

A. Simon¹
K. Beutel²
G. Marklein³
G. Fleischhack¹

Therapie bakterieller Infektionen in der pädiatrischen Onkologie

Bacterial Infections in Pediatric Cancer Patients

Zusammenfassung

Ohne den sachkundigen Einsatz von Antibiotika kann das Ziel einer intensiveren Chemotherapie und letztlich eines verbesserten Langzeitüberlebens in der pädiatrischen Onkologie nicht erreicht werden. Während der Granulozytopenie und auch zwischen den intensiven Chemotherapien können bakterielle Infektionen die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen, das Leben des Patienten akut gefährden und den Ressourcenverbrauch im Rahmen der erforderlichen supportiven Behandlung massiv erhöhen. Der unkritische und nicht standardisierte Umgang mit Antibiotika kann den Patienten unnötigerweise mit Nebenwirkungen belasten und zur Selektion resistenter Bakterien-spezies führen. Die vorliegende Arbeit enthält Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Infektionen bei immunsupprimierten Kindern“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zur gezielten Therapie mit Antibiotika, in-soweit sie für die Behandlung pädiatrisch-onkologischer Patienten von Interesse sind.

Schlüsselwörter

Antibiotika · bakterielle Infektionen · pädiatrische Onkologie

Abstract

Increased dose intensity and a better long term survival can not be reached in pediatric oncology without the judicious use of antibiotics. During periods with profound neutropenia and between intensive chemotherapy cycles are bacterial infections capable of disturbing the patients' quality of life; they may cause an acute life threatening situation and lead to a substantial increase in expenditures and consumption of resources in supportive care. The non-judicious use of antibacterials may face the patient to an increased risk of adverse events and fosters the selection of resistant bacteria. This article provides the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI) and the German Society for Pediatric Hematology/Oncology (GPOH) for antibacterial therapy in pediatric oncology patients based upon the available literature and the clinical experience of the authors.

Key words

Antibiotics · bacterial infection · pediatric oncology

Institutsangaben

¹ Abt. für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Kinderheilkunde am Universitätsklinikum Bonn

² Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Zentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

³ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie am Universitätsklinikum Bonn

Korrespondenzadresse

Dr. med. Arne Simon · Abt. für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie · Zentrum für Kinderheilkunde am Universitätsklinikum · Adenauerallee 119 · 53113 Bonn · Tel.: +49/(0)2 28/2 87 32 54 · E-mail: asimon@ukb.uni-bonn.de

Bibliografie

Klin Pädiatr 2005; 217 (Suppl 1): S17-S36 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-872500
ISSN 0300-8630

Hintergrund

In dieser Übersicht sollen ausgewählte Aspekte der gezielten Therapie mit antibakteriellen Chemotherapeutika (Antibiotika) diskutiert werden, insoweit sie für die Behandlung pädiatrisch-onkologischer Patienten von Interesse sind. Prospektiv randomisierte Studien mit pädiatrisch-onkologischen Patienten zu allen wichtigen Fragestellungen dieser Übersicht sind rar. Präferenzen für bestimmte Antibiotika (Tab. 1) reflektieren die praktischen Erfahrungen der Autorinnen und Autoren in der Behandlung der febrilen Granulozytopenie (FN) und sind nicht dazu gedacht, etablierte Standards anderer Abteilungen infrage zu stellen. Dieser Beitrag erweitert die Ausführungen des entsprechenden Kapitels im Handbuch der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie [136] und die aktuellen Empfehlungen „Parenterale Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen“ einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie [325]. Der selbständige und eigenverantwortliche Entscheidungsprozess der behandelnden Onkologinnen und Onkologen soll durch die Bereitstellung zusätzlicher Informationen konstruktiv unterstützt werden.

Da bereits zur empirischen Therapie der FN Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum zum Einsatz kommen, ist eine Umstellung bei positivem Erregernachweis nicht zu empfehlen, wenn der Patient klinisch und mikrobiologisch (mindestens zwei sterile Kontrollen) auf die Primärtherapie anspricht [366]. Die Primärtherapie weist jedoch in ihrem Wirkungsspektrum kalkulierte Lücken auf. Dabei handelt es sich um opportunistische Keime, wie z. B. Coagulase-negative Staphylokokken (CoNS), Streptokokken der Viridansgruppe, Listerien oder Enterokokken [76] sowie um Atemwegsinfektionen durch „atypische“ bakterielle Infektionserreger. Die am häufigsten eingesetzten Betalaktame sind gegen Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen unwirksam [2]. Ein erhebliches Problem für die Effizienz die Kosten der gezielten Antibiotikatherapie können Infektionen durch resistente Bakterien sein. Im Folgenden besprochen wird daher auch die Therapie von Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (v. a. MRSA) [254, 344], Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) [107, 259, 330, 343] und gramnegative Erreger mit intrinsischer Resistenz gegen Reserveantibiotika (*S. maltophilia*), chromosomal codierten Cephalosporinasen (*Enterobacter* spp.) oder Betalaktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum (ESBL) [189, 381]. Einige dieser Stämme (*Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *B. cepacia*, *Acinetobacter* spp.) sind zusätzlich resistent gegen Carbapeneme und damit wieder „im präantibiotischen Zeitalter angekommen“ [92, 199, 292, 373].

Klinisch-pharmakologische Überlegungen

Nach dem Zusammenhang zwischen dem Konzentrationsverlauf im Serum (Pharmakokinetik) und der antibakteriellen Wirksamkeit lassen sich drei Gruppen von Antibiotika beschreiben [85–87, 190, 232, 294], die sich zusätzlich durch das Vorhandensein oder Fehlen eines postantibiotischen Effektes (PE) unterscheiden. Als PE wird eine anhaltende antibakterielle Wirksamkeit *in vitro* beschrieben, bei der die Konzentration im Medium bereits wieder unter der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt ($T > \text{MHK}$) [85, 388].

