “Broviac/Hickman, red lumen”). |
| Bei Entnahme von Blutkulturen aus Langzeitkathetern vom Typ Broviac oder Port ist zuvor eine sorgfältige alkoholische Desinfektion des diskonnektierten Katheterhubs erforderlich. | Before drawing blood from a CVAD (Broviac/ Hickman or Port), it is important to “scrub the catheter hub” with an alcohol-containing antiseptic. |
| Spezielle aerobe Blutkulturflaschen für Neugeborene und Säuglinge mit einem Körpergewicht < 10kg (z. B. BD Bactec® Peds Plus oder bioMérieux BacT/ALERT® Pediatric aerob) sollten nicht für ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene verwendet werden, weil das geringere Blutvolumen (1-3ml/Flasche) die Sensitivität der Diagnostik einschränkt. | Aerobic blood culture bottles for infants and neonates weighing < 10 kg (z. B. BD Bactec® Peds Plus oder bioMérieux BacT/ALERT® Pediatric aerob) must not be used in older children, adolescent or adults since the lower blood volume cultured (1-3ml/bottle) reduces the sensitivity of the blood culture diagnostics. |
| Die Blutkultur soll nicht über ein nadelfreies Konnektionsventil oder aus einem nicht-desinfizierten patientennahen Dreiwegehahn abgenommen werden. | Blood cultures should never be collected through a needleless connector device or through a three-way stopcock (in the latter: only after previous local disinfection, scrub the hub). |
| Die Expertengruppe, von der diese Leitlinie erstellt wurde, empfiehlt nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile bei kinderonkologischen Patienten mit FN und einem rückläufigen dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheter (Broviac, Port) die Blutkulturen in der Regel ausschließlich aus diesem Katheter abzunehmen. | After careful consideration of the advantages and disadvantages, the expert group recommends to draw blood cultures as a general rule exclusively from the CVAD in paediatric cancer patients with fever. |
| Gegebenenfalls (z.B. bei nicht rückläufigem CVAD) ist es zulässig, eine Blutkultur als erste Blutprobe aus einer unter aseptischen Kautelen frisch angelegten peripheren Venenverweilkanüle zu entnehmen. | If the CVAD is not available for blood sampling, blood cultures can be obtained through a newly applied peripheral venous catheter under aseptic conditions. |
| Weitere mikrobiologische Untersuchungen (respiratorische Sekrete, Wundabstriche, Urinkultur, Stuhldiagnostik auf darmpathogene Erreger inklusive C. difficile, Lumbalpunktion) sind bei Aufnahme lediglich bei Vorliegen bestimmter zusätzlicher Symptome erforderlich. | The sampling of any further microbiological diagnostic materials (respiratory secretions, urine cultures, wound swaps, stool for gastrointestinal pathogens, lumbar puncture) is not mandatory in all patients but should be guided by clinical symptoms. |

