

Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers – what have we learned and how do we move on?

Abstract

Pediatric patients receiving conventional chemotherapy for malignant disease face an increased risk of bloodstream infection (BSI). Since BSI may represent an acute life-threatening event in patients with profound immunosuppression, and show further negative impact on quality of life and anticancer treatment, the prevention of BSI is of paramount importance to improve and guarantee patients' safety during intensive treatment. The great majority of all pediatric cancer patients (about 85%) have a long-term central venous access catheter in use (type Broviac or Port; CVAD). Referring to the current surveillance definitions a significant proportion of all BSI in pediatric patients with febrile neutropenia is categorized as CVAD-associated BSI. This state of the art review summarizes the epidemiology and the distinct pathogen profile of BSI in pediatric cancer patients from the perspective of infection surveillance. Problems in executing the current surveillance definition in this patient population are discussed and a new concept for the surveillance of BSI in pediatric cancer patients is outlined.

Keywords: pediatric oncology, bloodstream infection, Broviac, Port, surveillance

Arne Simon¹

Rhoikos Furtwängler¹

Norbert Graf¹

Hans Jürgen Laws²

Sebastian Voigt³

Brar Piening⁴

Christine Geffers⁴

Philipp Agyeman⁵

Roland A. Ammann⁵

1 Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Germany

2 Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie, Universitätskinderklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Germany

3 Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie / Hämatologie / Stammzelltransplantation, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany

4 Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany

5 Pädiatrische Infektiologie und Pädiatrische Hämatologie-Onkologie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Bern, Switzerland

List of abbreviations

- ALL – acute lymphoblastic leukemia
- AML – acute myeloblastic leukemia
- ARDS – acute respiratory distress syndrome
- BSI – bloodstream infection
- CA-BSI – vascular catheter-associated bloodstream infection
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention
- CFU – colony forming units
- CoNS – coagulase-negative staphylococci
- CR-BSI – bloodstream infection with the vascular catheter as the most probable source
- CVAD – long-term tunneled or subcutaneously implanted central venous catheter, type Port, Broviac or Hickman
- FCH – fluoroquinolones
- GPOH – German Society of Pediatric Oncology and Hematology
- GVHD – graft-versus-host disease
- MBI-LCBSI – mucosal barrier injury-associated laboratory-confirmed BSI
- MDS – myelodysplastic syndrome
- MNS – face mask (surgical grade)
- MRGN – multidrug-resistant Gram-negative pathogen
- MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- NFC – needleless (needle free) connecting device
- NI – nosocomial infection
- NICU – neonatal intensive care unit
- PICU – pediatric intensive care unit
- PJP – *Pneumocystis jirovecii* pneumonia
- POC – pediatric oncology treatment center
- SCT – stem cell transplantation
- VGS – viridans (alpha-hemolytic) streptococci
- VRE – vancomycin-resistant enterococci (in most cases: *E. faecium*)
- 2 MRGN NeoPäd – Gram-negative pathogen, in vitro resistant to piperacillin and extended spectrum cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime)
- 3 MRGN – Gram-negative pathogen, in vitro resistant to 3 of 4 antibiotic classes utilized for empirical treatment of systemic infection in adult high risk patients (piperacillin, extended-spectrum cephalosporins, carbapenems and fluoroquinolones)
- 4 MRGN – Gram-negative pathogen, in vitro resistant to 4 antibiotic classes utilized for empirical treatment of systemic infection in adult high risk patients (piperacillin, extended-spectrum cephalosporins, carbapenems and fluoroquinolones)

Background

In children with malignancy receiving conventional anti-cancer chemotherapy, bloodstream infections (BSI) caused by bacterial pathogens represent nearly half of all nosocomial infections (NI) in which a pathogen can be isolated [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12]. In contrast to other high-risk pediatric patient popu-

lations [13], [14], [15], [16], [17], the great majority of all pediatric cancer patients (about 85%) have a long-term central venous access catheter in use (type Broviac, Hickman or Port; CVAD) [18], [19], which is surgically implanted early during induction treatment [20]. Due to this high utilization rate of CVADs, a significant proportion of all BSI in this population is associated with a CVAD. Table 1 shows a number of prospective studies in which different protocols of prospective surveillance for BSI have been followed in pediatric cancer patients. In most malignancies deriving from or with extensive involvement of the bone marrow, the intensive chemotherapy and – in some patients – radiotherapy of the underlying disease result in a severely reduced number of granulocytes in peripheral blood cell counts (neutropenia; number of granulocytes in peripheral blood $<0.5 \times 10^9/L$ or $<1.0 \times 10^9/L$ and no differential count available). Neutropenia negatively affects the capacity of the child to defend against bacterial and fungal pathogens, and fosters the risk of BSI [21]. On the other hand, BSI have been observed in pediatric cancer patients without neutropenia at the onset of symptoms (e.g. fever) [11], [22], [1], [6]. This is the case in nearly half of all pediatric cancer patients with bacteremia (detection of a pathogen in blood cultures in a symptomatic child) who do not show clinical signs of sepsis [1].

Beyond the acute phase after stem-cell transplantation [23], [24], the surveillance of BSI in pediatric cancer patients should not only be performed in those patients with neutropenia. It seems more reasonable to adjust the events (BSI) not to days of neutropenia, but to 1000 in-patient days or to 1000 utilization days for CVADs.

Notwithstanding, the clinical severity of the BSI [25] and the risk of severe and even life-threatening complications [1], [26] are significantly influenced by the severity and duration of neutropenia after the onset of the infection.

Mucositis

Intensive chemotherapy (in particular high-dose methotrexate, anthracyclines, high-dose cytarabine, high-dose etoposide) and radiotherapy may cause injury to mucosal surfaces in the mouth, oropharynx and deeper parts of the gastrointestinal system (mucosal barrier injury; mucositis) [27], [28]. Both neutropenia and mucosal barrier injury increase the risk of translocation from the mucosal surface into the bloodstream [29]. This concerns most prominently viridans group streptococci (VGS), Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.), and enterococci (*E. faecium* and *E. faecalis*) [30]. In the case of substantial failures in terms of prevention (hand hygiene, disinfection of IV connections or three-way stopcocks before any access) [18], infection with those pathogens may be exogenous in origin; the pathogens contact the inner surface of the CVAD via healthcare workers' hands or through contaminated substances and

Table 1: Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer patients (studies selected by the present authors)

| Study | Methods / Setting / Country | Number of patients / inpatient days [number of BSI] | Incidence density (ID) / 1000 patient days Incidence rate (IR) / 1000 utilization days | Comment |
|-------------------------------|---|--|---|--|
| Simon et al. 2000 [2] | Prospective surveillance of NI in pediatric cancer patients (10 months) with modified CDC definitions (monocentric / Germany) | 143 / 3,701 [21] CA-BSI | ID 5.7 (inpatient days) IR 7.4 (inpatient utilization days) IR 0.3 (outpatient utilization days) | Referring to a higher number of outpatient utilization days, the IR in inpatients is 8 times higher than the IR of outpatients. |
| Urrea et al. 2004 [166] | Prospective surveillance of NI in pediatric cancer patients (3 months) with modified CDC definitions (monocentric / Spain). Comment: fever of unknown origin in inpatients was documented as NI | 51 / 1,016 [10] CA-BSI | ID 9.8 (inpatient days) | 55.5% of all NI were CA-BSI |
| Laws et al. 2005 [24] | Prospective surveillance of NI in pediatric cancer patients (24 months) using ONKO KISS definitions, modified from Carlisle [167] monocentric, BMT unit / Germany | 38 patients* / 635# / [7] CA-BSI *4 pat. received 2x BMTs # days with neutropenia | ID 11.0 (days with neutropenia) IR not reported | In the former ONKO-KISS module, incidence density referred to neutropenia days (after SCT) |
| Adler et al. 2006 [7], [8] | Prospective surveillance of NI in pediatric cancer patients (36 months) CDC definitions (monocentric / Israel) | 281 / ? 167 Hickman CVAD 243 Port CVAD [207] CA-BSI | ID not reported IR all 2.26 (in and outpatient utilization days) Hickman 4.66 vs. port 1.45 Port → significantly more BSI due to CoNS | 40% of all patients experienced at least one BSI. In 36% of all Hickman-related BSI and in 24% of all port-related BSI, the device was removed |
| Allen et al. 2008 [9] | Prospective BSI surveillance (12 months) CDC definitions (monocentric / USA) Community acquired and hospital acquired BSIs | 139 / 1,976 inpatient and 33,959 outpatient CVAD utilization days [58] CA-BSI | ID not reported IR 1.6 (CI95% 1.2-2.1). (all utilization days) Broviac 4.8 Port 0.7 (all utilization days) IR inpatients 8.6 (n=17) IR outpatients 1.2 (n=41) | Please refer to the text. |
| Simon et al. 2008 [1] | Prospective BSI surveillance with modified CDC definitions (multicenter / Germany and Switzerland; 7 POCs) | 411 / 54,824 (inpatient days) 44,094 CVAD utilization days [123] CA-BSI | IR 2.8 (CI95% 2.3-3.3) referring to inpatient utilization days IR port 1.8 (CI95% 1.2-2.6) IR Broviac 3.3 (CI95% 2.6-4.0) p=0.009 | Clinical severity of the BSI [25] Bacteremia 69%; sepsis 25%; septic shock 4%; sepsis with multiorgan failure 2% |
| Kelly et al. 2010 [10] | Retrospective case control study; CDC definitions from 2008 for CA-BSI monocentric / USA → only inpatient acquired BSI | [54] patients with BSI vs. 108 patients without BSI hospitalized during the same time period (all with a CVAD) | ID not reported IR 3.4 Pediatric oncology ward IR 2.8 Stem cell transplant unit | <i>E. faecium</i> : 6 of 9 isolates displayed vancomycin resistance in vitro. Risk factor thrombocyte transfusion |

(Continued)

Table 1: Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer patients (studies selected by the present authors)

| Study | Methods / Setting / Country | Number of patients / inpatient days [number of BSI] | Incidence density (ID) / 1000 patient days Incidence rate (IR) / 1000 utilization days | Comment |
|--------------------------|---|--|---|--|
| Handrup et al. 2010 [20] | Retrospective analysis of prospectively documented data. Only patients with ALL. CDC definitions, monocentric / Denmark | 98/? Broviac n=63 Port n=35 [93] CA-BSI | ID not reported IR 3.1 (all utilization days) Broviac 5.4 vs. port 1.4 (all utilization days) IRR (Broviac vs. port) 3.8 (CI95% 2.4–6.4; p=0.0001). | 54 patients with ALL (55%) experienced at least one BSI. CVAD removed in 46% of all Broviac- and 17% of all port-related BSI. |
| Rinke et al. 2013 [11] | Prospective surveillance of BSI (22 months) CDC definitions. Monocentric / USA Community acquired vs. inpatient acquired BSI (>48 h after admission or <48 h after discharge from the hospital) | 316 / 8,682 inpatient and 84,705 outpatient CVAD days [55 outpatient and 19 inpatient] CA-BSI | IR outpatient CA-BSI 0.65 (CI95% 0.49–0.85) IR inpatient CA-BSI 2.2 (CI95% 1.3–3.4)) | Please refer to the text. |
| Gaur et al. 2013 [34] | Multicenter prospective CA-BSI surveillance in 36 POCs (USA); 21 months CDC definitions (including the limitations described in the text) | ? / ? [529] CA-BSI N=335 (64%) in patients with leukemia, of these 60% AML | No data concerning ID and IR 80% of all patients with BSI showed neutropenia. Besides Broviac/Hickman (49%) and port (30%) CVADs: conventional non-tunneled CVCs (4%) and peripherally inserted CVCs (16%) | Ca. 25% of all patients <100 days after allogeneic SCT 70/464 BSI were caused by VGS of these 61% in patients with AML and 39% in patients with mucositis |
| Ammann et al. 2015 [6] | Prospective BSI surveillance with mod. CDC definitions, multicenter / 7 POCs in Germany and Switzerland | 770 / 153,193 patient days [179] CA-BSI | 15% CR-BSI, 41% CA-BSI, 44% secondary BSI. ID median 3.2 (CI95% 2.8–3.7) Range in the different participating POCs 2.1–7.4 Proportion of patients with at least one BSI 18% (CI95% 16%–21%) | Only 56% of the patients showed neutropenia on the days of first symptoms. 57% inpatient acquired (72 h cut-off) 79% after conventional chemotherapy. Independent risk factors: ALL/AML, Relapse, Broviac |

ALL = acute lymphoblastic leukemia, AML = acute myeloblastic leukemia, BSI = bloodstream infection, CA-BSI = CVAD-associated bloodstream infection, CDC = Centers for Disease Control and Prevention, CVAD = Broviac/Hickman or Port, NI = nosocomial infection, POC = pediatric cancer treatment center, SCT = stem cell transplantation

infusions [31], [32]. The latter may be even more probable in patients with severe mucositis, who are in need of many supportive-care manipulations of their CVAD (e.g. parenteral nutrition, continuous analgesic infusion).

Antimicrobial prophylaxis

Most pediatric oncology patients receive antimicrobial prophylaxis (cotrimoxazole at least once a week) to prevent *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [33], [34], [35], [36], [37], [38]. In contrast to adults with leukemia and a high risk of bacterial translocation from the gut [39], antimicrobial prophylaxis with fluoroquinolones (FCH) is only rarely used in children and adolescents with cancer [40], [41]. In contrast, oral treatment with FCH (e.g., as sequential oral treatment after 48–72 hours of IV treatment, or after stem-cell transplantation) has recently been chosen more often as an alternative to other oral antibiotics even in pediatric cancer patients [42], [43]; however, we are not aware of any data describing the use of FCH in detail in this population in German pediatric oncology centers (POC). The historical selective oral decontamination concept with non-absorbable antibiotics, such as colistin, oral gentamicin or paromomycin [44], is no longer used by most German POCs due to a lack of scientific evidence for efficacy and compliance problems [45].

In patients with acute myeloblastic leukemia, some POCs administer penicillin as prophylaxis against VGS infection between chemotherapy cycles [46]. In addition, some POCs use teicoplanin infusions 3 times per week [47], [48]. Since there is still no consensus, both preventive strategies have been outlined in the German AML BFM Protocol (Version 01.04.2012 Chapter 8.2.5 p.41).

Felsenstein et al. performed a retrospective case series analysis to investigate the advantages and disadvantages of prophylactic FCH (ciprofloxacin) in pediatric patients with AML (n=45, 2008–2012; Children's Hospital Los Angeles) [49]. The analysis revealed a probable benefit in terms of less BSI caused by Gram-negative pathogens (13.4% vs. 4.7%); on the other hand, the incidence of BSI due to Gram-positive pathogens increased significantly (28% vs. 14%). The use of ciprofloxacin prophylaxis increased the risk of BSI due to VGS. Eventually, the incidence of BSI was equal in both retrospectively compared groups (35.9% vs. 31.5%). No influence on mortality was detected.

Spectrum of bacterial pathogens of BSI in pediatric cancer patients

The spectrum of pathogens derived from blood cultures in symptomatic pediatric oncology patients shows some differences compared to BSI in other pediatric populations. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) account for 20% to 30% of all Gram-positive pathogens. It is probable that a significant proportion of these opportunistic pathogens obtain access to the bloodstream through the CVAD and its maintenance care.

Since more than half of these CoNS display in-vitro resistance to methicillin, these BSI foster the extensive use of glycopeptides in POCs [50], [51]. Depending on the subgroup of patients, between 15% [6] and 26% [3] of all BSI are caused by viridans group streptococci; (VGS) [52]. In this regard, VGS are more prevalent than *S. aureus* (9%) as pathogens detected in BSIs [6]. In contrast, VGS represent less than 2% of all pathogens detected in blood cultures of pediatric intensive-care patients [14]. In a significant proportion of all cases (up to 15%; in particular *S. mitis*, often penicillin resistant) [53] BSI caused by VGS is accompanied by clinical sepsis and pneumonia or acute respiratory failure (ARDS) [54], [55]. BSI caused by VGS have significantly more often been reported in patients with AML, induction chemotherapy with cytarabine, neutropenia and mucositis [56], [57], [58]. Pneumococci, which represent the most common pathogens in community acquired sepsis in pediatric patients without underlying malignancy [59], [60], are detected in only 2% of all BSI in POCs [6]. Pediatric patients with ALL seem to face an increased risk *S. pneumoniae* BSI during maintenance treatment, since immunization against invasive isolates is regularly refreshed 4 months after the end of chemotherapy [61]. The most common Gram-negative pathogen detected in blood cultures of symptomatic pediatric cancer patients is *E. coli* [6], [1], [3], followed by other Enterobacteriaceae (e.g. *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp.) and non-fermenters such as *P. aeruginosa* (6–7% in most studies) [6], [44].

Pathogens with in vitro resistance against commonly used antibiotics

In recent studies of nosocomial BSI performed in POCs in Germany, Switzerland and the Netherlands, the proportion of bacterial pathogens which display in vitro multidrug-resistance to commonly used antibiotics in this setting (MRE) [62], [63] (MRSA, VRE, MRGN) has been consistently low [1], [3], [4], [6]. Simon et al. (2001–2005, 7 POCs in Germany and Switzerland) analyzed 138 BSI (145 isolates) and found no MRSA, 2 VRE (1.5% of all BSI) and only two cases with 2 MRGN NeoPäd [Please refer to list of abbreviations.] (1.5% of all BSI; *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*, resistant in vitro to piperacillin and extended spectrum cephalosporins) [1]. In this study, the attributable mortality of nosocomial infections in POCs was 3%; 6 patients died due to invasive aspergillosis and 2 because of clinical sepsis and multi-organ failure without any pathogen detected in blood cultures.

Miedema et al. (2004–2007; 2008–2011; Groningen, Amsterdam, Bern) did not find a single case of BSI due to MRSA or VRE among 248 Isolates (202 BSI) [3]. Some of the Gram-negative pathogens displayed multidrug resistance in vitro due to the production of an extended-spectrum beta lactamase (ESBL; this is comparable to the 2 MRGN NeoPäd definition); in addition, 3 *P. aeruginosa* isolates with in vitro resistance to imipenem/cilastatin were found. In no case was the detec-

tion of MRE related to a fatal outcome (attributable mortality 0.5%, $n=1$). In this study, the proportion of Gram-negative pathogens resistant to FCH was higher in patients exposed to ciprofloxacin [3/7 (43%) vs. 25/28 (89%), $p=0.044$]. Interestingly, FCH resistant Gram-negative pathogens were detected in POCs using ciprofloxacin as prophylaxis even in patients without direct exposure to FCHs in their medical history. Besides sources in the outpatient setting (e.g., pets, pet food, contaminated meat from industrial breeding of animals) [64], [65], the possibility of nosocomial transmission in a POC must be taken into account [41].

In a recently published surveillance study by Ammann et al. [6] (Switzerland, Germany), no MRSA was found in 179 BSI (185 isolates); the study group described a single BSI due to VRE (0.6%) and 2 BSI due to 2 MRGN Neopäd (1.1%; one *E. coli*, and one *E. cloacae*). Overall attributable mortality was 1.8% (3/179 BSI). One of those children, in whom the cause of death was related to the BSI, was suffering from a sepsis syndrome caused by an *E. cloacae* isolate which expressed an extended-spectrum beta lactamase. This child had been empirically treated with piperacillin-tazobactam and gentamicin. Unfortunately, the isolate was resistant against both first line antibiotics.

Haeusler et al. retrospectively investigated 280 Gram-negative BSI in 210 pediatric cancer patients (Royal Children's Hospital, Melbourne, 2003–2010) [66]. The most prevalent species detected in blood cultures were *E. coli*, *Klebsiella* spp., and *Enterobacter* spp. Out of 280 BSI, 42 (15%) were caused by MRGN. This study revealed independent risk factors for BSIs caused by MRGN: high-intensive chemotherapy (autologous SCT; OR 3.7, CI95 1.1–11.4), nosocomially acquired BSI (OR 4.3; CI95 2.0–9.6), and the presence of MRGN colonization or infection during the preceding 12 months (OR 9.9, CI95 3.8–25.5). Patients with BSI due to MRGN infection had a significantly prolonged length of stay in the hospital (plus 9.5 days) as well as in the PICU (plus 2.2 days), and were more often in need of mechanical ventilation (15% vs. 5.2%). Differences in mortality between the MRGN and the comparator group were not statistically significant.

From an external perspective, it may be too easy to reach the conclusion that BSIs due to MRE [62], [63] are not only extraordinarily rare but also have no significant negative impact on outcomes in POCs. This would be a grave misinterpretation, dangerous from the perspective of the individual patient. Some patients in POCs show a number of risk factors predisposing for colonization and infection with MRE [67], [68]; in our experience, patients transferred from high-prevalence countries should always be allocated to this group (e.g., from southern and eastern Europe, Syria, Arab countries, North Africa). In addition, a growing number of studies describe complicated and protracted clinical courses in pediatric cancer patients with fever and BSI, in whom the primary treatment was not adequate in terms of in vitro resistance of the responsible pathogen [69], [70], [66].

Recent reports and case series from POCs in Italy are extremely alarming. These POC face an increasing prevalence of 4 MRGN [63] *P. aeruginosa* [71], [72]. Caselli et al. retrospectively evaluated data from a multicenter survey in Italian POCs (2000–2008). This survey detected 127 pediatric cancer patients (in 12 POCs) with a BSI caused by *P. aeruginosa*. Of these, 31% were caused by 4 MRGN *P. aeruginosa*. Overall mortality was 19.6% (25/127), with 36% (14/39) mortality in the 4 MRGN cases vs. 13% (11/88) in those BSI without a multidrug-resistance pattern. In multivariate analysis, the 4 MRGN status of the isolates was a significant independent risk factor for a fatal outcome [72]. Cioffi Degli Atti et al. [71] reported an outbreak of carbapenemase-positive, phenotypical 3 or 4 MRGN *P. aeruginosa*, which were eventually detected in 27 patients. Twelve of 27 children experienced a BSI/sepsis, 6 experienced other focal infections, and 9 of 27 were only colonized with the outbreak strain (infection rate 67%). BSI most often developed during periods of neutropenia. Eight of 12 children with BSI died related to the infection (attributable mortality 67%). The local infection control strategy involved active surveillance cultures and additional isolation procedures. This resulted in a reduction of the incidence density (new detections) from 0.72 to 0.34/1000 in-patient days. The authors suggest introducing the screening of all pediatric cancer patients in Italy for colonization with 3 or 4 MRGN to the routine prevention efforts to reduce nosocomial transmission and infection.

Unfortunately, there is currently no feasible and effective decolonization regime available for pediatric cancer patients with gastrointestinal colonization with MRGN isolates. In this regard, patients remain colonized for the whole duration of their intensive treatment. This observation is strongly related to individual consequences (e.g., determining the best empirical antimicrobial treatment in case of fever with or without neutropenia [73]) and to precautions considering hospital hygiene and transmission control [68], [74]. In this field, many questions regarding the most feasible prevention strategy are still a matter of ongoing discussion.

Negative impact of BSIs

Bacterial BSI may represent an acute life-threatening event in patients with profound immunosuppression [75]. Patients are immediately hospitalized and treated with i.v. antibiotics and supportive care measures for at least 72 hours [76], [77], [78].

This concept primarily focuses on patient safety, but may result in additional reduction of quality of life in pediatric cancer patients and their families [79], [80]. The direct cost of treatment is significantly increased in patients with BSI; a very conservative calculation from a German POC revealed that additional expenses of at least € 4,400 have to be allocated to each event [81], [82]. Empirical broad-spectrum antimicrobial treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia fosters the selective pressure for MRE in POCs [83], [84], [85]. In

individual patients, the risk of antibiotic-associated diarrhea and other *C. difficile*-associated diseases increases following antibiotic treatment of BSIs [86]. Ultimately, each BSI may result in a delay of chemotherapy and reduced dose intensity, with negative consequences for long-term remission of the underlying malignancy.

Problems regarding the allocation of a BSI to the vascular catheter (CVAD)

Two separate blood culture sets?

In most patients with a single lumen CVAD (Broviac or Port) who are suffering from fever and neutropenia, antibiotic treatment is started soon after one set [*One set refers to an aerobic and an anaerobic blood culture bottle.*] of blood cultures has been taken from the CVAD [75]; a second set of blood cultures is drawn 12 to 24 h later, in particular in patients with ongoing fever. Thus, the interpretation of common skin flora, such as CoNS, *Corynebacteria* spp. or *Propionibacteria* spp., growing in blood cultures drawn from a symptomatic pediatric cancer patient may be challenging. The CDC criterion of “growth of potential contaminants (e.g., CoNS) in at least two independently drawn blood cultures” [87] is often not fulfilled in pediatric cancer patients with BSI. If the CDC criteria for BSI are strictly followed, a significant proportion of all BSI in pediatric cancer patients will be lost to surveillance issues due to this definition alone.

It has been proven that the proportion of positive blood cultures increases as a result of taking initial blood samples not only from the CVAD but additionally from a peripheral vein; the magnitude of this higher yield was 12% [88] to 18% [89] in recent studies.

In spite of these observations, the sampling of peripheral venous blood cultures is not recommended in the current guidelines of the German Society of Pediatric Oncology and Hematology [18], [90], due to inconvenience and anxiety on the patients’ part related to an additional peripheral venous puncture. As a consequence of the missing second independently drawn blood culture, in accordance with standard CDC definitions [87], Kelly et al. [10] did not include a significant proportion of all detected BSI in pediatric cancer patients in their analysis. Subsequently, CoNS were no longer the most prevalent pathogens, but ranked fourth place (7%) behind enterococci, *S. aureus* and VGS. In the study by Choi et al., the corresponding change in definition “reduced” the incidence of BSI by 18.6% [91].

Surveillance protocols for BSI in pediatric cancer patients should evaluate all positive blood culture sets together with the clinical assessment of the attending pediatric oncologists. In the multicenter Oncoped studies (Germany and Switzerland), BSIs due to CoNS were counted as real BSI if CoNS grew in both bottles

of the initial blood culture set and the attending pediatric oncologists adjusted antimicrobial treatment to this result (clinical assessment) [6], [1]. The treatment team may eventually lose confidence in surveillance protocols which do not take the clinical assessment of the attending physicians into account.

Is the CVAD the source of the BSI?

In all pediatric cancer patients with fever but without a clinical focus of the infection, the question remains as to whether the BSI originated from the CVAD. Since in most cases, initial blood cultures are only drawn from the CVAD, it is not possible to determine a *differential time to positivity* (DTP) [89]. Most BSI are treated successfully in situ with antibiotics administered via the CVAD [92], [76]. Therefore, the CVAD is removed only in a minority of all cases during the course of the infection, making the tip of the CVAD unavailable for microbiological examination (e.g., with the Maki method) [51], [93].

Any recommendation to draw additional peripheral venous blood cultures (in addition to at least one blood culture set taken from the CVAD) will probably not be followed by the majority of POCs in Germany, since currently 90% of all POCs only take blood cultures from the CVAD [19], [34]. This practice has been implemented for many years to reduce pain, inconvenience and anxiety in pediatric cancer patients with fever and neutropenia [94].

Before any sampling of blood from the CVAD, a thorough disinfection of the catheter hub is recommended, usually with an alcoholic disinfectant (short dwell time of 15–30 seconds) [95], [18], [96]. Given a double-lumen Broviac/Hickman, this procedure is performed for both lumina (one blood culture set from each lumen) [97], [98]. Referring to a survey from 2013 [19], only 7% of 29 GPOH-POCs were able to perform a quantitative analysis of blood cultures or a *differential time to positivity* in their in-house or external microbiology department.

The DTP measures the time from blood culture sampling to the first positive signal indicating growth in a blood culture bottle. If a difference in time to detection of more than 2 hours is automatically documented (blood culture from the CVAD positive at least 2 hours earlier than from the peripheral venous cultures), the origin of the BSI may be the CVAD [99]. Chen et al. investigated the DTP method in children and adults with cancer [100], finding that the sensitivity of the DTP was 83% concerning those infections in which the origin of the BSI was the CVAD (catheter-related BSI; CR-BSI).

Handrup et al. from Aarhus (Denmark) examined 654 paired blood cultures between April 2008 and December 2012 in pediatric cancer patients with fever. The authors ultimately detected 112 BSI (17% of all febrile events). Of these, 64 (57%) were allocated to the category of CR-BSI, indicating that in 43% of all BSI, the CVAD was probably not the source of the BSI [89].

The validity of the DTP method depends on many critical control points. For instance, the CVAD must allow the necessary amount of blood to be drawn, and it is essential that this be the same volume per bottle as the peripheral venous blood culture. Furthermore, the time of sampling must be documented correctly; the storage and transport of the samples must be identical. Not all results of the DTP are discriminative (more than 2 h difference). In contrast to a quantitative examination of the blood cultures' yield, the DTP is quite easily conducted in the microbiology laboratory. All things considered, the DTP appears to be the most feasible method to identify or exclude the CVAD as the source of the BSI without removal of the device.

Certain clinical information may indicate that the CVAD is the most probable source of the BSI:

- Fever appears soon after flushing the CVAD;
- Subsequent blood cultures drawn from the CVAD remain positive for the same pathogen despite antibiotic treatment;
- Fever disappears after an ethanol-lock [51], [101] or immediately after removal of the CVAD.