Bei der ersten Gruppe ist der antibakterielle Effekt vorwiegend vom Spitzenspiegel C_{max} abhängig und die zugehörigen Substanzen zeigen einen konzentrationsabhängigen postantibiotischen Effekt. Je höher der Spitzenspiegel C_{max} über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt, desto ausgeprägter ist die antibakterielle Wirkung. Beschreiben lässt sich dies als $C_{\text{max}}/\text{MHK}$ und als Quotient AUC^1/MHK . Angestrebt wird eine $C_{\text{max}}/\text{MHK}$ -Ratio von $>8-10:1$ [236]. Leitsubstanzen dieser Gruppe sind die Aminoglykoside. Bei Aminoglykosiden ist es daher bei beeinträchtigter Nierenfunktion sinnvoller, das Dosisintervall zu verlängern, als die Einzeldosis zu reduzieren. Für Fluorchinolone wurde gezeigt, dass eine $C_{\text{max}}/\text{MHK}$ -Ratio von $8-12$ oder eine AUC/MHK -Ratio über 100 mit einer erfolgreichen Behandlung korrelierten [13, 86, 103].

In der zweiten Gruppe wird der antibakterielle Effekt durch die Zeitspanne bestimmt, in der die Serumkonzentration oberhalb der MHK liegt ($T > \text{MHK}$) bzw. in der die AUC sich oberhalb der MHK befindet ($T_{\text{AUC}} > \text{MHK}$). Charakteristisch für diese Gruppe (Leitsubstanz Penicillin) ist, dass die antibakterielle Wirksamkeit durch eine Erhöhung der Dosis nur bis zu einem bestimmten Optimum (z. B. $4 \times \text{MHK}$) gesteigert werden kann (Ceiling-Effekt). Zudem gibt es substanz- und von der Erregerspezies abhängige Unterschiede in Bezug auf die bestmögliche $T > \text{MHK}$ [236, 354].

Die dritte Gruppe wird exemplarisch durch das Azalid Azithromycin repräsentiert [351]. Antibiotika aus dieser Gruppe werden durch Diffusion entlang eines Gradienten (Streptogramine) und durch energieabhängige Transportmechanismen (Makrolide, Azalide) intrazellulär angereichert und wirken auch gegen sensible intrazelluläre Infektionserreger (Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Salmonellen, Shigellen, Listerien, *Neisseria gonorrhoeae*, zum Teil atypische Mykobakterien). Der Plasmaspiegel gibt hier keine Auskunft über den zu erwartenden pharmakodynamischen Effekt. Diese Substanzen werden in lysosomalen Kompartimenten von Abwehrzellen (Granulozyten, Makrophagen) wie in „Trojanischen Pferden“ zum Ort der Entzündung transportiert.

Sie zeigen oft einen klinisch relevanten postantibiotischen Effekt und das Ausmaß der Exposition oberhalb der MHK entscheidet für die antibakterielle Wirkung [85, 125, 211, 218]. Auf der Grundlage dieser unterschiedlichen Wirkprinzipien kann versucht werden, die Effektivität bestimmter Substanzen durch spezifische Modi der Verabreichung zu optimieren. Viele Standardschemata der Verabreichung sind darauf ausgerichtet, die beschriebenen Bedingungen des Konzentrationsverlaufs (z. B. $T > \text{MHK}$ über 50%) im Serum zu erreichen. Die antibakterielle Wirksamkeit von Betalaktamen (z. B. Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Meropenem) kann theoretisch durch eine Dauerinfusion optimiert werden [26, 258]. Voraussetzung wäre ein „bettseitig“ verfügbares Monitoring, mit dem die Zielkonzentration im steady state an die Gegebenheiten des individuellen Patienten angepasst werden kann. Dieser Aufwand ist unrealistisch für die klinische Routine und relativiert den finanziellen Vorteil einer um etwa ein Drittel geringeren Gesamtdosis.

¹ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, beschreibt das Maß der Exposition im Serum/Plasma.

Tab. 1 Liste der im Artikel genannten Antibiotika(klassen) mit Standarddosis (Empfehlungen gelten nicht für junge Säuglinge <3 Monate)