|  |  |
| --- | --- |
| Virologische UntersuchungenVirologic diagnostics | |
| Ergeben die Anamnese (inklusive Umfeld!) oder die klinische Untersuchung entsprechende Hinweise, soll bereits bei Aufnahme / bei Fieberbeginn eine gezielte virologische Diagnostik erfolgen. | If the medical history (including symptoms in close / household contacts) and the physical examination point towards a viral infection, targeted virologic testing should be performed on admission / at the onset of fever. |
| Die Frage, ob im Falle einer nachgewiesenen Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen mit FN auf eine antibiotische Therapie verzichtet werden kann, ist ungeklärt. Zumindest kann – unter sorgfältiger Beachtung der individuellen Behandlungssituation – erwogen werden, die initiale Monotherapie nicht weiter zu eskalieren. | The clinical question, whether antibiotic treatment may be avoided in paediatric cancer patients with FN and a confirmed viral infection, is an unresolved issue. Provided the clinical course of the patient is thoroughly monitored, the attending physicians may consider not to escalate the initial monotherapy always regarding the individual situation. |
| Screening auf multiresistente InfektionserregerScreening for multidrug resistant bacteria (MRE) | |
| Das ggf. erforderliche Screening zum Nachweis (zum Ausschluss) einer Kolonisation mit multiresistenten bakteriellen Infektionserregern bei Aufnahme soll nach dem krankenhaushygienischen Standard der Klinik unabhängig von der mikrobiologischen Infektionsdiagnostik erfolgen. | Any screening on admission to detect or exclude the colonization with multidrug resistant bacteria should be conducted according to the local hospital hygiene and infection prevention standard, regardless of the clinical microbiological diagnostics for FN. |
| LabordiagnostikLaboratory diagnostics | |
| Folgende Laborparameter sollen initial bei kinderonkologischen Patienten mit FN ohne Fokus bestimmt werden  – EDTA Blut: Blutbild mit Differentialblutbild (absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten?)  – Serum: Natrium, Kalium, Kreatinin, GPT  – Je nach lokaler Vereinbarung: C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Interleukin 6 oder Interleukin 8 als Basiswert zur Erkennung von Patienten mit initial bereits stark erhöhten Werten und als Ausgangswert zur Beurteilung des  Verlaufs. | The following laboratory parameters should be determined initially among paediatric oncology patients with FN without a source  -EDTA blood: blood count with differential (absolute number of neutrophils?)  -Serum: sodium, potassium, creatinine, GPT  -Depending on the local standard: C- Reactive Protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin 6 or interleukin 8 as baseline for the identification of patients with high (inflammatory) markers on admission and for the interpretation of the course. |
| In diesem klinischen Kontext sind eine Verständigung der behandelnden Ärzte untereinander und eine Abteilungs-spezifische Festlegung nötig, mit welchen Biomarkern das Ärzteteam arbeiten möchte.  Kein Biomarker (Laborparameter) ersetzt eine gute klinische Untersuchung und Überwachung des Patienten und seiner Vitalzeichen. | In this clinical context, the medical team should agree upon the decision, which biomarker is utilized to monitor the extend of systemic inflammation.  No biomarker is capable to replace the careful clinical examination and the monitoring of vital signs of the patient. |
| Bei reduziertem Allgemeinzustand, Dehydratation und/oder anhaltendem Erbrechen:  - Blutgasanalyse (Elektrolyte, Blutzucker, Basenüberschuss, Laktat)  Ggf. zusätzlich auch eine Gerinnungsanalyse nach einem mit den zuständigen Hämostaseologen vereinbarten Standard. | In patients with reduced clinical condition, dehydration or recurrent vomiting:  - Blood gas analysis (electrolytes, blood sugar, pH, base excess, lactate)  - Consider a coagulation check referring to an internal standard, which has been agreed upon with a paediatric haemostaseologist. |
| Empirische Antibiotikatherapie: lokale Erreger und ResistenzstatistikEmpirical antibiotic treatment: statistic of local invasive pathogens and hospital antibiogram | |
| Zielführend für die Auswahl der empirischen Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit FN ohne Fokus ist unter anderem die abteilungsinterne Erreger- und Resistenzstatistik bezogen auf invasive Isolate (Blutkulturen, Haut- und Weichteilinfektionen usw.). | Amongst others, the choice of the initial empiric antibiotic therapy in paediatric cancer patients with FN is essentially guided by the local statistics of invasive pathogens (derived from blood cultures, skin- and soft tissue infections et cetera) and the pathogens´ in vitro resistance profile (hospital antibiogram). |
| Wie in anderen Hochrisikoabteilungen soll die Mikrobiologie den Abteilungen/Kliniken für Kinderonkologie Erreger- und Resistenzstatistiken regelmäßig in einem leicht lesbaren und interpretierbaren Format zur Verfügung stellen. | As in other high-risk clinical departments, the attending microbiology laboratory should provide this local statistics in paediatric cancer centres regularly in an easily readable and interpretable format. |
| Initiale empirische MonotherapieInitial empirical monotherapy | |
| Für die Behandlung von FN ohne Fokus bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung ist eine empirische Antibiotikatherapie mit breitem Wirkspektrum notwendig, welche gegen Gram-negative Erreger, inklusive *Pseudomonas aeruginosa*, und gegen Gram-positive Erreger, insbesondere auch gegen *S. aureus* und Streptokokken der Viridans-Gruppe (STRV),  eine gute Wirksamkeit zeigt. | For the empirical antibiotic treatment of FN in paediatric cancer patients without a clinically or microbiologically defined focus of infection antibiotics must be used, with a broad spectrum of activity against Gram-negative pathogens (including *P. aeruginosa*), as well as Gram-positive pathogens such as *S. aureus* and ɑ-haemolytic streptococci (viridans streptococci; STRV). |
| Die Therapie der Wahl bei den meisten Patienten mit FN ohne Fokus ist eine Monotherapie mit einem hierfür erwiesenermaßen geeigneten Antibiotikum mit breitem Wirkspektrum. Vor dem Hintergrund der am häufigsten in diesem klinischen Kontext in sterilen Körperflüssigkeiten/Gewebe nachgewiesenen Infektionserreger sind folgende Antibiotika zur empirischen Monotherapie der FN ohne Fokus geeignet Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim oder Cefepim; Meropenem oder Imipenem/Cilastatin | The first line empirical antibiotic treatment of FN in paediatric cancer patients without a clinically or microbiologically defined focus of infection should be a monotherapy; considering the most common pathogens detected in sterile materials from those patients, the following antibiotics are available for this indication  -Piperacillin-Tazobactam  -Ceftazidime or Cefepime  -Meropenem or Imipenem/Cilastatin |