Different types of BSI in pediatric cancer patients

CVAD-associated versus CVAD-related BSI (CA- vs. CR-BSI)

If the CVAD has been confirmed as the source of the BSI, the BSI is categorized as CR-BSI (catheter related-BSI). Since this is difficult to prove in clinical practice (see above), many BSI in pediatric cancer patients without an identified alternative focus of bacteremia match the definition criteria for CVAD-associated BSIs (catheter associated-BSI; any positive blood culture in a symptomatic patient with a CVAD in use without another identifiable focus). Anglo-American surveillance systems use the term "central line-associated bloodstream infection (CLABSI)" to describe this category. In pediatric cancer patients with fever and neutropenia (with or without mucositis), it remains a challenge to detect the definite source of the BSI clinically. Even in well-trained surveillance personnel, this leads to uncertainties in how to correctly categorize a BSI, in particular when the attending physicians' assessment classifies the BSI as secondary (related to a clinically undefined focus or to translocation from the mucous membranes of the patient) [102]. The **CA-BSI** definition aims for the almost complete detection and documentation of all BSIs (high sensitivity).

On the other hand, a substantial proportion of all CA-BSI are not *related* to the CVAD (low specificity) [87] in this particular patient population [103], [104]. Based on these it is legitimate to question why it still makes sense to use the CA-BSI category in pediatric cancer patients.

In the recently published surveillance study by Ammann et al. [6], the proportion of CVAD removal in CA-BSIs was identical to the corresponding proportion in secondary BSIs (5% and 4%, respectively). In contrast, 26% of all CR-BSIs eventually resulted in the decision of the attending pediatric oncologist to remove the device.

If the infection control personnel only relies on the current definition of CA-BSI, this will interfere with the clinical practice and assessment of the attending pediatric oncologists [105], [104]. In addition, these BSI categorization problems have led to a plethora of different definitions [106] and to the suggestion to develop more specific, uniform definitions for this particular clinical setting [107].

The validity of the surveillance results becomes questionable when a significant proportion of all BSI is denominated *CVAD-associated*, although these BSIs are *not related* to the CVAD. Many *CVAD-associated* BSI cannot be prevented by increasing the clinical implementation of and compliance with preventive CVAD maintenance-care bundles [108]. This uncertainty may be one reason why only 42% of all German POCs included in a 2013 survey performed a prospective surveillance of BSI [19].

Community- vs. nosocomially acquired BSI

One dubious strategy to "decrease" BSI rates (adjusted to utilization days of the CVAD) in pediatric cancer patients is to differentiate community- and nosocomially acquired BSI and to exclude all "community-acquired BSI" from the final analysis of the surveillance data.

Neither the CDC definitions nor the definitions of the German National Reference Center for the Surveillance of Nosocomial Infection (NRZ, Charité Berlin) offer a definite time frame within which to assign the BSI to one of the above categories. US-American authors [109], [110], [111] defined a latency of 48 hours (before or after admission to the hospital). The specificity of such an agreement is questionable in pediatric cancer patients, who often alternate between inpatient and outpatient treatment even during intensive chemotherapy periods [10], [11], [109], [111]. It is impossible to definitely determine when the contamination/colonization of the CVAD, which eventually leads to a CR-BSI in some but not all patients, has taken place.

Even in the outpatient setting, many manipulations of the CVAD hub are necessarily related to medical interventions, such as drawing blood for laboratory tests, outpatient chemotherapy, or transfusion of erythrocyte or thrombocyte concentrates.

In the German Infection Protection Act, all infections related to a medical intervention are considered nosocomial [62], [112].

On the other hand, the relative risk of a CR-BSI is much higher in the inpatient setting. Two studies in pediatric cancer patients identified a risk ratio of about 8 compared to the outpatient setting [2], [9]; this seems plausible since inpatients require many more manipulations of the CVAD and the infusion system, and the proportion of patients with severe neutropenia and mucositis requiring morphine infusion and parenteral nutrition is much higher in inpatients. Referring to the above-mentioned definition, Rinke et al. compared all BSI in 319 pediatric oncology patients during a 22-month surveillance [111]. The authors detected 55 community-acquired CA-BSI (infection rate, IR, 0.65/1000 utilization days; CI95 0.49–0.85) and 19 inpatient CA-BSIs (infection rate 2.2, CI95 1.3–3.4). Of the patients with community-acquired CA-BSI, 13% had to be admitted to the PICU, and in 44%, the CVAD was removed during the course of the infection. As in many previous studies, the relative risk of a BSI event was significantly greater with Broviac/Hickman CVADS vs. Ports (odds ratio 20.6; CI95 7.6–69; $p < 0.001$). Further independent risk factors were bone marrow transplantation in the preceding 10 days (odds ratio OR 16, CI95 1.1–264), medical history of a previous CA-BSI (OR 10, CI95 2.5–43), and CVAD implantation less than 4 weeks before the event (OR 4.2; CI95 1.0–17). Although the outpatient infection rate was lower (due to the greater number of “utilization days” in the denominator; RR 3.4; 0.65 vs. 2.2 CA-BSI per 1000 utilization days), the absolute number of events was 2.9-times higher in the outpatient setting ($n=55$ vs. $n=19$). Allen et al. previously came to the same conclusion ($n=41$ in outpatients vs. $n=17$ in inpatients) [9]. The recent Oncoped Surveillance study used 72 hours as an arbitrary time latency to assign the CA-BSI to the category “community-acquired”; this was the case in 43% of all documented BSIs [6].

The results of several recent studies demonstrate [109], [111], [9], [6] that the surveillance of BSI in pediatric cancer patients should not focus only on the inpatient setting, since this excludes important parts of the problem (epidemiology, risk profiles, pathogen distribution, in vitro resistance, clinical course of and resource allocation to “community-acquired BSIs”). The maintenance care of CVADs in POC outpatient clinics may increase the risk of CR-BSIs [113]. This may be particularly relevant if relatives/caregivers of the pediatric cancer patients are actively involved in maintenance care of the CVAD or manage these issues during home parenteral nutrition [114], [115].

Mucosal barrier injury-associated bloodstream infection

To manage the uncertainties and challenges described above, in particular in patients with high risk of translocation [severe and protracted neutropenia, mucositis and/or graft-versus-host disease (GVHD)] [29], a consensus

working group in the USA has recently developed a new category/definition: “Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection” (MBI-LCBI). Referring to the unique epidemiology of BSI in patients with severe and protracted neutropenia, mucositis and/or GVHD [30], oncologists, infectious disease physicians, and infection control specialists (surveillance) piloted criteria for such a definition [116] and evaluated their feasibility and applicability in a study including 38 oncology centers [117]. The new MBI-LCBI category was implemented after minor modification [118]. The pilot study elucidated certain limitations of the new definition [117]. First, in many oncology centers, a differential leucocyte count was not available when the total number of leukocytes fell below a certain cut-off (e.g., $0.3 \times 10^9/L$) [119]. In this regard, the criterion of neutropenia was adjusted to $<0.5 \times 10^9/L$ (with a duration of at least 2 days temporally related to the BSI) [117]. Interestingly, in a recent Delphi study performed with a consortium of 45 international experts, no consensus was reached how to define *neutropenia* in the clinical context of fever in pediatric cancer patients [120].

The second obstacle in the above-mentioned pilot trial was the documentation of symptoms in the patient file, which may allow the grading of any GVHD of the gastrointestinal tract (in particular, number of bowel movements and quantification of volume losses related to diarrhea). These items were incompletely documented in 55% of the patients’ files. In 47%, grading of the GVHD was available in writing as case note derived from the attending oncologists [121]. In addition, the question remains as to which grading system this documentation of GVHD should finally refer to.

Clinical studies often use the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>). The optimal/most feasible grading system for GVHD is still a matter of debate among oncologists performing allogeneic bone marrow or stem cell transplants [122]. Severe GVHD, with fluid loss of more than 1 liter per day or more than 20ml/kg body-weight in children, leads to medical intervention intended to reduce fluid- and electrolyte losses in patients with GVHD-related diarrhea. Different medical intervention strategies certainly have a variable influence on the GVHD severity (risk of confounding).

Finally, the new MBI-CLBSI definition has worked as a self-fulfilling prophecy, leading to a significant reduction of CA-BSI in oncology patients as a result of a change in categorization. In the study performed by See et al. [117], this was the case in 37% of all BSI (45% in 10 participating specialized oncology treatment centers, including 2 POCs). In 91%, neutropenia was the leading criterion (GVHD only in 9%). The study by Metzger et al. [118] describes a more pronounced consequence of the new definition: of 66 BSIs without a clinically or microbiologically defined secondary focus of infection, 47 (71%) were allocated to the new MBI-LCBI category; only 19 (29%) remained in the traditional CA-BSI category. As in the See study, neutropenia was the leading criterion; only 9% of

all cases in the MBI-LCBI group displayed GVHD (“any grade”), and only 40% mucositis (“any grade”). The most prevalent pathogens in MBI-LCBIs were *E. coli* (32%), *Enterococcus faecium* (30%) and VGS (21%), in contrast to *S. aureus* (26%), CoNS (21%), and *P. aeruginosa* (16%) in the remaining cases. How did this new categorization influence infection rates? Without the new definition of MBI-LCBI, the IR was 3.21 BSI/1000 utilization days, but after implementation of the MBI-LCBI definition, the IR was much lower (0.6). In this regard, the new definition led to a relative reduction of the IR by a factor of 5.4 (only 6 of 32 events were defined as CA-BSI). Surprisingly, 47% of the non-MBI-LCBI patients had mucositis (“any grade”), and in both groups, the majority of the central venous catheters were removed related to the infection (MBI-LCBI group, 64%; non-MBI-LCBI group, 74%).

No patient in the non-MBI-LCBI group died related to the BSI, but 15% of all patients in the MBI-LCBI group did, temporally related to the BSI ($p=0.18$). In 74% of the non-MBI-LCBI patients with granulocytopenia (74%), the isolated pathogen did not allow allocation to the MBI-LCBI group (only certain species are allowed).

At best, the introduction and practical implementation of this new BSI category in the CDC definition can be described as a “work in progress” [119]; unfortunately, it appears that one unspecific definition (CA-BSI) has been replaced by another (MBI-LCBI), which still leaves a great deal of room for individual interpretation [102], [123]. In addition, it is not known how or whether the incidence of MBI-LCBI is influenced by CVAD maintenance care bundles [118], although it remains probable that some of these BSI stem from the CVAD.

This assumption was proven very impressively in a recent study by Shelburne et al. [31]. Those authors retrospectively analyzed BSI caused by VGS ($n=82$). In these febrile adult oncology patients, central venous and peripheral venous cultures were drawn and quantitatively analyzed. The BSI was attributed to the CVAD when the quantitative analysis revealed a $\geq 3\times$ higher CFU count in the central venous culture or when a semiquantitative culture of the catheter tip after removal showed growth of more than 15 CFU [93]. Following this diagnostic stratification, 27 of 82 VGS BSI (33%) were categorized as CR-BSI. Patients with such an event were significantly more often neutropenic and had significantly more often received FCH prophylaxis (in this group, the prevalence of FCH-resistant VGS reached 81%, as opposed to 54% in those patients without FCH prophylaxis). In the CR-BSI group, the central venous catheter was significantly more often removed during the infection (22% vs. 2%). If the new MBI-LCBI criteria had been applied, 71 (87%) would have been assigned to this category, in most cases due to the concomitant items neutropenia and BSI due to VGS [31].

Pay for Performance as an important reason for changing the surveillance definitions in the U.S.A

In the U.S.A., the surveillance definitions for healthcare-associated infections are determined by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the National Health and Safety Network (NHSN) [87]. Since 2011, some health care authorities/regulation agencies have regional recommendations to publish infections rates on public websites (public reporting) [124]. This decision was prompted by the assumption that most of these BSI are preventable events [125], [126]. Hospitals with continuously high IRs should realize that public reporting may result in a negative medical reputation and are requested to increase their efforts in terms of prevention [127]. In addition, some of the most important reimbursement institutions, such as the Centers for Medicare and Medicaid Services (<http://medicaid.gov/>), refuse to pay for this “bad performance” (preventable complications). This pay-for-performance concept coupled with zero tolerance towards preventable BSIs compels the hospital administration to invest in prevention [128].

Such a legal and financial framework places substantial pressure on those institutions which define the corresponding events; the question “*Is this BSI really a CR-BSI?*” gains paramount importance [105]. Physicians who care for high-risk oncology patients may experience a conflict of interest, and the official allocation of a BSI event to the CA-BSI or CR-BSI category will become less probable. Public benchmarking between hospitals exacerbates this conflict [129], [130]. Fortunately, there is hitherto no recommendation for public reporting and benchmarking of BSI infection rates in Germany, Austria, or Switzerland (in Germany, there is only a notification requirement for BSI caused by methicillin-resistant *S. aureus*).

Preventive bundle studies to prevent CR-BSI

Prospective surveillance of BSIs and regular feedback of infection rates are not ends in themselves; following the primary assumptions of the infection protection act, data derived from prospective surveillance is necessary to support the preventive efforts of the treatment team. The prevention of BSI is one of the most important means of infection prevention in pediatric cancer patients, and optimizes patient safety, quality of medical treatment, and reasonable allocation of limited resources [18], [109], [110], [131], [132]. One step in the right direction is to implement preventive maintenance-care bundles for CVADs.

Table 2 summarizes maintenance-care bundle studies performed in POCs and published by the end of 2015. In contrast to corresponding efforts in neonatal or pediatric intensive care units [133], [15], the most important components of prevention do not concern the inser-

Table 2: Preventive bundle studies (prevention of BSI in pediatric cancer patients)

| Author and year | Methods / Setting / Contry | Ward / patients / [BSI] | Intervention | Success |
|----------------------------|--|---|---|--|
| Barrell et al. 2012 [168] | Pre- and post-intervention study (36 months); CDC definitions, incidence rates; Stem cell transplantation unit; New York (Presbyterian Hospital), USA | 90 ped. cancer patients, in most of them Trilumen-Broviac (until day + 100); [111] 41% hospital- and 59% community-onset | Standards for all aspects of CVAD maintenance care Training with a dummy Monitoring of compliance | Decrease in incidence rate from 10.0 to 3.0/1000 utilization days; less "community-onset" BSI <i>Acinetobacter</i> BSI (n=10) in outpatients? |
| Rinke et al. 2012 [110] | Interrupted time series analysis (prospective study with 3 observation periods) 10, 12 and 12 months; Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA | POC ward with 18 beds, more than 200 newly diagnosed ped. cancer patients and 35 SCTs per year | Sterile gloves and MNS in port punctures; prolonged change intervals for IV systems and NFCs; Scrub the hub (Ethanol or CHX); Audits and "public internal feedback" | Decrease in incidence rate from 2.25 to 0.81 /1000 utilization days in the second 12 months period after the intervention. This difference did not reach statistical significance (IRR: 0.36, p=0.091). In 37% of all CA-BSI the CVAD had to be removed. |
| Rinke et al. 2013 [109] | Interrupted time series analysis (prospective study with 2 observation periods); 23 months, Intervention 24 months; Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA | Outpatient clinic of a POC with more than 200 newly diagnosed ped. cancer patients and 35 SCTs per year | Education referring to a new standard of maintenance care (in- and outpatient health care workers, patients and families) Audits and feedback | Decrease in incidence rate (48%) from 0.63 to 0.32 CA-BSI /1000 utilization days (p=0.005). The median rate of BSI was reduced by 54% from 1.27 to 0.59/1000 utilization days (p<0.001). 94% of all patient days were CVAD utilization days |
| Berrueto et al. 2013 [169] | Monocentric intervention study (36 months) CDC Definitions; Hospital Sant Joan de Deu, University of Barcelona, Spain | 8 bed POC plus 8 beds in the outpatient clinic; all newly diagnosed patients with ALL / AML n=73 [36] interestingly, 6 BSI documented during maintenance treatment (ALL) | Perioperative AB prophylaxis (3 doses) in port implantations Education and training During the study: change from PVP-iodine to 2% CHX | 34% of all patients experienced at least 1 CA-BSI 70% inpatient, 30% community acquired. IR was reduced from 6.7 to 3.7 and eventually to 1.5 CA-BSI / 1000 port utilization days (p=0.01). CoNS as pathogen in 21 of 36 = 58% Removal of the port in 5/36 BSI = 14% |

(Continued)

Table 2: Preventive bundle studies (prevention of BSI in pediatric cancer patients)

| Author and year | Methods / Setting / Contry | Ward / patients / [BSI] | Intervention | Success |
|-------------------------------|---|--|---|--|
| Choi et al. 2013 [91] | Pre- and post-intervention study (Jan 2005–Apr 2008; Mai 2008–Jun 2011); CDC Def., monocentric; University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA | 26 bed POC, ca. 100 newly diagnosed ped. cancer patients per year (incl. BMT). The change in CDC definitions in 2008 [87] led to the exclusion of 18.6% of all CA-BSI diagnosed previously [130] of these n=70 after SCT | Stepwise implementation of a new maintenance bundle includ. 'scrub the hub' (ethanol); body washing with CHX; Checklists at the bedside [170], [171] | Decrease in incidence density (45%) from 2.9 to 1.6/1000 patient days (p<0.004). Before the intervention CoNS were the most prevalent species (29%). The previous difference in ID between SCT and non-SCT patients was eliminated. |
| Duffy et al. 2015 [132] | Pre- and post-intervention study (Jan 2013–Jun 2013; Jul 2013–Jan 2014); CDC Def., monocentric; University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA | 26 bed POC, ca. 100 newly diagnosed ped. cancer patients per year (incl. BMT). The prevention bundle invented by Choi et al. [91] was not sustainably implemented after 12 months (compliance issues). | Forced reimplementation of the maintenance bundle developed by Choi et al. [91]; multidisciplinary team; timely audits of compliance. | Reduction from 8 to 2 CA-BSI, no statistical significant difference. Only 26% of all patients received whole-body CHX washings. |
| Bundy et al. 2015 [131] | Multicenter quality improvement collaborative (started in Nov. 2009) CDC definitions; Children's Hospital Association Hematology/Oncology CLABSI Collaborative, USA | 32 POCs in the U.S.A The intervention prevented about 290 CA-BSI events. | New maintenance care bundle. Aim: to reach >80% compliance (responsibility of the local coordination team) | Internet based surveillance module; monthly reporting of data Reduction of the IR (28%) from 2.85 to 2.04 CA-BSI/1000 utilization days (August 2012). Relative risk reduction 0.71 (CI95% 0.55–0.92) |
| Furtwängler et al. 2015 [148] | Comparison of two prospective surveillance periods (21 months each; (09-2009-bis 05-2013) Mod. CDC definitions [6], [1] Monocentric; Homburg/Saar, Germany | 12 bed POC unit + outpatient clinic 40–50 newly diagnosed pediatric cancer patients per year. No allogeneic SCT. 84 vs. 81 patients [28] in 22 patients (26% of all patients experienced at least one BSI) versus [15] in 12 patients (15 %). | Compliance hand disinfection; Octenisept™ (Broviac exit site); Octeniderm™ (CVAD hub and all iv system access sites); Broviac flushing only 1 /week ready-to-use NaCl 0.9% syringes; IV system change 96h (+ 0.2 µm infusion filter with endotoxin retention) | Reduction of the IR (all BSI / 1000 inpatient Broviac-utilization days) from 7.76 to 4.75. The number of BSI caused by CoNS was reduced from 9 to 2 events (IR 2.49 vs. 0.63). The differences did not reach statistical significance. Only 2 prevented BSI per year equaled the investment for new medical products [81], [82]. |

CHX = Chlorhexidine, SCT = stem cell transplantation, MNS = surgical face mask, NFC = needle-free connecting device

tion/implantation [134] but maintenance care of the CVAD [46], [132], since the implantation of the CVAD is performed in a pediatric surgical theater accompanied by perioperative antibiotic prophylaxis (in some POCs). Examples for critical control points of CVAD maintenance care to increase patient safety [18] are:

- Hand disinfection before any manipulation of the CVAD hub or the infusion system [135];
- The use of antiseptics containing octenidine or chlorhexidine for local care of the catheter exit site, as local antiseptic before transcutaneous access to a fully implanted port, and on the catheter hub/on needle-free connecting devices or three-way stopcocks before and after each manipulation;
- Strict aseptic approach when changing the dressing at the Broviac exit site;
- Flushing of the Broviac catheter only once or twice per week if not in use; no flushing of ports which are not in use (but locked with heparin 100 U/ml or a lock solution containing taurocladin);
- The use of ready-to-use flushing syringes with 10 ml sterile 0.9% sodium chloride solution;
- The reduction of the frequency of routine IV system changes to at least 96 hours [exceptions: lipid-containing parenteral nutrition (24 hours) or after blood transfusion (8 hours)]
- Education and training in, as well as supervision of any aseptic reconstitution of IV medication following a written, internal standard operating procedure;
- In case of sustained high infection rates: use of chlorhexidine-releasing dressings at the entry site of the Broviac/Hickman [136], [137] or use of lock solutions which possess antimicrobial activity [138], [101].

It remains an unresolved issue whether the routine use of chlorhexidine-containing washcloths [91], [132], [139], [140], [141] or octenidine-containing shower gels (formerly used for MRSA decolonization [142], [143]) provides an additional benefit in terms of BSI prevention in pediatric cancer patients outside the acute post-bone-marrow or -stem-cell transplantation setting [91], [132]. The implementation of prevention bundles may depend on some changes in clinical practice and culture:

- Some healthcare workers and physicians may have to change their individual perspective on BSI (BSIs are not a matter of fate, but in many cases a preventable complication within the scope of our clinical responsibilities);
- Strategies for maintenance care have to be defined following an interdisciplinary approach involving all frontline personnel and perhaps some of the parents/caregivers;
- Correct handling should be practiced on a dummy before being performed without supervision by medical personnel;
- Implementation must be accompanied and followed by quality assurance efforts (audits, plan-do-check-act cycles) [144], [145],

- Local leaders have to accept and exercise their outstanding responsibility [146].

It is very important to guarantee timely feedback on obstacles and circumstances which hinder the practical implementation of the prevention bundle. In addition, frontline personnel should receive regular feedback on the effects of this intervention.

Problems regarding the statistical significance of prevention studies

In most German POCs, the number of admitted patients is too low to reach statistical significance in terms of reduced infection rates in a monocentric epidemiological study, even when adjusted statistical methods, such as interrupted time series analysis, are used and the observation period in each group is longer than 24 months [147], [110]. Referring to monocentric results from Homburg/Germany [148], more than 400 consecutive pediatric cancer patients would have to be included to demonstrate a significant benefit (power of 80%, two-sided testing, $p < 0.05$).

Although such a large number of included patients may be generated in multicenter studies (e.g., involving all interested GPOH pediatric oncology centers), an identical prevention bundle must be defined for all participating POCs [19], [149].

How to move on

Considering the previously discussed framework of information regarding the surveillance of BSI in POCs, the pediatric oncologists among the current authors suggest some hallmarks for the conception of a standard surveillance module (registry) for BSI in POCs. It is important to emphasize that the discussion of the related issues with our colleagues from the NRZ for the Surveillance of Nosocomial Infection (Charité, Berlin) is an ongoing process.

The following suggestions were made by pediatric oncologists, some of whom have been principal investigators or local coordinators of previous surveillance studies in this field. The issue at stake is to determine which data are needed from the perspective of the attending physicians

- to investigate the effectiveness and safety of the local preventive strategy (maintenance care bundle) in the long term;
- to fulfil the documentation requirements of the German Infection Prevention Act (§ 23; no public reporting but obligatory internal documentation) [112] considering a) infection rates related to the use of CVADS and b) local epidemiology (pathogens and resistance profiles derived from blood culture analysis) [62].

The resources (personnel and time) for these efforts are limited; a realistic exploration of the current situation leads to the conclusion that the items included in such

a surveillance module must be much more restricted than those necessary for a scientific study.

Requirements for organizational structure

Participation of POCS in the new surveillance module should remain voluntary, although the managing board of the GPOH will definitely endorse participation. In the near future, participation in the new surveillance module will become an item of quality assurance in POCs.

The medical director and the hospital administration of the POC have to approve and declare participation in the new module in advance. The local coordinators should perform an upfront analysis concerning the personnel and time resources necessary for its active implementation.

The results of local surveillance are primarily used for long-term quality assurance and infection prevention in the participating POC. In any benchmarking presentation of results comparing data of different POCs (national reference data), the location from which the results have been retrieved will be anonymized. Infection rates of individual POCS will be handled confidentially within the cooperative multicenter surveillance group.

All participating centers provide the central coordinators with basic epidemiological information considering their POC, such as the absolute number of newly admitted pediatric cancer patients per year, number of patients with relapsed malignancy per year, number of autologous stem cell transplantations, and details of the local strategy of BSI prevention.

Inclusion criteria

All pediatric cancer patients up to 21 years of age will be included anonymously if they have a CVAD in use and are being treated with conventional chemotherapy, radiation therapy, or high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation.

Diagnostic blood culture sampling

The local coordinators of the surveillance initiative will receive a Word file, which may be used as a template to adjust the local guideline concerning blood culture sampling in pediatric cancer patients with fever (with or without concomitant neutropenia). The purpose of this document is to guarantee a minimum of standardization, e.g., considering the minimal volume of blood sampling for blood cultures depending on body weight of the patient. The participating POCS should have an internal, written consensus protocol for the sampling and processing of blood cultures. Details of this protocol are left

at the discretion of the local coordinators and the respective microbiology laboratory.

Which BSI should be documented?

The surveillance documents all blood-culture-positive (laboratory confirmed) BSI in symptomatic patients. The basic list of all events should be matched with the monthly microbiological laboratory results [150]. All BSI are included, in which the attending physicians do not attribute the positive yield to contamination. In case of a primary focus at any other site considered as the probable focus of the BSI by the attending pediatric oncologists, the BSI is marked as secondary. The primary focus should be documented in the case report form of the module.

Even if only one positive blood culture set was taken before antibiotic treatment was implemented, the clinical assessment of the attending physicians may allow the inclusion of the event. In this regard, it must be borne in mind that opportunistic pathogens such as CoNS, VGS and enterococci represent real pathogens in pediatric cancer patients. The probability of a true-positive result is higher when the pathogen grows in both bottles (aerobic and anaerobic) with a positive yield in the first 48 hours after sampling.

All BSI are included independent of the setting in which the patients developed initial symptoms (as an out- or inpatient). Although this time latency remains arbitrary, BSIs may be allocated to the category “acquired during inpatient treatment” if the first symptoms occur 72 hours after admission or less than 72 hours after the patient has left the hospital [6]. This allows for the normalization of inpatient BSIs to 1000 inpatient treatment days (incidence density = events / inpatient treatment days x 1000). Monthly inpatient treatment days can easily be obtained from hospital administration.

Reporting microbiology results

The results of blood culture diagnostics should be reported by the microbiology laboratory as follows:

- Detected pathogens on a species level (max. 3 per blood culture) [*The definite documentation of polymicrobial BSI requires a consensus in the coordination group.*];
- Specific in vitro resistance and multidrug resistance [62], [63] including penicillin G resistance in VGS, MRSA, VRE, 2 MRGN NeoPäd [151], 3 and 4 MRGN [63], [74].

In POCs, in which FCH are routinely used for prophylaxis or treatment, FCH resistance (cipro- and levofloxacin) in Gram-negative pathogens should be additionally reported.

Additional clinical items reported in the CRF

Additional items which may be reported in the CRF (related to a particular BSI event) are a local identification

code for the patient (second or third BSI?), age of the patient in years/months, gender, underlying malignancy, first illness or relapse, treatment protocol (GPOH), treatment with antibiotics (therapeutically or prophylactically, except cotrimoxazol prophylaxis), type of CVAD (Broviac or Port), home parenteral nutrition, local infection at the CVAD entry site (or port pocket), probable source of the BSI in secondary cases, presence of neutropenia ($<0.5 \times 10^9/\text{L}$ or leukocytes $<1 \times 10^9/\text{L}$ and no differential cell count available ± 3 days from the event), mucositis which results in morphine infusion or parenteral nutrition, any clinically significant GVHD of the mucous membranes, anorectal infiltration, and *Ecthyma gangraenosum* [152], [153].

Further items describing the clinical course of the event may be documented:

- Clinical severity (bacteremia, sepsis, septic shock, septic shock with multiorgan failure) [25], [6], [1];
- Adjuvant use of ethanol-lock therapy [101] (or any other antimicrobial lock therapy) [154];
- Removal of the CVAD related to the BSI;
- Outcome: recovery, palliative care or death of the patient (related to the BSI);
- Inpatient treatment days and intensive care treatment days related to the BSI;
- Duration of antibiotic treatment (days of antibiotics related to the BSI);
- Duration of neutropenia after the onset of treatment (if documented in the patient's file).

Items to be documented optionally

- Empirical first-line treatment of the BSI (e.g. piperacillin-tazobactam \pm aminoglycoside, ceftazidime, meropenem, etc.);
- Targeted therapy (after the pathogen and its in vitro sensitivity is available);
- Concomitant antifungal treatment (amphotericin B, caspofungin, voriconazole, etc.).

Responsibility, accountability, leadership and necessary resources

In Germany, the medical directors of the POC are responsible for the implementation of prospective surveillance and preventive strategies according to the Infection Prevention Act (IfSG). In general, the medical directors have a profound interest in guaranteeing patient safety in their unit, and in the avoidance of preventable medical complications. The same should valid for hospital administration, accountable for personnel allocation, purchasing all necessary materials and medical products, and quality management.

Without the personal investment of the POC leaders [155], [146], such a surveillance initiative cannot be implemented sustainably (leadership and clinical culture promoting patient safety are mandatory) [156], [157]. The prospective surveillance of BSI is paramount to the quality management in POCs, and sampling the primary

data is the responsibility of the local infection control personnel [158]. The infection control personnel should be supported by members of the pediatric oncology treatment team. The necessary personnel and time resources must be prospectively provided by hospital administration. The time required to educate new team members in the details of the surveillance module must also be taken into account.

