

Aus der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. med. Marc Remke)

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

(Point prevalence survey for qualitative analysis of antibiotic and antifungal use in
pediatric oncology and hematology)

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Katharina Luzia Marie Reifenrath

geb. am: 19.10.1996 in Troisdorf

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Zusammenfassung.....	3
2 Einleitung.....	6
2.1 Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie	6
2.1.1 Bakterielle Infektionen	8
2.1.2 Pilzinfektionen	9
2.2 Antimikrobielle Behandlungen	9
2.3 Antimicrobial Stewardship	11
2.4 Leitlinien für die antimikrobielle Therapie in der Kinderonkologie.....	13
2.5 Punktprävalenzstudien und Expert:innenpanels.....	13
2.6 Aktueller Wissensstand	14
2.7 Zielsetzung	16
3 Methoden	18
3.1 Definitionen.....	18
3.2 Studiendesign	18
3.3 Studienpopulation	19
3.4 Punktprävalenzstudie	19
3.5 Expert:innenpanel-Prozess.....	22
3.6 Zielparameter und statistische Auswertung.....	25
3.7 Datenschutz und ethische Aspekte	26
4 Ergebnis	27
4.1 Punktprävalenzstudie	27
4.1.1 Studieneinschluss.....	27
4.1.2 Patient:innenkollektiv	28
4.1.3 Therapieindikationen und Mikrobiologische Diagnostik.....	29
4.1.4 Antiinfektiva	30

4.2	Expert:innenpanel-Prozess.....	34
4.2.1	Individuelle- und Panel- Auswertung der Fallbewertung	34
4.2.2	Vergleich der verschiedenen Stufen der Bewertung der Expert:innen	35
4.2.3	Ursachen für inadäquate Therapien	41
4.2.4	Einflussfaktoren für inadäquate Therapien	42
4.3	Vergleich von Universitätskliniken und Nicht-Universitätskliniken	44
4.3.1	Punktprävalenzstudie	44
4.3.2	Expert:innenpanel-Prozess	49
5	Diskussion	50
5.1	Mikrobiologische Infektionen und Resistenzen.....	50
5.2	Antiinfektiva	51
5.3	Qualitative Bewertung der antimikrobiellen Therapien	53
5.4	Antibiotic Stewardship Initiativen	57
5.5	Unterschiede zwischen Universitätskliniken und Nicht-Universitätskliniken	58
5.6	Stärken und Schwächen der Studie	59
5.7	Ausblick	60
6	Literaturverzeichnis	62
7	Abbildungsverzeichnis.....	77
8	Tabellenverzeichnis.....	77
9	Ethikvotum.....	78
10	Publikationen.....	79
11	Danksagung	80
12	Lebenslauf.....	81

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlich medizinischen Fachgesellschaften
ABS	Antibiotic Stewardship
AFS	Antifungal Stewardship
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AMS	Antimicrobial Stewardship
ANC	Absolut neutrophil count (Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten)
ARPEC	Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children
CDAD	<i>C. difficile</i> assoziierte Erkrankung
CRF	Case Report File
CRP	C reaktives Protein
DGPI	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie
DOT	Days of therapy
ESBL	Extended-Spectrum Betalaktamasen
FUO	Fever of unknown origin (Fieber ohne Fokus)
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GVHD	Graft-versus-Host Disease
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HL	Hodgkin-Lymphom
IFI	Invasive Fungal Infection (Invasive Pilzinfektion)
IQR	Interquartile range (Interquartilenabstand)
KI	Konfidenzintervall
LOT	Length of therapy

MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MRE	Multiresistente Erreger
MRGN	Multiresistente Gram-negative Organismen
MRSA	Methicillin-resistente Staphylokokkus aureus
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PAP	Perioperative Antibiotika Prophylaxe
PPS	Point prevalence survey (Punktprävalenzstudie)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TRM	Treatment-related Mortality
VRE	Vancomycin resistente Enterokokken

1 Zusammenfassung

Zentren für pädiatrische Onkologie und Hämatologie weisen aufgrund des hohen Risikos schwerer Infektionen bei pädiatrischen Krebspatient:innen eine der höchsten Raten für den Einsatz antimikrobieller Substanzen in der Kinderheilkunde auf. Hohe Antibiotikaverbrauchsdaten sind mit der Entstehung von Antibiotikaresistenzen assoziiert. In der pädiatrischen Onkologie werden vermehrt Leitlinien für die antimikrobielle Behandlung sowie Programme für antimikrobielles Stewardship eingeführt. Die Verabreichung von antimikrobiellen Substanzen in der Kinderonkologie wird in dieser Arbeit untersucht.

Die hier vorgestellte Punktprävalenzstudie erfasste an pädiatrischen Onkologie- und Hämatologiezentren in Deutschland und Österreich den Verbrauch von Antiinfektiva quantitativ. Die antimikrobiellen Behandlungen bewerteten anschließend externe Expert:innen qualitativ, sowohl individuell als auch im Panel. Bewertungsgrundlagen waren der interne Standard der Zentren und nationale Leitlinien. Die Daten wurden deskriptiv beschrieben und mit SPSS analysiert. Ein Vergleich der Bewertungen vor und nach dem Expert:innenpanel sowie ein Vergleich der Bewertung auf Grundlage der internen und nationalen Leitlinien wurde durchgeführt. Explorativ wurde versucht Prädiktoren für eine inadäquate Therapie zu finden.

Zum Zeitpunkt der Punktprävalenzstudie wurden insgesamt 342 Patienten in 29 deutschen und einem österreichischen Krankenhaus aufgenommen. Die antimikrobielle Gesamtprävalenzrate betrug 44,4% (142/320) mit einer minimalen antimikrobiellen Rate pro Zentrum von 11,1% und einer maximalen antimikrobiellen Prävalenzrate von 78,6%. Insgesamt waren 76,3% (209/274) aller Verordnungen Antibiotika. Die am häufigsten verschriebene Antibiotikaklasse waren Breitspektrum-Penicilline (65/209 [31,1%]), gefolgt von Glykopeptiden (45/209 [19,1%]) und Carbapenemen (36/209 [17,2%]). Die am häufigsten verwendete antimykotische Substanz war liposomales Amphotericin B in 56,9% (37/65). Insgesamt waren 33,8% (48/142) - 47,9% (68/142) aller antimikrobiellen Behandlungen inadäquat, abhängig davon, ob die Bewertungsgrundlage die internen Standards oder nationalen Leitlinien waren. Die häufigsten Gründe für eine inadäquate Behandlung waren Dosierungsfehler in 26,2% (37/141) und (De-) Eskalations-/Spektrum-bezogene Fehler in 20,6% (29/141). Prädiktoren für eine inadäquate Therapie waren die Anzahl der antimikrobiellen Medikamente (Odds Ratio (OR), 3,13, 95% Confidence Interval (95% CI) 1,76-5,54, $p < 0,001$), das Vorhandensein eines pädiatrischen Antibiotic-Stewardship-Programms (OR 0,35, 95% CI 0,15-0,84, $p = 0,019$) und die Diagnosekategorie der febrilen Neutropenie (OR 0,18, 95%CI 0,06-0,51, $p = 0,0015$).

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass in deutschen und österreichischen Zentren für pädiatrische Onkologie und Hämatologie in hohem Maße antimikrobielle Substanzen eingesetzt werden und ein Großteil dieser Verabreichungen inadäquat ist. Darüber hinaus deuten unsere Daten an, dass eine bessere Abstimmung zwischen internen Standards und nationalen Leitlinien erforderlich ist. Es besteht ein hoher Bedarf an antimikrobiellen Stewardship Initiativen, um die antimikrobiellen Behandlungen nachhaltig zu optimieren. Die Punktprävalenzstudie und der modifizierte Panelprozess bestehend aus externen Expert:innen ist ein möglicher Ansatz für die Optimierung von antimikrobiellen Behandlungen, der zukünftig auch außerhalb von kideronkologischen Zentren genutzt werden könnte.

Abstract

Pediatric oncology and hematology centers have some of the highest rates of antimicrobial use in pediatrics due to the high risk of serious infections in pediatric cancer patients. High rates of antibiotic use are associated with the emergence of antibiotic resistance. Antimicrobial stewardship guidelines and programs are increasingly being implemented in pediatric oncology. The administration of antimicrobials in pediatric oncology is examined in this study, quantitatively and qualitatively.

In this point prevalence study, presented here, we quantitatively recorded the use of anti-infectives at pediatric oncology and hematology centers in Germany and Austria. In addition, we employed a qualitative, experts evaluation of antimicrobial treatments, individually and in a panel. The evaluation was based on the institutional standard of the centers and national guidelines. Data were described descriptively and analyzed with SPSS. A comparison of pre and post expert panel assessments and a comparison of assessment based on institutional standard and national guidelines were performed. Exploratively, we sought to find predictors of inadequate therapy.

At the time of the point prevalence study, a total of 342 patients were admitted to 29 German and one Austrian hospital. The overall antimicrobial prevalence rate was 44.4% (142/320) with a minimum antimicrobial rate per center of 11.1% and a maximum antimicrobial prevalence rate of 78.6%. Overall, 76.3% (209/274) of all prescriptions were antibiotics. The most prescribed antibiotic class was broad-spectrum penicillins (65/209 [31.1%]), followed by glycopeptides (45/209 [19.1%]) and carbapenems (36/209 [17.2%]). The most used antifungal agent was liposomal amphotericin B in 56.9% (36/65). 33.8% (48/142) – 47.9% (68/142) of all antimicrobial treatments were inadequate, depending on whether the basis of assessment was internal or

national guidelines. The most common reasons for inadequate treatment were incorrect dosing in 26.2% (37/141) and (de-)escalation/spectrum-related errors in 20.6% (29/141). Predictors of adequate therapy were number of antimicrobial drugs (odds ratio, OR, 3.13, 95% Confidence Interval, 95% CI 1.76-5.54, $p < 0.001$), the presence of pediatric antimicrobial stewardship activities (OR 0.35, 95% CI 0.15-0.84, $p = 0.019$) and diagnostic category of febrile neutropenia (OR 0.18, 95% CI 0.06-0.51, $p = 0.0015$).

Our data show that antimicrobial agents are used extensively in German and Austrian pediatric oncology and hematology centers and that a large proportion of these administrations are inadequate. In addition, our data suggest that better alignment between institutional standard and national guidelines is needed. There is a high need for antimicrobial stewardship initiatives to optimize antimicrobial treatments in a sustainable manner. The point prevalence study and modified expert panel process is one potential approach to optimize antimicrobial treatments that could be even used outside pediatric oncology centers in the future.

2 Einleitung

2.1 Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie

Kinderonkologische¹ Patient:innen sind während der Behandlungsphasen mit Chemotherapie sowie nach Strahlentherapie und Stammzelltransplantation einem erhöhten Risiko für schwerwiegende infektiöse Komplikationen ausgesetzt. Ein wichtiger Faktor für das erhöhte Infektionsrisiko ist die Immunsuppression, die infolge der onkologischen oder hämatologischen Grunderkrankung (z.B. aplastische Anämie, Immundefekt) und/oder deren Therapie auftritt (LEHRNBECHER, 2019). Infektionen bei Patient:innen mit einer Granulozytopenie können schwere Verläufe haben und innerhalb kürzester Zeit mit dem Tod der Patient:innen enden (BOCHENNEK et al., 2021a). Infektionen sind für mehr als 50% der Treatment-related Mortality (TRM) in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie verantwortlich, die bei kinderonkologischen Patient:innen bei 4,6% liegt (LOEFFEN et al., 2019). TRM ist das Versterben eines oder einer Patient:in ohne einen fortschreitenden Verlauf der zugrundeliegenden Erkrankung (ALEXANDER et al., 2015).

Um die TRM zu reduzieren ist es relevant Infektionen frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln. Ein häufiges Symptom von Infektionen sind Fieberepisoden. Fieber ist der häufigste Anlass für eine Vorstellung in der Notaufnahme bei kinderonkologischen Patient:innen. 30-50% der kinderonkologischen Patient:innen entwickeln während der Therapie Fieber, das Ausbleiben von Fieber schließt eine Infektion jedoch nicht aus. Eine 2021 publizierte Studie von Karavanaki et al. untersuchte die Ursache von Fieber bei kinderonkologischen Patient:innen. Granulozytopenes Fieber wurde vor allem durch FUO, BSI und mukokutane Infektionen, nicht-granulozytopenes Fieber durch BSI, FUO und Atemwegsinfekte verursacht (KARAVANAKI et al., 2021). Bei Vorhandensein von Fieber erfolgt unmittelbar eine ausführliche körperliche Untersuchung inklusive der Abnahme von Blutkulturen und die sofortige Einleitung einer empirischen antibiotischen Therapie (SIMON et al., 2016). Ein Erregernachweis in den Blutkulturen gelingt bei 10-20% der Patient:innen mit Fieber und Granulozytopenie (JOHNSON, 2013; LAWS et al., 2005). Mikrobiologisch definierte Infektionen (MDI) machen insgesamt ca. 30% der Ereignisse aus und werden in 63% durch Bakterien, in 34% durch Viren und in 2,4% durch Pilze ausgelöst (HAKIM et al., 2009). Weitere 20% der Patient:innen haben eine klinisch definierte Infektion, z.B. eine Pneumonie oder eine intraabdominelle Infektion bzw. eine Haut- und Weichteilinfektion ohne Erregernachweis). Die übrigen 50-60% der Patient:innen haben Fieber ohne erkennbaren Fokus (Fever of unknown origin, FUO) (JOHNSON, 2013; LAWS et

¹ Es sind immer hämatologische und onkologische Patient:innen in der Pädiatrie gemeint.

al., 2005). Insbesondere bei Infektionen während der Granulozytopenie können weitere Entzündungszeichen fehlen und Fieber der einzige Hinweis für eine Infektion sein (BOCHENNEK et al., 2021b). Beispielweise sind bei einer Pneumonie im Röntgen keine Infiltrate in der Lunge nachweisbar (PHILLIPS et al., 2012). 75% der onkologischen Patient:innen sind während der Fieberepisoden granulozytopen (MUELLER et al., 2015; SCHÖNING et al., 2022). Granulozytopenie Patient:innen mit Fieber und Auch die Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Fiebers noch nicht granulozytopen, die jedoch innerhalb der nächsten 48-72 h werden, sind besonders gefährdet (BOCHENNEK et al., 2021a). Zusammengefasst werden diese verschiedenen Manifestationen unter dem Begriff der febrilen Granulozytopenie (febrile Neutropenia; FN) (ALALI et al., 2020a).

Die Granulozytopenie gilt als Risikofaktor für eine Infektion und für einen komplizierten Verlauf. (SIMON et al., 2008). Granulozytopenie ist definiert als eine absolute Anzahl von neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut $< 0,5 \times 10^9/l$ oder eine fallende Leukozytenzahl unter $1.0 \times 10^9/L$ ohne dass ein Differentialblutbild verfügbar ist. Anhand der Dauer der Granulozytopenie und der Entwicklung der Granulozytenzahl können Risikogruppen für einen komplizierten Verlauf identifiziert werden: Ein niedriges Risiko für einen komplizierten Verlauf ist mit einer Dauer der Granulozytopenie von weniger als 7 Tagen und ansteigenden Granulozytenzahlen assoziiert. Abfallende Granulozytenzahlen und eine Dauer der Granulozytopenie von ≥ 10 Tagen stehen im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für einen komplizierten Verlauf der Infektion (ALALI et al., 2020a).

Komplizierte Verläufe von Infektionen werden auch von Faktoren wie der Intensität und Nebenwirkungen einer Chemotherapie, dem Abstand zur letzten Chemotherapie, dem Remissionsstatus der onkologischen Erkrankung (z.B. Rezidiv vs. Erstdiagnose; Leukämie vs. Leukämie in Remission) und begleitenden Komorbiditäten der Patient:innen beeinflusst (CHAO et al., 2014; LYMAN et al., 2014). Durch eine Chemotherapie und/oder Radiatio werden die mechanischen Barrieren des Immunsystems (i.e. Haut, Schleimhaut, Haut des Gastrointestinaltrakt) geschädigt. Die Patientinnen entwickeln Mukositiden, gestörte gastrointestinale Barrieren und/oder offene Wunden, welches eine Eintrittsstelle für verschiedenste Erreger darstellen kann. Des Weiteren erhöhen Devices wie zentrale Venenkatheter, ventrikuloperitoneale Shunts, Rickham Reservoirs und Harnwegs-Katheter das Risiko einer nosokomialen Infektion (KELLY et al., 2010; MECKLER, LINDEMULDER, 2009).

2.1.1 Bakterielle Infektionen

Im klinischen Alltag werden bakterielle Infektionen oft nach ihrem Verhalten in der Gram-Färbung in grampositiv und gramnegativ unterteilt, wobei auch gramvariable Bakterien existieren. Infektionen können sowohl durch ein Bakterium verursacht als auch eine Mischinfektion durch verschiedene Bakterien, Viren und oder Pilze sein. Parasitäre Infektionen sind in der Kinderonkologie in Deutschland selten (Skabies, Giardiasis usw.).

Die intensiven Chemotherapien zerstörten natürliche Bakterien wie Mund- und Darmschleimhaut und begünstigt Infektionen mit gramnegativen Erregern aus dem Gastrointestinaltrakt. Derartige Translokationsbakteriämien können jedoch auch durch grampositive Erreger verursacht werden, z.B. durch vergrünende Streptokokken (STRV) in der Induktionstherapie einer AML oder durch Enterokokken (AKTÜRK et al., 2016; AMMANN et al., 2015; BOZTUG et al., 2017). Mit dem vermehrten Einsatz von dauerhaften zentralen Venenkathetern steigt der Anteil von opportunistischen Erregern, die gewöhnlich die Haut besiedeln, wie beispielsweise Koagulase-negative Staphylokokken (KoNS). In Studien der letzten Jahre überwiegen grampositive Erreger als Ursache für Infektionen (ALALI et al., 2020b; CASTAGNOLA et al., 2007; KARAVANAKI et al., 2021). In einer 2019 publizierten Metaanalyse von Allaway et al. wurden die Ergebnisse aus 15 Studien bezüglich Fieber ohne Granulozytopenie in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie untersucht. Die meisten identifizierten Erreger bei Blutstrominfektionen (BSI Rate 8,2%) waren grampositive Bakterien, vor allem Koagulase-negative Staphylokokken (ALLAWAY et al., 2019). Amman et al. fanden in einer 2015 publizierten Studie in 34% eine gramnegative und in 66% eine grampositive Infektion vor. Die häufigsten grampositiven Erreger waren die Koagulase-negative Staphylokokken (25%), *Streptococcus viridans* (10-15%), *Staphylococcus aureus* (9%) und Enterokokken (6%). *Escherichia coli* (16%), *Enterobacter* spp. und *Klebsiella* spp. (zus. 5-10%) und *Pseudomonas aeruginosa* (6-7%) zählten zu den häufigsten gramnegativen Erregern (AMMANN et al., 2015). Opportunistische Erreger wie *Pneumocystis jirovecii*, *C.albicans* und Schimmelpilze (*Aspergillus* spp., *Mucorales*) spielen aufgrund des defizienten Immunsystems ebenfalls eine wichtige Rolle (APIWATTANKUL et al., 2015; KISMET et al., 2005; LEE et al., 2008). Schimmelpilze sind insbesondere bei Patient:innen mit lang anhaltender Granulozytopenie relevant (GROLL et al., 2021).

2.1.2 Pilzinfektionen

Kinder und Jugendliche mit Krebserkrankung, die eine intensive Chemotherapie bekommen und länger als 10 Tage granulozytopen sind, gelten als Hochrisikopatient:innen für eine invasive Pilzinfektion (*invasive fungal infection*, IFI) (GROLL et al., 2021). Laut Fisher et al. erhöht jeder Tag nach dem 10. Tag in Granulozytopenie, Fieber am 4. Tag nach der Granulozytopenie, eine Monozytenzahl unter 100/ μ l während febriler Neutropenie und ein CRP > 90mg/l am 4. Tag nach Beginn der febrilen Neutropenie das Risiko für eine IFI (FISHER et al., 2018). Die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) und die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zählen „Patienten mit AML, Leukämie-Rezidiven und nach allogener HSZT (Hämatopoetische Stammzelltransplantation) sowie Patienten mit ALL oder Hochrisiko-NHL (Non-Hodgkin-Lymphom) mit ausgeprägter, prolongierter Granulozytopenie (ANC (absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten) < $0,5 \times 10^9/L$ für > 10 Tage) und zusätzlichen Risikofaktoren wie einer systemischen Therapie mit Steroiden“ als Hochrisikopatient:innen für eine invasive Pilzinfektion (IFI) (SIMON et al., 2016). Besonders gefährdet sind auch Patient:innen bei denen die Immunsuppression nach einer allogenen Transplantation aufgrund einer schweren Graft vs. Host Reaktion intensiviert werden muss. Die Erreger einer IFI sind meist *Candida* spp. oder Schimmelpilze (z.B. *Aspergillus* spp.) (FISHER et al., 2018; GROLL et al., 2014). Bei den Hefepilzen zählen *Candida albicans* und verschiedene Non-*Candida albicans* Spezies wie *Candida glabrata*, *C. krusei* und *C. parapsilosis* zu den häufigsten Erregern einer IFI. *Aspergillus* spp. sind die häufigsten Vertreter der Schimmelpilze bei den IFI (VON LILIENFELD-TOAL et al., 2019).

2.2 Antimikrobielle Behandlungen

Der frühe intravenöse Einsatz von Antibiotika (und im Verlauf auch Antimykotika, wenn das individuelle Risiko für eine IFI hoch ist,) haben die Mortalität von kideronkologischen Patient:innen mit FN drastisch reduziert (LEHRNBECHER et al., 2019). Der nicht leitlinienkonforme Einsatz von Antibiotika ist jedoch mit unerwünschten Nebenwirkungen (inklusive der *C. difficile* assoziierten Erkrankungen) und mit einem erhöhten Risiko der Selektion von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen assoziiert (AVERBUCH et al., 2017; AVERBUCH et al., 2013a; CASTAGNOLA et al., 2021b; SIMON et al., 2018a).

Eine unerwünschte Nebenwirkung des häufigen Einsatzes von Antibiotika, insbesondere Breitspektrum-Antibiotika, ist auch bei kideronkologischen Patient:innen das erhöhte Risiko

einer *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) assoziierten Kolitis. Die *C. difficile* assoziierte Kolitis geht mit einer verlängerten Therapiedauer, Isolationsmaßnahmen und höheren finanziellen Kosten einher. In der Kinderonkologie kann eine Infektion mit *C. difficile* schwere Verläufe verursachen, (i.e. ein toxisches Megakolon). Folge ist eine erhöhte Mortalität durch *C. difficile* bei kideronkologischen Patient:innen im Vergleich zu anderen Patient:innen (FISHER et al., 2013; SAMMONS et al., 2013).

Ebenso führt der Gebrauch von Antibiotika zu Veränderungen des Darmmikrobioms. Veränderungen im Darmmikrobiom gehen beispielsweise mit einem erhöhten Risiko für Adipositas, entzündlichen Darmerkrankungen und einer veränderten humoralen Immunantwort einher. Bronchiale Hyperreagibilität, Asthma, Übergewicht und Autoimmunerkrankungen sind Langzeitfolgen, die mit Antibiotikatherapien bei Neugeborenen und Kindern assoziiert sind (AZAD et al., 2017; DUONG et al., 2022; STRZEPA et al., 2018; ZIMMERMANN et al., 2019). Kurzzeitfolgen einer antibiotischen Therapie können beispielsweise allergische Reaktionen, Organtoxizität und Medikamenteninteraktionen bei Kombinationstherapien sein.

Die Prävalenz des Einsatzes von Antiinfektiva ist bei kideronkologischen Patient:innen im Vergleich zu anderen pädiatrischen Patientenpopulationen besonders hoch. Ursache ist die Erkrankungs- und Therapie-bedingte Immunsuppression, die nicht nur zu einer höheren Inzidenz von Infektionen führt, sondern die dazu führt, dass bei einer Infektion mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität zu rechnen ist. Die in dieser Patientengruppe eingesetzten Breitspektrum-Antibiotika erhöhen den Selektionsdruck auf multiresistente Erreger (BARTON et al., 2015; LUTHANDER et al., 2019). Dies ist ein weiteres Argument dafür, auch in der Kinderonkologie Prinzipien des Antibiotic Stewardship zu etablieren (HUEBNER et al., 2019). In der Kinderonkologie kommen als initiale Therapie bereits Antibiotika mit breitem Wirkspektrum zum Einsatz, da sowohl gramnegative Erreger inklusive *Pseudomonas aeruginosa* als auch grampositive Erreger von der empirischen Therapie erfasst werden sollen (LEHRNBECHER et al., 2017). Breitspektrumantibiotika wie Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim oder Meropenem (alle mit oder ohne eine Kombination mit Glykopeptiden) werden, um die Entstehung von Resistenzen zu vermeiden, in anderen pädiatrischen Abteilungen meist nur als Reserve-Antibiotika genutzt (GERBER et al., 2013).

Bereits Alexander Fleming, der Entdecker von Penicillin, dem ersten Antibiotikum, warnte vor der Entstehung von Resistenzen im Juni 1945 "*... the microbes are educated to resist penicillin and a host of penicillin-fast organisms is bred out. In such cases the thoughtless person playing with penicillin is morally responsible for the death of the man who finally succumbs to infection with the penicillin-resistant organism. I hope this evil can be averted.*" (FLEMING, 1945).

Bakterielle Erreger, die verschiedene Resistenzmechanismen gegen Antibiotika aufweisen, werden Multiresistente Erreger (MRE) genannt (HAEUSLER et al., 2013). Relevante MRE sind Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und multiresistente gramnegative Erreger (MRGN). Biochemische Resistenzmechanismen gramnegativer Erreger sind beispielweise Betalaktamasen mit erweitertem Wirkspektrum (Extended-Spectrum-Betalaktamasen; ESBL) oder Carbapenemasen, die durch die Spaltung des Antibiotikums dessen Wirksamkeit aufheben (HYUN et al., 2013).

Infektionen mit resistenten Erregern führen nicht nur zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität, sondern auch zu steigenden Ausgaben im Gesundheitssektor (FILICE et al., 2010; MAULDIN et al., 2010; NICK et al., 2023; PATEL et al., 2008; ROBERTS et al., 2009). Die erhöhten Ausgaben setzen sich aus einem erhöhten Verbrauch von materiellen Ressourcen wie dem erhöhten Bedarf an Einzelzimmern aufgrund von Isolation und protektiver Umkehrisolation und personellen Ressourcen zusammen (ZWEIGNER, SIMON, 2017).

Die gezielte Therapie von Infektionen durch MRE erfordert häufig den Einsatz von Reservetherapeutika (BRADLEY et al., 1996). Folge ist erneut ein Selektionsdruck für die MRE, individuell als auch epidemiologisch, so dass schlussendlich das Wirkpotential der verfügbaren Antibiotika verloren gehen kann. Dieser Wirkungsverlust ist (über die resistenten Erreger) von Mensch zu Mensch übertragbar. Eine weitere Problematik der Reserveantibiotika in der Pädiatrie ist die oft fehlende Zulassung bei Kindern und Ungewissheit über die optimale Dosierung (BRADLEY et al., 2014; SIMON et al., 2012).

