

Diplomarbeit

**Antibiotikaverbrauch und Septikämien bzw.
Resistenzspektrum an der Abteilung für Pädiatrische
Hämato-/Onkologie Graz vor/nach Umstellung des
primären empirischen Regimes von Meropenem auf
Cefepim**

- Eine retrospektive Studie -

eingereicht von

Julia Orthacker

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz**

unter der Anleitung von

OA Dr. Thomas Perwein

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Volker Strenger

Graz, 24.04.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24.04.2021

Julia Orthacker eh

Danksagungen

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Betreuer OA Dr. Thomas Perwein für seine kompetente und genaue Betreuung dieser Arbeit bedanken. Er hatte immer ein offenes Ohr für sämtliche Fragen und stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite- Vielen Dank für alles!

Ein weiterer Dank gilt meinem Zweitbetreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Volker Strenger für seine kompetente und genaue Betreuung dieser Arbeit.

Ich danke meiner ganzen Familie und meinen lieben Freund*innen und Kolleg*innen für Ihre immerwährende Geduld und Unterstützung während des Studiums. Ein besonders großes Dankeschön geht an meine liebe Mama, die mich nicht nur während der Studienzeit, sondern schon mein ganzes Leben lang unterstützt und mir dieses Studium ermöglicht hat- Danke für alles liebe Mama! Ein großer Dank gebührt auch meiner Schwester Anni sowie meinem Freund Michi und meiner besten Freundin Julia – Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt und mir in schwierigen Zeiten immer zur Seite gestanden seid. Weiters möchte ich mich bei meinen Studienfreundinnen Silvia und Angelika für die schöne gemeinsame Zeit und ihre immerwährende Hilfe und Unterstützung bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung.....	VII
Abstract.....	IX
1 Einleitung	1
1.1 Definitionen	2
1.1.1 Neutropenie	2
1.1.2 Fieber	2
1.1.3 Sepsis.....	2
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	4
1.3 Beeinträchtigung des Immunsystems.....	7
1.4 Diagnostische Schritte der febrilen Neutropenie	9
1.4.1 Anamnese	9
1.4.2 Körperliche Untersuchung	10
1.4.3 Labordiagnostik und mikrobiologische Untersuchungen.....	11
1.4.4 Bildgebende Verfahren	13
1.5 Empirische Therapie	13
1.5.1 Initiale Monotherapie	14
1.5.2 Initiale Kombinationstherapie.....	16
1.6 Ziel der Studie	17
2 Material und Methoden.....	18
2.1 Datenerfassung und Datenaufbereitung.....	18
2.2 Statistische Auswertung	20
3 Ergebnisse – Resultate	21
3.1 Antibiotikaverbrauch von Meropenem und Cefepim.....	21
3.2 Infektionen vor/ nach Umstellung	23
3.2.1 CRP-Anstieg.....	24
3.2.2 Fieberhafte Tage	24

III

3.2.3	Bedarf an Erweiterung/ Zweitlinientherapie	25
3.2.4	Anzahl an bakteriellen Infektionen mit positiver Blutkultur pro Grunderkrankung	26
3.3	Keimspektren im Vergleich.....	28
3.3.1	vor 2017: 2015-2016.....	28
3.3.2	nach 2017: 2018-16.4.2019.....	29
3.4	Resistenzspektren.....	30
3.4.1	Gegenüberstellung der Resistenzlage der Blutkultur-Isolate	31
3.4.2	Gegenüberstellung der Resistenzlage der Isolate aus Körperabstrichen.....	40
4	Diskussion.....	48
4.1	Beurteilung der Ergebnisse	48
4.1.1	Antibiotikaverbrauch	49
4.1.2	Anzahl und Schwere der Septikämien	49
4.1.3	Keimspektrum.....	50
4.1.4	Resistenzspektrum	50
4.1.5	Limitationen	53
4.2	Conclusio	54
5	Literatur.....	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieinduzierte Veränderungen in der Immunabwehr der Patient*innen, modifiziert nach Lehrnbacher et al. (4).....	9
Abbildung 2: Meropenemverbrauch an der PHO Graz in den Jahren 2015, 2016, 2018 und bis 16.4.2019.....	21
Abbildung 3: Cefepimverbrauch an der PHO Graz in den Jahren 2015, 2016, 2018 und bis 16.4.2019.....	22
Abbildung 4: Anzahl an Infektionen mit positiver Blutkultur pro Grunderkrankung.	27
Abbildung 5: Keimspektrum der Infektionen mit positiver Blutkultur vor 2017.	28
Abbildung 6: Keimspektrum der Infektionen mit positiver Blutkultur nach 2017. ...	29
Abbildung 7: <i>Staphylococcus epidermidis</i> vor 2017.	31
Abbildung 8: <i>Staphylococcus epidermidis</i> nach 2017.	31
Abbildung 9: <i>Klebsiella oxytoca</i> vor 2017.....	33
Abbildung 10: <i>Staphylococcus hämolyticus</i> vor 2017.....	34
Abbildung 11: <i>Staphylococcus hämolyticus</i> nach 2017.....	34
Abbildung 12: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> vor 2017.....	35
Abbildung 13: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nach 2017.....	36
Abbildung 14: <i>Klebsiella pneumoniae</i> vor 2017.....	37
Abbildung 15: <i>Escherichia coli</i> vor 2017.....	38
Abbildung 16: <i>Staphylococcus aureus</i> vor 2017.....	39
Abbildung 17: <i>Staphylococcus epidermidis</i> Resistenzlage.....	40
Abbildung 18: <i>Staphylococcus hämolyticus</i> Resistenzlage.....	41
Abbildung 19: <i>Staphylococcus aureus</i> Resistenzlage.....	42
Abbildung 20: <i>Escherichia coli</i> Resistenzlage vor 2017.....	44
Abbildung 21: <i>Escherichia coli</i> Resistenzlage nach 2017.....	44
Abbildung 22: <i>Klebsiella spp.</i> Resistenzlage vor 2017.....	45
Abbildung 23: <i>Klebsiella spp.</i> Resistenzlage nach 2017.....	46
Abbildung 24: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Resistenzlage vor 2017.....	47
Abbildung 25: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Resistenzlage nach 2017.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Sepsis und SIRS, modifiziert nach Bosk et al. (11) und Meckler et al. (3).....	3
Tabelle 2: Häufigste Erreger einer Bakteriämie, modifiziert nach Hughes et al. (8).	4
Tabelle 3: Bakterienwachstum und Dynamik des septischen Schocks, modifiziert nach Shenep. (26).....	7
Tabelle 4: Standarddosierungen und Dosierungshinweise der antimikrobiellen Therapie der febrilen Neutropenie bei Kindern und Jugendlichen, modifiziert nach dem Schema der PHO Graz.....	16
Tabelle 5: Antibiotikaabkürzungen.	19
Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse.	23
Tabelle 7: Gesamtanzahl an abgenommenen Blutkulturen an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie Graz.	24
Tabelle 8: Anzahl an bakteriellen Infektionen mit positiver Blutkultur pro Grunderkrankung.	26

Zusammenfassung

Einführung

An der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie Graz wurde die primäre empirische antimikrobielle Therapie bei febriler Neutropenie im November 2017 von Meropenem auf Cefepim umgestellt, um die Entwicklung von Carbapenem-Resistenzen zu minimieren. Diese Diplomarbeit evaluierte, ob unter Cefepim als Erstlinientherapie im Vergleich zu Meropenem eine Änderung der Schwere der Septikämien mit positiven Blutkulturen auftrat. Außerdem wurde untersucht, ob und wie sich Keim- und Resistenzlage nach der Umstellung veränderten.

Methoden

Die Daten aller Kinder und Jugendlichen, die in den Zeiträumen 1.1.2015-31.12.2016 und 1.1.2018-16.4.2019 an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz stationär waren, wurden retrospektiv ausgewertet.

Im Zuge der Datenanalyse wurden Informationen zur Grunderkrankung und krankheitsbezogene Parameter sowie, bei Keimnachweis in der Blutkultur, die Art einer eventuell verabreichten antimikrobiellen Therapie und der klinische Verlauf (CRP-Anstieg, Anzahl der fieberhaften Tage) erhoben. Auch das Keim- und Resistenzspektrum wurde vor und nach Umstellung der Therapieempfehlung analysiert.

Ergebnisse

Von 1721 abgenommenen Blutkulturen waren 126 (7,3%) im Rahmen von bakteriellen Infektionen, die einer antibiotischen Therapie bedurften, positiv.

Bezüglich der Schwere der Septikämien, die am CRP-Anstieg ($p=0,430$) und der Anzahl der fieberhaften Tage ($p=0,703$) ausgemacht wurde, zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich beider Regimes.

Die in den Blutkulturen am häufigsten nachgewiesenen Keime im Rahmen einer Infektion vor und nach der Umstellung waren die Keime *Staphylococcus epidermidis* (19,1% vor 2017, 25,9% nach 2017), *Staphylococcus hämolyticus* (8,5% vor 2017, 11,1% nach 2017) und *Pseudomonas aeruginosa* (12,8% vor 2017, 3,7% nach 2017). Das Keimspektrum zeigte dabei vor und nach Umstellung

der primären empirischen Therapie keine wesentlichen Unterschiede. In Bezug auf das Resistenzspektrum der Keime gegenüber Carbapenemen, das sowohl über die Blutkulturen als auch über Kulturen aus Körperabstrichen analysiert wurde, zeigte sich eine deutliche Abnahme der Resistenzen von *Pseudomonas aeruginosa*.

Konklusion

Diese Arbeit weist darauf hin, dass Cefepim, trotz des schmäleren Wirkspektrums im Vergleich zu Meropenem, eine geeignete primäre empirische Monotherapie bei febriler Neutropenie darstellt. In Bezug auf die Schwere der Septikämien zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen nach Umstellung der empirischen antimikrobiellen Erstlinientherapie von Meropenem auf Cefepim, während es aber zu einer Abnahme der Carbapenem-Resistenzen bei *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten kam.

Abstract

Introduction

In November 2017, the primary empirical antimicrobial regimen for febrile neutropenia at the Division of Pediatric Hemato-/Oncology in Graz was switched from meropenem to cefepime in order to minimize the development of carbapenem resistance. This diploma thesis evaluated changes in the severity of septicaemias with positive blood cultures under cefepim as first-line treatment compared to meropenem. Furthermore, the study sought to elucidate changes in the germination and resistance situation after the adaptation.

Methods

Data of all in-patients at the Division of Pediatric Hemato-/Oncology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz in the years 2015-2016 and from January 1, 2018 until April 16, 2019 were retrospectively analyzed. Data analysis included information on the underlying disease and disease-related parameters as well as the type of antimicrobial treatment administered and the clinical course (increase of CRP, number of febrile days), if germs were detected in the blood culture. Additionally, the germ and resistance spectrum were analyzed before and after changing the treatment recommendation.

Results

Of 1721 blood cultures taken, 126 (7.3%) were positive in the context of bacterial infections that required antibiotic therapy.

Comparing the severity of septicaemias as measured by CRP ($p=0.430$) and the number of febrile days ($p=0.703$), no significant differences could be found. The pathogens most frequently detected in blood cultures before and after the switch were *Staphylococcus epidermidis* (19.1% before 2017, 25.9% after 2017), *Staphylococcus hemolyticus* (8.5% before 2017, 11.1% after 2017) and *Pseudomonas aeruginosa* (12.8% before 2017, 3.7% after 2017). There were no significant differences regarding the pathogen spectrum. Concerning the resistance spectrum to carbapenems, which was analyzed using cultures from

blood and body swabs, a marked decrease of resistant *Pseudomonas aeruginosa* was evident.

Conclusion

The present study indicates that, despite its narrower spectrum of activity compared to meropenem, cefepime constitutes a well-suited primary empirical antimicrobial monotherapy for febrile neutropenia. There were no significant differences in the severity of septicaemias after switching the first-line antimicrobial therapy from meropenem to cefepim, whereas a decrease of carbapenem resistance was observed in *Pseudomonas aeruginosa* isolates.

1 Einleitung

Laut Lehrnbacher et al. versterben nahezu 5% aller Kinder und Jugendlichen mit einer malignen Grunderkrankung an Infektionen (1). Das Auftreten von Fieber in einer Phase der Neutropenie stellt eine häufige Komplikation bei pädiatrischen Patient*innen mit einer malignen Grunderkrankung unter Chemotherapie dar (2). Bei pädiatrischen hämato-/onkologischen Patient*innen wird einerseits durch die maligne Grunderkrankung, andererseits auch durch deren Therapie eine komplexe Beeinträchtigung des Immunsystems verursacht (1). Im Falle einer onkologischen Therapie bestehend aus Chemo- und/oder Strahlentherapie können sekundäre Effekte auf normale Zellen der Haare, Haut und Schleimhäute, oder des Knochenmarks auftreten. Die aus der Therapie resultierende Knochenmarkssuppression verursacht intermittierende Perioden der Leukopenie (speziell Neutropenie), Thrombopenie und Anämie (3). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist aufgrund von schweren Infektionen während solcher Neutropenieepisoden deutlich erhöht (3). Dadurch besteht für Patient*innen ein gesteigertes Risiko, an bakteriellen, viralen, fungalen und parasitären Infektionen zu erkranken (4). Angesichts des beeinträchtigten Immunsystems können derartige infektiöse Prozesse für die Patient*innen innerhalb von Stunden tödlich enden (1). Daher erweist sich jede/r fiebernde granulozytopen Patient*in als ein medizinischer Notfall und es sollte ehestmöglich, noch vor Eingehen der Ergebnisse der Blutkulturen, mit einer empirischen antimikrobiellen Therapie begonnen werden (1, 5).

Im Zuge dieser Diplomarbeit soll eruiert werden, ob an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie Graz seit der Umstellung der primären empirischen antimikrobiellen Therapie von Meropenem auf Cefepim im November 2017 eine Veränderung des Antibiotikaverbrauchs sowie eine Veränderung in Anzahl und Schwere der Septikämien bzw. eine Änderung des Keim- und Resistenzspektrums eintrat.

1.1 Definitionen

1.1.1 Neutropenie

Der relevanteste Risikofaktor für Infektionen ist die Granulozytopenie (1, 6, 7). Die Granulozytopenie wird definiert als eine absolute Neutrophilenzahl $<500/\mu\text{l}$ oder $<1000/\mu\text{l}$ mit einer vorhersehbaren Abnahme auf $<500/\mu\text{l}$ über die folgenden zwei Tage (1, 6, 8, 9). Das Risiko für das Auftreten einer Infektion ist abhängig von der Schwere der Neutropenie. So haben beispielsweise Patient*innen mit einer ANC (Absolute Neutrophile Count) $<100/\mu\text{l}$ ein höheres Risiko für Infektionen als jene mit einer ANC $<500/\mu\text{l}$ (8). Das Risiko eines Fortschreitens zu einer lebensbedrohlichen Infektion korreliert mit der Gesamtdauer der Neutropenie (8). So lassen sich anhand der Dauer der Neutropenie drei Risikokategorien einteilen: „Low Risk“ (Dauer der Neutropenie ≤ 5 Tage), „Intermediate Risk“ (Dauer der Neutropenie 6-9 Tage) und „High Risk“ (Dauer der Neutropenie ≥ 10 Tage) (10).

1.1.2 Fieber

Das Symptom Fieber sollte bei pädiatrischen hämato-/onkologischen Patient*innen mit einer Granulozytopenie immer als mögliches Zeichen einer Infektion angesehen werden (1). Unter Fieber versteht man eine einmalig gemessene Körpertemperatur $\geq 38,3^\circ\text{C}$, oder eine Temperatur von über $\geq 38^\circ\text{C}$ über eine Stunde hinweg (1, 8, 10). Da im Anfangsstadium einer Infektion klinische, laborchemische und radiologische Zeichen oft ausbleiben können (1), kann Fieber oft als einziges Symptom auf ein beginnendes infektiöses Geschehen hinweisen (1, 9).

1.1.3 Sepsis

Die Sepsis stellt ein klinisches Syndrom dar und ist gekennzeichnet durch eine komplexe multisystemische Reaktion des ganzen Organismus auf eine Infektion. Auslösende Organismen einer Infektion sind Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten sowie deren Toxine. Bestandteil einer solchen komplexen Reaktion ist das Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) (11) (Tabelle 1). Der Nachweis eines SIRS und die nachgewiesene oder stark vermutete Präsenz einer

Infektion sind laut dem American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine die Grundlage für die Diagnose einer Sepsis (12).

Tabelle 1: Definition der Sepsis und SIRS, modifiziert nach Bosk et al. (11) und Meckler et al. (3).

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatur $>38,5^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$ - Tachykardie >2 SD über der Altersnorm, oder Bradykardie bei Kindern <1Jahr - Atemfrequenz >2 SD über der Altersnorm - Leukozytenzahl über oder unter der Altersnorm (ohne Chemotherapie)
Sepsis	SIRS + das Vorhandensein einer vermuteten oder nachgewiesenen Infektion
Schwere Sepsis	Sepsis + kardiovaskuläre Dysfunktionen (Hypotension, Azidose, Oligurie etc.), Respiratory Distress Syndrome oder >2 Organdysfunktionen
Septischer Schock	Sepsis + kardiovaskuläre Dysfunktionen

Abkürzungen: SD, Standard Deviation (=Standardabweichung)

Bei pädiatrischen Patient*innen mit einer hämato-/onkologischen Grunderkrankung und einer Granulozytopenie treten vermehrt schwere Blutstrominfektionen auf. Im Falle einer präexistenten Leukozytopenie kann jedoch die Leukozytenzahl als Parameter für das SIRS nicht uneingeschränkt verwendet werden (3, 13).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Der Großteil aller Episoden der febrilen Neutropenie werden empirisch als Fieber unbestimmten Ursprungs behandelt; das auslösende Agens wird in den meisten Fällen nicht identifiziert (14). So gelingt laut vorhandener Literatur in nur ungefähr 10-35% aller neutropenischen Fieberepisoden ein mikrobiologischer Keimnachweis (1, 15–19). In weiteren 20% aller hämato-/onkologischen Patient*innen lässt sich die Infektion mittels Klinik und Bildgebung nachweisen (1). Im Allgemeinen sind überwiegend bakterielle Erreger für Infektionen während Episoden febriler Neutropenie verantwortlich (8). Wenn tatsächlich ein Erreger nachgewiesen wird, sind 85-90% aller Pathogene entweder grampositive oder gramnegative Bakterien (3). Auch virale Infektionen, beispielsweise durch Herpes simplex, Varicellen, Influenza, Adenoviren oder RSV, gehen mit einer hohen Morbidität und Mortalität bei neutropenen Patient*innen einher (3). Insbesondere knochenmarkstransplantierte Patient*innen haben ein hohes Risiko für eine akute Infektion oder Reaktivierung einer latenten Infektion mit Viren aus der Herpes-Gruppe (Zytomegalievirus, Herpes simplex Virus, Epstein-Barr Virus oder Polyomaviren) (20, 21). Fungale Pathogene sind als Erreger einer Infektion weniger weit verbreitet, jedoch treten sie bevorzugt bei Patient*innen mit einer prolongierten Neutropenie (>30 Tage), rezidivierenden malignen Erkrankungen, einer längerdauernden Kortikosteroid-Therapie oder nach allogenen Knochenmarkstransplantationen auf (22).

In Tabelle 2 sind die meistverbreiteten Erreger einer Bakteriämie angeführt (8):

Tabelle 2: Häufigste Erreger einer Bakteriämie, modifiziert nach Hughes et al. (8).