Substanzklasse	Antibiotikum	Standarddosis	Anzahl der Einzeldosen, Applikationszeit und max. Tagesdosis		
<i>Aminoglykoside</i>	Gentamicin	5 mg/kg/Tag	in einer ED	KI 30 min	(max. 0,4 g/Tag)
	Tobramycin	5 mg/kg/Tag	in einer ED	KI 30 min	(max. 0,4 g/Tag)
	Netilmicin	7,5 mg/kg/Tag	in einer ED	KI 30 min	(max. 0,6 g/Tag)
	Amikacin (i. v.)	15 mg/kg/Tag	in einer ED	KI 30 min	(max. 1,5 g/Tag)
<i>Azalide</i>	Azithromycin (p. o.)	12,5 mg/kg/Tag (5 Tage) oder 20 mg/kg/Tag (3 Tage)			
<i>Carbapeneme</i>	Imipenem-Cilastatin	60 mg/kg/Tag	in 4 ED	KI 60 min	(max. 4,0 g/Tag)
	Meropenem (i. v.)	60–120 mg/kg/Tag	in 3 ED	KI (5–) 30 min	(max. 6,0 g/Tag)
<i>Cephalosporine</i>	Cefuroxim	150 mg/kg/Tag	in 3 ED	KI 30 min	(max. 6,0 g/Tag)
	Cefuroximaxetil (p. o.)	40 mg/kg/Tag	in 2 ED		
	Cefoxitin	150 mg/kg/Tag	in 3 ED	KI 30 min	(max. 8,0 g/Tag)
	Ceftazidim	150 mg/kg/Tag	in 3 ED	KI 30 min	(max. 6,0 g/Tag)
	Ceftriaxon	100 mg/kg/Tag	in 1 ED	KI 30 min	(max. 4,0 g/Tag)
	Cefixim (p. o.)	8 mg/kg/Tag	in 2 ED		
	Cefpodoximproxetil (p. o.)	12 mg/kg/Tag	in 2 ED		
	Cefepim (i. v.)	150 mg/kg/Tag	in 2 ED	KI 30 min	(max. 6,0 g/Tag)
<i>Fluorchinolone¹</i>	Ciprofloxacin (i. v.)	20 mg/kg/Tag	in 2 ED	KI 60 min	(max. 1,2 g/Tag)
	Ciprofloxacin (p. o.)	25–30 mg/kg/Tag	in 2 ED		(max. 2,25 g/Tag)
	Levofloxacin (i. v./p. o.) ¹	20 mg/kg/Tag (Erwachsene 2 × 500 mg oder 1 × 750 mg)	in 2 ED	KI 60 min	(max. 1,0 g/Tag)
	Moxifloxacin (p. o./i. v.) ¹	Jugendliche/Erwachsene 1 × 400 mg			
–	Fosfomycin (i. v.)	150 (–300) mg/kg/Tag (150 mg/kg/Tag = 2 mmol/kg Natrium/Tag; 1 g = 14,5 mmol Na ⁺)	in 3 ED	KI 60 min	(max. 20 g/Tag)
<i>Glykopeptide</i>	Vancomycin (i. v.)	40 mg (–60) mg/kg/Tag	in 2–3 ED	KI ≥ 60 min	(max. 3,0 g/Tag)
	Teicoplanin (i. v.)	10 mg/kg/Tag 2 × q12 h, dann 1 × tgl.		KI 30 min	(max. 0,8 g/Tag)
<i>Ketolide</i>	Telithromycin (> 12 Jahre) (p. o.)	(400–) 800 mg/Tag	in 1 ED		
<i>Lincosamine</i>	Clindamycin (i. v./p. o.)	40 mg/kg/Tag	in 3 ED	KI 30 min	(max. 1,8 g/Tag)
<i>Makrolide</i>	Ertyhromycinethylsuccinat (p. o.)	50 mg/kg/Tag	in 3 ED		
	Erythromycinestolat (p. o.)	40 mg/kg/Tag	in 2 ED		
	Clarithromycin (p. o./i. v.)	15 mg/kg/Tag	in 2 ED	i. v. (> 12 Jahre) KI ≥ 60 min	(max. 1 g/Tag)
<i>Monobactame</i>	Aztreonam (i. v.)	150 mg/kg/Tag	in 3 ED	KI 30 min	(max. 6,0 g/Tag)
<i>Oxazolidinone¹</i>	Linezolid (i. v./p. o.)	20 mg/kg/Tag	in 2 ED	KI 30 min	(max 1,2 g/Tag)
<i>Penicilline</i>	Benzyl-Penicillin G (i. v.)	200–500 000 IE/kg/Tag 1 000 IE Penicillin V = 0,6 mg; 1 g = 1,67 Mio IE	in 4 ED	KI 30 min	(max. 24 Mio IE)
	Penicillin V (p. o.)	100 000 IE/kg/Tag	in 3 ED		
	Ampicillin (i. v.)	200 mg/kg/Tag	in 3 ED	KI 30 min	(max. 15 g/Tag)
	Amoxicillin (p. o.)	60 (–90) mg/kg/Tag	in 2 ED		(max. 6,0 g/Tag)
	Flucloxacillin (i. v./p. o.)	100 mg/kg/Tag i. v./ 50 mg/kg/Tag p. o. (3 ED)			(max. 6,0 g/Tag)
	Piperacillin (i. v.)	240 mg/kg/Tag	in 3 ED	KI 30 min	(max. 12 g/Tag)
<i>Penicilline + Betalaktamase- Inhibitor</i>	Ampicillin-Sulbactam (i. v.)	150 mg/kg/Tag	in 3 ED	KI 30 min	(max. 12 g/Tag)
	Sultamicillin (p. o.)	60 mg/kg/Tag	in 2 ED		
	Amoxicillin-Clavulansäure (p. o.)	60 mg/kg/Tag	in 2 ED		
	Piperacillin-Tazobactam (i. v.) (> 12 J.)	wie Piperacillin (Erw. max. 4 × 4 g PIP / 0,5 g TAZ = „18 g“)			
<i>Streptogramine</i>	Quinupristin-Dalfopristin (i. v.)	22,5 mg/kg/Tag in 3 ED als zentralvenöse KI über 60 min			
<i>Tetrazykline</i>	Doxycyclin (p. o.) (>9 Jahre) (p. o.)	4 mg/kg (2 × q12 h), dann 2 mg/kg/Tag (7 Tage) Jugendl./Erw.: Tag 1 200 mg, dann ab Tag 2 100 mg/Tag (1 ED)			
	Metronidazol (p. o./i. v.)	30 mg/kg/Tag	in 3 ED	KI 30 min	(max. 4,5 g/Tag)

¹ keine Zulassung im Kindesalter

Alle Angaben über Dosis und Applikationsform müssen von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten in eigener Verantwortung sorgfältig überprüft und an Gegebenheiten des Patienten angepasst werden. Die Autoren übernehmen keine Gewähr oder Haftung.

Hinzu kommt, dass weniger die Konzentration im Serum, sondern die Konzentration am Ort der Infektion über den Ausgang derselben entscheidet. So erreicht Vancomycin nur 10–20% der Serumspiegel im alveolaren Sekret (ELF) der Lunge. Anders ist dies beim Linezolid, wo die Konzentration im ELF – vorbehaltlich der methodisch schwierigen Bestimmung aus der BAL [114] – um den Faktor 3 höher ist als im Serum [190, 192, 194]. Auch bei den Fluorchinolonen sind zeitweise die Konzentrationen in der pulmonalen Alveolarflüssigkeit höher als im Serum [103, 104, 207].

Eine Übersicht über die im Liquor cerebrospinalis maximal erreichten Anteile des Serumspiegels von Antibiotika findet sich bei Lutsar u. Mitarb. [223]. Zu bedenken ist auch die Proteinbindung von Antibiotika. So liegt die Ceftriaxon-Konzentration im Plasma nach einer Standarddosis weit über der MHK für sensible *S. aureus*. Ceftriaxon ist aber zu über 90% an Plasmaproteine gebunden, weshalb die $T > MHK$ gegenüber der Gesamtkonzentration für das freie Ceftriaxon auf 20–30% des Dosierungsintervalls verkürzt ist [85].

Bakterizide Wirkung, Inokulumeffekt

Die Empfehlung, in der Therapie von bakteriellen Infektionen bei neutropenischen Patienten ausschließlich bakterizid wirksame Antibiotika einzusetzen, ist nicht wissenschaftlich belegt. Bakterizidie ist keine klinische Eigenschaft, sondern beschreibt die Wirkung eines Antibiotikums unter definierten Testbedingungen in vitro [113]. In Abhängigkeit von der Konzentration des Antibiotikums, der Menge der abzutötenden Erreger (Inokulum) und der Spezies können bestimmte Antibiotika bakterizid oder bakteriostatisch wirken [262].