It is of utmost importance to inform the whole treatment team (frontline physicians and healthcare workers) about the aims, methods, and scope of the surveillance initiative. The sampling of primary data is much more efficient if these items are clearly documented in the patient's file. The completion of any electronic case report form needs confirmation by the infection control personnel and a pediatric oncologist.

Analysis and feedback

If such a surveillance module is available on a protected internet platform and all basic data (such as inpatient treatment days) have been provided by the local coordinators, it allows timely, automatic reporting of cumulative results. A standard format for these reports should be developed, which contains information on the bacterial species spectrum and on specific resistance profiles in the most prevalent pathogens (see above) (§ 23 IfSG) [62], [159]. In most centers, such feedback should be generated every 6 months. The report should detail the results month by month in a clearly arranged format. These results are not generated for confidential storage but should be regularly discussed with the treatment team [112], the microbiologists, and the infection control personnel. In addition, the establishment of a multicenter surveillance consortium will facilitate the discussion of the results between the local coordinators of the participating POCs. All issues related to this important topic should be discussed at least once a year in a central meeting of the local study coordinators.

BSI rates and patient-to-nurse ratios

Since there may be a relationship between the number of available, well-qualified healthcare workers (HCWs) and BSI rates, the general assembly of the GPOH in Berlin (Charité, May 30, 2015) suggested documenting the number of available pediatric oncology HCWs in the module. One feasible method is the daily documentation of the number of inpatients and the number of available HCWs as a patient-to-nurse ratio (inpatients : HCWs) [160]. One obstacle is that many centers provide care for patients during the day (e.g., diagnostic procedures with analgosedation, blood transfusion, chemotherapy), but these patients – although on the ward during daylight hours – do not appear in the midnight census. This issue should be discussed and decided in the surveillance coordination group.

Conception and ethical framework of quality management initiatives

Quality management (QM) and quality improvement initiatives in healthcare facilities comprise a specific approach of experimental learning, with sustained development and implementation of new standards of care and defined workflows as central elements of clinical practice [145], [161]. The particular instruments and strategies involved in QM initiatives are chosen by the treatment team after a thorough examination of the available evidence and experience, assuming that these strategies will result in a significant benefit for the patients and the hospital. These initiatives depend on the sampling of structured data documented in the patients' files during routine clinical workflows.

Patients and their families/caregivers are vitally interested in receiving the best available treatment; this implies consent with clinical initiatives implemented systematically to improve patient safety [162]. In contrast to controlled scientific studies comparing different interventions, for which written informed consent of the patients and/or their parents/caregivers is obligatory, QM initiatives feature other points:

- QM initiatives refer to a clinical standard of care which is executed in all patients;
- QM initiatives only rely on clinical routine data available in the patients' files.
- QM initiatives do not contain a specific intervention associated with or suspected to display an increased risk of any medical complication.
- The protection of personal data privacy is guaranteed, since the central data analysis uses anonymized patient data, although the sampling of the primary data necessitates confidential access of qualified medical personnel to the patients' files.
- The primary goal of QM is improvement of the quality of medical care and safety in the participating institution.

The prospective surveillance of BSIs in pediatric cancer patients to investigate the effects of a preventive maintenance care bundle is a concrete example for such a QM initiative.

The suggestions presented here, derived from a comprehensive review of the available evidence and experience in this field, set the stage for a new surveillance module adjusted to § 23 of the German Infection Prevention Act [112]. The IfSG and its translation and integration into the hospital hygiene regulations of the different federal states in Germany constitute a legal framework for local [163], [164] and multicenter QM projects aiming at the reduction of BSI in pediatric cancer patients [165]. It appears reasonable to inform the patients and their caregivers upon their first hospital admission that the POC takes part in such a QM initiative in order to continually improve clinical practice.

Notes

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwaborn D, Gravou C, Schlegel PG, Rutkowski S, Dannenberg C, Körholz D, Laws HJ, Kramer MH. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis.* 2008;8:70. DOI: 10.1186/1471-2334-8-70
2. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Sep;21(9):592-6. DOI: 10.1086/501809
3. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, Droz S, Spanjaard L, de Bont ES, Kamps WA, van de Wetering MD, Tissing WJ. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia—species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer.* 2013 Sep;21(9):2417-26. DOI: 10.1007/s00520-013-1797-4
4. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, Ozsahin H, Kontny U, Kühne T, Popovic MB, Lüthy AR, Aebi C. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol.* 2010 Apr;28(12):2008-14. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8988
5. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Jan;23(1):61-7. DOI: 10.1097/01.inf.0000106782.30100.4f
6. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehrlert K, Moser O, Dilloo D, Bode U, Wawer A, Schrauder A, Cario G, Laengler A, Graf N, Furtwängler R, Simon A. Bloodstream infection in paediatric cancer centres—leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr.* 2015 May;174(5):675-86. DOI: 10.1007/s00431-015-2525-5
7. Adler A, Yaniv I, Solter E, Freud E, Samra Z, Stein J, Fisher S, Levy I. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: factors associated with catheter removal and recurrence. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Jan;28(1):23-8.
8. Adler A, Yaniv I, Steinberg R, Solter E, Samra Z, Stein J, Levy I. Infectious complications of implantable ports and Hickman catheters in paediatric haematology-oncology patients. *J Hosp Infect.* 2006 Mar;62(3):358-65. DOI: 10.1016/j.jhin.2005.08.019
9. Allen RC, Holdsworth MT, Johnson CA, Chavez CM, Heideman RL, Overturf G, Lemon D, Hunt WC, Winter SS. Risk determinants for catheter-associated blood stream infections in children and young adults with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jul;51(1):53-8. DOI: 10.1002/pbc.21497
10. Kelly M, Conway M, Wirth K, Potter-Bynoe G, Billett AL, Sandora TJ. Moving CLABSI prevention beyond the intensive care unit: risk factors in pediatric oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011 Nov;32(11):1079-85. DOI: 10.1086/662376

11. Kelly MJ, Vivier PM, Panken TM, Schwartz CL. Bacteremia in febrile nonneutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jan;54(1):83-7. DOI: 10.1002/pbc.22264
12. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. *European Study Group. Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Apr;21(4):260-3. DOI: 10.1086/501755
13. Niedner MF; 2008 National Association of Children's Hospitals and Related Institutions Pediatric Intensive Care Unit Patient Care FOCUS Group. The harder you look, the more you find: Catheter-associated bloodstream infection surveillance variability. *Am J Infect Control*. 2010 Oct;38(8):585-95. DOI: 10.1016/j.ajic.2010.04.211
14. Niedner MF, Huskins WC, Colantuoni E, Muschelli J, Harris JM 2nd, Rice TB, Brilli RJ, Miller MR. Epidemiology of central line-associated bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Dec;32(12):1200-8. DOI: 10.1086/662621
15. Miller MR, Niedner MF, Huskins WC, Colantuoni E, Yenokyan G, Moss M, Rice TB, Ridling D, Campbell D, Brilli RJ; National Association of Children's Hospitals and Related Institutions Pediatric Intensive Care Unit Central Line-Associated Bloodstream Infection Quality Transformation Teams. Reducing PICU central line-associated bloodstream infections: 3-year results. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1077-83. DOI: 10.1542/peds.2010-3675
16. Simon A, Exner M. Prävention nosokomialer Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2014;162(5):403-10. DOI: 10.1007/s00112-013-2974-8
17. Costello JM, Graham DA, Morrow DF, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Laussen PC. Risk factors for central line-associated bloodstream infection in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Jul;10(4):453-9. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318198b19a
18. Simon A, Beutel K, Laws HJ, Trautmann M, Greiner J, Graf N. Evidenzbasierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie. 4. überarbeitete Auflage. Wiesbaden: mhp Verlag; 2013.
19. Simon A, Graf N, Furtwängler R. Results of a multicentre survey evaluating clinical practice of port and Broviac management in paediatric oncology. *Klin Padiatr*. 2013 May;225(3):145-51. DOI: 10.1055/s-0033-1333762
20. Handrup MM, Møller JK, Frydenberg M, Schrøder H. Placing of tunneled central venous catheters prior to induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):309-13. DOI: 10.1002/pbc.22530
21. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) [Requirements for hygiene in the medical care of immunocompromised patients. Recommendations from the Committee for Hospital Hygiene and Infection Prevention at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2010 Apr;53(4):357-88. DOI: 10.1007/s00103-010-1028-9
22. Gorelick MH, Owen WC, Seibel NL, Reaman GH. Lack of association between neutropenia and the incidence of bacteremia associated with indwelling central venous catheters in febrile pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1991 Jul;10(7):506-10. DOI: 10.1097/00006454-199107000-00005
23. Dettenkofer M, Wenzler-Röttle S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Meyer E, Rüdén H, Gastmeier P, Daschner FD; Hospital Infection Surveillance System for Patients with Hematologic/Oncologic Malignancies Study Group. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr;40(7):926-31. DOI: 10.1086/428046
24. Laws HJ, Kobbe G, Dilloo D, Dettenkofer M, Meisel R, Geisel R, Haas R, Göbel U, Schulze-Röbbecke R. Surveillance of nosocomial infections in paediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. *J Hosp Infect*. 2006 Jan;62(1):80-8. DOI: 10.1016/j.jhin.2005.05.010
25. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
26. Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer*. 2001 Dec;37(18):2413-9. DOI: 10.1016/S0959-8049(01)00274-X
27. Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Jun;25(12):1269-78. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702447
28. van der Velden WJ, Herbers AH, Netea MG, Blijlevens NM. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol*. 2014 Nov;167(4):441-52. DOI: 10.1111/bjh.13113
29. Samet A, Sledzinska A, Krawczyk B, Hellmann A, Nowicki S, Kur J, Nowicki B. Leukemia and risk of recurrent *Escherichia coli* bacteremia: genotyping implicates *E. coli* translocation from the colon to the bloodstream. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Nov;32(11):1393-400. DOI: 10.1007/s10096-013-1886-9
30. Steinberg JP, Robichaux C, Tejedor SC, Reyes MD, Jacob JT. Distribution of pathogens in central line-associated bloodstream infections among patients with and without neutropenia following chemotherapy: evidence for a proposed modification to the current surveillance definition. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Feb;34(2):171-5. DOI: 10.1086/669082
31. Shelburne SA 3rd, Chaftari AM, Jamal M, Al Wohoush I, Jiang Y, Abughazaleh S, Cairo J, Raad S, Debiase L, Raad I. Identification and characterization of catheter-related bloodstream infections due to viridans group streptococci in patients with cancer. *Am J Infect Control*. 2014 Oct;42(10):1127-9. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.06.012
32. Austin PD, Elia M. A systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of aseptically prepared doses in different environments. *J Pharm Pharm Sci*. 2009;12(2):233-42. DOI: 10.18433/J3JP4B
33. Caselli D, Petris MG, Rondelli R, Carraro F, Colombini A, Muggeo P, Ziino O, Melchionda F, Russo G, Pierani P, Soncini E, DeSantis R, Zanazzo G, Barone A, Cesaro S, Cellini M, Mura R, Milano GM, Meazza C, Cicalese MP, Tropia S, De Masi S, Castagnola E, Arico M; Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in children with cancer. *J Pediatr*. 2014 Feb;164(2):389-92.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.021

34. Gaur AH, Bundy DG, Gao C, Werner EJ, Billett AL, Hord JD, Siegel JD, Dickens D, Winkle C, Miller MR; Children's Hospital Association Hematology-Oncology Quality Transformation Collaborative Project. Surveillance of hospital-acquired central line-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: lessons learned, challenges ahead. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Mar;34(3):316-20. DOI: 10.1086/669513
35. Levinsen M, Shabaneh D, Bohnstedt C, Harila-Saari A, Jonsson OG, Kanerva J, Lindblom A, Lund B, Andersen EW, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis during maintenance therapy influences methotrexate/6-mercaptopurine dosing but not event-free survival for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol.* 2012 Jan;88(1):78-86. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01695.x
36. Agrawal AK, Chang PP, Feusner J. Twice weekly Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Jan;33(1):e1-4. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181fd6fca
37. Pyrgos V, Shoham S, Roilides E, Walsh TJ. Pneumocystis pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev.* 2009 Dec;10(4):192-8. DOI: 10.1016/j.prrv.2009.06.010
38. Ohata Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Ozono K, Hara J. Intermittent oral trimethoprim/sulfamethoxazole on two non-consecutive days per week is effective as Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis in pediatric patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Jan;52(1):142-4. DOI: 10.1002/pbc.21774
39. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M; Infectious Diseases Working Party (AGIHO); German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Primary prophylaxis of bacterial infections and Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2013 Apr;92(4):433-42. DOI: 10.1007/s00277-013-1698-0
40. Hersh AL, Gerber JS, Hicks LA, Pavia AT. Lessons Learned in Antibiotic Stewardship: Fluoroquinolone Use in Pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015 Mar;4(1):57-9. DOI: 10.1093/jpids/piu044
41. Castagnola E, Haupt R, Micozzi A, Caviglia I, Testi AM, Giona F, Parodi S, Girmenia C. Differences in the proportions of fluoroquinolone-resistant Gram-negative bacteria isolated from bacteraemic children with cancer in two Italian centres. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jun;11(6):505-7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01114.x
42. Sung L, Manji A, Beyene J, Dupuis LL, Alexander S, Phillips R, Lehrnbecher T. Fluoroquinolones in children with fever and neutropenia: a systematic review of prospective trials. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 May;31(5):431-5. DOI: 10.1097/INF.0b013e318245ab48
43. Bradley JS, Jackson MA; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2011 Oct;128(4):e1034-45. DOI: 10.1542/peds.2011-1496
44. Paulus SC, van Saene HK, Hemsworth S, Hughes J, Ng A, Pizer BL. A prospective study of septicaemia on a paediatric oncology unit: a three-year experience at The Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey, UK. *Eur J Cancer.* 2005 Sep;41(14):2132-40. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.04.037
45. Lehrnbecher T, Laws HJ, Boehm A, Dworzak M, Janssen G, Simon A, Groll AH. Compliance with anti-infective preventive measures: A multicentre survey among paediatric oncology patients. *Eur J Cancer.* 2008 Sep;44(13):1861-5. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.06.022
46. Krenn T, Fleischhack G, Moser O, Dilloo D, Bode U, Gräber S, Furtwängler R, Graf N, Simon A. Bloodstream infections in paediatric cancer patients. Prospective comparative study in 2 university hospitals. *Klin Padiatr.* 2011 Nov;223(6):335-40. DOI: 10.1055/s-0031-1287838
47. Kurt B, Flynn P, Shenep JL, Pounds S, Lensing S, Ribeiro RC, Pui CH, Razzouk BI, Rubnitz JE. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2008 Jul;113(2):376-82. DOI: 10.1002/cncr.23563
48. Inaba H, Gaur AH, Cao X, Flynn PM, Pounds SB, Avutu V, Marszal LN, Howard SC, Pui CH, Ribeiro RC, Hayden RT, Rubnitz JE. Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2014 Jul;120(13):1985-92. DOI: 10.1002/cncr.28688
49. Felsenstein S, Orgel E, Rushing T, Fu C, Hoffman JA. Clinical and microbiologic outcomes of quinolone prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Apr;34(4):e78-84. DOI: 10.1097/INF.0000000000000591
50. Simon A, Gröger N, Wilkesmann A, Hasan C, Wiszniewsky G, Engelhart S, Kramer MH, Bode U, Ammann RA, Fleischhack G. Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Int J Antimicrob Agents.* 2006 Nov;28(5):417-22. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.007
51. Wolf J, Curtis N, Worth LJ, Flynn PM. Central line-associated bloodstream infection in children: an update on treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Aug;32(8):905-10. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182996b6e
52. Doern CD, Burnham CA. It's not easy being green: the viridans group streptococci, with a focus on pediatric clinical manifestations. *J Clin Microbiol.* 2010 Nov;48(11):3829-35. DOI: 10.1128/JCM.01563-10
53. Paulus S, Dobson S, Rassekh S, Blondel-Hill E. In vitro inferiority of ceftazidime compared with other beta-lactams for viridans group Streptococcus bacteremia in pediatric oncology patients: implications for antibiotic choices. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Apr;31(4):267-9. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31819a5d40
54. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2002 Jun;34(11):1524-9. DOI: 10.1086/340402
55. Huang WT, Chang LY, Hsueh PR, Lu CY, Shao PL, Huang FY, Lee PI, Chen CM, Lee CY, Huang LM. Clinical features and complications of viridans streptococci bloodstream infection in pediatric hemato-oncology patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007 Aug;40(4):349-54.
56. Lewis V, Yanofsky R, Mitchell D, Dix D, Ethier MC, Gillmeister B, Johnston D, Michon B, Stobart K, Portwine C, Silva M, Cellot S, Price V, Bowes L, Zelcer S, Brossard J, Beyene J, Sung L. Predictors and outcomes of viridans group streptococcal infections in pediatric acute myeloid leukemia: from the Canadian infections in AML research group. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Feb;33(2):126-9. DOI: 10.1097/INF.0000000000000058
57. Johannsen KH, Handrup MM, Lausen B, Schrøder H, Hasle H. High frequency of streptococcal bacteraemia during childhood AML therapy irrespective of dose of cytarabine. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jul;60(7):1154-60. DOI: 10.1002/pbc.24448
58. Gassas A, Grant R, Richardson S, Dupuis LL, Doyle J, Allen U, Abia O, Sung L. Predictors of viridans streptococcal shock syndrome in bacteremic children with cancer and stem-cell transplant recipients. *J Clin Oncol.* 2004 Apr;22(7):1222-7. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.108

59. Schnappauf C, Rodloff A, Siekmeyer W, Hirsch W, Sorge I, Schuster V, Kiess W. Invasive pneumococcal diseases in children and adolescents—a single centre experience. *BMC Res Notes*. 2014;7:145. DOI: 10.1186/1756-0500-7-145
60. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S; Bacteraemia Study Working Group from the Infectious Diseases Working Group, Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP). Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;34(3):453-60. DOI: 10.1007/s10096-014-2247-z
61. Meisel R, Toschke AM, Heiligensetzer C, Dilloo D, Laws HJ, von Kries R. Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2007 Jun;137(5):457-60. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06601.x
62. Robert Koch-Institut. Bekanntmachung des Robert Koch-Institutes: Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Fortschreibung der Liste der gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG zu erfassenden nosokomialen Infektionen und Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(4):580-3. DOI: 10.1007/s00103-013-1705-6
63. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts*. 2011 Sept 12;(36):337-9. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/36_11.pdf?__blob=publicationFile
64. Ewers C, Grobbee M, Stamm I, Kopp PA, Diehl I, Semmler T, Fruth A, Beutlich J, Guerra B, Wieler LH, Guenther S. Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Apr;65(4):651-60. DOI: 10.1093/jac/dkq004
65. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbach K, Bast A, Witte W, Gastmeier P, Steinmetz I. High prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Nov;67(11):2631-4. DOI: 10.1093/jac/dks295
66. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, Starr M, Shann F, Connell TG, Bryant PA, Donath S, Curtis N. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients—risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jul;32(7):723-6. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828aebc8
67. Simon A, Berger C, Bruns R, Heininger U. Multiresistente Infektionserreger (Kapitel 5). In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, ed. DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6. Aufl. Thieme; 2013.
68. Arbeitsgruppe MRGN der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes. Infektionspräventives Vorgehen bei Nachweis von MRGN im Kindesalter. *Hyg Med*. 2014;39(10):392-9.
69. Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M, Arasu A, Abdullah WA, Lee CL, Peng LH. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in children with febrile neutropenia. *Int J Infect Dis*. 2000;4(1):21-5. DOI: 10.1016/S1201-9712(00)90061-4
70. El-Mahallawy HA, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L. Antibiotic resistance is associated with longer bacteremic episodes and worse outcome in febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Aug;57(2):283-8. DOI: 10.1002/pbc.22926
71. Ciofi Degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M, Luzzi I, García-Fernández A, Bertaina A, Sisto A, Locatelli F, Raponi M. An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infect Dis*. 2014;14:494. DOI: 10.1186/1471-2334-14-494
72. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Zanazzo G, Manicone R, Livadiotti S, Cellini M, Frenos S, Milano GM, Cappelli B, Licciardello M, Beretta C, Aricò M, Castagnola E; Infection Study Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010 Sep;95(9):1612-5. DOI: 10.3324/haematol.2009.020867
73. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE; Antibacterial Resistance Leadership Group. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015 May;60(9):1319-25. DOI: 10.1093/cid/civ003
74. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012 Oct;55(10):1311-54. DOI: 10.1007/s00103-012-1549-5
75. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am*. 2009 Aug;27(3):525-44. DOI: 10.1016/j.emc.2009.04.007
76. Lehnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarreal M, Zaoutis T, Sung L; International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Dec;30(35):4427-38. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7161
77. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1826-35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025
78. Ammann RA, Tissing WJ, Phillips B. Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Jun;25(3):258-65. DOI: 10.1097/QCO.0b013e318238351d199
79. Cheng S, Teuffel O, Ethier MC, Diorio C, Martino J, Mayo C, Regier D, Wing R, Alibhai SM, Sung L. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for paediatric febrile neutropenia. *Br J Cancer*. 2011 Aug;105(5):606-11. DOI: 10.1038/bjc.2011.213
80. Diorio C, Martino J, Boydell KM, Ethier MC, Mayo C, Wing R, Teuffel O, Sung L, Tomlinson D. Parental perspectives on inpatient versus outpatient management of pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011 Nov-Dec;28(6):355-62. DOI: 10.1177/1043454211418665

81. Biwersi C, Hepping N, Bode U, Fleischhack G, von Renesse A, Exner M, Engelhart S, Giesemann B, Simon A. Bloodstream infections in a German paediatric oncology unit: prolongation of inpatient treatment and additional costs. *Int J Hyg Environ Health*. 2009 Sep;212(5):541-6. DOI: 10.1016/j.ijheh.2009.01.003
82. Teuffel O, Amir E, Alibhai SM, Beyene J, Sung L. Cost-effectiveness of outpatient management for febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatrics*. 2011 Feb;127(2):e279-86. DOI: 10.1542/peds.2010-0734
83. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1836-47. DOI: 10.3324/haematol.2013.091330
84. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM; ECIL-4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS and ESGICH of ESCMID. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1821-5. DOI: 10.3324/haematol.2013.091769
85. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis*. 2015 May;60(9):1389-97. DOI: 10.1093/cid/civ020
86. Weichert S, Simon A, von Müller L, Adam R, Schrotten H. Clostridium-difficile-assoziierte Infektionen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2015;163(5):427-36. DOI: 10.1007/s00112-014-3253-z
87. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
88. Scheinemann K, Ethier MC, Dupuis LL, Richardson SE, Doyle J, Allen U, Sung L. Utility of peripheral blood cultures in bacteremic pediatric cancer patients with a central line. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):913-9. DOI: 10.1007/s00520-009-0725-0
89. Handrup MM, Möller JK, Rutkjaer C, Schrøder H. Importance of blood cultures from peripheral veins in pediatric patients with cancer and a central venous line. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jan;62(1):99-102. DOI: 10.1002/pbc.25171
90. Beutel K, Simon A. Diagnostik und Therapie Katheter-assoziiierter Infektionen in der pädiatrischen Onkologie [Diagnostics and management of central venous line infections in pediatric cancer patients]. *Klin Padiatr*. 2005 Nov;217 Suppl 1:S91-100. DOI: 10.1055/s-2005-872503
91. Choi SW, Chang L, Hanauer DA, Shaffer-Hartman J, Teitelbaum D, Lewis I, Blackwood A, Akcasu N, Steel J, Christensen J, Niedner MF. Rapid reduction of central line infections in hospitalized pediatric oncology patients through simple quality improvement methods. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Feb;60(2):262-9. DOI: 10.1002/pbc.24187
92. Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Jul;12(7):606-20. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01416.x
93. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med*. 1977 Jun;296(23):1305-9. DOI: 10.1056/NEJM197706092962301
94. Gaur AH, Flynn PM, Shenep JL. Optimum management of pediatric patients with fever and neutropenia. *Indian J Pediatr*. 2004 Sep;71(9):825-35. DOI: 10.1007/BF02730723
95. Horvath B, Norville R, Lee D, Hyde A, Gregurich M, Hockenberry M. Reducing central venous catheter-related bloodstream infections in children with cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2009 Mar;36(2):232-8. DOI: 10.1188/09.ONF.232-238
96. Soothill JS, Bravery K, Ho A, Macqueen S, Collins J, Lock P. A fall in bloodstream infections followed a change to 2% chlorhexidine in 70% isopropanol for catheter connection antisepsis: a pediatric single center before/after study on a hemopoietic stem cell transplant ward. *Am J Infect Control*. 2009 Oct;37(8):626-30. DOI: 10.1016/j.ajic.2009.03.014
97. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5):445-9.
98. Gaur A, Giannini MA, Flynn PM, Boudreaux JW, Mestemacher MA, Shenep JL, Hayden RT. Optimizing blood culture practices in pediatric immunocompromised patients: evaluation of media types and blood culture volume. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Jun;22(6):545-52. DOI: 10.1097/01.inf.0000069762.44241.0d
99. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche A, Andrement A. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol*. 1998 Jan;36(1):105-9.
100. Chen WT, Liu TM, Wu SH, Tan TD, Tseng HC, Shih CC. Improving diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection by using differential time to positivity as a hospital-wide approach at a cancer hospital. *J Infect*. 2009 Nov;59(5):317-23. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.09.003
101. Wolf J, Shenep JL, Clifford V, Curtis N, Flynn PM. Ethanol lock therapy in pediatric hematology and oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jan;60(1):18-25. DOI: 10.1002/pbc.24249
102. Gaur AH, Miller MR, Gao C, Rosenberg C, Morrell GC, Coffin SE, Huskins WC. Evaluating application of the National Healthcare Safety Network central line-associated bloodstream infection surveillance definition: a survey of pediatric intensive care and hematology/oncology units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Jul;34(7):663-70. DOI: 10.1086/671005
103. Fraser JD, Aguayo P, Leys CM, Keckler SJ, Newland JG, Sharp SW, Murphy JP, Snyder CL, Sharp RJ, Andrews WS, Holcomb GW 3rd, Ostlie DJ, St Peter SD. A complete course of intravenous antibiotics vs a combination of intravenous and oral antibiotics for perforated appendicitis in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2010 Jun;45(6):1198-202. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.090
104. Sexton DJ, Chen LF, Anderson DJ. Current definitions of central line-associated bloodstream infection: is the emperor wearing clothes? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Dec;31(12):1286-9. DOI: 10.1086/657583
105. Fraser TG, Gordon SM. CLABSI rates in immunocompromised patients: a valuable patient centered outcome? *Clin Infect Dis*. 2011 Jun;52(12):1446-50. DOI: 10.1093/cid/cir200
106. Tomlinson D, Mermel LA, Ethier MC, Matlow A, Gillmeister B, Sung L. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):697-710. DOI: 10.1093/cid/cir523
107. Worth LJ, Slavin MA, Brown GV, Black J. Catheter-related bloodstream infections in hematology: time for standardized surveillance? *Cancer*. 2007 Apr;109(7):1215-26. DOI: 10.1002/cncr.22527
108. Freeman JT, Elinder-Camburn A, McClymont C, Anderson DJ, Bilkey M, Williamson DA, Berkahn L, Roberts SA. Central line-associated bloodstream infections in adult hematology patients with febrile neutropenia: an evaluation of surveillance definitions using differential time to blood culture positivity. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Jan;34(1):89-92. DOI: 10.1086/668431