Grampositive Kokken und Bazillen

Staphylococcus Species:

- Koagulase-positive (*Staphylococcus aureus*)
- Koagulase- negative (*Staphylococcus epidermidis* und andere)

Streptococcus Species:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Viridans Gruppe*

Enterococcus faecalis/faecium

Corynebacterium Species

Bacillus Species

Listeria monocytogenes

Stomatococcus mucilaginosus

Lactobacillus rhammesus

Leuconostoc Species

Gramnegative Bazillen und Kokken

Escherichia coli

Klebsiella Species

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter Species

Proteus Species

Salmonella Species

Haemophilus influenzae

Acinetobacter Species

Stenotrophomonas maltophilia

Citrobacter Species

Flavobacterium Species

Pseudomonas Species (andere als P. aeruginosa)

Legionella Species

Neisseria Species

Moraxella Species

Anaerobe Kokken und Bazillen

Bacteroides Species

Clostridium Species

Fusobacterium Species

Propionibacterium Species

Peptococcus Species

Veillonella Species

Peptostreptococcus Species

Grampositive Bakterien sind laut Guidelines der Infectious Diseases Society of America (IDSA) für ungefähr 60-70% aller mikrobiologisch dokumentierten Fälle einer febrilen Neutropenie verantwortlich (8, 23).

Infektionen durch *Koagulase-negativen Staphylokokken*, Vancomycin-resistente *Enterokokken* und *Corynebakterium Spezies* werden oft als indolente Infektionen bezeichnet, d.h. ein verspäteter Therapiebeginn mit einer spezifischen antimikrobiellen Therapie verschlechtert das Patient*innen-Outcome nicht. Andere gram-positive Erreger wie *Staphylokokkus aureus*, *Streptokokken der Viridans-Gruppe* und *Pneumokokken* können ursächlich für fulminante Infektionen mit schweren Komplikationen sein, wenn diese nicht sofort behandelt werden (8).

Auch gramnegative Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und *Klebsiella Spezies* stellen prominente Ursachen einer Infektion dar und müssen mit ausgewählten Antibiotika behandelt werden (8).

Gramnegative und anaerobe Infektionen nehmen ihren Ursprung meist in der Flora des Gastrointestinaltraktes, während grampositive Infektionen in der Flora der Haut und des Respirationstraktes entstehen (3).

Dank engmaschiger Beobachtung und einer empirischen Therapie der Patient*innen mit intravenösen Breitband-Antibiotika konnte die mit der gramnegativen Sepsis assoziierte Mortalitätsrate von 80% in den letzten Jahrzehnten auf aktuell 1-3% gesenkt werden (3, 24, 25).

Eine Vielzahl an Variablen beeinflussen die Ätiologie der febrilen Neutropenie (23). Faktoren wie kürzliche Krankenhausaufenthalte, bisherige Einnahme von prophylaktischen und therapeutischen Antibiotika, Grunderkrankung, Intensität und Dauer der Neutropenie, sowie die Anwendung von zentralvenösen Kathetern oder anderen invasiven Vorrichtungen sollten bei der Entscheidung einer empirischen antimikrobiellen Therapie in Betracht gezogen werden (23). Zusätzlich zur ANC (Absolute Neutrophile Count) und der Dauer der Neutropenie gibt es mehrere Faktoren, die das Risiko für das Versagen der primär empirischen Therapie, lebensbedrohliche Infektionen oder den Tod erhöhen (3). Einige dieser Faktoren sind unspezifische klinische Zeichen, die als Vorboten einer schweren Infektion angesehen werden, wie z.B. Pneumonie, schwere Mukositis, Zeichen eines kompensierten oder dekompenzierten Schocks, Dehydratation, Hypotension, ARDS (=acute respiratory distress syndrome) oder Versagen eines Organsystems (3).

In der unten stehenden Tabelle 3 ist das Bakterienwachstum und die Dynamik eines septischen Schocks bei immunsupprimierten Patient*innen dargestellt (26).

Tabelle 3: Bakterienwachstum und Dynamik des septischen Schocks, modifiziert nach Shenep. (26).

Zeit (h)	Keimanzahl	Klinische Manifestation
0 h	1	keine
0,5 h	2	keine
1 h	4	keine
2 h	16	keine
4 h	256	Fieber
6 h	4.096	Fieber
8 h	65.536	↓↓↓ AZ Verschlechterung
10 h	1.048.576	Septischer Schock
12 h	16.777.216	Tod

Abkürzungen: AZ, Allgemeinzustand

1.3 **Beeinträchtigung des Immunsystems**

Bei pädiatrischen Patient*innen mit einer malignen Grunderkrankung verursacht einerseits die Grunderkrankung per se, andererseits die essentielle antineoplastische Therapie (Radiatio oder Chemotherapie) eine grundlegende Beeinträchtigung des angeborenen und adaptiven Immunsystems (3, 4).

Das Infektionsrisiko wird direkt durch folgende Trias gesteigert: Schwere der Neutropenie (eine ANC <100 Zellen/mm³ stellt ein höheres Risiko als eine ANC <500 Zellen/mm³ dar), Verlauf der Abnahme der ANC (eine schnell fallende ANC stellt ein höheres Risiko dar als eine länger bestehende chronische Neutropenie) sowie die Dauer der Neutropenie (27).

Die erste Abwehrlinie gegen invasive Erkrankungen stellt die mukokutane Barriere dar, die spezialisierte Zellen der Haut, des Gastrointestinaltraktes und des Urogenitaltraktes inkludiert, und Teil des angeborenen Immunsystems ist. Bei pädiatrischen onkologischen Patient*innen kann es zu einem Versagen dieser mukokutanen Barriere kommen. Beispielsweise können lokale Tumorerkrankungen, die operative Entfernung von primären Läsionen oder Metastasen, eine

Strahlentherapie, eine Graft-versus-host-Erkrankung sowie eine Zytostatika-induzierte Mukositis die Invasion von Pathogenen erleichtern. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die meisten aller pädiatrischen hämato-/onkologischen Patient*innen während der Therapie dauerhafte chirurgisch angelegte Devices (Zentralvenenkatheter, Harnkatheter, Nasogastraler Tubus etc.) besitzen, die ebenfalls die mukokutane Barriere unterbrechen.

Als Bestandteil des angeborenen Immunsystems spielen phagozytierende Zellen wie neutrophile Granulozyten, Monozyten und Makrophagen eine wichtige Rolle. Chemotherapeutika nehmen Einfluss auf diese Zellen, indem sie die Zahl der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten und Monozyten senken (3).

Das adaptive Immunsystem setzt sich aus B- und T-Zell Populationen zusammen, welche für die Regulation der humoralen und Zell-medierten Immunantwort verantwortlich sind. Auch dieser Teil des Immunsystems wird sowohl qualitativ als auch quantitativ durch die Grunderkrankung und derer Therapie beeinträchtigt (3).

Abbildung 1 stellt die Einflüsse der Therapie eines Malignoms auf das Immunsystem dar.

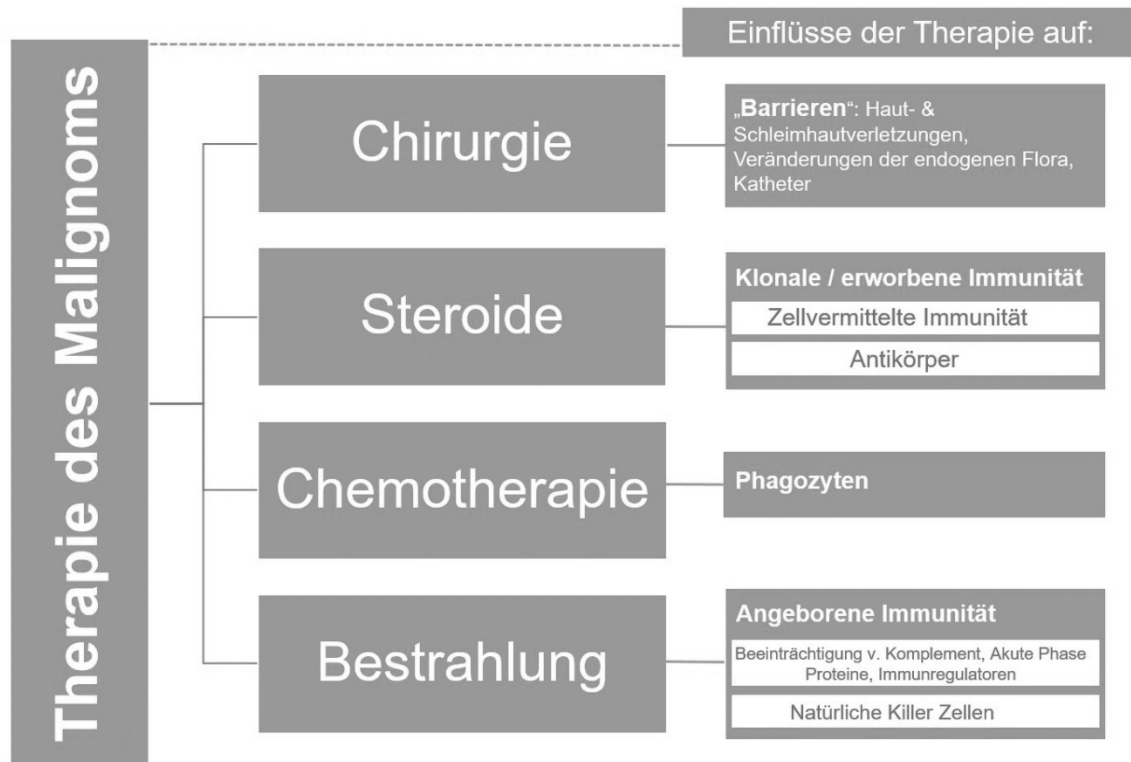


Abbildung 1: Therapieinduzierte Veränderungen in der Immunabwehr der Patient*innen, modifiziert nach Lehrnbacher et al. (4).

1.4 Diagnostische Schritte der febrilen Neutropenie

1.4.1 Anamnese

Entsprechend der AWMF S2K Leitlinie „Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen SZT“ sollten bei pädiatrischen onkologischen Patient*innen mit Fieber bei der Aufnahme bestimmte anamnestisch wichtige Informationen ermittelt werden (28). Die Anamnese sollte einen gründlichen Überblick über Symptome und Expositionen geben, um mögliche Infektionsquellen zu identifizieren (3). Anamnestische Fragen zu Dauer und Verlauf der Fieberepisoden, auftretende Begleitsymptome, Art und Therapie der onkologischen Grunderkrankung, Ersterkrankung oder Rezidiv, Gefäßkatheter und/oder andere invasive Devices, vorbestehende Organdysfunktion, antimikrobielle Prophylaxe, sowie eine bereits erfolgte Behandlung mit Antibiotika, spezielle Begleitmedikamente und eine vorbestehende Kolonisation oder Infektion

mit multiresistenten Erregern sind wichtige Informationen zur Risikostratifizierung und Evaluierung der weiteren Procedere (5, 28).

1.4.2 Körperliche Untersuchung

Laut AWMF-Leitlinie sollten pädiatrische onkologische Patient*innen mit Fieber sofort nach Aufnahme in der Ambulanz oder Klinik, bzw. bei beginnendem Fieber während eines stationären Aufenthalts klinisch untersucht werden (28). Die körperliche Untersuchung soll in kurzen Abständen stetig wiederholt werden (9). Des Weiteren sollte routinemäßig eine sorgfältige Dokumentation der Vitalzeichen erfolgen (3). Veränderungen der Körpertemperatur, Blutdruck, Herzfrequenz, Rekapillarierungszeit am Stamm, Atemfrequenz und Vigilanz können auf eine beginnende oder vorliegende Sepsis deuten (5). Abnorme Vitalzeichen sind oft der einzige Hinweis auf eine bevorstehende lebensbedrohliche Infektion bei einem Kind mit gutem klinischem Erscheinungsbild. (3).

Neben Erhebung sämtlicher Vitalzeichen soll, wie bereits oben erläutert, bei jeder/m pädiatrischen onkologischen Patientin/en bei Aufnahme eine vollständige körperliche Untersuchung, einschließlich der Prädilektionsstellen für fokale Infektionszeichen, durchgeführt werden. Hier sollte besonderes Augenmerk auf potentielle Krankheitsherde gelegt werden (5, 28). Es soll einer Untersuchung der Haut und Schleimhäute erfolgen, um zu evaluieren, ob etwaige Blutungszeichen, Exantheme oder subkutane Injektionsstellen, bzw. Mukosiden oder Gingividen vorhanden sind. Des Weiteren soll eine HNO-Untersuchung sowie eine Untersuchung der Lunge, des Abdomens und des Anogenitalbereichs und ein kompletter neurologischer Status durchgeführt werden (28). Vorhandene Kathetereintrittsstellen und Port-à-Cath-Taschen sowie subkutane Tunnel sollten auf lokale Infektionszeichen genau inspiziert werden. Bei klinischen Warnzeichen bezüglich einer beginnenden Sepsis, wie verminderter Vigilanz, verlängerter Rekapillarierungszeit, Tachypnoe oder einem verminderten systolischen und diastolischen Blutdruck (5), soll laut AWMF Leitlinie „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode“ zeitnah mit einer adäquaten antimikrobiellen Therapie begonnen werden. Diese sollte innerhalb von einer Stunde nach Beginn der Symptomatik bzw. maximal 30 Minuten nach Eintreffen der Patient*innen im Krankenhaus erfolgen (11).

1.4.3 Labordiagnostik und mikrobiologische Untersuchungen

Vor Beginn einer empirischen antimikrobiellen Therapie sollten sowohl Laborparameter als auch Blutkulturen aus sämtlichen Lumina eines Katheters entnommen werden (2, 5, 28).

1.4.3.1 Labordiagnostik

Folgende Laborparameter sollen bei pädiatrischen hämato-/onkologischen Patient*innen mit febriler Neutropenie ohne Fokus abgenommen werden (9, 28, 29):

- Blutbild mit Differentialblutbild
- C-reaktives Protein (CRP), eventuell auch Procalcitonin (PCT), Interleukin 6 oder 8
- Blutzucker, Transaminasen, Bilirubin, Kreatinin, Natrium, Kalium, aPTT, Quick-Wert

Bei Oberbauchschmerzen sollte zusätzlich die Lipase bestimmt werden, bei Verdacht auf eine Sepsis sollte eine Blutgasanalyse durchgeführt werden, sowie eine Bestimmung des Laktats und Antithrombin III erfolgen (9).

1.4.3.1.1 CRP und weitere Entzündungsparameter

Viele Bemühungen wurden unternommen, um jene Laborparameter festzulegen, die bei einer schnellen Diagnose der Sepsis hilfreich sind. Zu diesen zählen serologische Marker wie das C-reaktive Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) (30).

Der CRP-Wert ist der am meisten verwendete Entzündungsparameter zur Diagnose von Infektionen (31). Das C-reaktive Protein ist ein akute-Phase-Protein, welches bei Infektionen, Bindegewebserkrankungen und neoplastischen Erkrankungen ansteigt. Hohe CRP-Werte findet man bei bakteriellen Infektionen im Vergleich zu viralen Infektionen häufiger (32). Es ist jedoch hinzuzufügen, dass der CRP-Wert eine niedrige Spezifität zur Identifikation von systemischen bakteriellen Infektionen aufweist (33).

Procalcitonin (PCT) kann als zuverlässiger Marker zur Diagnose bakterieller Infektionen und zur Planung der antimikrobiellen Therapie herangezogen werden (34). Procalcitonin wird allgegenwärtig als Antwort auf Endotoxine oder Mediatoren produziert. Es wird als Reaktion auf bakterielle Infektionen freigesetzt und korreliert sehr stark mit der Schwere und dem Ausmaß von bakteriellen Infektionen (35).

Der PCT-Wert steigt im Vergleich zum Wert des C-reaktiven Proteins schneller an: innerhalb von 3-4 Stunden steigt der Wert nach dem Auftreten einer systemischen Infektion und erreicht sein Plateau innerhalb von 8-24 Stunden (36). Der CRP-Wert hingegen benötigt 24-48 Stunden für einen signifikanten Anstieg im Falle einer Infektion und wird beeinflusst durch die zugrundeliegende Malignität der Erkrankung und die Gewebeschäden (37).

Laut dem Ergebnis aktueller Metaanalysen ist es nicht möglich, den klinischen Werdegang der febrilen Neutropenie bei pädiatrischen hämato-/onkologischen Patient*innen mit Hilfe der gängigen Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Interleukin 6, Procalcitonin) zu prognostizieren (38–40).

Obwohl noch weitere Forschungen in Bezug auf die Kinetik von Biomarkern benötigt werden, zeigen Daten von Haeusler et al., dass Biomarker wie Procalcitonin dennoch eine wichtige Rolle bei der Abschätzung der Dauer der antibiotischen Therapie spielen (38).

1.4.3.2 Mikrobiologische Untersuchungen

1.4.3.2.1 Blutkulturen

Laut AWMF-Leitlinie ist die Abnahme von Blutkulturen vor Start einer antimikrobiellen Therapie zwingend notwendig (28). Ein Blutkultureset besteht aus zwei Flaschen, je eine Flasche zum Anlegen einer aeroben und einer anaeroben Bakterienkultur. Für Jugendliche und Kinder über 20 kg werden zwei Mal 10 ml (aerob und anaerob) bzw. bei Kleinkindern mit 10-20 kg zwei Mal 5 ml (aerob und anaerob) und bei Säuglingen bis 10 kg mittels speziellen Blutkultur-Abnahmesets (1-3 ml Paed-Flasche aerob und 5 ml anaerob) abgenommen (28).

Bei Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters wird laut Leitlinien angeraten, aus allen vorhandenen Lumina des Katheters jeweils ein Blutkultureset abzunehmen (2, 5, 28), da die Ergebnisse der einzelnen Lumina bis zu 30%

abweichen können (41, 42). Von einer weiteren peripheren venösen Abnahme einer Blutkultur wird in den meisten Fällen Abstand genommen (5, 9), da laut AWMF-Expertengruppe eine weitere Punktion ein zusätzliches Erschwernis für die Patient*innen darstellt (5).

1.4.3.2.2 Urinkulturen

Laut AWMF-Leitlinie ist eine Urinuntersuchung mit Urinkultur nur in Ausnahmen mit zusätzlicher Symptomatik empfohlen (5). Ursächlich dafür ist, dass einerseits ein großer Prozentanteil aller Kinder und Jugendlichen mit pathologischem Urinbefund ohne Symptome ist (5), andererseits kann die Leukozyturie (=Pyurie), ein wichtiger Faktor beim Harnwegsinfekt, bei einer Granulozytopenie nicht als Kriterium herangezogen werden (43).

1.4.3.2.3 Weitere mikrobiologische Untersuchungen

Weitere mikrobiologische Untersuchungen, wie die Untersuchung respiratorischer Sekrete mittels PCR, Abstriche von Wunden, Lumbalpunktionen oder Stuhldiagnostik sind nur bei vorhandener Anamnese oder entsprechender Klinik indiziert (5, 28).

1.4.4 Bildgebende Verfahren

Bei fehlender respiratorischer Symptomatik wie Dyspnoe, Husten oder Thoraxschmerzen, welche auf eine Infektion der unteren Atemwege hinweisen können, ist ein Thoraxröntgen laut Empfehlungen nicht notwendig (44, 45).

Ebenso ist eine Sonografie des Abdomens bei nicht vorhandener klinischer Symptomatik nicht erforderlich (9).

1.5 Empirische Therapie

Kinder und Jugendliche mit einer malignen Grunderkrankung werden unabhängig von der Anzahl der Granulozyten empirisch mit einer antimikrobiellen Therapie behandelt, wenn sie Anzeichen einer Sepsis oder andere klinische Infektionszeichen aufweisen (9).