Einige Antibiotika (z. B. Penicilline, nicht jedoch die Aminoglykoside) [90] zeigen in vitro einen Inokulumeffekt, womit vereinfacht gesagt die abnehmende Wirksamkeit (verminderte Bakterizidie) bei hohen Erregerkonzentrationen gemeint ist [88]. Dies ist ein Argument für den hoch dosierten intravenösen Einsatz von Betalaktamen in den ersten 48–72 Stunden der Therapie, wenn hohe Erregerkonzentrationen am Ort der Infektion zu erwarten sind. Bei sehr hohen Keimzahlen (10^8 – 10^{10} CFU/g) in einem umschriebenen Infektionsherd handelt es sich meist um Populationen, deren einer Teil sich schnell vermehrt, deren anderer Teil jedoch einen reduzierten Stoffwechsel und verlängerte Generationszeiten aufweist [201]. Die Eradikation „ruhender“ Populationen erfordert höhere Antibiotika-Konzentrationen, eine längere Behandlungsdauer und die Kombination von Antibiotika mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen [86, 236]. Rasch bakterizid wirkende Antibiotika können zu einer massiven Freisetzung von bakteriellen Antigenen (Herxheimer-Reaktion) und Endotoxinen führen (protrahierte Kreislaufinsuffizienz bei der gramnegativen Sepsis, Entzündungskaskade bei Meningitis) [328]. Hingegen unterbrechen Antibiotika, die den Proteinstoffwechsel der Bakterien auf der Ebene der Ribosomen blockieren (z. B. Tetrazykline, Makrolide, Lincosamine, Ketolide) zusätzlich die Synthese von Exotoxinen (wichtig z. B. beim Toxic-Shock-Syndrom, bei der nekrotisierenden Fasziiitis und bei systemischen Infektionen durch Clostridien spp.) [306].

Synergieeffekte durch Kombinationstherapie, Deeskalationsstrategie

Die Kombination von Antibiotika mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus kann pharmakodynamisch und in Bezug auf die geringere Wahrscheinlichkeit der Selektion resistenter Stämme von Nutzen sein, kontrollierte Studien zum Nutzen einer Kombinationsbehandlung gibt es jedoch nur wenige [68, 69, 117]. Sie wird empfohlen

- bei der Endokarditis [69, 291] (IA)
- bei schwer kranken Patienten (Sepsis, Pneumonie) (IB) und
- bei gramnegativer Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. oder *Enterobacter* spp. (IA) [68, 69, 117, 178, 240].

Bei der Endokarditis bedingt die sequenzielle Behandlung mit Betalaktam- (Penicillin, Ampicillin) und Aminoglykosiden eine erhöhte Durchlässigkeit der Streptokokken-Zellwand für die intrazellulär wirksamen Aminoglykoside, gegen die Streptokokken in vitro meist resistent sind [90, 201]².

Klinisch etabliert ist die Kombination von Cefuroxim (oder Flucloroxacillin oder Glycopeptiden) mit Gentamicin (Netilmicin, Clindamycin, Fosfomycin, Rifampicin, Minocyclin) bei grampositiven Erregern und von Ceftazidim (Ceftriaxon, Cefepim, Piperacillin-Tazobactam) mit einem Aminoglykosid (oder Aztreonam oder einem Fluorchinolon) bei Infektionen durch gramnegative Erreger. Der zusätzliche Nutzen eines Aminoglykosids in Kombination mit einem Breitspektrum-Betalaktam ist kürzlich in einer Metaanalyse zur Therapie der febrilen Granulozytopenie kritisch hinterfragt worden [274]. Allerdings haben die meisten Studien mit Ausnahme der von del Favero et al. [101] ein für die Monotherapie geeignetes Medikament (Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Meropenem, Imipenem/Cilastatin) mit einem „älteren“ Betalaktam plus Aminoglykosid verglichen. Besonders wichtig für das Überleben des Patienten ist die angemessene und ausreichend breite Therapie bei schweren Infektionen durch *P. aeruginosa* [123, 141, 267, 268, 312, 340]. Ein maximal breites Therapieregime (z. B. Meropenem plus Amikacin plus Teicoplanin), das bei günstigem Verlauf nach 72 Stunden deeskaliert wird, sollte nur bei der empirischen Therapie von pädiatrisch-onkologischen Patienten mit schwersten Infektionen (septischer Schock, Sepsis mit Multiorganversagen) eingesetzt werden [158, 159]. Bei Patienten mit FUO oder klinisch stabiler Pneumonie, die nicht auf eine Beatmung zusteuert [257], ist ein so breiter primärer Behandlungsansatz nicht erforderlich.

Wichtige Antibiotika(klassen) für die pädiatrische Onkologie

Penicilline ohne und mit Betalaktamase-Inhibitoren

Auch bei pädiatrisch-onkologischen Patienten ist die Therapie der ersten Wahl für die durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A hervorgerufene Pharyngitis und Angina tonsillaris das Penicillin [33, 337]. Bei Infektionen durch Penicillin-resistente,

² Cave: pharmakologisch inaktivieren sich Aminoglykoside und einige Betalaktam-Antibiotika und sollten daher nicht gleichzeitig infundiert werden.

Oxacillin-sensible *S. aureus* (MSSA) sollten keine Glykopeptide, sondern Cefuroxim oder Flucloxacillin eingesetzt werden (letzteres p.o. nüchtern einnehmen). Aminopenicilline sollten bei pädiatrisch-onkologischen Patienten durch die fixe Kombination mit Sulbactam (intravenös als Ampicillin-Sulbactam, per os als Prodrug: Sultamicillin³) oder Clavulansäure (Betalaktamaseinhibitoren, BLI) geschützt werden [2, 3, 185]. Beide Präparate können p.o. in zwei Einzeldosen (Tab. 1) verabreicht werden [2]. Der Preis für den Zusatz des Betalaktamase-Inhibitors ist die Zunahme gastrointestinaler Nebenwirkungen (Diarrhö in bis zu 26%, vermehrter Nachweis von *Clostridium-difficile*-Toxin).