Leitlinien sollen helfen den oben genannten Problemen vorzubeugen. In den letzten Jahren wurden in der Kinderonkologie vermehrt Leitlinien für die adäquate Therapie mit Antiinfektiva, vor allem bei Patient:innen mit Fieber während der Granulozytopenie veröffentlicht (GROLL et al., 2014; SIMON et al., 2016). Zusätzlich werden vermehrt Antibiotic- und Antifungal-Stewardship-Initiativen (ABS/AFS, zusammen meist als Antimicrobial Stewardship, AMS, bezeichnet) in pädiatrischen Zentren etabliert, die den Gebrauch von Antiinfektiva kontrollieren und optimieren sollen (HENNIG et al., 2018; ROSA et al., 2014; SCHUTS et al., 2016).

2.3 Antimicrobial Stewardship

Die Indikation für eine Antibiotikatherapie wird seit der Zunahme multiresistenter Infektionserreger häufig kritisch analysiert. Antibiotic Stewardship (ABS) Initiativen streben die

optimale antimikrobielle Behandlung für die Patient:innen an und unterstützen die behandelnden Ärzt:innen im klinischen Alltag. Bestenfalls basiert die Entscheidung für ein Antibiotikum auf einer mikrobiologischen Diagnostik, stellt die evidenzbasierte und bestmögliche Therapie dar (z.B. Flucloxacillin oder Cefazolin für Blutstrominfektionen durch Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus*) und besitzt möglichst wenig unerwünschte Nebenwirkungen. Antibiotische Therapien ohne Indikation sollen schnellstmöglich beendet werden. Eine Deeskalation bei mikrobiologisch nachgewiesenem Erreger und zu breit wirksamen Antibiotikatherapien ist, sofern klinisch möglich, anzustreben (HÜBNER et al., 2019; SIMON et al., 2018b). Ferner soll die Gefahr der Resistenzbildung verringert, Toxizität reduziert und Kosten eingespart werden (HUEBNER et al., 2013; VON BOTH et al., 2015).

Auch in der pädiatrischen Onkologie ergeben sich verschiedene Ansatzpunkte für ABS- und AFS-Initiativen (GOFF et al., 2022; HORIKOSHI et al., 2018; WATTIER, ESBENSHADE, 2022). AFS-Initiativen entsprechen hinsichtlich des Ziels und Aufbaus ABS-Initiativen, der Fokus liegt auf der antimykotischen Therapie. Die Kombination aus ABS und AFS ist Antimicrobial Stewardship (AMS).

Voraussetzung für ABS-Initiativen in der Pädiatrie ist ein:e pädiatrische:r Infektiolog:in, ergänzt von einem interdisziplinären Team bestehend aus einem:einer klinischen Pharmazeut:in mit ABS-Kenntnissen und einem oder einer klinischen Mikrobiolog:in. Zusätzlich relevant sind mikrobiologische Daten mit häufigen Erregern und Resistenzen eines Klinikums bzw. einer Abteilung, sowie Antibiotikaverbrauchsanalysen. Abweichend von der Erwachsenenmedizin werden in der Pädiatrie der Antibiotikaverbrauch nicht anhand der defined daily dose (DDD), sondern anhand der Parameter days of therapy (DOT) für die einzelnen Antiinfektiva und length of therapy (LOT) für die Gesamtdauer der antimikrobiellen Therapie gemessen (KREITMEYR et al., 2017; MORRIS, 2014; OCKFEN et al., 2021). Ursache ist die starke Varianz der Dosierungen der Antibiotika aufgrund der Varianz der Größe und des Gewichtes der Kinder.

Im klinischen Alltag übernimmt die ABS-Initiative sowohl beratende als auch restriktive Maßnahmen, die Aufstellung von internen Leitlinien, die regelmäßige Schulung von Personal und die Überprüfung und Umsetzung der ABS-Maßnahmen im Rahmen der Visite oder eines gezielten Audits.

Metaanalysen bestätigten im Bereich der Erwachsenen- und Kindermedizin den Nutzen von ABS-Initiativen (DAVEY et al., 2017; SMITH et al., 2015). Schuts et al. stellten in einer Metaanalyse von 14 ABS-Initiativen in Kliniken fest, dass eine leitliniengerechte Therapie und adäquate Deeskalation der Therapie die Mortalität signifikant senkt (SCHUTS et al., 2016). An einer deutschen Kinderklinik der Maximalversorgung bewirkte die Einführung eines ABS eine

Reduktion der DOT und LOT und einen Anstieg der leitlinienkonformen Verordnungen um mehr als 50% (KREITMEYR et al., 2017).

2.4 Leitlinien für die antimikrobielle Therapie in der Kinderonkologie

Lange Zeit fehlten in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie Leitlinien für die antimikrobielle Therapie. In den letzten Jahren wurden zunehmend auch Leitlinien in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie veröffentlicht. Dabei liegt der Fokus meistens auf der Therapie der febrilen Neutropenie (GROLL et al., 2014; LEHRNBECHER et al., 2017; SIMON et al., 2016). Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) „Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation“ der DGPI und GPOH ist eine Grundlage dieser Studie. Es handelt sich um eine konsensbasierte Leitlinie, die Empfehlungen für Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten geben (SIMON et al., 2016). AWMF Leitlinien sind lediglich Empfehlungen für die Zentren und geben diesen einen möglichst gut durch Evidenz belegten Handlungsrahmen vor. Aus der Anpassung an die lokalen Gegebenheiten hervorgehende internen Leitlinien (Standardarbeitsanweisungen, SOPs) stellen für die Ärzt:innen eine wichtige Grundlage für das Management und die Therapie der Patient:innen mit Fieber und Granulozytopenie dar.

2.5 Punktprävalenzstudien und Expert:innenpanels

Punktprävalenzstudien (PPS) sind Querschnittstudien, die Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt erheben. In klinischen Studien werden PPS oft für systematische Verbrauchsanalysen von Antiinfektiva verwendet (AF SANDEBERG et al., 2017; ELGARTEN et al., 2018). An einem definierten Stichtag werden alle um 08:00 Uhr stationär behandelten Patient:innen, wenn sie aktuell oder in den letzten 24 h eine antimikrobielle Therapie erhalten haben, in die Studie eingeschlossen. Neben Basischarakteristika der eingeschlossenen Patient:innen werden konkrete Daten zur antimikrobiellen Therapie erfasst. Dadurch kann der Verbrauch und der Anteil einzelner Antiinfektiva ermittelt werden. Es können Rückschlüsse gezogen werden, inwiefern die Therapie leitlinienkonform sein könnte. Die Verbrauchsanalyse kann nicht endgültig beantworten, ob die Anwendung der Antiinfektiva adäquat ist. Dafür werden qualitative Analysen von PPS, gezielte Audits oder Surveys benötigt (GHARBI et al., 2016; MAXWELL et al., 2017; SCHELER et al., 2020a; SIMON et al., 2012; WEISS, SIMON, 2016). Interne Leitlinien

(SOPs) des Zentrums können für die qualitative Beurteilung der antimikrobiellen Therapie hinzugezogen werden (DELEBARRE et al., 2016).

Wenn ein wissenschaftlich definierter Goldstandard fehlt, werden oft Meinungen von Expert:innen als Referenz genutzt. Auch in Studien wird Gebrauch von Expert:innen gemacht, um Diagnostik und Therapie qualitativ zu bewerten. Dabei sind die Expert:innen meist Angestellte des teilnehmenden Zentrums und die Bewertung erfolgt individuell durch einen oder eine Expert:in zum Beispiel aus dem ABS Team vor Ort. Eine Verifikation der Bewertungen kann durch den Vergleich der individuellen Bewertungen verschiedener Expert:innen erreicht werden. Dies wird *interrater-reliability* genannt. Je höher die interrater-reliability, desto wahrscheinlicher ist die Meinung der Expert:innen objektiv korrekt. Blinova et al. publizierten 2013 eine Studie, die auf der Grundlage der Meinung von 4 Expert:innen Antibiotikatherapien in der kardiologischen und internistisch-chirurgischen Notaufnahme eines Kinderkrankenhauses in Kanada qualitativ bewertete. Die Expert:innen waren aus dem Fachbereich der klinischen Pharmazie, der Mikrobiologie und Virologie und jeweils aus dem Bereich der kardiologischen und chirurgisch-internistischen Notaufnahme des Krankenhauses. Die Expert:innen waren nicht an der Erstellung von Antibiotikatherapien beteiligt, die sie bewerteten und die Bewertung erfolgte individuell. Anschließend wurde die interrater-reliability ermittelt. Die interrater-reliability variierte zwischen sehr gering ($k=0,22$) bei der Fachärzt:in für Mikrobiologie und der klinischen Pharmazeut:in und einer moderaten interrater-reliability zwischen allen Expert:innen ($p=0,75$) (BLINOVA et al., 2013). Weitere Studien zeigten ebenfalls geringe *interrater-reliability* (BADA et al., 2007; DIGIORGIO et al., 2014; FISCHER et al., 2003).

Eine alternative Möglichkeit für eine qualitative Bewertung ist der Einsatz externer Panels bestehend aus jeweils mehreren Expert:innen. In der 2019 von Van Houten et al. publizierten Studie sollten Expert:innen Infektionskrankheiten in der Pädiatrie diagnostizieren. Die Expert:innen stellten die Diagnose anhand von klinischen Daten individuell sowie in Panels aus 3, 5 oder 7 Expert:innen. Van Houten et al. zeigten, dass die Reproduzierbarkeit von Entscheidungen in Panels bestehend aus 3 Expert:innen höher ist als von einzelnen Expert:innen. Panels mit mehr als 3 Expert:innen sind einem Panel bestehend aus 3 Expert:innen nicht überlegen (VAN HOUTEN et al., 2019).

2.6 Aktueller Wissensstand

Die letzte deutschlandweite Studie zum Antibiotikaverbrauch in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie wurde im Rahmen des **Antibiotic Resistance and Prescribing in European**

Children (ARPEC)-Projekts durchgeführt. Unter anderem dokumentierte die Studie den Verbrauch von Antiinfektiva von 120 kinderonkologischen Patient:innen an neun universitären und einem nicht-universitären Zentrum in Deutschland im November 2012. Am Tag der PPS erhielten 65% (78/120; 95%-CI 45,6-86,4%) aller stationären Kinder eine antimikrobielle Therapie. Die Prävalenz von antimikrobiellen Therapien ist im Vergleich zu anderen pädiatrischen Zentren in der Kinderonkologie am höchsten. Lediglich auf den pädiatrischen Intensivstationen ist die Prävalenz (i.e. 62,4% [KI 33,0-86,8]) vergleichbar. Das am häufigsten verordnete Antibiotikum war Cotrimoxazol bei 52,6% aller antimikrobiell behandelten Patient:innen. Glykopeptide (in 28,2%), Carbapeneme und Cephalosporine der Gruppen III oder IV (in je 15,4%) waren die am häufigsten therapeutisch eingesetzten Antibiotikaklassen. Breitspektrum-Penicilline, wie Piperacillin-Tazobactam, wurden in 12,8% genutzt. Eine Kombinationstherapie wurde bei 73,7% (14/19) der antimikrobiell behandelten Patient:innen mit Fieber während der Granulozytopenie eingesetzt (HUFNAGEL et al., 2019).

Um aktuelle Diagnostik- und Therapiekonzepte bei Patient:innen mit FUO während der Granulozytopenie zu untersuchen, führte die DGPI und GPOH eine Umfrage an 51 pädiatrisch onkologischen Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz im Jahr 2016 durch (SCHELER et al., 2020b). Die Umfrage wurde innerhalb der 2 Monate nach Veröffentlichung der Leitlinien für das Management der febrilen Neutropenie durchgeführt (LEHRNBECHER et al., 2017). Im Widerspruch zu den Leitlinien gaben 48% der Zentren an, bei der Behandlung immer eine Kombinationstherapie aus einem Breitspektrum-Betalaktam (Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim oder Meropenem) und einem Aminoglykosid zu verordnen. 98% aller Zentren verabreichten ein Aminoglykosid einmal täglich, jedoch bestimmten 22% keine Talspiegel für diese. Eine Eskalation der Therapie bei persistierendem Fieber erfolgte in 48% der Zentren bereits nach 48h. Die Leitlinien empfehlen eine Eskalation bei persistierendem Fieber ab 72h. Ein Absetzen der Antibiotika ist laut Leitlinien bei stabilen Patient:innen, die seit mindestens 24 Stunden nicht mehr fiebern, möglich. Dennoch warteten 42% aller Zentren, bis sich die Granulozytenzahl im peripheren Blut erholt hat. 18% führten die Antibiotikatherapie bei Granulozytopenie oral fort. Eine Empfehlung dafür findet sich in den Leitlinien nicht. Nur 46% der teilnehmenden Zentren hatten die Möglichkeit eine Expert:in für Infektionskrankheiten zu kontaktieren. Es konnte gezeigt werden, dass diese Zentren in der initialen Therapie wahrscheinlicher auf eine Monotherapie zurückgriffen als die übrigen Zentren (LEHRNBECHER et al., 2017; SCHELER et al., 2020a). Folglich sind viele Diagnostik- und Therapiekonzepte nicht leitliniengerecht und auch ABS-Initiativen sind nicht an allen pädiatrisch onkologischen Zentren vorhanden.

Antimikrobielle Therapien als Außenstehende:r zu bewerten ist eine Herausforderung. Für eine adäquate Bewertung mangelt es oft an Hintergrundinformation zum Fall sowie Leitlinien und Resistenzstatistiken des Krankenhauses. Mehrere Studien versuchten bereits antimikrobielle Therapien qualitativ zu bewerten.

Tribble et al. publizierten 2020 eine Studie, die die Qualität von antibiotischen Therapien in Kinderkliniken in den USA untersuchte. Die Bewertung der Therapien wurde von ABS-Ärzt:innen der jeweiligen Klinik durchgeführt. Eine Therapie konnte als adäquat, suboptimal oder inadäquat bewertet werden. Suboptimale oder inadäquate Therapien konnten mittels einer Codierungsliste spezifiziert werden. Insgesamt 26% der Antibiotika wurden mindestens als suboptimal bewertet. Die meistgenannten Gründe für eine suboptimale Therapie waren unnötige Therapien und Therapien mit Breitspektrumantibiotika ohne Indikation. Bug-Drug-Mismatch (Antibiotikum wirkt nicht gegen den nachgewiesenen Erreger), eine perioperative Prophylaxe > 24 Stunden, Breitspektrum-Therapie und eine Therapie ohne Indikation waren die Hauptgründe für inadäquate Therapien (TRIBBLE et al., 2020). Andere Studien untersuchten ebenfalls die Qualität von Antibiotika Verordnungen. Die qualitative Bewertung in den Studien wurde meist durch einen internen ABS-Experten der Kliniken durchgeführt, der nicht an der Verordnung der Antibiotika beteiligt war (ERGÜL et al., 2018; MCMULLAN et al., 2019). Cotta et al. zeigten in einer 2016 publizierten Studie, dass die qualitative Bewertung von antiinfektiven Therapien durch externe Expert:innen eine Herausforderung ist. Die Reproduzierbarkeit der Bewertungen auf Basis von internen Leitlinien ist moderat, fehlen interne Leitlinien ist diese gering (COTTA et al., 2016).

2.7 Zielsetzung

Suboptimale und inadäquate antimikrobielle Therapien sind trotz weltweiter und landesweiter Bemühungen weiterhin präsent. Folgen sind erhöhte Morbidität und Mortalität für Patient:innen, vermehrte Resistenzbildung und steigende Kosten. Eine adäquate Therapie ist folglich nicht nur für Patient:innen, sondern auch für das gesamte Gesundheitssystem relevant.

In der Kinderonkologie ist nicht nur die Prävalenz von antimikrobiellen Therapien erhöht, sondern sind die Patient:innen aufgrund von Grunderkrankung und Therapie zusätzlich sehr morbide. Aufgrund dessen ist eine adäquate Therapie besonders relevant.

Die Studie untersucht den Verbrauch von Antiinfektiva mittels einer PPS in 30 deutschen und österreichischen Zentren für pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Um die Therapien

qualitativ zu bewerten, wird anschließend ein Expertenpanelprozess genutzt. Der Prozess des Expert:innenpanels soll die Reliabilität der Bewertungen erhöhen.

Die PPS und der Expert:innenpanel-Prozess unterstützen die Qualitätssicherung der teilnehmenden Zentren. Die Zentren erhalten im Anschluss an die Studie eine Rückmeldung bezüglich der Therapien sowie der internen Leitlinien.

Mit Hilfe der detaillierten Bewertung der inadäquaten Therapien durch die Expert:innen wird versucht Faktoren zu identifizieren, die mit einer inadäquaten Therapie assoziiert sind.

Das Ziel der Studie ist es, einen quantitativen und qualitativen Überblick über den Einsatz von Antiinfektiva in kideronkologischen Zentren zu erhalten und die Umsetzung von ABS-Initiativen zu fördern. Zusätzlich wird untersucht, inwiefern externe Begutachtungen von antimikrobiellen Therapien und Leitlinien die adäquate Anwendung von Antiinfektiva unterstützen kann.

3 Methoden

3.1 Definitionen

Für ein besseres Verständnis werden im Folgenden wichtige Begriffe definiert:

Granulozytopenie/Neutropenie: Im peripheren Blut beträgt die absolute Anzahl an neutrophilen Granulozyten weniger als $0,5 \times 10^9/l$. Ein Synonym ist Neutropenie.

Empirische Therapie: Es liegt sehr wahrscheinlich eine bakterielle Infektion ohne bekannten Fokus vor, ein Infektionserreger ist jedoch nicht bekannt. Das Antibiotikum wird so gewählt, dass das Wirkspektrum die wahrscheinlichsten Erreger einschließt.

Kalkulierte Therapie: Eine bakterielle Infektion mit bekanntem Fokus liegt sehr wahrscheinlich vor. Der Infektionserreger ist nicht bekannt.

Gezielte Therapie: Es liegt ein Fokus und ein Erreger der Infektion vor. Das Antibiotikum wird gezielt auf den Erreger und die Resistenzmechanismen abgestimmt.

Eskalationstherapie: Therapieumstellung bzw. Eskalation der Therapie bei nicht adäquatem Ansprechen auf die Initiale Therapie.

Initiale Therapie: Erster Therapieversuch bei neu aufgetretener Infektion.

Therapeutische Indikation: Die antimikrobielle Behandlung therapiert eine aktuelle Infektion

Prophylaktische Indikation: Die antimikrobielle Behandlung wird durchgeführt, um einer Infektion vorzubeugen.

(Therapeutic) Drug Monitoring: Überwachung des Plasmaspiegels eines Antiinfektivums anhand von Tal- und Bergspiegeln im Blut.

(BERNER et al., 2018; PAPAN et al., 2020; SIMON et al., 2016)

3.2 Studiendesign

Die Studie war eine multizentrische, prospektive Punktprävalenzstudie mit einem anschließenden externen Expert:innenpanel-Prozess in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. Das Studienprotokoll inklusive Case Report Files (CRF) wurde von den Studienleitern verfasst und sowohl auf Deutsch und Englisch publiziert (PAPAN et al., 2020; PAPAN et al., 2022).

3.3 Studienpopulation

Mögliche Teilnehmer:innen der Punktprävalenzstudie (PPS) waren allen Universitäts- und Nicht-Universitätskliniken für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, die Mitglied der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) sind oder mit der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) kooperieren und über interne Leitlinien, speziell für das Management von febriler Neutropenie, verfügen. Die Einladung erfolgte über E-Mail-Newsletter und Webseite der DGPI. Die Teilnahme war freiwillig. Alle hospitalisierten Patient:innen, die am Tag der PPS um 08:00 Uhr eine systemisch wirksame antimikrobielle Behandlung² erhielten und unter 19 Jahre alt waren, wurden in die Studie eingeschlossen.

3.4 Punktprävalenzstudie

Die PPS ist eine prospektive und multizentrische Querschnittsstudie. Durchgeführt wurde die PPS um 08:00 Uhr morgens an einem frei gewählten Wochentag im Zeitraum vom 30.11.2020-11.12.2020. Die teilnehmenden Zentren erhielten im Voraus via E-Mail ein Informationsschreiben über wichtige Aspekte der Durchführung und Dokumentation der PPS inklusive eines Basisformulars für Informationen über die Stationsbelegung und über ABS-Initiativen in der Klinik sowie eines Case Report Files (CRF) für Informationen über die stationären Patient:innen.

Das Basisformular über die Stationsbelegung enthielt folgende Information:

- Anzahl der stationären Patient:innen (Patient:innen, die um 08:00 Uhr am Datum der PPS stationär behandelt werden)
- Anzahl der isolierten Patient:innen (Patient:innen, die aufgrund der Besiedlung oder Infektion mit einem übertragbaren Erreger isoliert werden)
- Anzahl der protektiv (umkehr-)isolierten Patient:innen (Patient:innen, die aufgrund einer sehr ausgeprägten Immundefizienz/Immunsuppression isoliert werden)
- Anzahl der Patient:innen mit Antibiotikum/Antimykotikum (Patient:innen, die am Tag der PPS mit mindestens einem systemischen Antibiotikum/Antimykotikum behandelt werden)
- Anzahl Pflegepersonal (in Vollzeitkräften)
- Anzahl ärztliches Personal (in Vollzeitkräften)

² mind. 1 systemisch wirksames Antibiotikum oder Antimykotikum ausgenommen der *Pneumocystis jirovecii* Prophylaxe mit Corimoxazol.

Das Formular über ABS-Initiativen enthielt folgende Information:

- Verfügbarkeit eines (kinder-)infektiologischen Konsildienstes (Kinderinfektiolog:innen, Erwachseneninfektiolog:innen, pädiatrische Kolleg:innen mit infektiologischer Expertise, nein, unbekannt)
- Vorhandensein eines ABS-Team (Erwachsenen- sowie Kinderbereich, Erwachsenenbereich, Kinderbereich, nein, unbekannt)
- Durchführung und Art der ABS-Aktivitäten (regelmäßige Visiten, regelmäßige Besprechungen, Konsildienst, nein, unbekannt)
- Mitglieder des ABS-Teams ((Kinder-)Infektiolog:in, Mikrobiolog:in, Apotheker:in, Kliniker:in ohne infektiologische Zusatzbezeichnung)

Die CRFs setzten sich aus einem Formular für Patient:innendaten, einem Formular je systemisch wirksamen Antiinfektiva und einem Formular bezüglich der infektiologischen Diagnose bzw. Behandlungsindikation zusammen. Diese beinhalten je folgende Details:

Informationen zu den mit Antiinfektiva behandelten Patient:innen („Fälle“)

- Alter (in Monaten)
- Gewicht (kg)
- Onkologische/hämatologische Grunderkrankung (ALL, AML, NHL, Hodgkin Lymphom, solider Tumor ZNS, solider Tumor außerhalb des ZNS, SAA/MDS, Sonstige: Freitext)
- Erkrankungsstatus: Ersterkrankung / Rezidiv
- Cotrimoxazol-Prophylaxe: Ja / Nein
- Schwere Graft-versus-Host-Disease (GVHD) Grad III-IV
- Vorhandensein eines dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheters vom Typ Broviac / Hickman oder Portkatheter: Ja/Nein
- Granulozytopenie (Granulozytenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$): Ja / Nein
- Klinisch relevante reduzierte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $< 50\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$): Ja / Nein
- Hochrisikopatient:in³ für eine invasive Pilzinfektion: Ja / Nein
- Besiedlung mit multiresistentem Erreger (MRSA, VRE, 2 MRGN Neo Päd, 3 MRGN, 4 MRGN)

³ AML-Induktionstherapie, Leukämie-Rezidiv (nicht in Remission), allogene Stammzelltransplantation, protrahierte Granulozytopenie (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ für ≥ 10 Tage) plus Steroide; GVHD Grad III-IV

Informationen für jedes Antiinfektiva:

- Name des Wirkstoffs
- Startdatum des Antibiotikums / Antimykotikums
- Zeitpunkt der Therapie: Initiale Therapie / Eskalationstherapie
- Verabreichungsmodus (intravenös, oral)
- Einzeldosis mit Angabe der Einheit [mg, g, IU]⁴
- Anzahl der Einzelgaben pro 24h
- 24 h Dauerinfusion: Ja/Nein (falls ja, dann Tagesdosis)
- Indikation: Prophylaxe / Perioperative Therapie / Therapie
- Falls Therapie: empirisch (kein Fokus kein Erreger), kalkuliert (Fokus, kein Erreger), gezielt (bei bekanntem Erreger)
- Drug Monitoring (TDM): Ja/Nein
- Aminoglykoside mit TDM: Ja/Nein
- Vancomycin mit TDM: Ja/Nein
- Freitexterläuterungen auf separatem Blatt möglich

Information über die infektiologische Diagnose bzw. Behandlungsindikation:

- Infektiologische Diagnose:
 - Fieber ohne Fokus bei Granulozytopenie
 - Haut- und Weichteilinfektion
 - Atemwegsinfektion
 - Intraabdominelle Infektion
 - C. difficile Enterokolitis
 - Postoperative Wundinfektion
 - Blutstrominfektion/Sepsis
 - ZNS-Infektion
 - Osteomyelitis/Arthritis
 - Erreger falls vorhanden inklusive mikrobiologischer Befunde
- Sonstiges (Freitext)

Sowohl für die zugrundeliegende Grunderkrankung als auch für das verabreichte Antiinfektivum bzw. den Wirkstoff wurde eine Codierungsliste erstellt. Die teilnehmenden Zentren sendeten

⁴ Bei Piperacillin-Tazobactam, Cotrimoxazol, Ampicillin-Sulbactam / Sultamicillin (oral), Amoxicillin-Clavulanat und Ceftazidim-Avibactam wird die Gesamtmenge in g angegeben.

zusätzlich zu den oben genannten Formularen die internen Leitlinien für antimikrobielle Therapie, insbesondere die Leitlinien für Fieber bei Neutropenie, an die Studienzentrale. Die Übermittlung erfolgte via E-Mail oder postalisch. Alle Daten von Patient:innen wurden vor der Übermittlung an die Studienzentrale pseudonymisiert und mit einer zentrumsspezifischen ID versehen. Die Dateneingabe und Pseudonymisierung von zentrumsspezifischen Daten wie Leitlinien und Untersuchungsbefunden erfolgte bis Ende Januar 2021. Für die elektronische Datenerfassung wurde Excel (Version 2302) genutzt.

3.5 Expert:innenpanel-Prozess

Im Anschluss an die PPS erfolgte der zweiteilige Expert:innenpanel-Prozess. Dieser wurde im Jahr 2021/2022 durchgeführt. Insgesamt nahmen 15 Expert:innen mit der Spezialisierung im Fachbereich pädiatrische Hämatologie und Onkologie und/oder Infektiologie teil. Die Expert:innen wurden über die DGPI und GPOH rekrutiert und sind Teilnehmer:innen der Studiengruppe für Antibiotic Stewardship.