109. Rinke ML, Bundy DG, Chen AR, Milstone AM, Colantuoni E, Pehar M, Herpst C, Frattino L, Miller MR. Central line maintenance bundles and CLABSIs in ambulatory oncology patients. *Pediatrics*. 2013 Nov;132(5):e1403-12. DOI: 10.1542/peds.2013-0302
110. Rinke ML, Chen AR, Bundy DG, Colantuoni E, Frattino L, Drucis KM, Panton SY, Kokoszka M, Budd AP, Milstone AM, Miller MR. Implementation of a central line maintenance care bundle in hospitalized pediatric oncology patients. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e996-e1004. DOI: 10.1542/peds.2012-0295
111. Rinke ML, Milstone AM, Chen AR, Mirski K, Bundy DG, Colantuoni E, Pehar M, Herpst C, Miller MR. Ambulatory pediatric oncology CLABSIs: epidemiology and risk factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Nov;60(11):1882-9. DOI: 10.1002/pbc.24677
112. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 6a des Gesetzes vom 10. Dezember 2015 (BGBl. I S. 2229) geändert worden ist. 20.07.2000. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ifsg/gesamt.pdf>
113. Wiersma P, Schillie S, Keyserling H, Watson JR, De A, Banerjee SN, Drenzek CL, Arnold KE, Shivers C, Kendrick L, Ryan LG, Jensen B, Noble-Wang J, Srinivasan A. Catheter-related polymicrobial bloodstream infections among pediatric bone marrow transplant outpatients—Atlanta, Georgia, 2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 May;31(5):522-7. DOI: 10.1086/651668
114. Buchman AL, Opilla M, Kwasny M, Diamantidis TG, Okamoto R. Risk factors for the development of catheter-related bloodstream infections in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Aug;38(6):744-9. DOI: 10.1177/0148607113491783
115. Mohammed A, Grant FK, Zhao VM, Shane AL, Ziegler TR, Cole CR. Characterization of posthospital bloodstream infections in children requiring home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Sep;35(5):581-7. DOI: 10.1177/0148607111413597
116. Digiorio MJ, Fatica C, Oden M, Bolwell B, Sekeres M, Kalaycio M, Akins P, Shane C, Bako J, Gordon SM, Fraser TG. Development of a modified surveillance definition of central line-associated bloodstream infections for patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Sep;33(9):865-8. DOI: 10.1086/667380
117. See I, Iwamoto M, Allen-Bridson K, Horan T, Magill SS, Thompson ND. Mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection: results from a field test of a new National Healthcare Safety Network definition. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Aug;34(8):769-76. DOI: 10.1086/671281
118. Metzger KE, Rucker Y, Callaghan M, Churchill M, Jovanovic BD, Zembower TR, Bolon MK. The burden of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection among hematology, oncology, and stem cell transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Feb;36(2):119-24. DOI: 10.1017/ice.2014.38
119. Steinberg JP, Coffin SE. Improving the central line-associated bloodstream infection surveillance definition: a work in progress. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Aug;34(8):777-9. DOI: 10.1086/671369
120. Haeusler GM, Phillips RS, Lehrnbecher T, Thursky KA, Sung L, Ammann RA. Core outcomes and definitions for pediatric fever and neutropenia research: a consensus statement from an international panel. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar;62(3):483-9. DOI: 10.1002/pbc.25335
121. Duarte RF, Greinix H, Rabin B, Mitchell SA, Basak G, Wolff D, Madrigal JA, Pavletic SZ, Lee SJ. Uptake and use of recommendations for the diagnosis, severity scoring and management of chronic GVHD: an international survey of the EBMT-NCI Chronic GVHD Task Force. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jan;49(1):49-54. DOI: 10.1038/bmt.2013.129
122. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, Hoodin F, Johnston L, Lawitschka A, McDonald GB, Oipari AW, Savani BN, Schultz KR, Smith SR, Syrjala KL, Treister N, Vogelsang GB, Williams KM, Pavletic SZ, Martin PJ, Lee SJ, Couriel DR. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jul;21(7):1167-87. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024
123. Worth LJ, Brett J, Bull AL, McBryde ES, Russo PL, Richards MJ. Impact of revising the National Nosocomial Infection Surveillance System definition for catheter-related bloodstream infection in ICU: reproducibility of the National Healthcare Safety Network case definition in an Australian cohort of infection control professionals. *Am J Infect Control*. 2009 Oct;37(8):643-8. DOI: 10.1016/j.ajic.2009.02.013
124. Beekmann SE, Diekema DJ, Huskins WC, Herwaldt L, Boyce JM, Sherertz RJ, Polgreen PM; Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. Diagnosing and reporting of central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Sep;33(9):875-82. DOI: 10.1086/667379
125. Sagana R, Hyzy RC. Achieving zero central line-associated bloodstream infection rates in your intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013 Jan;29(1):1-9. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.10.003
126. Li S, Faustino EV, Golombek SG. Reducing central line infections in pediatric and neonatal patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2013 Jun;15(3):269-77. DOI: 10.1007/s11908-013-0336-2
127. Waters HR, Korn R Jr, Colantuoni E, Berenholtz SM, Goeschel CA, Needham DM, Pham JC, Lipitz-Snyderman A, Watson SR, Posa P, Pronovost PJ. The business case for quality: economic analysis of the Michigan Keystone Patient Safety Program in ICUs. *Am J Med Qual*. 2011 Sep-Oct;26(5):333-9. DOI: 10.1177/1062860611410685
128. Berenholtz SM, Lubomski LH, Weeks K, Goeschel CA, Marsteller JA, Pham JC, Sawyer MD, Thompson DA, Winters BD, Cosgrove SE, Yang T, Louis TA, Meyer Lucas B, George CT, Watson SR, Albert-Leshner MI, St Andre JR, Combes JR, Bohr D, Hines SC, Battles JB, Pronovost PJ; On the CUSP: Stop BSI program. Eliminating central line-associated bloodstream infections: a national patient safety imperative. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jan;35(1):56-62. DOI: 10.1086/674384
129. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Nassauer A, Daschner F, Rüden H. Are nosocomial infection rates in intensive care units useful benchmark parameters? *Infection*. 2000 Nov-Dec;28(6):346-50. DOI: 10.1007/s150100070003
130. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, Sievert DM, Edwards JR. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013 Dec;41(12):1148-66. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.09.002
131. Bundy DG, Gaur AH, Billett AL, He B, Colantuoni EA, Miller MR; Children's Hospital Association Hematology/Oncology CLABSI Collaborative. Preventing CLABSIs among pediatric hematology/oncology inpatients: national collaborative results. *Pediatrics*. 2014 Dec;134(6):e1678-85. DOI: 10.1542/peds.2014-0582
132. Duffy EA, Rodgers CC, Shever LL, Hockenberry MJ. Implementing a Daily Maintenance Care Bundle to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Pediatric Oncology Patients. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2015 Nov-Dec;32(6):394-400. DOI: 10.1177/1043454214563756

133. Miller MR, Griswold M, Harris JM 2nd, Yenokyan G, Huskins WC, Moss M, Rice TB, Ridling D, Campbell D, Margolis P, Muething S, Brill R. Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI's quality transformation efforts. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):206-13. DOI: 10.1542/peds.2009-1382
134. Pronovost PJ, Goeschel CA, Colantuoni E, Watson S, Lubomski LH, Berenholtz SM, Thompson DA, Sinopoli DJ, Cosgrove S, Sexton JB, Marsteller JA, Hyzy RC, Welsh R, Posa P, Schumacher K, Needham D. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ*. 2010;340:c309. DOI: 10.1136/bmj.c309
135. Reichardt C, Königer D, Bunte-Schönberger K, van der Linden P, Mönch N, Schwab F, Behnke M, Gastmeier P. Three years of national hand hygiene campaign in Germany: what are the key conclusions for clinical practice? *J Hosp Infect*. 2013 Feb;83 Suppl 1:S11-6. DOI: 10.1016/S0195-6701(13)60004-3
136. Scheithauer S, Lewalter K, Schröder J, Koch A, Häfner H, Krizanovic V, Nowicki K, Hilgers RD, Lemmen SW. Reduction of central venous line-associated bloodstream infection rates by using a chlorhexidine-containing dressing. *Infection*. 2014 Feb;42(1):155-9. DOI: 10.1007/s15010-013-0519-7
137. Weitz NA, Lauren CT, Weiser JA, LeBoeuf NR, Grossman ME, Biagas K, Garzon MC, Morel KD. Chlorhexidine gluconate-impregnated central access catheter dressings as a cause of erosive contact dermatitis: a report of 7 cases. *JAMA Dermatol*. 2013 Feb;149(2):195-9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.903
138. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Arvanitis M, Ziakas PD, Mermel LA, Mylonakis E. Antimicrobial lock solutions as a method to prevent central line-associated bloodstream infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec;59(12):1741-9. DOI: 10.1093/cid/ciu671
139. Milstone AM, Elward A, Song X, Zerr DM, Orscheln R, Speck K, Obeng D, Reich NG, Coffin SE, Perl TM; Pediatric SCRUB Trial Study Group. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet*. 2013 Mar;381(9872):1099-106. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61687-0
140. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, Lankiewicz J, Gombos A, Terpstra L, Hartford F, Hayden MK, Jernigan JA, Weinstein RA, Fraser VJ, Haffenreffer K, Cui E, Kaganov RE, Lolans K, Perl JB, Platt R; CDC Prevention Epicenters Program; AHRQ DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013 Jun;368(24):2255-65. DOI: 10.1056/NEJMoa1207290
141. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, Weinstein RA, Sepkowitz KA, Jernigan JA, Sanogo K, Wong ES. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013 Feb;368(6):533-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1113849
142. Bass P, Karki S, Rhodes D, Gonelli S, Land G, Watson K, Spelman D, Harrington G, Kennon J, Cheng AC. Impact of chlorhexidine-impregnated washcloths on reducing incidence of vancomycin-resistant enterococci colonization in hematology-oncology patients. *Am J Infect Control*. 2013 Apr;41(4):345-8. DOI: 10.1016/j.ajic.2012.04.324
143. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014;57(6):696-732. DOI: 10.1007/s00103-014-1980-x
144. Pronovost P, Weast B, Rosenstein B, Sexton JB, Holzmueller CG, Paine L, Davies R, Rubin H. Implementing and Validating a Comprehensive Unit-based Safety Program. *J Patient Saf*. 2005;1(1):33-40. DOI: 10.1097/01209203-200503000-00008
145. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Needham DM. Translating evidence into practice: a model for large scale knowledge translation. *BMJ*. 2008;337:a1714. DOI: 10.1136/bmj.a1714
146. Saint S, Kowalski CP, Banaszak-Holl J, Forman J, Damschroder L, Krein SL. The importance of leadership in preventing healthcare-associated infection: results of a multisite qualitative study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Sep;31(9):901-7. DOI: 10.1086/655459
147. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002 Aug;27(4):299-309. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2002.00430.x
148. Furtwängler R, Laux C, Graf N, Simon A. Impact of a modified Broviac maintenance care bundle on bloodstream infections in paediatric cancer patients. *GMS Hyg Infect Control*. 2015;10:Doc15. DOI: 10.3205/dgkh000258
149. Carraro F, Cicalese MP, Cesaro S, De Santis R, Zanazzo G, Tornesello A, Giordano P, Bergadano A, Giacchino M. Guidelines for the use of long-term central venous catheter in children with hemato-oncological disorders. On behalf of supportive therapy working group of Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Ann Hematol*. 2013 Oct;92(10):1405-12. DOI: 10.1007/s00277-013-1794-1
150. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Kommentar der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO): Aspekte der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen der Prävention von nosokomialen Infektionen. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts*. 2013 Mai 13;(19):171-2. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/19_13.pdf?__blob=publicationFile
151. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisierungsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Ergänzende Empfehlung der KRINKO beim Robert Koch-Institut, Berlin, zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts*. 2013 Okt 21;(42):421-33. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/42_13.pdf?__blob=publicationFile
152. Lehnbecher T, Marshall D, Gao C, Chanock SJ. A second look at anorectal infections in cancer patients in a large cancer institute: the success of early intervention with antibiotics and surgery. *Infection*. 2002 Oct;30(5):272-6. DOI: 10.1007/s15010-002-2197-8
153. Vaiman M, Lazarovitch T, Heller L, Lotan G. Ecthyma gangrenosum and ecthyma-like lesions: review article. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Apr;34(4):633-9. DOI: 10.1007/s10096-014-2277-6
154. Vassallo M, Dunais B, Roger PM. Antimicrobial lock therapy in central-line associated bloodstream infections: a systematic review. *Infection*. 2015 Aug;43(4):389-98. DOI: 10.1007/s15010-015-0738-1
155. Saint S, Kowalski CP, Banaszak-Holl J, Forman J, Damschroder L, Krein SL. How active resisters and organizational constipators affect health care-acquired infection prevention efforts. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2009 May;35(5):239-46.

156. De Bono S, Helling G, Borg MA. Organizational culture and its implications for infection prevention and control in healthcare institutions. *J Hosp Infect.* 2014 Jan;86(1):1-6. DOI: 10.1016/j.jhin.2013.10.007
157. Griffiths P, Renz A, Hughes J, Rafferty AM. Impact of organisation and management factors on infection control in hospitals: a scoping review. *J Hosp Infect.* 2009 Sep;73(1):1-14. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.05.003
158. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut Berlin. Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2009;53(9):951-62. DOI: 10.1007/s00103-009-0929-y
159. Robert Koch-Institut Berlin. Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts: Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. Vom RKI gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2b zu erstellende Liste über die Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(7):996-1002. DOI: 10.1007/s00103-013-1780-8
160. Hugonnet S, Harbarth S, Sax H, Duncan RA, Pittet D. Nursing resources: a major determinant of nosocomial infection? *Curr Opin Infect Dis.* 2004 Aug;17(4):329-33. DOI: 10.1097/01.qco.0000136931.83167.d2
161. Resar RK. Making noncatastrophic health care processes reliable: Learning to walk before running in creating high-reliability organizations. *Health Serv Res.* 2006 Aug;41(4 Pt 2):1677-89. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2006.00571.x
162. Lynn J, Baily MA, Bottrell M, Jennings B, Levine RJ, Davidoff F, Casarett D, Corrigan J, Fox E, Wynia MK, Agich GJ, O'Kane M, Speroff T, Schyve P, Batalden P, Tunis S, Berlinger N, Cronenwett L, Fitzmaurice JM, Dubler NN, James B. The ethics of using quality improvement methods in health care. *Ann Intern Med.* 2007 May;146(9):666-73. DOI: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00155
163. Zingg W, Cartier V, Inan C, Touveneau S, Theriault M, Gayet-Ageron A, Clergue F, Pittet D, Walder B. Hospital-wide multidisciplinary, multimodal intervention programme to reduce central venous catheter-associated bloodstream infection. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e93898. DOI: 10.1371/journal.pone.0093898
164. Zingg W, Imhof A, Maggiorini M, Stocker R, Keller E, Ruef C. Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections. *Crit Care Med.* 2009 Jul;37(7):2167-73; quiz 2180. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a02d8f
165. Hansen S, Schwab F, Schneider S, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C. Time-series analysis to observe the impact of a centrally organized educational intervention on the prevention of central-line-associated bloodstream infections in 32 German intensive care units. *J Hosp Infect.* 2014 Aug;87(4):220-6. DOI: 10.1016/j.jhin.2014.04.010
166. Urrea M, Rives S, Cruz O, Navarro A, García JJ, Estella J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: results of a prospective incidence study. *Am J Infect Control.* 2004 Jun;32(4):205-8. DOI: 10.1016/j.ajic.2003.10.013
167. Carlisle PS, Gucaip R, Wiernik PH. Nosocomial infections in neutropenic cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993 Jun;14(6):320-4. DOI: 10.2307/30146525
168. Barrell C, Covington L, Bhatia M, Robison J, Patel S, Jacobson JS, Buet A, Graham PL, Saiman L. Preventive strategies for central line-associated bloodstream infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Infect Control.* 2012 Jun;40(5):434-9. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.06.002
169. Berrueto R, Rives S, Català A, Toll T, Gene A, Ruiz A, Badosa R, Claramonte MA, Estella J, Urrea M. Prospective surveillance study of blood stream infections associated with central venous access devices (port-type) in children with acute leukemia: an intervention program. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 Jul;35(5):e194-9. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318290c24f
170. Winters BD, Gurses AP, Lehmann H, Sexton JB, Rampersad CJ, Pronovost PJ. Clinical review: checklists - translating evidence into practice. *Crit Care.* 2009;13(6):210. DOI: 10.1186/cc7792
171. Bosk CL, Dixon-Woods M, Goeschel CA, Pronovost PJ. Reality check for checklists. *Lancet.* 2009 Aug;374(9688):444-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61440-9

Corresponding author:

Arne Simon
Pädiatrische Onkologie und Hämatologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Str., Geb.
9, 66421 Homburg, Germany
Arne.Simon@uks.eu

Please cite as

Simon A, Furtwängler R, Graf N, Laws HJ, Voigt S, Piening B, Geffers C, Agyeman P, Ammann RA. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers – what have we learned and how do we move on? *GMS Hyg Infect Control.* 2016;11:Doc11.
DOI: 10.3205/dgkh000271, URN: urn:nbn:de:0183-dgkh0002711

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/dgkh/2016-11/dgkh000271.shtml>

Published: 2016-05-12

Copyright

©2016 Simon et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Surveillance von Blutstrominfektionen in pädiatrischen onkologischen Zentren – was haben wir gelernt und wie soll die weitere Entwicklung aussehen?

Zusammenfassung

Pädiatrisch-onkologische Patienten unter einer konventionellen Chemotherapie sind einem erhöhten Risiko für Blutstrominfektionen (BSI) ausgesetzt. Da diese mit einer erheblichen Gefährdung und Belastung der Patienten einhergehen, ist die Prävention von BSI ein wichtiger Bestandteil des Gesamtkonzepts zur Gewährleistung der Patientensicherheit während der intensiven Behandlung. Die Mehrzahl der Patienten (ca. 85%) hat einen langfristig implantierten zentralen Venenkatheter vom Typ Broviac oder Port (CVAD); nach den gängigen Definitionen der Infektionssurveillance sind daher ein erheblicher Anteil der BSI bei Patienten mit Fieber und Granulozytopenie „Gefäßkatheter-assoziiert“ (CABSI). In dieser Übersicht zum Stand des Wissens werden die Epidemiologie und das besondere Erregerprofil von BSI bei pädiatrisch onkologischen Patienten aus der Perspektive der Infektionssurveillance beschrieben. Probleme bei der Anwendung der gängigen Definitionen werden aufgezeigt und es wird ein Vorschlag für ein neu aufgelegtes Erfassungsmodul für die Surveillance von BSI bei kideronkologischen Patienten vorgestellt.

Schlüsselwörter: Kinderonkologie, Blutstrominfektion, Broviac, Port, Surveillance

Arne Simon¹
Rhoikos Furtwängler¹
Norbert Graf¹
Hans Jürgen Laws²
Sebastian Voigt³
Brar Piening⁴
Christine Geffers⁴
Philipp Agyeman⁵
Roland A. Ammann⁵

- 1 Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland
- 2 Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie, Universitätskinderklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland
- 3 Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie / Hämatologie / Stammzelltransplantation, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland
- 4 Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland
- 5 Pädiatrische Infektiologie und Pädiatrische Hämatologie-Onkologie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Bern, Schweiz

Verzeichnis der Abkürzungen

- ALL – Akute lymphoblastische Leukämie
- AML – Akute myeloische Leukämie
- ARDS – Akutes Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome)
- BSI – Blutstrominfektion
- CA-BSI – Gefäßkatheter-assoziierte Blutstrominfektion
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention
- CoNS – Koagulase-negative Staphylokokken
- CR-BSI – Vom Gefäßkatheter ausgehende Blutstrominfektion
- CVAD – Dauerhafter implantierter oder getunnelter zentraler Gefäßkatheter vom Typ Port oder Broviac / Hickman
- FCH – Fluorchinolone
- GPOH – Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
- GVHD – Graft-versus-Host-Erkrankung
- KBE – Kolonie-bildende Einheiten
- MBI-LCBSI – Mucosal Barrier Injury-Associated Laboratory-Confirmed BSI
- MDS – Myelodysplastisches Syndrom
- MNS – Mund-Nasen-Schutz
- MRGN – Multiresistenter gramnegativer Erreger
- MRSA – Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
- NFC – Nadelfreies Konnektionsventil
- NI – nosokomiale Infektion
- NICU – Neonatologische Intensivstation
- PICU – Pädiatrische Intensivstation
- PJP – *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie
- POC – Pädiatrisch-onkologisches Behandlungszentrum
- SCT – Stammzelltransplantation
- VGS – Vergrünende (alpha-hämolysierende) Streptokokken
- VRE – Vancomycin-resistente Enterokokken (meist *E. faecium*)
- 2 MRGN NeoPäd – Gramnegativer Erreger mit in vitro Resistenz gegen Piperacillin und Cephalosporine der Gruppe III (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim)
- 3 MRGN – Gramnegativer Erreger mit in vitro Resistenz gegen 3 von 4 bei Erwachsenen zur empirischen Therapie schwerer Infektionen eingesetzten Antibiotikagruppen (Piperacillin, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone)
- 4 MRGN – Gramnegativer Erreger mit in vitro Resistenz gegen 4 von 4 bei Erwachsenen zur empirischen Therapie schwerer Infektionen eingesetzten Antibiotikagruppen (Piperacillin, Cephalosporine, Carbapeneme und Fluorchinolone)

Hintergrund und Besonderheiten bei kideronkologischen Patienten

Bei Kindern mit Krebserkrankungen und einer konventionellen Chemotherapie machen Blutstrominfektionen (BSI), die durch bakterielle Infektionserreger ausgelöst werden, in etwa die Hälfte aller nosokomialen Infektionen

mit Erregernachweis aus [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12]. Im Unterschied zu anderen pädiatrischen Patientenpopulationen mit hohem Risiko für nosokomiale BSI [13], [14], [15], [16], [17] erhalten die meisten (ca. 85% aller) kideronkologischen Patienten schon zu Beginn der Therapie [20] einen dauerhaften getunnelten oder voll implantierten zentralen Gefäßkatheter (CVAD) vom Typ Broviac/Hickman oder Port [18], [19]. Durch die hohe CVAD-Anwendungsrate ist ein erheblicher Anteil aller BSI bei diesen Patienten *mit einem Gefäßkatheter assoziiert* (zur Definition siehe unten). Tabelle 1 zeigt eine Zusammenstellung ausgewählter Studien, in denen BSI in der Kideronkologie prospektiv systematisch erfasst und ausgewertet wurden (Surveillance). Grunderkrankungen mit primärem oder sekundärem (ausgedehntem) Befall des Knochenmarks, die intensive Chemotherapie und ggf. auch eine Strahlentherapie (mit ausgedehntem Feld, insbesondere mit Einschluss von Wirbelkörpern), führen zu einer Leukozytopenie und Granulozytopenie (Engl.: neutropenia) und somit auch zu einer relevanten Schwächung der Erregerabwehr [21]. Blutstrominfektionen treten aber auch bei kideronkologischen Patienten auf, die zu Beginn des Fiebers keine Granulozytopenie aufweisen [11], [22], [1], [6]. Dies gilt für etwa die Hälfte aller BSI mit dem klinischen Schweregrad „Bakteriämie ohne Zeichen einer Sepsis“ [1].

Außerhalb der akuten Phase nach Stammzelltransplantation [23], [24] ist es nicht zielführend, die Erfassung von BSI ausschließlich auf Patienten mit Granulozytopenie zu begrenzen oder die Zahl der Ereignisse – statt auf 1000 Patiententage (Inzidenzdichte) bzw. 1000 Anwendungstage für Gefäßkatheter (Inzidenzrate) – auf 1000 Granulozytopenietage zu beziehen.

Der WHO-Grad (Grad IV entspricht $<0,5 \times 10^9/L$) und die Dauer der Granulozytopenie (z.B. weniger oder mehr als 10 Tage) sind assoziiert mit dem Krankheitsschweregrad der BSI von der Bakteriämie bis zum septischen Schock mit Multiorganversagen [25] und somit auch mit dem Risiko schwerster Komplikationen [1], [26].

Mukositis

Die intensive Chemotherapie (v.a. hoch dosiertes Methotrexat, Anthrazykline, hoch dosiertes Cytarabin, hoch dosiertes Etoposid) und ggf. auch die Strahlentherapie verursachen eine Schädigung der mukosalen Barriere im Oropharynx und in den tieferen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes (mucosal barrier injury; Mukositis) [27], [28]. Sowohl die Granulozytopenie, als auch die Mukositis erhöhen das Risiko einer Translokation von Bakterien von den Schleimhäuten des Gastrointestinaltraktes ins Blut [29]. Dies gilt zum Beispiel für VGS, Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) und für Enterokokken (*E. faecium* und *E. faecalis*) [30]. Bei erheblichen Lücken in der Präventionsstrategie zur Vermeidung von Infektionen, die vom Gefäßkatheter ausgehen [18], können Infektionen durch diese Erregerspezies auch vom

Tabelle 1: Surveillance von Blutstrominfektionen in der Kinderonkologie (ausgewählte Studien)

| Studie | Methodik / Setting / Land | Anzahl Patienten / Patiententage [BSI] | Inzidenzdichte (ID) / 1000 Patiententage Inzidenzrate (IR) / 1000 Anwendungstage | Kommentar |
|----------------------------|---|--|---|--|
| Simon et al. 2000 [2] | Prospektive NI-Surveillance (10 Monate) mit modifizierten CDC-Definitionen Monozentrisch / Deutschland | 143 / 3.701 [21] CA-BSI | ID 5,7 (stationäre Patiententage) IR 7,4 (stationäre Anwendungstage) IR 0,3 (ambulante Anwendungstage) | Aufgrund der höheren Zahl ambulanter „Anwendungstage“ ist die IR stationär um den Faktor 8 höher. |
| Urrea et al. 2004 [166] | Prospektive NI-Surveillance (3 Monate) mit modifizierten CDC-Definitionen FUO (stationär) wurde als NI bewertet Monozentrisch / Spanien | 51 / 1.016 [10] CA-BSI | ID 9,8 (stationäre Patiententage) | 55,5% alle NI waren CA-BSI |
| Laws et al. 2005 [24] | Prospektive NI-Surveillance (24 Monate) mit ONKO-KISS-Definition, modifiziert nach Carlisle [167] Monozentrisch, SCT Einheit / Deutschland | 38 Kinder* / 635# / [7] CA-BSI *4 Pat. Wurden 2 x transplantiert # Granulozytopenietage | ID 11,0 (Granulozytopenietage) IR unklar | Im ONKO-KISS sind Granulozytopenietage die Bezugsgröße für die ID |
| Adler et al. 2006 [7], [8] | Prospektive BSI-Surveillance (36 Monate) mit CDC-Definitionen Monozentrisch / Israel | 281 / ? 167 Hickman CVAD 243 Port CVAD [207] CA-BSI | ID unklar IR ges. 2,26 (Anwendungstage#) Hickman 4,66 vs. Port 1,45 Port → signifikant höherer Anteil an BSI durch CoNS | 40% der Patienten hatten mindestens eine BSI! 36% aller Hickman und 24% aller Port CVAD wegen BSI explantiert |
| Allen et al. 2008 [9] | Prospektive BSI-Surveillance (12 Monate) mit CDC Definitionen Monozentrisch / USA Ambulant und stationär erworbene BSI | 139 / 1.976 stationäre und 33.959 ambulante Anwendungstage [58] CA-BSI | ID unklar IR 1,6 (CI 95 1,2–2,1). (Anwendungstage#) Broviac 4,8 Port 0,7 (Anwendungstage#) IR stationär 8,6 (n=17) IR ambulant 1,2 (n=41) | Siehe Diskussion im Textabschnitt „Nosokomial vs. ambulant erworbene BSI“ |
| Simon et al. 2008 [1] | Prospektive NI-Surveillance mit mod. CDC-Definitionen Multizentrisch/ 7 Zentren aus Deutschland und der Schweiz | 411 / 54.824 (stationär) 44.094 CVAD Anwendungstage [123] CA-BSI (89% aller 138 BSI) | IR 2,8 (CI95% 2,3–3,3) Bezug: stationäre Anwendungstage IR Port 1,8 (CI95% 1,2–2,6) IR Broviac 3,3 (CI95% 2,6–4,0) P=0.009 | Klinischer Schweregrad [25] Bakteriämie 69% Sepsis 25% Sept. Schock 4% Sepsis mit Multiorganversagen 2% |

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Surveillance von Blutstrominfektionen in der Kinderonkologie (ausgewählte Studien)

| Studie | Methodik / Setting / Land | Anzahl Patienten / Patiententage [BSI] | Inzidenzdichte (ID) / 1000 Patiententage Inzidenzrate (IR) / 1000 Anwendungstage | Kommentar |
|--------------------------|--|--|--|--|
| Kelly et al. 2010 [10] | Retrospektive Fall-Kontrollstudie zu CA-BSI-Surveillance mit CDC-Definitionen Monozentrisch / USA Ausschließlich stationär erworbene BSI | [54] Patienten mit BSI vs. 108 im gleichen Zeitraum hospitalisierte Patienten mit CVAD ohne BSI | ID unklar IR 3,4 Pediatric oncology ward IR 2,8 Stem cell transplant unit | <i>Enterococcus faecium</i> : 6 von 9 Isolate Vancomycin-resistent Risikofaktor Thrombozytengabe |
| Handrup et al. 2010 [20] | Retrospektive Analyse von prospektiv dokumentierten Daten eines monozentrischen Registers (nur Patienten mit ALL) CDC-Definitionen / Dänemark | 98 / ? Broviac n=63 Port n=35 [93] CA-BSI | ID unklar IR 3,1 (Anwendungstage [#]) Broviac 5,4 vs. Port 1,4 (Anwendungstage [#]) IRR 3,8 (CI95% 2,4–6,4 P=0,0001). | Bei 54 Patienten (55%) mind. eine BSI. 46% aller Broviac- und 17% aller Port-CVAD wegen BSI explantiert. Kein Unterschied zw. früher oder später Implantation (vor oder nach Tag 20). |
| Rinke et al. 2013 [111] | Prospektive BSI-Surveillance (22 Monate) mit CDC-Definitionen. Monozentrisch / USA Ambulant vs. nosokomial erworbene BSI (Kriterium: >48 h nach Aufnahme oder <48 h nach Entlassung = stationäre BSI) | 316 / 8.682 stationäre und 84.705 ambulante CVAD Tage [55 ambulante und 19 stationäre] CA-BSI | IR ambulante CA-BSI 0,65 (CI95% 0,49–0,85) IR stationäre CA-BSI 2,2 (CI95% 1,3–3,4)) | Siehe Diskussion im Textabschnitt „Nosokomial vs. ambulant erworbene BSI“ |
| Gaur et al. 2013 [34] | Multizentrische prospektive CA-BSI-Surveillance in 36 POCs (USA); 21 Monate CDC-Definitionen (inklusive der bekannten Limitationen, siehe Text) | ? / ? [529] CA-BSI N=335 (64%) bei Leukämie, davon 60% bei AML | Keine Angaben zu ID und IR 80% der Pat. zum Zeitpunkt der 1. Blutkultur granulozytopenisch Neben Broviac/Hickman (49%) und Port (30%) auch konvent. ZVK (4%) und peripher inserierte ZVK (16%) | Ca. 25% der Patienten <100 Tage nach allogener SCT 70/464 BSI wurden durch VGS verursacht, hiervon 61% bei AML 39% mit Mukositis |
| Ammann et al. 2015 [6] | Prospektive BSI-Surveillance mit mod. CDC-Definitionen, multizentrisch/ 7 Zentren aus Deutschland und der Schweiz | 770 / 153.193 Patiententage [179] CA-BSI | 15% CR-BSI, 41% CA-BSI, 44% sekund. BSI. ID Median 3,2 (CI95% 2,8–3,7) Streuung der Zentren 2,1–7,4 Anteil der Pat. mit mind. 1 BSI 18% (CI95% 16%–21%) | Granulozytopenie zu Beginn der Symptome nur bei 56% der Patienten. 57% stationär erworben (72 h Grenze) 79 % nach konvent. Chemotherapie Unabh. RF: ALL/AML, Rezidiv, Broviac |

ALL = akute lymphoblastische Leukämie, AML = akute myeloblastische Leukämie, BSI = Blutstrominfektionen, CA-BSI = Katheter-assoziierte Blutstrominfektion, CDC = Centers for Disease Control and Prevention, CoNS = Koagulase-negative Staphylokokken, CVAD = Broviac/Hickman oder Port, FUO = Fieber unklaren Ursprungs, IRR = Incidence Rate Ratio, NI = Nosokomiale Infektionen, POC = Pediatric Oncology Center, RF = Risikofaktoren SCT = Stammzell-Transplantation
hier wurden stationäre und ambulante Anwendungstage zusammengezählt.