Die Diarrhö-Inzidenz scheint bei Gabe zu den Mahlzeiten geringer zu sein [185]. Bei den in Deutschland noch seltenen (<1%), hochgradig Penicillin-resistenten Pneumokokken (PRSP) [296–298] beruht der Resistenzmechanismus gegen Aminopenicilline nicht auf Betalaktamasen, sondern auf veränderten Penicillin-Bindungsproteinen (Details bei [27]). Amoxicillin/Clavulansäure kann eine akute, nach Absetzen reversible Hepatitis auslösen ($1 : 10^{4-5}$ Kurse), noch seltener auch ein akutes Leberversagen [356]. Auch Azalide, Makrolide, Tetrazykline und Fluorchinolone können hepatotoxisch sein. Da fast alle pädiatrisch-onkologischen Patienten im Rahmen ihrer Chemotherapie auch potenziell hepatotoxische Zytostatika erhalten, müssen die Leberenzyme und das Gesamtbilirubin bei einer Therapie mit diesen Substanzen überwacht werden [46].

Durch umfangreiche Erfahrungen in der klinischen Anwendung bewährt und durch kontrollierte Studien [4, 17, 75, 76, 119, 200, 229] bei pädiatrischen Patienten abgesichert, ist die Kombination von Piperacillin mit dem Betalaktamase-Inhibitor Tazobactam (Pip-Taz) [150, 279]. Insgesamt scheint nach Pip-Taz die Prävalenz von multiresistenten Bakterien, *Clostridium-difficile*-Infektionen und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) niedriger zu sein als nach Drittgenerations-Cephalosporinen [21, 42, 95, 120, 265, 379, 380]. Piperacillin-Tazobactam ist die Azylureidopenicillin-Betalaktamasehemmer-Kombination der Wahl bei pädiatrisch-onkologischen Patienten mit febriler Granulozytopenie (IA). Die aus Kostengründen mancherorts favorisierte freie Kombination von Piperacillin mit Sulbactam ist nicht durch kontrollierte Studien bei pädiatrisch-onkologischen Patienten abgesichert [150]. In der einzigen verfügbaren Studie wurden die Patienten nur aufgrund ihres Lebensalters (<12 Jahre) dem Piperacillin-Sulbactam zugeordnet, weil es für das Tazobactam noch keine Zulassung gab (heute: >24 Monate) [119]. Sulbactam ist ein Reservetherapeutikum mit intrinsischer Aktivität gegen *Acinetobacter* spp. [208, 209] und weder in vitro, noch in vivo, noch von Seiten der Pharmakokinetik äquivalent zum Tazobactam [150, 153]. In onkologischen Fachabteilungen sollte Sulbactam nicht zur empirischen Therapie verwendet werden (Kategorie III, keine kontrollierten Studien). Hochdosierte intravenöse Penicillingaben können die Patienten klinisch irritabel machen und die Krampfschwelle senken [3, 228]. Bei Penicillinallergie sind Kreuzallergien gegenüber Cephalosporinen mit 3–5% seltener als vielerorts angenommen, so dass ggf. unter enger klinischer Überwachung auf ein Cephalosporin umgestellt

werden kann [2]. Mit Pip-Taz behandelte Patienten können einen falsch-positiven *Platelia*® Aspergillus-Antigentest zeigen [5, 369].

Als unerwünschte Wirkung der Pip-Taz-Behandlung wurden bei Patienten mit zystischer Fibrose (Pip-Taz-Tagesdosis bis 400 mg/kg/Tag) Fieber und Zytopenien beschrieben [295]. Das Risiko einer Leukopenie unter Pip-Taz scheint mit der kumulativen Dosis zu korrelieren [277].

Cephalosporine

Bei onkologischen Patienten kommen Cephalosporine der Gruppe 2 und 3 und wahrscheinlich in Zukunft auch vermehrt der Gruppe 4 (Cefepim) zur Anwendung. Cefuroxim i.v. (in der Sequenztherapie p.o. gefolgt von Cefuroximaxetil) wird zur Therapie von Weichteilinfektionen durch sensible Erreger eingesetzt (gute Wirksamkeit gegen *S. aureus* und *Haemophilus influenzae*, keine Inaktivierung durch Penicillinasen). Beim Cefuroximaxetil [333] sollte die vom Hersteller empfohlene Dosis bei Immunsupprimierten auf mindestens 40 mg/kg/Tag erhöht werden (III). Cefuroximaxetil kann zu den Mahlzeiten eingenommen werden [333]. Unter den intravenös verabreichten Cephalosporinen der Gruppe 3, die wegen hoher Liquorspiegel auch zur Therapie von ZNS-Infektionen geeignet sind [223, 328], werden bei pädiatrisch-onkologischen Patienten vor allem Ceftazidim (Cephalosporin der Wahl bei Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*) [236] und Ceftriaxon (lange Halbwertszeit erlaubt Einmalgabe, meist in Kombination mit Amikacin, jedoch auch in Kombination keine optimale *Pseudomonas*-Wirksamkeit) [10, 280, 281] verordnet. Unter einer Monotherapie können Erregermutanten, die chromosomal kodierte Cephalosporinasen synthetisieren, aus einer heterogenen Bakterienpopulation selektioniert werden. Bei *Enterobacter* spp. ist dies bei bis zu 19% der Infektionen zu erwarten [68–70, 178]. Kürzlich wurde dieses Phänomen auch für einen *E. aerogenes*-Stamm unter einer Monotherapie mit Cefepim beschrieben [23]. Wahrscheinlich senkt eine Kombinationstherapie das relative Risiko, das auch unter Pip/Taz erhöht ist [331, 332].