Die Verteilung der Expert:innen und Fälle⁵ erfolgte über Mitarbeiter:innen der Studienzentrale, die nicht an der Begutachtung der Fälle teilnahmen. Es wurde beachtet, dass kein:e Expert:in Fälle aus seinem Zentrum beurteilt. Darüber hinaus erfolgte die Verteilung zufällig. Die Expert:innen wurden nach dem Zufallsprinzip in fünf Panels mit jeweils drei Expert:innen eingeteilt. Dabei wurde darauf geachtet, dass sowohl Infektiolog:innen als auch Hämatolog:innen/Onkolog:innen in einem Panel vertreten waren. Die Panels setzten sich wie folgt zusammen:

Panel 1 – ein:e Hämatolog:in/Onkolog:in, ein:e Infektiolog:in, ein:e Hämatolog:in/Onkologin mit infektiologischer Weiterbildung.

Panel 2 – ein:e Hämatolog:in/Onkolog:in, zwei Infektiolog:innen.

Panel 3 – ein:e Hämatolog:in/Onkolog:in, ein:e Infektiolog:in, ein:e Hämatolog:in/Onkologin mit infektiologischer Weiterbildung.

Panel 4 - ein:e Hämatolog:in/Onkolog:in, zwei Infektiolog:innen.

Panel 5 – ein:e Hämatolog:in/Onkolog:in, zwei Infektiolog:innen.

⁵ Ein Fall entspricht einem oder einer Patient:in inklusive der Hintergrundinformation und dem Therapiekonzept

Jedes Expert:innenpanel erhielt annähernd die gleiche Anzahl an Fällen. Folglich wurde jeder Fall nur von einem Expert:innenpanel beurteilt. Die Expert:innen bewerteten die gesamte Therapie sowie jedes einzelne Antinfektivum eines Falls.

Bei der Bewertung hatten die Expert:innen drei Auswahlmöglichkeiten: adäquate Therapie, inadäquate Therapie oder nicht zu beurteilende Therapie. Wenn eine Therapie als inadäquat angesehen wurde, lag den Expert:innen eine Codierungsliste mit möglichen Gründen für eine inadäquate Therapie vor. Die Codierungsliste wurde von den Studienleitern erstellt, eine Mehrfachauswahl war möglich. Bei Anmerkungen über die Codierungsliste hinaus hatten die Expert:innen die Möglichkeit, in einem Freitextfeld Anmerkungen zu machen. Die Codierungsliste wurde im Anschluss an den Panelprozess mit Hilfe der Antworten im Freitextfeld modifiziert.

Im ersten Schritt beurteilten die Expert:innen die ihnen zugeteilten Fälle individuell. Die Expert:innen wussten nicht, wie die anderen Mitglieder des Panels den Fall beurteilten. Die Grundlage der individuellen Bewertung war die interne Leitlinie des jeweiligen Zentrums.

Waren alle Expert:innen nach dem ersten Schritt der Meinung, dass die Therapie des Falles adäquat ist, so war die Bewertung abgeschlossen. War dies nicht der Fall, folgte der zweite Schritt des Panel-Prozesses.

Die Expert:innen eines Panels diskutierten gemeinsam in einer Videokonferenz mit einem Moderator, um einen Konsens in der Bewertung der gesamten Therapie und der einzelnen Antinfektiva eines Falles zu erzielen. Der Moderator der Videokonferenz war einer der Studienleiter. Für die Videokonferenz wurde den Expert:innen zuvor eine Liste mit allen zu diskutierenden Fällen und anonym die Bewertung der anderen Expert:innen zugeschickt. In diesem, zweiten Schritt erfolgte die Bewertung zusätzlich auf Basis von nationalen Leitlinien, sodass am Ende jeder Videokonferenz die Bewertung der Therapien und Antinfektiva auf Basis der internen und nationalen Leitlinien vorlag. Die Codierungsliste wurde in diesem Schritt ebenfalls genutzt, um inadäquate Therapien zu qualifizieren. Zusätzlich bestand die Möglichkeit, bei fehlendem Konsens die Therapie mit „kein Konsens erzielt“ zu bewerten.

Tabelle 1: Codierungsliste für inadäquate Therapien

Code	Item	Beschreibung
1	Unnötige Antibiotika-therapie (1)	protrahierte Antibiotikatherapie bei Atemwegsinfektion mit nachgewiesenem viralen Erreger
2	Unnötige Antibiotika-therapie (2)	protrahierte Antibiotikatherapie (>72 h) bei neu diagnostizierter ALL mit Fieber ohne weitere Hinweise für eine bakterielle Infektion
3	Unangemessene Antibiotikatherapie (1)	zu frühe Eskalation (bereits vor 48 h) ohne klinische Verschlechterung
4	Unangemessene Antibiotikatherapie (2)	keine Deeskalation bei bekanntem Erreger ⁶
5	Dosierung des Antibiotikums	mehr als 20% <i>unter</i> oder <i>über</i> der in der internen Verfahrensweisung des Zentrums angegebenen Dosierung
6	Kein gegen Pseudomonas wirksames Antibiotikum	bei Fieber und Granulozytopenie
7	Empirische Kombinationstherapie eKT	bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie, ohne dass dies der internen Verfahrensweisung des Zentrums entspricht (ggfls. ist hier auf Freitexthinweis im CRF zu achten, die Gründe für die eKT enthalten können)
8	Primäre empirische Behandlung mit Meropenem oder Imipenem/Cilastatin	bei Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie ohne Sepsis-Zeichen und ohne vorbestehende Besiedlung (oder Infektion) mit einem 2MRGN oder 3MRGN
9	Primärer Einsatz von Vancomycin oder Teicoplanin	Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> • AML-Induktionstherapie (oder anderes Protokoll) mit hochdosiertem Cytarabin • Ausgedehnte Haut- und Weichteilinfektion • V.a. CVAD-assoziierte Infektion z.B., wenn der Patient in der Vorgeschichte bereits eine Bakteriämie mit Methicillin-resistenten Koagulase-negativen Staphylokokken hatte, die konservativ behandelt wurde (ohne Entfernung des Ports oder Broviacs). Bekannte Besiedlung mit MRSA
10	Double coverage (1)	Piperacillin-Tazobactam oder Meropenem plus Metronidazol (einzige Ausnahme: zusätzliche <i>C. difficile</i> Enterokolitis)
11	Double coverage (2)	Meropenem plus ein Aminoglykosid ⁷
12	CDAD (1)	Therapie der <i>C. difficile</i> Enterokolitis mit <i>intravenösem</i> Vancomycin oder Teicoplanin
13	CDAD (2)	Primärtherapie der CDAD mit Metronidazol p.o. statt mit Vancomycin p.o.
14	Perioperative AB-Prophylaxe (PAP 1)	Für alles, was hier länger als 24 Stunden gegeben wird, benötigt man sehr triftige Gründe
15	Perioperative AB-Prophylaxe (PAP 2)	Mittel der ersten Wahl ⁸ : Cefazolin, Cefuroxim oder Ampicillin-Sulbactam; bei Penicillin-Allergie z. B. Clindamycin.
16	Drug Bug Mismatch Das Antibiotikum passt von seinem Wirkspektrum nicht zum Erreger (<i>klinische Isolate</i> , von den Klinkern als relevant für die Infektion ausgewiesen).	<ul style="list-style-type: none"> • Beispiel: Methicillin-sensibler <i>S. aureus</i>, behandelt mit Vancomycin oder Teicoplanin. • Mittel der ersten Wahl bei <i>S. aureus</i> Infektionen (MSSA) sind Flucloxacillin oder Cefazolin⁹ • Beispiel: Enterobacter Bakteriämie, behandelt mit einer Monotherapie mit Ceftazidim (hier wäre Cefepim oder Meropenem das Mittel der Wahl). Gezielte Behandlung eines Piperacillin-Tazobactam oder Ceftazidim-sensiblen <i>E. coli</i> mit Meropenem¹⁰
17	Aminoglykoside (1)	Gabe zwei- oder dreimal tgl. statt einmal tgl.
18	Aminoglykoside (2)	Kein Drug Monitoring (Mindestanforderung ist ein Talspiegel)
19	Aminoglykoside (3)	Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz
20	Vancomycin	Kein Drug Monitoring (Talspiegel)
21	Linezolid	Zwei statt drei tägliche Gaben bei Kindern ≤ 12 Jahre
22	Nierenfunktion klinisch relevant reduziert (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min/1,73 m ²)	Dosisanpassung erforderlich bei: Ceftazidim, Cefepim, Ciprofloxacin, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Metronidazol, Vancomycin
23	Sonstiges	Begründung im Auditformular

⁶ Von dieser Regel gibt es Ausnahmen, z.B. Patient:in mit anhaltender Granulozytopenie und Mukositis und Nachweis von Koagulase-negativen Staphylokokken in der Blutkultur (eine Monotherapie gegen CoNs wäre hier nicht angemessen)

⁷ Ausnahme: Nachgewiesene Infektion mit einem MR, besonders pathogenen Erreger z.B. *P. aeruginosa*

⁸ Wenn ein Patient:in aus anderen Gründen bereits ein AB erhält, in dessen Wirkspektrum *S. aureus* enthalten ist, ist i.d.R. keine zusätzliche AB-Prophylaxe erforderlich.

⁹ Ggfls. während der Granulozytopenie nicht als Monotherapie. Kombinationstherapie bei Fremdkörper-assoziierten Infektionen z.B. mit Rifampicin oder Fosfomycin.

¹⁰ Cave: *E. coli* wird nach EUCAST hier immer als intermediär (sensibel bei erhöhter Exposition) ausgewiesen.

3.6 Zielparameter und statistische Auswertung

Die Übertragung der Daten erfolgte in Excel-Tabellen (Microsoft Excel, Version 2302). Zusätzlich zu den deskriptiven Daten der PPS und des Expert:innenpanel-Prozesses wurden folgende Parameter ermittelt:

- Antiinfektiva / Antibiotika / Antimykotika Prävalenzrate pro Zentrum: Anzahl stationärer Patient:innen eines Zentrums, die eine antibiotische und/oder antimykotische Behandlung erhalten geteilt durch die Anzahl aller stationären Patient:innen eines Zentrums am Tag der PPS.
- Antiinfektiva / Antibiotika / Antimykotika Prävalenzrate gesamt: Anzahl aller stationären Patient:innen, die eine antibiotische und/oder antimykotische Behandlung erhalten geteilt durch die Anzahl aller stationären Patient:innen am Tag der PPS.
- Prävalenzrate adäquater / inadäquater / nicht zu beurteilender Therapien pro Zentrum und gesamt: Anzahl adäquater / inadäquater / nicht zu beurteilender Therapien geteilt durch Anzahl aller Therapien.

Die Daten der deskriptiven Auswertung wurden mit absoluten- und Prozentzahlen angegeben. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests wurde auf Normalverteilung überprüft. Für normalverteilte Daten wurde der Mittelwert mit Standardabweichung (SD), für nicht-normalverteilte Daten der Median mit Interquartilenbereich (IQR) angegeben. Das 95% Konfidenzintervall (KI) und Minimum und Maximum wurden berechnet.

Zentren und Patient:innen, die Teil einer Universitätsklinik sind, wurden statistisch mit nicht-universitären Zentren und Patient:innen verglichen. Statistische Signifikanzen wurden mit Hilfe des Exakten Test nach Fisher, t-Test, Man-Whitney-U-Test und McNemar Test ermittelt. Bei unverbundenen Stichproben wurde bei nominalen Merkmalen der exakte Test nach Fisher, bei stetigen, normalverteilten Merkmalen der t-Test genutzt. Bei stetigen, nicht-normalverteilten Merkmalen wurde der Man-Whitney-U-Test verwendet. Der McNemar Test kam bei verbundenen Stichproben zum Einsatz. Für das Signifikanzniveau α wurde $p \leq 0,05$ gewählt.

Um Einflussfaktoren auf eine inadäquate Therapie zu ermitteln, wurde eine multinominale logistische Regression durchgeführt. Die Regression wurde mit klinisch und in Studien relevanten Einflussfaktoren angewandt. Die Durchführung aller oben genannten statistischen Methoden erfolgte mit SPSS (Version 26.0). Um einem potentiellen Cluster-Effekt in der Regression durch die Zentren auszuschließen, wurde eine angepasste multinominale Regression mit dem Faktor Zentren als möglicher Cluster Effekt durchgeführt. Dies erfolgte mit

der statistischen Software Stata (Version 17.0). Das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik, vertreten durch die Diplom Statistikerin Gudrun Wagenpfeil, unterstützte die statistische Auswertung.

3.7 Datenschutz und ethische Aspekte

Der Ethikantrag mit der Nummer 33/20 wurde bei der Ärztekammer des Saarlandes eingereicht. Nach schriftlicher Korrespondenz wurde der Antrag von der lokalen Ethikkommission am 16. Juni 2020 genehmigt. Alle Daten von Patient:innen wurden von den Zentren pseudonymisiert. Die Studiengruppe pseudonymisierte alle Zentrumsdaten inklusive der internen Standards der Zentren.

4 Ergebnis

Das folgende Kapitel beschreibt zunächst die Daten der Punktprävalenzstudie inklusive der Basisdaten über Zentren, Patient:innen und Antiinfektiva. Im nächsten Schritt werden die Ergebnisse der Expert:innenpanels dargestellt. Zuletzt werden die zuvor dargestellten Ergebnisse in Bezug auf Universitäts- / Nicht-Universitätsklinik verglichen.

4.1 Punktprävalenzstudie

An der Punktprävalenzstudie nahmen insgesamt 30 Zentren für pädiatrische Hämatologie und Onkologie aus Deutschland und Österreich teil. Ein Zentrum war in Österreich lokalisiert, die übrigen 29 waren in Deutschland verteilt. Von den teilnehmenden Zentren zählten 24 zu einer Universitätsklinik und sechs zu einer Nicht-Universitätsklinik. Die Bettenkapazität insgesamt betrug 452 Betten, durchschnittlich verfügte jedes Zentrum über 15 Betten. Zum Zeitpunkt der Punktprävalenzstudie waren 75,66% der Betten belegt, 342 Patient:innen befanden sich in stationärer Behandlung. Von diesen waren 38 Patient:innen isoliert und 24 Patient:innen protektiv umkehrisoliert. Eine antimikrobielle Behandlung bekamen 164 der 342 stationären Patient:innen, folglich 47,9%. Insgesamt hatten 18 der 30 teilnehmenden Zentren (60,0%) ein AMS-Initiative im pädiatrischen Bereich. Diese wurde in 50% der Zentren durch einen Konsildienst umgesetzt, 22,2% (4/18) führten regelmäßig ABS-Visiten durch und 16,7% (3/18) veranstalteten gemeinsame ABS-Besprechungen.

4.1.1 Studieneinschluss

Von 164 Patient:innen mit antimikrobieller Behandlung wurden 142 in die Studie eingeschlossen, Gründe für den Studienausschluss waren folgende: Die Gabe von Cotrimoxazol als einzig systemisch wirksames Antiinfektivum führte protokollgemäß bei 14 Patient:innen zum Studienausschluss. Ein Alter von über 18 Jahren war Ursache für den Studienausschluss von vier Patient:innen. Zwei Patient:innen wurden wegen fehlender Case Report Files ausgeschlossen. Die fehlende Gabe von systemisch wirkenden Antiinfektiva bewirkte bei einem oder einer Patient:in den Studienausschluss. Eine fehlende hämatologische oder onkologische Grunderkrankung verhinderte den Studieneinschluss eines oder einer Patient:in. Insgesamt wurden 22 Patient:innen nicht in die Analyse aufgenommen.

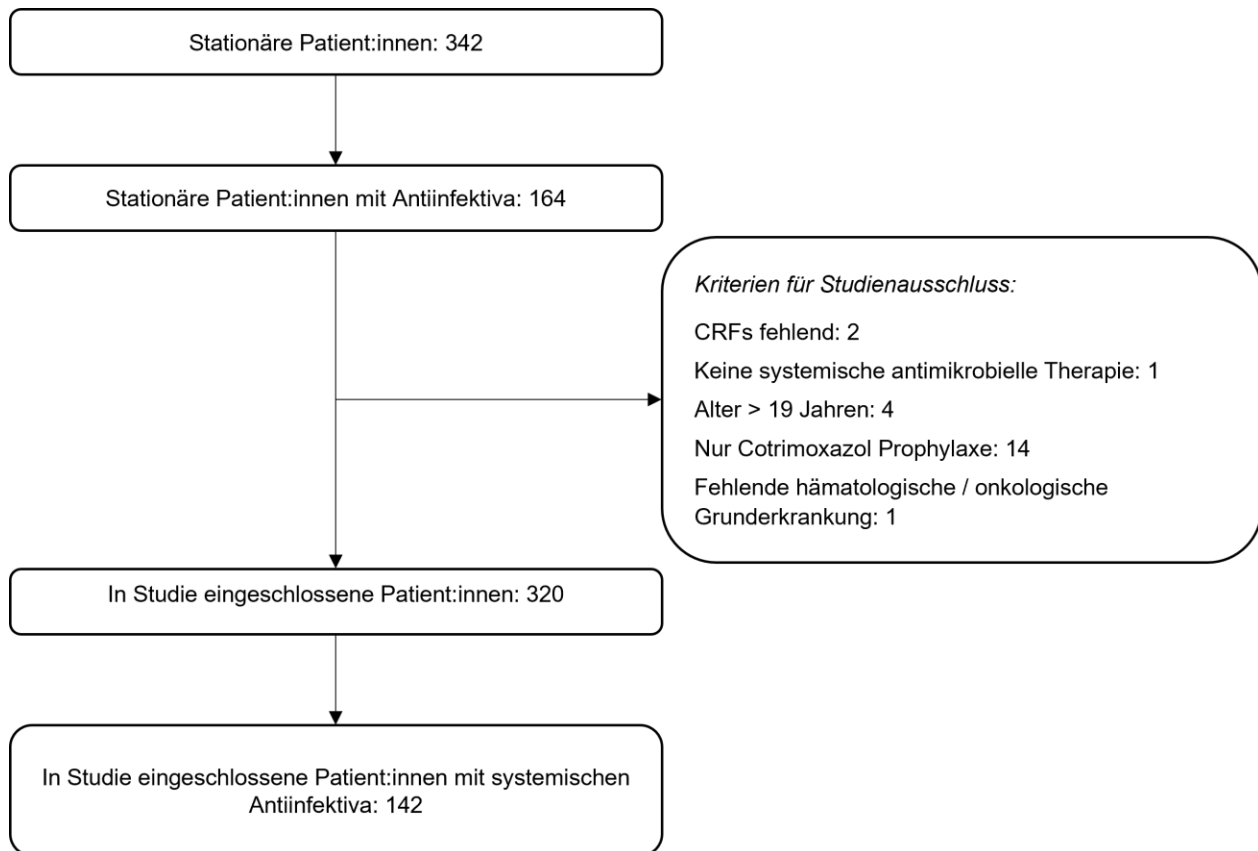


Abbildung 1: Gründe für den Studienausschluss

4.1.2 Patient:innenkollektiv

Der Altersmedian der 142 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen lag bei 6,8 Jahren (IQR 3,1-12,5). Das minimale Alter betrug 3 Monate und das maximale Alter 7,7 Jahre. Die mediane Größe war 120,0cm (IQR 96,0-154,5), das mediane Gewicht lag bei 22,1kg (IQR 24,5-42,3). Die häufigsten hämatologischen oder onkologischen Grunderkrankungen waren Akute Lymphatische Leukämien (ALL) (n=52; 36,6%), solide Tumoren außerhalb des ZNS (n=44; 31%) und Akute Myeloische Leukämien (AML) (n=18; 12,7%). Weniger häufige Grunderkrankungen waren Non-Hodgkin Lymphome (NHL) (n=12; 8,5%), maligne Gehirntumoren (n=7; 4,9%), sonstige hämatologische und onkologische Erkrankungen (n=6, 4,2%), Myelodysplastische Syndrome/Aplastische Anämien (n=2; 1,4%) und Hodgkin-Lymphome (n=1, 0,7%). Zum Zeitpunkt der PPS lag bei 29 Patient:innen (20,4% ein Rezidiv der Grunderkrankung vor.

Unter den in die PPS eingeschlossenen Patient:innen hatten 50,7% (n=71) eine Granulozytopenie, 33,3% (n=47) besaßen ein hohes Risiko für eine invasive Pilzinfektion, 11,3%

(n=16) hatten eine Mukositis WHO Grad III (Morphin und parenterale Ernährung) und 0,7% (n=1) litten unter einer schweren Graft-versus-Host Disease (GVHD). Eine Besiedlung mit einem multiresistenten Erreger war bei 9,1% (n=13) der Patient:innen bekannt, wovon 84,6% (n=11) multiresistente gramnegative Organismen (MRGN) waren. 89,4% (n=127) der Patient:innen hatten einen dauerhaft implantierten zentralen Venenkatheter und erhielten eine Cotrimoxazol Prophylaxe.

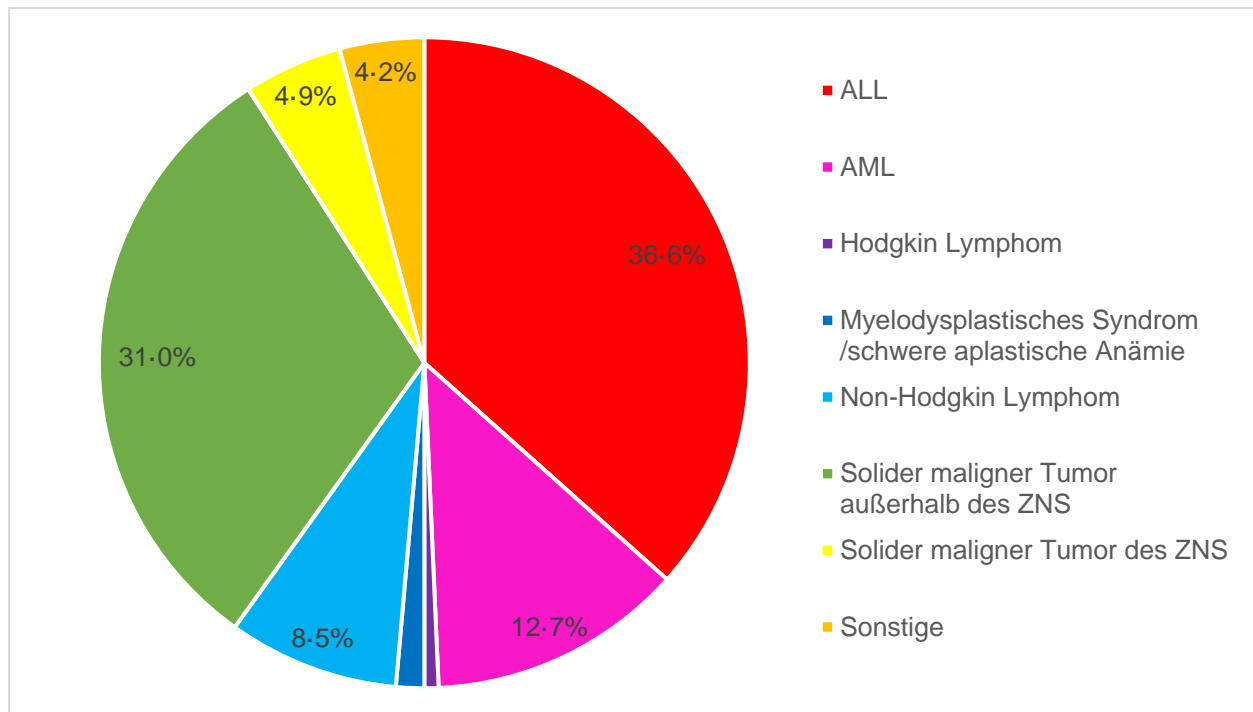


Abbildung 2: Grunderkrankung der Studienteilnehmer:innen

4.1.3 Therapieindikationen und Mikrobiologische Diagnostik

Die am häufigsten auftretende Infektion war Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie (n=67; 47,18%). Weitere häufig auftretende Indikationen waren Blutstrominfektionen/Sepsis (n=15; 10,6%), Haut- und Weichteilinfektionen (n=13; 9,2%), Fieber ohne Fokus ohne Granulozytopenie (n=12; 8,5%) und Atemwegsinfektionen (n=8; 5,6%). Harnwegsinfektionen (n=2; 1,4%), Intraabdominelle Infektionen (n=3; 2,1%), *C.difficile*-assoziierte Infektionen (n=3; 2,1%) und postoperative Wundinfektionen (n=1; 0,7%). Eine perioperative Prophylaxe war in 4,9% (n=7) der Grund für die antimikrobielle Behandlung.

In 22 Fällen (15,49%) aller antimikrobiellen Behandlungen wurde ein Erreger nachgewiesen. Von den nachgewiesenen Erregern waren 68,1% (n=15) Bakterien, 18,1% (n=4) Pilze und 13,6% (n=3) Viren. Am häufigsten wurden Erreger im Blut nachgewiesen (n=9; 40,9%), die

häufigsten Erreger hier waren Koagulase-negative Staphylokokken (n=3; 27,3%) und *Bacillus cereus* (n=2; 18,2%). Des Weiteren wurden Erreger in Haut- und Weichteilgewebe, in den Atemwegen und in Stuhlproben nachgewiesen. *Candida* spp. wurden im Blut (n=1; 9,1%) und im Haut- und Weichteilgewebe (n=2; 50%) gefunden und *Aspergillus fumigatus* konnte in den Atemwegen nachgewiesen werden.

Bei 13 der 142 Patient:innen (9,1%) konnte ein Multiresistenter Erreger (MRE) nachgewiesen werden. Besiedelt war ein:e (0,7%) Patient:in mit einem Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), eine:r (0,7%) mit einem Vancomycin-resistenten *Enterococcus* (VRE), die anderen 11 (7,2%) Patient:innen mit einem Multiresistenten gramnegativen Erreger (MRGN).