Für die Therapie der febrilen Neutropenie ohne Fokus bei diesen Kindern und Jugendlichen ist dabei ein breites Wirkspektrum essentiell (9, 28). Die Therapie sollte eine Wirksamkeit sowohl gegen gramnegative Erreger als auch gegen *Streptokokken der Viridans-Gruppe* und *Pseudomonas aeruginosa* aufweisen (2). Das grundsätzliche Ziel der empirischen Therapie ist es, Patient*innen gegen virulente Organismen abzudecken und gleichzeitig den Verbrauch nicht geeigneter Antibiotika zu minimieren, da ein unsachgemäßer Gebrauch von Breitbandantibiotika die Resistenzraten erhöhen könnte (2).

Nachdem die Diagnose klinisch bzw. mit Hilfe von Laborparametern gestellt wurde, soll mit einer zeitnahen Antibiotikatherapie begonnen werden (5, 9). Des Weiteren sollte die Abteilungs- und Krankenhausspezifische Erreger- und Resistenzstatistik bei der Auswahl der empirischen Therapie in Betracht gezogen werden (5).

1.5.1 Initiale Monotherapie

Bei den meisten pädiatrischen hämato-/onkologischen Patient*innen mit febriler Neutropenie ist eine Monotherapie mit einem für diesen Gebrauch erwiesenen Antibiotikum mit breitem Wirkspektrum die Therapie der Wahl (2, 5, 28). Folgende Antibiotika kommen als empirische antimikrobielle Monotherapie bei Patient*innen mit Fieber in der Neutropenie in Betracht:

- Piperacillin/Tazobactam
- Ceftazidim oder Cefepim
- Meropenem oder Imipenem/Cilastatin (28)

Laut AWMF-Leitlinien wird der Gebrauch von Ceftazidim als Monotherapie bei Patient*innen mit einer höhergradigen Mukositis oder akuten myeloischen Therapie aufgrund der reduzierten Wirksamkeit gegen vergrünende Streptokokken (VGS) nicht empfohlen (5, 28).

1.5.1.1 Meropenem

Meropenem gehört der Gruppe der Carbapeneme an, die wiederum eine Gruppe der β -Lactam-Antibiotika darstellen (46). Carbapeneme sind prinzipiell gegen viele β -Lactamasen stabil und sollten ein weites Erregerspektrum abdecken (46). Dazu

gehören nahezu alle wichtigen grampositiven Bakterien (inklusive penicillinasebildende Staphylokokken), gramnegativen Bakterien (inklusive *Pseudomonas aeruginosa*) sowie für die Therapie relevante Anaerobier (46). Die Wirkung von Meropenem ist im Vergleich zu Imipenem im gramnegativen Bereich deutlich stärker, jedoch ist die Wirkung gegen grampositive Bakterien etwas abgeschwächer (46).

Laut AWMF-Leitlinie zählen Carbapeneme aufgrund des breiten Wirkspektrums, speziell gegen Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) bildende gramnegative Bakterien, nicht zur primären empirischen Therapie bei febriler Neutropenie ohne Fokus (28). Carbapeneme dienen jedoch als Reserveantibiotika bei Patient*innen, die mit einem in-vitro Carbapenem-sensiblen 2MRGN- oder 3MRGN-Isolat besiedelt sind (5, 28). Laut internationalen Leitlinien soll bei Patient*innen mit einer „High-Risk“ febrilen Neutropenie eine Monotherapie mit einem Carbapenem oder einem anderen antipseudomonalen β -Lactam-Antibiotikum begonnen werden (2). Ein großes Problem stellen Carbapenem-resistente gram-negative Keime dar, da es gegen diese Keime kaum Therapie-Optionen gibt. Um der Entwicklung von Carbapenem-resistenten Keimen entgegenzuwirken, soll diese Antibiotika-Gruppe mit Zurückhaltung eingesetzt werden.

1.5.1.2 Cefepim

Cefepim, ein Antibiotikum aus der vierten Gruppe der parenteralen Cephalosporine, gehört den halbsynthetischen β -Lactam Antibiotika an.

Das Cephalosporin Cefepim weist ein ähnliches Spektrum wie Ceftazidim auf, allerdings mit einer höheren Aktivität gegen Staphylokokken (46). Cefepim ist auch gegen AmpC-überexprimierende gramnegative Stämme aktiv (z.B. Erreger aus dem *Enterobacter cloacae* Komplex) (46–48), aber instabil gegenüber ESBL-bildenden Enterobacteriaceae (28, 46).

Cefepim zeigte in pädiatrischen Studien eine vergleichbar gute Wirksamkeit wie Carbapeneme (Meropenem oder Imipenem) und antipseudomonale Penicilline (Piperacillin/Tazobactam), ohne erkennbare Unterschiede bezüglich fehlenden Therapieerfolges, Mortalität oder Nebenwirkungen (49).

1.5.2 Initiale Kombinationstherapie

Als Kombinationstherapie werden jene β -Lactam-Antibiotika herangezogen, die schon als Monotherapie eingesetzt werden und um weitere antimikrobielle Substanzen, welche einen unterschiedlichen Wirkmechanismus aufzeigen, erweitert. Als Kombinationspartner werden Aminoglykoside oder Glykopeptide bzw. gegebenenfalls Fosfomycin herangezogen (28).

Laut internationalen Leitlinien stellt die initiale Kombinationstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit febriler Neutropenie in Bezug auf Behandlungsdauer, Erfolgsrate und stationärer Aufenthaltsdauer keine Überlegenheit dar (2).

Jene Erwägungen zur initialen Kombinationstherapie sind für die empirische Initialtherapie innerhalb von 48-72 Stunden gültig. Wurde aus einer Blutkultur ein Erreger isoliert, wird unumgänglich auf eine gezielte Antibiotikatherapie umgestellt (28).

Eine Erweiterung der initialen Monotherapie sollte nach vorhandenem Antibiogramm erfolgen.

In der nachfolgenden Tabelle 4 wurden die an der Pädiatrischen Hämato-/Onkologie Graz gängigen Standarddosierungen der zur Therapie der febrilen Neutropenie verwendeten Antibiotika der Vollständigkeit halber dargestellt.

Tabelle 4: Standarddosierungen und Dosierungshinweise der antimikrobiellen Therapie der febrilen Neutropenie bei Kindern und Jugendlichen, modifiziert nach dem Schema der PHO Graz.

<i>Initial</i>	Tagesdosis
Cefepim	150 mg/kg/d
Piperacillin/Tazobactam	300-400 mg/kg/d
<i>bei schwerer Sepsis/Schock, Auftreten unter Piperacillin/Tazobactam oder Cefepim oder bei entsprechender Besiedelung:</i> Meropenem	60 (oder 120) mg/kg/d
Erweiterung	
Linezolid	10 mg/kg/ED
Teicoplanin	15 mg/kg/ED
Vancomycin	40-60 mg/kg/d
Gentamicin	5-7 mg/kg/d

Amikacin	15-20 mg/kg/d
Aztreonam	90-120 mg/kg/d
Ciprofloxacin	20-30 mg/kg/d

1.6 **Ziel der Studie**

An der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz erfolgte im November 2017 die Umstellung der primären empirischen antimikrobiellen Therapie der febrilen Neutropenie von Meropenem auf Cefepim, um die Entwicklung von Carbapenem-Resistenzen zu minimieren. Untersucht wurde in der vorliegenden Arbeit, ob es unter der Erstlinientherapie Cefepim im Vergleich zu Meropenem eine Änderung der Schwere der Septikämien mit positiven Blutkulturen gab. Des Weiteren wurden die klinischen Verläufe bei Patient*innen mit positiven Blutkulturen untersucht und im Vergleich beider Regimes eruiert, ob und wie sich das Keimspektrum bzw. die Resistenzlage veränderte.

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive, monozentrische Datenanalyse an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz durchgeführt. Das dafür nötige Ethikkommissionsvotum wurde am 31.5.2019 ausgestellt (EK-Nummer: 31-395 ex18/19).

2.1 *Datenerfassung und Datenaufbereitung*

Herangezogen wurden die Daten aller Kinder und Jugendlichen, die in den Zeiträumen 1.1.2015-31.12.2016 und 1.1.2018-16.4.2019 an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie stationär waren. Da im Jahr 2017 die primär empirische Therapie von Meropenem auf Cefepim umgestellt wurde, wurde dieses Jahr aufgrund der nicht exakt definierten Übergangsphase und Effekten, welche erst verzögert eintreten, nicht inkludiert.

Im Zuge der Analyse wurden Informationen zur Grunderkrankung und infektionsbezogene Parameter (CRP-Wert) sowie im Falle eines Keimnachweises in der Blutkultur die Art einer eventuell verabreichten antimikrobiellen Therapie und der klinische Verlauf (CRP-Maximum, fieberhafte Tage) erhoben.

In weiterer Folge wurde eine Liste mit allen positiven Blutkulturen erstellt. Diese wurde dahingehend analysiert, ob diese Blutkulturen im Rahmen einer Infektion abgenommen wurden. Ausgeschlossen wurden positive Blutkulturen, bei denen es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Kontamination mit Hautkeimen handelte, z.B. wenn keine Symptome eines bakteriellen Infektes bestanden und/oder keine antibiotische Therapie erfolgte.

Bei allen Patient*innen mit positiver Blutkultur aufgrund einer Infektion wurden das CRP-Maximum und die fieberhaften Tage im Rahmen der Infektion erhoben, um die Schwere der Septikämie interpretieren zu können.

Die Daten für die Erstellung des Keimspektrums wurden aus dem Befundjournal der Blutkulturen des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz herangezogen und aufgearbeitet. Dabei wurde das Augenmerk auf die Anzahl an Infektionen mit einem bestimmten Keim gerichtet, wobei jeder Keim, auch wenn dieser während einer Infektion mehrmals

nachgewiesen wurde, pro Infektion nur einmal gezählt wurde. Die Keimspektren wurden zur übersichtlicheren Darstellung in die Zeiträume vor 2017 (2015-2016) und nach 2017 (2018-16.4.2019) unterteilt.

Darüber hinaus wurden Resistenzspektren aus den Befundjournalen des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz (Blutkulturen) und der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) Graz (Kulturen aus Körperabstrichen) herangezogen und aufbereitet. Die Körperabstriche wurden aus den folgenden Regionen entnommen: Anogenitalbereich (Anus, Vagina, Vulva, Schamlippen, Penis, Hoden), Stuhl, Uricult, ZVK (Zentralvenenkatheter)-Einstichstelle, ZVK-Katheterspitze, Wundflächen, Mund/Rachen-Bereich (Lippe, Zunge, Gaumen, Rachen, Tonsillen, Mundschleimhaut, Sputum), Magensaft, Ohr, Augen, Nase, Stirn, Hand, Leiste, Zehen.

Die Diagramme sind immer folgendermaßen aufgebaut: n steht für die Anzahl der Keime, S steht für Sensibel, R für Resistent und I für Intermediär.

In der folgenden Tabelle 5 sind sämtliche Antibiotikakürzel, wie sie in den Abbildungen verwendet werden, vollständig aufgelistet.

Tabelle 5: Antibiotikaabkürzungen.

Kürzel	Antibiotikaname
AM	Ampicillin
AN	Amikacin
ATM	Aztreonam
AUG	Augmentin (Amoxicillin/ Clavulansäure)
CAZ	Ceftazidim: Cephalosporin 3. Generation
CIP	Ciprofloxacin
CN	Cefalexin : Cephalosporin 1. Generation
CRO	Ceftriaxon: Cephalosporin 3. Generation
CTX	Cefotaxim: Cephalosporin 3. Generation
CXM	Cefuroxim: Cephalosporin 2. Generation
FEP	Cefepim: Cephalosporin 4. Generation
GM	Gentamycin
IPM	Imipenem: Carbapenem
LI	Linezolid
MEM	Meropenem: Carbapenem
PIP	Piperacillin

PT	Piperacillin/Tazobactam
TEC	Teicoplanin
VA	Vancomycin

Informationen zum Antibiotikaverbrauch an der Station wurden von der Anstaltsapotheke des Universitätsklinikums Graz eingeholt und grafisch aufbereitet.

Die gesammelten Daten wurden in Excel-Dateien gespeichert, welche zugriffsbeschränkt waren und nur für an der Studie beteiligte Personen verfügbar waren. Die Daten der Patient*innen wurden mittels Codierung mit fortlaufenden Nummern pseudonymisiert.

2.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der in Microsoft Excel gespeicherten Datensätze wurde Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA), sowie das Statistikprogramm GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, USA) verwendet.

Die Wahl des Testverfahrens wurde abhängig von der Merkmalsart (quantitativ oder qualitativ), der Anzahl der Stichproben und des Verteilungstyps gewählt. Quantitative Zielgrößen wurden in dieser Arbeit mittels Mann-Whitney-U-Test, qualitative Zielgrößen mittels Fisher's Exakt Test analysiert und berechnet. Demographische und klinische Daten wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert und berechnet. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde gewählt, um statistische Signifikanz anzuzeigen.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Antibiotikaverbrauch von Meropenem und Cefepim

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 2 und Abbildung 3) stellen den Antibiotikaverbrauch in den Zeiträumen 1.1.2015-31.12.2016 und 1.1.2018-16.4.2019 dar. Es lässt sich eine deutliche Abnahme des Meropenemverbrauchs und eine Zunahme des Cefepimverbrauchs nach Umstellung der primär empirischen Therapie im Jahr 2017 beobachten.

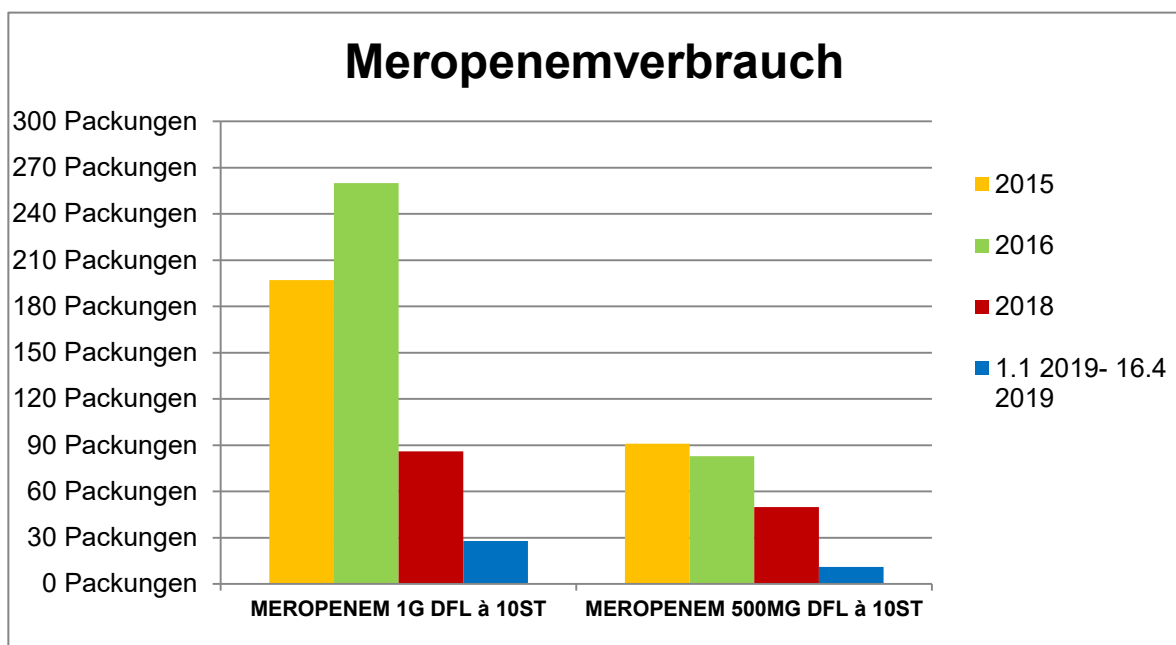


Abbildung 2: Meropenemverbrauch an der PHO Graz in den Jahren 2015, 2016, 2018 und bis 16.4.2019.

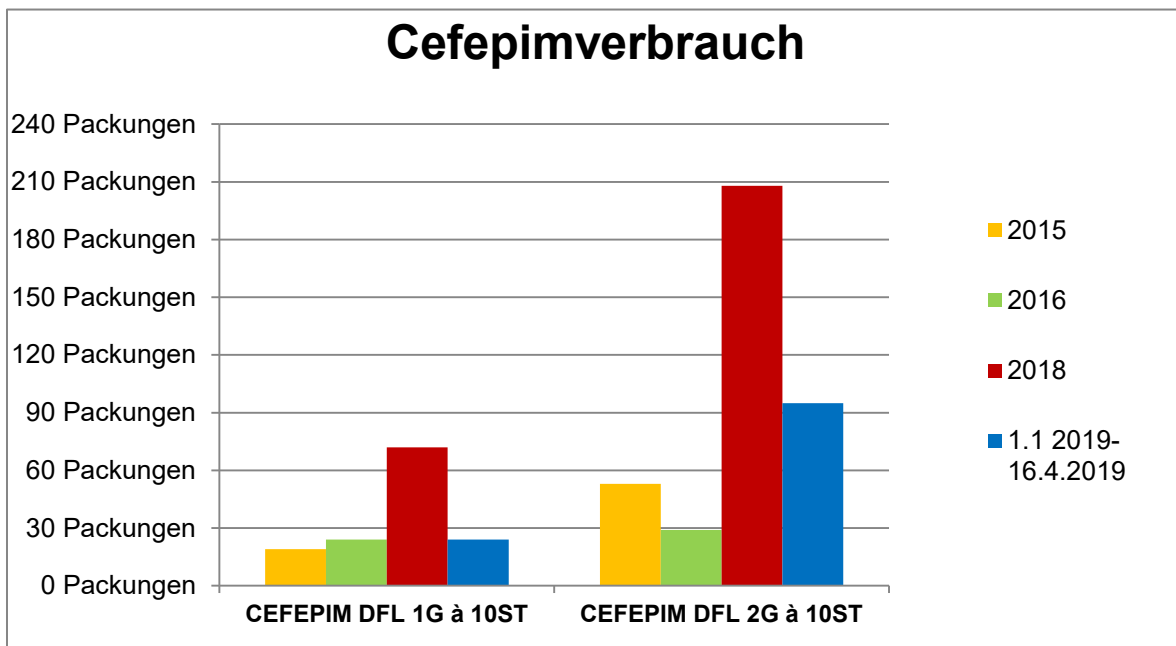


Abbildung 3: Cefepimverbrauch an der PHO Graz in den Jahren 2015, 2016, 2018 und bis 16.4.2019.

3.2 Infektionen vor/ nach Umstellung

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse.

	Blutkulturen gesamt (n=1721)	Blutkulturen vor 2017 (n=1071)	Blutkulturen nach 2017 (n=650)	p-Wert
Positive BK im Rahmen von bakteriellen Infektionen	126 (7,3%)	86 (8,0%)	40 (6,2%)	p=0,153
Infektionen mit positiver Blutkultur/ Jahr	18	20	16	-
CRP-Maximum in mg/l (Median, Range)	52,7 (2,0-323,0)	57,1 (2,7-323,0)	42,0 (2,0-244,9)	p=0,430
Fiebertage (Median, Range)	1 (0-21)	1 (0-21)	1 (0-9)	p=0,703
Anzahl an Infektionen, die primär mit Meropenem/Cefepim behandelt wurden	41	27	14	
Erweiterung/ Zweitlinientherapie				
Ja	21 (51,2%)	15 (55,6%)	6 (42,9%)	p=0,520
Nein	20 (48,8%)	12 (44,4%)	8 (57,1%)	

Insgesamt wurden in den Jahren 2015, 2016, 2018 und im Zeitraum 1.1.-16.4.2019 an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie Graz 1721 Blutkulturen abgenommen, wovon 126 Blutkulturen (7,3%) im Rahmen von bakteriellen Infektionen, die einer antimikrobiellen Therapie bedurften, positiv waren (Tabelle 7).