Unter den Oralcephalosporinen entsprechen der Gruppe 3 in Hinsicht auf eine Sequenztherapie im Wirkungsspektrum z.B. das Cefixim [260, 326, 335] und das Cefpodoxim-Proxetil [294]. Neben der eingeschränkten Wirksamkeit im grampositiven Bereich (Staphylokokken) gilt, dass keines der oral applizierbaren Cephalosporine gegen *Pseudomonas* spp. wirksam ist [327]. Hingegen sind für Infektionen durch *Haemophilus influenzae* die Oralcephalosporine Cefpodoxim und Cefixim [326] wirksam und sicher (Betalaktamase-fest) [85, 87]. Cefepim, das als Cephalosporin der Gruppe 4 bezeichnet wird [324, 235, 236], ist ein im Wirkungsspektrum annähernd mit den Carbapenemen vergleichbares, im Kindesalter ab dem 3. Lebensmonat zugelassenes Reservepräparat, das auch gegen *Pseudomonas* spp. wirksam ist [7, 8, 18, 35, 40, 64, 72, 82, 181, 182, 197, 252, 303, 324]. Die Dauerinfusion von Cefepim bietet keinen Vorteil und ist aus Stabilitätsgründen problematisch [29, 162, 368].

Cefepim ist auch zur Therapie von ZNS-Infektionen geeignet. Im CSF von Patienten mit externen Liquordrainagen betragen die Cefepimspiegel 5–58% des simultanen Serumspiegels und die AUC 4–34% der AUC im Plasma [300]. Etwa 80% der Dosis wer-

³ Ampicillin- und Sulbactam-Doppelester, erhöhte Bioverfügbarkeit (80–85%) (Adam 2002).

den unverändert renal eliminiert [35, 324], was hohe Wirkspiegel bei Harnwegsinfektionen garantiert [18]. Wie bei allen i.v. applizierten Cephalosporinen ist eine Dosisanpassung bei hochgradiger Niereninsuffizienz unbedingt erforderlich, da sonst Krampfanfälle und Bewusstseinsseintrübung bis zum Koma vorkommen [65].

Der Zusammenhang zwischen bakterizider Wirkung von Beta-laktam-Antibiotika und der Dauer der Exposition >MHK [85, 236] hat – nachdem die Stabilität der Lösung über 24 Stunden bewiesen war [22, 284, 293, 368] – zu Studien im Bereich der Intensivmedizin und bei zystischer Fibrose geführt, in denen Cefazidim als kontinuierliche Infusion (DTI) verabreicht wurde [6, 26, 37, 54, 215, 226, 258, 293, 368]. Neben Studien bei erwachsenen onkologischen Patienten [93, 105] liegt auch eine Arbeit zur Pharmakokinetik der Cefazidim-DTI bei 15 Kindern und Jugendlichen mit febriler Granulozytopenie vor [94]. Nach einer Loading Dose von 65 mg/kg (über 5 min in 5% Glukose) erhielten die Patienten 200 mg/kg/Tag als DTI, d. h. keine gegenüber der Standarddosis reduzierte Menge. Die im steady state gemessenen Serumspiegel lagen um die 30 mg/L und damit zumindest im Serum im Zielbereich ($\geq 5 \times$ MHK). Die Patienten erhielten zusätzlich Amikacin (25 mg/kg/Tag [!]) als KI über 30 min) und Vancomycin (50 mg/kg/Tag, ebenfalls als DTI [!]), das klinische Ansprechen war kein primärer Endpunkt der Studie [94]. Insgesamt ist diese Form der Verabreichung trotz theoretischer Vorteile [6] bei pädiatrisch-onkologischen Patienten nicht ausreichend evaluiert, um allgemein empfohlen zu werden (III) [226].

Das „Problem mit den Cephalosporinen“

Für die Cephalosporine sprechen ihre erwiesene Wirksamkeit und ihr hervorragendes Sicherheitsprofil in der akuten Anwendung bei schwer kranken Patienten. Der nicht immer rationale „flächendeckende“ Einsatz von Cephalosporinen wird aber inzwischen für problematische Entwicklungen verantwortlich gemacht [95, 265]. Zum einen resultiert dies aus der fehlenden oder nur geringen Wirksamkeit gegen grampositive Isolate, v. a. Enterokokken, vergrünende Streptokokken, CoNS (+ MRSE) und bei den Cephalosporinen der Gruppe 3 auch *S. aureus* (+ MRSA) [315]. Hinzu kommt der Selektionsvorteil, den ihr Einsatz für *Clostridium difficile* (CLD) darstellt [128, 129].

Zum Teil ist der oft beschriebene Wandel im Erregerspektrum zugunsten grampositiver Spezies bei den nosokomialen Bakteriämien [389] durch die Wirkungslücken der Cephalosporine der Gruppe 3 bedingt. Dies scheint für das Cefepim nicht in gleichem Maße zu gelten [357]. Ähnliche Überlegungen gelten jedoch auch für die Fluorchinolone (FCH) [92, 372], in Bezug auf *C. difficile* in abnehmender Häufigkeit für Gatifloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin [128]. Gemeinsame Folge der beschriebenen Wirkungslücken war und ist der vermehrte Einsatz von Vancomycin, wodurch die Cephalosporine (die FCH) indirekt die Selektion von VRE begünstigten [254]. Der erhöhte Selektionsdruck hat außerdem eine Zunahme von Infektionen durch gramnegative Erreger zur Folge, die Betalaktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum gegen Cephalosporine der Gruppe 3 und gegen das Monobactam Aztreonam synthetisieren (ESBL-Bildner) [189, 217, 265–270, 273, 291, 292]. Im Agardiffusionstest wird die Fähigkeit zur ESBL-Bildung durch den Zusatz von Clavulansäure erkennbar: in Gegenwart des Betalaktamaseinhibitors vergrößert

sich der Hemmhof für Drittgenerations-Cephalosporine um mehr als 5 mm [140]. Die ESBL, von denen inzwischen über 150 beschrieben wurden, sind meist plasmidkodiert und können zwischen verschiedenen Stämmen und verschiedenen gramnegativen Spezies ausgetauscht werden. Dies unterstreicht ihr epidemisches Potential [189, 381]. Ausbrüche in Behandlungseinheiten mit hohem Selektionsdruck sind beschrieben und werden durch unzureichende Hygienestandards (Händedesinfektion) begünstigt. Das vermehrte Vorkommen von ESBL-Bildnern kann für Patienten und das Behandlungsteam (und den Kostenträger) erhebliche Konsequenzen haben [291, 292]. Nach Umstellung der empirischen Therapie auf ein Carbapenem wurde die Abnahme der Prävalenz ESBL-bildender *K. pneumoniae* durch eine Zunahme von Carbapenem-resistenten *Acinetobacter* spp. und *Pseudomonas* spp. erkaufte [216, 217, 291].