| Aufgrund der verminderten Wirksamkeit für VGS wird der Einsatz von Ceftazidim als Monotherapie v.a. bei Patienten mit höhergradiger Mukositis und  bei AML nicht empfohlen. | Due to its reduced activity against STRV, Ceftazidime monotherapy is not recommended for patients with severe mucositis and acute myeloid leukaemia. |
| Aufgrund der breiten Wirksamkeit, insbesondere auch gegen Extended-Spektrum Beta-Lactamase (ESBL) bildende gramnegative Erreger, werden die Carbapeneme zur empirischen Erstlinientherapie bei FN ohne Fokus nicht empfohlen. | Carbapenems are not recommended as regular first line empiric therapy for FN in paediatric cancer patients without a clinically or microbiologically defined focus of infection. Carbapenems are second- or third-line choices for empirical treatment, but very effective against infections with Gram-negative pathogens producing extended spectrum beta-lactamase (ESBL) (→ refer to the initial statement how to manage patients with sepsis). |
| Ausnahmen [mit einer möglichen Indikation für eine initiale empirische Carbapenem-Behandlung] sind z. B. Patienten, die mit einem in vitro Carbapenem sensiblen 2MRGN- oder 3MRGN-Isolat kolonisiert sind. | One exception [with a possible indication for first line carbapenems] is the first-line treatment of patients who are colonized with a multidrug resistant, but Carbapenem-sensitive Gram-negative pathogen. |
| Überlegung zu einer initialen KombinationstherapieConsiderations leading to an initial combination treatment | |
| Eine initiale Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid sollte bei Patienten mit FN ohne Fokus erwogen werden bei  – ALL und hoch dosierter Steroidmedikation im Rahmen der Induktions-/Reinduktionstherapie, nach HR-Blöcken oder bei Leukämierezidiv;  – transienter arterieller Hypotonie und Oligurie, die jedoch gut auf einen Flüssigkeitsbolus von 40 ml/kg anspricht (kein Katecholaminbedarf; cave: Sepsiszeichen?);  – hohem Risiko für gramnegative Translokation, z. B. bei höhergradiger Mukositis, oder bei perianalen Fissuren. | A first line combination therapy with an aminoglycoside[[1]](#footnote-1) for the empirical antibiotic treatment of FN in paediatric cancer patients without a clinically or microbiologically defined focus of infection should be considered   * In patients with ALL induction or re-intensification (with high dose prednisone or dexamethasone) or ALL treatment on the high risk group. * In patients with transient arterial hypotension and oliguria quickly responding to an i.v. bolus of 40 ml/kg (no catecholamines required) * In patients with severe mucositis and / or perianal fissures (higher risk of translocation) |
| Eine initiale Kombinationstherapie mit  einem Glykopeptid sollte erwogen werden bei Leukämiepatienten mit FN ohne  Fokus nach hoch-dosiertem Cytarabin (oft,  aber nicht immer mit Mukositis; bei AML  sind in dieser Situation VGS die am häufigsten nachgewiesenen Erreger von BSI). | A first line combination therapy with a glycopeptide for the empirical antibiotic treatment (ABT) of FN in paediatric cancer patients without a clinically or microbiologically defined focus of infection should be considered in leukaemia patients after high-dose cytarabine (in AML often, but not always with mucositis). In this situation, STRV may be the most common pathogens detected in blood cultures. |
| Die Überlegungen zur initialen Kombinationstherapie gelten für die empirische Initialtherapie in den ersten 48–72 Stunden.  Ist aus der Blutkultur oder aus anderen vormals sterilen Materialien ein Erreger isoliert worden, wird die Antibiotikatherapie in der Regel auf eine gezielte Monotherapie umgestellt.  Eine über 72 Stunden hinausgehende empirische Therapie mit einem Aminoglykosid oder Teicoplanin wird in diesem klinischen Kontext nicht empfohlen.  Tab. 2.6 Standarddosierung für Antibiotika. | The recommendations concerning an initial empirical combination treatment apply to the first 48-72 hours after the onset of FN.  If a causative pathogen has been detected in blood culture (or other sterile materials), combination treatment should be discontinued in favour of a targeted monotherapy.  The expert group votes against any empirical combination therapy for more than 72 hours.  Tab.2.6. Standard dosing of antibiotics |
| Bei den meisten Infektionen durch Methicillin-resistente Koagulase-negative Staphylokokken (Methicillin resistente *S. epidermidis*, MRSE; cave: Kontamination der Blutkultur?) ist es bei Patienten mit FN ohne Fokus in der Regel ausreichend, das Glykopeptid erst nach Meldung der positiver Blutkultur gezielt einzusetzen | In most paediatric cancer patients presenting with FN and an infection caused by Methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococci (MRSE, CoNS; always consider blood culture contamination) it is appropriate to start a glycopeptide immediately after the positive blood culture has been reported from the microbiology laboratory. |
| Keine empirische Erstlinientherapie mit FluorchinolonenNo empirical First-line treatment with Fluoroquinolones | |
| Intravenös oder oral verabreichte Fluorchinolone (FCH; Ciprofloxacin, Levofloxacin) sind trotz inzwischen umfangreicher kumulativer Erfahrungen in der antimikrobiellen Therapie bei Kindern mit Krebserkrankungen und niedrigem Komplikationsrisiko nicht zur empirischen Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit FN ohne Fokus zugelassen und sollen in diesem Kontext nicht als Mittel der ersten Wahl empirisch eingesetzt werden.  Gründe hierfür sind der von FCH ausgehende Selektionsdruck auf MRGN, MRSA und *C. difficile*, des Weiteren ihre unzureichende Wirksamkeit gegen STRV, Enterkokken und Anaerobier (Cipro- und Levofloxacin) und die seltene aber dann oft schwerwiegende Hepato- und Neurotoxizität. | Although there is an extended cumulative clinical experience with fluoroquinolones (FCH, ciprofloxacin or levofloxacin) in paediatric patients with cancer and low risk FN, FCH are not approved and should not be used for the first-line empirical antibiotic treatment of FN in paediatric cancer patients without a clinically or microbiologically defined focus of infection.  Reasons for this recommendation (“do not use”) is the selective pressure of FCHs on multidrug-resistant Gram-negative pathogens, MRSA and *C. difficile*, in addition their low or absent activity against STRV, enterococci and anaerobic pathogens, and rare but severe adverse events (hepato- and neurotoxicity) |
| Empirische Therapie bei bekanntermaßen mit MRE besiedelten PatientenEmpirical therapy in patients colonized with MRE | |