Gefäßkatheter oder aus kontaminierten Arzneimitteln und Infusionslösungen stammen [31], [32]. Gerade für Letzteres besteht bei Patienten mit schwerer Mukositis ein erhöhtes Risiko, weil sie neben Schmerzmitteln häufig auch komplexe Mischinfusionen zur parenteralen Ernährung erhalten.

Antibiotikaprophylaxen

Die meisten kideronkologischen Patienten erhalten parallel zur intensiven Chemotherapie eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol zur Prävention der *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie und zwar an mind. einem Tag pro Woche [33], [34], [35], [36], [37], [38]. Im Unterschied zu erwachsenen onkologischen Hochrisikopatienten [39] erhalten Kinder und Jugendliche mit hohem Risiko für eine Translokationsbakteriämie durch Enterobacteriaceae in der Regel keine Fluorochinolon (FCH)-Prophylaxe [40], [41]. Eine orale ambulante Behandlung mit FCH (z.B. als Sequenztherapie nach iv. Antibiotika, bei Patienten während der ALL/AML-Erhaltungstherapie oder nach Transplantation) wird in den letzten Jahren auch bei Kindern und Jugendlichen häufiger verordnet [42], [43], genaue Daten hierzu liegen jedoch aus den GPOH-Zentren nicht vor. Eine selektive orale Dekontamination mit oralen nicht-resorbierbaren Antibiotika, wie z.B. Colistin, Gentamicin, Paromomycin [44], wird heute wegen fehlender Belege für einen signifikanten klinischen Nutzen und schlechter Compliance [45] nur noch selten durchgeführt. Bei AML-Patienten während der intensiven Chemotherapie wird von einigen Zentren zwischen den Chemotherapie-Zyklen eine orale VGS-Prophylaxe mit Penicillin V gegeben [46]. Darüber hinaus gibt es pädiatrisch-onkologische Zentren (POCs), die mehrmals wöchentlich Teicoplanin zur VGS-Prophylaxe verabreichen [47], [48]. Zu beiden Strategien siehe Hinweise der AML-BFM-Studienzentrale (Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge akuter myeloischer Leukämien bei Kindern und Jugendlichen 01.04.2012 Kapitel 8.2.5 S.41).

Felsenstein et al. haben in einer retrospektiven Auswertung den Nutzen einer Prophylaxe mit Ciprofloxacin bei Kindern mit AML untersucht (n=45, 2008–2012; Children's Hospital Los Angeles) [49]. Zwar kam es bei den Kindern mit Ciprofloxacin-Prophylaxe zu einer signifikanten Reduktion der BSI durch gramnegative Erreger (13,4% vs. 4,7%), parallel dazu stieg aber die Inzidenz der BSI durch grampositive Erreger signifikant an (28% vs. 14%). Der Einsatz von Ciprofloxacin erhöhte signifikant das Risiko einer BSI durch VGS. Letztendlich war die Inzidenz von BSI daher in beiden Gruppen gleich (35,9% vs. 31,5%). Auf die Mortalität hatte die Prophylaxe keinen Einfluss.

Erregerspektrum von BSI in der Kinderonkologie

Das Erregerspektrum von BSI bei kideronkologischen Patienten zeigt einige Besonderheiten. Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS) machen zwischen 20 und

30% aller grampositiven Erreger aus. Als opportunistische Erreger gehen diese Infektionen wahrscheinlich oft von Gefäßkathetern aus. Da die hier nachgewiesenen nosokomial erworbenen CoNS zu einem erheblichen Anteil Methicillin-resistent sind, forciert diese Form der BSI in der Kinderonkologie den Einsatz von Glykopeptiden [50], [51]. Je nachdem, welche Untergruppe kideronkologischer Patienten betrachtet wird, werden in 15% [6] bis 26% [3] aller BSI ‚vergrünende‘ Streptokokken (viridans group streptococci; VGS) als Erreger in der Blutkultur nachgewiesen [52]. VGS sind somit vor *S. aureus* (9%) [6] die zweithäufigste grampositive Erregerspezies. Im Gegensatz hierzu liegt bei pädiatrischen Intensivpflegepatienten der Anteil von VGS an allen BSI unter 2% [14]. In einem relevanten Teil aller Fälle (bis zu 15%; v.a. bei BSI durch *S. mitis*, oft Penicillin-resistent) [53] geht eine Blutstrominfektion durch VGS mit einer schweren Sepsis und einer Pneumonie bis zum ARDS einher [54], [55]. Es gibt eine eindeutige Assoziation zwischen der Grunddiagnose AML, der Chemotherapie der AML mit dem schleimhauttoxischen Zytostatikum Cytarabin [56], [57] und dem Auftreten von Blutstrominfektionen durch VGS bei Granulozytopenie und Chemotherapie-induzierter Entzündung der Schleimhäute (Mukositis) [58]. Pneumokokken, die zu den häufigsten Erregern der ambulant erworbenen Sepsis bei ansonsten gesunden Kindern gehören [59], [60], werden hingegen in der Kinderonkologie während der intensiven Behandlung nur in 2% aller BSI nachgewiesen [6]. Sie können jedoch auch bei ALL-Patienten in der Erhaltungstherapie auftreten, vor allem, weil diese Kinder und Jugendlichen noch keine Auffrischung gegen Pneumokokken nach Chemotherapie erhalten haben [61].

Die Häufigkeitsliste der gramnegativen Erreger von BSI bei kideronkologischen Patienten führt eindeutig *E. coli* an [6], [1], [3], gefolgt von anderen Enterobacteriaceae (z.B. *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp.) und dem Nonfermenter *P. aeruginosa* (in den meisten Studien bei 6–7%) [6], [44].

Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen

In den aktuellsten Studien zu nosokomialen Blutstrominfektionen bei kideronkologischen Patienten mit teilnehmenden Zentren aus Deutschland, der Schweiz und den Niederlanden ist der Anteil von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MRE) [62], [63] (MRSA, VRE, MRGN) – abgesehen von den bereits erwähnten Methicillin-resistenten CoNS – weiterhin sehr niedrig [1], [3], [4], [6]. Bei Simon et al. (2001–2005, 7 POCs aus Deutschland und der Schweiz) wurden in 138 BSI (145 Isolate) kein MRSA, 2 VRE (1,5% aller BSI) und zwei 2 MRGN NeoPäd nachgewiesen (1,5% aller BSI; einmal *K. pneumoniae*, einmal *P. aeruginosa*, resistent gegen Piperacillin und Cephalosporine der 3./4. Generation) [1]. Bei einer Gesamtmortalität von 3% (n=8; 6 Todesfälle bei invasiver Aspergillose) verstarben 2 Patienten an einer

klinischen Sepsis mit Multiorganversagen ohne Erregernachweis.

Miedema et al. (2004–2007; 2008–2011; Groningen, Amsterdam, Bern) fanden unter 248 Isolaten bei 202 BSI keine MRSA und keine VRE [3]. Unter den gramnegativen Erregern gab es vereinzelt Enterobacteriaceae mit Produktion von Betalaktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBL; entsprechen 2 MRGN Neo Päd nach KRINKO) und außerdem drei Imipenem-resistente *P. aeruginosa*-Isolate. In keinem Fall führte der Nachweis resistenter gramnegativer Erreger zu einem fatalen Ausgang der Infektion (Gesamtleitlät 0,5%, n=1). Der Anteil Ciprofloxacin-resistenter gramnegativen Erreger war in der Gruppe der Kinder höher, die eine Ciprofloxacin-Prophylaxe erhalten hatten [3/7 (43%) vs. 25/28 (89%), p=0,044]. Erreger mit einer solchen Resistenz wurden in den beiden niederländischen Zentren, die Ciprofloxacin in der Prophylaxe einsetzen, auch bei Patienten ohne eine solche Prophylaxe nachgewiesen.

Neben dem Eintrag resistenter Isolate aus dem ambulanten Umfeld (Haustiere, industrielle Tiermast) [64], [65] kommt hier eine nosokomiale Übertragung der Stämme in Betracht [41]. Auch in der kürzlich von Ammann et al. [6] publizierten multizentrischen Studie (Schweiz, Deutschland) mit 179 BSI (185 Isolate) fanden sich kein MRSA, ein VRE (0,6% aller BSI) und zwei Infektionen durch 2 MRGN NeoPäd (1,1% aller BSI; einmal *E. coli*, einmal *Enterobacter cloacae*). Bei einer Gesamtleitlät von 1,8% (3/179 BSI) fand sich unter den drei an einer foudroyanten Sepsis verstorbenen Kindern eines mit einem ESBL-bildenden *E. cloacae*-Isolat, bei dem die empirisch verabreichte Antibiotikatherapie (Piperacillin-Tazobactam plus Gentamicin) unwirksam war.

Haeusler et al. werteten retrospektiv 280 gramnegative BSI bei 210 pädiatrisch-onkologischen Patienten aus (Royal Children's Hospital, Melbourne, 2003–2010) [66]. Die am häufigsten nachgewiesenen Spezies waren *E. coli*, *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp. Von 280 BSI wurden 42 (15%) durch MRGN verursacht. Unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer gramnegativen Bakteriämie durch Antibiotika-resistente Erreger (MRGN) waren hoch intensive Chemotherapie (autologe SCT; OR 3,7, CI95 1,1–11,4), nosokomial erworbene BSI (OR 4,3; CI95 2,0–9,6) und Nachweis einer Besiedlung oder einer Infektion mit einem MRGN in den letzten 12 Monaten (OR 9,9, CI95 3,8–25,5). Patienten mit einer BSI durch MRGN hatten einen signifikant verlängerten Krankenhaus (plus 9,5 Tage) und ggf. auch Intensivaufenthalt (plus 2,2 Tage) und wurden häufiger invasiv beatmet (15% vs. 5,2%). Die Mortalität war in der Gruppe der Patienten mit BSI durch MRGN tendenziell, aber nicht signifikant erhöht. Aus den zitierten Daten könnte vorschnell abgeleitet werden, dass Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (MRE) [62], [63] in der Kinderonkologie von untergeordneter Bedeutung sind und keinen erkennbaren Einfluss auf den Verlauf und den Ausgang von Blutstrominfektionen haben. Dies wäre allerdings eine für die Patienten gefährliche Fehleinschätzung. Auch in der Kinderonkologie gibt es Patienten, die eine Vielzahl

bekannter Risikofaktoren für den Nachweis von MRE aufweisen [67], [68], unter denen der Verlegung aus Kliniken in Hochrisikoländern ein besonderer Stellenwert zukommt. Insbesondere gilt dies bei Kindern aus Ost- und Südeuropa (auch: Syrien u.a. arabische Länder, Nordafrika).

Des Weiteren gibt es Publikationen, die auf ein erhöhtes Risiko eines komplizierten Verlaufes bei kideronkologischen Patienten hinweisen, deren BSI durch einen gegen die empirische Primärtherapie resistenten Erreger verursacht wird [69], [70], [66].

Extrem beunruhigend sind aktuelle Berichte aus kideronkologischen Zentren in Italien, in denen sich bestimmte 4 MRGN [63] *P. aeruginosa*-Isolate auszubreiten scheinen [71], [72]. Caselli et al. fanden in einem multizentrischen italienischen Survey (2000–2008) in 12 Zentren 127 kideronkologische Patienten mit einer durch *P. aeruginosa* verursachten BSI. In 31% handelte es sich um 4 MRGN-Isolate. Die Leitlät betrug insgesamt 19,6% (25/127); an den 4 MRGN-Infektionen verstarben 36% der Patienten (14/39) versus 13% (11/88) bei den Infektionen ohne Multiresistenz. Das Vorhandensein einer 4 MRGN war in der multivariaten Analyse der einzig identifizierbare signifikante Risikofaktor für einen fatalen Ausgang [72].

Cioffi Degli Atti et al. [71] beschreiben einen Ausbruch von Carbapenemase-positiven, phänotypisch 3 bzw. 4 MRGN *P. aeruginosa*, die insgesamt bei 27 Patienten nachgewiesen wurden. Bei 12 dieser Kinder kam es zu einer Sepsis, bei 6 zu anderen Infektionen, 9 waren lediglich besiedelt (Infektionsrate 67%). BSI traten v.a. bei den Patienten mit hochgradiger Granulozytopenie auf. Acht von 12 Kindern mit BSI verstarben infolge der Infektion (Leitlät 67%). Aktive Surveillance und zusätzliche Barrieremaßnahmen konnten die Inzidenz der Erstnacheise von 0,72 auf 0,34 pro 1000 stationäre Patiententage senken. Die Autoren schlagen vor dem Hintergrund der hohen Nachweisrate von MRGN in Italien vor, alle Patienten bei Aufnahme auf eine intestinale Besiedlung mit MRGN zu untersuchen.

Einmal mit MRGN (meist im Darm) kolonisierte Kinder bleiben über die gesamte Dauer der intensiven immunsuppressiven Therapie besiedelt; ein erwiesenermaßen wirksames Regime zur Dekolonisierung gibt es bisher nicht. Insofern müssen aus solchen Resultaten (neben individualmedizinischen Konsequenzen, v.a. zur bestmöglichen empirischen Therapie bei Fieber) [73] krankenhaushygienische und infektionspräventive Maßnahmen abgeleitet werden [68], [74]. In diesem Kontext gibt es für die spezielle Behandlungssituation in der Kinderonkologie noch zahlreiche offene Fragen.

Negative Konsequenzen von BSI

Bakterielle BSI können in Phasen der ausgeprägten Immunsuppression das Leben der Patienten akut gefährden [75]. Sie erfordern eine sofortige stationäre Aufnahme und intravenöse Antibiotikatherapie [76], [77], [78], wodurch die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien

(im Vergleich zu Kindern ohne eine solche Infektion) beeinträchtigt wird [79], [80].

Des Weiteren erhöhen sie die Behandlungskosten bei sehr konservativer Kalkulation um mindestens 4400 € pro Ereignis [81], [82]. Die empirische (kalkulierte) und (bei positiver Blutkultur) die gezielte Therapie von BSI steigert den Selektionsdruck auf bakterielle Erreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen in kideronkologischen Abteilungen [83], [84], [85]. Sie erhöht beim individuellen Patienten das Risiko einer *C. difficile*-assoziierten Enterokolitis [86]. Außerdem kann jede BSI zu einer relevanten Verzögerung der Chemotherapie führen, was sich möglicherweise ungünstig auf die Gesamtprognose auswirkt.

Probleme bei der Zuordnung zum Gefäßkatheter

Zwei unabhängige Blutkulturen bei V.a. eine Blutstrominfektion?

Bei einem einlumigen System (einlumiger Broviac oder Port) wird in der Regel sofort nach Abnahme des ersten Blutkultursets [Ein Blutkulturset entspricht einer aeroben und einer anaeroben Blutkulturflasche.] mit der empirischen antibiotischen Therapie begonnen [75], ein zweites Blutkulturset wird oft erst im Verlauf nach 12–24 Stunden abgenommen. Die Interpretation von Blutkulturen mit Nachweis von Hautflora (z.B. CoNS, Corynebakterien, Propionibakterien) ist daher aus der Perspektive der Infektionssurveillance bei einem erheblichen Teil aller kideronkologischen Patienten mit BSI eine Herausforderung. Das von der CDC 2008 eingeführte Paradigma der zweiten positiven und „zeitlich unabhängig entnommenen“ Blutkultur [87] wird bei Fieber in Neutropenie oft nicht vor Einleitung der empirischen Therapie erfüllt. Kann einer der oben genannten Erreger nur in einem initial abgenommenen Blutkulturset nachgewiesen werden, wird diese Bakteriämie nach den CDC-Kriterien trotz des Vorhandenseins von Risikofaktoren (CVAD) als nicht relevant eingestuft.

Es ist erwiesen, dass sich der Anteil positiver Blutkulturen bei kideronkologischen Patienten durch die parallele Abnahme zentral- und periphervenöser Blutkulturen um 12% [88] bis 18% [89] erhöhen lässt.

Trotzdem ist die Abnahme von parallelen Blutkulturen nach den aktuellen GPOH-Empfehlungen nicht obligat [18], [90].

Durch die ‚fehlende‘ zweite positive Blutkultur für BSI mit Nachweis von Hautflora wurden bei Kelly et al. [10] nach der US-amerikanischen Definition [87] ein erheblicher Anteil aller CA-BSI nicht mehr gezählt; demnach fanden sich in der Erregerliste CoNS nicht mehr an erster, sondern nur noch an 4. Stelle (hinter Enterokokken, *S. aureus* und VGS) mit einem Gesamtanteil von 7%. Bei Choi et al. reduzierte sich die Zahl der erfassten BSI nur durch die Änderung dieser Definition um 18,6% [91].

Die Praxis des Ausschlusses aller BSI mit nur einem verfügbaren, aber positiven Blutkulturset, ohne Einbeziehung des klinischen Urteils der behandelnden Ärzte, führt in der Kinderonkologie zu Problemen bei der Surveillance von BSI. Um den Gegebenheiten in der klinischen Praxis besser gerecht zu werden, wurden in den multizentrischen Oncoped-Surveillancestudien CoNS-Infektionen auch zugelassen, wenn beide Blutkulturflaschen einer einzigen Abnahme positiv waren (aerob und anaerob), eine gezielte Antibiotikatherapie der CoNS-Infektion erfolgte und die behandelnden Kinderonkologen die positive Kultur nicht als Kontamination eingeordnet haben (*clinical judgment*) [6], [1]. Die Surveillance sollte die klinische Einschätzung der behandelnden Ärzte berücksichtigen, um nicht an Akzeptanz zu verlieren.

Geht die BSI vom Gefäßkatheter aus?

Immer dann, wenn bei Fieber in der Blutkultur eines kideronkologischen Patienten bakterielle Infektionserreger nachgewiesen werden, stellt sich die Frage, ob der CVAD die Quelle der Blutstrominfektion ist. Da meistens nur ein aus dem CVAD abgenommenes Blutkulturset vorliegt, kann eine *differential time to positivity* (DTP, siehe unten) nicht ermittelt werden [89]. Die meisten BSI werden in situ (über den liegenden CVAD) behandelt [92], [76], so dass die Spitze des CVAD nicht (oder erst nach einer bereits begonnenen in situ Therapie) [51] für eine semiquantitative mikrobiologische Untersuchung zur Verfügung steht [93].

Eine Empfehlung zur obligaten parallelen Abnahme von zentral- und periphervenösen Blutkulturen bei jedem kideronkologischen Patienten mit Fieber und CVAD hätte in der Praxis wahrscheinlich nur sehr geringe Chancen auf Implementierung, weil in 90% aller kideronkologischen Abteilungen [19], [34] bei Fieber und einem rückläufigen CVAD ausschließlich Blutkulturen aus dem CVAD entnommen werden, um den Kindern Angst, Schmerzen und Stress zu ersparen, die mit der periphervenösen Punktion einhergehen [94].

Vor der aseptischen Abnahme aus dem CVAD wird – wie bei jeder anderen Blutentnahme auch – eine sorgfältige alkoholische Desinfektion des Katheterhubs durchgeführt [95], [18], [96]. Wenn es sich um ein mehrlumigen Broviac handelt, werden aus beiden Schenkeln eine aerobe und eine anaerobe Blutkultur entnommen [97], [98]. Nur in 7% aller 29 GPOH-Zentren, die 2013 an einem multizentrischen Survey teilgenommen haben [19], werden spezielle mikrobiologische Verfahren wie eine quantitative Auswertung von Blutkulturen oder eine Bestimmung der DTP eingesetzt. Bei dieser Methode werden zeitnah vor Beginn der Antibiotikatherapie sowohl aus dem CVAD als auch periphervenös Blutkulturen entnommen (gleiche Menge pro Flasche; exakte Dokumentation der Abnahme-

zeit) und in Bezug auf den Transport und die Bebrütung gleich behandelt. Der Blutkulturautomat dokumentiert Datum und Uhrzeit des ersten Signals, das ein Wachstum in der Flasche anzeigt. Ist bei diesem Verfahren die Blutkultur aus dem CVAD mindestens zwei Stunden vor der periphervenös entnommenen Blutkultur positiv (Latenz zwischen Abnahmezeitpunkt und erstem Signal), weist dies auf den CVAD als Quelle der BSI hin [99]. Chen et al. fanden bei onkologisch behandelten Kindern und Erwachsenen [100] eine Sensitivität der DTP von 83% für Infektionen, die vom Gefäßkatheter ausgehen (CR-BSI). In einer prospektiven Studie aus Aarhus (Dänemark) wurden zwischen April 2008 und Dezember 2012 bei kideronkologischen Patienten mit Fieber insgesamt 654 gepaarte Blutkulturen (aus dem VCAD und periphervenös) abgenommen. Auf diese Weise wurden insgesamt 112 Blutstrominfektionen diagnostiziert (17% aller Fieberepisoden), von denen mittels der DTP-Methode 64 (57%) als CR-BSI ausgewiesen wurden. Umgekehrt bedeutet dies jedoch, dass der CVAD in 43% wahrscheinlich nicht die Quelle der BSI war [89].

Die DTP setzt einen rückläufigen CVAD und ein strikt standardisiertes Vorgehen in Bezug auf die Blutmenge pro Flasche, die Dokumentation der Abnahmezeit sowie die Lagerung und den Transport der Blutkulturen voraus. Nicht alle Ergebnisse der DTP sind eindeutig (mehr als 2 h Differenz).

Im Unterschied zu einer vergleichenden quantitativen Auswertung von Blutkulturen ist diese Methode jedoch nicht mit einem erheblichen Mehraufwand an Zeit und mikrobiologischem Fachpersonal verbunden. Zusammengefasst ist die DTP die praktikabelste Methode, den CVAD bei einer in situ Therapie (ohne Explantation) als Quelle einer Bakteriämie zu identifizieren oder auszuschließen. Sie ist jedoch in der Kinderonkologie aufgrund mangelnder Akzeptanz bei Patienten und Behandlungsteam nicht durchsetzbar.

Auch bestimmte klinische Verlaufsdaten können auf den CVAD als Infektionsquelle hinweisen:

- Auffiebern des Patienten unmittelbar nach dem Spülen des Katheters;
- anhaltend oder rezidivierend positive Blutkultur aus dem CVAD (gleicher Erreger) trotz in situ Antibiotikatherapie;
- prompte Entfieberung des Patienten nach einem Ethanol-Block [51], [101] oder nach Explantation des CVAD.

Verschiedene Formen von Blutstrominfektionen

Gefäßkatheter-assoziierte vs. vom Gefäßkatheter ausgehende Infektion (CA- vs. CR-BSI)

Kann der CVAD als Quelle der BSI gesichert werden, spricht man von einer vom Gefäßkatheter ausgehenden Infektion (catheter-related BSI). Wenn keine besonderen mikrobiologischen Testverfahren zur Sicherung des CAVD als Infektionsquelle eingesetzt wurden (DTP, siehe oben) und es sich nicht um eine BSI handelt, die von einem klinisch oder mikrobiologisch gesicherten Infektionsfokus an anderer Stelle ausgeht, entsprechen die meisten BSI bei kideronkologischen Patienten den Kriterien einer primären Gefäßkatheter-assoziierten Infektion (catheter-associated-BSI). In der angloamerikanischen Terminologie werden diese Infektionen als ‚central line-associated bloodstream infection (CLABSI)‘ ausgewiesen. Prinzipiell handelt es sich um laborbestätigte Ereignisse mit positiver Blutkultur. Bei kideronkologischen Patienten mit Fieber, Granulozytopenie und Mukositis kann sehr häufig kein ‚sonstiger Fokus‘ als Quelle der Bakteriämie gesichert werden.

Auch bei gut trainiertem Surveillance-Personal besteht dann eine erhebliche Unsicherheit in der Zuordnung (CA-BSI vs. sekundäre BSI), v.a. bei den Erregern, die aus klinisch-onkologischer/infektiologischer Sicht von den entzündeten Schleimhäuten des granulozytopenischen Patienten ausgehen [102]. Die Definition der **CA-BSI** führt im Interesse der Erfassung möglichst aller BSI bei kideronkologischen Patienten zu einer hohen Sensitivität, ein erheblicher Anteil dieser mit dem Gefäßkatheter *assoziierten* Infektionen geht jedoch nicht vom CVAD aus. Der Definition mangelt es an Spezifität [87] in der hier betrachteten besonderen Patientenpopulation [103], [104]. Insofern stellt sich die Frage, welchen Nutzen die Kategorie CA-BSI für die Surveillance von Blutstrominfektionen bei kideronkologischen Patienten hat.

In einer kürzlich publizierten multizentrischen Surveillancestudie von Ammann et al. [6] zeigte sich, dass bei CA-BSI die Rate der im Verlauf der BSI explantierten CVADs mit 5% nahezu genauso hoch war, wie bei den sekundären Bakteriämien (4%). Im Unterschied dazu wurden bei CR-BSI 26% der CVADs im Verlauf der Infektion nicht-elektiv entfernt. Wendet das mit der Surveillance beauftragte Hygienefachpersonal die Standarddefinitionen (CA-BSI) konsequent an, führt dies unweigerlich zu einem Konflikt mit dem klinischen Urteil des kideronkologischen Behandlungsteams [105], [104]. Dies und die Vielzahl der in klinischen Studien verwendeten Definitionen [106] hat zu der Forderung geführt, die Definitionen für BSI bei onkologischen Patienten zu verbessern und zu vereinheitlichen [107].

Die Glaubwürdigkeit und der Nutzen der prospektiven Surveillance wird in Frage gestellt, wenn ein erheblicher Anteil aller BSI, die nicht vom CVAD ausgehen und somit auch nicht durch eine Verbesserung der Erhaltungspflege am CVAD zu vermeiden sind, dem CVAD zugeordnet werden (CA-BSI) [108].

Möglicherweise ist auch diese Unschärfe in den Definitionen ein Grund dafür, dass nur 42% der im Survey von 2013 befragten 29 GPOH-Zentren im Jahr 2011 eine prospektive Surveillance von Blutstrominfektionen durchgeführt haben [19].

Ambulant vs. nosokomial erworbene BSI

Eine Möglichkeit, die Zahl und die Rate der dokumentierten Blutstrominfektionen (CA-BSI) eines kinderonkologischen Behandlungszentrums vermeintlich zu ‚senken‘, ist die Unterscheidung zwischen ambulant und nosokomial erworbenen CA-BSI und der Ausschluss aller ‚ambulant erworbenen‘ BSI von der Auswertung.

In diesem Kontext ist weder in den CDC-Definitionen noch in den KISS Definitionen eine feste Zeitgrenze festgelegt worden. US-amerikanische Autoren [109], [110], [111] haben eine solche Zeitgrenze definiert (ambulant erworben: Symptombeginn oder Abnahme der ersten Blutkultur weniger als 48 Stunden nach der stationären Aufnahme und länger als 48 Stunden nach Entlassung). Die Spezifität einer solchen Definition ist fraglich in einer Patientenpopulation, die während der intensiven Therapie ständig zwischen ambulanter und stationärer Versorgung wechselt [10], [11], [109], [111]. Wir können nicht mit Sicherheit sagen, wann die bakterielle Kontamination des Katheterhubs oder -lumens erfolgt ist. Selbst wenn es in der onkologischen Ambulanz beim Spülen des Gefäßkatheters nach einer Bluttransfusion geschehen ist, erfüllt die nachfolgende Infektion bei einem ambulanten Patienten die Kriterien einer nosokomialen Infektion nach dem (deutschen) Infektionsschutzgesetz [62], [112].

Das Risiko einer CA-BSI ist – bemessen an der Infektionsrate pro 1000 Anwendungstage – während des stationären Aufenthaltes um den Faktor 8 erhöht [2], [9], wahrscheinlich auch weil bei den stationär behandelten Patienten deutlich mehr Manipulationen am Katheter bzw. am Infusionssystem erfolgen und ein höherer Anteil dieser Patienten eine Granulozytopenie und eine schwere Mukositis mit parenteraler Ernährung und Morphin-Dauerinfusion aufweist. Rinke et al. haben eine vergleichende Studie publiziert [111], die in 22 Monaten bei insgesamt 319 kinderonkologischen Patienten alle BSI erfasste. Insgesamt kam es im Beobachtungszeitraum zu 55 ambulant erworbenen CA-BSI (Infektionsrate 0,65/1000 Anwendungstage; 95%-Konfidenzintervall CI95 0,49–0,85) sowie zu 19 CA-BSIs bei stationären Patienten (Infektionsrate 2,2 pro 1000 Anwendungstage; CI95 1,3–3,4). Unter den Patienten mit ambulant erworbener CA-BSI mussten 13% intensivmedizinisch behandelt

werden und bei 44% wurde der CVAD im Verlauf der Infektion explantiert.