Die Planung und Durchführung einer angemessenen Antibiotikatherapie in der pädiatrischen Onkologie erfordert unmittelbar verfügbares, aktuelles Wissen (online abrufbar) über die Besiedlung der intensiv vorbehandelten Patienten und die Abteilungsepidemiologie resistenter Bakterienspezies [163, 232, 286, 342]. Beim Nachweis multiresistenter Erreger sollte eine offene Zusammenarbeit mit Mikrobiologen, Krankenhaushygienikern und pädiatrischen Infektiologen angestrebt werden [110, 234]. Ob der regelmäßige Wechsel des empirischen antibakteriellen Stufenschemas im Sinne einer Zyklisierung (z. B. alle 3–6 Monate) zur Modifikation des Selektionsdrucks einen Einfluss auf die Prävalenz resistenter Bakterienspezies hat, ist für onkologische Patienten nicht untersucht [42, 45, 166, 233].

Aminoglykoside

Die bakterizid wirksamen Aminoglykoside zeigen in Kombination mit Beta-laktam-Antibiotika einen synergistischen Effekt auf gramnegative Infektionserreger [90, 236, 312] und Staphylokokken [201]. Sie werden systemisch nur in Kombination mit anderen Antibiotika verordnet. Tobramycin weist die niedrigsten MHK-Werte für *P. aeruginosa* auf [66]. Amikacin wird seltener enzymatisch inaktiviert und ist daher auch gegen einen Teil der Gentamicin- und Tobramycin-resistenten Isolate wirksam, bei denen dieser Resistenzmechanismus eine Rolle spielt [166]. Aminoglykoside sind in ihrer antibakteriellen Wirksamkeit vom Spitzenspiegel und in ihrer Nephrotoxizität vom Talspiegel, der Therapiedauer und der Komedikation abhängig [255, 309, 310]. Die Aufnahme der Aminoglykoside in das lysosomale Kompartiment der renalen Tubuluszellen folgt einer Sättigungskinetik, so dass bei kurzen Spitzenexpositionen weniger aufgenommen wird als bei lang anhaltender Exposition. Bei Dehydratation ist die Nephrotoxizität der Aminoglykoside erhöht. Für die Ototoxizität sind diese Zusammenhänge nicht so gut belegt. Ototoxizität kann (v. a. beim Gentamicin) auch Vestibulotoxizität (Erbrechen, Schwindel) bedeuten [90, 130, 131]. Netilmicin scheint von allen Aminoglykosiden das am wenigsten toxische zu sein [196]. Einige gramnegative Erreger drosseln den aktiven Transport der Aminoglykoside durch die Zellwand nach der ersten Exposition, so dass die Empfindlichkeit bis zu 24 Stunden lang reduziert ist (adaptive Resistenz) [155]. Aminoglykoside werden vor diesem Hintergrund heute – außer in der Behandlung der Endokarditis lenta [14, 58, 106, 113, 157, 201] – in einer Einzeldosis pro Tag über 30 Minuten infundiert [38, 59, 77, 130, 131, 195].

Das bei pädiatrisch-onkologischen Patienten am intensivsten untersuchte Aminoglykosid ist Amikacin. Insgesamt sind etwa 500 pädiatrische Patienten mit FN dokumentiert, die mit Amikacin-Einmalgaben behandelt wurden [195]. Dabei lag die Inzidenz der Oto- und der Nephrotoxizität unter 1%. In einer Studie zur febrilen Neutropenie, in der Pip-Taz mit Gentamicin kombiniert wurde – wurde keine klinisch relevante Nephro- oder Ototoxizität beobachtet [119]. Einschränkend muss betont werden, dass prospektive und kontrollierte Studien zu oto- und nephrotoxischen Effekten der Antibiotikatherapie bei pädiatrisch-onkologischen Patienten mit wenigen, die Glykopeptide betreffenden Ausnahmen [339, 346, 383] nicht vorliegen. Die Verträglichkeit scheint bei Kindern besser zu sein als bei Erwachsenen [2, 90, 325]. Die Vorbehandlung und Komedikation pädiatrisch-onkologischer Patienten mit anderen nephrotoxischen Substanzen lässt es jedoch ratsam erscheinen, weniger nephro- und ototoxische Substanzen auszuwählen. Die obligate Kontrolle des Aminoglykosid-Talspiegels erfolgt vor der dritten, bei Patienten mit erhöhtem Kreatinin bereits vor der zweiten Gabe.

Bei schweren systemischen Infektionen kann zur Adjustierung der Dosis eine Kontrolle des Spiegels möglichst kurz (nicht „eine Stunde“) nach der Gabe erwogen werden. Mit der Einmalapplikation werden jedoch praktisch immer ausreichende Spitzenspiegel erreicht [131]. Aminoglykoside gelangen nur unzureichend in bronchiale Sekrete, weshalb sie bei der Pneumonie (und besonders bei Patienten mit CF) am oberen Dosislimit dosiert werden müssen [262]. Die Liquorgängigkeit ist minimal [196]. Bei saurem pH werden sie inaktiviert (z.B. abszedierende Infektionen, Empyeme). Bei Patienten mit ausgeprägter Vincristin-Neuropathie und Intensivpatienten (Beatmung) können die neuromuskulär blockierenden Wirkungen der Aminoglykoside von Nachteil sein.

Monobactame: Aztreonam

Aztreonam hat ein schmales Wirkspektrum ausschließlich im aeroben gramnegativen Bereich und stellt auch bei Patienten mit Penicillin oder Cephalosporinallergie⁴ – eine erwägenswerte Alternative zu den Aminoglykosiden dar. Es sollte immer in Kombination eingesetzt werden [2, 294].

