

publiziert bei:	 <b>AWMF online</b> Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

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

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

## S2k-Leitlinie

### der

Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)<sup>a</sup>, der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ)

### und

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

**Version:** 2.0 vom 18.03.2024

## **Herausgebende**

Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (a)

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

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

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

Pädiatrischen Infektiologie Gruppe Schweiz (PIGS) (e)

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

## **Leitlinienkoordination**

Prof. Dr. med. Arne Simon

Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätskinderklinik

Kirrberger Str. Gebäude 9 66424 Homburg

**Assistenz:** Yeleiz Akarsu

## **Koordinationsgruppe**

Arne Simon (Homburg)<sup>(a),(b)</sup> Thomas Lehrnbecher<sup>(a),(b)</sup> und Konrad Bochennek<sup>(a),(b)</sup> (Frankfurt), Hans-Jürgen Laws<sup>(b)</sup> (Düsseldorf), Andreas Groll<sup>(b,f)</sup> (Münster), Markus Hufnagel<sup>(a)</sup> (Freiburg)

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

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

## **Unter Mitarbeit von:**

### **Aspekt Time to Antibiotics, Sepsis Screening Tool:**

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

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

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

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

## Einleitung: Neuer Aufbau Leitlinie

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

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

### Was ist neu?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eine orale Sequenztherapie bei FN und FUO wird nicht empfohlen.

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

## **Zielsetzungen dieser Leitlinie**

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

## **Geltungsbereich**

Die in dieser Leitlinie ausformulierten Empfehlungen gelten in der klinischen Praxis für **kinderonkologische Patienten<sup>1</sup> mit Fieber ohne Fokus und einer Granulozytopenie (im Folgenden FN)**. Hierzu werden auch solche Patienten gezählt, die bei fallender Leukozytenzahl voraussichtlich innerhalb der nächsten 48-72 h granulozytopenisch werden [169,170].

## **Patient\*innenzielgruppe**

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

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

## **Adressat\*innen**

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

---

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

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

### Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

### Explizit ausgeschlossene Themen in dieser Leitlinie

Die Kernsätze dieser AWMF-Leitlinie beziehen sich nicht

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

### Definition der Granulozytopenie und der protrahierten Granulozytopenie

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

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

## Definition von Fieber

**Fieber:** Körpertemperatur einmal über 38,5 °C oder bei wiederholter Messung über 38 °C [197]

Die zum Einsatz kommenden Methoden der Fiebmessung sollen in der Abteilung festgelegt (z.B. oral, Ohrthermometer; möglichst nicht rektal während der Granulozytopenie) und mit den Patienten/Eltern/Sorgeberechtigten für die ambulanten Therapiephasen kommuniziert werden [15].

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

## In der Arbeitsgruppe konsentrierte Empfehlungen (Kernsätze)

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

### Aufnahme eines kideronkologischen Patienten mit FN

- (1) Obwohl bei der Mehrzahl der Fieberepisoden bei kideronkologischen Patienten mit Granulozytopenie kein bakterieller Infektionserreger identifiziert werden kann, sollen alle Patienten mit FN so zeitnah wie möglich stationär aufgenommen und mit einer empirischen intravenösen Antibiotikatherapie (ABT) behandelt werden. Daher müssen die Patienten mit Fieber auch außerhalb der Ambulanzzeiten ohne Zeitverlust in der behandelnden Kinderonkologie vorstellig werden<sup>2</sup>.

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

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

---

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

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



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

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

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

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

### **Mikrobiologische Diagnostik vor Beginn der Antibiotikatherapie**

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

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

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

**Tabelle 4** Erforderliches Mindestvolumen für Blutkulturen bei Kindern

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

## Bildgebende Diagnostik bei Erstbeurteilung

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

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

## Erstlinientherapie

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

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

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

**Zusätzliche Hinweise:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabelle 7** Drug Monitoring von Antibiotika

**Erstlinientherapie bei Patienten, die mit VRE oder MRGN<sup>4</sup> kolonisiert sind**

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

---

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

- (34) Bei FN-Patienten, die mit 2MRGN- oder 3MRGN- Enterobacterales kolonisiert sind, können bereits zu Beginn der Fieberepisode Meropenem (oder Imipenem-Cilastatin) erhalten. Auch hier gilt: bleiben die initial abgenommenen Kulturen nach 48h negativ (bzw. wird kein 2MRGN oder 3MRGN nachgewiesen), sollte die ABT deeskaliert werden.
- (35) Eine Strategie, die den zu häufigen Einsatz von Carbapenemen bei solchermaßen besiedelten Patienten<sup>5</sup> begrenzen kann, ist folgende: ist das Isolat sensibel gegen Tobramycin, Amikacin, Fosfomycin oder Aztreonam, erhält der nicht kritisch kranke Patient initial (in den ersten 48h) eine Therapie mit einem Erstlinien-Betalaktam (siehe oben) und zusätzlich eines dieser Antibiotika [114,182,244,245]. Dies ist nur zulässig bei klinisch stabilen Patienten. Bei Nachweis eines Carbapenem-empfindlichen MRGN in der Blutkultur (resistent gegen Piperacillin und Cephalosporine der Gruppen III und IV) wird auf Meropenem umgestellt.