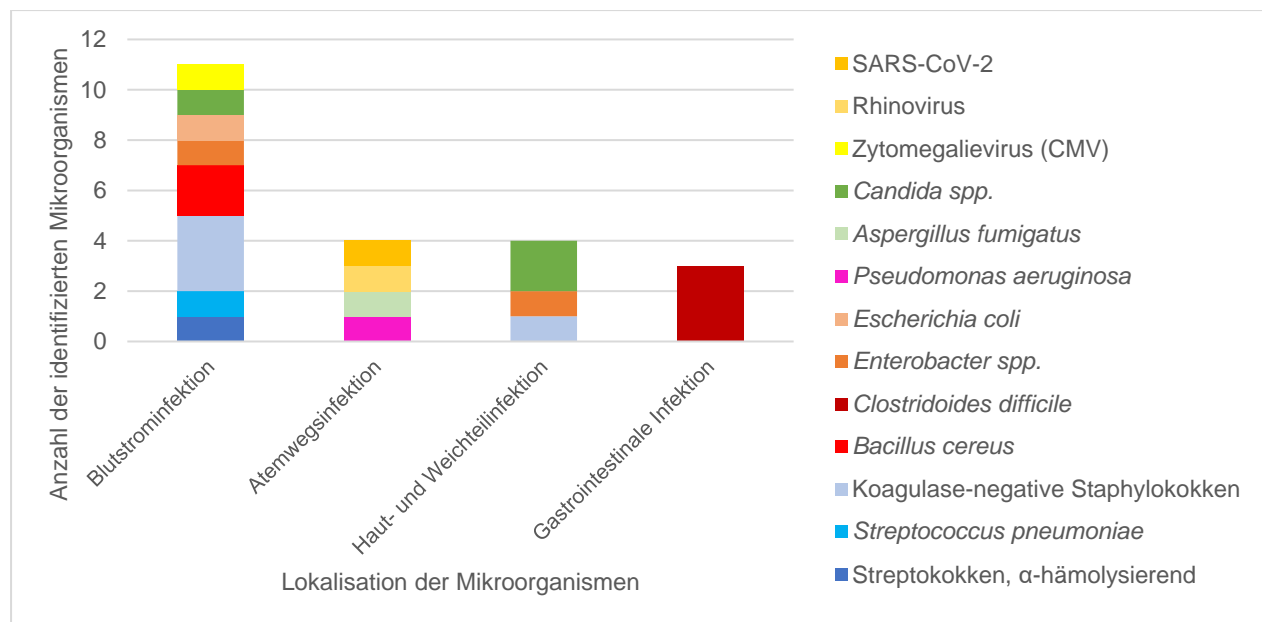


Abbildung 3: Identifizierte Mikroorganismen bei allen Studienteilnehmer:innen in Blutkulturen, in Atemwegen, Haut- und Weichteilgewebe und Stuhlproben

4.1.4 Antiinfektiva

Insgesamt wurden den eingeschlossenen 142 Patient:innen am Tag der PPS 274 Antiinfektiva verabreicht, 48% (n=164/342) aller stationären Patient:innen erhielten Antiinfektiva. Die mittlere Prävalenz von Antiinfektiva betrug 44,5% (IQR 26,3-56,0; 95%CI 35,9-49,9). Die minimale Prävalenz von Antiinfektiva lag bei 8,3%, die maximale Prävalenz bei 66,7%. Von allen Antiinfektiva wurden 91,5% (n=239) parenteral verabreicht, 8,5% (n=23) oral.

Unter den 274 Antiinfektiva waren 209 Antibiotika. Die Prävalenzrate von Antibiotika bei allen stationären Patient:innen betrug 36,8% (n=126/342). Der Mittelwert der Prävalenzrate von

Antibiotika pro Zentrum lag bei 38,4% mit einer Standardabweichung von 17,7% (IQR 25,0-50,0). Dabei war die niedrigste Prävalenzrate von Antibiotika pro Zentrum 8,3% und die höchste Prävalenzrate 66,7%. Die am häufigsten verabreichten Antibiotika waren Piperacillin-Tazobactam (n=60, 28,7%), Meropenem (n=36, 17,2%), Teicoplanin (n=26, 12,4%), Vancomycin (n=19, 10,0%) und Tobramycin (n=13, 6,2%).

Die häufigste Indikation für die Gabe von Antibiotika war therapeutisch (n=192; 91,9%). Die Verabreichung erfolgte in 73,2% (n=139) empirisch, in 15,8% (n=30) kalkuliert und in 11,1% (n=21) gezielt. Die Hälfte (n=96; 50,0%) aller Antibiotikagaben zählte als Eskalationstherapie (war nicht die Erstlinien-Therapie bei diesem Patienten / dieser Patientin).

Die mediane Therapiedauer betrug 4 Tage (IQR 2-8). Die minimale Therapiedauer lag bei einem Tag und die maximale Therapiedauer bei 23 Tagen.

Breitspektrum-Penicillin (n=59; 30,7%) war die am häufigsten verabreichte Antibiotika-Klasse, gefolgt von Glykopeptiden (n=45; 23,4%) und Carbapenemen (n=36; 18,8%). Weniger häufig wurden Aminoglykoside (n=21; 10,9%), Cephalosporine der Gruppen III oder IV (n=13; 6,8%) und Makrolide / Lincosamide (n=6; 4,5%) verabreicht. Zu den am häufigsten verabreichten Antibiotika zählten Piperacillin/Tazobactam (n=56; 29,2%), Meropenem (n=36; 18,8%), Teicoplanin (n=26; 13,5%) und Vancomycin (n=19; 9,9%). Ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) wurde bei Aminoglykosiden in 81,0% (n=17) aller Behandlungen sowie bei Glykopeptiden in 44,4% (n=20) aller Behandlungen durchgeführt. Im Rahmen des desTDM wurden auch bei den Aminoglykosiden nur Talspiegel bestimmt.

Eine Kombination verschiedener Antibiotika wurde in 54,0% (n=68) gegeben. Die häufigsten dualen Kombinationstherapien waren Meropenem + Glykopeptid (n=16; 29,6%), Piperacillin/Tazobactam + Glykopeptid (n=13; 24,1%) und Piperacillin/Tazobactam + Aminoglykosid (n=6; 11,1%). In 19,1% (n=13) aller Kombinationstherapien bestand die Therapie aus 3 oder mehr Antibiotika.

Eine prophylaktische Indikation war bei 8,2% (n=17) aller Antibiotikagaben gegeben. Die Antibiotika-Prophylaxe war in 52,9% (n=9) medizinisch und in 47,1% (n=8) perioperativ indiziert. Die mediane Dauer der medizinischen Prophylaxe betrug 6 Tage (IQR 1-134,5) mit einem Minimum von einem Tag und einem Maximum von 1770 Tagen, die mediane Dauer der perioperativen Prophylaxe lag bei zwei Tagen (IQR 1-5,5) mit einem Minimum von einem Tag und einem Maximum von 10 Tagen. Die am häufigsten verwendeten Substanzen für die medizinische Prophylaxe waren Breitspektrum-Penicilline (n=4; 44,4%) und Penicillin V (n=3;

33,3%). In der perioperativen Prophylaxe waren Cefuroxim (n=5; 62,5%) und Breitspektrum-Penicilline (n=2; 25%) am häufigsten vertreten.

Tabelle 1: Die häufigsten verabreichten Antibiotikasubstanzen innerhalb der Studienpopulation in pädiatrischen hämatologischen und onkologischen Zentren in Deutschland und Österreich, 2020-2021

	Gesamt	Medizinische Prophylaxe			Perioperative Prophylaxe			Therapie		
	N (%)	Gesamt n (%)	Univ. ^a n (%)	Nicht- Univ. ^b n (%)	Gesamt n (%)	Univ. ^a n (%)	Nicht- Univ. ^b n (%)	Gesamt n (%)	Univ. ^a n (%)	Nicht- Univ. ^b n (%)
Penicillin	5 (2,4)	3 (33,3)	2 (28,6)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,1)	0 (0,0)
Piperacillin-Tazobactam	60 (28,7)	3 (33,3)	2 (28,6)	1 (50,0)	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0,0)	56 (29,2)	55 (29,9)	1 (12,5)
Teicoplanin	26 (12,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	26 (13,5)	24 (13,0)	2 (25,0)
Vancomycin	19 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (9,9)	18 (9,8)	1 (12,5)
Meropenem	36 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	36 (18,8)	34 (18,5)	2 (25,0)
Amikacin	6 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,1)	6 (3,3)	0 (0,0)
Tobramycin	13 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (6,8)	13 (7,1)	0 (0,0)
Cefuroxim	6 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (62,5)	5 (62,5)	0 (0,0)	1 (0,05)	1 (5,4)	0 (0,0)
Ceftazidim	10 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (5,2)	9 (4,9)	1 (12,5)

^a Universitätsklinik, ^b Nicht-Universitätsklinik

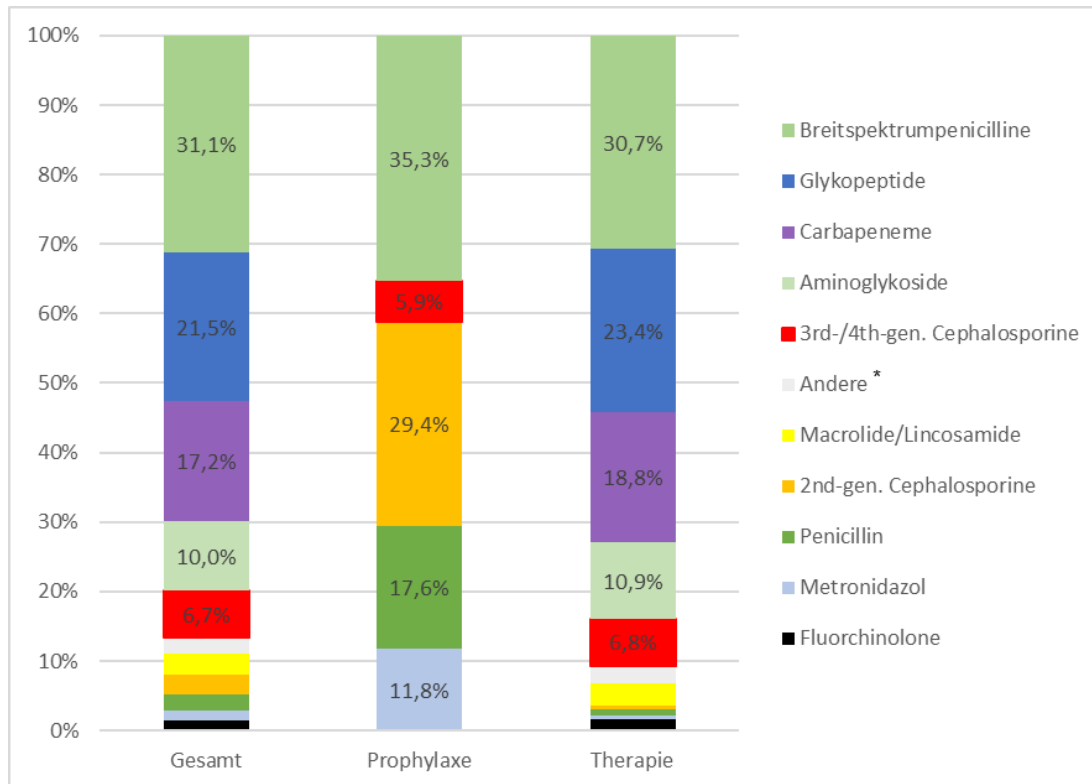


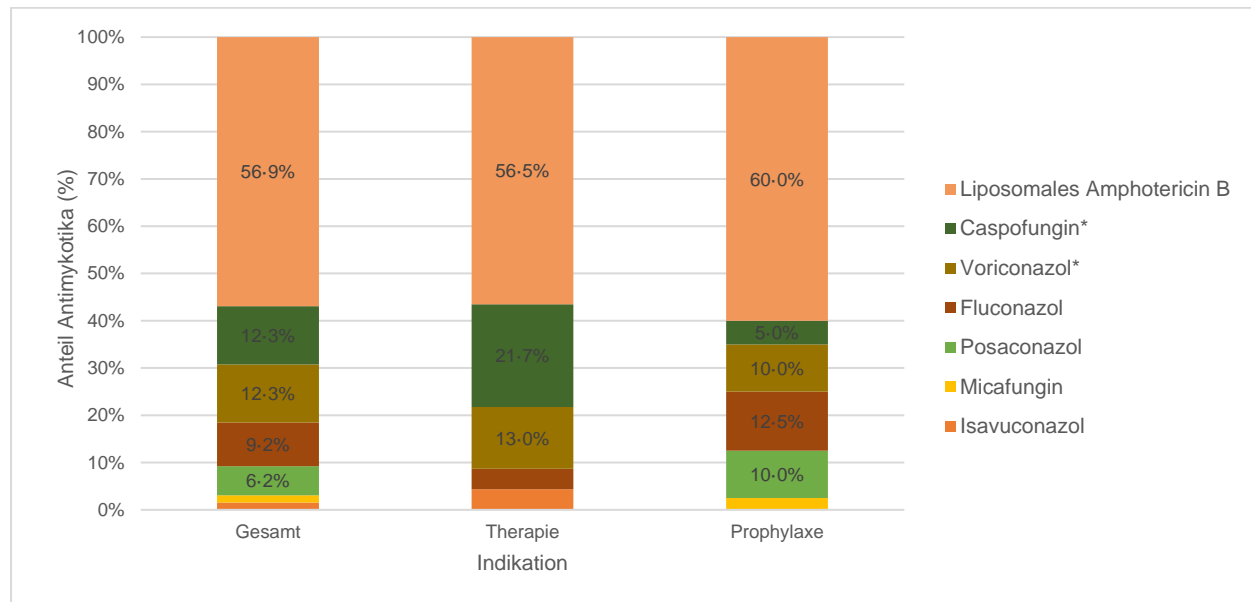
Abbildung 4: Verteilung der Antibiotikaklassen in 30 pädiatrischen hämatologischen und onkologischen Zentren in Deutschland und Österreich, 2020/2021

Insgesamt wurden den 142 eingeschlossenen Patient:innen am Tag der PPS 65 Antimykotika verabreicht. Antimykotika machten 23,4% aller verabreichten Antiinfektiva aus. Die Prävalenz von Antimykotika bei allen stationären Patient:innen lag bei 17,25% (n=59/342). Der Mittelwert der Prävalenz von Antimykotika pro Zentrum war 17,4% mit einer Standardabweichung von 14,3% (IQR 8,3-25,0). Dabei war die niedrigste Prävalenz 0,0% und die höchste Prävalenz 64,3%.

Eine therapeutische Indikation für Antimykotika bestand in 35,4% (n=23) aller Antimykotika Gaben. Dabei wurden die Antimykotika in 56,65% (n=13) empirisch, in 4,3% (n=1) kalkuliert und in 39,1% (n=9) gezielt verabreicht. Von allen therapeutisch verabreichten Antimykotika zählten 60% (n=12) als Erstlinien-Therapie. Die mediane Therapiedauer betrug neun Tage (IQR 4-25) mit einer minimalen Therapiedauer von einem Tag und einer maximalen Therapiedauer von 116 Tagen. Liposomales Amphotericin (n=13; 56,5%) war die am häufigsten verabreichte antimykotische Substanz, gefolgt von Caspofungin (n=5; 21,7%) und Voriconazol (n=3; 13%). In 5 Fällen (8,5%) erfolgte eine antimykotische Kombinationstherapie.

Antimykotika wurden in 61,5% (n=40) als Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen (IFI) verwendet. Die mediane Therapiedauer betrug hier 11,5 Tage (IQR 4-34,5) mit einer minimalen

Therapiedauer von einem Tag und einer maximalen Dauer von 254 Tagen. Die am häufigsten genutzte antimykotische Substanz war liposomales Amphotericin B (n=24; 60,0%). Weniger häufig wurde Fluconazol (n=5; 12,5%), Voriconazol (n=4; 10,0%) und Posaconazol (n=4; 10,0%) verwendet.



* 1 Indikation unbekannt

Abbildung 5: Verteilung der Antimykotika in 30 pädiatrischen hämatologischen und onkologischen Zentren in Deutschland und Österreich, 2020/2021

4.2 Expert:innenpanel-Prozess

Der Expert:innenpanel-Prozess bestand aus zwei aufeinanderfolgenden Stufen. In der ersten Stufe, der individuellen Bewertung, basierte die Bewertung auf den vom jeweiligen Zentrum zur Verfügung gestellten internen SOP. Die Bewertung im Expert:innenpanel, die zweite Stufe, basierte auf internen SOP und der nationalen AWMF-Leitlinie. Die Expert:innen bewerteten den Fall (alle verabreichten Antibiotika und Antimykotika) sowie jedes einzelne Antibiotikum und Antimykotikum individuell.

4.2.1 Individuelle- und Panel- Auswertung der Fallbewertung

In der ersten Stufe wurden die 142 Fälle von 5 Panels, bestehend aus jeweils drei Expert:innen, auf Basis der internen SOPs der Kliniken individuell bewertet. Insgesamt lagen 426 Bewertungen (142 Fälle mal 3 Expert:innen) am Ende der ersten Stufe, vor der Bewertung im

Panel, vor. Die Auswertung erfolgte einmal isoliert je Expert:in (I) und nach einer Zusammenführung der jeweils 3 Expert:innen (II). Die Beurteilungen ergaben Folgendes:

(I) Jede einzelne Bewertung wurde gezählt. Je Fall gibt es 3 Bewertungen (entsprechend den 3 Expert:innen), insgesamt 426 Bewertungen. Bezug nehmend auf die internen SOPs waren 48,6% (n=207) aller Bewertungen "adäquate Therapie", 32,4% (n=138) "inadäquate Therapie" und 19,0% (n=81) nicht zu "beurteilende Therapie".

(II) Nach einer ersten Zusammenführung der Beurteilungen wurde eine Therapie als adäquat / inadäquat / nicht zu beurteilen / kein Konsens gewertet, wenn mindestens 2 Expert:innen zu der gleichen Einschätzung kamen. In dieser Hinsicht waren auf Basis der internen SOPs der Zentren 50,7% (n=72/142) der Therapien adäquat, 26,8% (n=38) inadäquat und 14,1% (n=20) nicht zu beurteilen. In 8,5% (n=12) der Fälle konnte kein Konsens erreicht werden, jede:r der 3 Expert:innen kam zu einer anderen Bewertung.

Während der Besprechung der Fälle im Panel der Expert:innen, der zweiten Stufe, wurden pro Fall zwei Bewertungen getroffen: (III) Auf Basis der internen SOPs der Klinik, (IV) Auf Basis der nationalen AWMF Leitlinien.

(III) Auf Basis der internen SOPs wurden von allen Therapien 52,1% (n=74/142) als adäquat, 33,8% (n=48/142) als inadäquat und 14,8% (n=20/142) als nicht zu beurteilen bewertet.

(IV) Auf Bewertungsbasis der nationalen AWMF-Leitlinie lag eine adäquate Therapie in 40,9% (n=58/142), eine inadäquate Therapie in 47,9% (n=68/142) und eine nicht zu beurteilende Therapie in 11,3% (n=16/142) vor.

4.2.2 Vergleich der verschiedenen Stufen der Bewertung der Expert:innen

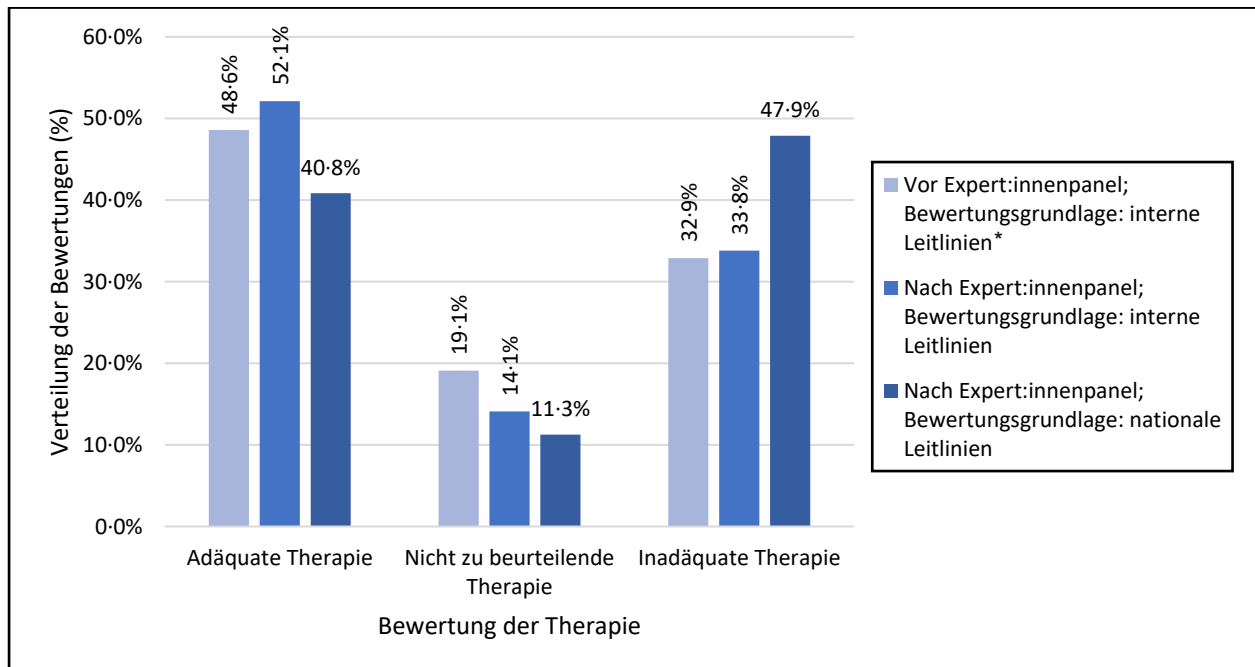
Zunächst werden die Panelbewertungen mit der individuellen Bewertung der Expert:innen, beide auf Basis der internen SOPs, verglichen: Die Anzahl an inadäquaten Therapien stieg in der Panelbewertung (33,8%) um 7% im Vergleich zur individuellen Bewertung der Expert:innen (26,8%). Die Anzahl an nicht zu beurteilenden Therapien reduzierte sich in der Panelbewertung (14,8%) um 7,8%, vorausgesetzt man zählt bei der individuellen Bewertung die Anzahl an nicht zu beurteilenden Therapien (14,1%) und Therapien ohne Konsens (8,5%) zusammen. Die oben genannten Vergleiche waren statistisch nicht signifikant.

Folgend werden die Panelbewertungen auf Basis der nationalen AWMF-Leitlinie mit der Panelbewertung auf Basis der internen SOPs verglichen: Die Anzahl der adäquaten Therapien laut AWMF-Leitlinie (40,9%) reduzierte sich um 11,3% verglichen mit der Anzahl der adäquaten Therapien laut internen SOPs. Die Reduktion war statistisch signifikant mit einem p -Wert von 0,002. Die Anzahl an inadäquaten Therapien laut AWMF-Leitlinie (47,9%) stieg signifikant um 14,1% verglichen mit der Anzahl an inadäquaten Therapien laut internen SOPs (33,8%). Der p -Wert war kleiner als 0,001. Der Anteil der nicht zu beurteilenden Therapien auf Basis der AWMF Leitlinie (11,3%) reduzierte sich um 3,5% bei dem Vergleich mit den nicht zu beurteilenden Therapien auf Basis von internen SOPs (14,8%).

Tabelle 2: Bewertung der Therapien vor und nach dem Panelprozess auf Basis von internen und nationalen Leitlinien

	Vorher (interne Leitlinien) n* (%)	Nachher (interne Leitlinien) n (%)	p-Wert	Nachher (interne Leitlinien) n (%)	Nachher (nationale Leitlinien) n (%)	p-Wert
Adäquate Therapien						
Gesamt	72 (50,7)	74 (52,11)	0,899	74 (52,11)	58 (40,85)	0,002
Universität	67 (50,4)	70 (52,6)	0,791	70 (52,6)	53 (39,8)	0,000
Nicht-Universität	5 (55,6)	4 (44,4)	1,000	4 (44,4)	5 (55,6)	1,000
Inadäquate Therapien						
Gesamt	38 (26,8)	48 (33,8)	0,220	48 (33,8)	68 (47,89)	0,000
Universität	35 (26,3)	45 (33,8)	0,203	45 (33,8)	66 (49,6)	0,000
Nicht-Universität	3 (33,3)	3 (33,3)	1,000	3 (33,3)	3 (22,2)	1,000
Nicht zu beurteilende Therapien						
Gesamt	20 (14,1)	20 (14,8)	1,000	20 (14,8)	16 (11,27)	0,289
Universität	19 (14,3)	18 (13,5)	1,000	18 (13,5)	14 (10,5)	0,289
Nicht-Universität	1 (11,1)	2 (22,2)	1,000	2 (22,2)	2 (22,2)	1,000
Kein Konsens						
Gesamt	12 (8,5)	0 (0)	n.d.	0 (0)	0 (0)	n.d.
Universität	12 (9,0)	0 (0)	n.d.	0 (0)	0 (0)	n.d.
Nicht-Universität	0 (0)	0 (0)	n.d.	0 (0)	0 (0)	n.d.

* definiert als Konsensentscheidung $\geq 2/3$ Expert:innen



*Verteilung individuelle Entscheidung der Expert:innen

Abbildung 6: Verteilung der adäquaten, nicht zu beurteilenden und inadäquaten Therapien

Jedes systemisch verabreichte Antinfektivum wurde von den Expert:innen individuell und im Panel bewertet. Aufgrund der Vielzahl der Daten werden im Folgenden die Bewertungen der häufigsten Antibiotikaklassen und Antimykotika nach dem Panelprozess der Expert:innen betrachtet.

Die Mehrheit der Verabreichungen von Breitspektrum-Penicillinen wurde auf Basis der internen SOPs in 80% (n=52) als adäquat bewertet. Ebenso wurden 78,6% (n=11) der Cephalosporine der Gruppen III oder IV als adäquat bewertet. Die Verabreichung von Glykopeptiden wurden in 43,2% (n=19) als adäquat und in 41,0% (n=18) als inadäquat bewertet. Die Expert:innen bewerteten mehr als die Hälfte der Verabreichungen von Carbapenemen (63,9%; n=23) und Aminoglykosiden (52,4%; n=11) als inadäquat.

Auf Basis der nationalen AWMF-Leitlinie wurden erneut die Mehrheit der Verabreichungen von Breitspektrum-Penicillinen (76,9%, n=50) und Cephalosporinen der Gruppen III oder IV (57,1%; n=8) als adäquat bewertet. Die Mehrheit der Verabreichungen von Glykopeptiden (56,8%; n=25), Carbapenemen (63,9%, n=23) und von Aminoglykosiden (66,7%, n=14) wurden von den Expert:innen als inadäquat bewertet.

Die Verabreichung von Fluorchinolonen war in 100% (n=3) sowohl anhand der internen SOPs als auch der nationalen AWMF-Leitlinie nicht zu beurteilen.