Wie in zahlreichen anderen Studien war das Risiko einer BSI beim externalisierten getunnelten Hickman/Broviac CVAD im Vergleich mit dem voll implantierten Port deutlich erhöht (relative Infektionsrate 20,6; CI95 7,6–69; $P < 0.001$). Weitere unabhängige Risikofaktoren waren eine Knochenmarktransplantation in den letzten 100 Tagen (Odds ratio OR 16, CI95 1,1–264), eine vorausgegangene CA-BSI (OR 10, CI95 2,5–43) und ein Abstand zur Katheterinsertion von weniger als 4 Wochen (OR 4,2; CI95 1,0–17). Obwohl aufgrund der kumulativ deutlich höheren Zahl an ambulanten ‚Anwendungstagen‘ die ambulante Infektionsrate um den Faktor 3,4 niedriger ist (0,65 vs. 2,2/1000 Anwendungstage) war die absolute Zahl der ambulant erworbenen BSI 2,9-mal höher als die der stationären Ereignisse (55 vs. 19). Auch bei Allen et al. war im Beobachtungszeitraum die absolute Zahl der ambulant erworbenen BSI höher (41 vs. 17) [9]. In der aktuellsten multizentrischen Oncoped Surveillancestudie waren 43% der Patienten (mit einer Zeitgrenze von 72 Stunden) vor dem Ereignis in ambulanter Behandlung [6].

Die Ergebnisse dieser Studien [109], [111], [9], [6] unterstreichen, dass eine Surveillance, die sich nur auf die „stationär erworbenen Fälle“ beschränkt, in der Kinderonkologie lediglich von eingeschränktem Nutzen ist, da sie wichtige Aspekte des Problems ausblendet (Vorkommen, Risikoprofil, Erregerspektrum, Resistenzprofil, Verlauf und erforderliche Allokation von Ressourcen für die ambulant erworbenen BSI). Auch die Erhaltungspflege des CVAD in kinderonkologischen Ambulanzen und Tageskliniken (ambulante Chemotherapie, Transfusionen!) birgt ein Risiko für die Entstehung von BSI [113]. Erst recht gilt dies, wenn die Kinder heimparenteral ernährt werden und geschulte Angehörige die Pflege des CVAD mit übernehmen müssen [114], [115].

Mucosal Barrier Injury-Associated Bloodstream Infection

Um dem Problem der mangelnden Spezifität der Definition von CA-BSI bei onkologischen Patienten zu begegnen und neben der Granulozytopenie auch die Risikofaktoren GVHD und Chemotherapie-induzierte Mukositis (Translokationen) [29] einzubeziehen, wurde in den USA in den letzten Jahren eine neue Definition für eine sogenannte „Mucosal Barrier Injury Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection“ (MBI-LCBI) entwickelt. Ausgehend von Erregerprofilen bei Patienten mit schwerer Mukositis oder mit GVHD des Gastrointestinaltraktes nach allogener Stammzelltransplantation (SCT) [30] wurden von Onkologen, Infektiologen und Surveillance-Fachpersonal Kriterien für eine solche Infektion projiziert [116], in einem Feldversuch mit 38 Kliniken evaluiert [117] und schließlich in modifizierter Form eingeführt und angewendet

[118]. In der Erprobungsphase wurden einige wesentliche Limitationen der neuen Definition deutlich [117]. Zum einen gab es in vielen Zentren keine detaillierte quantitative Zählung der Granulozyten, wenn ein bestimmter Mindestwert (z.B. $300/\mu\text{l}$ ($=0,3 \times 10^9/\text{L}$)) unterschritten wird [119]. Daraus resultierte letztendlich das Kriterium für die Granulozytopenie von $<500/\mu\text{l}$ ($<0,5 \times 10^9/\text{L}$) über mindestens 2 Tage im zeitlichen Kontext mit der BSI [117]. Interessanterweise konnte kürzlich ein Konsortium aus 45 internationalen Experten zu Infektionen in der Kinderonkologie keinen Konsensus (Delphi-Verfahren, mehr als 80% Übereinstimmung) in Bezug auf die Frage erzielen, welche absoluten Werte hier als Grenze für eine „Granulozytopenie“ eingesetzt werden sollen [120]. Zum anderen war die Dokumentation von Symptomen, die dem Eintrittskriterium einer schweren GVHD des Darms (Grad III–IV) zugeordnet werden können (v.a. Ausmaß der Diarrhoe in Liter/Tag), in 55% der Patientenkurven unvollständig. In 47% erfolgte keine schriftliche Dokumentation des GVHD-Schweregrades durch die behandelnden Onkologen [121]. Hier stellt sich auch die Frage, unter Bezug auf welchen Standard dies erfolgen soll. In klinischen Studien kommen meist die „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) zur Anwendung (<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>). Die am besten geeignete Einteilung des Schweregrads einer GVHD ist immer noch Gegenstand intensiver internationaler Diskussionen unter den Transplantateuren [122]. Patienten mit schwerer GVHD erhalten nicht nur Immunsuppressiva zur Therapie der GVHD, sondern auch motilitätshemmende Medikamente (z.B. Morphin, Loperamid und weitere), was therapeutischen Einfluss auf das Ausmaß der Diarrhoe nimmt („mehr als 1 L pro Tag oder mehr als 20 ml/kg/Tag bei Kindern und Jugendlichen“).

Letztendlich hat dieser Versuch einer Neudefinition im Sinne einer „selbsterfüllenden Prophezeiung“ dazu geführt, dass ein erheblicher Anteil aller primären bei onkologischen Patienten dokumentierten BSI nicht mehr den CA-BSI, sondern der Gruppe der MBI-LCBI zugeordnet wurden. Dies waren bei See et al. [117] zum Beispiel 37% aller primären BSI und 45% aller in 10 onkologischen Spezialkliniken dokumentierten BSI (unter diesen auch 2 pädiatrische Zentren). Dabei war das Kriterium der Granulozytopenie in 91% der Fälle zielführend, nur in 9% handelte es sich um Patienten mit GVHD nach allogener SCT.

Bei Metzger et al. [118] verschiebt sich diese Korrelation noch ausgeprägter: von 66 primären BSI ohne sonstigen Infektionsfokus wurden letztlich vollkommen protokollgerecht 47 (71%) der MBI-LCBI-Kategorie zugewiesen; nur 19 (29%) verblieben in der Kategorie der CA-BSI. Auch hier war die Granulozytopenie als Kriterium zielführend, in der MBI-LCBI-Gruppe hatten nur 9% eine GVHD („any grade“) und nur 40% eine Mukositis („any grade“). Spitzenreiter im Erregerspektrum bei den MBI-LCBI waren *E. coli* (32%), *Enterococcus faecium* (30%) und VGS (21%) während in der Non-MBI-LCBI-Gruppe *S. aureus* (26%), CoNS (21%) und *P. aeruginosa* (16%) dominierten. Auch hier wurde die große Mehrzahl der Ereignisse der Katego-

rie MBI-LCBI aufgrund der Granulozytopenie zugeordnet (94%), nur bei 6% führte eine im Vorfeld durchgeführte SCT mit akuter GVHD zur Einordnung in die MBI-LCBI-Kategorie. Wie wirkte sich dies auf die Infektionsraten aus? Ohne die Kategorie MBI-LCBI lag die Infektionsrate bei 3,21 BSI/1000 Anwendungstage, mit MBI-LCBI nur noch bei 0,6/1000 Anwendungstage. Somit wurde die CA-BSI Rate allein durch eine Änderung der Definitionen um den Faktor 5,4 gesenkt (nur noch 6 von 32 Ereignissen wurden als CA-BSI ausgewiesen). Erstaunlicherweise bestand bei 47% der Non-MBI-LCBI-Patienten ein Mukositis („any grade“) und in beiden Gruppen wurde die Mehrzahl aller zentraler Gefäßkatheter im zeitlichen Zusammenhang mit der Infektion entfernt (MBI-LCBI-Gruppe 64%, Non-MBI-LCBI-Gruppe 74%). Während in der signifikant seltener granulozytopenischen Non-MBI-LCBI-Gruppe alle Patienten die Infektion überlebten, verstarben 15% der Patienten in der MBI-LCBI-Gruppe im zeitlichen Kontext der Infektion ($P=0,18$). Bei den Non MBI-LCBI-Patienten mit Granulozytopenie (74%) war in der Regel die in der Blutkultur nachgewiesene Erregerspezies ausschlaggebend für die Zuordnung (nur bestimmte Erreger lassen eine Einordnung in die Kategorie MBI-LCBI zu).

Wohlwollend kann man die Einführung und die praktische Implementierung der CDC-Definition für MBI-LCBI als „Work in Progress“ bezeichnen [119]; leider wird hier eine wenig spezifische Definition (CA-BSI) durch eine andere, ebenfalls sehr unspezifische Definition (MBI-LCBI) ersetzt, die zudem einen erheblichen Interpretationsspielraum zulässt [102], [123]. Außerdem bleibt unklar, wie sich Präventionsbündel zur Vermeidung von CR-BSI auf die Rate von MBI-LCBI auswirken [118], weil wahrscheinlich auch ein Teil der MBI-LCBI tatsächlich vom Gefäßkatheter ausgeht.

Besonders eindrücklich wurde dies in einer aktuellen Studie aus der Arbeitsgruppe von Isam Raad aufgezeigt [31]. Diese retrospektive Analyse befasste sich explizit mit BSI, die durch vergrünende Streptokokken (VGS) hervorgerufen wurden ($n=82$). Bei Fieber wurden peripher und zentralvenös Blutkulturen abgenommen und quantitativ ausgewertet. Wenn die Zahl der Kolonie-bildenden Einheiten (KBE) in der aus dem Gefäßkatheter entnommenen Blutkultur ≥ 3 -mal höher war als in der parallel abgenommenen periphervenösen Kultur, oder wenn die semiquantitative mikrobiologische Analyse der Katheterspitze nach Explantation VGS in einer Keimzahl von mehr als 15 KBE ergab [93], wurde die Infektion zur CR-BSI erklärt. Insgesamt konnten so 27 von 82 VGS Bakteriämien (33%) dem CVAD zugeordnet werden (CR-BSI). Patienten mit einem solchen Ereignis waren signifikant häufiger granulozytopenisch und hatten signifikant häufiger eine Fluorochinolon-Prophylaxe erhalten (in dieser Gruppe fanden sich signifikant häufiger FCH-resistente VGS; 81% vs. 54%). In der CR-BSI Gruppe wurde der CVAD signifikant häufiger im zeitlichen Kontext der Infektion entfernt (22% vs. 2%). Bei Anwendung der neuen MBI-LCBI Kriterien wären 71 (87%) der Patienten der Kategorie MBI-LCBI zugewiesen worden und zwar vorwiegend wegen

des Zusammentreffens eines bestimmten Erregers (VGS) mit einer Granulozytopenie [31].

Pay for Performance als treibende Kraft für die Änderung von Surveillance Definitionen in den USA

In den USA werden die Definitionen für CA-BSI von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) über das National Health and Safety Network (NHSN) vorgegeben [87]. Es besteht zudem in einigen Bundesstaaten seit 2011 die Pflicht zur Publikation von bestimmten Infektionsraten, u.a. auch von CA-BSI bei Intensivpatienten (auch PICU und NICU) auf öffentlich zugänglichen Webseiten [124]. Dahinter steht, dass es sich bei diesen Infektionen in den meisten Fällen um vermeidbare medizinische Komplikationen handelt [125], [126]. Kliniken mit anhaltend hohen „öffentlich einsehbaren“ Infektionsraten gefährden ihre Reputation und sollen dazu gezwungen werden, mehr in die Prävention zu investieren [127]. Gleichzeitig verweigert einer der wichtigsten Refinanzierer (Centers for Medicare and Medicaid Services; CMS; <http://medicaid.gov/>) die Erstattung aller Behandlungskosten, die mit der Therapie von CA-BSI auf Intensivstationen einhergehen (pay for performance, zero tolerance). Auch dies soll ein sehr konkreter Anreiz dafür sein, mehr für die Prävention solcher Ereignisse zu tun [128]. Aufgrund dieser Rahmenbedingungen geraten diejenigen, die solche Ereignisse definieren, unter erheblichen Druck der Anwender, wenn die Definitionen eine mangelnde Spezifität aufweisen („Ist der CVAD die Infektionsquelle oder nicht?“) [105]. Auf Seiten der Anwender entsteht zudem ein massiver Interessenskonflikt zwischen dem Schutz des Patienten, dem Benchmarking zwischen den Kliniken [129], [130], der Pflicht zur Veröffentlichung und dem drohenden Ausfall der Kostenübernahme.

Studien mit Präventionsbündeln zur Vermeidung von CR-BSI

Die prospektive Surveillance von BSI ist kein Selbstzweck. Sie soll nach dem Grundgedanken des Infektionsschutzgesetzes die Behandler langfristig und nachhaltig dabei unterstützen, BSI zu verhindern, die vom Gefäßkatheter ausgehen. Dies ist eines der wichtigsten Präventionsziele kideronkologischer Behandlungszentren im Interesse der Patientensicherheit, der Behandlungsqualität und zur besseren Ausnutzung nur begrenzt vorhandener Ressourcen [18], [109], [110], [131], [132].

Dieses Präventionsziel kann u.a. durch die Implementierung von Präventionsbündeln für die Erhaltungspflege von CVAD praktisch angegangen werden. In Tabelle 2 sind die bis Ende 2015 publizierten Studien zusammengestellt, in denen Präventionsbündel in der Kinderonkologie zum Einsatz kamen.

Im Unterschied zu pädiatrischen Intensivpflegepatienten mit nicht getunnelten zentralen Venenkathetern [133],

[15] liegt bei kideronkologischen Patienten das Hauptaugenmerk der Präventionsbündel nicht auf der Katheterinsertion [134], sondern auf der Erhaltungspflege [46], denn implantiert wird der CVAD in der Regel im Operationssaal von einem Kinderchirurgen, oft mit einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe.

Aspekte der Erhaltungspflege (siehe GPOH-Empfehlung von 2013) [18], die im positiven Sinne standardisiert und schrittweise implementiert werden können sind (Auswahl):

- Ganz zuvorderst: eine Verbesserung der Compliance mit der hygienischen Händedesinfektion vor jeder Manipulation am CVAD [135].
- Der Einsatz von Octenidin- oder Chlorhexidin-haltigen Antiseptika an der Eintrittsstelle eines Broviac (z.B. Octenidin plus Phenoxyethanol), bei der Hautantiseptis vor Punktion eines Ports (z.B. Octenidin oder Chlorhexidin plus Isopropanol) und am Katheter-Hub / an Dreiweggehähnen oder an einem nadelfreien Konnektionsventil vor und nach jeder Manipulation (z.B. Octenidin oder Chlorhexidin plus Isopropanol).
- Aseptisches Vorgehen beim Verbandswechsel an der Broviac-Eintrittsstelle.
- Das Spülen eines nicht in Gebrauch befindlichen Broviac-Katheters nur einmal pro Woche und der Verzicht auf das regelmäßige Spülen eines ruhenden Ports.
- Die Verwendung von vorkonfektionierten NaCl 0,9% Spülspritzen mit sterilem Inhalt.
- Eine Reduktion des Routine-Systemwechselintervalls (komplettes Infusionssystem inklusive aller Verlängerungen, Zuleitungen, Filter und Konnektionsventile) auf 96 Stunden (Ausnahmen: fetthaltige parenterale Ernährung und Blutprodukte).
- Schulung, Training und Kontrolle in Bezug auf die aseptische Rekonstitution / Zubereitung von Infusaten auf der Station / in der onkologischen Ambulanz; wenn möglich: Herstellung komplexer Infusionslösungen in der Klinikapotheke.
- Bei anhaltend hohen CR-BSI Raten ggf. zusätzlich: Einsatz von Chlorhexidin-freisetzenden Pflastern an der Eintrittsstelle des Broviac [136], [137] oder Einsatz von antimikrobiellen Blocklösungen [138], [101].
- Unklar: Ganzkörperwaschung mit Chlorhexidin- oder Octenidin-haltigen Waschlösungen bei Stammzelltransplantierten oder Patienten mit sehr lang anhaltender Granulozytopenie (z.B. in der AML-Induktionstherapie).

Hierzu bedarf es:

- Möglicherweise bei einem Teil der Mitarbeiter einer Änderung ihrer subjektiven Perspektive („BSI sind keine schicksalhaften Ereignisse, sondern zum Teil vermeidbare Komplikationen und ich bin dafür persönlich mit verantwortlich“),
- gemeinsamer Festlegungen (Pflegepersonal, Ärzte, Hygienefachpersonal) in Standard-Arbeitsanweisungen, die für alle gültig sind,
- Vermittlung von Wissen, praktisches Training zum Erwerb von hygienisch korrekter Handlungsabläufe (ggf. erst an einem Dummy),

Tabelle 2: Präventionsbündel-Studien zur Vermeidung von BSI in der Kinderonkologie

| Studie | Methodik / Setting / Land | Station / Patienten / [BSI] | Wichtigste Strategien | Bündel erfolgreich? |
|----------------------------|---|---|--|--|
| Barrell et al. 2012 [168] | Vor-/Nach-Intervention (36 Monate) CDC Definitionen, Inzidenzrate Stammzelltransplantation New York (Presbyterian Hospital), USA | 90 Kinder und Jugendliche, meist mit Trilumen-Broviac (bis Tag 100); [111] 41% hospital- und 59% community-onset | Standards für alle Aspekte der Erhaltungspflege Training an einem Dummy Monitoring der Compliance | Die Inzidenzrate sank von 10,0 auf 3,0/1000 Anwendungstage; vor der Intervention deutlich häufiger, community-onset <i>Acinetobacter</i> (n=10) im ambulanten Setting? |
| Rinke et al. 2012 [110] | Unterbrochene Zeitserie (prospektive Studie mit 3 Beobachtungszeiträumen) 10 M, Intervention 12/12 M; Johns Hopkins University, Baltimore, USA | Station mit 18 Betten, über 200 Neudiagnosen und 35 Stammzelltransplantationen pro Jahr | Sterile Handschuhe und MNS bei Portpunktion, Wechsel der Infusionssysteme und von NFCs Scrub the hub (Ethanol oder CHX) Audits und „öffentliche“ Rückmeldung | Die IR der CA-BSIs sank von 2,25 auf 0,81/1000 CVAD Tage in den zweiten 12 Monaten nach der Intervention. Dieser klinisch beeindruckende Unterschied war statistisch nicht signifikant (IRR: 0,36, P=,091). In 37% aller CA-BSI musste der CVAD explantiert werden. |
| Rinke et al. 2013 [109] | Unterbrochene Zeitserie (prospektive Studie mit 2 Beobachtungszeiträumen) 23 M, Intervention 24 M; Johns Hopkins University, Baltimore, USA | Ambulanter Versorgungsarm einer Station mit 18 Betten, über 200 Neudiagnosen und 35 Stammzelltransplantationen pro Jahr | Schulung nach dem Präventionsstandard der Station (klinische Mitarbeiter, Mitarbeiter in der ambulanten Versorgung, Patienten/Familien) Audits und Rückmeldung | Die IR sank um 48% von 0,63 auf 0,32 CA-BSI pro 1000 CVAD Tage (P=,005). Auch die mediane Rate der Bakteriämien sank um 54% von 1,27 auf 0,59 pro 1000 CVAD Tage (P<,001). <i>Der Bezug auf CVAD Tage ist hier methodisch nicht korrekt, allerdings hatten 94% der Patienten einen CVAD.</i> |
| Berrueto et al. 2013 [169] | Monozentrische Interventionsstudie (36 Monate) CDC Definitionen; Hospital Sant Joan de Deu, University of Barcelona, Spanien | 8 Betten Stat. plus 8 Betten Tagesklinik Alle neu aufgenommenen Patienten mit Leukämie n=73 [36] erstaunlicherweise 6 BSI während der Dauertherapie einer ALL | Perioperative AB Prophylaxe (3 Gaben) bei Port Implantation Schulung / Training Umstellung (erst im Verlauf der Studie) von PVP-Iod auf CHX2% | 34% der Patienten hatten mind. 1 CA-BSI 70% stationär und 30% ambulant erworben. IR wurde reduziert von 6,7 auf 3,7 und schließlich auf 1,5 CA-BSI/1000 Port Anwendungstage (P=0,01). CoNS in 21 von 36 = 58% Explantation des Ports 5/36 = 14% |

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Präventionsbündel-Studien zur Vermeidung von BSI in der Kinderonkologie

| Studie | Methodik / Setting / Land | Station / Patienten / [BSI] | Wichtigste Strategien | Bündel erfolgreich? |
|-------------------------------|--|---|---|--|
| Choi et al. 2013 [91] | Prä-/Post-Interventionsstudie (Jan 2005–Apr 2008; Mai 2008–Jun 2011); CDC-Def., monozentrisch; University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA | 26 Betten, ca. 100 Neudiagnosen pro Jahr, inkl. KMT Service Durch die Umstellung der Definition für CA-BSI [87] mussten 18,6% der vor 2008 diagnostizierten CA-BSI ausgeschlossen werden. [130] davon 70 KMT | Schrittweise Implementierung inklusive: „scrub the hub“ mit Ethanol, Ganzkörperwaschung / Duschen mit CHX; Patienten-nahe Checklisten [170], [171] | Die ID wurde um 45% von 2,9 auf 1,6 pro 1000 Patiententage reduziert ($P < 0.004$). Vor der Intervention waren CoNS mit 29% die am häufigsten isolierte Spezies). Im Verlauf gab es keinen Unterschied mehr zwischen KMT und Nicht-KMT |
| Duffy et al. 2015 [132] | Prä-/Post-Interventionsstudie (Jan 2013–Jun 2013; Jul 2013–Jan 2014). CDC-Def., monozentrisch; University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA | 26 Betten, ca. 100 Neudiagnosen pro Jahr, inkl. KMT Service Das von Choi et al. etablierte Präventionsbündel [91] wurde nach 12 Monaten nicht mehr konsequent umgesetzt (Compliance). | Forcierte Reimplementierung des Präventionsbündels von Choi et al. [91] durch ein frisches multidisziplinäres Team; zeitnahe Überprüfung der Compliance. | Reduktion von 8 auf 2 CA-BSI, statistisch nicht signifikant aber nach Ansicht der Autoren klinisch und ökonomisch relevant. Nur 26% der Pat. Erhielten die eigentlich vorgesehene tgl. CHX-Waschung. |
| Bundy et al. 2015 [131] | Multizentrische Studie Ab November 2009 CDC-Definitionen Children's Hospital Association Hematology/Oncology CLABS Collaborative, USA | 32 kinderonkologische Zentren Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie ca. 290 CA-BSI verhindert | Komplexes Bündel. Verantwortlichkeit für die Umsetzung und für das Monitoring der Compliance (>80%) bei den Teams vor Ort | Internet-basiertes Erfassungsmodul mit monatlicher Aktualisierung der Daten Reduktion der IR um 28% von 2,85 auf 2,04 CA-BSI pro 1000 CVAD Anwendungstage (August 2012). Relatives Risiko 0,71 (CI95% 0,55-0,92) |
| Furtwängler et al. 2015 [148] | Vergleich von zwei 21 Monate langen prospektiven Surveillance-Perioden (09-2009 bis 05-2013) Mod. CDC-Definitionen [6], [1] Monozentrisch; Homburg/Saar, Deutschland | 12 Betten Stat., Tagesklinik, Ambulanz Ca. 40–50 Neudiagnosen pro Jahr, allogene SCT: 84 vs. 81 Patienten [28] bei 22 Patienten (26% aller Patienten mit mind. 1 BSI) versus [15] bei 12 Patienten (15%). | Compliance Händehygiene, Octenisept™ am Broviac Eintritt, Octeniderm™ am Hub und am Dreiweghahn, Broviac-Spülung nur 1x/Woche, konfektionierte NaCl 0,9% Spülspritzen, Systemwechsel 96 h (+ 0,2 µm Filter mit Endotoxinrückhalt) | Reduktion der IR (alle BSI pro 1000 stationäre Broviac-Tage) von 7,76 auf 4,75. Die Anzahl der BSI mit Nachweis von CoNS wurde von 9 BSI auf 2 reduziert (IR 2,49 vs. 0,63). Die Unterschiede sind nicht statistisch signifikant. Die Investitionskosten werden schon durch zwei verhinderte BSI pro Jahr ausgeglichen [81], [82]. |

CHX = Chlorhexidin, KMT = allogene Stammzelltransplantation, MNS = Mund-Nasen-Schutz, NFC = Nadelfreie Konnektionsventile, IR = Inzidenzrate, ID = Inzidenzdichte

- einer regelmäßige Qualitätskontrolle im klinischen Alltag [144], [145],
- eines besonderen Engagements der vor Ort verantwortlichen Führungskräfte [146].

Ganz ohne Zweifel werden Präventionsbündel langfristig nur dann vollständig umgesetzt, wenn durch hierfür autorisiertes Personal (Mitarbeiter aus dem Pflteam) eine regelmäßige Überprüfung der Compliance erfolgt (Monitoring, ggf. auch häufige Begleitung auf Station durch das Hygienefachpersonal) und dieses Monitoring von Anfang an fester Bestandteil des Gesamtkonzeptes ist. Wichtig ist die schnelle Rückmeldung von mangelnder Compliance, aber auch die Hervorhebung guter Compliance bei den Mitarbeitern (siehe Tabelle 2).

In einigen Studien wird inzwischen auch eine Ganzkörperwaschung von kideronkologischen Hochrisikopatienten (meist nach Stammzelltransplantation) mit Chlorhexidin-haltigen Waschtüchern empfohlen [91], [132]. Dieses aus der Intensivmedizin übernommene Vorgehen [139], [140], [141] wird in Deutschland bisher vorwiegend zur Reduktion der Erregerdichte bzw. zur Dekolonisation bei Patienten eingesetzt, die mit bestimmten MRE kolonisiert sind [142], [143]. Es ist bisher nicht klar, wie sich diese Strategie langfristig im Gesamtkonzept der Infektionsprävention bei hochgradig immunsupprimierten Kindern und Jugendlichen einordnen wird [21]. In den Studien von Choi et al. und Duffy et al. handelte es sich um Patientenkollektive mit einem hohen Anteil an allogenen transplantierten Kindern und Jugendlichen, bei denen möglicherweise der Chlorhexidin-Waschung (in Deutschland auch mit Octenidin-haltiger Waschlösung möglich) eine andere Rolle zukommt als unter einer konventionellen Chemotherapie [91], [132].

Probleme der statistischen Signifikanz bei Präventionsstudien

Tatsächlich ist es in der Kinderonkologie aufgrund der in solche Untersuchungen konsekutiv eingebrachten Patientenzahl in einer monozentrischen infektionsepidemiologischen Studie auch mit ausgefeilten Methoden der medizinischen Statistik (z.B. Analyse unterbrochener Zeitserien) [147] kaum möglich, in einem überschaubaren Zeitraum (<36 Monate) eine statistisch signifikante Senkung von Infektionsraten nachzuweisen [110]. Auf der Grundlage eigener monozentrischer Resultate aus Homburg [148] müssten für ein signifikantes Resultat mit einer statistischen Power von 80% (zweiseitiger Chi-Quadrat-Test, $p < 0,05$) prospektiv mehr als 400 Patienten eingeschlossen werden. Dies eröffnet zwar Perspektiven für multizentrische Studien unter dem Dach der GPOH; allerdings müsste zuvor eine weitgehende Vereinheitlichung der Präventionsbündel in den teilnehmenden Zentren erreicht werden [19], [149].

Ausblick auf ein neues Konzept der Surveillance von BSI

Ausgehend von den hier vorgelegten Daten und Interpretationen der bis heute verfügbaren Studien schlagen die kideronkologischen/kinderinfektiologischen Autorinnen und Autoren dieser Übersicht einige Grundmerkmale für die Neukonzeption eines Erfassungsmoduls (Registers) zur Surveillance von Blutstrominfektionen in der pädiatrischen Onkologie vor. Allerdings ist die diesbezügliche Diskussion in der Arbeitsgruppe des Nationalen Referenzentrums (inklusive der beratenden Kliniker und Wissenschaftler aus der Kinderonkologie) für die Surveillance von nosokomialen Infektionen noch nicht abgeschlossen.

Insofern sind die folgenden Abschnitte nur als unverbindliche Vorschläge der kideronkologischen/kinderinfektiologischen Expertengruppe zu verstehen. Selbstverständlich müssen diese mit den internen Vorarbeiten und Konzepten des NRZ zu einem neuen onkologischen Erfassungsmodul (das auch das alte Onko-KISS-Modul ersetzen wird) harmonisiert werden.

Zielführend für die Konzeption muss vor allem die Frage sein, welche Daten die Anwender (kideronkologische Behandlungszentren) benötigen um ihren Dokumentationspflichten nach § 23 IfSG in sinnvoller und konstruktiver Weise nachzukommen (z.B. Device-assoziierte Infektionen, Erreger mit besonderen Resistenzen) [62] und um die Wirksamkeit eines vor Ort implementierten Präventionsbündels in der Vermeidung von CR-BSI langfristig zu überprüfen. Dabei spielen naturgemäß im klinischen Alltag und im Sinne einer nachhaltigen Konzeption Kosten-Nutzen-Abwägungen für die Zuordnung des vorhandenen Personals eine wichtige Rolle. Es kann hier – was die Anzahl der zu erfassenden Items angeht – nicht um eine primär wissenschaftlich orientierte Studie gehen, sondern es muss ein Kompromiss gefunden werden zwischen dem, was unbedingt wissenschaftlich wertvoll ist, und dem, was arbeitstäglich machbar ist.