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

## Aciclovir

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

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

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

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

---

<sup>5</sup> Gilt nicht für *Pseudomonas aeruginosa*.

- (39) Die Arbeitsgruppe spricht sich ausdrücklich *dagegen* aus, allen klinisch stabilen FN-Patienten mit anhaltendem Fieber mit negativen Blutkulturen ohne schwere Mukositis und ohne eine ausgeprägte Haut- und Weichteilinfektion bei fehlender Entfieberung nach 72 h ein Glykopeptid zu verabreichen.
- (40) Die Erstlinientherapie mit Piperacillin-Tazobactam oder Cefepim<sup>6</sup> kann durch die Hinzunahme eines Aminoglykosids oder von Fosfomycin (IV) eskaliert werden. Auch hier gilt die oben bereits erwähnte Regel, dass eine solche empirische Kombinationstherapie (in Stufe II) möglichst nicht länger als 72 h durchgeführt werden sollte.

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

### **Mindestbehandlungsdauer und Überlegungen zur Beendigung der ABT**

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



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

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

### **Zusätzliche Hinweise:**

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

### **Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf eine Antibiotikaunverträglichkeit**

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

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

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

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

### **Screening auf eine Besiedlung mit multiresistenten Infektionserregern**

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

### **Abteilungsspezifische Erreger- und Resistenzstatistik**

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

### **Hinweis der Autoren und Autorinnen**

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

Die „Leitlinien“ der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen.

## Tabellen und Algorithmen

**Tab. 1** Anamnese bei kideronkologischen Patienten mit FN

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

**Tab. 2:** Vitalzeichen und körperliche Untersuchung

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

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

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

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

<sup>8</sup> Balancierte Vollelektrolytlösung, z.B. Ringer-Acetat

<sup>9</sup> Anders ist dies bei hyperdynamem Schock mit warmer Peripherie und verkürzter Kapillarfüllungszeit.

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

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

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

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

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

MRT = Magnetresonanztomographie, CT = Computertomographie CCT = kranielles CT

<sup>10</sup> Spiegelbildung bei paralytischem Ileus, V.a. Perforation, freie Luft?

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

<b>Antibiotikum</b>	<b>Dosis bei kideronkologischen Patienten</b>	<b>Anmerkung</b>
<p>Kategorie grün: Standardantibiotika in der Kinderonkologie</p> <p>Wichtig: Dieses „Ampelsystem“ ist nicht deckungsgleich mit <i>WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book</i> [247], sondern entspricht der Einschätzung der ABS Expert*innen in der Arbeitsgruppe<sup>11</sup> explizit für die Kinderonkologie</p>		
<b>Piperacillin-Tazobactam i.v. (Acylaminopenicillin plus Betalaktamase-Inhibitor)</b>	<b>Dosierung bezogen auf den Piperacillin-Anteil<sup>12</sup>.</b> FN: 300 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben <sup>13</sup> Gezielte Therapie oder I-Kategorie <sup>14</sup> im Resistogramm: bis zu 400 mg/kg/Tag in 4 ED (max. 16 g/Tag)	Es wird empfohlen, die erste Einzelgabe über 30 min und alle folgenden Gaben über 2-4h zu verabreichen [158]. Bei einer gezielten Therapie kann eine weitere <b>Verlängerung der Infusionsdauer</b> (z.B. auf 3-4 x tgl. über 4 h oder die Gabe als kontinuierliche Infusion nach einer Loading Dose) sinnvoll sein (je nach MHK des Erregers) [13,50,193].
<b>Ceftazidim i.v. (Cephalosporin der Gruppe III b)</b>	150 mg/kg/Tag in 3 Einzelgaben hohe Dosis 200 mg/kg/Tag in 3-4 Einzelgaben (max. 6 g /Tag)	Weniger geeignet bei FN und ausgeprägter Mukositis (geringere Wirksamkeit gegen vergrünende Streptokokken und Enterokokken-Lücke). Geeignet zur gezielten Therapie (auch von Infektionen durch <i>P. aeruginosa</i> oder <i>E. coli</i> ). Es wird empfohlen, die erste Einzelgabe über 30 min. und alle folgenden Gaben über 2 h zu verabreichen [47]. Bei der gezielten Therapie kann eine weitere <b>Verlängerung der Infusionsdauer</b> von Nutzen sein bis zur kontinuierlichen Infusion nach einer Loading dose [41]
<b>Cefepim i.v. (Cephalosporin der Gruppe IV)</b>	150 mg/kg/Tag in 3-4 Einzelgaben (max. 6 g/Tag)	Stabil gegen AmpC-Betalaktamasen der Ambler Klasse C. Alternative zum Pip-Taz bei Unverträglichkeit und zum Meropenem bei Infektionen durch <i>E. cloacae</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>C. freundii</i> [108,219]. Es wird empfohlen, die erste Einzelgabe über 30 min. und alle folgenden Gaben über 2 h zu verabreichen [47].

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabelle 7** Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Antibiotika

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

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

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

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

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

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

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

## Hintergrundinformationen zu den Kernaussagen

Siehe **Dokument Informeller Anhang Stand 21.12.2023**