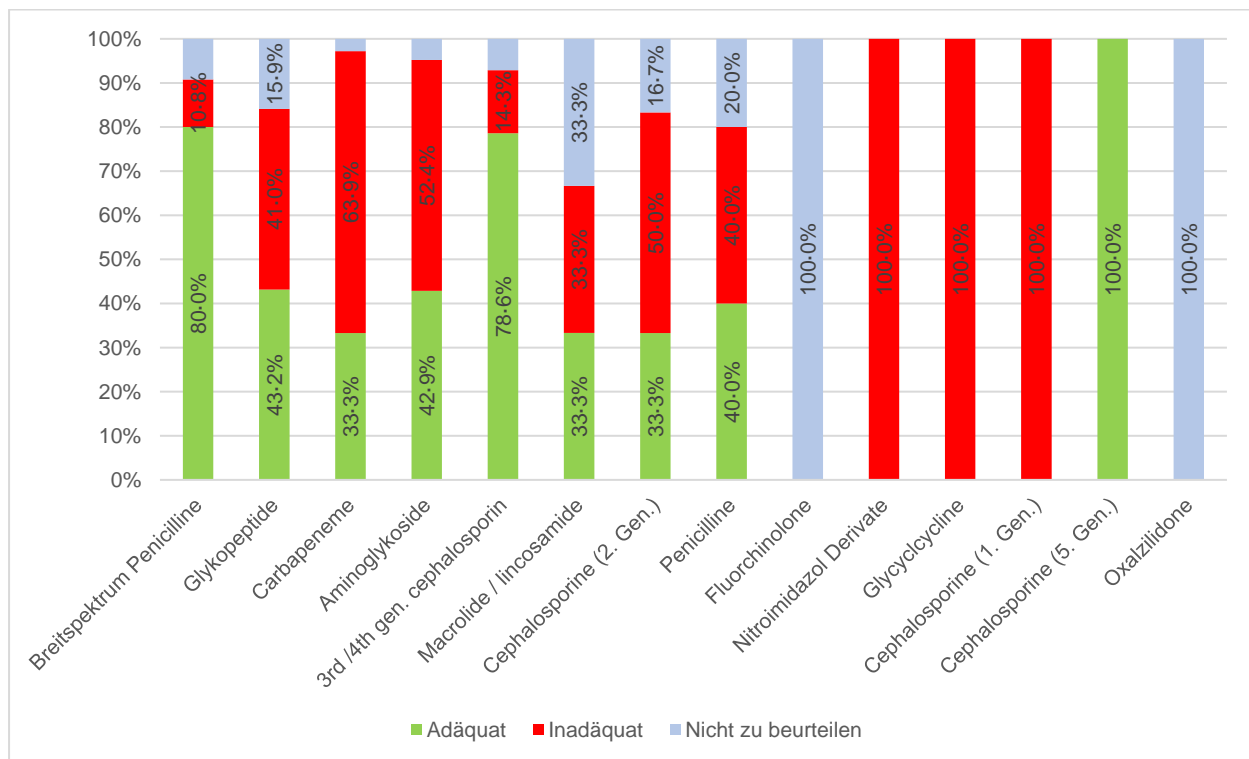


Abbildung 7: Bewertung der Antibiotika auf Basis der internen Leitlinien nach dem Panelprozess

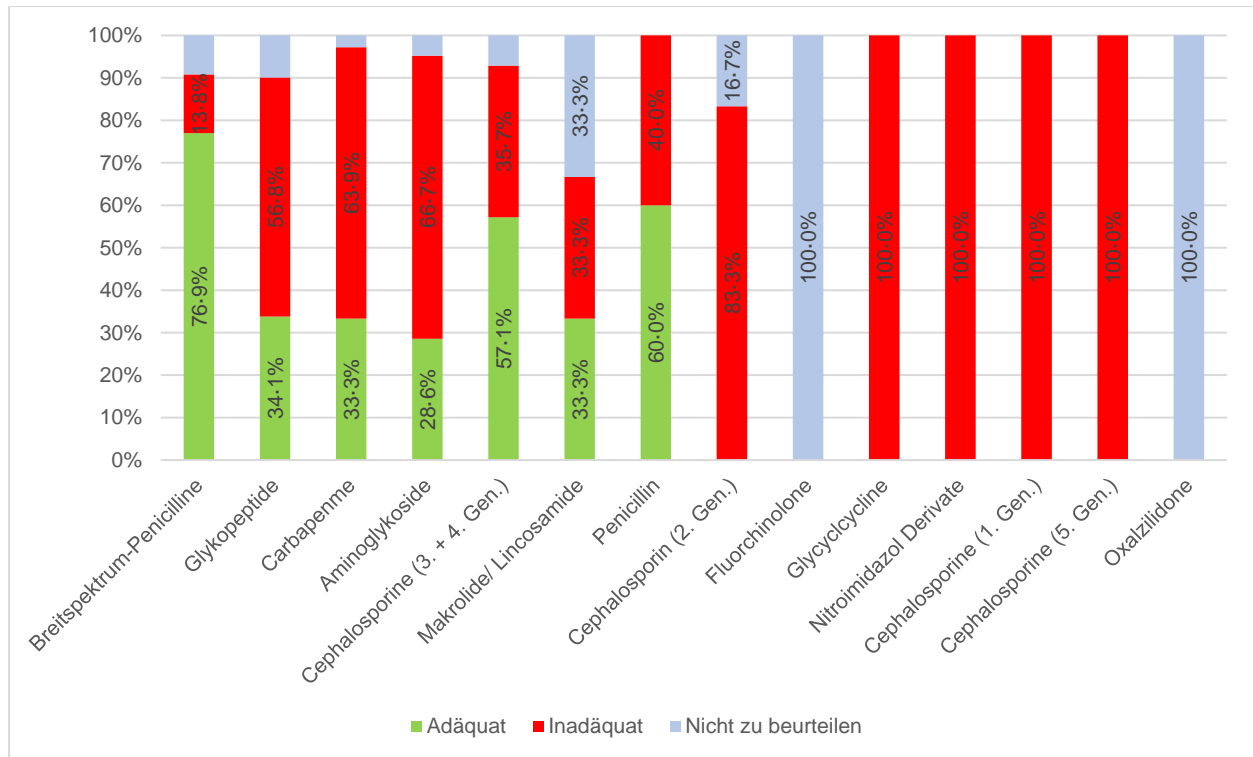


Abbildung 8: Bewertung der Antibiotika auf Basis der nationalen Leitlinien nach dem Panelprozess

Die Verabreichung von liposomalem Amphotericin B, dem am häufigsten verabreichten Antimykotikum, wurde in 54,0% (n=20) auf Basis der internen SOPs und in 56,8% (n=21) auf Basis der nationalen AWMF-Leitlinie als adäquat bewertet. Eine inadäquate Verabreichung von liposomalen Amphotericin B lag auf Basis der internen SOPs in 35,1% (n=13) und in 24,3% (n=9) auf Basis der nationalen Leitlinien vor. Voriconazol wurde auf Basis der internen SOPs in 50,0% als inadäquat und in 25,0% als adäquat bewertet. Auf Basis der internen SOPs wurde Caspofungin in 62,5% als adäquat und in 37,5% als inadäquat bewertet. Bei der Bewertung auf der Basis von der nationalen AWMF-Leitlinie waren die Hälfte der Verabreichungen von Caspofungin (n=4) und Voriconazol (n=4) inadäquat.

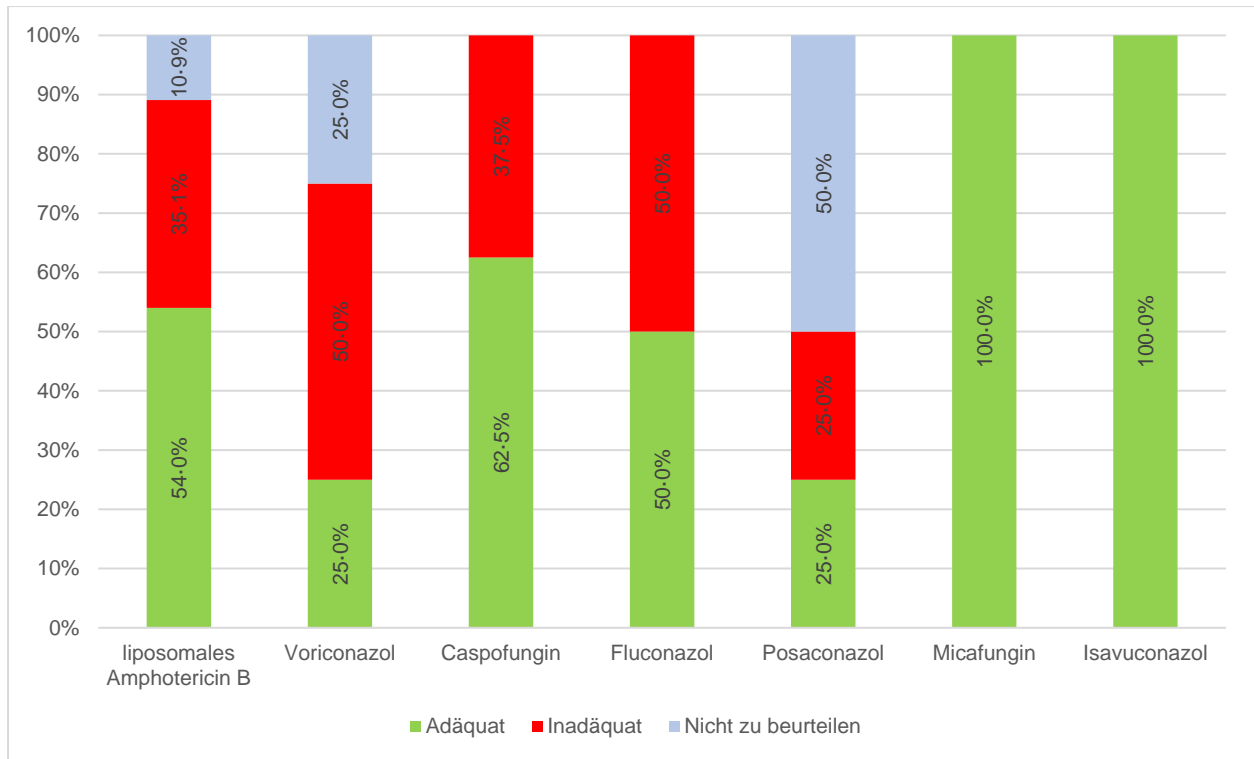


Abbildung 9: Bewertung der Antimykotika auf Basis von internen Leitlinien nach dem Panelprozess

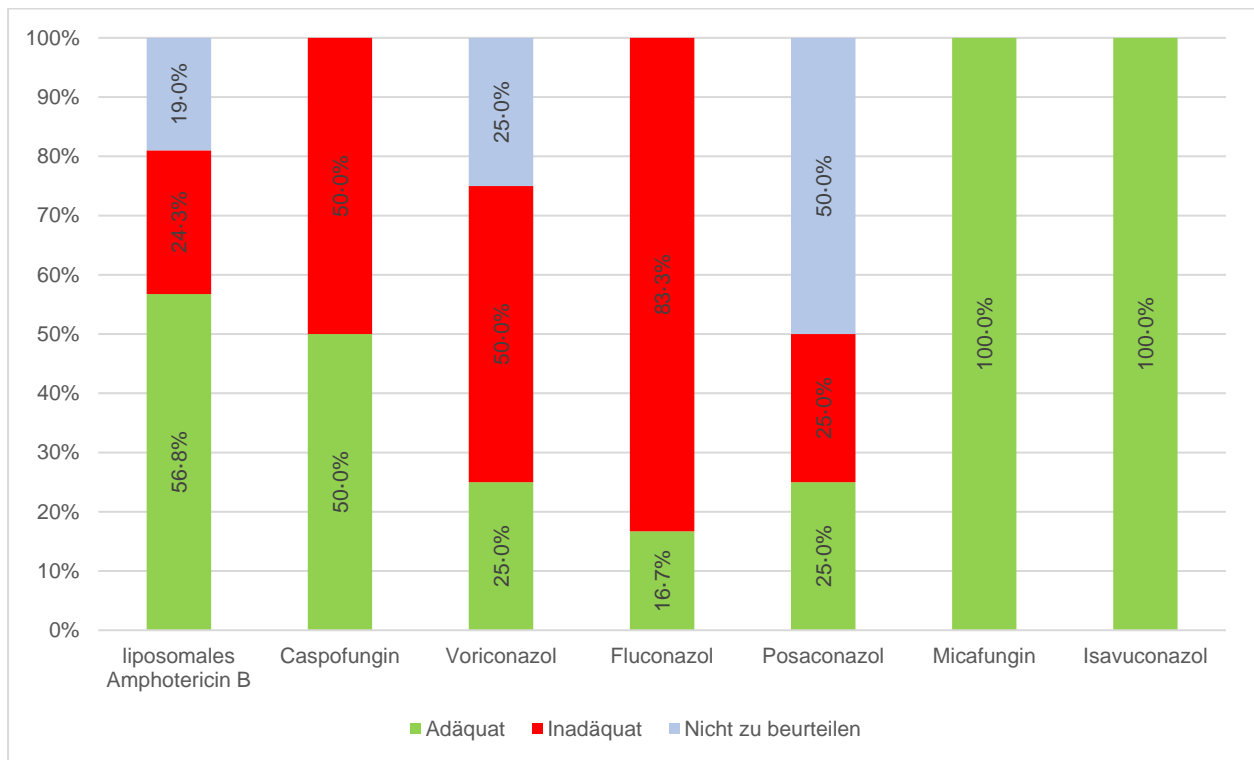


Abbildung 10: Bewertung der Antimykotika auf Basis der nationalen Leitlinien nach dem Panelprozess

4.2.3 Ursachen für inadäquate Therapien

Die Expert:innen qualifizierten die Ursachen für die inadäquaten Therapien auf Basis einer vorgefertigten Codierungsliste. Im Folgenden wird auf die Ursachen einer inadäquaten Therapie eingegangen, wenn die Bewertungsbasis die nationale Leitlinie war.

In allen drei Bewertungen war die meistgenannte Ursache ein Dosierungsfehler. Auf Basis der nationalen Leitlinien kam ein Dosierungsfehler in 26,2% aller Ursachen für eine inadäquate Therapie vor. In der Regel kam es zu einer Unterschreitung der vorgegebenen Tagesdosis um mehr als 20%.

Zweithäufigste Ursache waren mit 20,6% aller Ursachen Fehler in der (De-)eskalation / Spektrums-bezogene Fehler, genauer gesagt fehlende Deeskalationen der Therapie (n=12; 7,6%), zu frühe Eskalationen vor 48h ohne klinische Verschlechterung der Therapie (n=5; 3,1%) und zu breite Therapien (n=6; 3,8%).

Weitere Ursachen für eine inadäquate Therapie waren die primäre Therapie mit Meropenem oder Imipenem (n=10; 7,1%), Double coverage von Antiinfektiva (n=10; 7,1%), eine unnötige antimykotische Prophylaxe (n=8; 5,0%) und empirische Kombinationstherapien (n=8; 5,7%). Weniger genannte Gründe sind der folgenden Abbildung zu entnehmen.

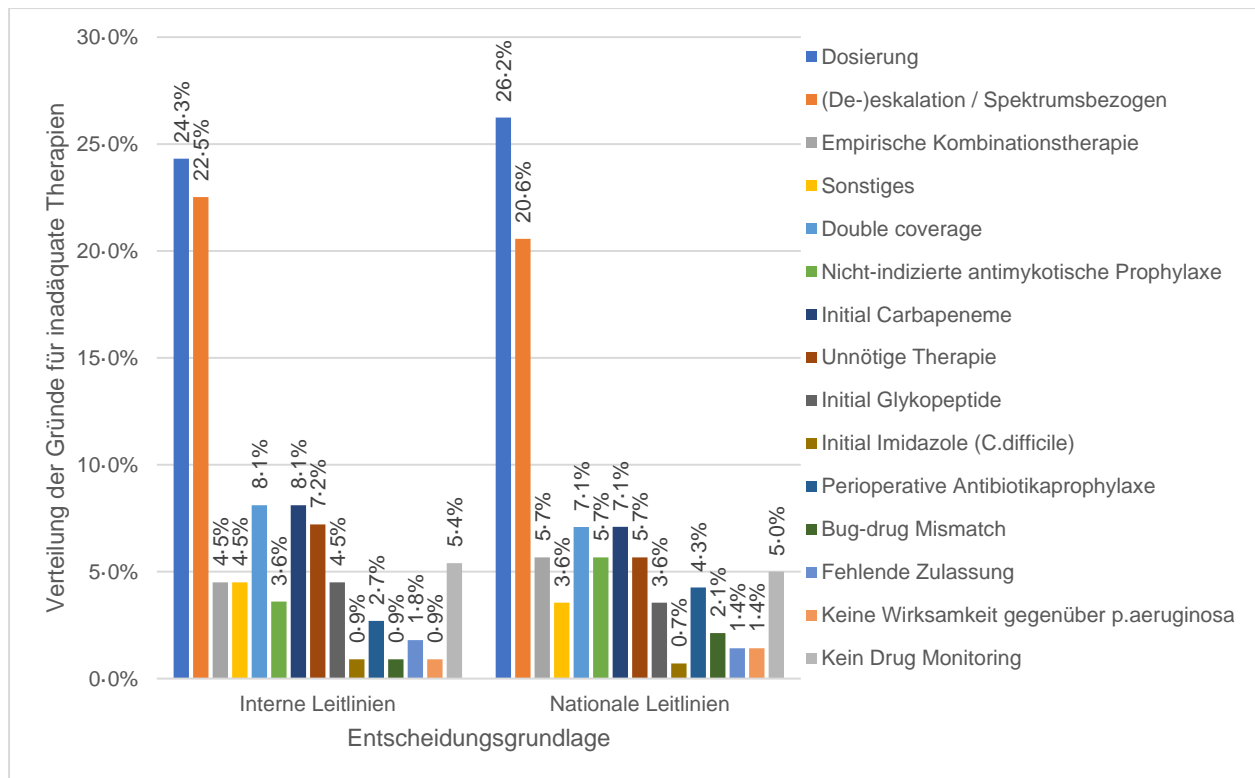


Abbildung 11: Gründe für inadäquate Therapien nach dem Panelprozess auf Basis der nationalen Leitlinie

4.2.4 Einflussfaktoren für inadäquate Therapien

Exploratorisch wurde versucht, Einflussfaktoren für die Entscheidung der Expert:innen zu finden. Eine multinominale logistische Regression wurde mit Zentren- und Patient:innendaten multivariabel durchgeführt. Die analysierten Faktoren wurden studienbasiert nach klinischer Relevanz ausgewählt. In der multinominalen logistischen Regression waren das Krankheitsbild Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie, die Präsenz von ABS-Initiativen in den teilnehmenden Zentren und die Anzahl an Antiinfektiva die einzigen, statistisch signifikanten Variablen. Die multinomiale logistische Regression zeigte, dass die Anzahl der Antiinfektiva (Odds Ratio, OR, 3,13, 95% CI 1,76-5,54, $p < 0,001$) und das Krankheitsbild Fieber ohne Fokus mit Granulozytopenie (febrile Neutropenie) (OR 0,18, 95% CI 0,06-0,51, $p = 0,0015$) als Prädiktoren für eine inadäquate Therapie gelten (Tabelle 4). Ebenso reduziert eine bestehende pädiatrische AMS-Initiative (OR 0,35, 95% CI 0,15-0,84, $p = 0,019$) signifikant die Anzahl inadäquater Therapien (Tabelle 4). Weitere Faktoren (Tabelle 4) zeigten keine signifikanten Einflüsse auf die Entscheidung der Expert:innen.

Tabelle 3: Multinominale logistische Regression (univariabel) in Bezug auf Faktoren für eine inadäquate Therapie auf der Grundlage von nationalen Leitlinien

Faktor	OR	95%-CI	p-Wert
Universitäts- vs. Nicht-Universitäts-Zentren	2,60	0,41-16,26	0,308
AMS-Initiative in der Pädiatrie	0,35	0,15-0,84	0,019
Alter	0,996	0,99-1,00	0,199
Zentraler Venenkatheter	0,985	0,27-3,58	0,981
MRGN	2,04	0,52-8,1	0,31
Fieber ohne Fokus mit Neutropenie (febrile Neutropenie)	0,18	0,06-0,51	0,0015
ohne Neutropenie	0,18	0,03-1,02	0,053
Blutstrominfektion / Sepsis	0,52	0,10-2,75	0,439
Haut- und Weichteilinfektion	0,72	0,18-2,85	0,635
Anzahl der Antiinfektiva	3,13	1,76-5,54	<0,001

Nagelkerke R² 0,37. OR: Odds Ratio (univariabel). CI: Konfidenzintervall. AMS: Antimikrobielle Stewardship

Die anschließend durchgeführte Sensitivitätsanalyse zum Ausschluss eines Clusteringeffektes bestätigte, dass die beiden erstgenannten Variablen, die Anzahl der antimikrobiellen Medikamente und die Diagnosekategorie für febrile Neutropenie, zusätzlich zu Fieber ohne Neutropenie signifikant mit einer unangemessenen Therapie verbunden waren, während das Vorhandensein eines pädiatrischen AMS-Programms die statistische Signifikanz knapp verfehlte (OR 0,35, 95% CI 0,12-1,09, p=0,07).

Tabelle 4: Multinominale logistische Regression (univariabel) in Bezug auf Faktoren für eine inadäquate Therapie auf der Grundlage von nationalen Leitlinien, Berücksichtigung einer möglichen Häufung von Beobachtungen auf der Ebene der Zentren

Faktor	OR	95%-CI	p-value
Universitäts- vs. Nicht-Universitäts-Zentren	2,60	0,50-13,53	0,258
AMS-Initiative in der Pädiatrie	0,35	0,12-1,09	0,07
Alter	0,996	0,99-1,00	0,188
Zentraler Venenkatheter	0,985	0,26-3,76	0,982
MRGN	2,04	0,66-6,34	0,216
Fieber ohne Fokus mit Neutropenie (febrile Neutropenie) ohne Neutropenie	0,18 0,18	0,06-0,52 0,04-0,92	0,002 0,039
Blutstrominfektion / Sepsis	0,52	0,05-5,19	0,575
Haut- und Weichteilinfektion	0,72	0,21-2,46	0,595
Anzahl der Antiinfektiva	3,13	1,90-5,13	<0,001

Nagelkerke R² 0,37. OR: Odds Ratio (univariabel). CI: Konfidenzintervall. AMS: Antimicrobial Stewardship Initiative

4.3 Vergleich von Universitätskliniken und Nicht-Universitätskliniken

Im Folgenden werden die an der Studie teilnehmenden 24 Universitätskliniken mit den 6 Nicht-Universitätskliniken verglichen. Dies ist eine explorative Untersuchung und war ursprünglich nicht im Studienprotokoll vorgesehen.

4.3.1 Punktprävalenzstudie

Universitäts- und Nicht-Universitätskliniken unterschieden sich signifikant in der Anzahl der hospitalisierten Patient:innen (p-Wert 0,027) und in der Anzahl der Patient:innen mit antimikrobieller Therapie (p-Wert 0,0013). Sowohl die Anzahl der hospitalisierten Patient:innen als auch die Anzahl der Patient:innen mit antimikrobieller Therapie war in Universitätskliniken höher.

Es konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die personelle Zusammensetzung und Durchführung der ABS-Initiativen gezeigt werden.

Innerhalb der Charakteristika der Studienpopulation fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Universitäts- und Nicht-Universitätskliniken.

Die Prävalenzrate von Antiinfektiva insgesamt und pro Zentrum unterschieden sich signifikant mit einem p-Wert von 0,0011 und 0,003. An Universitätskliniken lag die Prävalenzrate von Antiinfektiva bei 52,1% (n=146/280), bei Nicht-Universitätskliniken bei 29,0% (n=18/62). Der Mittelwert der Prävalenzrate von Antiinfektiva pro Zentrum lag bei 52,3% (SD 22,3) an Universitätskliniken, bei 20,0 % (SD 20,5) an Nicht-Universitätskliniken.

Die Prävalenzrate von Antibiotika insgesamt und pro Zentrum unterschieden sich signifikant mit einem p-Wert von 0,0054 und 0,001. An Universitätskliniken lag die Prävalenzrate bei 40,4% (n=113/280), bei Nicht-Universitätskliniken bei 21,0% (n=13/62). Der Mittelwert der Prävalenzrate von Antibiotika pro Zentrum lag bei 40,8% (SD 21,1) an Universitätskliniken, bei 16,3% (SD 10,7) an Nicht-Universitätskliniken.

Die Dauer der antimykotischen medizinischen Prophylaxe unterschied sich signifikant mit einem p-Wert von 0,005. An Universitätskliniken war die mittlere Dauer der medizinischen Prophylaxe bei 6,5 Tagen (SD 21) kürzer als an Nicht-Universitätskliniken, wo die mittlere Dauer 8 Tage (SD 188) betrug.

Tabelle 5: Übersicht teilnehmende Zentren in Deutschland und Österreich

Eigenschaften	Gesamt	Univ. ^a	Nicht-Univ. ^b	p-Wert
Zentren, n (%)	30	24 (80,0)	6 (20,0)	
Betten, n (%)	452	353 (78,1)	99 (21,9)	
pro Zentrum, Median (IQR)	15,0 (11,8-19,0)	15,0 (12,3-19,0)	12,5 (5,8-19,8)	0,395
Hospitalisierte Patient:innen	342	280 (81,9)	62 (18,1)	
per centre, median (IQR)	11,5 (7,0-15,0)	12,0 (9,3-15,8)	7,5 (5,0-9,0)	0,027
Isolierte Patienten, n (%)	38	36 (94,7)	2 (5,3)	
pro Zentrum, Median (IQR)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,082
Protektiv umkehrisolierte Patient:innen, n (%)	24	20 (83,3)	4 (16,7)	
pro Zentrum, Median (IQR)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,3)	0,23
Patient:innen mit antimikrobieller Therapie, n (%)	164	146 (89,0)	18 (11,0)	
pro Zentrum, Median (IQR)	5,0 (2,0-9,0)	6,0 (3,0-9,0)	1,0 (1,0-3,3)	0,0013
In Studie eingeschlossene Patient:innen, n (%)	142	133 (93,7)	9 (6,3)	
pro Zentrum, Median (IQR)	4,5 (2,0-7,0)	6,0 (2,3-7,8)	1,0 (1,0-2,3)	0,00071

^a Universitätskliniken, ^b Nicht-Universitätskliniken, IQR: Interquartilenbereich

Tabelle 6: ABS-Initiativen an pädiatrischen onkologischen und hämatologischen Zentren in Deutschland und Österreich

Eigenschaften	Gesamt n/N	Univ ^a	Nicht-Univ ^b	p-Wert
(Kinder-)infektiologischer Konsildienst				
Kinderinfektiolog:in	13/30 (43,3)	11/24 (45,8)	2/6 (33,3)	0,67
Infektiolog:in	6/30 (20,0)	5/24 (20,8)	1/6 (16,7)	1,00
Pädiater:in mit infektiologischer Expertise	2/30 (6,7)	2/24 (8,3)	0/6 (0,0)	1,00
Keiner	8/30 (26,7)	5/24 (20,8)	3/6 (50,0)	0,30
Unbekannt	1/30 (3,3)	1/24 (4,2)	0/6 (0,0)	1,00
ABS-Initiativen, n/N (%)				
Pädiatrische und Erwachsenen ABS-Initiativen	18/30 (60,0)	15/24 (62,5)	3/6 (50,0)	0,66
Nur Erwachsenen ABS-Initiativen	6/30 (20,0)	6/24 (25,0)	0/6 (0,0)	0,302
keine	6/30 (20,0)	3/24 (12,5)	3/6 (50,0)	0,075
Art der pädiatrischen ABS-Aktivität, n/N (%)				
Regelmäßige ABS-Visiten	4/18 (22,2)	3/15 (20,0)	1/3 (33,3)	1,00
Regelmäßige ABS-Besprechungen	3/18 (16,7)	2/15 (13,3)	1/3 (33,3)	0,44
Konsildienst	9/18 (50,0)	8/15 (53,3)	1/3 (33,3)	1,00
keine	2/18 (11,1)	2/15 (13,3)	0/3 (0,0)	1,00
ABS Mitglieder (pädiatrische ABS)*, n/N (%)				
(pädiatrische:r) Infektiolog:in	14/18 (77,8)	12/15 (-0)	2/3 (66,7)	1,00
Klinische:r Mikrobiolog:in	13/18 (72,2)	10/15 (66,7)	3/3 (100,0)	0,52
Pharmazeut:in	10/18 (55,6)	7/15 (46,7)	3/3 (100,0)	0,22
Ärzt:in ohne infektiologische Expertise	10/18 (55,6)	7/15 (46,7)	3/3 (100,0)	0,22

^a Universitätskliniken, ^b Nicht-Universitätskliniken, ABS: Antibiotic Stewardship, * Mehrfachauswahl möglich; Prozente aufgrund von Runden nicht immer 100%.