Strukturell-organisatorische Grundvoraussetzungen

Die Teilnahme der Zentren soll freiwillig bleiben, wobei sie vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) ausdrücklich befürwortet wird und in Zukunft ein **Qualitätsmerkmal für GPOH-Zentren** darstellt. Eine Klinik oder Abteilung kann nur teilnehmen, wenn die ärztliche, administrative und pflegerische Leitung dieser Teilnahme ausdrücklich und schriftlich zugestimmt hat.

Vorab sollen in der Klinik die erforderlichen personellen/zeitlichen Ressourcen ermittelt und von der Krankenhausadministration bereitgestellt werden.

Die Ergebnisse dienen vorrangig den teilnehmenden Zentren für ihre interne Qualitätskontrolle. Werden die Ergebnisse verschiedener Zentren untereinander verglichen (Treffen der Projektgruppe, Präsentation, Publikation), so geschieht dies ausschließlich anonymisiert (Infektionsraten einzelner Zentren sind selbstverständlich vertraulich).

Alle an der prospektiven Erfassung teilnehmenden Zentren stellen Informationen zur Zahl der stationären Behandlungsplätze und ggf. auch zu weiteren Strukturmerkmalen zur Verfügung (z.B. Anzahl der Neudiagnosen und der autologen Transplantationen; lokaler Einsatz von Präventionsbündeln).

Einschluss

Eingeschlossen werden (anonymisiert) alle kideronkologischen Patienten bis zum 21. Lebensjahr, die einen CVAD haben, der regelmäßig genutzt wird (konventionelle Chemotherapie oder Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, Strahlentherapie).

Blutkultur-Diagnostik

Den Koordinatoren des neuen Erfassungsmoduls in den Kliniken sollte eine Word-Vorlage als Template für einen internen Standard zur Blutkulturdiagnostik zur Verfügung gestellt werden, nach dem weiterhin die Abnahmen beim fiebernden Kind aus dem CVAD erfolgt (sorgfältige Desinfektion des Hubs, Entfernung von nadelfreien Konnektionsventilen vor Abnahme, Mindestblutmengen, Blutkultursets aerob und anaerob, aus allen Lumina usw.). Vor Ort soll es zu diesem essentiellen kritischen Kontrollpunkt eine schriftliche Vereinbarung geben, über deren Inhalt die ärztliche Direktion des teilnehmenden Zentrums entscheidet.

Welche BSI sollen erfasst werden?

Erfasst werden sollten alle Blutkultur-positiven (Laborbestätigten) Blutstrominfektionen. Die ungefilterte Basisliste aller positiven Blutkulturen, an der sich das für die Datenerfassung zuständige Personal orientiert, liefert monatlich die Mikrobiologie [150]. Erfasst werden alle BSI, bei denen die behandelnden Ärzte die positive Blutkultur nicht als Kontamination einstufen. Wenn es nach Einschätzung der behandelnden Kinderonkologen Hinweise auf einen sonstigen Infektionsfokus gibt, sollten hierzu zusätzliche Angaben gemacht werden können.

Auch wenn vor Beginn der empirischen Therapie nur ein Blutkulturset (eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche) aus dem CVAD (oder bei nicht rückläufigem CVAD periphervenös) entnommen wurde, kann eine BSI erfasst werden, insofern ein obligat oder fakultativ pathogener Erreger isoliert wird (hierzu zählen bei kideronkologischen Patienten auch vergrünende Streptokokken – VGS – und Enterokokken) oder wenn

- beide Flaschen eines Blutkultursets innerhalb von 48 Stunden nach Abnahme positiv für einen Erreger der Hautflora sind (z.B. CoNS) und/oder
- die behandelnden Ärzte die nachgewiesenen Erreger nicht als Kontamination bewerten (die gezielte antibiotische Behandlung nach Mitteilung des Befundes muss auch gegen diese Erreger gerichtet / in vitro wirksam sein).

Alle BSI werden unabhängig davon erfasst, ob sie ambulant oder stationär erworben wurden; die Ereignisse können jedoch als ‚ambulant erworben‘ oder als ‚nosokomial erworben‘ ausgewiesen werden. Auch wenn dies letztendlich eine arbiträre Festlegung bleibt, erscheint zur Unterscheidung dieser Kategorien bei der Auswertung in der Kinderonkologie ein Zeitfenster von 72 Stunden geeignet. Patienten werden mitunter auch während der intensiven Therapie über das Wochenende entlassen bzw. mind. zweimal pro Woche in der Ambulanz gesehen [6]. Durch eine solche Unterscheidung ist es möglich einen einheitlichen Bezug der „stationär erworbenen“ Ereignisse auf 1000 stationäre Patiententage herzustellen (Inzidenzdichte = Anzahl der stationären BSI/stationäre Patiententage x 1000). Die stationären Patiententage müssen monatlich von der Verwaltung zurückgemeldet und in das Modul eingegeben werden.

Ergebnisse der Mikrobiologie

Die Ergebnisse der Mikrobiologie (nur Blutkultur) sollten wie folgt ausgewiesen werden: Erregerspezies (maximal 3) [Wie mit polymikrobiellen Bakteriämien umgegangen werden soll, erfordert noch genaue Festlegungen.], spezielle Resistenzen und Multiresistenzen [62], [63] (inklusive einer Penicillin-Resistenz bei den VGS), MRSA, VRE, 2 MRGN NeoPäd [151], 3 und 4 MRGN [63], [74], Fluorchinolon-Resistenz (Cipro- und Levofloxacin) bei gramnegativen Erregern.

Zusätzliche ereignisbezogene Parameter

Zusätzliche Parameter, die zum Zeitpunkt der Infektion erfasst werden sollen, sind lokal generierter Code zur eindeutigen Zuordnung eines Patienten (wiederholte BSI?) Lebensalter, Geschlecht, Grunderkrankung, Erkrankungsstatus (Ersterkrankung oder Rezidiv), Therapieprotokoll, vorbestehende Antibiotikatherapie oder Antibiotikaprophylaxe (außer Cotrimoxazol), CVAD-Typ (Broviac oder Port), heimparenterale Ernährung, BSI in der Vorgeschichte, Lokalinfection am CVAD, wahrscheinliche Quelle der BSI (bei sekundären BSI); Granulozytopenie (Granulozyten $<0,5 \times 10^9/L$ oder Leukozyten $<1 \times 10^9/L$ und kein Differentialblutbild verfügbar ± 3 Tage zum Ereignis), Mukositis (Mukositis mit der Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung und/oder einer Opiat-Dauerinfusion), GVHD von Haut- und/oder Schleimhäuten, perianale Schleimhautläsionen, *Ecthyma gangraenosum* [152], [153]. Klinische Parameter, die im Kontext der Blutstrominfektion erfasst werden sollen, sind

- Schweregrad der BSI (Bakteriämie, Sepsis, septischer Schock, septischer Schock mit Multiorganversagen) [25,6,1],
- Adjuvante Ethanol-Blocktherapie [101] (oder andere antimikrobiell wirksame Blocktherapie) [154],
- Explantation des CVAD,
- Ausgang Heilung, Ausgang palliative Behandlung, Ausgang Tod,
- Behandlungstage auf der Intensivstation,
- Dauer der intravenösen Antibiotikatherapie,
- stationäre Behandlungstage ausgehend vom Tag der ersten positiven Blutkultur (falls keine stationäre Entlassung vor der nächsten Therapie können hier die Tage der Antibiotikatherapie der BSI eingetragen werden).

Ebenfalls von erheblichem Interesse ist die Dauer der Granulozytopenie (soweit aus dem Verlauf der Blutbilder ersichtlich).

Fakultativ zu dokumentierende Items:

1. Empirische Therapie (z.B. Piperacillin-Tazobactam, Meropenem usw.);
2. Gezielte Therapie (Antibiotikum und Behandlungstage);
3. Begleitende antimykotische Therapie (nicht Prophylaxe).

Verantwortlichkeiten und notwendige Ressourcen

In Deutschland sind die Leiter einer kideronkologischen Abteilung verantwortlich für die Umsetzung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) und die Vermeidung von nosokomialen Infektionen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Neben dieser justitiablen persönlichen Verantwortung sind die ärztlichen Leiter einer kideronkologischen Abteilung auch aus Gründen der Patientensicherheit und der vernünftigen Allokation von begrenzten Ressourcen unmittelbar daran interessiert, vermeidbare Komplikationen bei den ihnen anvertrauten Patienten zu verhindern. Das Gleiche sollte auch für die Krankenhausadministration z.B. im Bereich der Personalverwaltung, der Materialbeschaffung und des Qualitätsmanagements gelten. Ohne Führungsqualität (Leadership) [155], [146] im Sinne einer offensiven und nachhaltigen Unterstützung durch die medizinische und pflegerische Leitung kann kein Programm der Infektionssurveillance und Infektionsprävention auf Dauer zum Nutzen der Patienten und der Klinik implementiert werden [156], [157]. Die Erfassung nosokomialer Infektionen nach dem IfSG ist eine zentrale Aufgabe im Qualitätsmanagement jedes kideronkologischen Zentrums und zudem eine genuine Aufgabe des für die Kinderonkologie vor Ort zuständigen Hygienefachpersonals [158]. Das Hygienefachpersonal soll hierbei von geschulten Mitarbeitern der Abteilung unterstützt werden.

Zeitkontingente für hiermit beauftragte Mitarbeiter im Bereich der Stationen zur Durchführung der gesetzlich geforderten Infektionssurveillance und zur Schulung neuer Mitarbeiter in der Methodik und praktischen Anwendung des Surveillance-Moduls müssen im Krankenhausbudget eindeutig ausgewiesen sein und entsprechend umgesetzt werden.

Sehr wichtig ist eine nachhaltige Information der patientennahen Behandler (Pflegepersonal und Ärzte) über die Methode der Surveillance. Sie können die Arbeit des Erfassungspersonals durch eine vollständige und übersichtliche Dokumentation der erforderlichen Items in der Patientenkurve erleichtern (z.B. Sepsiszeichen, Schweregrad der Infektion, Mukositis, GVHD, Antibiotikakate). Für den Abschluss einer Falldokumentation ist eine elektronisch signierte Prüfung sowohl durch das mit der Datenerhebung beauftragte Personal als auch durch einen hiermit beauftragten Kinderonkologen erforderlich.

Auswertung und Rückmeldung

Wenn ein solches Erfassungsmodul im Internet auf einer geschützten Plattform verfügbar ist und mit einer entsprechenden Auswertungssoftware zur automatisierten Erstellung von Ergebnisberichten verknüpft wird, kann es dem Behandlungsteam für die bis zum Zeitpunkt der Auswertung abgeschlossen dokumentierten BSI-Fälle alle relevanten Informationen per Knopfdruck zur Verfügung stellen. Hierzu gehört auch die Erreger- und Resistenzstatistik als Bericht für das zuständige Gesundheitsamt (§ 23 IfSG) [62], [159].

Eine solche Auswertung sollte zur Rückmeldung an das Behandlungsteam alle 6 Monate erfolgen. Dabei ist es sehr wichtig, den zeitlichen Verlauf der monatlich errechneten Inzidenzdichte in übersichtlicher Form zu präsentieren. Diese Daten sind nicht für die Schublade gedacht sondern sollen (unbedingt auch im Sinne des 2011 novellierten § 23 des IfSG) [112] im Behandlungsteam gemeinsam mit dem Krankenhaushygieniker und den Mikrobiologen diskutiert werden. Hinzu kommt der Austausch der an der Infektionssurveillance beteiligten kideronkologischen Zentren untereinander. Hierfür soll von der Studienleitung ein geeignetes Forum im Internet und auch ein jährliches Präsenztreffen mit gezielter Diskussion besonders relevanter Themen der Infektionssurveillance und Infektionsprävention angestoßen werden.

BSI-Raten und Personalisierung in der Pflege

Bei der Diskussion über die Neukonzeption des Onko-KISS-Moduls im Rahmen der GPOH Jahrestagung in Berlin (Charité, 30.05.2015) wurde aus dem Auditorium nachdrücklich vorgeschlagen, parallel mit diesem Modul auch die tatsächliche Personalisierung der kideronkologischen Zentren zu dokumentieren (Anzahl der examinieren Krankenpfleger/-schwestern pro Arbeitstag) [160]. Damit sollen Zusammenhänge zwischen einer personellen

Unterbesetzung (understaffing/overcrowding) und der Inzidenz von BSI dargestellt werden, die in anderen Patientenkollektiven wissenschaftlich gesichert sind.

Konzeptioneller und ethischer Rahmen für Projekte des klinischen Qualitätsmanagements

Qualitätsmanagement (QM) im Gesundheitswesen (Engl. quality improvement in health care) umfasst eine Form des experimentellen Lernens in der klinischen Praxis, die kontinuierliche Entwicklung und Verbesserung von Standards und Arbeitsabläufen als zentralen Bestandteil jeglicher medizinischen Tätigkeit begreift [145], [161]. QM-Aktivitäten setzen hierzu gezielt Maßnahmen ein, von denen nach sorgfältiger Prüfung und Bewertung des verfügbaren Wissens eine relevante Verbesserung der Versorgungsqualität erwartet werden kann.

Zur Objektivierung ihrer Ergebnisse und zur schrittweisen Implementierung ihres Gegenstandes sind sie auf die Erhebung, Auswertung und Rückmeldung patientenbezogener Daten angewiesen, die im Rahmen der klinischen Routineversorgung dokumentiert werden.

Das grundlegende Interesse der Patienten, die bestmögliche Behandlung zu erhalten, impliziert das Einverständnis mit Initiativen, die im Interesse der Patienten auf eine systematische Verbesserung der Versorgungsqualität und -sicherheit abzielen [162].

Wesentliche Merkmale von QM-Aktivitäten (in Abgrenzung von klinischer Forschung, die ausnahmslos einer individuellen Aufklärung und Zustimmung der eingeschlossenen Patienten bzw. ihrer Sorgeberechtigten bedarf) sind folgendermaßen charakterisiert:

- Sie beziehen sich auf vorhandene Standards der medizinischen Versorgung und nutzen lediglich Daten, die in der klinischen Routine dokumentiert werden.
- Sie beinhalten keine spezifische Intervention, von der bekanntermaßen ein relevantes zusätzliches Risiko für die Sicherheit der Patienten ausgeht.
- Der Schutz persönlicher Daten und der Privatsphäre der Patienten ist gewährleistet. Die Datenakquise beinhaltet notwendigerweise die detaillierte Analyse von Einzelfällen durch Mitarbeiter mit einem medizinischen Behandlungsauftrag bzw. Dokumentationspersonal, das an die medizinische Schweigepflicht gebunden ist.
- Die finale Datenauswertung erfolgt anonymisiert.
- Das primäre Ziel der Aktivität ist die Verbesserung der medizinischen Versorgungsqualität und -sicherheit in der teilnehmenden Institution.

Ein konkretes Beispiel für eine solche QM-Aktivität im Bereich der Krankenhaushygiene und Infektionsprävention ist die praktische Implementierung von Präventionsbündeln zur Senkung der Rate von CA-BSI und CR-BSI mit begleitender systematischer Surveillance.

Der hier vorgelegte Expertenentwurf [Wie oben bereits dargestellt muss das finale Protokoll für die Surveillance

erst noch im Detail mit dem Nationalen Referenzzentrum abgestimmt werden.] für den Aufbau eines Surveillancemoduls für Blutstrominfektionen in der Kinderonkologie stellt gemäß § 23 IfSG [112] den aktuellen Stand des Wissens zur Verfügung. Sowohl das IfSG als auch die Krankenhaushygieneverordnungen der Bundesländer schaffen einen gesetzlichen Rahmen zur Umsetzung von Präventionsstrategien (Präventionsbündeln) im Rahmen lokaler [163], [164] oder auch multizentrischer QM-Projekte [165]. Sinnvollerweise können die Patienten und ihre Familien bereits im ersten Aufnahmevertrag darüber informiert werden, dass die im Verlauf der regulären Behandlung erhobenen Routinedaten für QM-Projekte zur Überprüfung und ggf. Verbesserung der Behandlungsqualität genutzt werden.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. Simon A, Ammann RA, Bode U, Fleischhack G, Wenchel HM, Schwamborn D, Gravou C, Schlegel PG, Rutkowski S, Dannenberg C, Körholz D, Laws HJ, Kramer MH. Healthcare-associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis.* 2008;8:70. DOI: 10.1186/1471-2334-8-70
2. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Sep;21(9):592-6. DOI: 10.1086/501809
3. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, Droz S, Spanjaard L, de Bont ES, Kamps WA, van de Wetering MD, Tissing WJ. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia—species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer.* 2013 Sep;21(9):2417-26. DOI: 10.1007/s00520-013-1797-4
4. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, Ozsahin H, Kontny U, Kühne T, Popovic MB, Lüthy AR, Aebi C. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol.* 2010 Apr;28(12):2008-14. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8988
5. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Jan;23(1):61-7. DOI: 10.1097/01.inf.0000106782.30100.4f
6. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, Ehrlert K, Moser O, Dilloo D, Bode U, Wawer A, Schrauder A, Cario G, Laengler A, Graf N, Furtwängler R, Simon A. Bloodstream infection in paediatric cancer centres—leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr.* 2015 May;174(5):675-86. DOI: 10.1007/s00431-015-2525-5

7. Adler A, Yaniv I, Solter E, Freud E, Samra Z, Stein J, Fisher S, Levy I. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: factors associated with catheter removal and recurrence. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Jan;28(1):23-8.
8. Adler A, Yaniv I, Steinberg R, Solter E, Samra Z, Stein J, Levy I. Infectious complications of implantable ports and Hickman catheters in paediatric haematology-oncology patients. *J Hosp Infect*. 2006 Mar;62(3):358-65. DOI: 10.1016/j.jhin.2005.08.019
9. Allen RC, Holdsworth MT, Johnson CA, Chavez CM, Heideman RL, Overturf G, Lemon D, Hunt WC, Winter SS. Risk determinants for catheter-associated blood stream infections in children and young adults with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Jul;51(1):53-8. DOI: 10.1002/pbc.21497
10. Kelly M, Conway M, Wirth K, Potter-Bynoe G, Billett AL, Sandora TJ. Moving CLABSI prevention beyond the intensive care unit: risk factors in pediatric oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Nov;32(11):1079-85. DOI: 10.1086/662376
11. Kelly MJ, Vivier PM, Panken TM, Schwartz CL. Bacteremia in febrile nonneutropenic pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Jan;54(1):83-7. DOI: 10.1002/pbc.22264
12. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Apr;21(4):260-3. DOI: 10.1086/501755
13. Niedner MF; 2008 National Association of Children's Hospitals and Related Institutions Pediatric Intensive Care Unit Patient Care FOCUS Group. The harder you look, the more you find: Catheter-associated bloodstream infection surveillance variability. *Am J Infect Control*. 2010 Oct;38(8):585-95. DOI: 10.1016/j.ajic.2010.04.211
14. Niedner MF, Huskins WC, Colantuoni E, Muschelli J, Harris JM 2nd, Rice TB, Brilli RJ, Miller MR. Epidemiology of central line-associated bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Dec;32(12):1200-8. DOI: 10.1086/662621
15. Miller MR, Niedner MF, Huskins WC, Colantuoni E, Yenokyan G, Moss M, Rice TB, Ridling D, Campbell D, Brilli RJ; National Association of Children's Hospitals and Related Institutions Pediatric Intensive Care Unit Central Line-Associated Bloodstream Infection Quality Transformation Teams. Reducing PICU central line-associated bloodstream infections: 3-year results. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1077-83. DOI: 10.1542/peds.2010-3675
16. Simon A, Exner M. Prävention nosokomialer Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Frühgeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2014;162(5):403-10. DOI: 10.1007/s00112-013-2974-8
17. Costello JM, Graham DA, Morrow DF, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Laussen PC. Risk factors for central line-associated bloodstream infection in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Jul;10(4):453-9. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318198b19a
18. Simon A, Beutel K, Laws HJ, Trautmann M, Greiner J, Graf N. Evidenzbasierte Empfehlungen zur Anwendung dauerhaft implantierter, zentralvenöser Zugänge in der pädiatrischen Onkologie. 4. überarbeitete Auflage. Wiesbaden: mhp Verlag; 2013.
19. Simon A, Graf N, Furtwängler R. Results of a multicentre survey evaluating clinical practice of port and Broviac management in paediatric oncology. *Klin Padiatr*. 2013 May;225(3):145-51. DOI: 10.1055/s-0033-1333762
20. Handrup MM, Møller JK, Frydenberg M, Schrøder H. Placing of tunneled central venous catheters prior to induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):309-13. DOI: 10.1002/pbc.22530
21. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) [Requirements for hygiene in the medical care of immunocompromised patients. Recommendations from the Committee for Hospital Hygiene and Infection Prevention at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2010 Apr;53(4):357-88. DOI: 10.1007/s00103-010-1028-9
22. Gorelick MH, Owen WC, Seibel NL, Reaman GH. Lack of association between neutropenia and the incidence of bacteremia associated with indwelling central venous catheters in febrile pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J*. 1991 Jul;10(7):506-10. DOI: 10.1097/00006454-199107000-00005
23. Dettenkofer M, Wenzler-Röttle S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Meyer E, Rüdén H, Gastmeier P, Daschner FD; Hospital Infection Surveillance System for Patients with Hematologic/Oncologic Malignancies Study Group. Surveillance of nosocomial sepsis and pneumonia in patients with a bone marrow or peripheral blood stem cell transplant: a multicenter project. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr;40(7):926-31. DOI: 10.1086/428046
24. Laws HJ, Kobbe G, Dilloo D, Dettenkofer M, Meisel R, Geisel R, Haas R, Göbel U, Schulze-Röbbecke R. Surveillance of nosocomial infections in paediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. *J Hosp Infect*. 2006 Jan;62(1):80-8. DOI: 10.1016/j.jhin.2005.05.010
25. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):2-8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
26. Haupt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer*. 2001 Dec;37(18):2413-9. DOI: 10.1016/S0959-8049(01)00274-X
27. Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Jun;25(12):1269-78. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702447
28. van der Velden WJ, Herbers AH, Netea MG, Blijlevens NM. Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *Br J Haematol*. 2014 Nov;167(4):441-52. DOI: 10.1111/bjh.13113
29. Samet A, Sledzinska A, Krawczyk B, Hellmann A, Nowicki S, Kur J, Nowicki B. Leukemia and risk of recurrent *Escherichia coli* bacteremia: genotyping implicates *E. coli* translocation from the colon to the bloodstream. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Nov;32(11):1393-400. DOI: 10.1007/s10096-013-1886-9
30. Steinberg JP, Robichaux C, Tejedor SC, Reyes MD, Jacob JT. Distribution of pathogens in central line-associated bloodstream infections among patients with and without neutropenia following chemotherapy: evidence for a proposed modification to the current surveillance definition. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Feb;34(2):171-5. DOI: 10.1086/669082

31. Shelburne SA 3rd, Chافتari AM, Jamal M, Al Wohoush I, Jiang Y, Abughazaleh S, Cairo J, Raad S, Debiante L, Raad I. Identification and characterization of catheter-related bloodstream infections due to viridans group streptococci in patients with cancer. *Am J Infect Control*. 2014 Oct;42(10):1127-9. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.06.012
32. Austin PD, Elia M. A systematic review and meta-analysis of the risk of microbial contamination of aseptically prepared doses in different environments. *J Pharm Pharm Sci*. 2009;12(2):233-42. DOI: 10.18433/J3JP4B
33. Caselli D, Petris MG, Rondelli R, Carraro F, Colombini A, Muggeo P, Ziino O, Melchionda F, Russo G, Pierani P, Soncini E, DeSantis R, Zanazzo G, Barone A, Cesaro S, Cellini M, Mura R, Milano GM, Meazza C, Cicalese MP, Tropia S, De Masi S, Castagnola E, Aricò M; Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Single-day trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in children with cancer. *J Pediatr*. 2014 Feb;164(2):389-92.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.021
34. Gaur AH, Bundy DG, Gao C, Werner EJ, Billett AL, Hord JD, Siegel JD, Dickens D, Winkle C, Miller MR; Children's Hospital Association Hematology-Oncology Quality Transformation Collaborative Project. Surveillance of hospital-acquired central line-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: lessons learned, challenges ahead. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Mar;34(3):316-20. DOI: 10.1086/669513
35. Levinson M, Shabaneh D, Bohnstedt C, Harila-Saari A, Jonsson OG, Kanerva J, Lindblom A, Lund B, Andersen EW, Schmiegelow K; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis during maintenance therapy influences methotrexate/6-mercaptopurine dosing but not event-free survival for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2012 Jan;88(1):78-86. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01695.x
36. Agrawal AK, Chang PP, Feusner J. Twice weekly *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Jan;33(1):e1-4. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181fd6fca
37. Pyrgos V, Shoham S, Roilides E, Walsh TJ. *Pneumocystis pneumonia* in children. *Paediatr Respir Rev*. 2009 Dec;10(4):192-8. DOI: 10.1016/j.prrv.2009.06.010
38. Ohata Y, Ohta H, Hashii Y, Tokimasa S, Ozono K, Hara J. Intermittent oral trimethoprim/sulfamethoxazole on two non-consecutive days per week is effective as *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in pediatric patients receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Jan;52(1):142-4. DOI: 10.1002/pbc.21774
39. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M; Infectious Diseases Working Party (AGIHO); German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2013 Apr;92(4):433-42. DOI: 10.1007/s00277-013-1698-0
40. Hersh AL, Gerber JS, Hicks LA, Pavia AT. Lessons Learned in Antibiotic Stewardship: Fluoroquinolone Use in Pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015 Mar;4(1):57-9. DOI: 10.1093/jpids/piu044
41. Castagnola E, Haupt R, Micozzi A, Caviglia I, Testi AM, Giona F, Parodi S, Girmenia C. Differences in the proportions of fluoroquinolone-resistant Gram-negative bacteria isolated from bacteraemic children with cancer in two Italian centres. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Jun;11(6):505-7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01114.x
42. Sung L, Manji A, Beyene J, Dupuis LL, Alexander S, Phillips R, Lehrnbecher T. Fluoroquinolones in children with fever and neutropenia: a systematic review of prospective trials. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):431-5. DOI: 10.1097/INF.0b013e318245ab48
43. Bradley JS, Jackson MA; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):e1034-45. DOI: 10.1542/peds.2011-1496
44. Paulus SC, van Saene HK, Hemsworth S, Hughes J, Ng A, Pizer BL. A prospective study of septicemia on a paediatric oncology unit: a three-year experience at The Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey, UK. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2132-40. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.04.037
45. Lehrnbecher T, Laws HJ, Boehm A, Dworzak M, Janssen G, Simon A, Groll AH. Compliance with anti-infective preventive measures: A multicentre survey among paediatric oncology patients. *Eur J Cancer*. 2008 Sep;44(13):1861-5. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.06.022
46. Krenn T, Fleischhack G, Moser O, Dilloo D, Bode U, Gräber S, Furtwängler R, Graf N, Simon A. Bloodstream infections in paediatric cancer patients. Prospective comparative study in 2 university hospitals. *Klin Padiatr*. 2011 Nov;223(6):335-40. DOI: 10.1055/s-0031-1287838
47. Kurt B, Flynn P, Shenep JL, Pounds S, Lensing S, Ribeiro RC, Pui CH, Razzouk BI, Rubnitz JE. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2008 Jul;113(2):376-82. DOI: 10.1002/cncr.23563
48. Inaba H, Gaur AH, Cao X, Flynn PM, Pounds SB, Avutu V, Marszal LN, Howard SC, Pui CH, Ribeiro RC, Hayden RT, Rubnitz JE. Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2014 Jul;120(13):1985-92. DOI: 10.1002/cncr.28688
49. Felsenstein S, Orgel E, Rushing T, Fu C, Hoffman JA. Clinical and microbiologic outcomes of quinolone prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Apr;34(4):e78-84. DOI: 10.1097/INF.0000000000000591
50. Simon A, Gröger N, Wilkesmann A, Hasan C, Wiszniewsky G, Engelhart S, Kramer MH, Bode U, Ammann RA, Fleischhack G. Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Nov;28(5):417-22. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.007
51. Wolf J, Curtis N, Worth LJ, Flynn PM. Central line-associated bloodstream infection in children: an update on treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Aug;32(8):905-10. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182996b6e
52. Doern CD, Burnham CA. It's not easy being green: the viridans group streptococci, with a focus on pediatric clinical manifestations. *J Clin Microbiol*. 2010 Nov;48(11):3829-35. DOI: 10.1128/JCM.01563-10
53. Paulus S, Dobson S, Rassekh S, Blondel-Hill E. In vitro inferiority of ceftazidime compared with other beta-lactams for viridans group *Streptococcus* bacteremia in pediatric oncology patients: implications for antibiotic choices. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Apr;31(4):267-9. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31819a5d40
54. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002 Jun;34(11):1524-9. DOI: 10.1086/340402
55. Huang WT, Chang LY, Hsueh PR, Lu CY, Shao PL, Huang FY, Lee PI, Chen CM, Lee CY, Huang LM. Clinical features and complications of viridans streptococci bloodstream infection in pediatric hemato-oncology patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007 Aug;40(4):349-54.