| Bei einem Patienten, der bekanntermaßen mit Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) oder mit Vancomycin resistenten *E. faecium* (VRE) kolonisiert ist, kann in Abhängigkeit vom klinischen Zustand in den ersten Tagen der empirischen Therapie der zusätzliche Einsatz von Antibiotika erwogen werden, die gegen diese Erreger wirksam sind, wie z. B. Vancomycin, Teicoplanin (MRSA) oder Linezolid (VRE).  Bei mit VRE kolonisierten Patienten mit FN ohne Fokus, die sich in gutem Allgemeinzustand befinden (ohne Sepsiszeichen), kann ggf. das Betalaktam mit Fosfomycin kombiniert werden, wenn das VRE Isolat in vitro Fosfomycin-sensibel ist. Linezolid wird so den Patienten mit ausgeprägten Infektionszeichen vorbehalten.  Fosfomycin wird nur dann zur gezielten Monotherapie von VRE-Infektionen empfohlen, wenn es sich um eine unkomplizierte Harnwegsinfektion handelt. | The additional first line administration of antibiotics active against Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA; Vancoymcin or Teicoplanin) or Vancomycin-resistant *E. faecium* (VRE; Linezolid) may be considered in patients with previously known colonization during the first days of empirical treatment.  In a clinically stable patient with FN without a source and VRE colonization, a beta-lactam can be combined with fosfomycin, if the VRE isolate is in vitro susceptible to Fosfomaycin. This strategy will reserve Linezolid for patients with higher illness severity.  Targeted Fosfomycin VRE-monotherapy is only recommended for uncomplicated urinary tract infections. |
| Schon bei Erstnachweis der Kolonisation mit einem MRGN wird ein infektiologisches Konsil (klinische Infektiologie, klinische Mikrobiologie) empfohlen, um die bestmögliche initiale Therapie bei Fieber nach der in vitro Empfindlichkeit des MRGN-Isolates für diesen individuellen Patienten gemeinsam festzulegen.  Ein in vitro gegen Piperacillin-Tazobactam sensibles MRGN-Isolat mit Nachweis einer Beta-Laktamase mit erweiterten Wirkspektrum(ESBL; nach KRINKO:  2MRGN NeoPäd) erfordert in diesem  Kontext die empirische Therapie mit einem Carbapenem | In patients colonized with multidrug-resistant Gram-negative Pathogens (MRGN) an infectious disease consultation is recommended with to jointly decide the optimal initial therapy in case of fever according to the in vitro susceptibility of the MRGN-isolates for this individual patient.  A calculated therapy with a carbapenem is recommended for patients with FN and previously known colonization with ESBL- or AmpC-producing MRGN, irrespective of the isolates’ in vitro susceptibility to PIP/TAZ. |
| Diagnostik bei anhaltendem Fieber (> 72 Stunden)Diagnostics in case of persisting fever (> 72 hours) | |
| Vor Umstellung der antibiotischen Therapie bei einem anhaltend fiebernden Patienten soll erneut eine Blutkulturdiagnostik nach den oben beschriebenen Standards erfolgen | In case of persisting fever (>72 h), blood cultures should be repeated according to the internal standard prior to any change in ABT. |
| Bei Patienten mit anhaltendem FN ohne Fokus (> 72 Stunden) und fortbestehender Granulozytopenie (tatsächlich oder voraussichtlich ≥ 10 Tage) mit erhöhtem Risiko für eine invasive Pilzinfektion soll ein Platelia® Galactomannan-ELISA zum Nachweis von Aspergillus-Antigen im Serum durchgeführt werden. | In patients with persistent FN without a source (> 72 h) and prolonged neutropenia (proven or probably ≥ 10 days) with high risk of fungal infection, a serum Patelia® ELISA galactomannan test should be performed. |
| Bei anhaltendem FN (> 96 Stunden) soll bei Patienten mit hohem Risiko für eine invasive Pilzinfektion eine CT der Lunge erwogen werden | In patients with an increased risk of an invasive fungal infection (IFI) persistent FN for more than 96 hours a computer tomography (CT) of the chest should be considered. |
| Eine empirische antivirale  Therapie wird für Patienten mit FN ohne  Fokus nicht empfohlen | No empirical antiviral treatment (e.g. acyclovir) is recommended in paediatric cancer patients with FN without a clinically or microbiologically defined focus of infection. |
| Umstellung bzw. Eskalation der initial verabreichten Antibiotika bei Patienten mit anhaltendem FieberChanges (escalation) of the first-line ABT in patients with persistent fever | |
| Aus der klinischen Erfahrung und dem Wirkspektrum der oben aufgeführten Antibiotika in der Erstlinientherapie ergeben sich in Hinblick auf eine rationale Eskalationstherapie einige grundsätzliche orientierende Überlegungen , die im Folgenden aufgrund der fehlenden Evidenz (keine Studien) nicht als explizite Empfehlungen ausgewiesen sind. | With regard to clinical experiences and the spectrum of activity of the corresponding antibiotics, the expert group provides the following guidance concerning ABT escalation, being aware that there is a gap of scientific evidence (no controlled studies available). |
| Bei einem klinisch stabilen Patienten in gutem Allgemeinzustand mit anhaltender Granulozytopenie ist Fieber allein (insbesondere dann, wenn die Temperatur ohne den regelmäßigen Einsatz von Antipyretika nicht über 39°C ansteigt und der Patient wenig beeinträchtigt ist) nur ein bedingt geeignetes Kriterium für die Frage, ob die Antibiotikatherapie wirksam ist [125,126].  Steht in dieser Situation die zu erwartende Regeneration der Leukozyten kurz bevor (wenige Tage), ist bei einem stabilen Patienten mit FN ohne Fokus in aller Regel keine Eskalation der Antibiotikatherapie erforderlich | In a clinically stable well-appearing patient with FN still neutropenic, fever alone is only a relative criterium to escalate the first-line ABT, in particular if the temperature does not exceed 39°C without regular use of antipyretics.  If the neutrophils will recover most probably in the next days, this patient may not need any further escalation of the ABT. |
| Eine empirische Umstellung von Piperacillin-Tazobactam auf Ceftazidim ist wegen des schmaleren Wirkspektrums von Ceftazidim wenig erfolgversprechend; umgekehrt kann von Ceftazidim auf Piperacillin-Tazobactam umgestellt werden.  Die Initialtherapie mit Piperacillin-Tazobactam kann durch die Kombination mit einem Aminoglykosid oder mit Fosfomycin eskaliert werden | Changing the empiric ABT from PIP/TAZ to Ceftazidime is not reasonable due to the much smaller spectrum of activity of Ceftazidime.  A first-line ABT with Ceftazidime can be escalated with PIP/TAZ.  A first line ABT with PIP/TAZ can be escalated with a combination therapy with an aminoglycoside or Fosfomycin. |
| Eine Umstellung von Piperacillin-Tazobactam oder Ceftazidim auf Meropenem bedeutet eine Erweiterung des antimikrobiellen Wirkspektrums (vor allem in Bezug auf Gram-negative Erreger, die Beta-Laktamasen mit erweitertem Wirkspektrum exprimieren). | Escalation from PIP/TAZ or Ceftazidime to Meropenem broadens the antimicrobial spectrum of activity in particular against Gram-negative pathogens producing ESBLs. |