Tabelle 7: Demografische Daten und Charakteristika der Patient:innen

Eigenschaften	Gesamt N=142	Univ. ^a n=133	Nicht-Univ. ^b n=9	p-Wert
Demografische Daten, Median (IQR)				
Alter (Jahren)	6,8 (3,1-12,5)	6,2 (3,0-12,3)	8,3 (5,6-14,3)	0,155
Gewicht (kg)	22,1 (24,5-42,3)	22,0 (13,9-42,5)	24,3 (19,8-46,8)	0,245
Größe (cm)*	120,0 (96,0-154,5)	120,0 (95,2-154,6)	130,0 (112,8-162,0)	0,259
Grunderkrankung, n/N (%)				
ALL	52/142 (36,6)	49/133 (36,8)	3/9 (33,3)	1,00
AML	18/142 (12,7)	16/133 (12,0)	2/9 (22,2)	0,32
Hodgkin Lymphom	1/142 (0,7)	1/133 (0,8)	0/9 (0,0)	1,00
MDS / Aplastische Anämie	2/142 (1,4)	2/133 (1,5)	0/9 (0,0)	1,00
Non-Hodgkin Lymphom	12/142 (8,5)	12/133 (9,0)	0/9 (0,0)	1,00
Maligner Tumor außerhalb des ZNS	44/142 (31,0)	42/133 (31,6)	2/9 (22,2)	0,72
Malignant Tumor des ZNS	7/142 (4,9)	6/133 (4,5)	1/9 (11,1)	0,37
Sonstige	6/142 (4,2)	5/133 (3,8)	1/9 (11,1)	0,33
<u>Erkrankungsstatus</u>				
Erstdiagnose	113/142 (79,6)	106/133 (79,7)	7/9 (77,8)	1,00
Rezidiv	29/142 (20,4)	27/133 (20,3)	2/9 (22,2)	1,00
Weitere Daten, n/N (%)				
Granulozytopenie [#]	71/140 (50,7)	68/131 (51,9)	3/9 (33,3)	0,32
Mukositis Grad III [§]	16/141 (11,3)	16/132 (12,1)	0/9 (0,0)	0,60
Schwere Graft-versus-host Erkrankung [§]	1/141 (0,7)	0/132 (0,0)	1/9 (11,1)	0,064
Zentraler Venenkatheter [§]	126/141 (88,7)	119/132 (90,2)	7/9 (77,8)	0,25
Hohes Risiko für eine Pilzinfektion [§]	47/141 (33,3)	46/132 (34,8)	1/9 (11,1)	0,27
Cotrimoxazol Prophylaxe [§]	127/141 (90,1)	120/132 (90,9)	7/9 (77,8)	0,22
Besiedlung mit multiresistenten Keimen, n/N (%)				
MRSA	1/142 (0,7)	1 (0,8)	0/9 (0,0)	1,00
VRE	1/142 (0,7)	0 (0,0)	1/9 (11,1)	0,063
MRGN	11/142 (7,7)	11 (8,3)	0/9 (0,0)	1,00

^a Universitätsklinik, ^b Nicht-Universitätsklinik, * 3 Fälle unbekannt, [#] 2 Fälle unbekannt, [§] 1 Fall unbekannt, IQR: Interquartilenbereich

Tabelle 8: Übersicht Antiinfektiva

	Gesamt	Universitätskliniken	Nicht-Universitätskliniken	p-Wert
Antiinfektiva Prävalenzrate n/N (%)	164/342 (48,0)	146/280 (52,1)	18/62 (29,0)	0,0011
Antibiotika	126/342 (36,8)	113/280 (40,4)	13/62 (21,0)	0,0054
Antimykotika	59/342 (17,5)	51/280 (18,2)	8/62 (12,9)	0,36
Pro Zentrum, Median (IQR)	48,1(28,8-60,9)	52,3 (41,3-63,6)	20,0 (12,5-33,0)	0,003
Antibiotika	36,9 (20,0-50,0)	40,8 (28,9-50,0)	16,3 (11,5-22,1)	0,001
Antimykotika	16,7 (6,3-20,4)	16,7 (9,4-21,1)	7,1 (0,0-21,3)	0,22
Anzahl Antiinfektiva pro Patient:in, Median (IQR)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-2,5)	0,42
Antibiotika	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (0,5-2,0)	0,19
Antimykotika	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,61
Indikation*, n/N (%)				
Therapie	215/272 (79,0)	206/257 (80,1)	9/15 (60,0)	0,101
Medizinische Prophylaxe	49/272 (18,0)	43/257 (16,7)	6/15 (40,0)	0,033
Perioperative Prophylaxe	8/272 (2,9)	8/257 (3,1)	0/0 (0)	1,000
Art der Therapie [#] , n/N (%)				
Empirische Therapie	153/214 (71,5)	147/205 (71,7)	6/9 (66,7)	0,719
Kalkulierte Therapie	31/214 (14,5)	29/205 (14,1)	2/9 (22,2)	0,621
Direkte Therapie	30/214 (14,0)	29/205 (14,1)	1/9 (11,1)	1,000
Zeitpunkt der Therapie [#] , n/N (%)				
Initial	104/215 (48,4)	98/206 (47,6)	6/9 (66,7)	0,320
Eskalation	111/215 (51,6)	108/206 (52,4)	3/9 (33,3)	0,320
Verabreichungsmodus*, n (%)				
Oral	23 (8,5)	22 (8,6)	1 (6,7)	1,000
Intravenous	249 (91,5)	235 (91,4)	14 (93,3)	1,000
TDM-Gesamt (Talspiegel), N	46	45	1	0,48
Aminoglykoside, n/N (%)	17/21 (81,0)	16/21 (76,2)	0/0 (0)	0,61
Vancomycin, n/N (%)	16/19 (84,2)	15/18 (83,3)	1/1 (100,0)	1,000
Antimykotika, n/N (%)	8/65 (12,3)	8/60 (13,3)	0/5 (0)	1,000
Sonstige [§] , N	5	5	0	1,000
Therapiedauer (d), Median (IQR)				
Antibiotika [§]	4,0 (2,0-8,0)	4,0 (2,0-8,0)	5,5 (2,0-6,8)	0,937
Therapie	4,0 (2,0-8,0)	4,0 (2,0-8,0)	3,5 (2,0-6,0)	0,425
Medizinische Prophylaxe	6,0 (1,0-134,5)	5,0 (1,0-92,0)	888,5 ^{§§}	0,333
Perioperative Prophylaxe	2,0 (1,0-6,5)	2,0 (1,0-6,5)	none	
Antimykotika ^{*§§}	9,0 (4,0-27,0)	8,5 (4,0-24,5)	86,0 (14,0-193,0)	0,012
Therapie	9,0 (5,0-26,0)	9,5 (4,5-29,0)	nur 1 Fall ^{###}	1,000
Medizinische Prophylaxe	11,5 (4,0-34,5)	7,5 (3,8-25,0)	109,0 (35,8-222,5)	0,005
Therapieregime, n/N (%)				
Monotherapie	60/142 (42,3)	55/133 (41,4)	5/9 (55,6)	0,494
Antibiotika	58/126 (46,0)	54/119 (45,4)	4/7 (57,1)	0,702
Antimykotika	54/59 (91,5)	49/54 (90,7)	5/5 (100,0)	1,000
Kombinationstherapie	82/142 (57,7)	78/133 (58,6)	4/9 (44,4)	0,494
Antibiotika	68/126 (54,0)	65/119 (54,6)	3/7 (42,9)	0,702
≥ 3 Antibiotika	13/68 (19,1)	13/65 (20,0)	0/3 (0,0)	1,000
Antimykotika	5/59 (8,5)	5/54 (9,3)	0/5 (0,0)	1,000

* 2 Indikationen unbekannt (Antimykotika, Nicht-Universitätsklinik), [#] eingeschlossen bei therapeutischer Indikation: 1 unbekannt (Universitätsklinik), [§] 1 Therapiedauer unbekannt, ^{§§} 2 Fälle zutreffend: Therapiedauer des 1.Falls ist 6 Tage, Therapiedauer des 2.Falls ist 1771 Tage (Beginn der Prophylaxe:2016), ^{###} Therapiedauer: 9 Tage; IQR nicht berechenbar, SD: 1248,0, [§] Teicoplanin 4x, Clindamycin 1x, ^{§§} 8 Therapiedauern unbekannt, IQR: Interquartilenbereich.

4.3.2 Expert:innenpanel-Prozess

Der Vergleich von Universitätskliniken mit Nicht-Universitätskliniken zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von adäquaten, inadäquaten und nicht zu beurteilenden Therapien. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der verschiedenen Zentren.

Tabelle 9: Vergleich der Bewertung des modifizierten Panelprozesses zwischen Universitätskliniken und Nicht-Universitätskliniken

		Gesamt N (%)	Universität n (%)	Nicht-Universität n (%)	p-Wert
Adäquate Therapien	Expert:innen individuell (interne Leitlinien)	207 (48,6)	199 (49,9)	8 (29,6)	0,126
	Expert:innen Konsens (interne Leitlinien)	72 (50,7)	67 (50,4)	5 (55,6)	1,000
	Panel (interne Leitlinien)	74 (52,1)	70 (52,6)	4 (44,4)	0,737
	Panel (nationale Leitlinien)	58 (40,85)	53 (39,8)	5 (55,6)	0,487
Inadäquate Therapien	Expert:innen individuell (interne Leitlinien)	138 (32,4)	129 (32,3)	9 (33,3)	0,619
	Expert:innen Konsens (interne Leitlinien)	38 (26,8)	35 (26,3)	3 (33,3)	0,701
	Panel (interne Leitlinien)	48 (33,8)	45 (33,8)	3 (33,3)	1,000
	Panel (nationale Leitlinien)	68 (47,9)	66 (49,6)	3 (22,2)	0,105
Nicht zu beurteilende Therapie	Expert:innen individuell (interne Leitlinien)	81 (19,0)	71 (17,8)	10 (37,0)	0,066
	Expert:innen Konsens (interne Leitlinien)	20 (14,1)	19 (14,3)	1 (11,1)	1,000
	Panel (interne Leitlinien)	20 (14,1)	18 (13,5)	2 (22,2)	0,614
	Panel (nationale Leitlinien)	16 (11,3)	14 (10,5)	2 (22,2)	0,598
Kein Konsens	Expert:innen Konsens (interne Leitlinien)	12 (8,5)	12 (9,0)	0 (0,0)	0,610

5 Diskussion

Die PPS ermittelte den Verbrauch von Antiinfektiva in 29 deutschen und einem österreichischen GPOH-Zentrum für pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Ein Panel von externen Expert:innen bewertete anschließend qualitativ die eingesetzten antimikrobielle Therapien. Ziel war es, festzustellen, inwiefern die Therapien mit Antiinfektiva adäquat sind und leitliniengerecht erfolgen. Insgesamt wurden die Daten von 142 Patient:innen aus 30 Zentren, die zusammen 272 Antiinfektiva zum Zeitpunkt der PPS erhalten haben, analysiert.

Auf Basis von nationalen Leitlinien wurden 47,9% aller Behandlungen mit Antiinfektiva von Expert:innen als inadäquat bewertet. Hauptursache waren Dosierungsfehler in 26,2% aller Fälle, sowie fehlende Deeskalationen (7,6%), primäre Therapien mit einem Carbapenem (6,3%) und Double coverage von Antiinfektiva (6,3%). Signifikante Einflussfaktoren für eine inadäquate Therapie waren die Anzahl der Antiinfektiva, das Krankheitsbild Fieber ohne Fokus bei Granulozytopenie, sowie AMS-Initiativen in den pädiatrischen Zentren. Ein Unterschied bei den Bewertungen zwischen den Zentren bzw. Universitäts- und Nicht-Universitätskliniken konnte nicht festgestellt werden.

Die Anzahl und die Teilnahme von universitären und nicht-universitären Zentren ermöglicht eine Übertragung der Ergebnisse auf in Deutschland angesiedelte Zentren für pädiatrische Onkologie und Hämatologie.

5.1 Mikrobiologische Infektionen und Resistenzen

Wie bereits in anderen Studien zuvor gezeigt werden konnte, wurde nur in einem vergleichsweise kleinen Anteil aller behandelten Infektionen (hier: 15,5%) ein Erreger nachgewiesen (AGYEMAN et al., 2014). Von den hauptsächlich im Blut nachgewiesenen Bakterien waren mehr als 75% Gram-positiv. Die Dominanz von Gram-positiven Bakterien bei pädiatrisch onkologischen Patient:innen wurde in anderen Studien bereits gezeigt (MIKULSKA et al., 2014; SCHÖNING et al., 2022).

Es ist anzumerken, dass die Anzahl an identifizierten Mikroorganismen sehr gering und folglich die Repräsentativität fraglich ist. Vereinzelt zeigen Studien eine Verschiebung bzw. Dominanz der Prävalenz in Richtung Gram-negativer Bakterien. Zajac-Spychala et al. untersuchten in einer 2021 publizierten Studie invasive bakterielle Infektionen in 6000 pädiatrischen Patient:innen mit hämatologischer oder onkologischer Grunderkrankung in Polen. Die meisten in vormalig sterilen Materialien nachgewiesenen Bakterien waren Gram-negativ; es handelte sich v.a. um Enterobakterie.. Lediglich bei Patient:innen mit soliden Tumoren wurden in der Mehrzahl der positiven Kulturen Gram-positive Bakterien festgestellt (ZAJAC-SPYCHALA et al., 2021). Der Anteil von Patient:innen, die bekanntermaßen mit einem MRE besiedelt waren, war in dieser

PPS mit 9,2 % vergleichsweise niedrig (AVERBUCH et al., 2013b; CASTAGNOLA et al., 2021a). Von diesen MRE waren 85% MRGN. Die Besiedlung mit MRE kann sich auf die Erstlinientherapie bei FN auswirken, z.B. wird bei einem mit MRSA besiedelten Kind die Hinzunahme von Vancomycin oder Teicoplanin empfohlen. Bei einem mit MRGN besiedelten Kind kann eine Erstlinientherapie mit Meropenem erforderlich sein, die ansonsten nicht empfohlen wird (SIMON et al., 2016).

5.2 Antiinfektiva

Eine antimikrobielle Therapie erhielten am häufigsten Patient:innen mit der Grunderkrankung AML. Patient:innen mit AML zählen zu der vulnerabelsten Gruppe, Infektionen mit erhöhter Morbidität und Mortalität zu entwickeln. Ursache ist die sehr intensive Chemotherapie, die das Immunsystem, unter anderem infolge einer protrahierten Granulozytopenie (oft 21-28 Tage nach der ersten Induktionstherapie), schwächt (SUNG, JOHNSTON, 2007). Deswegen ist bei AML-Patientinnen die Prävalenz von Antiinfektiva am höchsten.

Wie andere Studien zuvor gezeigt haben, ist insgesamt die Prävalenz von Antiinfektiva in der pädiatrischen Onkologie höher als in anderen pädiatrischen Bereichen. Vergleichbar sind einzig die Prävalenzen auf pädiatrischen Intensivstationen (VERSPORTEN et al., 2013). Ursachen sind unter anderem das vermehrte Auftreten von Immunsuppression unter den Patient:innen, die durch die hämatologische oder onkologische Grunderkrankungen und die Therapie induziert sind (LEHRNBECHER et al., 2019; LEHRNBECHER, SUNG, 2014; ZAJAC-SPYCHALA et al., 2021). Das erhöhte Risiko für Infektionen zeigt sich in der PPS anhand der hohen Anzahl an Patient:innen mit Granulozytopenien und hohem Risiko für eine invasive Pilzinfektion.

Die Prävalenz von Antiinfektiva, die in der Studie bei 48% lag, ist niedriger als in vergleichbaren Studien, wie beispielsweise der ARPEC-Studie. Dies könnte im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie stehen, die zu dem Zeitpunkt der PPS Schutzmaßnahmen vor Infektionen wie beispielsweise soziale Isolation als auch das Tragen von Masken initiierte. Diese Schutzmaßnahmen bewirkten eine Reduktion von fieberhaften Infektionen (HATOOUN et al., 2020; NASCIMENTO et al., 2020). Folglich könnte dies zu einer Reduktion des Einsatzes von Antiinfektiva geführt haben. Unentdeckte SARS-CoV-2 Infektionen gab es mit hoher Wahrscheinlichkeit keine, weil in allen Zentren ein PCR-basiertes Aufnahmescreening aller Patient:innen etabliert war. Eine weitere, mögliche Ursache für die niedrigere Prävalenz von Antiinfektiva ist eine Reduktion an unnötigen Antiinfektiva Behandlungen durch die Zunahme an Leitlinien für die Therapie von Infektionskrankheiten und ABS-Initiativen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie.

Im Folgenden wird der Einsatz der häufigsten und klinisch relevantesten Antiinfektiva kritisch diskutiert. Piperacillin-Tazobactam war das am häufigsten verabreichte Antibiotikum. In der Kinderonkologie ist es laut nationaler Leitlinien für die empirische Monotherapie der febrilen Neutropenie vorgesehen (SIMON et al., 2016). Weitere Indikation für die Gabe von Piperacillin-Tazobactam sind laut Fachinformation schwere Pneumonien, komplizierte Harnwegsinfektionen, komplizierte intraabdominelle Infektion und komplizierte Infektionen der Haut- und Weichteile (PUREN, 2018). Vor allem der Einsatz in der empirischen Monotherapie der febrilen Neutropenie erklärt die hohe Prävalenz in der Kinderonkologie. In der PPS waren 13,8% der Breitspektrum-Penicillin Verabreichungen, die zum größten Teil aus Piperacillin-Tazobactam bestanden, inadäquat. Eine Studie von Janowski et al. in einem pädiatrischen Krankenhaus zeigte, dass die Indikation für die Piperacillin-Tazobactam in 93% adäquat, jedoch die Fortführung nach 72 Stunden in 25,6% inadäquat ist (JANOWSKI et al., 2015). Der leitlinienkonforme Einsatz von Piperacillin-Tazobactam sah eine Dosierung mit 240-300mg/kg/Tag (Piperacillin-Anteil) in 3-4 Einzelgaben vor (SIMON et al., 2018b).

Das zweithäufigste verabreichte Antibiotikum war Meropenem, das einzige in dieser PPE angewandte Carbapenem. Dessen Verabreichung wird im weiteren Verlauf der Diskussion thematisiert.

Die dritt- und vierthäufigsten Antibiotika Teicoplanin und Vancomycin zählen zu der Gruppe der Glykopeptide. Die Expert:innen bewerteten mehr als 40% der verabreichten Glykopeptide als inadäquat. In den Leitlinien für febrile Neutropenie werden Glykopeptide für die initiale Kombinationstherapie bei Leukämie Patient:innen mit hoch dosierter Cytarabin-Therapie und in Kombination mit Piperacillin-Tazobactam bei Patient:innen empfohlen, die bekanntermaßen mit MRSA kolonisiert sind. Des Weiteren wird der kalkulierte Einsatz von Glykopeptiden bei ausgedehnten Haut- und Weichteilinfektionen empfohlen (SIMON et al., 2016). Der Einsatz von Glykopeptiden erfordert ein TDM. Zu hohe Talspiegel erhöhen das Risiko nephro- und ototoxischer unerwünschter Wirkungen, zu niedrige Talspiegel wirken sich ungünstig auf die Pharmakodynamik des Antibiotikums aus und begünstigen die Selektion resistenter grampositiver Erreger (MARSOT et al., 2012). Breit etabliert und unkompliziert verfügbar war zum Zeitpunkt der PPE das Vancomycin-TDM. In mehr als 15% aller Vancomycin Verabreichungen wurden keine Talspiegel bestimmt. Möglicherweise ist nicht ausreichend bekannt, dass nicht nur die Toxizität, sondern auch die adäquate Dosierung vom Talspiegel abhängen (STRENGER et al., 2013; ZHAO et al., 2014).

Aminoglykoside machten lediglich 10,1% der verschriebenen Antibiotika aus, dies ist bis zu 10% geringer als in vergleichbaren, älteren Studien (VERSPORTEN et al., 2016). Möglicherweise haben die nationalen Leitlinien, die sich gegen eine unkritische Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden bei allen Patient:innen mit FN positioniert haben, einen günstigen Einfluss auf einen gezielteren Einsatz. Die Studie zeigte jedoch, dass mehr als die Hälfte der

Verabreichungen von Aminoglykosiden inadäquat ist. Aminoglykoside haben viele Nebenwirkungen und sollten nicht in der Initialen Therapie eingesetzt werden. Eine Metaanalyse von Robinson et al. zeigte, dass eine empirische Kombinationstherapie mit einem Aminoglykosid einer Monotherapie nicht überlegen ist (ROBINSON et al., 2016). Ebendies wurde in den nationalen Leitlinien für das Management der febrilen Neutropenie übernommen (LEHRNBECHER et al., 2018; SIMON et al., 2016). Eine Studie aus dem FN Register der australischen Kinderonkologien zeigt negative Effekte des Einsatzes von Aminoglykosiden und eine schlechte Adhärenz zu den nationalen Empfehlungen (MCMULLAN et al., 2020).

Die Prävalenz von Antimykotika, vor allen von antimykotischen Prophylaxen (63,5%), war im Vergleich zu anderen pädiatrischen Bereichen besonders hoch. Die häufig vorkommende Immunsuppression der Patient:innen ist eine der Hauptursachen für die hohe Prävalenz von Antimykotika. Ein hohes Risiko für eine invasive Pilzinfektion hatten zum Zeitpunkt der Studie 33,1% (n=47) aller teilnehmenden Patient:innen, 41,5% (n=59) der Patient:innen erhielten ein Antimykotikum. Folglich wurden 8,4% der Patient:innen Antimykotika trotz fehlendem Risiko für eine Pilzinfektion verabreicht. Dies bestätigt die Bewertung der Expert:innen, welche in fast 6% aller inadäquaten Therapien die Ursache in einer nicht erforderlichen antimykotischen Prophylaxe sieht. Liposomales Amphotericin B, welches hauptsächlich prophylaktisch indiziert war, wurde in einem von vier Fällen als inadäquat bewertet. Vergleichbare Ergebnisse zeigten Ferreras-Antolin et al. in einer 2022 publizierten Studie. Es wurden mehr Antimykotika verschrieben als Patient:innen mit hohem Risiko für eine Pilzinfektion an der Studie teilnahmen. Liposomales Amphotericin B war das am meisten verwendete Antimykotikum (FERRERAS-ANTOLÍN et al., 2022). Viele Studien zeigen, dass nur Patient:innen mit einem hohen Risiko für eine invasive Pilzinfektion von einer antimykotischen Prophylaxe profitieren (GROLL et al., 2014). Es ist jedoch zu beachten, dass die diagnostischen Möglichkeiten, um eine Pilzinfektion zu identifizieren, bei Kindern und Jugendlichen stark limitiert sind und eine invasive Pilzinfektion mit einem hohen Mortalitätsrisiko einhergeht (BOCHENNEK et al., 2020; FERRERAS-ANTOLÍN et al., 2022; FISHER et al., 2018; GROLL et al., 2013). Auch die lokale Epidemiologie bedarf der Beachtung (z.B. nahe an der Kinderonkologie gelegene Abriss- oder Bauarbeiten mit massiver Freisetzung von Pilzsporen). Damit die antimykotische Prophylaxe und Therapie optimiert werden kann sind weitere Studien über diagnostische Methoden und relevante Risikofaktoren für invasive Pilzinfektionen sinnvoll.

5.3 Qualitative Bewertung der antimikrobiellen Therapien

Das Expert:innen in einem Panel bestehend aus 3 Expert:innen reproduzierbare Entscheidungen treffen, zeigten Van Houten et al. in einer 2019 publizierten Studie (VAN HOUTEN et al., 2019). Der modifizierte Panel-Prozess in unserer Studie lieferte vergleichbare Daten: Die Anzahl an

nicht zu beurteilenden Therapien sank von den individuellen Bewertungen auf der Basis von internen Leitlinien über die Bewertungen im Panel auf der Basis von internen Leitlinien bis zu nationalen Leitlinien. Folglich unterstützen Panel-Prozesse die Entscheidungsfindung in unserer Studie in Bezug auf die qualitativen Bewertungen von antimikrobiellen Behandlungen und Substanzen. Panel-Prozesse werden in Form von ABS-Initiativen bereits in den klinischen Alltag eines pädiatrischen Hämatolog:in und Onkolog:in integriert. Der Nutzen und die Wichtigkeit von ABS-Initiativen können durch diese Studie, wie auch andere Studien zuvor gezeigt haben, bestätigt werden (WEISS, SIMON, 2016).

Die Bewertungen der Expert:innen im Panel zeigte eine Diskrepanz zwischen der Anzahl an inadäquaten Therapien auf der Basis von internen SOPs und nationalen Leitlinien. Die Anzahl an inadäquaten Therapien war im Expert:innenpanel um 13,1% höher, wenn die Fälle auf Basis der nationalen Leitlinien bewertet wurde. Folglich unterscheiden sich interne SOPs und nationale Leitlinien für das Management der febrilen Neutropenie in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. Tatsächlich ist ein erheblicher Anteil der lokalen SOPs in dieser Studie aus der Perspektive der nationalen AWMF-Leitlinie unvollständig, fehlerhaft und nicht ABS konform (SPIELBERGER et al., 2023). Nationale Leitlinien müssen nicht von den jeweiligen Zentren übernommen werden. Sie orientieren sich an der aktuellen Studienlage und geben Empfehlungen für das klinische Handeln. Es gibt vier verschiedene Leitlinienqualitäten: S1, S2k, S2e, S3. Diese unterscheiden sich in der Art der Recherche, der Literatur, dem Gremium und dem Prozess der Konsensfindung. Die in der Studie referenzierte AWMF-Leitlinie (Registernummer 048/015) ist eine S2k Leitlinie, die durch eine strukturierte Konsensfindung in einem repräsentativen Gremium entstanden ist (SIMON et al., 2016). Es kann vermutet werden, dass Patient:innen ein besseres Outcome haben, wenn interne SOPs sich stärker an nationalen Leitlinien orientieren. Abweichungen können beispielsweise aufgrund von lokalen Antibiotika-Resistenzprofilen der relevanten Erreger erforderlich sein. Dies wurde in unserer Studie nicht erhoben und kann zu einer irrtümlich hohen Anzahl an inadäquaten Therapien führen. Allerdings ist aus vorausgegangenen Untersuchungen in GPOH Zentren bereits bekannt, dass Bakteriämien durch MRE bislang eher selten vorkommen (Anteil unter 5%) (AMMANN et al., 2015; SIMON et al., 2008).

Die Prävalenz von inadäquaten Therapien lag in der Studie zwischen 33,8% und 47,8%, abhängig davon, ob die Bewertungsgrundlage die interne SOP oder die nationale Leitlinie war. In anderen Studien lag die Prävalenz von inadäquaten Antibiotikatherapien zwischen 20-30% (GHARBI et al., 2016; MCMULLAN et al., 2019; YEHUALAW et al., 2021). Die höhere Prävalenz könnte durch kompliziertere Krankheitsverläufe in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie sowie durch die Bewertung von einem externen, unabhängigen Expert:innenpanel erklärt werden.