Die Rate der positiven Blutkulturen im Rahmen einer bakteriellen Infektion war vor Umstellung geringgradig höher als nach Umstellung des antimikrobiellen Regimes (nicht signifikant, p=0,153) (Tabelle 6).

Tabelle 7: Gesamtanzahl an abgenommenen Blutkulturen an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie Graz.

Jahr	Anzahl
2015	523
2016	548
2018	421
1.1.-16.4.2019	229

Summa summarum traten in den Zeiträumen 2015, 2016, 2018 und 1.1-16.4 2019 60 Infektionen mit positivem Keimnachweis bei 43 Patient*innen auf. Das entspricht einer Gesamtrate von insgesamt 18 Infektionen mit positivem Keimnachweis pro Jahr (unter Meropenem: 20/Jahr; unter Cefepim: 16/Jahr).

3.2.1 CRP-Anstieg

Wie in Tabelle 6 dargestellt, betrug das CRP-Maximum während einer Infektion mit positiver Blutkultur im Median insgesamt 52,7 (Range 2,0-323,0) mg/l. Unter Meropenem als primärer empirischer Therapie kam es im Median zu einem maximalen CRP-Anstieg auf 57,1 (Range 2,7-323,0) mg/l, während der maximal gemessene CRP-Wert nach Umstellung auf Cefepim im Median 42,0 (Range 2,0-244,9) mg/l betrug. Im Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der CRP-Maximalwerte während einer Infektion unter der Therapie mittels Meropenem bzw. Cefepim. ($p=0,430$).

3.2.2 Fieberhafte Tage

Die Anzahl der Tage bei Infektionen mit positiver Blutkultur mit Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ betrug insgesamt im Median 1 (Range 0-21). Vor Umstellung von Meropenem auf Cefepim betrug die Fieberdauer im Median einen Tag (Range 0-21 Tage), nach 2017 waren es ebenso ein febriler Tag pro Infektion (1, Range 0-9 Tage). Wie in Tabelle 6 ersichtlich, gab es keinen Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Fiebertage vor und nach Umstellung der primären empirischen Monotherapie bei febriler Neutropenie ($p=0,703$).

3.2.3 Bedarf an Erweiterung/ Zweitlinientherapie

41 von 60 Infektionen mit positiver Blutkultur wurden initial in den beiden Zeiträumen (vor/nach 2017) mit Meropenem/Cefepim als primärer empirischer Therapie behandelt (Meropenem, n=27; Cefepim, n=14).

Eine Erweiterung der empirischen primären antimikrobiellen Therapie wurde in 21 von 41 Fällen durchgeführt (51,2%). Wie aus Tabelle 6 ersichtlich ist, zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Erweiterung oder Umstellung der primär empirischen Therapie ($p=0,5204$).

27 Infektionen wurden initial mit Meropenem behandelt (2015-2016), davon gab es bei 12 Infektionen keine Therapieerweiterung (44,4%), bei 15 Infektionen war eine entsprechende Zweitlinientherapie (55,6%) notwendig.

14 Infektionen wurden initial mit Cefepim behandelt (2018-16.4.2019), davon gab es bei 8 Infektionen keine Therapieerweiterung (57,1%), bei 6 Infektionen war eine Zweitlinientherapie (42,9%) notwendig.

3.2.4 Anzahl an bakteriellen Infektionen mit positiver Blutkultur pro Grunderkrankung

Tabelle 8: Anzahl an bakteriellen Infektionen mit positiver Blutkultur pro Grunderkrankung.

Grunderkrankung	Infektionen (n=60)	Prozent
Akute lymphoblastische Leukämie	25	41,7%
Akute myeloische Leukämie	6	10,0%
Ependymom	1	1,7%
Ewing-Sarkom	3	5,0%
Hodgkin-Lymphom	1	1,7%
Medulloblastom	2	3,3%
Metachromatische Leukodystrophie	1	1,7%
Nephroblastom	1	1,7%
Non-Hodgkin-Lymphom	3	5,0%
Osteosarkom	2	3,3%
Peritonealsarkomatose	1	1,7%
Pilozytisches Astrozytom	1	1,7%
Retinoblastom	1	1,7%
Schwere aplastische Anämie	4	6,7%
Sichelzellerkrankung	5	8,3%
Variabler Immundefekt (ALPS-U)	3	5,0%

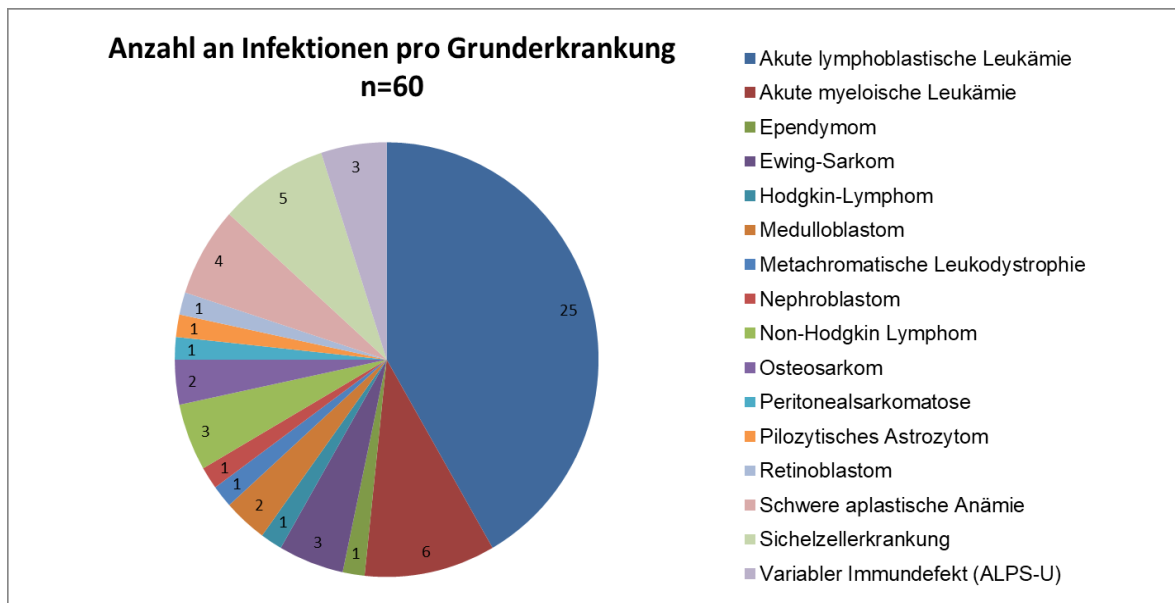


Abbildung 4: Anzahl an Infektionen mit positiver Blutkultur pro Grunderkrankung.

Tabelle 8 und Abbildung 4 zeigen, dass bei Patient*innen mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie die meisten Infektionen mit positiver Blutkultur (25 Infektionen, 41,7%) auftraten. Man muss jedoch erwähnen, dass die akute lymphoblastische Leukämie die häufigste Erkrankung an der PHO darstellt und dadurch in Relation dazu auch die häufigsten Infektionen mit positiver Blutkultur auftreten. Am zweithäufigsten traten Infektionen mit positiver Blutkultur bei der akuten myeloischen Leukämie auf (6 Infektionen, 10%).

3.3 Keimspektren im Vergleich

3.3.1 vor 2017: 2015-2016

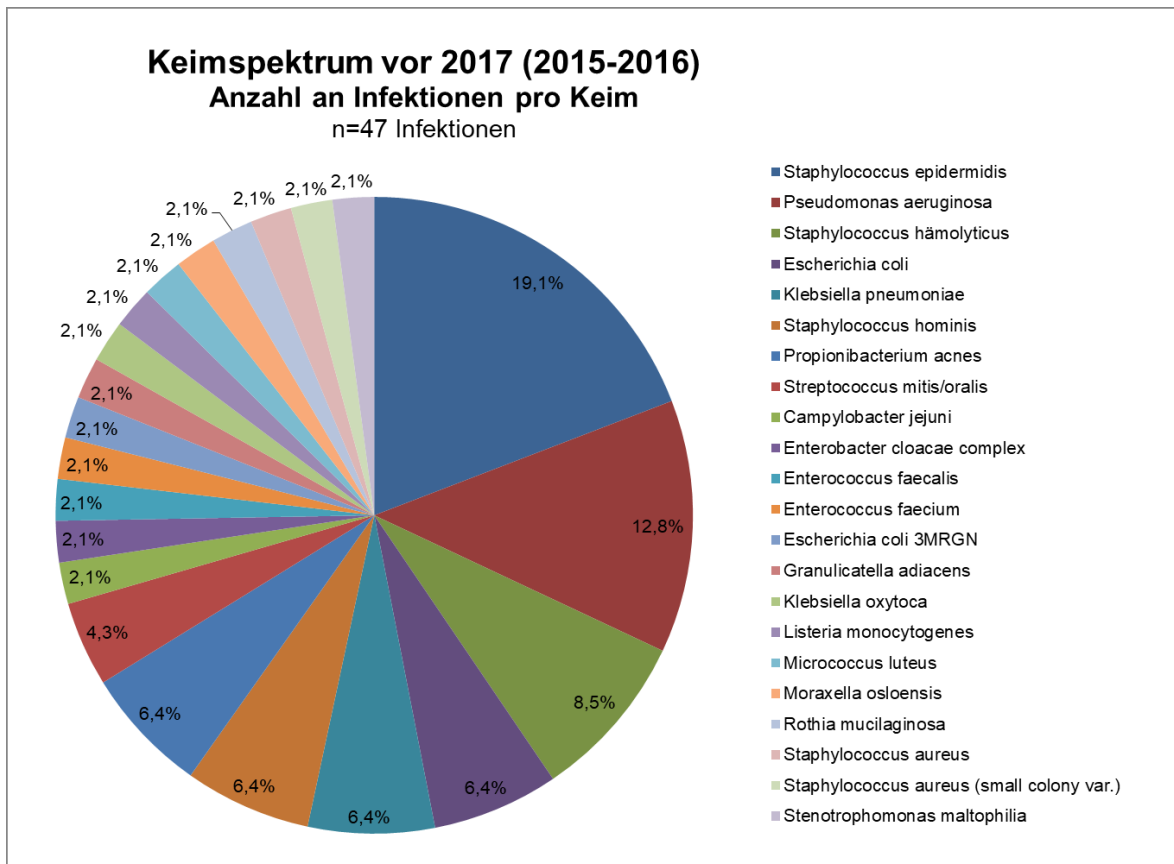


Abbildung 5: Keimspektrum der Infektionen mit positiver Blutkultur vor 2017.

In der obenstehenden Abbildung 5 kann man die Anzahl an Infektionen mit positiver Blutkultur im Zeitraum 2015-2016 anhand eines Tortendiagramms ablesen. Hier lässt sich erkennen, dass die meisten Infektionen durch die Keime *Staphylococcus epidermidis* (19,1%), gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa* (12,8%) und *Staphylococcus hämolyticus* (8,5%) hervorgerufen wurden.

3.3.2 nach 2017: 2018-16.4.2019

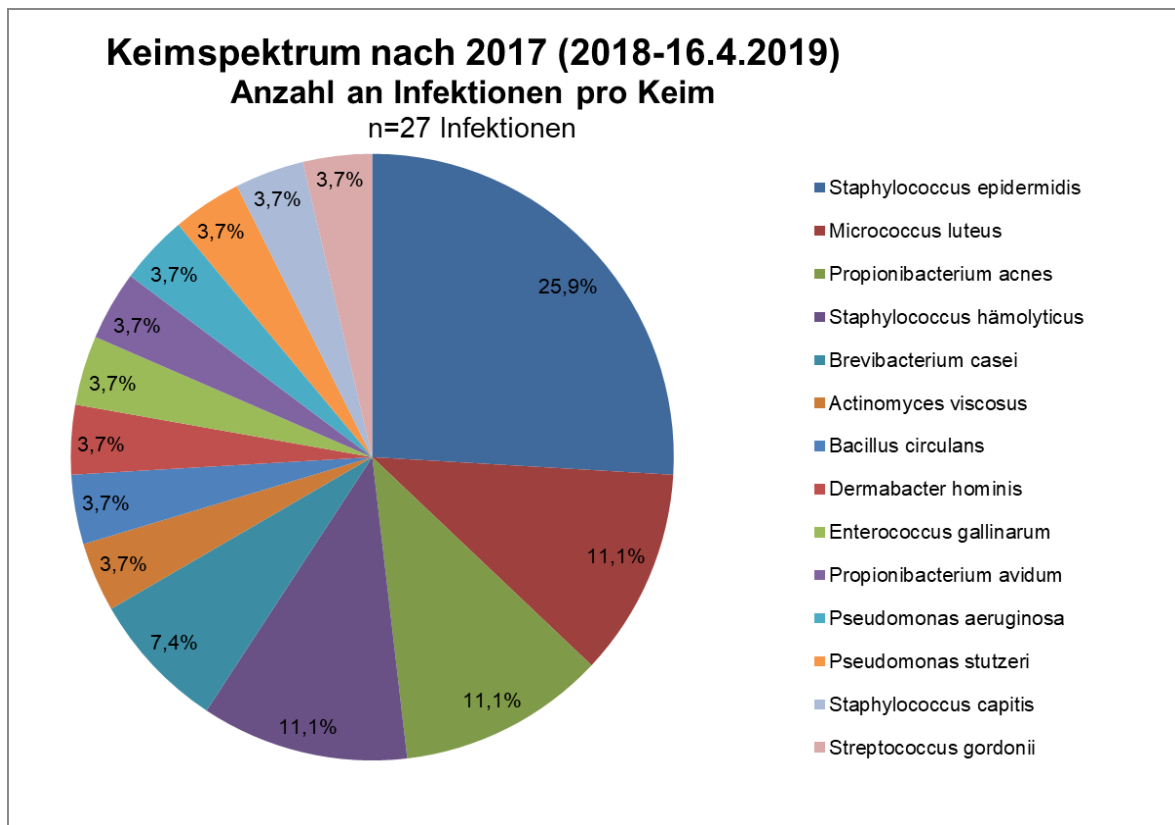


Abbildung 6: Keimspektrum der Infektionen mit positiver Blutkultur nach 2017.

Im obenstehenden Tortendiagramm (Abbildung 6) ist die Anzahl der Infektionen mit positiver Blutkultur pro Keim im Zeitraum nach 2017, also 2018-16.4.2019 grafisch dargestellt. Am häufigsten wurde, wie im Zeitraum vor 2017, *Staphylococcus epidermidis* während einer Infektion nachgewiesen (25,9%), gefolgt von *Staphylococcus hämolyticus*, *Micrococcus luteus* und *Propionibacterium acnes* (je 11,1%).

3.4 Resistenzspektren

Aus den Blutkulturbefunden des Instituts für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz wurden die Resistenzen der Keime *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hämolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.* (*Klebsiella pneumoniae* und *Klebsiella oxytoca*), *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli* als häufigste und relevantesten Keime erhoben und grafisch dargestellt, um die Resistenzlage vor und nach der Umstellung der primären empirischen Therapie beurteilen zu können.

Außerdem wurden die aus Körperabstrichen gewonnenen Kulturen der AGES Graz bezüglich Resistenzen der oben genannten Keime aufgearbeitet. Das Hauptaugenmerk wurde dabei auf die Resistenzlage der Beta-Laktam Antibiotika Ampicillin, Piperacillin/Tazobactam und der Carbapeneme Imipenem und Meropenem gelegt.

Die Diagramme aus den Jahren 2015-2016 verdeutlichen die Resistenzlage in diesem Zeitraum, als Meropenem noch die primäre empirische Therapie darstellte. Jene von 2018-16.4.2019 stellen die Resistenzlage unter der primären empirischen Therapie mit Cefepim dar.

3.4.1 Gegenüberstellung der Resistenzlage der Blutkultur-Isolate

Staphylococcus epidermidis

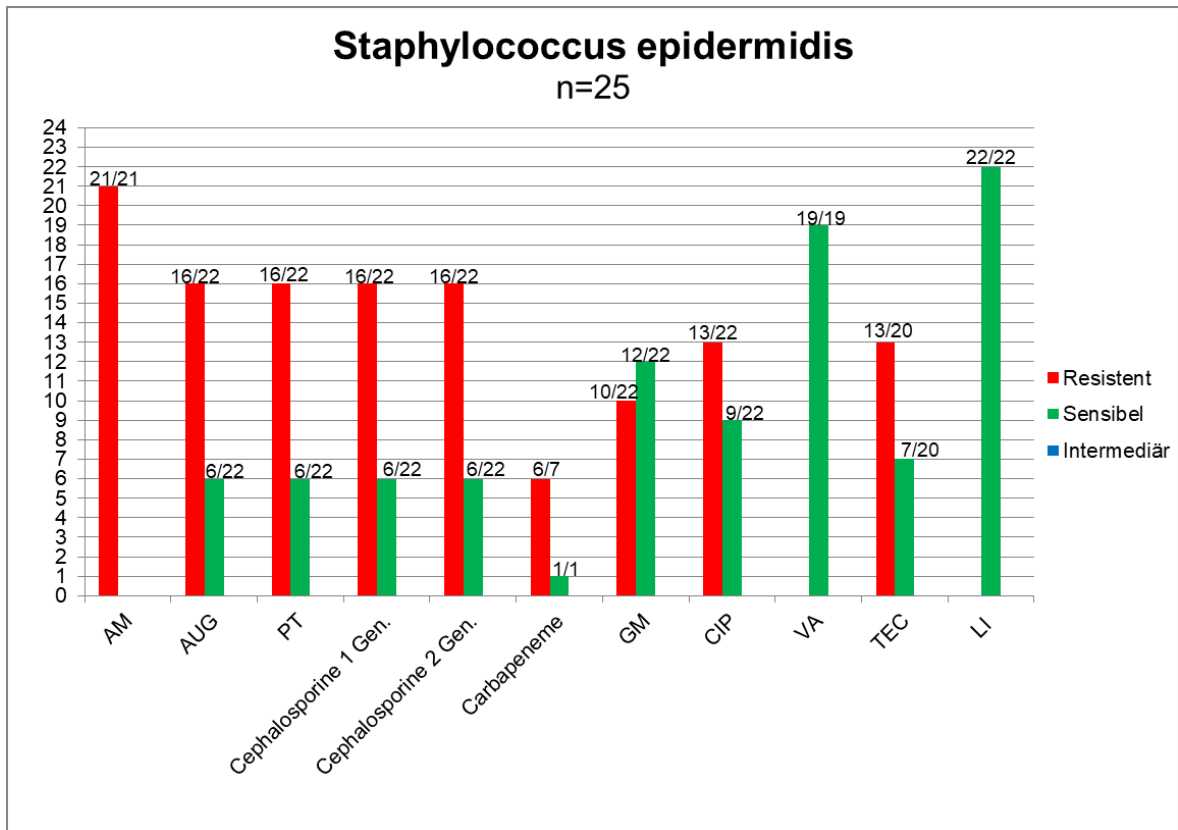


Abbildung 7: *Staphylococcus epidermidis* vor 2017.