| Wichtiger Hinweis: Zweifelsohne soll bei Patienten, deren Zustand sich verschlechtert, insbesondere dann, wenn klinische Zeichen einer Sepsis hinzukommen (siehe Tabelle 2.3) eine sofortige Eskalation der antibiotischen Therapie (ggf. auch unter Hinzunahme eines Antimykotikums) erfolgen. Hier gelten dann auch die Überlegungen zur Restriktion von Glykopeptiden oder Carbapenemen nicht mehr (siehe Hinweis zur Deeskalationstherapie). | Important alert: in patients with critical deterioration of their status and clinical signs of sepsis (→Tab.2.3) during the course of fever the ABT should immediately be escalated (if applicable plus a systemic antifungal agent). In this situation, any restriction concerning the use of carbapenems, aminoglycosides or glycopeptide does no longer apply (→ sepsis management). |
| Empirische antimykotische TherapieEmpirical antifungal treatment | |
| Hochrisikopatienten für invasive Pilzinfektionen sind Patienten mit AML, Leukämie-Rezidiven und nach allogener HSZT sowie Patienten mit ALL oder Hochrisiko-NHL mit ausgeprägter, prolongierter Granulozytopenie (ANC <0,5 x109/L für > 10 Tage) und zusätzlichen Risikofaktoren wie einer systemischen Therapie mit Steroiden. | Patients with a high risk for invasive fungal infection (IFI)   * AML, relapsed leukaemia und after allogeneic HSCT, * ALL or HR-NHL with protracted neutropenia (ANC < 0.5 x109/L for ≥ 10 days)who receive a systemic treatment with steroids. |
| Entsprechend dem Design der zulassungsrelevanten klinischen Studien soll eine empirische antimykotische Therapie bei pädiatrischen Hochrisikopatienten mit vorliegender (bzw. zu erwartender) prolongierter Granulozytopenie von ≥ 10 Tagen und persistierendem Fieber trotz adäquater empirischer antibakterieller Therapie nach ≥ 96 Stunden begonnen und bis zur Granulozyten-Erholung (> 0,5 3 109/L) fortgesetzt werden. | Regarding the design of pivotal clinical studies, empirical antifungal treatment should be started in patients facing a high-risk for IFI (e.g. duration of neutropenia for ≥ 10 days) and persistent fever ≥ 96 hours despite adequate antibiotic treatment.  Systemic antifungals should be administered until the neutrophils recover and increase above 0.5 x 109/L again. |
| Die Optionen für die empirische Therapie umfassen (in alphabetischer Reihenfolge) entweder Caspofungin (Tag 1: 70 mg/m2, danach 50 mg/m2/Tag, max. 70 mg/Tag ) oder liposomales Amphotericin B (AmBisome™; 3 mg/kg/Tag), die beide für diese Indikation ohne Altersbeschränkungen für pädiatrische Patienten zugelassen sind. | Options for empirical systemic antifungal treatment comprise (in alphabetic order) Caspofungin (day 1: 70 mg/m2, than 50 mg/m2/day, max. 70 mg/day) or liposomal Amphotericin B (AmBisome®; 3 mg/kg/day). Both antifungals are approved for this indication in children without age restriction. |
| Falls in der individuellen Abwägung bei einem Patienten unter einer gegen Fadenpilze aktiven antimykotischen Prophylaxe eine empirische Therapie für indiziert erachtet wird, soll für die empirische Therapie ein Wechsel auf ein Antimykotikum einer anderen Klasse erfolgen. Patienten mit einer nicht gegenüber Fadenpilzen aktiven Prophylaxe (z. B. Fluconazol) sollten in den beschriebenen Situationen entweder Caspofungin oder liposomales Amphotericin B als empirische Therapie erhalten. | If an empirical systemic antifungal therapy is deemed necessary in a patient receiving systemic antifungal prophylaxis active against filamentous fungi, antifungal therapy should be continued with an agent from a different group of antifungals.  In this setting, patients on antifungal prophylaxis not active against filamentous fungi (e.g. Fluconazole) should receive either caspofungin or liposomal amphotericin B as empirical antifungal treatment. |
| Obwohl aussagekräftige Daten für pädiatrische Patienten fehlen, kann das Konzept der präemptiven Therapie als Strategie bei pädiatrischen Hochrisikopatienten mit Fieber und vorliegender oder erwarteter ausgeprägter und prolongierter Granulozytopenie eingesetzt werden, wenn sowohl eine pulmonale CT-Bildgebung als auch eine Aspergillus-Galaktomannan-Antigen-Testung jederzeit verfügbar sind | Although authoritative data from controlled clinical studies is missing, the concept of a pre-emptive antifungal therapy can be implemented in the management of patients with a high risk for IFI as long as a CT of the chest and Aspergillus-Galactomannan antigen testing are readily available. |
| Therapiedauer und Bedeutung der aktuellen GranulozytenzahlDuration of antibiotic treatment and the role of the actual ANC | |
| Bei klinisch stabilen Kindern und Jugendlichen, die wegen FN ohne Fokus intravenös antibiotisch behandelt werden, kann die antibiotische Therapie nach 72 Stunden beendet werden, wenn die Patienten ohne Antipyretika für mindestens 24 Stunden fieberfrei sind und die Blutkulturen bis dahin steril bleiben.  Ob die aktuelle Granulozytenzahl berücksichtigt wird oder nicht, soll nach einer  individuellen fachärztlichen Risikoanalyse  entschieden werden; hier spielen u.a. auch  der Remissionsstatus der Grunderkrankung (bei Leukämien) und die zu erwartende Dauer der Granulozytopenie eine wichtige Rolle.  Eine Fortsetzung der stationären Überwachung nach Beendigung der intravenösen Antibiotikatherapie ist aus infektiologischen Gründen nicht erforderlich; eine orale Fortsetzung der antibiotischen Behandlung sollte im Allgemeinen nicht durchgeführt werden. | It is recommended to discontinue antibiotic therapy after 72 h in clinically stable (well appearing) patients with negative blood cultures after 48 hours without a CDI, who have been afebrile for at least 24 hours without antipyretics.  Due to the fact that the need for neutrophil recovery in this situation is still an unresolved issue, the ANC and the expected duration of neutropenia should be considered as items in an individual risk assessment. Another item, is the remission status of the underlying disease.  Patients, whose ABT is stopped after 72 hours, do not have to be monitored further as inpatients due to the FN event and can be discharged immediately.  The continuation of ABT with an oral antibiotic (oral sequence therapy) should not be performed regularly after 72 h of i.v. therapy. |
| Verzicht auf eine ABT bei Kindern mit Krebserkrankung und febriler GranulozytopenieManaging paediatric cancer patients with FN without ABT | |
| Ein kompletter Verzicht auf eine empirische Antibiotikatherapie bei ausgewählten Patienten mit FN ohne Fokus soll aktuell nur innerhalb eng überwachter klinischer Studien erwogen werden. | Not to administer ABT in selected patients allocated to a predefined “low-risk FN” group should only be practiced under the strict supervision of a prospective clinical trial. |