56. Lewis V, Yanofsky R, Mitchell D, Dix D, Ethier MC, Gillmeister B, Johnston D, Michon B, Stobart K, Portwine C, Silva M, Cellot S, Price V, Bowes L, Zelcer S, Brossard J, Beyene J, Sung L. Predictors and outcomes of viridans group streptococcal infections in pediatric acute myeloid leukemia: from the Canadian infections in AML research group. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Feb;33(2):126-9. DOI: 10.1097/INF.0000000000000058
57. Johannsen KH, Handrup MM, Lausen B, Schröder H, Hasle H. High frequency of streptococcal bacteraemia during childhood AML therapy irrespective of dose of cytarabine. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1154-60. DOI: 10.1002/pbc.24448
58. Gassas A, Grant R, Richardson S, Dupuis LL, Doyle J, Allen U, Abia O, Sung L. Predictors of viridans streptococcal shock syndrome in bacteremic children with cancer and stem-cell transplant recipients. *J Clin Oncol*. 2004 Apr;22(7):1222-7. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.108
59. Schnappauf C, Rodloff A, Siekmeyer W, Hirsch W, Sorge I, Schuster V, Kiess W. Invasive pneumococcal diseases in children and adolescents—a single centre experience. *BMC Res Notes*. 2014;7:145. DOI: 10.1186/1756-0500-7-145
60. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S; Bacteraemia Study Working Group from the Infectious Diseases Working Group, Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP). Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;34(3):453-60. DOI: 10.1007/s10096-014-2247-z
61. Meisel R, Toschke AM, Heiligensetzer C, Dilloo D, Laws HJ, von Kries R. Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2007 Jun;137(5):457-60. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06601.x
62. Robert Koch-Institut. Bekanntmachung des Robert Koch-Institutes: Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Fortschreibung der Liste der gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG zu erfassenden nosokomialen Infektionen und Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(4):580-3. DOI: 10.1007/s00103-013-1705-6
63. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts*. 2011 Sept 12;(36):337-9. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/36_11.pdf?__blob=publicationFile
64. Ewers C, Grobbel M, Stamm I, Kopp PA, Diehl I, Semmler T, Fruth A, Beutlich J, Guerra B, Wieler LH, Guenther S. Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Apr;65(4):651-60. DOI: 10.1093/jac/dkq004
65. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbach K, Bast A, Witte W, Gastmeier P, Steinmetz I. High prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Nov;67(11):2631-4. DOI: 10.1093/jac/dks295
66. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, Starr M, Shann F, Connell TG, Bryant PA, Donath S, Curtis N. Antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia in pediatric oncology patients—risk factors and outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jul;32(7):723-6. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828aebc8
67. Simon A, Berger C, Bruns R, Heininger U. Multiresistente Infektionserreger (Kapitel 5). In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, ed. DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6. Aufl. Thieme; 2013.
68. Arbeitsgruppe MRGN der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes. Infektionspräventives Vorgehen bei Nachweis von MRGN im Kindesalter. *Hyg Med*. 2014;39(10):392-9.
69. Ariffin H, Navaratnam P, Mohamed M, Arasu A, Abdullah WA, Lee CL, Peng LH. Ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in children with febrile neutropenia. *Int J Infect Dis*. 2000;4(1):21-5. DOI: 10.1016/S1201-9712(00)90061-4
70. El-Mahallawy HA, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L. Antibiotic resistance is associated with longer bacteremic episodes and worse outcome in febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Aug;57(2):283-8. DOI: 10.1002/pbc.22926
71. Ciofi Degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M, Luzzi I, García-Fernández A, Bertaina A, Sisto A, Locatelli F, Raponi M. An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infect Dis*. 2014;14:494. DOI: 10.1186/1471-2334-14-494
72. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Zanazzo G, Manicone R, Livadiotti S, Cellini M, Frenos S, Milano GM, Cappelli B, Licciardello M, Beretta C, Aricò M, Castagnola E; Infection Study Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2010 Sep;95(9):1612-5. DOI: 10.3324/haematol.2009.020867
73. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE; Antibacterial Resistance Leadership Group. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015 May;60(9):1319-25. DOI: 10.1093/cid/civ003
74. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012 Oct;55(10):1311-54. DOI: 10.1007/s00103-012-1549-5
75. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am*. 2009 Aug;27(3):525-44. DOI: 10.1016/j.emc.2009.04.007
76. Lehnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, Hakim H, Santolaya M, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gibson F, Groll AH, Gaur A, Gupta A, Kebudi R, Petrilli S, Steinbach WJ, Villarroel M, Zaoutis T, Sung L; International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Dec;30(35):4427-38. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7161
77. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013 Dec;98(12):1826-35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025

78. Ammann RA, Tissing WJ, Phillips B. Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Jun;25(3):258-65. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328351d199
79. Cheng S, Teuffel O, Ethier MC, Diorio C, Martino J, Mayo C, Regier D, Wing R, Alibhai SM, Sung L. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for paediatric febrile neutropaenia. *Br J Cancer.* 2011 Aug;105(5):606-11. DOI: 10.1038/bjc.2011.213
80. Diorio C, Martino J, Boydell KM, Ethier MC, Mayo C, Wing R, Teuffel O, Sung L, Tomlinson D. Parental perspectives on inpatient versus outpatient management of pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2011 Nov-Dec;28(6):355-62. DOI: 10.1177/1043454211418665
81. Biwersi C, Hepping N, Bode U, Fleischhack G, von Renesse A, Exner M, Engelhart S, Gieselmann B, Simon A. Bloodstream infections in a German paediatric oncology unit: prolongation of inpatient treatment and additional costs. *Int J Hyg Environ Health.* 2009 Sep;212(5):541-6. DOI: 10.1016/j.ijheh.2009.01.003
82. Teuffel O, Amir E, Alibhai SM, Beyene J, Sung L. Cost-effectiveness of outpatient management for febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatrics.* 2011 Feb;127(2):e279-86. DOI: 10.1542/peds.2010-0734
83. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Orasch C, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica.* 2013 Dec;98(12):1836-47. DOI: 10.3324/haematol.2013.091330
84. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM; ECIL-4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS and ESGICH of ESCMID. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica.* 2013 Dec;98(12):1821-5. DOI: 10.3324/haematol.2013.091769
85. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis.* 2015 May;60(9):1389-97. DOI: 10.1093/cid/civ020
86. Weichert S, Simon A, von Müller L, Adam R, Schrotten H. Clostridium-difficile-assoziierte Infektionen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2015;163(5):427-36. DOI: 10.1007/s00112-014-3253-z
87. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008 Jun;36(5):309-32. DOI: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
88. Scheinemann K, Ethier MC, Dupuis LL, Richardson SE, Doyle J, Allen U, Sung L. Utility of peripheral blood cultures in bacteremic pediatric cancer patients with a central line. *Support Care Cancer.* 2010 Aug;18(8):913-9. DOI: 10.1007/s00520-009-0725-0
89. Handrup MM, Møller JK, Rutkjaer C, Schrøder H. Importance of blood cultures from peripheral veins in pediatric patients with cancer and a central venous line. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jan;62(1):99-102. DOI: 10.1002/pbc.25171
90. Beutel K, Simon A. Diagnostik und Therapie Katheter-assoziiierter Infektionen in der pädiatrischen Onkologie [Diagnostics and management of central venous line infections in pediatric cancer patients]. *Klin Padiatr.* 2005 Nov;217 Suppl 1:S91-100. DOI: 10.1055/s-2005-872503
91. Choi SW, Chang L, Hanauer DA, Shaffer-Hartman J, Teitelbaum D, Lewis I, Blackwood A, Akcasu N, Steel J, Christensen J, Niedner MF. Rapid reduction of central line infections in hospitalized pediatric oncology patients through simple quality improvement methods. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Feb;60(2):262-9. DOI: 10.1002/pbc.24187
92. Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Jul;12(7):606-20. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01416.x
93. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977 Jun;296(23):1305-9. DOI: 10.1056/NEJM197706092962301
94. Gaur AH, Flynn PM, Shenep JL. Optimum management of pediatric patients with fever and neutropenia. *Indian J Pediatr.* 2004 Sep;71(9):825-35. DOI: 10.1007/BF02730723
95. Horvath B, Norville R, Lee D, Hyde A, Gregurich M, Hockenberry M. Reducing central venous catheter-related bloodstream infections in children with cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2009 Mar;36(2):232-8. DOI: 10.1188/09.ONF.232-238
96. Soothill JS, Bravery K, Ho A, Macqueen S, Collins J, Lock P. A fall in bloodstream infections followed a change to 2% chlorhexidine in 70% isopropanol for catheter connection antisepsis: a pediatric single center before/after study on a hemopoietic stem cell transplant ward. *Am J Infect Control.* 2009 Oct;37(8):626-30. DOI: 10.1016/j.ajic.2009.03.014
97. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, Giannini MA, Shenep JL, Hayden RT. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 May;24(5):445-9.
98. Gaur A, Giannini MA, Flynn PM, Boudreaux JW, Mestemacher MA, Shenep JL, Hayden RT. Optimizing blood culture practices in pediatric immunocompromised patients: evaluation of media types and blood culture volume. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Jun;22(6):545-52. DOI: 10.1097/01.inf.0000069762.44241.0d
99. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche A, Andremonet A. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol.* 1998 Jan;36(1):105-9.
100. Chen WT, Liu TM, Wu SH, Tan TD, Tseng HC, Shih CC. Improving diagnosis of central venous catheter-related bloodstream infection by using differential time to positivity as a hospital-wide approach at a cancer hospital. *J Infect.* 2009 Nov;59(5):317-23. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.09.003
101. Wolf J, Shenep JL, Clifford V, Curtis N, Flynn PM. Ethanol lock therapy in pediatric hematology and oncology. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jan;60(1):18-25. DOI: 10.1002/pbc.24249
102. Gaur AH, Miller MR, Gao C, Rosenberg C, Morrell GC, Coffin SE, Huskins WC. Evaluating application of the National Healthcare Safety Network central line-associated bloodstream infection surveillance definition: a survey of pediatric intensive care and hematology/oncology units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Jul;34(7):663-70. DOI: 10.1086/671005
103. Fraser JD, Aguayo P, Leys CM, Keckler SJ, Newland JG, Sharp SW, Murphy JP, Snyder CL, Sharp RJ, Andrews WS, Holcomb GW 3rd, Ostlie DJ, St Peter SD. A complete course of intravenous antibiotics vs a combination of intravenous and oral antibiotics for perforated appendicitis in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg.* 2010 Jun;45(6):1198-202. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.090
104. Sexton DJ, Chen LF, Anderson DJ. Current definitions of central line-associated bloodstream infection: is the emperor wearing clothes? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 Dec;31(12):1286-9. DOI: 10.1086/657583

105. Fraser TG, Gordon SM. CLABSI rates in immunocompromised patients: a valuable patient centered outcome? *Clin Infect Dis*. 2011 Jun;52(12):1446-50. DOI: 10.1093/cid/cir200
106. Tomlinson D, Mermel LA, Ethier MC, Matlow A, Gillmeister B, Sung L. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):697-710. DOI: 10.1093/cid/cir523
107. Worth LJ, Slavin MA, Brown GV, Black J. Catheter-related bloodstream infections in hematology: time for standardized surveillance? *Cancer*. 2007 Apr;109(7):1215-26. DOI: 10.1002/cncr.22527
108. Freeman JT, Elinder-Camburn A, McClymont C, Anderson DJ, Bilkey M, Williamson DA, Berkahn L, Roberts SA. Central line-associated bloodstream infections in adult hematology patients with febrile neutropenia: an evaluation of surveillance definitions using differential time to blood culture positivity. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Jan;34(1):89-92. DOI: 10.1086/668431
109. Rinke ML, Bundy DG, Chen AR, Milstone AM, Colantuoni E, Pehar M, Herpst C, Fratino L, Miller MR. Central line maintenance bundles and CLABSIs in ambulatory oncology patients. *Pediatrics*. 2013 Nov;132(5):e1403-12. DOI: 10.1542/peds.2013-0302
110. Rinke ML, Chen AR, Bundy DG, Colantuoni E, Fratino L, Drucis KM, Panton SY, Kokoszka M, Budd AP, Milstone AM, Miller MR. Implementation of a central line maintenance care bundle in hospitalized pediatric oncology patients. *Pediatrics*. 2012 Oct;130(4):e996-e1004. DOI: 10.1542/peds.2012-0295
111. Rinke ML, Milstone AM, Chen AR, Mirski K, Bundy DG, Colantuoni E, Pehar M, Herpst C, Miller MR. Ambulatory pediatric oncology CLABSIs: epidemiology and risk factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Nov;60(11):1882-9. DOI: 10.1002/pbc.24677
112. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 6a des Gesetzes vom 10. Dezember 2015 (BGBl. I S. 2229) geändert worden ist. 20.07.2000. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ifsg/gesamt.pdf>
113. Wiersma P, Schillie S, Keyserling H, Watson JR, De A, Banerjee SN, Drenzek CL, Arnold KE, Shivers C, Kendrick L, Ryan LG, Jensen B, Noble-Wang J, Srinivasan A. Catheter-related polymicrobial bloodstream infections among pediatric bone marrow transplant outpatients—Atlanta, Georgia, 2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 May;31(5):522-7. DOI: 10.1086/651668
114. Buchman AL, Opilla M, Kwasny M, Diamantidis TG, Okamoto R. Risk factors for the development of catheter-related bloodstream infections in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Aug;38(6):744-9. DOI: 10.1177/0148607113491783
115. Mohammed A, Grant FK, Zhao VM, Shane AL, Ziegler TR, Cole CR. Characterization of posthospital bloodstream infections in children requiring home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Sep;35(5):581-7. DOI: 10.1177/0148607111413597
116. Digiorio MJ, Fatica C, Oden M, Bolwell B, Sekeres M, Kalaycio M, Akins P, Shane C, Bako J, Gordon SM, Fraser TG. Development of a modified surveillance definition of central line-associated bloodstream infections for patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Sep;33(9):865-8. DOI: 10.1086/667380
117. See I, Iwamoto M, Allen-Bridson K, Horan T, Magill SS, Thompson ND. Mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection: results from a field test of a new National Healthcare Safety Network definition. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Aug;34(8):769-76. DOI: 10.1086/671281
118. Metzger KE, Rucker Y, Callaghan M, Churchill M, Jovanovic BD, Zembower TR, Bolon MK. The burden of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection among hematology, oncology, and stem cell transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Feb;36(2):119-24. DOI: 10.1017/ice.2014.38
119. Steinberg JP, Coffin SE. Improving the central line-associated bloodstream infection surveillance definition: a work in progress. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Aug;34(8):777-9. DOI: 10.1086/671369
120. Haeusler GM, Phillips RS, Lehrnbecher T, Thursky KA, Sung L, Ammann RA. Core outcomes and definitions for pediatric fever and neutropenia research: a consensus statement from an international panel. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar;62(3):483-9. DOI: 10.1002/pbc.25335
121. Duarte RF, Greinix H, Rabin B, Mitchell SA, Basak G, Wolff D, Madrigal JA, Pavletic SZ, Lee SJ. Uptake and use of recommendations for the diagnosis, severity scoring and management of chronic GVHD: an international survey of the EBMT-NCI Chronic GVHD Task Force. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jan;49(1):49-54. DOI: 10.1038/bmt.2013.129
122. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, Hoodin F, Johnston L, Lawitschka A, McDonald GB, Opiari AW, Savani BN, Schultz KR, Smith SR, Syrjala KL, Treister N, Vogelsang GB, Williams KM, Pavletic SZ, Martin PJ, Lee SJ, Couriel DR. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jul;21(7):1167-87. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024
123. Worth LJ, Brett J, Bull AL, McBryde ES, Russo PL, Richards MJ. Impact of revising the National Nosocomial Infection Surveillance System definition for catheter-related bloodstream infection in ICU: reproducibility of the National Healthcare Safety Network case definition in an Australian cohort of infection control professionals. *Am J Infect Control*. 2009 Oct;37(8):643-8. DOI: 10.1016/j.ajic.2009.02.013
124. Beekmann SE, Diekema DJ, Huskins WC, Herwaldt L, Boyce JM, Sherertz RJ, Polgreen PM; Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. Diagnosing and reporting of central line-associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Sep;33(9):875-82. DOI: 10.1086/667379
125. Sagana R, Hyzy RC. Achieving zero central line-associated bloodstream infection rates in your intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013 Jan;29(1):1-9. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.10.003
126. Li S, Faustino EV, Golombok SG. Reducing central line infections in pediatric and neonatal patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2013 Jun;15(3):269-77. DOI: 10.1007/s11908-013-0336-2
127. Waters HR, Korn R Jr, Colantuoni E, Berenholtz SM, Goeschel CA, Needham DM, Pham JC, Lipitz-Snyderman A, Watson SR, Posa P, Pronovost PJ. The business case for quality: economic analysis of the Michigan Keystone Patient Safety Program in ICUs. *Am J Med Qual*. 2011 Sep-Oct;26(5):333-9. DOI: 10.1177/1062860611410685
128. Berenholtz SM, Lubomski LH, Weeks K, Goeschel CA, Marsteller JA, Pham JC, Sawyer MD, Thompson DA, Winters BD, Cosgrove SE, Yang T, Louis TA, Meyer Lucas B, George CT, Watson SR, Albert-Leshner MI, St Andre JR, Combes JR, Bohr D, Hines SC, Battles JB, Pronovost PJ; On the CUSP: Stop BSI program. Eliminating central line-associated bloodstream infections: a national patient safety imperative. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jan;35(1):56-62. DOI: 10.1086/674384
129. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Nassauer A, Daschner F, Rüden H. Are nosocomial infection rates in intensive care units useful benchmark parameters? *Infection*. 2000 Nov-Dec;28(6):346-50. DOI: 10.1007/s150100070003

130. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Peterson KD, Pollock DA, Sievert DM, Edwards JR. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013 Dec;41(12):1148-66. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.09.002
131. Bundy DG, Gaur AH, Billett AL, He B, Colantuoni EA, Miller MR; Children's Hospital Association Hematology/Oncology CLABSI Collaborative. Preventing CLABSIs among pediatric hematology/oncology inpatients: national collaborative results. *Pediatrics*. 2014 Dec;134(6):e1678-85. DOI: 10.1542/peds.2014-0582
132. Duffy EA, Rodgers CC, Shever LL, Hockenberry MJ. Implementing a Daily Maintenance Care Bundle to Prevent Central Line-Associated Bloodstream Infections in Pediatric Oncology Patients. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2015 Nov-Dec;32(6):394-400. DOI: 10.1177/1043454214563756
133. Miller MR, Griswold M, Harris JM 2nd, Yenokyan G, Huskins WC, Moss M, Rice TB, Ridling D, Campbell D, Margolis P, Muething S, Brilli RJ. Decreasing PICU catheter-associated bloodstream infections: NACHRI's quality transformation efforts. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):206-13. DOI: 10.1542/peds.2009-1382
134. Pronovost PJ, Goeschel CA, Colantuoni E, Watson S, Lubomski LH, Berenholtz SM, Thompson DA, Sinopoli DJ, Cosgrove S, Sexton JB, Marsteller JA, Hyzy RC, Welsh R, Posa P, Schumacher K, Needham D. Sustaining reductions in catheter related bloodstream infections in Michigan intensive care units: observational study. *BMJ*. 2010;340:c309. DOI: 10.1136/bmj.c309
135. Reichardt C, Königer D, Bunte-Schönberger K, van der Linden P, Mönch N, Schwab F, Behnke M, Gastmeier P. Three years of national hand hygiene campaign in Germany: what are the key conclusions for clinical practice? *J Hosp Infect*. 2013 Feb;83 Suppl 1:S11-6. DOI: 10.1016/S0195-6701(13)60004-3
136. Scheithauer S, Lewalter K, Schröder J, Koch A, Häfner H, Krizanovic V, Nowicki K, Hilgers RD, Lemmen SW. Reduction of central venous line-associated bloodstream infection rates by using a chlorhexidine-containing dressing. *Infection*. 2014 Feb;42(1):155-9. DOI: 10.1007/s15010-013-0519-7
137. Weitz NA, Lauren CT, Weiser JA, LeBoeuf NR, Grossman ME, Biagas K, Garzon MC, Morel KD. Chlorhexidine gluconate-impregnated central access catheter dressings as a cause of erosive contact dermatitis: a report of 7 cases. *JAMA Dermatol*. 2013 Feb;149(2):195-9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.903
138. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Arvanitis M, Ziakas PD, Mermel LA, Mylonakis E. Antimicrobial lock solutions as a method to prevent central line-associated bloodstream infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec;59(12):1741-9. DOI: 10.1093/cid/ciu671
139. Milstone AM, Elward A, Song X, Zerr DM, Orschem R, Speck K, Obeng D, Reich NG, Coffin SE, Perl TM; Pediatric SCRUB Trial Study Group. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet*. 2013 Mar;381(9872):1099-106. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61687-0
140. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, Moody J, Hickok J, Avery TR, Lankiewicz J, Gombosov A, Terpstra L, Hartford F, Hayden MK, Jernigan JA, Weinstein RA, Fraser VJ, Haffenreffer K, Cui E, Kaganov RE, Lolans K, Perl JB, Platt R; CDC Prevention Epicenters Program; AHRQ DECIDE Network and Healthcare-Associated Infections Program. Targeted versus universal decolonization to prevent ICU infection. *N Engl J Med*. 2013 Jun;368(24):2255-65. DOI: 10.1056/NEJMoa1207290
141. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM, Bolon M, Herwaldt LA, Weinstein RA, Sepkowitz KA, Jernigan JA, Sanogo K, Wong ES. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013 Feb;368(6):533-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1113849
142. Bass P, Karki S, Rhodes D, Gonelli S, Land G, Watson K, Spelman D, Harrington G, Kennon J, Cheng AC. Impact of chlorhexidine-impregnated washcloths on reducing incidence of vancomycin-resistant enterococci colonization in hematology-oncology patients. *Am J Infect Control*. 2013 Apr;41(4):345-8. DOI: 10.1016/j.ajic.2012.04.324
143. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014;57(6):696-732. DOI: 10.1007/s00103-014-1980-x
144. Pronovost P, Weast B, Rosenstein B, Sexton JB, Holzmueller CG, Paine L, Davies R, Rubin H. Implementing and Validating a Comprehensive Unit-based Safety Program. *J Patient Saf*. 2005;1(1):33-40. DOI: 10.1097/01209203-200503000-00008
145. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Needham DM. Translating evidence into practice: a model for large scale knowledge translation. *BMJ*. 2008;337:a1714. DOI: 10.1136/bmj.a1714
146. Saint S, Kowalski CP, Banaszak-Holl J, Forman J, Damschroder L, Krein SL. The importance of leadership in preventing healthcare-associated infection: results of a multisite qualitative study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Sep;31(9):901-7. DOI: 10.1086/655459
147. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002 Aug;27(4):299-309. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2002.00430.x
148. Furtwängler R, Laux C, Graf N, Simon A. Impact of a modified Broviac maintenance care bundle on bloodstream infections in paediatric cancer patients. *GMS Hyg Infect Control*. 2015;10:Doc15. DOI: 10.3205/dgkh000258
149. Carraro F, Cicalese MP, Cesaro S, De Santis R, Zanazzo G, Tornesello A, Giordano P, Bergadano A, Giachino M. Guidelines for the use of long-term central venous catheter in children with hemato-oncological disorders. On behalf of supportive therapy working group of Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Ann Hematol*. 2013 Oct;92(10):1405-12. DOI: 10.1007/s00277-013-1794-1
150. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Kommentar der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO): Aspekte der mikrobiologischen Diagnostik im Rahmen der Prävention von nosokomialen Infektionen. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts*. 2013 Mai 13;(19):171-2. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/19_13.pdf?__blob=publicationFile
151. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. Ergänzende Empfehlung der KRINKO beim Robert Koch-Institut, Berlin, zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts*. 2013 Okt 21;(42):421-33. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/42_13.pdf?__blob=publicationFile

152. Lehrnbecher T, Marshall D, Gao C, Chanock SJ. A second look at anorectal infections in cancer patients in a large cancer institute: the success of early intervention with antibiotics and surgery. *Infection*. 2002 Oct;30(5):272-6. DOI: 10.1007/s15010-002-2197-8
153. Vaiman M, Lazarovitch T, Heller L, Lotan G. Ecthyma gangrenosum and ecthyma-like lesions: review article. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Apr;34(4):633-9. DOI: 10.1007/s10096-014-2277-6
154. Vassallo M, Dunais B, Roger PM. Antimicrobial lock therapy in central-line associated bloodstream infections: a systematic review. *Infection*. 2015 Aug;43(4):389-98. DOI: 10.1007/s15010-015-0738-1
155. Saint S, Kowalski CP, Banaszak-Holl J, Forman J, Damschroder L, Krein SL. How active resisters and organizational constipators affect health care-acquired infection prevention efforts. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2009 May;35(5):239-46.
156. De Bono S, Heling G, Borg MA. Organizational culture and its implications for infection prevention and control in healthcare institutions. *J Hosp Infect*. 2014 Jan;86(1):1-6. DOI: 10.1016/j.jhin.2013.10.007
157. Griffiths P, Renz A, Hughes J, Rafferty AM. Impact of organisation and management factors on infection control in hospitals: a scoping review. *J Hosp Infect*. 2009 Sep;73(1):1-14. DOI: 10.1016/j.jhin.2009.05.003
158. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut Berlin. Personelle und organisatorische Voraussetzungen zur Prävention nosokomialer Infektionen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2009;53(9):951-62. DOI: 10.1007/s00103-009-0929-y
159. Robert Koch-Institut Berlin. Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts: Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. Vom RKI gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2b zu erstellende Liste über die Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013;56(7):996-1002. DOI: 10.1007/s00103-013-1780-8
160. Hugonnet S, Harbarth S, Sax H, Duncan RA, Pittet D. Nursing resources: a major determinant of nosocomial infection? *Curr Opin Infect Dis*. 2004 Aug;17(4):329-33. DOI: 10.1097/01.qco.0000136931.83167.d2
161. Resar RK. Making noncatastrophic health care processes reliable: Learning to walk before running in creating high-reliability organizations. *Health Serv Res*. 2006 Aug;41(4 Pt 2):1677-89. DOI: 10.1111/j.1475-6773.2006.00571.x
162. Lynn J, Baily MA, Bottrell M, Jennings B, Levine RJ, Davidoff F, Casarett D, Corrigan J, Fox E, Wynia MK, Agich GJ, O'Kane M, Speroff T, Schyve P, Batalden P, Tunis S, Berlinger N, Cronenwett L, Fitzmaurice JM, Dubler NN, James B. The ethics of using quality improvement methods in health care. *Ann Intern Med*. 2007 May;146(9):666-73. DOI: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00155
163. Zingg W, Cartier V, Inan C, Touveneau S, Theriault M, Gayet-Ageron A, Clergue F, Pittet D, Walder B. Hospital-wide multidisciplinary, multimodal intervention programme to reduce central venous catheter-associated bloodstream infection. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e93898. DOI: 10.1371/journal.pone.0093898
164. Zingg W, Imhof A, Maggiorini M, Stocker R, Keller E, Ruef C. Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7):2167-73; quiz 2180. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a02d8f
165. Hansen S, Schwab F, Schneider S, Sohr D, Gastmeier P, Geffers C. Time-series analysis to observe the impact of a centrally organized educational intervention on the prevention of central-line-associated bloodstream infections in 32 German intensive care units. *J Hosp Infect*. 2014 Aug;87(4):220-6. DOI: 10.1016/j.jhin.2014.04.010
166. Urrea M, Rives S, Cruz O, Navarro A, García JJ, Estella J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: results of a prospective incidence study. *Am J Infect Control*. 2004 Jun;32(4):205-8. DOI: 10.1016/j.ajic.2003.10.013
167. Carlisle PS, Gucaip R, Wiernik PH. Nosocomial infections in neutropenic cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1993 Jun;14(6):320-4. DOI: 10.2307/30146525
168. Barrell C, Covington L, Bhatia M, Robison J, Patel S, Jacobson JS, Buet A, Graham PL, Saiman L. Preventive strategies for central line-associated bloodstream infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Infect Control*. 2012 Jun;40(5):434-9. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.06.002
169. Berrueto R, Rives S, Català A, Toll T, Gene A, Ruiz A, Badosa R, Claromonte MA, Estella J, Urrea M. Prospective surveillance study of blood stream infections associated with central venous access devices (port-type) in children with acute leukemia: an intervention program. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Jul;35(5):e194-9. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318290c24f
170. Winters BD, Gurses AP, Lehmann H, Sexton JB, Rampersad CJ, Pronovost PJ. Clinical review: checklists - translating evidence into practice. *Crit Care*. 2009;13(6):210. DOI: 10.1186/cc7792
171. Bosk CL, Dixon-Woods M, Goeschel CA, Pronovost PJ. Reality check for checklists. *Lancet*. 2009 Aug;374(9688):444-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61440-9

Korrespondenzadresse:

Arne Simon
Pädiatrische Onkologie und Hämatologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Str., Geb.
9, 66421 Homburg, Deutschland
Arne.Simon@uks.eu

Bitte zitieren als

Simon A, Furtwängler R, Graf N, Laws HJ, Voigt S, Piening B, Geffers C, Agyeman P, Ammann RA. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers – what have we learned and how do we move on? *GMS Hyg Infect Control*. 2016;11:Doc11.
DOI: 10.3205/dgkh000271, URN: urn:nbn:de:0183-dgkh0002711

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/dgkh/2016-11/dgkh000271.shtml>

Veröffentlicht: 12.05.2016

Copyright

©2016 Simon et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.