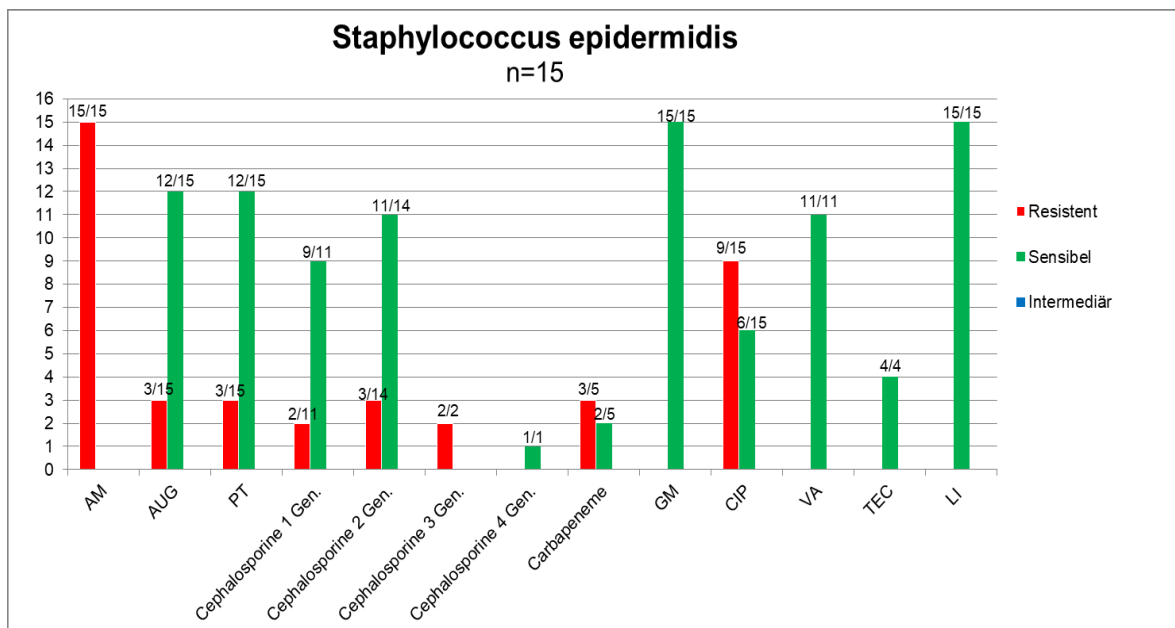


Abbildung 8: *Staphylococcus epidermidis* nach 2017.

Die beiden Abbildungen (Abbildung 7 und Abbildung 8) stellen die Resistenzlage des Keimes *Staphylococcus epidermidis* in den beiden Zeiträumen gegenüber. Im Zeitraum vor der Umstellung waren 16 von 25 nachgewiesenen Keimen MRSE positiv (64%), nach Umstellung verringerte sich die Anzahl an Methicillin-resistenten Keimen, so waren im Zeitraum 2018-16.4.2019 drei von 15 nachgewiesenen Keimen Methicillin-resistent (20%). Im Vergleich beider Diagramme zeigt sich, dass der Keim in allen Zeiträumen sensibel auf die Antibiotika Linezolid und Vancomycin war. Die auch schon 2015-2016 vorherrschenden Resistenzen gegen Ampicillin blieben bestehen, die 2015-2016 bestehenden Resistenzen gegen Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, Cefalexin (Cephalosporine 1. Gen.) und Cefuroxim (Cephalosporine 2. Gen.) gingen 2018-16.4.2019 zurück. Die Resistenzrate von *Staphylococcus epidermidis* gegenüber Meropenem/Imipenem sank von 86% (n=6/7) vor Umstellung der primären antibiotischen Therapie auf 60% (n=3/5).

Klebsiella oxytoca

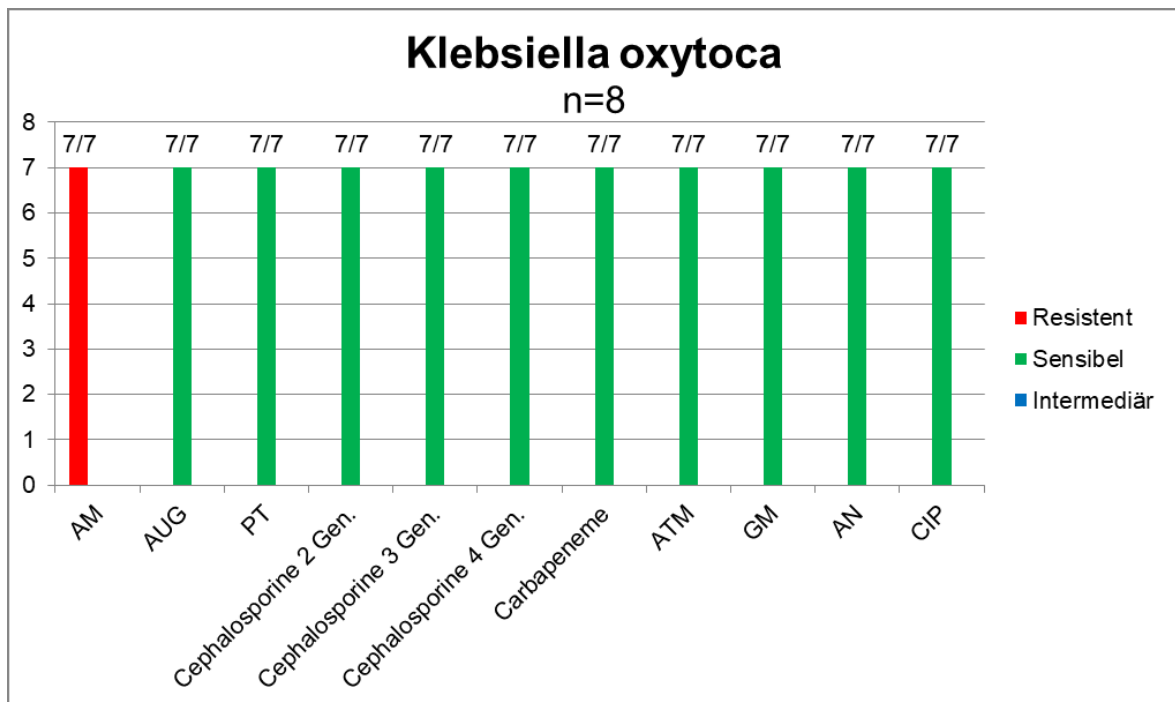


Abbildung 9: *Klebsiella oxytoca* vor 2017.

Da *Klebsiella oxytoca* nur im Zeitraum 2015-2016 nachgewiesen wurde, konnte hier keine Gegenüberstellung mit dem anderen Zeitraum erfolgen. In Abbildung 9 erkennt man die Resistenz des Keims *Klebsiella oxytoca* gegen Ampicillin, ansonsten zeigte sich der Keim gegen alle anderen getesteten Antibiotika sensibel.

Staphylococcus hämolyticus

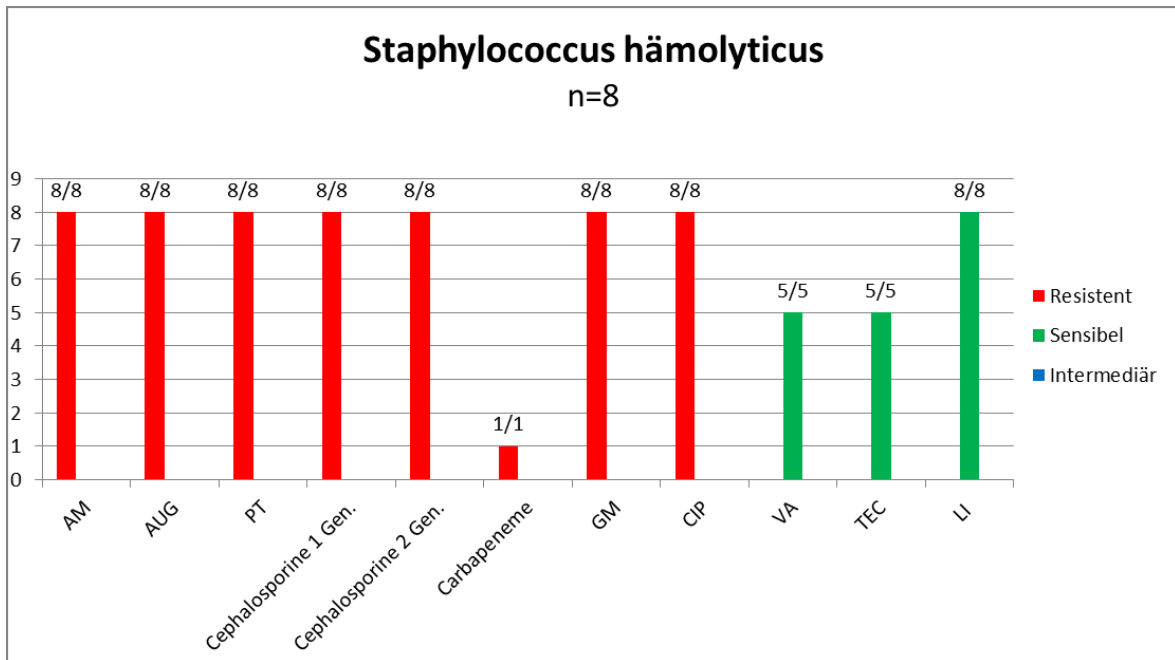


Abbildung 10: *Staphylococcus hämolyticus* vor 2017.

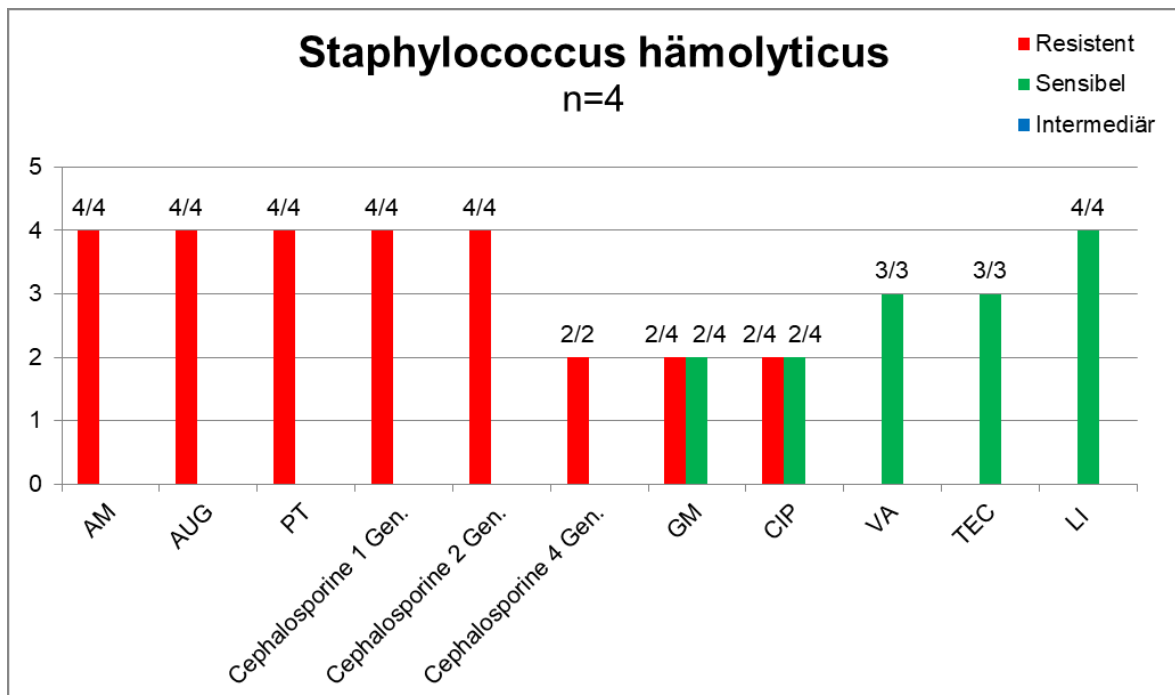


Abbildung 11: *Staphylococcus hämolyticus* nach 2017.

Abbildung 10 und Abbildung 11 verdeutlichen die Resistenzlage des Keims *Staphylococcus hämolyticus*. Sowohl vor als auch nach Umstellung der primär empirischen Therapie waren alle nachgewiesenen Keime in den beiden Zeiträumen Methicillin-resistent (Resistenzrate 100%).

Die im Zeitraum 2015-2016 bestehenden Resistenzen gegen Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam sowie gegen Cephalosporine der ersten, zweiten und vierten Generation (Cefalexin, Cefuroxim und Cefepim) blieben folglich auch im Zeitraum 2018-16.4.2019 bestehen, während der Keim *Staphylococcus hämolyticus* auch im Zeitraum 2018-16.4.2019 gegenüber Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid sensibel blieb.

Pseudomonas aeruginosa

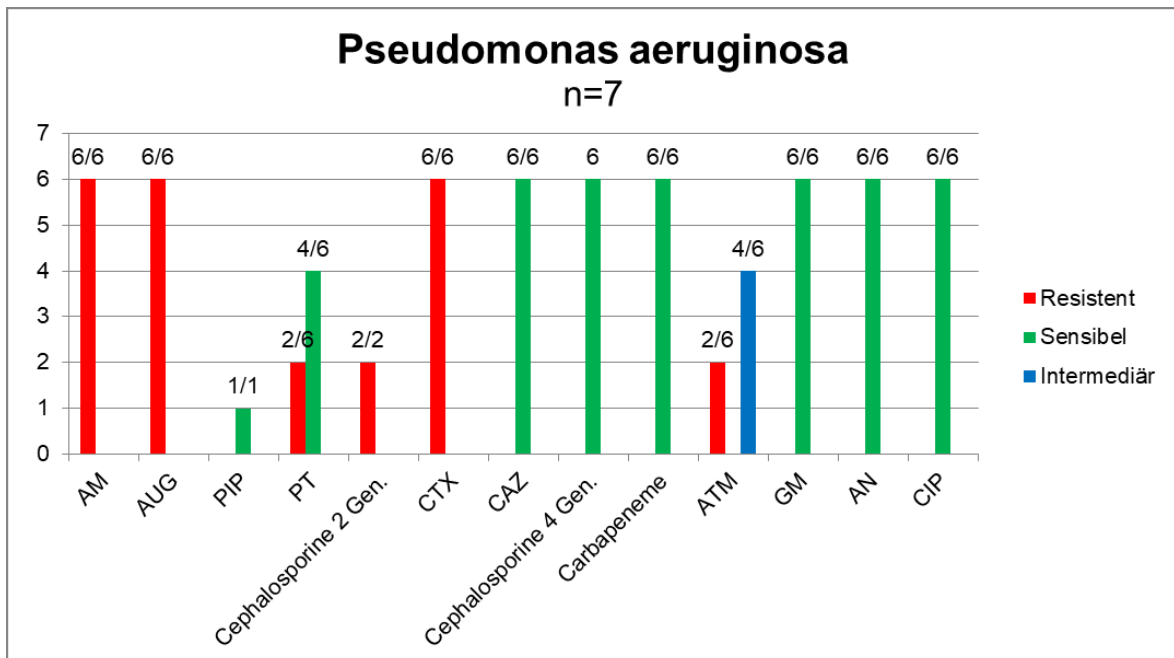


Abbildung 12: *Pseudomonas aeruginosa* vor 2017.

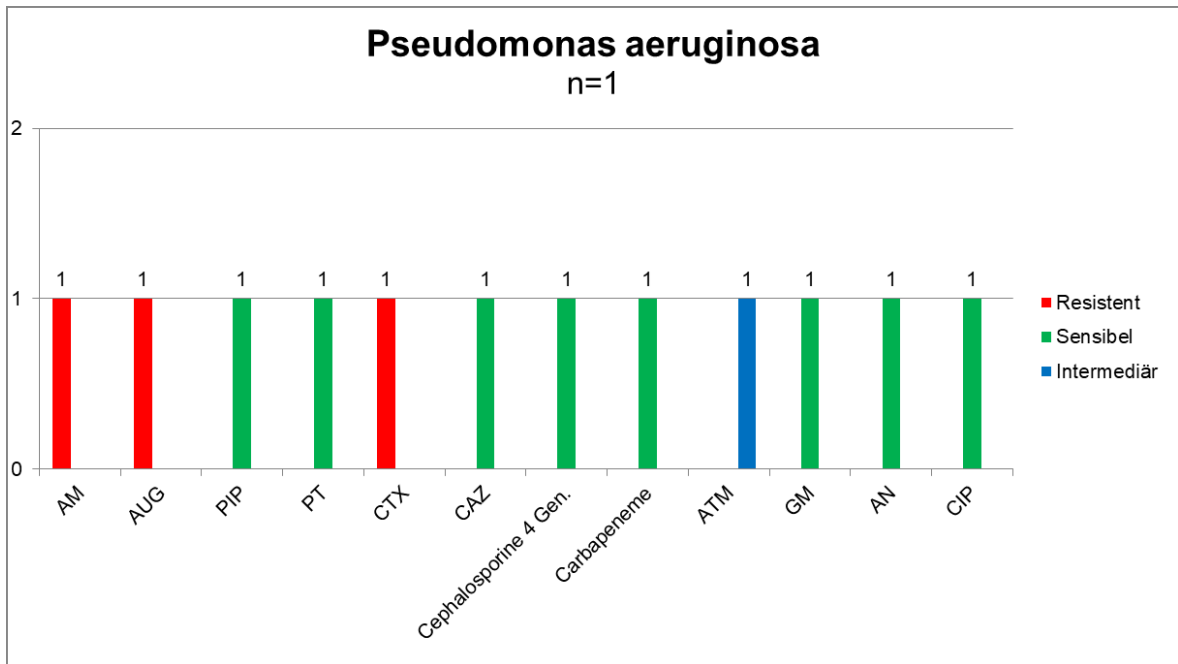


Abbildung 13: *Pseudomonas aeruginosa* nach 2017.

Wie in Abbildung 12 und Abbildung 13 ersichtlich ist, blieben die Resistenzen des Keims *Pseudomonas aeruginosa* in den Zeiträumen 2015-2016 gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure und Cefotaxim (Cephalosporin 3 Gen.) auch im Zeitraum 2018-16.4.2019 weiterhin bestehen.

Klebsiella pneumoniae

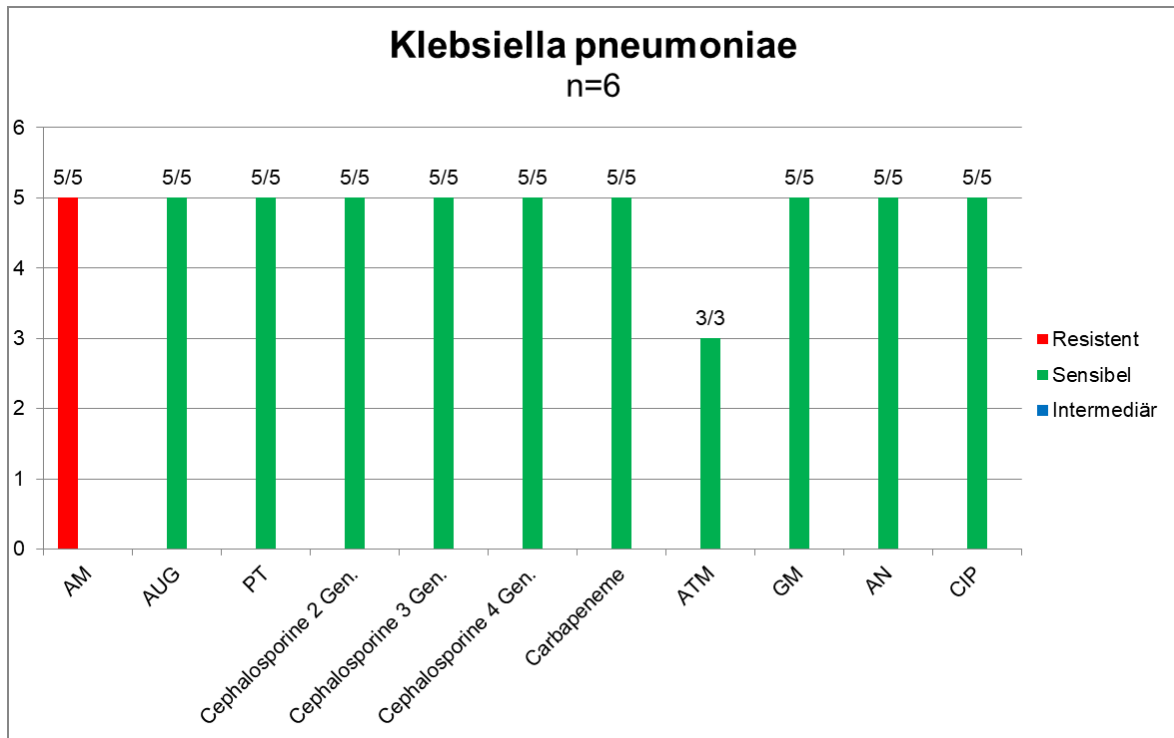


Abbildung 14: *Klebsiella pneumoniae* vor 2017.