|  |  |
| --- | --- |
| Unter welchen Umständen (und ab wann) ist eine orale ambulante Therapie möglich?Prerequisites and starting point for oral outpatient antibiotic treatment | |
| Wenn das oben beschriebene Vorgehen dem Behandlungsteam vor Ort zu risikoreich erscheint, kann alternativ die ambulante und orale Fortsetzung der Therapie (in einem sicheren ambulanten Behandlungsumfeld) nach den von Dommett et al. evaluierten Konzept als Option für die Patienten erwogen werden, deren Granulozyten sich nach 72 Stunden Therapiedauer noch nicht erholt haben. Dies sieht die Leitliniengruppe jedoch als (im Einzelfall begründete) Abweichung vom Regelfall an.  Dabei hat sich Amoxicillin/Clavulansäure (analog: AmpicillinSulbactam, beides mit 50 mg/kg/Tag in 2–3 Einzelgaben) in vergleichbarer Situation bewährt.  Die von Dommett et al. angewendeten Ausschlusskriterien sind in Anhang 1 tabellarisch aufgeführt; allerdings ging es in dieser Studie darum, Patienten mit niedrigem Risiko für einen komplizierten Verlauf  schon nach 48 Stunden i.v. Therapie auf  eine ambulante orale Antibiotikatherapie  umzustellen. | If the attending physicians to not agree with the approach to stop ABT after 72 h, they may consider to continue the ABT with an oral antibiotic. In this situation, the expert group recommends to apply the concept for an oral step down published by Dommett et al. [6]. However, from the perspective of the expert group, the oral step-down approach is a deviation from the guideline in individual cases.  Amoxcillin-Clavulanate, (or Sultamicillin, both with 50 mg/kg/day, referring to the Amoxicillin / Ampicillin content, administered BID) have been used in comparable situations.  The list of items, which led to the exclusion of a patient from oral step down in Dommett’s study, is provided in Annex 1. However, the aim of this study was to change the intravenous therapy to an outpatient oral therapy within 48 hours in patients with low-risk FN. |
| Fluorchinolone (FCH) sollen wegen seltener schwerer unerwünschter Wirkungen (z. B. Leber- und Neurotoxizität), dem erhöhten Risiko einer *C. difficile-*assoziierten Erkrankung sowie dem Risiko der Selektion von MRGN bei pädiatrisch onkologischen Patienten möglichst zurückhaltend verordnet werden. | Fluoroquinolones (FCH) should be prescribed reservedly due to rare but potentially severe adverse events (liver- and neurotoxicity), the increased risk for *C. difficile*-associated diseases and the risk for MRGN selection among paediatric oncology patients. |
| Auswirkungen auf die Lebensqualität und Präferenzen der Patienten bzw. ihrer FamilienConsequences of FN management for the quality of life (patients and their families) | |
| Zielführend für die Behandlung von kinderonkologischen Patienten mit FN ist primär die Sicherheit der Patienten.  Allerdings entscheiden sich die meisten Eltern im Zweifelsfall für eine stationäre Behandlung und Überwachung, wenn die ambulante Therapie nach Einschätzung der behandelnden Ärzte zu risikoreich ist.  Unter sorgfältiger individualmedizinischer Abwägung ist zur Verbesserung der Lebensqualität im Verlauf so früh wie möglich (siehe Details dieser Empfehlung) eine Beendigung oder eine ambulante Fortsetzung der Therapie anzustreben, wenn die Umstände im Einzelfall dies zulassen. | The principle aim of the current treatment approach in paediatric cancer patients with FN is to guarantee patients’ safety.  In case of FN, most parents/caregivers agree to admit their child to the hospital for inpatient treatment and monitoring if an outpatient approach is too risky from the perspective of the attending paediatric oncologists.  After judicious analysis of the particular case scenario, the attending physicians should attempt to discontinue antibiotic therapy as soon as possible or consider an outpatient treatment to improve the patients’ quality of life. |
| Klinische Behandlungspfade und Time to Antibiotics (TTA)Clinical workflow and time to antibiotics (TTA) | |
| Der konkrete Ablauf von der ersten telefonischen Ankündigung des fiebernden Patienten bis zur ersten Gabe des Antibiotikums kann von Klinik zu Klinik erheblich variieren und soll gemeinsam mit allen beteiligten Berufsgruppen sowohl für die kinderonkologische ‚periphere‘ als auch für die pädiatrische Intensivstation in einem internen Standard definiert werden. | The definite workflow for the management of FN in paediatric cancer patients may vary considerably among different hospitals and should therefore be defined in a local standard operating procedure (SOP). All involved professional groups (including paediatric intensive care) should be invited to participate actively in the development of this SOP. |
| Bei allen pädiatrisch onkologischen Patenten mit FN ohne Fokus soll eine möglichst zeitnahe Antibiotikagabe 60 Minuten nach Aufnahme (möglichst kurze Zeitspanne zwischen der Aufnahme und der ersten Antibiotikagabe; TTA) angestrebt werden. | In all paediatric cancer patients with FN without a clinically or microbiologically defined focus of infection, the prompt administration of antibiotics within 60 minutes of arrival should be persued (Time to antibiotics, TTA). |
| Die TTA (genaue Uhrzeit bei Aufnahme und bei der ersten Antibiotikagabe) sollte in den Patientenunterlagen dokumentiert werden, damit im Rahmen des Qualitätsmanagements Stichproben zur Analyse der medianen TTA möglich sind.  Kommt es durch personelle oder strukturell-organisatorische Hindernisse zu einer deutlich verlängerten TTA (> 120 min), sollte die genaue Ursache hierfür mit allen Beteiligten zeitnah eruiert werden. | The exact TTA /time of arrival, time of the first administration of an antibiotic) should be documented in the patient’s file to guide internal audits of the median TTA and its variation.  In case of an extended TTA (>120 min) the reasons for this extension should be analysed and discussed with the attending health care workers and physicians. |
| Begleitende Maßnahmen des QualitätsmanagementsAccompanying interventions for practical implementation and quality management | |
| Die Implementierung eines standardisierten und schriftlich festgelegten Vorgehens zur Diagnostik und Therapie bei kinderonkologischen Patienten mit FN ohne Fokus soll von Schulungen, praktischem Training und geeigneten Maßnahmen der Qualitätssicherung begleitet werden, um die konkreten Auswirkungen der gemeinsam vereinbarten Behandlungsstrategie im klinischen Alltag zu analysieren und im Verlauf stetig zu verbessern (Plan-Do-Check-Act-Zyklen). | The clinical implementation of the SOP for the management of FN without a clinically or microbiologically defined focus of infection should be accompanied by theoretical education and on-site training of the attending health care workers and physicians.  Appropriate quality assurance measures should aim at a sustained improvement of the clinical workflow, if applicable, by subsequent Plan-Do-Check-Act Cycles. |