Die häufigste Ursache für inadäquate Therapien laut Expert:innen waren Dosierungsfehler. Eine 2020 von Tribble et al. publizierte multizentrische Punktprävalenzstudie aus den USA bewertete Antibiotika Gaben in der Pädiatrie qualitativ durch den hausinternen ABS-beauftragten Arzt. Die suboptimalen Antibiotika Verordnungen wurden in inadäquat und Modifizierung erforderlich unterteilt. Zur genaueren Einordnung der Ursache wurde eine Liste mit 4 bzw. 18 vorgefertigten Gründen genutzt. In der Studie waren Bug-Drug-Mismatch (27,7%), gefolgt von perioperativer Prophylaxe > 24h (17,7%) die häufigsten Ursachen für eine inadäquate Therapie. Die häufigste Modifikation bei suboptimalen Antibiotikagaben war das fehlende Absetzen des Antibiotikums in 44,7%, gefolgt von fehlender Antibiotikadeeskalation in 19,7%. Dosierungsfehler waren lediglich in 12,0% der Grund für eine notwendige Modifizierung (TRIBBLE et al., 2020). Dosierungsfehler, sowohl Überdosierung als auch Unterdosierung, haben negative Konsequenzen: Niedrigere Dosierungen können die Wirkung abschwächen, höhere Dosierungen können durch eine erhöhte Toxizität das Outcome der Patient:innen verschlechtern und die Entwicklung von Antibiotika Resistenzen verstärken (ASÍN-PRÍETO et al., 2015). Eine mögliche Erklärung für die hohe Anzahl an Dosierungsfehlern in unserer Studie könnte sein, dass in Europa im Vergleich zu den USA seltener Software zur Berechnung der optimalen Dosierung zur Verfügung steht. Ebenso spielen im klinischen Alltag in den USA Infectious Disease Pharmazeuten eine bedeutendere Rolle als in Deutschland.

Fehlende Deeskalation, ebenso wie vorzeitige und verspätete Eskalation, waren weitere Gründe für inadäquate Therapien. Reinecke et al. veröffentlichte im Jahr 2021 eine Studie über die Deeskalation von antibiotischen Therapien bei BSI und febriler Neutropenie bei Kindern mit Leukämie. Die Studie zeigte, dass eine Deeskalation bei Erregernachweis im Blut das Outcome der Patient:innen nicht verschlechtert. Eine mögliche Verzerrung des Ergebnisses kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, da weitere Faktoren wie die zugrundeliegende Erkrankung, die Dauer und Intensität der Granulozytopenie oder der Fieberverlauf der Patient:innen die Entscheidung für eine Deeskalation beeinflusst haben könnten (REINECKE et al., 2019). Weitere Studien sind notwendig, um einen Leitfaden für die sichere Deeskalation von antimikrobiellen Therapien bei kideronkologischen Patient:innen zu erstellen.

Double coverage als Grund für inadäquate Therapien ist durch fehlendes Wissen über antimikrobielle Substanzen zu erklären. Hier können sowohl AMS-Initiativen als auch Leitlinien eingreifen, um das Vorkommen dieses Fehlers in der antimikrobiellen Therapie zu reduzieren.

Ein ebenso häufig genanntes Gebiet der inadäquaten Therapien war der Einsatz von Meropenem, der in mehr als der Hälfte als inadäquat bewertet wurde. Der 4-mal höhere Carbapenem-Anteil an allen Antibiotika-Gaben verglichen mit anderen pädiatrischen Bereichen kann durch erhöhte Prävalenzen von schweren Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie erklärt werden (AMADEO et al., 2010; VERSPORTEN et al., 2016). Tatsächlich kommt Meropenem in der Eskalationstherapie der FN bei anhaltend fiebernden Kindern und

Jugendlichen mit fortbestehender Granulozytopenie empirisch zum Einsatz. In einer aktuellen monozentrischen Studie erhielt jeder oder jede 5. Patient:in mindestens einmal im Verlauf der Chemotherapie Meropenem (OCKFEN et al., 2021). Eine andere Ursache könnten lokale Antibiotika-Resistenzen sein, dagegen spricht jedoch der insgesamt geringe Anteil von mit MRGN besiedelten Patient:innen. Das Einsparen bzw. der restriktivere Einsatz von Meropenem sollte ein ABS-Ziel in der Kinderonkologie werden. Allerdings ist als Alternative zum extrem breit wirksamen Meropenem in der Eskalationstherapie der FN fast immer eine Kombinationstherapie erforderlich (z.B. mit Cefepim und Fosfomycin oder Aztreonam).

Kombinationstherapien waren häufig die Ursache einer inadäquaten Therapie. Ein hoher Anteil der Therapieregime in der PPS waren Kombinationstherapien (53,2%), Tripletherapien wurden in 14,93% verwendet. Studien zeigen, dass Monotherapien die Nebenwirkungen von Therapien reduzieren können, ohne das Outcome für Patient:innen zu verschlechtern (ASÍN-PRIETO et al., 2015). Die deutschen Leitlinien für das Management der febrilen Neutropenie empfehlen ebenfalls für die empirische Therapie in den meisten Fällen zunächst Monotherapien (SIMON et al., 2016).

Perioperative Antibiotikaprophylaxen wurden von den Expert:innen in 75% (n=6) aller perioperativen Antibiotikaprophylaxen als inadäquat gewertet. In 50% (n=3) war die Ursache eine Dauer von über 24 Stunden. In den anderen 50% war die falsche Substanz die Ursache für eine fehlerhafte Prophylaxe. Eine zu lange perioperative Prophylaxe führt zur Bildung von Resistenzen, erhöht die Toxizität und die Kosten. Wird eine falsche Substanz genutzt, so kann dies ebenfalls zu den oben genannten Aspekten führen, als auch das Outcome der Patient:innen verschlechtern (CIOFI DEGLI ATTI et al., 2015). Eine 2017 durchgeführte Studie von Weiss et al. in der pädiatrischen Neurochirurgie zeigte, dass ein Großteil der perioperativen Prophylaxen inadäquat verabreicht wurde. Ein Grund für eine inadäquate Prophylaxe war eine Verabreichung der antibiotischen Prophylaxe für mehr als 24 Stunden (WEISS et al., 2017). Hufnagel et al. haben die Bedeutung einer besonders häufig zu lang verabreichten perioperativen Prophylaxe auch in anderen PPEs hervorgehoben (HUFNAGEL et al., 2019).

In der multinominalen Analyse konnten zwei Einflussfaktoren, ein positiv und ein negativ korrelierender, für eine adäquate antimikrobielle Behandlung gezeigt werden.

Je mehr antimikrobielle Substanzen ein:e Patient:in erhält, desto weniger wahrscheinlich ist, dass es sich um eine adäquate Therapie handelt. Dieser Faktor ist auch unter dem Begriff „nicht indizierte Kombinationstherapie“ in den meistgenannten Gründen für inadäquaten Therapien wiederzufinden. In den aktuellen Leitlinien der Diagnostik und Therapie der febrilen Neutropenie sind Kombinationstherapien nur in besonderen Fällen indiziert (SIMON et al., 2016). Komplizierte Infektionen bzw. Krankheitsgeschichten sind meist die Ursache für den Einsatz von mehreren antimikrobiellen Substanzen. Die Ursache des Gebrauchs von Kombinationstherapien ist die diagnostische Unsicherheit bei fehlendem Erregernachweis und das Anliegen, ein möglichst

breites Wirkspektrum mit synergistisch wirksamen Antibiotika „abzudecken“. Dieses „Abdecken“ symbolisiert, dass Antibiotika zum Teil auch „drugs of fear“ sind (verordnet „nur zur Sicherheit“ aus Angst vor verpassten schweren Komplikationen). Die Angst vor den Konsequenzen einer Untertherapie ist der berechtigten Sorge wegen der ungünstigen Folgen einer Übertherapie überlegen. Dass interne SOPs zu einer Reduktion von Kombinationstherapien führen, zeigten u.a. Wattier et al. in einer 2017 publizierten Studie. 18 Monate nach der Erneuerung der internen SOP für die FN sank der Gebrauch von Tobramycin um 97%. Der zusätzliche Einsatz von einer AMS-Initiative verringerte 12 Monate später den Gebrauch von Ciprofloxacin um 96% (WATTIER et al., 2017).

Das Krankheitsbild Fieber ohne Fokus während der Granulozytopenie ist der positive Einflussfaktor für eine adäquate antimikrobielle Therapie. Patient:innen mit dem Krankheitsbild haben eine höhere Wahrscheinlichkeit eine adäquate antimikrobielle Therapie zu erhalten. Dieser Zusammenhang ist vermutlich auf das vermehrte Vorkommen von nationalen und internationalen Leitlinien für die Behandlung der FN zurückzuführen (LEHRNBECHER et al., 2018; SIMON et al., 2016). Für andere Krankheitsbilder, beispielsweise Fieber ohne Fokus bei kideronkologischen Patient:innen ohne Granulozytopenie, gibt es bislang keine Empfehlung der Fachgesellschaften. Die antimikrobielle Therapie muss individuell für jede:n Patient:in erstellt werden, eine evidenzbasierte Therapie ist aufgrund fehlender prospektiv randomisierter Studien kaum möglich. Folglich ist eine inadäquate antimikrobielle Therapie wahrscheinlicher, wenn Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Krankheitsbildes fehlen. Hier sollten in Zukunft von Seiten der Fachgesellschaften wichtige Lücken Schritt für Schritt geschlossen werden.

5.4 Antibiotic Stewardship Initiativen

Mehr als zwei Drittel aller teilnehmenden Zentren verfügen über Antibiotic Stewardship Initiativen. Existiert keine ABS-Initiative so besitzen die Zentren in den meisten Fällen die Möglichkeit Expert:innen aus dem Bereich der klinischen Infektiologie zu kontaktieren. In Zeiten des Anstiegs von multiresistenten Erregern ist jenes eine positive Entwicklung.

In der Studie konnte gezeigt werden, dass ABS-Initiativen sich positiv auf die Anzahl adäquater Therapien auswirken. Die Anzahl an inadäquaten Fällen war in einer multinominalen Analyse bei Zentren mit einer etablierten ABS-Initiative signifikant geringer.

Eine Sensitivitätsanalyse ergab jedoch eine abgeschwächt erklärende Rolle der ABS-Initiativen bei Berücksichtigung von Clustereffekten auf Zentrumsbene. Folglich sind die Beobachtungen innerhalb der Zentren nicht unabhängig.

Es kann diskutiert werden, ob der Benefit von ABS-Initiativen ausgeprägter wäre, wenn die Inanspruchnahme der ABS-Initiativen nicht nur konsiliarisch (50% der Fälle), sondern

regelmäßig (proaktiv, zum Beispiel durch ein prospektives Audit und Feedback) im Rahmen von ABS Visiten auf der Station stattfinden würde. Dieser Zusammenhang wurde in der Studie nicht untersucht. Dies setzt jedoch eine entsprechende personelle und strukturell-organisatorische Ausstattung auf Seiten der ABS Teams vor Ort voraus, die bislang in vielen Kinderkliniken noch nicht existiert (ABELE-HORN et al., 2020).

Insgesamt ist dennoch der positive Effekt von AMS-Initiativen auf die antimikrobielle Therapie nicht zu widerlegen. Insbesondere in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie, wo komplizierte Infektionen bei hochgradig immunsupprimierten Patient:innen an der Tagesordnung sind, haben AMS-Initiativen eine besondere Relevanz.

5.5 Unterschiede zwischen Universitätskliniken und Nicht-Universitätskliniken

Im Folgenden werden Unterschiede zwischen Universitätsklinik und Nicht-Universitätsklinik thematisiert.

Trotz fehlendem signifikanten Unterschied in der maximalen Bettenkapazität zwischen Uniklinik und Nicht-Universitätsklinik ist die Anzahl an hospitalisierten Patient:innen in Universitätskliniken signifikant erhöht. Dies könnte unterschiedliche Ursachen haben: ein möglicher Erklärungsansatz wäre ein verstärkter Personalmangel an manchen teilnehmenden Zentren, welcher zu einer geringeren maximalen Auslastung der Zentren führt. Der Personalmangel könnte zusätzlich durch die SARS-CoV-2-Pandemie verstärkt worden sein. Ebenso wahrscheinlich ist jedoch ein rein zufälliger Unterschied, da eine PPS die Auslastung nur zu einem Zeitpunkt widerspiegelt und Schwankungen in der Auslastung der Zentren nicht registriert werden können. Die Auswahl des Zeitpunktes der PPS war den teilnehmenden Zentren freigestellt. Den Zentren wurde empfohlen, einen Wochentag mit gewöhnlicher Auslastung zu wählen.

Die signifikant höhere Anzahl der Patient:innen mit Antiinfektiva an Universitätskliniken spiegelt sich in der signifikant erhöhten Prävalenzrate der Patient:innen mit Antiinfektiva an Universitätskliniken wider. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass in universitären Zentren kompliziertere Fälle behandelt werden und folglich häufiger die Notwendigkeit von Antiinfektiva besteht. In den erhobenen Informationen über die Patient:innen mit Antiinfektiva finden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Ebenso konnten keine anderen Studien mit vergleichbaren Ergebnissen gefunden werden. Relevant ist in diesem Kontext, dass trotz höherer Prävalenzrate der Patient:innen mit Antiinfektiva an Universitätskliniken, kein signifikant höherer Anteil an inadäquaten Therapien festgestellt werden konnte.

Im Vergleich der Bewertungen zwischen Universitätskliniken und Nicht-Universitätskliniken konnten keine signifikanten Unterschiede in der Qualität der antimikrobiellen Behandlungen

festgestellt werden. Aufgrund von mehr Ressourcen, finanziell sowie personell, hätte vermutet werden können, dass die Anzahl an adäquaten Behandlungen an Universitätskliniken höher wäre. Studien, die die Qualität der antimikrobiellen Behandlung an Universitäts- und Nicht-Universitätskliniken vergleichen, konnten während der Literaturrecherche nicht gefunden werden. Erfreulich ist somit das Ergebnis für Nicht-Universitätskliniken, die in Bezug auf die antimikrobielle Behandlung Universitätskliniken nicht unterlegen sind. Dennoch bleibt sowohl in Nicht-Universitätskliniken als auch Universitätskliniken viel Raum für Verbesserung der antimikrobiellen Behandlungen.

5.6 Stärken und Schwächen der Studie

Grundlage der Studie waren die von den Studienleiter:innen entworfenen Datenbögen bezüglich Zentrums-, Patient:innen- und Antiinfektiva Eigenschaften. Zusätzlich wurde die Idee eines Expert:innenpanels zur qualitativen Bewertung von Therapiekonzepten aus vorherigen Studien übernommen und modifiziert (BLINOVA et al., 2013; VAN HOUTEN et al., 2019). Das innovative Potential dieser Studie wird unter anderem deutlich, weil neben der Kerngruppe (Katharina Reifenrath, Cihan Papan, Marjkus Hufnagel, Benedikt Spielberger, Arne Simon) 11 weitere Kinderonkologinnen und pädiatrische Infektiolog:innen bereit waren, an dem doch sehr komplexen und zeitaufwendigen Panelprozess mitzuwirken. Wenn solche Konzepte verstetigt werden sollen, braucht es hierfür einen Etat für die Kompensation der Expert:innen (in dieser Studie gefördert durch einen Forschungsförderpreis der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, die Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene und eine Forschungsspende der Sparkasse Sarbrücken).

Eine Limitation der Studie ist die begrenzt verfügbare Information über Zentrums-, Patient:innen- und Antiinfektiva Daten. Beispielsweise wurden lokale Erreger- und Resistenzstatistiken nicht erfragt. Anhand von Resistenzstatistiken könnten Abweichungen in der Auswahl der Antiinfektiva von nationalen Leitlinien erfasst werden. Ebenso nicht erfasst wurden Patient:innen ohne Therapien, sodass mögliche Untertherapien nicht erkannt und bewertet werden konnten.

Bei der Erstellung der Datenbögen wurde versucht möglichst umfangreiche Informationen über die Patient:innen sowie die zum Zeitpunkt der PPS verabreichten Antiinfektiva festzuhalten. Im Verlauf des Panelprozesses hat sich gezeigt, dass für die Bewertung von komplexen Therapiekonzepten detaillierte Informationen über die Krankengeschichte der Patient:innen sehr relevant sind. Einige Informationen wurden in der Case Report Form dieser Studie nicht erfasst. Die individuellen Krankengeschichten detailliert zu erfassen, ist eine schwierige Herausforderung, da die Zeit der Zentren für die Datenerfassung, als auch die Zeit der Expert:innen für die Bewertung begrenzt ist. In einigen Fällen wäre sicher eine Rücksprache mit

den behandelnden Ärzt:innen, wie sie bei einem ABS Konsil vor Ort erfolgen kann, hilfreich gewesen. In einem multizentrischen Setting ist das jedoch zu aufwendig.

Aus obigem ergeben sich ebenso Limitationen des modifizierten Expert:innenpanels. Die sachgemäße Bewertung von Therapiekonzepten bei komplizierten Krankheitsverläufen, beispielsweise mit vielen konsekutiven Umstellungen der Antiinfektiva, können auch drei Expert:innen nicht leisten. Dies führt unweigerlich zu einem gewissen Anteil nicht beurteilbarer Fälle.

Eine weitere Limitation der Studie waren die Einschlusskriterien: Nur Zentren mit einer existierenden Leitlinie für das Management der febrilen Neutropenie konnten teilnehmen. Es muss jedoch angemerkt werden, dass uns kein Zentrum bekannt war, welches infolgedessen nicht teilnehmen konnte. Dennoch könnte dies eine Verzerrung in der Auswertung hervorrufen.

Die Studie besitzt einige erwähnenswerte Stärken: Die Vielzahl der Zentren, die an der Studie teilnehmen, ermöglichen eine Übertragung der Ergebnisse auf Deutschland.

Die Bewertung der gesamten Behandlung und einzelnen antimikrobiellen Substanzen der Patient:innen individuell durch die Expert:innen und im Panelprozess führt, wie in vorherigen Studien gezeigt, zu reproduzierbaren Ergebnissen. Einer möglichen Verzerrung in der Bewertung wurde durch Pseudonymisierung der Daten und der Auswahl von externen, unabhängige Expert:innen vorgebeugt.

Die Bewertung anhand von internen und nationalen Leitlinien ermöglichte es, Unterschiede zwischen den Leitlinien aufzudecken und Zentren über mögliche Verbesserungen dieser zu informieren. Daraus resultiert eine Verbesserung der Qualität der Therapiekonzepte für Patient:innen.

5.7 Ausblick

Die Punktprävalenzstudie mit einem modifizierten Panelprozess bestehend aus externen Expert:innen ist eine der ersten Studien, die den Verbrauch von antimikrobiellen Substanzen in der Kinderonkologie qualitativ bewertet. Die Studie ermöglicht den teilnehmenden Zentren, die Qualität ihrer antimikrobiellen Verschreibungen zu optimieren. Ebenso könnte die Studie weitere Zentren motivieren, ihre antimikrobiellen Verschreibungspraxis zu kontrollieren und optimieren. AMS-Initiativen können mittels der oben diskutierten Faktoren für inadäquate Behandlung gezielt antimikrobielle Behandlungen verbessern. Die Studie zeigt die Relevanz von AMS-Initiativen für adäquate antimikrobielle Therapien und kann motivieren AMS-Initiativen in Zentren auf- und auszubauen. Die Neuauflage der nationalen Leitlinie für febrile Neutropenie wird voraussichtlich Ende 2023 publiziert und berücksichtigt stärker Aspekte des Antibiotic Stewardship in der

Kinderonkologie. Sie folgt damit auch einem gemeinsamen Vorschlag der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) und der Kommission Antibiotika Resistenz und Therapie (ART) beim Robert Koch Institut, Berlin (2021).

Eine regelmäßige Teilnahme an PPS (zum Beispiel halbjährlich oder zumindest einmal pro Jahr) könnte die Behandlungsteams vor Ort dabei unterstützen, inadäquate Behandlungen zu verbessern. Die Adhärenz interner SOPs zur nationalen Leitlinie führt ebenfalls zu einer Verbesserung der antimikrobiellen Behandlungen. Dies sollte ein Anreiz sein, um auf dem Gebiet der Kinderonkologie zusätzliche infektiologische Leitlinien einzuführen. Studien mit einer Qualitätsprüfung der internen Leitlinien könnten einen positiven Einfluss auf die Qualität von Diagnostik, Therapie und Outcome von Patient:innen haben, unabhängig vom kideronkologischen Fachbereich. Dies führt hoffentlich in Zukunft zu einer Verbesserung der Qualität der antimikrobiellen Behandlung für Patient:innen.

6 Literaturverzeichnis

1. (2021) Anforderungen an die Infektionsprävention bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 64:232-264
2. Abele-Horn M, de With K, Seifert J, Eckmanns T, Schmidt N, Fellhauer M, Häcker G, Kern W, Liese JG, Walger P, Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V, Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e. V, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V, Kommission Antiinfektiva RuTbRK-I, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V, Robert Koch-Institut GdKART (2020) Strukturelle und personelle Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivverordnung in Krankenhäusern. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 63:749-760
3. Af Sandeberg M, Johansson E, Wettergren L, Björk O, Hertting O, Nilsson A (2017) Antibiotic use during infectious episodes in the first 6 months of anticancer treatment-A Swedish cohort study of children aged 7-16 years. *Pediatr Blood Cancer* 64
4. Agyeman P, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, Kronenberg A, Frei R, Escobar H, Kühne T, Beck-Popovic M, Bodmer N, Ammann RA (2014) A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss Pediatric Oncology Group 2003 fever and neutropenia study. *Pediatr Infect Dis J* 33:e219-225
5. Aktürk H, Sütçü M, Somer A, Karaman S, Acar M, Ünüvar A, Anak S, Karakaş Z, Özdemir A, Sarsar K, Aydın D, Salman N (2016) Results of Four-Year Rectal Vancomycin-Resistant Enterococci Surveillance in a Pediatric Hematology-Oncology Ward: From Colonization to Infection. *Turk J Haematol* 33:244-247
6. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Bartlett AH, Petty LA, Schwartz T, Pisano J (2020a) Association Between Depth of Neutropenia and Clinical Outcomes in Febrile Pediatric Cancer and/or Patients Undergoing Hematopoietic Stem-cell Transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 39:628-633
7. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH (2020b) Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 42:e445-e451

8. Alexander S, Pole JD, Gibson P, Lee M, Hesser T, Chi SN, Dvorak CC, Fisher B, Hasle H, Kanerva J, Möricke A, Phillips B, Raetz E, Rodriguez-Galindo C, Samarasinghe S, Schmiegelow K, Tissing W, Lehrnbecher T, Sung L (2015) Classification of treatment-related mortality in children with cancer: a systematic assessment. *The Lancet Oncology* 16:e604-e610
9. Allaway Z, Phillips RS, Thursky KA, Haeusler GM (2019) Nonneutropenic fever in children with cancer: A scoping review of management and outcome. *Pediatr Blood Cancer* 66:e27634
10. Amadeo B, Zarb P, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Rogues A-M, Davey P, Goossens H, Group obotEIHCS (2010) European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65:2247-2252
11. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, Bode U, Wawer A, Schrauder A, Cario G, Laengler A, Graf N, Furtwängler R, Simon A (2015) Bloodstream infection in paediatric cancer centres--leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr* 174:675-686
12. Apiwattankul N, Flynn PM, Hayden RT, Adderson EE (2015) Infections Caused by Rapidly Growing Mycobacteria spp in Children and Adolescents With Cancer. *J Pediatric Infect Dis Soc* 4:104-113
13. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A (2015) Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 21:319-329
14. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, Gysens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M (2013a) Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica* 98:1836-1847
15. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gysens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M (2013b) European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing

resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 98:1826-1835

16. Averbuch D, Avaky C, Harit M, Stepensky P, Fried I, Ben-Ami T, Temper V, Peled Y, Troen H, Masarwa R, Abu Ahmad W, Weintraub M, Revel-Vilk S, Engelhard D (2017) Non-fermentative Gram-negative rods bacteremia in children with cancer: a 14-year single-center experience. *Infection* 45:327-334
17. Azad MB, Moossavi S, Owora A, Sepehri S (2017) Early-Life Antibiotic Exposure, Gut Microbiota Development, and Predisposition to Obesity. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 88:67-79
18. Bada C, Carreazo NY, Chalco JP, Huicho L (2007) Inter-observer agreement in interpreting chest X-rays on children with acute lower respiratory tract infections and concurrent wheezing. *Sao Paulo Med J* 125:150-154
19. Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, Paulus S (2015) Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect* 71 Suppl 1:S27-35
20. Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heining U, Huppertz H-I, Johannes GL, Nadal D, Simon A (2018) *DGPI Handbuch : Infektionen bei Kindern und Jugendlichen, 7., vollständig überarbeitete Auflage* edn (Stuttgart, Georg Thieme Verlag).
21. Blinova E, Lau E, Bitnun A, Cox P, Schwartz S, Atenafu E, Yau Y, Streitenberger L, Parshuram CS, Marshall J, Seto W (2013) Point prevalence survey of antimicrobial utilization in the cardiac and pediatric critical care unit. *Pediatr Crit Care Med* 14:e280-288
22. Bochennek K, Luckowitsch M, Lehrnbecher T (2020) Recent advances and future directions in the management of the immunocompromised host. *Semin Oncol* 47:40-47
23. Bochennek K, Simon A, Laws HJ, Groll AH, Lehrnbecher T (2021a) Fieber während der Granulozytopenie bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 169:443-450
24. Bochennek K, Simon A, Laws HJ, Groll AH, Lehrnbecher T (2021b) [Febrile neutropenia in pediatric and adolescent cancer patients]. *Monatsschr Kinderheilkd* 169:443-450

25. Boztug H, Mühlegger N, Pötschger U, Attarbaschi A, Peters C, Mann G, Dworzak M (2017) Antibiotic prophylaxis with teicoplanin on alternate days reduces rate of viridans sepsis and febrile neutropenia in pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 96:99-106
26. Bradley JS, Faulkner KL, Kaugman KP (1996) Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 15:749-757
27. Bradley JS, Benziger D, Bokesch P, Jacobs R (2014) Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients 3-24 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 33:936-939
28. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, Garrè ML, Moroni C, Conte M, Losurdo G, Scuderi F, Bandettini R, Tomà P, Viscoli C, Haupt R (2007) A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 45:1296-1304
29. Castagnola E, Bagnasco F, Mesini A, Agyeman PKA, Ammann RA, Carlesse F, Santolaya de Pablo ME, Groll AH, Haeusler GM, Lehrnbecher T, Simon A, D'Amico MR, Duong A, Idelevich EA, Luckowitsch M, Meli M, Menna G, Palmert S, Russo G, Sarno M, Solopova G, Tondo A, Traubici Y, Sung L (2021a) Antibiotic Resistant Bloodstream Infections in Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplant: Factors Associated with Development of Resistance, Intensive Care Admission and Mortality. *Antibiotics (Basel)* 10
30. Castagnola E, Bagnasco F, Mesini A, Agyeman PKA, Ammann RA, Carlesse F, Santolaya de Pablo ME, Groll AH, Haeusler GM, Lehrnbecher T, Simon A, D'Amico MR, Duong A, Idelevich EA, Luckowitsch M, Meli M, Menna G, Palmert S, Russo G, Sarno M, Solopova G, Tondo A, Traubici Y, Sung L (2021b) Antibiotic Resistant Bloodstream Infections in Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplant: Factors Associated with Development of Resistance, Intensive Care Admission and Mortality. *Antibiotics* 10:266
31. Chao C, Page JH, Yang SJ, Rodriguez R, Huynh J, Chia VM (2014) History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. *Ann Oncol* 25:1821-1829