Abbildung 14 zeigt, dass *Klebsiella pneumoniae* gegen Ampicillin im Zeitraum 2015-2016 Resistenzen aufwies, sonst jedoch gegen den Großteil der getesteten Antibiotika sensibel war.

Escherichia coli

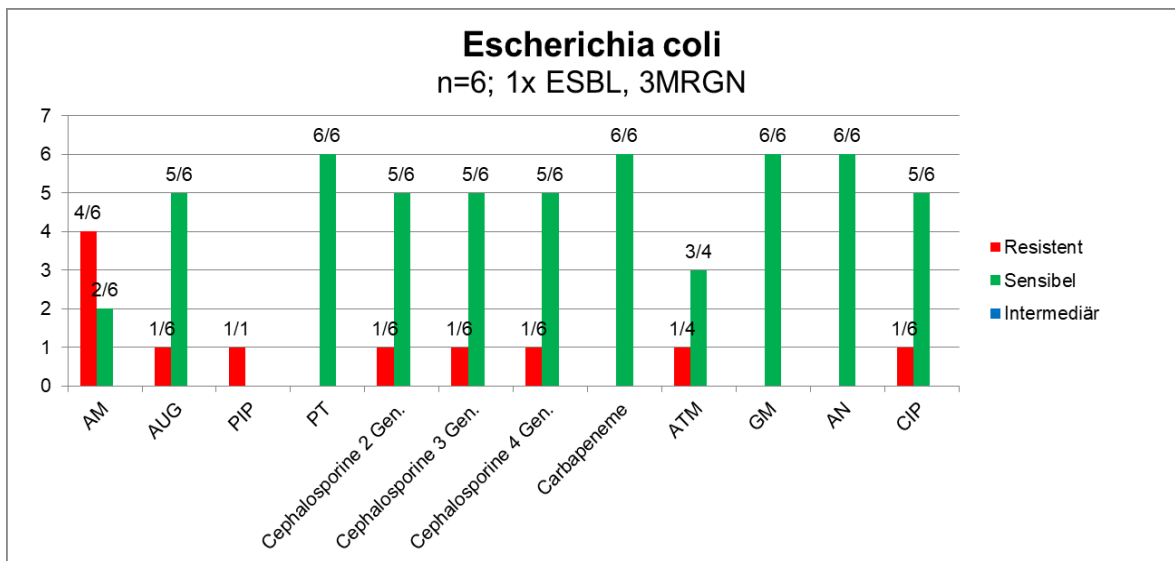


Abbildung 15: *Escherichia coli* vor 2017.

Der Keim *Echerichia coli* wurde im Zeitraum 2015-2016 sechs Mal nachgewiesen, davon war ein Keim ESBL positiv bzw. 3MRGN. Der Keim wies eine vollständige Sensibilität gegenüber Piperacillin/Tazobactam, Carbapeneme, Gentamycin und Amikacin auf (Abbildung 15).

Staphylococcus aureus

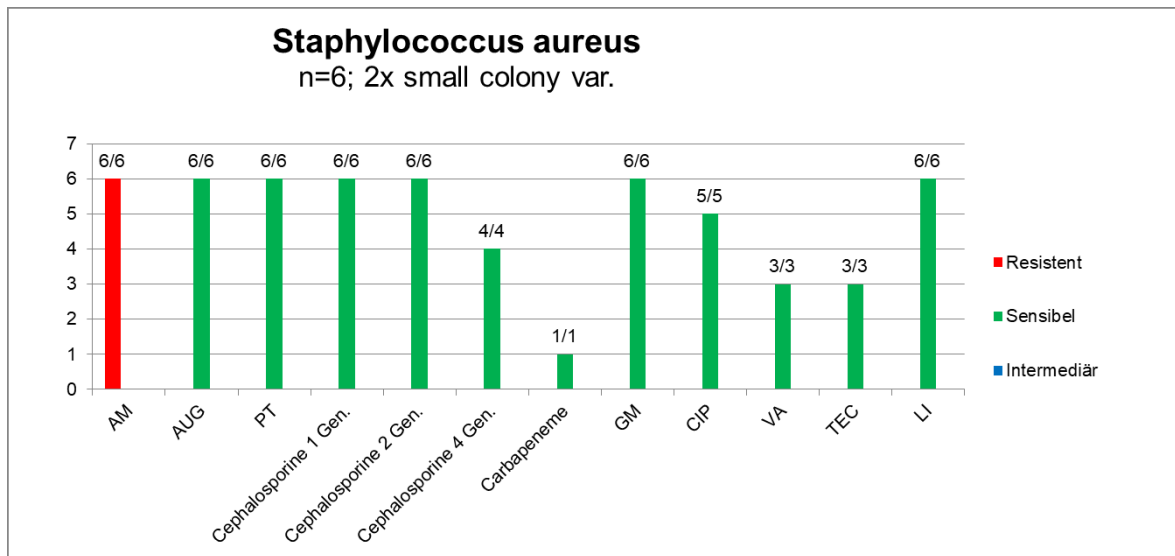


Abbildung 16: *Staphylococcus aureus* vor 2017.

Der Keim *Staphylococcus aureus* wurde nur im Zeitraum 2015-2016 in den Blutkulturen nachgewiesen und wies, wie in Abbildung 16 ersichtlich, deutliche Resistenzen gegen Ampicillin auf, zeigte sich gegenüber den restlichen erhobenen Antibiotika jedoch sensibel.

3.4.2 Gegenüberstellung der Resistenzlage der Isolate aus Körperabstrichen

***Staphylococcus epidermidis*:**

In den Jahren 2015-2016 wurde 436 Mal der Keim *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen, in 393 Fällen handelte es sich um einen *Methicillin-resistenten Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Daraus ergab sich eine Resistenz von 90% gegenüber den nachgewiesenen Beta-Laktam Antibiotika (Ampicillin, Piperacillin/Tazobactam sowie Meropenem und Imipenem). Im Zeitraum nach 2017 (2018-16.4.2019) konnte der Keim *Staphylococcus epidermidis* 286 Mal erhoben werden, davon waren 253 Keime MRSE. Daraus folgt eine Resistenz von 88,5% gegenüber den oben bereits erwähnten Beta-Laktam Antibiotika.

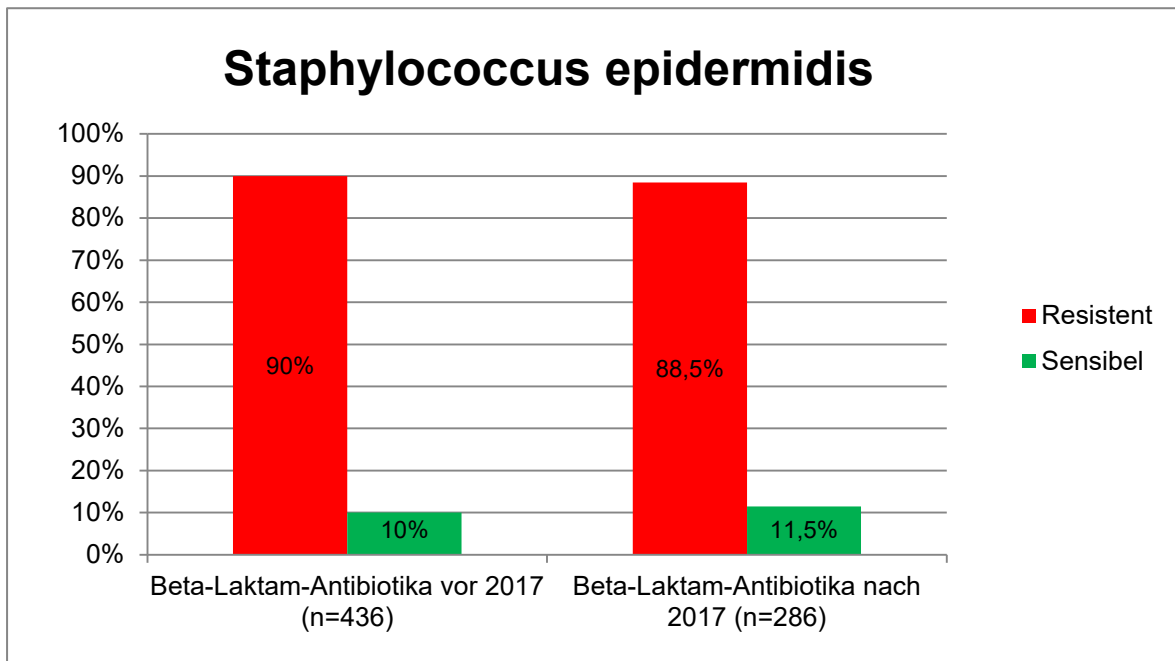


Abbildung 17: *Staphylococcus epidermidis* Resistenzlage.

***Staphylococcus hämolyticus*:**

Im Zeitraum vor 2017 ließ sich 172 Mal der Keim *Staphylococcus hämolyticus* nachweisen, in 169 Fällen war dieser Keim methicillinresistent. Die daraus resultierende Resistenzrate gegenüber den getesteten Beta-Laktam Antibiotika (Ampicillin, Piperacillin/Tazobactam sowie Meropenem und Imipenem) betrug 2015/2016 98%. Im Untersuchungszeitraum nach 2017 konnte *Staphylococcus hämolyticus* 101 Mal dokumentiert werden, 94 Mal war der Keim MRSE positiv. Daraus lässt sich, im Vergleich zum Zeitraum vor 2017, eine tendenziell gering abnehmende Resistenzrate von 93% ableiten.

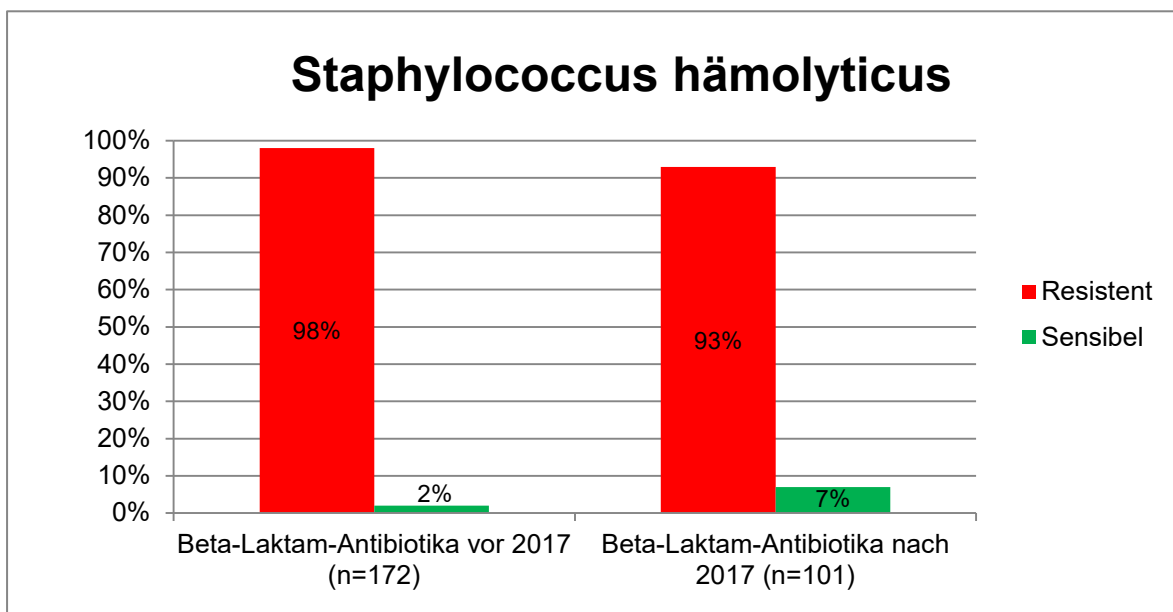


Abbildung 18: *Staphylococcus hämolyticus* Resistenzlage.

***Staphylococcus aureus*:**

Im Zeitraum vor 2017 konnte der Keim *Staphylococcus aureus* in 41 Abstrichen dokumentiert werden, in drei Fällen handelte es sich um einen *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus* (MRSA). Daraus ergibt sich eine Resistenzrate von 7% und eine Sensibilität von 93% gegenüber den getesteten Beta-Laktam Antibiotika (Ampicillin, Piperacillin/Tazobactam sowie Meropenem und Imipenem). Im Zeitraum nach 2017 wurde der Krankheitserreger zwölf Mal nachgewiesen, keiner davon war ein MRSA. Daraus ergibt sich eine 100%ige Sensibilität gegenüber den getesteten Beta-Laktam Antibiotika.

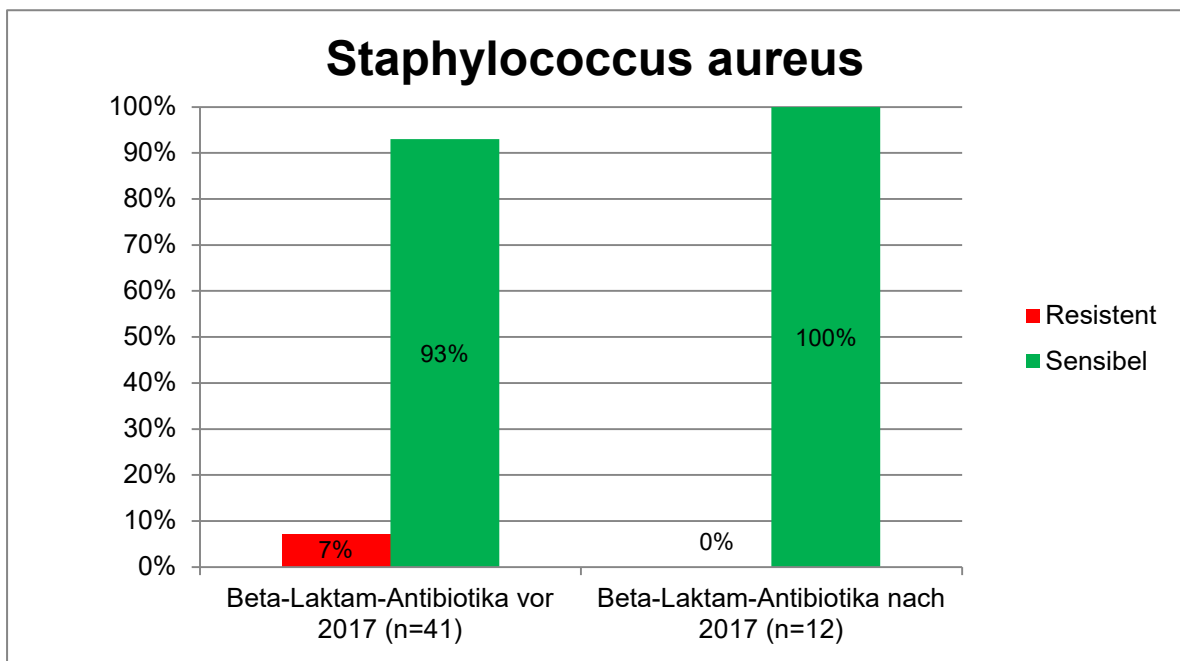


Abbildung 19: *Staphylococcus aureus* Resistenzlage.

Escherichia coli:

Der Keim *Escherichia coli* war im Zeitraum 2015-2016 zweimal ESBL positiv, im Zeitraum 2018/2019 wurden vom Labor fünf Isolate als ESBL positiv, zwei Isolate als 3-MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen) und ein Isolat als 4-MRGN ausgegeben.

Abbildung 20 und Abbildung 21 zeigen im Vergleich eine signifikante Zunahme der Resistenzen des Keims *Escherichia coli* gegenüber Piperacillin/Tazobactam von 1% vor 2017 auf 33,3% nach 2017 ($p < 0,0001$).

In Bezug auf die Carbapeneme Meropenem und Imipenem blieben die Resistenzen des Bakteriums *Escherichia coli* nahezu unverändert. Die im Zeitraum vor 2017 bestehende 100%ige Sensibilität gegenüber Meropenem und Imipenem verringerte sich nach 2017 nur um 1 Prozent.

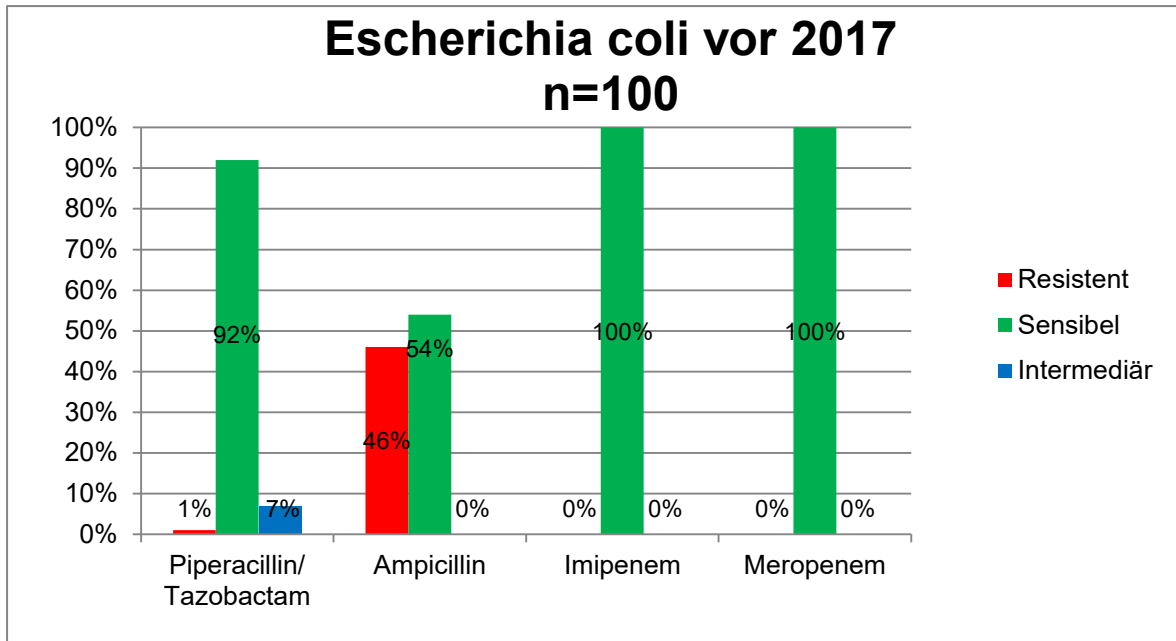


Abbildung 20: *Escherichia coli* Resistenzlage vor 2017.