## Tab. 2.6 Standard-dosing of the antibiotics discussed in this guideline

|  |  |
| --- | --- |
| *Antibiotika* | Dosis |
| Amikacin (Aminoglycoside) | 15-20 mg/kg/day once daily (30 min) [5,17] (max. 1,5g/day) → Drug Monitoring |
| Cefepim (Cephalosporine) | 150 mg/kg/day TID [21] (max. 6g/day) |
| Ceftriaxon (Cephalosporine) | 75-100 mg/kg/d once daily (max. 4g/day) |
| Ceftazidim (Cephalosporine) | 150 mg/kg/ day TID (max. 6g/day) |
| Gentamicin (Aminoglycoside) | 250 mg/m2 BSA (max. 10 mg/kg, max. 400 mg) [13,15,19,22] once daily (30 min) → Drug Monitoring |
| Imipenem-Cilastatin (Carbapenem) | 60 mg/kg/day in TID or QID (30 min; max. 4 g/day) Contraindication: CNS infection or previous seizure |
| Linezolid (Oxazolidinone) | Each administration: 10 mg/kg (60 min) [3,7,12,23] ≥ 12 years BID.; < 12 Jahre TID |
| Meropenem (Carbapenem) | 60 mg/kg/day TID (30 min) [1,9] CNS Infection 120 mg/kg/day [1] (Standard max. 3g/day, Meningitis max. 6g/day) |
| Piperacillin-Tazobactam (Acylaminopenicilline plus Betalactamase-Inhibitor) | 240-300 mg/kg/Tag (referring to the Piperacillin-content) [10,20] TID or QID (60 min)  (max. 4 x 4g/Tag) |
| Teicoplanin (Glycopeptide) | Start with 3 x 10 mg/kg every 12 hours, followed by 10 mg/kg once daily (Standard max. 400mg/day; in case of a life threatening infection max. 800 mg/day) [24] |
| Tobramycin (Aminoglykoside) | 7 (-10) mg/kg ance daily (30 min) [8,16,25] (max. 10 mg/kg, max. 400 mg) → Drug Monitoring |
| Vancomycin (Glykopeptid) | Start with 60 mg/kg/day TID → to avoid adverse drug reactions, the infusion needs at least 60 min [2,4,11,14,18,26,27] (Standard max. 2g/day, Meningitis max. 4g/day) → Drug Monitoring |