32. Ciofi degli Atti M, Spila Alegiani S, Raschetti R, Arace P, Giusti A, Spiazzi R, Raponi M, the ASG (2015) Surgical antibiotic prophylaxis in children: adherence to indication, choice of agent, timing, and duration. *European Journal of Clinical Pharmacology* 71:483-488
33. Cotta MO, Spelman T, Chen C, James RS, Liew D, Thursky KA, Buising KL, Marshall C (2016) Evaluating antimicrobial therapy: How reliable are remote assessors? *Infection, Disease & Health* 21:3-10
34. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S (2017) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2:Cd003543
35. Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A, Dubos F (2016) Risk-stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology-oncology patients: Results of a French nationwide survey. *Pediatr Blood Cancer* 63:2167-2172
36. DiGiorgio MJ, Vinski J, Bertin M, Sun Z, Bena JF, Albert NM (2014) Single-center study of interrater agreement in the identification of central line-associated bloodstream infection. *Am J Infect Control* 42:638-642
37. Duong QA, Pittet LF, Curtis N, Zimmermann P (2022) Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 85:213-300
38. Elgarten CW, Arnold SD, Li Y, Huang YV, Riches ML, Gerber JS, Aplenc R, Saber W, Fisher BT (2018) Hospital-Level Variability in Broad-Spectrum Antibiotic Use for Children With Acute Leukemia Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39:797-805
39. Ergül AB, Gökçek İ, Çelik T, Torun YA (2018) Assessment of inappropriate antibiotic use in pediatric patients: Point-prevalence study. *Turk Pediatri Ars* 53:17-23
40. Ferreras-Antolín L, Irwin A, Atra A, Chapelle F, Drysdale SB, Emonts M, McMaster P, Paulus S, Patel S, Rompola M, Vergnano S, Whittaker E, Warris A (2022) Pediatric Antifungal Prescribing Patterns Identify Significant Opportunities to Rationalize Antifungal Use in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 41:e69-e74

41. Filice GA, Nyman JA, Lexau C, Lees CH, Bockstedt LA, Como-Sabetti K, Leshner LJ, Lynfield R (2010) Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:365-373
42. Fischer JE, Seifarth FG, Baenziger O, Fanconi S, Nadal D (2003) Hindsight judgement on ambiguous episodes of suspected infection in critically ill children: poor consensus amongst experts? *Eur J Pediatr* 162:840-843
43. Fisher BT, Gerber JS, Leckerman KH, Seif AE, Huang YS, Li Y, Harris T, Torp K, Douglas R, Shah A, Walker D, Aplenc R (2013) Variation in hospital antibiotic prescribing practices for children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 54:1633-1639
44. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B, Sung L (2018) Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 7:191-198
45. Fleming A (1945) Penicillin's finder assays its future. *New York Times* 26:21
46. Gerber JS, Kronman MP, Ross RK, Hersh AL, Newland JG, Metjian TA, Zaoutis TE (2013) Identifying targets for antimicrobial stewardship in children's hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:1252-1258
47. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, Riordan A, Lyall H, Patel SV, Bernatoniene J, Versporten A, Heginbotham M, Goossens H, Sharland M (2016) Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* 6:e012675
48. Goff Z, Abbotsford J, Yeoh DK, Bowen AC, Campbell AJ, Foley DA, Ford TJ, Hazelton B, Thu Le H, McLeod C, Ware B, Snelling T, Blyth CC (2022) The Impact of a Multifaceted Tertiary Pediatric Hospital's Antimicrobial Stewardship Service. *Pediatr Infect Dis J* 41:959-966
49. Groll AH, Schrey D, Tragiannidis A, Bochennek K, Lehrnbecher T (2013) Invasive aspergillosis in children and adolescents. *Curr Pharm Des* 19:3545-3568
50. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T (2014) Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive

fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 15:e327-340

51. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Engelhard D, Garcia-Vidal C, Kanerva J, Ritz N, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T (2021) 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol* 22:e254-e269
52. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, Starr M, Shann F, Connell TG, Bryant PA, Donath S, Curtis N (2013) Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients--risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 32:723-726
53. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH (2009) Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 31:623-629
54. Hatoun J, Correa ET, Donahue SMA, Vernacchio L (2020) Social Distancing for COVID-19 and Diagnoses of Other Infectious Diseases in Children. *Pediatrics* 146
55. Hennig S, Staatz CE, Natanek D, Bialkowski S, Consuelo Llanos Paez C, Lawson R, Clark J (2018) Antimicrobial stewardship in paediatric oncology: Impact on optimising gentamicin use in febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 65
56. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Isogai M, Suwa J, Higuchi H, Yuza Y, Shoji T, Ito K (2018) The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 37:164-168
57. Hübner J, von Both U, Tenenbaum T, Weichert S, Liese J, Hufnagel M, Pecar A, Strenger V, Simon A (2019) Antibiotic Stewardship: Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder-und Jugendmedizin. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 167:631-636
58. Huebner J, Rack-Hoch AL, Pecar A, Schmid I, Klein C, Borde JP (2013) [Pilot project of a pediatric antibiotic stewardship initiative at the Hauner children's hospital]. *Klin Padiatr* 225:223-229

59. Huebner J, Von Both U, Tenenbaum T, Weichert S, Liese J, Hufnagel M, Pecar A, Strenger V, Simon A (2019) Antibiotic Stewardship: Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin: Neue AWMF-S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 048/015) unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 167
60. Hufnagel M, Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H (2019) High Rates of Prescribing Antimicrobials for Prophylaxis in Children and Neonates: Results From the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Point Prevalence Survey. *J Pediatric Infect Dis Soc* 8:143-151
61. Hyun DY, Hersh AL, Namtu K, Palazzi DL, Maples HD, Newland JG, Saiman L (2013) Antimicrobial stewardship in pediatrics: how every pediatrician can be a steward. *JAMA Pediatr* 167:859-866
62. Janowski AB, Michaels MG, Martin JM, Green MD (2015) Piperacillin-Tazobactam Usage at a Tertiary Pediatric Hospital: An Antimicrobial Stewardship Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 5:342-345
63. Johnson P (2013) Fever and Neutropenia in the Pediatric Oncology Patient. *Journal of Pediatric Health Care* 27:66-70
64. Karavanaki K, Kossiva L, Sklavou R, Kakleas K, Tsentidis C, Gourgiotis D, Marmarinos A, Sdogou T, Tsofia M, Polychronopoulou S (2021) Infections in Children With Cancer: The Role of the Presence or Absence of Neutropenia. *Pediatr Emerg Care* 37:155-160
65. Kelly MJ, Vivier PM, Panken TM, Schwartz CL (2010) Bacteremia in febrile nonneutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 54:83-87
66. Kismet E, Atay AA, Demirkaya E, Aydin HI, Aydogan H, Koseoglu V, Gokcay E (2005) Two cases of *Ralstonia pickettii* bacteremias in a pediatric oncology unit requiring removal of the Port-A-Caths. *J Pediatr Hematol Oncol* 27:37-38
67. Kreitmeyr K, von Both U, Pecar A, Borde JP, Mikolajczyk R, Huebner J (2017) Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection* 45:493-504
68. Laws HJ, Ammann RA, Lehrnbecher T (2005) Fieber unklarer Genese (FUO) bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen. *Klin Padiatr* 217:9-16

69. Lee AB, Harker-Murray P, Ferrieri P, Schleiss MR, Tolar J (2008) Bacterial meningitis from *Rothia mucilaginosa* in patients with malignancy or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 50:673-676
70. Lehrnbecher T, Sung L (2014) Anti-infective prophylaxis in pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 7:819-830
71. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gaur AH, Tissing WJE, Zaoutis T, Phillips R, Sung L (2017) Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 35:2082-2094
72. Lehrnbecher T, Groll A, Agyeman P, Ammann RA, Attarbaschi A, Behrends U, Berger C, Hamprecht A, Hufnagel M, Laws HJ, Scheler M, Temme C, Vieth S, Simon A (2018) [Recommendations for Diagnostics and Therapy of Children with Cancer Presenting with Fever and Neutropenia - Comparison of Two Current Guidelines]. *Klin Padiatr* 230:115-121
73. Lehrnbecher T, Schöning S, Poyer F, Georg J, Becker A, Gordon K, Attarbaschi A, Groll AH (2019). Incidence and Outcome of Invasive Fungal Diseases in Children With Hematological Malignancies and/or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Results of a Prospective Multicenter Study. In *Frontiers in microbiology*, pp. 681
74. Loeffen EAH, Knops RRG, Boerhof J, Feijen EAM, Merks JHM, Reedijk AMJ, Lieverst JA, Pieters R, Boezen HM, Kremer LCM, Tissing WJE (2019) Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. *European Journal of Cancer* 121:113-122
75. Luthander J, Bennet R, Nilsson A, Eriksson M (2019) Antimicrobial Use in a Swedish Pediatric Hospital: Results From Eight Point-prevalence Surveys Over a 15-Year Period (2003-2017). *Pediatr Infect Dis J* 38:929-933
76. Lyman GH, Abella E, Pettengell R (2014) Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 90:190-199

77. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N (2012) Vancomycin. *Clinical Pharmacokinetics* 51:1-13
78. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA (2010) Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 54:109-115
79. Maxwell RR, Egan-Sherry D, Gill JB, Roth ME (2017) Management of chemotherapy-induced febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A North American survey of pediatric hematology/oncology and pediatric infectious disease physicians. *Pediatr Blood Cancer* 64
80. McMullan BJ, Hall L, James R, Mostaghim M, Jones CA, Konecny P, Blyth CC, Thursky KA, Survey obotNAP (2019) Antibiotic appropriateness and guideline adherence in hospitalized children: results of a nationwide study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 75:738-746
81. McMullan BJ, Haeusler GM, Hall L, Cooley L, Stewardson AJ, Blyth CC, Jones CA, Konecny P, Babl FE, Mechinaud F, Thursky K (2020) Aminoglycoside use in paediatric febrile neutropenia - Outcomes from a nationwide prospective cohort study. *PLoS One* 15:e0238787
82. Meckler G, Lindemulder S (2009) Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 27:525-544
83. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, Akova M (2014) Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *Journal of Infection* 68:321-331
84. Morris AM (2014) Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis* 6:101-112
85. Mueller EL, Sabbatini A, Gebremariam A, Mody R, Sung L, Macy ML (2015) Why pediatric patients with cancer visit the emergency department: United States, 2006-2010. *Pediatr Blood Cancer* 62:490-495
86. Nascimento MS, Baggio DM, Fascina LP, do Prado C (2020) Impact of social isolation due to COVID-19 on the seasonality of pediatric respiratory diseases. *PLoS One* 15:e0243694

87. Nick D, Daniel F, Jennie J, Bradley JL, Samantha ML, Derek MM, Kwadwo M, Samir NP, Kevin LS, Kevin AB (2023) Antimicrobial resistance and mortality following E. coli bacteremia. *eClinicalMedicine* 56:101781
88. Ockfen S, Egle L, Sauter K, Haber M, Becker SL, Wagenpfeil G, Graf N, Simon A (2021) Meropenem Use in Pediatric Oncology - Audit on Indication, Appropriateness and Consumption Comparing Patient Derived and Pharmacy Dispensing Data. *Klin Padiatr* 233:278-285
89. Papan C, Hufnagel M, Simon A (2020). AB Punktprävalenzstudie Pädiatrische Onkologie
90. Papan C, Reifenrath K, Last K, Attarbaschi A, Graf N, Groll AH, Huebner J, Laws H-J, Lehrnbecher T, Liese J, Martin L, Tenenbaum T, Weichert S, Vieth S, von Both U, Hufnagel M, Simon A (2022) Antimicrobial Use in Pediatric Oncology and Hematology: Protocol for a Multicenter Point-Prevalence Study With Qualitative Expert Panel Assessment. *JMIR Res Protoc* 11:e35774
91. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP (2008) Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29:1099-1106
92. Phillips B, Wade R, Westwood M, Riley R, Sutton AJ (2012) Systematic review and meta-analysis of the value of clinical features to exclude radiographic pneumonia in febrile neutropenic episodes in children and young people. *J Paediatr Child Health* 48:641-648
93. PUREN (2018). Fachinformation Piperacillin/Tazobactam
94. Reinecke J, Lowas S, Snowden J, Neemann K (2019) Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in Pediatric Leukemia Patients With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 41:251-255
95. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, 2nd, Foster SD, Abbasi F, Schabowski S, Kampe LM, Ciavarella GG, Supino M, Naples J, Cordell R, Levy SB, Weinstein RA (2009) Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 49:1175-1184
96. Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L (2016) Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and

Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 34:2054-2060

97. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP (2014) Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 14:286
98. Sammons JS, Localio R, Xiao R, Coffin SE, Zaoutis T (2013) Clostridium difficile infection is associated with increased risk of death and prolonged hospitalization in children. *Clin Infect Dis* 57:1-8
99. Scheler M, Lehrnbecher T, Groll AH, Volland R, Laws H-J, Ammann RA, Agyeman P, Attarbaschi A, Lux M, Simon A (2020a) Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection* 48:607-618
100. Scheler M, Lehrnbecher T, Groll AH, Volland R, Laws HJ, Ammann RA, Agyeman P, Attarbaschi A, Lux M, Simon A (2020b) Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection* 48:607-618
101. Schöning S, Barnbrock A, Bochennek K, Gordon K, Groll AH, Lehrnbecher T (2022) Infections during Non-Neutropenic Episodes in Pediatric Cancer Patients—Results from a Prospective Study in Two Major Large European Cancer Centers. *Antibiotics* 11:900
102. Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, Verduin CM, Stuart J, Overdiek H, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh C, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM (2016) Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 16:847-856
103. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel PG, Rutkowski S, Dannenberg C, Körholz D, Laws HJ, Kramer MH (2008) Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis* 8:70

104. Simon A, Müllenborn E, Prelog M, Schenk W, Holzapfel J, Ebinger F, Klabunde-Cherwon A, Faber J, Groll AH, Masjosthusmann K, Dohna-Schwake C, Beutel K, Dirkwinkel E, Lehrnbecher T, Ammann RA, Müller A (2012) Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities--results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:1435-1442
105. Simon A, Agyeman P, Ammann R, Attarbaschi A, Behrends U, Berger C, Groll A, Hamprecht A, Hufnagel M, Laws H (2016) Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation. *AWMF Leitlinie* 48:14
106. Simon A, Mock M, Graf N, von Müller L (2018a) Investigation of *Clostridium difficile* ribotypes in symptomatic patients of a German pediatric oncology center. *Eur J Pediatr* 177:403-408
107. Simon A, von Both U, Hufnagel M, Hübner J (2018b) Antibiotic Stewardship in der Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 166:48-56
108. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL (2015) Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 4:e127-135
109. Spielberger BD, Hufnagel M, Reifenrath K, Simon A, Last K, Papan C (2023) Discrepancies between national and local guidelines for the management of paediatric oncology patients with fever and neutropenia (FN): A need for alignment? *EJC Paediatric Oncology* 2:100030
110. Strenger V, Hofer N, Rödl S, Hönigl M, Raggam R, Seidel MG, Dornbusch HJ, Sperl D, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, Benesch M, Urlesberger B, Urban C (2013) Age- and gender-related differences in teicoplanin levels in paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 68:2318-2323
111. Strzępa A, Lobo FM, Majewska-Szczepanik M, Szczepanik M (2018) Antibiotics and autoimmune and allergy diseases: Causative factor or treatment? *Int Immunopharmacol* 65:328-341
112. Sung L, Johnston DL (2007) Approach to febrile neutropenia in the general paediatric setting. *Paediatr Child Health* 12:19-21

113. Tribble AC, Lee BR, Flett KB, Handy LK, Gerber JS, Hersh AL, Kronman MP, Terrill CM, Sharland M, Newland JG (2020) Appropriateness of Antibiotic Prescribing in United States Children's Hospitals: A National Point Prevalence Survey. *Clin Infect Dis* 71:e226-e234
114. van Houten CB, Naaktgeboren CA, Ashkenazi-Hoffnung L, Ashkenazi S, Avis W, Chistyakov I, Corigliano T, Galetto A, Gangoiti I, Gervaix A, Glikman D, Ivaskeviciene I, Kuperman AA, Lacroix L, Loeffen Y, Luterbacher F, Meijssen CB, Mintegi S, Nasrallah B, Papan C, van Rossum AMC, Rudolph H, Stein M, Tal R, Tenenbaum T, Usonis V, de Waal W, Weichert S, Wildenbeest JG, de Winter-de Groot KM, Wolfs TFW, Mastboim N, Gottlieb TM, Cohen A, Oved K, Eden E, Feigin PD, Shani L, Bont LJ (2019) Expert panel diagnosis demonstrated high reproducibility as reference standard in infectious diseases. *J Clin Epidemiol* 112:20-27
115. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H (2013) The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J* 32:e242-253
116. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H, group Ap (2016) The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother* 71:1106-1117
117. von Both U, Simon A, Hufnagel M (2015) Antibiotic Stewardship im stationären Bereich der Pädiatrie. *Kinder- und Jugendarzt*:1-7
118. von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, Cornely OA, Kurzai O (2019) Invasive Fungal Infection. *Dtsch Arztebl International* 116:271-278
119. Wattier RL, Levy ER, Sabnis AJ, Dvorak CC, Auerbach AD (2017) Reducing Second Gram-Negative Antibiotic Therapy on Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Services. *Infect Control Hosp Epidemiol* 38:1039-1047
120. Wattier RL, Esbenshade AJ (2022) From "More is Better" to "Less is More": A Commentary on Antimicrobial Use in Pediatric Oncology. *J Pediatric Infect Dis Soc* 11:229-238

121. Weiss K, Simon A (2016) Antibiotic Stewardship and Hospital Hygiene in German Paediatric Inpatient Facilities: A Qualitative Survey from the Paed IC Working Group. *Klin Padiatr* 228:257-262
122. Weiss K, Simon A, Graf N, Schöpe J, Oertel J, Linsler S (2017) Clinical practice audit concerning antimicrobial prophylaxis in paediatric neurosurgery: results from a German paediatric oncology unit. *Childs Nerv Syst* 33:159-169
123. Yehualaw A, Taferre C, Bantie AT, Demsie DG (2021) Appropriateness and Pattern of Antibiotic Prescription in Pediatric Patients at Adigart General Hospital, Tigray, Ethiopia. *Biomed Res Int* 2021:6640892
124. Zajac-Spychala O, Wachowiak J, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Gietka A, Dembowska-Baginska B, Semczuk K, Dzierzanowska-Fangrat K, Czyzewski K, Dziedzic M, Wysocki M, Zalas-Wiecek P, Szmydki-Baran A, Hutnik L, Matysiak M, Pierlejewski F, Mlynarski W, Małas Z, Badowska W, Irga-Jaworska N, Bien E, Drozynska E, Bartnik M, Ociepa T, Urasiński T, Wawrykow P, Peregud-Pogorzelski J, Stolpa W, Sobol-Milejska G, Fraczkiewicz J, Salamonowicz M, Kazanowska B, Chybicka A, Chelmecka-Wiktorczyk L, Balwierz W, Zak I, Gamrot-Pyka Z, Woszczyk M, Tomaszewska R, Szczepanski T, Plonowski M, Krawczuk-Rybak M, Urbanek-Dadela A, Karolczyk G, Musial J, Chaber R, Kowalczyk J, Styczynski J (2021) Prevalence, Epidemiology, Etiology, and Sensitivity of Invasive Bacterial Infections in Pediatric Patients Undergoing Oncological Treatment: A Multicenter Nationwide Study. *Microb Drug Resist* 27:53-63
125. Zhao W, Zhang D, Fakhoury M, Fahd M, Duquesne F, Storme T, Baruchel A, Jacqz-Aigrain E (2014) Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in children with malignant hematological disease. *Antimicrob Agents Chemother* 58:3191-3199
126. Zimmermann P, Messina N, Mohn WW, Finlay BB, Curtis N (2019) Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 143:467-485
127. Zweigner J, Simon A (2017) Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie. *Pädiatrie up2date* 12:123-137

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gründe für den Studienausschluss.....	28
Abbildung 2: Grunderkrankung der Studienteilnehmer:innen.....	29
Abbildung 3: Identifizierte Mikroorganismen bei allen Studienteilnehmer:innen in Blutkulturen, in Atemwegen, Haut-und Weichteilgewebe und Stuhlkulturen.....	30
Abbildung 4: Verteilung der Antibiotikaklassen in 30 pädiatrischen hämatologischen und onkologischen Zentren in Deutschland und Österreich, 2020/2021.....	33
Abbildung 5: Verteilung der Antimykotika in 30 pädiatrischen hämatologischen und onkologischen Zentren in Deutschland und Österreich, 2020/2021.....	34
Abbildung 6: Verteilung der adäquaten, nicht zu beurteilenden und inadäquaten Therapien.....	37
Abbildung 7: Bewertung der Antibiotika auf Basis der internen Leitlinien nach dem Panelprozess.....	38
Abbildung 8: Bewertung der Antibiotika auf Basis der nationalen Leitlinien nach dem Panelprozess.....	39
Abbildung 9: Bewertung der Antimykotika auf Basis von internen Leitlinien nach dem Panelprozess.....	40
Abbildung 10: Bewertung der Antimykotika auf Basis der nationalen Leitlinien nach dem Panelprozess.....	40
Abbildung 11: Gründe für inadäquate Therapien nach dem Panelprozess auf Basis der nationalen Leitlinie.....	42

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die häufigsten verabreichten Antibiotikasubstanzen innerhalb der Studienpopulation in pädiatrischen hämatologischen und onkologischen Zentren in Deutschland und Österreich, 2020-2021.....	32
Tabelle 2: Bewertung der Therapien vor und nach dem Panelprozess auf Basis von internen und nationalen Leitlinien.....	37
Tabelle 3: Multinominale logistische Regression (univariabel) in Bezug auf Faktoren für eine inadäquate Therapie auf der Grundlage von nationalen Leitlinien.....	43
Tabelle 4: Multinominale logistische Regression (univariabel) in Bezug auf Faktoren für eine inadäquate Therapie auf der Grundlage von nationalen Leitlinien, Berücksichtigung einer möglichen Häufung von Beobachtungen auf der Ebene der Zentren.....	44
Tabelle 5: Übersicht teilnehmende Zentren in Deutschland und Österreich.....	45
Tabelle 6: ABS-Initiativen an pädiatrischen onkologischen und hämatologischen Zentren in Deutschland und Österreich.....	46
Tabelle 7: Demografische Daten und Charakteristika der Patient:innen.....	47
Tabelle 8: Übersicht Antiinfektiva.....	48

9 Ethikvotum

Ärztchamber des Saarlandes
Körperschaft
des öffentlichen Rechts

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

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



Ethikkommission
Geschäftsstelle
Faktoreistraße 4
66111 Saarbrücken
Telefon (06 81) 40 03 - 216, - 218
Telefax (06 81) 40 03 - 4394 (NEU)
E-Mail: ethikkommission@aeksaar.de
Internet: www.aerztekammer-saarland.de
Kernarbeitszeit:
Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr
Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr

Unser Zeichen: Bu 33/20 Ihr Schreiben vom: Ihr Zeichen: Datum: 16. JUNI 2020

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

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

Sehr geehrter Herr Dr. Papan!

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

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

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. U. Grundmann
Vorsitzender

Seite 1 von 1

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

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

Commerzbank Saarbrücken
IBAN: DE35 5904 0000 0538 9200 00
BIC: COBADE33

apoBank Saarbrücken
IBAN: DE69 3006 0601 0001 9262 09
BIC: POA33333

Bank 1 Saar Saarbrücken
IBAN: DE83 5919 0000 0001 5750 07
BIC: SAARDE33

10 Publikationen

a) Antimicrobial Use in Pediatric Oncology and Hematology: Protocol for a Multicenter Point-Prevalence Study With Qualitative Expert Panel Assessment

Cihan Papan*, Katharina Reifenrath*, Katharina Last, Andishe Attarbaschi, Norbert Graf, Andreas H Groll, Johannes Huebner, Hans-Jürgen Laws, Thomas Lehrnbecher, Johannes Liese, Luise Martin, Tobias Tenenbaum, Stefan Weichert, Simon Vieth, Ulrich von Both, Markus Hufnagel, Arne Simon. JMIR Res Protoc. 2022 Jun 20;11(6)

* shared first co-authors

b) Antimicrobial use in pediatric oncology and hematology in Germany and Austria, 2020/2021: a cross-sectional, multi-center point-prevalence study with a multi-step qualitative adjudication process

Cihan Papan*, Katharina Reifenrath*, Katharina Last, Andishe Attarbaschi, Norbert Graf, Andreas H Groll, Johannes Hübner, Hans-Jürgen Laws, Thomas Lehrnbecher, Johannes G Liese, Luise Martin, Tobias Tenenbaum, Simon Vieth, Ulrich von Both, Gudrun Wagenpfeil, Stefan Weichert, Markus Hufnagel, Arne Simon. Lancet Reg Health Eur. 2023 Mar 1;28:100599

* shared first co-authors

c) Discrepancies between national and local guidelines for the management of paediatric oncology patients with fever and neutropenia (FN): A need for alignment?

Benedikt D. Spielberger, Markus Hufnagel, Katharina Reifenrath, Arne Simon, Katharina Last, Cihan Papan. EJC Paediatric Oncology 2:100030

11 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung der Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Arne Simon, und meinem Betreuer, Herrn Dr. Cihan Papan, für die herausragende Betreuung. Beide unterstützen mich zuverlässig bei Anliegen mit ihrem fachlichen Wissen. Ebenso gilt ein besonderer Dank Herr Prof. Dr. med. Markus Hufnagel, der mich während der Studie und der Verfassung der wissenschaftlichen Artikel mit seiner Expertise und Wissen unterstützte.

Für die Unterstützung und Beratung in statistischen Angelegenheiten sowie bei der Erstellung der wissenschaftlichen Artikel bedanke ich mich bei Katharina Last.

Ein weiterer großer Dank gilt Frau Wagenpfeil, die mich bei der statistischen Auswertung sehr kompetent unterstützte.

Des Weiteren gilt mein Dank den Expert:innen und teilnehmenden Zentren der Studie, die zu einer erfolgreichen Durchführung der Studie beigetragen haben.

Ebenso gilt mein Dank für die finanzielle Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (Forschungsförderungspreis), der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene und der Sparkasse Sarbrücken (Forschungsspende).

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Großvater Norbert und meiner Großmutter Ursula, meinem Vater Peter und meiner Mutter Birgit, meiner Schwester Lisa und meinen Freund:innen bedanken, die mich während der gesamten Zeit unterstützten.

12 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 23.08.2024

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

Berichterstatter: Prof. A. Simon

Prof. D. Yildiz

Prof. D. Reinhardt