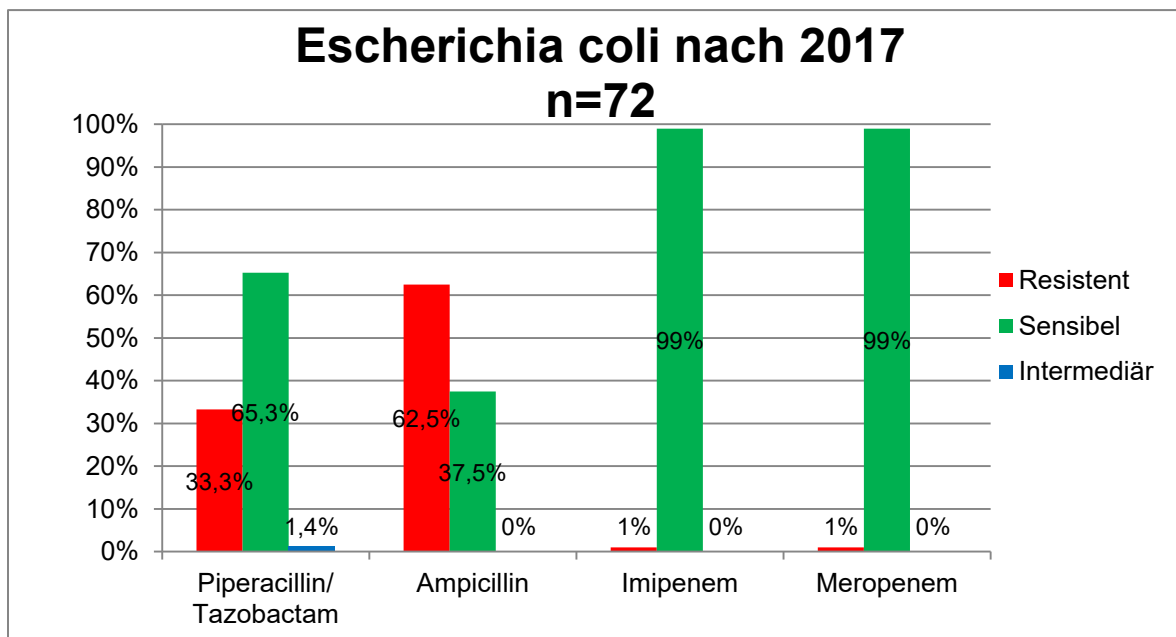


Abbildung 21: *Escherichia coli* Resistenzlage nach 2017.

Klebsiella spp.:

Im Zeitraum 2018-16.4.2019 konnten zwei ESBL positive *Klebsiella spp.* nachgewiesen werden. Die Abbildungen 22 und 23 zeigen eine nahezu unveränderte Resistenzlage vor beziehungsweise nach der Umstellung der primären empirischen Therapie. Die im Zeitraum vor 2017 bestehende Sensibilität von 98% gegenüber Meropenem stieg im Zeitraum nach 2017 auf 100% an.

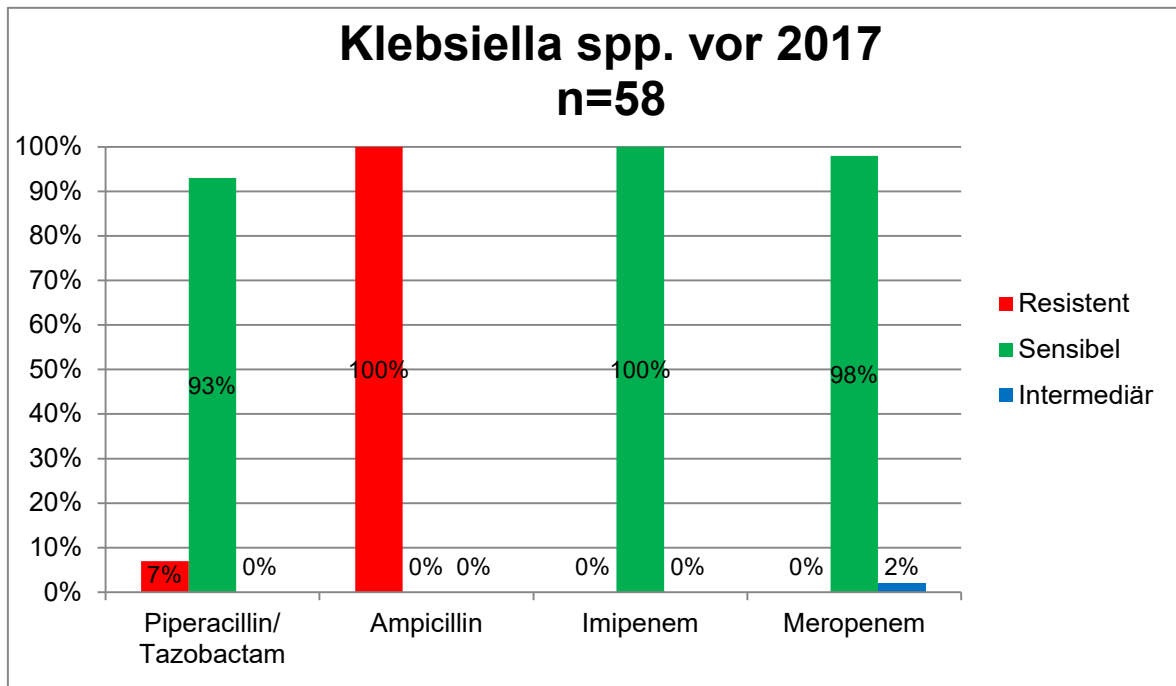


Abbildung 22: *Klebsiella spp.* Resistenzlage vor 2017.

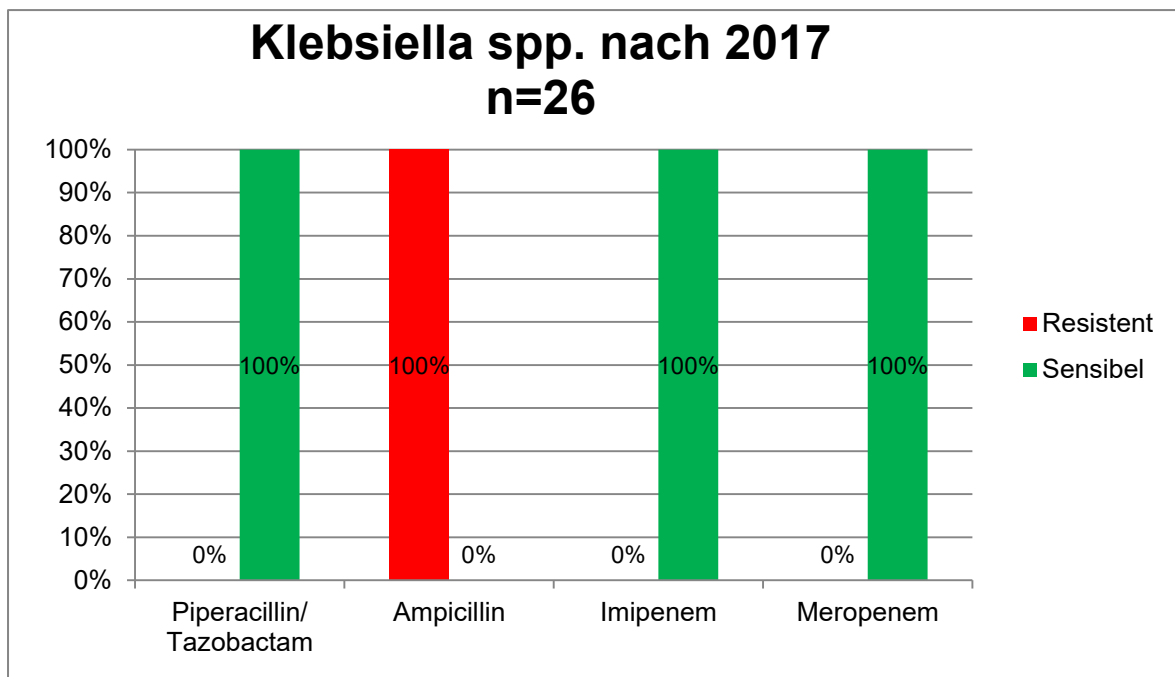


Abbildung 23: *Klebsiella spp.* Resistenzlage nach 2017.

Pseudomonas aeruginosa:

Im Zeitraum 2018-16.4.2019 war ein 3-MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen) nachweisbar.

Die nahezu gleiche Resistenzlage von Piperacillin/Tazobactam vor beziehungsweise nach der Umstellung der primären empirischen antibiotischen Initialtherapie ist in Abbildung 24 und 25 ersichtlich. Neben einem signifikanten Rückgang der Resistenz von 55% auf 18% gegenüber dem Antibiotikum Imipenem ($p=0,0195$) konnte auch gegenüber Meropenem eine deutliche Abnahme der Resistenz von 28,3% auf 18% verzeichnet werden ($p=0,7064$, nicht signifikant).

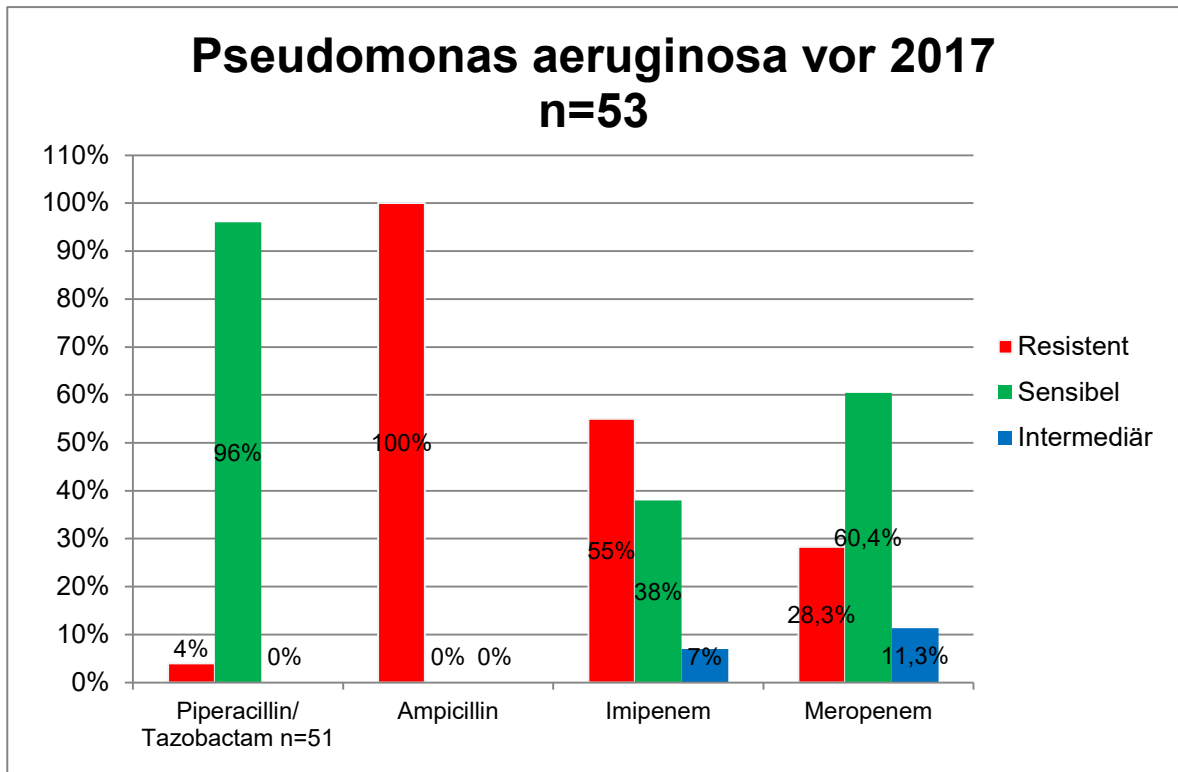


Abbildung 24: *Pseudomonas aeruginosa* Resistenzlage vor 2017.

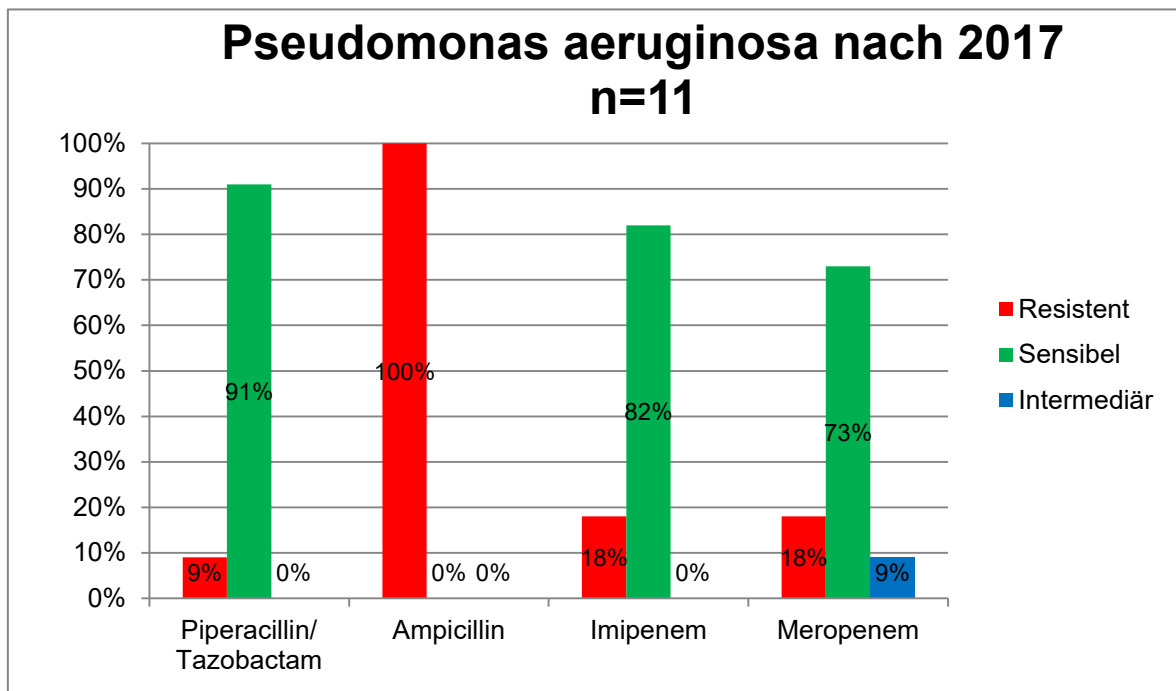


Abbildung 25: *Pseudomonas aeruginosa* Resistenzlage nach 2017.

4 Diskussion

4.1 *Beurteilung der Ergebnisse*

Eine antibiotische Monotherapie stellt aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils, der leichteren Handhabung und der geringeren Kosten im Vergleich zu Kombinationsregimes eine attraktive Option für die empirische Therapie der febrilen Neutropenie dar (50, 51).

Carbapeneme wie Meropenem werden häufig in der Therapie der febrilen Neutropenie eingesetzt. Der vermehrte Einsatz von Carbapenemen erhöht jedoch die Prävalenz von Carbapenem-resistenten *Pseudomonas aeruginosa* (52, 53). Neben Meropenem eignet sich auch Cefepim aufgrund seines breiten Wirkspektrums besonders gut für die primäre antimikrobielle Therapie (50).

Die Effektivität von Cefepim als empirische Therapie der febrilen Neutropenie bei pädiatrischen Patient*innen mit hämato-/onkologischer Grunderkrankung wird auch von zahlreichen rezenten Studien untermauert (54–56).

Bezogen auf die Forschungsfrage „Wie verändern sich der Antibiotikaverbrauch, die Anzahl und Schwere an Septikämien, sowie das Keim- und Resistenzspektrum mit der Umstellung von Meropenem auf Cefepim?“ soll nachfolgend auf alle separaten Teilgebiete einzeln eingegangen werden.

Jene beiden Publikationen, die explizit die beiden Antibiotika Meropenem und Cefepim als empirische Therapie der febrilen Neutropenie bei pädiatrischen hämato-/onkologischen Patient*innen miteinander vergleichen, wurden als Referenz herangezogen: Zum einen die Studie von Oguz et al. mit dem Titel „Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors“ aus dem Jahr 2006 (50) und zum anderen die Publikation von Kutluk et al. mit dem Titel „Cefepime vs. meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours“ aus dem Jahr 2004 (51). Zu erwähnen ist, dass der Anteil der von ESBL bildenden Bakterien bzw. 3MRGN in den letzten 10 bis 20 Jahren deutlich zugenommen hat, sodass Erkenntnisse aus der Zeit, in denen die oben genannten Publikationen entstanden sind, nicht mehr Gültigkeit haben müssen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden im Folgenden mit den Ergebnissen dieser beiden Studien verglichen.

4.1.1 Antibiotikaverbrauch

Tatsächlich kam es nach Umstellung des Schemas für die primäre empirische Therapie von Meropenem auf Cefepim im Jahr 2017 auch zu einem ersichtlichen Anstieg des Cefepimverbrauchs bei gleichzeitigem Abfall des Meropenemverbrauchs an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie Graz, d.h., die Umstellung wurde in dieser Zeit tatsächlich in die Praxis umgesetzt.

4.1.2 Anzahl und Schwere der Septikämien

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass die klinische Effizienz von Cefepim äquivalent zu der von Meropenem ist. Die Anzahl und Schwere der Septikämien mit Erregernachweis, die an der Anzahl an fieberhaften Tagen und an den CRP-Anstiegen ausgemacht wurden, waren unter beiden Regimes nahezu gleich: Die Anzahl an Septikämien war mit 20 Infektionen/Jahr vor 2017 geringgradig höher als nach Umstellung der primär empirischen Therapie auf Cefepim (16 Infektionen/Jahr). Zur Beurteilung der Schwere der Septikämien wurden der CRP-Anstieg und die fieberhaften Tage aller Patient*innen herangezogen: Auch in Bezug auf die Schwere der Septikämien ließ sich im Vergleich der CRP-Maximalwerte und der fieberhaften Tage kein signifikanter Unterschied ausmachen.

In der Studie von Oguz et al. betrug der Median der fieberhaften Tage sowohl in der Cefepim-Gruppe als auch in der Meropenem-Gruppe ohne Unterschied 3 Tage (50). Kutluk et al. verglichen ebenfalls Cefepim und Meropenem als primäre empirische Therapie bei febriler Neutropenie bei pädiatrischen hämato/onkologischen Patient*innen. In dieser Studie lag der Median der fieberhaften Tage sowohl unter Cefepim als auch unter Meropenem bei 2 Tagen, ohne signifikanten Unterschied (51).

Der Median der fieberhaften Tage in der vorliegenden Arbeit lag hingegen sowohl im Zeitraum vor 2017 als auch nach 2017 bei nur einem Tag. Die geringere Anzahl der febrilen Tage spiegelt möglicherweise den frühzeitigen Einsatz einer empirischen antimikrobiellen Therapie bei Patient*innen mit Fieberanstieg unter Neutropenie an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie Graz wider.

4.1.3 Keimspektrum

In der Studie von Oguz et al. wurden in 21 von 65 Fällen mikrobiologische Kulturen angelegt, in 14 Fällen konnte eine Bakteriämie nachgewiesen werden. Am häufigsten fanden sich dabei *Koagulase-negative Staphylokokken* (46%), gefolgt von *Koagulase-positiven Staphylokokken* (23%), *Staphylococcus aureus*, *Viridans-Streptokokken* sowie *Acinetobacter spp.* und *Candida spp.* (jeweils rund 8%) (50).