## Literatur (Ausschnitt) / References (Excerpt)

1. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. Drugs 2008; 68: 803-838

2. Chhim R, Arnold S, Lee K. Vancomycin Dosing Practices, Trough Concentrations, and Predicted Area Under the Curve in Children With Suspected Invasive Staphylococcal Infection. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2013; 2: 259-262

3. Chiappini E, Conti C, Galli L et al. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. Clin Ther 2010; 32: 66-88

4. Cies JJ, Shankar V. Nephrotoxicity in patients with vancomycin trough concentrations of 15-20 mug/ml in a pediatric intensive care unit. Pharmacotherapy 2013; 33: 392-400

5. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics 2004; 114: e111-118

6. Dommett R, Geary J, Freeman S et al. Successful introduction and audit of a step-down oral antibiotic strategy for low risk paediatric febrile neutropaenia in a UK, multicentre, shared care setting. Eur J Cancer 2009; 45: 2843-2849

7. Dotis J, Iosifidis E, Ioannidou M et al. Use of linezolid in pediatrics: a critical review. Int J Infect Dis 2010; 14: e638-648

8. Dupuis LL, Sung L, Taylor T et al. Tobramycin pharmacokinetics in children with febrile neutropenia undergoing stem cell transplantation: once-daily versus thrice-daily administration. Pharmacotherapy 2004; 24: 564-573

9. Fleischhack G, Hartmann C, Simon A et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 841-853

10. Fleischhack G, Schmidt-Niemann M, Wulff B et al. Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. Support Care Cancer 2001; 9: 372-379

11. Frymoyer A. Letter to the Editor: Vancomycin Dosing Practices, Trough Concentrations, and Predicted Area Under the Curve in Children With Suspected Invasive Staphylococcal Infections. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2013; 2: 291-292

12. Gostelow M, Gonzalez D, Smith PB et al. Pharmacokinetics and safety of recently approved drugs used to treat methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in infants, children and adults. Expert review of clinical pharmacology 2014; 7: 327-340

13. Ho KK, Bryson SM, Thiessen JJ et al. The effects of age and chemotherapy on gentamicin pharmacokinetics and dosing in pediatric oncology patients. Pharmacotherapy 1995; 15: 754-764

14. Hoang J, Dersch-Mills D, Bresee L et al. Achieving therapeutic vancomycin levels in pediatric patients. The Canadian journal of hospital pharmacy 2014; 67: 416-422

15. Inparajah M, Wong C, Sibbald C et al. Once-daily gentamicin dosing in children with febrile neutropenia resulting from antineoplastic therapy. Pharmacotherapy 2010; 30: 43-51

16. Jenh AM, Tamma PD, Milstone AM. Extended-interval aminoglycoside dosing in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 338-339

17. Krivoy N, Postovsky S, Elhasid R et al. Pharmacokinetic analysis of amikacin twice and single daily dosage in immunocompromised pediatric patients. Infection 1998; 26: 396-398

18. Madigan T, Sieve RM, Graner KK et al. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients. Pharmacotherapy 2013; 33: 1264-1272

19. Newby B, Prevost D, Lotocka-Reysner H. Assessment of gentamicin 7 mg/kg once daily for pediatric patients with febrile neutropenia: a pilot project. J Oncol Pharm Pract 2009; 15: 211-216

20. Reed MD, Goldfarb J, Yamashita TS et al. Single-dose pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in infants and children. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2817-2826

21. Saez-Llorens X, O'Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 356-361

22. Shankar SM, Jew RK, Bickert BM et al. Pharmacokinetics of single daily dose gentamicin in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21: 284-288

23. Simon A, Mullenborn E, Prelog M et al. Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities-results of a retrospective multicenter survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31: 1435-1442

24. Strenger V, Hofer N, Rodl S et al. Age- and gender-related differences in teicoplanin levels in paediatric patients. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 2318-2323

25. Sung L, Dupuis LL, Bliss B et al. Randomized controlled trial of once- versus thrice-daily tobramycin in febrile neutropenic children undergoing stem cell transplantation. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1869-1877

26. Suryadevara M, Steidl KE, Probst LA et al. Inappropriate vancomycin therapeutic drug monitoring in hospitalized pediatric patients increases pediatric trauma and hospital costs. The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG 2012; 17: 159-165

27. Zhao W, Zhang D, Fakhoury M et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Children with Malignant Hematological Disease. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 3191-3199

1. The guidance additionally discusses the potential role of Fosfomycin for combination treatment in this setting. [↑](#footnote-ref-1)