In einer weiteren Publikation von Kutluk et al. zeigten sich positive Blutkulturen in 6 von 49 Episoden mit febriler Neutropenie (12%). Die am häufigsten isolierten Mikroorganismen waren auch hier *Staphylococcus epidermidis* (33%), sowie *Candida albicans* (33%), *Staphylococcus aureus* und *Stenotrophomonas maltophilia* (jeweils 17%) (51).

In der vorliegenden Arbeit waren 7% aller 1721 im Rahmen febriler Neutropenien abgenommenen Blutkulturen positiv. Im Rahmen dieser insgesamt 60 Episoden mit febriler Neutropenie und Bakteriämie gelang am häufigsten die Isolation der Keime *Staphylococcus epidermidis* (27%), *Staphylococcus hämolyticus* (12%) und *Pseudomonas aeruginosa* (12%), gefolgt von *Propionibacterium acnes* (10%), *Micrococcus luteus* (7%), *Escherichia coli* (7%), *Klebsiella spp.* (7%), *Staphylococcus hominis* (5%) und *Staphylococcus aureus* (3%). Das Keimspektrum blieb dabei vor und nach Umstellung der primär empirischen Therapie von Meropenem auf Cefepim im Wesentlichen unverändert.

4.1.4 Resistenzspektrum

Blutkulturen:

Der vor und nach Umstellung häufigste Infektionsauslöser, *Staphylococcus epidermidis*, zeigte im Zeitraum 2015-2016 vergleichsweise deutlich mehr Resistenzen gegenüber den Beta-Laktam-Antibiotika als nach der Umstellung 2018-2019. Die Resistenzen gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure und Piperacillin/Tazobactam sanken jeweils von 73% auf 20%, die Cephalosporin-Resistenzen ebenso von 73% auf 20% und die Carbapenem-Resistenzen von 86% auf 60%. Dies lässt sich durch die Anzahl an Methicillin-resistenten Keimen im Vergleich der beiden Zeiträume begründen. Während 2015-2016 noch 64% aller nachgewiesenen *Staphylococcus epidermidis* Isolate Methicillin-resistent

waren, konnten 2018-16.4.2019 nur 20% Methicillin-resistente Keime in den Blutkulturen nachgewiesen werden. Der deutliche Rückgang an MRSE positiven Keimen im Vergleich beider Untersuchungszeiträume ist jedoch aufgrund der geringen Zahl der Isolate aus Blutkulturen nicht signifikant. Ob die Ursache für die Abnahme der Methicillin-Resistenz (und damit der Resistenz gegenüber aller Beta-Lactam-Antibiotika) in der Umstellung der empirischen Therapie von Meropenem auf Cefepim begründet ist, ist aus mikrobiologischer Sicht fraglich. Die hundertprozentige Resistenz auf Ampicillin blieb auch nach Umstellung bestehen, eine Anwendung dieses Antibiotikums gegenüber diesem Keim ist demnach nicht zielführend.

Der Keim *Staphylococcus hämolyticus* wies sowohl vor als auch nach Umstellung deutliche Resistenzen gegenüber Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam und Cephalosporinen auf (100%). Dies ist auf die unveränderte Resistenzlage des Keims *Staphylococcus hämolyticus* zurückzuführen, der prozentuelle Anteil an Methicillin-resistenten Keimen betrug im Vergleich beider Zeiträume jeweils 100%.

Der im Zeitraum vor der Umstellung in den Blutkulturen nachgewiesene *Staphylococcus aureus* zeigte sich gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam, den Cephalosporinen und den Carbapenemen sensibel.

Der Keim *Escherichia coli* wurde sechsmal vor Umstellung in den Blutkulturen nachgewiesen, davon war ein Keim 3-MRGN bzw. ESBL positiv. *Escherichia coli* weist eine deutliche Ampicillin-Resistenz von 67% auf, erwies sich aber gegenüber den anderen Antibiotika größtenteils sensibel.

Die *Klebsiella species* (*Klebsiella oxytoca* und *pneumoniae*) wiesen lediglich eine totale Resistenz von 100% gegenüber Ampicillin auf, was jedoch auf die natürliche Resistenz der Klebsiellen auf Ampicillin zurückzuführen ist.

Pseudomonas aeruginosa wies vor und nach Umstellung gegenüber Cefepim, einem Cephalosporin der vierten Generation, und den Carbapenemen eine hundertprozentige Sensibilität auf. Demnach waren diese Antibiotika gleichermaßen gut zur Therapie von *Pseudomonas*-assoziierten Infektionen geeignet.

Kulturen der Körperabstriche:

Es ist bekannt, dass der Einsatz systemischer Antibiotika einen Einfluss auch auf die Resistenzmuster der kolonisierenden Bakterien hat und andererseits kolonisierende Bakterien der häufigste Ursprung für invasive Infektionen sind. Im Vergleich zu den Blutkultur-Isolaten konnten naturgemäß deutlich mehr Isolate aus Körperabstrichen analysiert werden, und daher bessere Aussagen über die Resistenzentwicklung getroffen werden. In den Kulturen der Körperabstriche zeigte sich der Keim *Staphylococcus epidermidis* in 642 von 722 nachgewiesenen Keimen Methicillin-resistent (Resistenzrate 90% vor Umstellung; 88,5% nach Umstellung). Daraus lässt sich eine vollständige Resistenz gegenüber den getesteten Beta-Laktam-Antibiotika (inklusive Piperacillin/Tazobactam und Carbapeneme) ableiten.

Der Keim *Staphylococcus hämolyticus* war in 263 von 273 nachgewiesenen Keimen ebenso Methicillin-resistent, daraus geht eine Resistenzrate von 98% vor 2017 und 93% nach 2017 hervor.

Staphylococcus aureus wurde in den beiden Untersuchungszeiträumen 53 Mal in den Kulturen isoliert, jedoch war er nur in 3 Fällen Methicillin-resistent (Resistenzrate 6%).

In den beiden Untersuchungszeiträumen wurden neun 3-MRGN Keime und ein 4-MRGN *Escherichia coli* aus den Kulturen der Körperabstriche isoliert. Im Vergleich beider Zeiträume ließ sich eine signifikant steigende Resistenzrate des Keims gegenüber Piperacillin/Tazobactam von 1% auf 33% verzeichnen. Weiters präsentieren die Ergebnisse eine nahezu unveränderte Resistenzlage mit hundertprozentiger Sensibilität der Carbapeneme Meropenem und Imipenem gegenüber *Escherichia coli*. Demnach eignen sich Carbapeneme nach wie vor sehr gut als antibiotische Therapie von *Escherichia coli*-assoziierten Infektionen.

Zwei ESBL positive *Klebsiella species* (*Klebsiella oxytoca* und *pneumoniae*) konnten im Zeitraum nach Umstellung der primären empirischen Therapie verzeichnet werden. Die natürliche Ampicillin-Resistenz wird hier wieder klar ersichtlich, ansonsten ebenso hundertprozentige Sensibilität gegenüber den Carbapenemen. Bezogen auf die Resistenzlage der *Klebsiella spp.* gibt es vor und nach Umstellung keinen Unterschied im Vergleich zu den Blutkulturen.

Laut Literatur erhöht der breite Einsatz von Carbapenemen die Prävalenz von Carbapenem-resistenten *Pseudomonas aeruginosa* (52, 53). Mit der Umstellung

der primären antimikrobiellen Therapie von Meropenem auf Cefepim an der PHO Graz konnte eine deutliche Veränderung der Resistenzlage von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber den Carbapenemen beobachtet werden: Vor dieser Umstellung zeigten sich klare Resistenzen des Keims gegenüber Carbapenemen (55% Resistenzen auf Imipenem, knapp 30% auf Meropenem), die nach Umstellung auf Cefepim im November 2017 sichtlich zurückgingen (18% Resistenzen auf Imipenem und Meropenem).

Die Resistenzlage zeigt, dass sowohl Carbapeneme als auch Cephalosporine gut als antimikrobielle Therapie bei Infektionen einsetzbar sind und im Großen und Ganzen an der PHO Graz relativ wenige Resistenzen gegenüber diesen Antibiotika vorhanden sind. Wie aus den Ergebnissen ersichtlich ist, schien die Anzahl an Methicillin-resistenten *Staphylococcus epidermidis* Keimen in den Blutkulturen (47,5%) in Relation deutlich geringer als in den Kulturen der Körperabstriche (89,5%). Wegen der multiplen Resistenzen der meisten Keime gegenüber dem Antibiotikum Ampicillin wird Ampicillin als empirische Therapie bei febriler Neutropenie nie eingesetzt.

4.1.5 Limitationen

Aufgrund des gewählten Untersuchungszeitraums (2015-2016 und 2018-16.4.2019) ergeben sich Unterschiede in der Gruppengröße, da zu Beginn der Arbeit der 16.4.2019 als Cut-off festgelegt wurde.

Obwohl jede Infektion mit positiver Blutkultur genau mit CRP-Anstieg und Anzahl der fieberhaften Tage untersucht wurde, lässt sich nicht sicher feststellen, ob es sich bei den nachgewiesenen Keimen in den Blutkulturen um die tatsächlichen Infektionsauslöser handelte, oder diese Resultat von mit Hautkeimen verunreinigten Blutkulturen sind. In den meisten Fällen wurde ein Keim pro Infektion nachgewiesen, jedoch gab es auch Konstellationen mit mehreren Keimnachweisen, wo sich kein eindeutiger Infektionsauslöser festmachen ließ. Andererseits kann in der Mehrzahl der Episoden von febriler Neutropenie kein Erreger isoliert werden. Neben bakteriellen Infektionen kommen virale Infektionen und Pilzinfektionen, aber auch immunologische Phänomene als Fieberursache in Frage. Da jedoch Septikämien untersucht werden sollten, wurden für diese Arbeit ausschließlich Episoden von febriler Neutropenie mit Erregernachweis in der

Blutkultur (Septikämien) ausgewertet. So sind allerdings viele Septikämie-Episoden, in denen ein Erregernachweis nicht gelungen ist, nicht in diese Analyse inkludiert.

Obwohl die Datenerhebung, die händisch erfasst wurde, mehrfach überprüft wurde, lässt es sich nicht gänzlich ausschließen, dass sich hier Fehler eingeschlichen haben.

4.2 **Conclusio**

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass unter Cefepim als primärer empirischer Therapie bei febriler Neutropenie keine signifikante Veränderung im Vergleich zu Meropenem hinsichtlich der Schwere der Septikämien beobachtet wurde. In der Gegenüberstellung der Keimspektren wurde in beiden Zeiträumen *Staphylococcus epidermidis* als häufigster Infektionsauslöser nachgewiesen. In Bezug auf das Resistenzspektrum zeigte sich trotz des relativ kurzen Beobachtungszeitraums ein deutlicher Rückgang der Carbapenem-Resistenzen von *Pseudomonas aeruginosa*.

Somit ist Cefepim trotz des schmäleren Wirkspektrums im Vergleich zu Meropenem als empirische antibiotische Monotherapie bei febriler Neutropenie ähnlich gut geeignet und durch Umstellung des Therapieregimes entstanden keine Nachteile (vermehrte schwere Septikämien, Veränderung der Keim- und Resistenzlage) für die Patient*innen.

5 Literatur

1. Lehrnbacher T, Simon A, Laws H-J, Groll AH. Infektionen. In: Niemeyer C, Eggert A, Hrsg. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. S.241-255
2. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10; 30(35):4427–38.
3. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am*. 2009 Aug; 27(3):525–44.
4. Lehrnbecher T, Foster C, Vazquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997; 19(5):399–417.
5. Lehrnbecher T, Groll A, Agyeman P, Ammann RA, Attarbaschi A, Behrends U et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie bei krebserkrankten Kindern mit Fieber und Neutropenie – Vergleich zweier aktueller Leitlinien. *Klin Padiatr*. 2018 Apr; 230(3):115–21.
6. Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J Pediatr*. 1981 Mar; 98(3):341–54.
7. Lehrnbecher T, Laws H-J. Infektionen in der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie. *Klin Padiatr*. 2005 Nov; 217(S 01):3–8.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infect Dis*. 2002 Mar 15; 34(6):730–51.
9. Laws H-J, Ammann RA, Lehrnbecher T. Fieber unklarer Genese (FUO) bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen. *Klin Padiatr*. 2005 Nov; 217 Suppl 1:S9-16.

10. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol.* 2003 Oct; 82 Suppl 2:S105-17.
11. Bosk A, Groll A, Hufnagel M, Lehrnbecher T, Pöschl J, Simon A et al. Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode: AWMF S2k Leitlinie. *AWMF Leitlinie* 024/025 2015; 3–25.
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992 Jun; 101(6):1644–55.
13. Simon A, Bode U, Fleischhack G, Kramer M. Surveillance of nosocomial infections in pediatric cancer patients. *Am J Infect Control.* 2005 Dec; 33(10):611.
14. Danilatou V, Mantadakis E, Galanakis E, Christidou A, Stiakaki E, Kalmanti M. Three cases of viridans group streptococcal bacteremia in children with febrile neutropenia and literature review. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35(11-12):873–6.
15. Stabell N, Nordal E, Stensvold E, Gammelsrud KW, Lund B, Taxt A et al. Febrile neutropenia in children with cancer: a retrospective Norwegian multicentre study of clinical and microbiological outcome. *Scand J Infect Dis.* 2008; 40(4):301–7.
16. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F et al. 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.* 2007 Nov 15; 45(10):1296–304.
17. Ariffin H, Navaratnam P, Lin HP. Surveillance study of bacteraemic episodes in febrile neutropenic children. *Int J Clin Pract.* 2002 May; 56(4):237–40.

18. Lai H-P, Hsueh P-R, Chen Y-C, Lee P-I, Lu C-Y, Lu M-Y et al. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003 Sep; 36(3):197–202.
19. Daef EA, Elsherbiny NM, Agban MN, Riad KF, Mohammed LF. Bloodstream Infections in Febrile Neutropenic Pediatric Cancer Patients: Microbiological and Sepsis Biomarkers Insight. *Egypt J Immunol*. 2018 Jun; 25(2):21–34.
20. Ramphal R, Grant RM, Dzolganovski B, Constantin J, Tellier R, Allen U et al. Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Aug; 26(8):700–4.
21. Uys R, Cotton MF, Wessels G, Hesseling PB, Bester R, Janse van Rensburg E. Viral isolates during febrile neutropaenia in children with cancer. *J Trop Pediatr*. 2000 Feb; 46(1):21–4.
22. Lai H-P, Chen Y-C, Chang L-Y, Lu C-Y, Lee C-Y, Lin K-H et al. Invasive fungal infection in children with persistent febrile neutropenia. *J Formos Med Assoc*. 2005 Mar; 104(3):174–9.
23. Mendes AVA, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 May; 83(2 Suppl):S54-63.
24. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis*. 2002 Aug; 15(4):377–82.
25. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Aug; 39(2):77–85.
26. Shenep JL. Septic shock. *Adv Pediatr Infect Dis*. 1996; 12:209–41.
27. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966 Feb; 64(2):328–40.
28. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, Gesellschaft Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler

Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation: AWMF S2K Leitlinie (AWMF -Registernummer 048/14, finale Version 23.01.2016). AWMF Leitlinie 048/14 2016; 1–27.

29. Bate J, Gibson F, Johnson E, Selwood K, Skinner R, Chisholm J. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients (NICE Clinical Guideline CG151). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013 Apr; 98(2):73–5.
30. Nath SR, Jayapalan S, Nair H, Kusumakumary P, Prema NS, Priyakumari T et al. Comparative diagnostic test evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein in suspected bloodstream infections in children with cancer. *J Med Microbiol*. 2017 May; 66(5):622–7.
31. WHO. C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. 2015. Verfügbar unter:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133708/1/WHO_NMH_NHD_EPG_14_7_eng.pdf?ua=1. Abgerufen am 11.09.2019.
32. Hengst JM. The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis. *Adv Neonatal Care*. 2003 Feb; 3(1):3–13.
33. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011 Sep 22; 9:107.
34. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000; 49 Suppl 1:S57-61.
35. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*. 2000 Jan; 181(1):176–80.
36. Südhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Evaluation of neutropenic fever: value of serum and plasma parameters in clinical practice. *Chemotherapy*. 2000; 46(2):77–85.
37. Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Cengiz B, Kutluk T et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical

- course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Feb; 29(2):107–11.
38. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Oct; 32(10):e390-6.
39. Oude Nijhuis, C S M, Daenen, S M G J, Vellenga E, van der Graaf, W T A, Gietema JA, Groen HJM et al. Fever and neutropenia in cancer patients: the diagnostic role of cytokines in risk assessment strategies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002 Nov; 44(2):163–74.
40. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med*. 2012 Jan 18; 10:6.
41. Adamkiewicz TV, Lorenzana A, Doyle J, Richardson S. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Jun; 18(6):556–8.
42. Robinson JL. Sensitivity of a blood culture drawn through a single lumen of a multilumen, long-term, indwelling, central venous catheter in pediatric oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Jan; 24(1):72–4.
43. Klaassen ILM, de Haas V, van Wijk JAE, Kaspers GJL, Bijlsma M, Bokenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 May; 56(5):868–70.
44. Katz JA, Bash R, Rollins N, Cash J, Buchanan GR. The yield of routine chest radiography in children with cancer hospitalized for fever and neutropenia. *Cancer*. 1991 Sep; 68(5):940–3.
45. Korones DN, Hussong MR, Gullace MA. Routine chest radiography of children with cancer hospitalized for fever and neutropenia: is it really necessary? *Cancer*. 1997 Sep; 80(6):1160–4.
46. Barth H, Lode H, Sonntag H-G, Stahlmann R. Antibiotika und andere Therapeutika zur antiinfektiven Therapie. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Hrsg. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und*

Toxikologie: Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 12. Auflage. München, Deutschland: Elsevier; 2017.S.717-724

47. Tamma PD, Girdwood SCT, Gopaul R, Tekle T, Roberts AA, Harris AD et al. The use of cefepime for treating AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep; 57(6):781–8.
48. Mezzatesta ML, Gona F, Stefani S. Enterobacter cloacae complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiol*. 2012 Jul; 7(7):887–902.
49. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of antipseudomonal penicillins and cephalosporins in pediatric patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Apr; 31(4):353–8.
50. Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, Cil V, Eldes N. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 23(3):245–53.
51. Kutluk T, Kurne O, Akyüz C, Ceyhan M, Kanra G, Büyükpamukçu M et al. Cefepime vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Mar; 42(3):284–6.
52. Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Hosp Infect*. 2004 Jun; 57(2):112–8.
53. Zavascki AP, Cruz RP, Goldani LZ. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a comparative analysis of two case-control studies in hospitalized patients. *J Hosp Infect*. 2005 Feb; 59(2):96–101.
54. Ariffin H, Ai CL, Lee CL, Abdullah WA. Cefepime monotherapy for treatment of febrile neutropenia in children. *J Paediatr Child Health*. 2006; 42(12):781–4.
55. Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K. Comparison between piperacillin/tazobactam and cefepime monotherapies as an empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological and

malignant disorders: A prospective, randomized study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Feb; 62(2):356–8.

56. Aamir M, Abrol P, Sharma D, Punia H. A clinical evaluation of efficacy and safety of cefepime monotherapy versus piperacillin-tazobactam in patients of paediatric age group with febrile neutropenia in a tertiary care centre of north India. *Trop Doct*. 2016 Jul; 46(3):142–8.