Carbapeneme

Sowohl für Imipenem/Cilastatin [205] als auch Meropenem [118, 159] liegen kontrollierte Studien und Anwendungsbeobachtungen in der pädiatrischen Onkologie vor [41, 246]. Beide Carbapeneme sind Reservetherapeutika zur Therapie bei schwersten Infektionen, zur empirischen Therapie in Stufe III oder zur gezielten Therapie resistenter Erreger. Meropenem kommt im Kindesalter inzwischen häufiger als Imipenem/Cilastatin zum Einsatz [118, 287], weil es weniger nephrotoxisch ist (kein Cilastatin als nephroprotektiver, aber nicht antibakteriell wirksamer Kombinationspartner erforderlich), als langsamer i.v. Bolus oder als Kurzinfusion appliziert werden kann und bei ZNS-Beteiligung (Dosis erhöhen, siehe Tab.1) nicht die Krampfschwelle senkt [39, 41, 222, 246, 247]. Unter Imipenem/Cilastatin wurden besonders über einer Dosis von 60 mg/kg/Tag bei 3% der Kurse Krampfeignisse beobachtet [174]. Außerdem treten unter Imi-

penem/Cilastatin häufig Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen als unerwünschte Wirkung auf [283]. Für das Meropenem wird eine gesteigerte antibakterielle Wirksamkeit bei einer Verdopplung der Standarddosis und bei verlängerter Expositionsdauer beschrieben [232]. Daher wurde vorgeschlagen, Meropenem über 3 h zu infundieren, der Beleg einer besseren klinischen Wirksamkeit steht jedoch aus [96].

Eine wichtige Interaktion bei Patienten mit ZNS-Tumoren und sekundärem Krampfleiden ist die rasche und nachhaltige Senkung des Valproat-Spiegels durch einen Meropenem-induzierten beschleunigten hepatischen Metabolismus [100].

Glykopeptide

Die bakterizide Wirkung der Glykopeptide Vancomycin (Vanco) und Teicoplanin (Teico) auf grampositive Bakterien [85, 236, 294] korreliert mit der der Exposition über MHK (Ziel: prothierierte Phase mit Serumkonzentration $\geq 10 \times$ MHK), gemessen an der AUC > MHK (AUC/MHK-Ratio > 125) [59, 169, 214]. Der Spitzenspiegel ist nicht entscheidend und muss daher nicht bestimmt werden [57]. Graninger u. Mitarb. [135] empfehlen bei schweren Infektionen durch Staphylokokken, insbesondere bei der septischen zentralvenösen Thrombophlebitis und Endokarditis (oft katheterassoziiert) hohe Talspiegel von 20–30 mg/l für Teico und von 10–20 mg/l für Vanco. Sie berichten von einem Patienten, bei dem eine destruierende MRSA-Endokarditis mit 20 mg Teico pro kg/Tag erfolgreich konservativ behandelt wurde. Harding et al. kommen zu ähnlichen Schlussfolgerungen für die Therapie der schweren S.-aureus-Sepsis [148]. Oto- (Kontrollparameter: Audiometrie) und nephrotoxische (Kontrollparameter: Kreatinin im Serum, Kreatininclearance, Cystatin C) Effekte müssen bei diesen Patienten ausgeschlossen werden. Glykopeptide wirken ausschließlich gegen grampositive Bakterien, inklusive: Methicillin-resistente S. epidermidis (MRSE), Methicillin-resistente S. aureus (MRSA) [344], Enterokokken (nicht Vancomycin-resistente), Penicillin-resistente S. viridans und Penicillin-resistente Pneumokokken (PRSP), Listerien, das bei katheterassoziierten Infektionen beschriebene Corynebacterium jeikeium [370, 389], Corynebacterium urealyticum [239, 311], B. cereus [71, 151, 350] und andere Anaerobier wie Propionibakterien und Clostridium difficile. Die Abtötungskinetik verläuft bei Glykopeptiden im Vergleich zu Penicillin verlangsamt, was in einem protrahierteren Verlauf der MRSA-Sepsis resultieren kann [56]. S.-haemolyticus-Isolate zeigen mitunter eine reduzierte Teico-Sensibilität (MHK > 4 mg/L) oder sind Teico-resistent (MHK > 16 mg/L) [25, 99, 149, 256]. Dies unterstreicht die Bedeutung der MHK-Bestimmung bei katheterassoziierten CoNS-Infektionen. Bei primärem Einsatz von Teico statt Vanco fanden wir in den letzten 10 Jahren keine Zunahme der Inzidenz von katheterassoziierten Infektionen durch resistente Isolate. Einige Zentren verwenden primär Teico statt Vanco, weil es nicht oto- und nephrotoxisch ist [97, 98, 339, 346, 383], bei normaler Nierenfunktion keine Spiegelkontrollen erfordert [148, 149] und auch bei kurzer Infusionsdauer kein Histamin-induziertes „red man“-Syndrom auslöst [285, 317].

Außerdem kann es einmal täglich und bei günstigem Verlauf ambulant appliziert werden. Bei CVAD-assoziierten Infektionen sollte die Infusionsdauer auf 4–6 h verlängert werden, um eine ausreichende intraluminale Expositionsdauer zu gewährleisten [211].

⁴ Ausnahme: Allergie gegen Ceftazidim

Alternativ kann zusätzlich zur systemischen Anwendung ein Antibiotika-Heparin-Block zum Einsatz kommen⁵. Die unbereinigten Tagestherapiekosten des Vancos liegen aktuell um den Faktor 5 geringer als die des Teicos. Nach einer aktuellen Studie von Vazquez et al. nivellieren jedoch die oben genannten Vorteile die höheren Apothekenkosten [364]. Bei ZNS-Infektion mit Teicoplanin-sensiblen Erregern (z. B. Shuntinfektionen) ist zusätzlich zur systemischen Gabe eine intraventrikuläre Applikation möglich (z. B. über eine externe Drainage mit 15–20 mg jeden 2. Tag über 10 Tage) [89, 221, 365].

Mit Ausnahme der Akutbehandlung der schweren Sepsis⁶ und von Katheter-assoziierten Weichteilinfektionen sollten Glykopeptide bei zuvor empirisch mit Piperacillin-Tazobactam oder einem Carbapenem behandelten Patienten nur gezielt eingesetzt werden (IA). Dieses Vorgehen wird durch zwei prospektiv kontrollierte randomisierte klinische Studien unterstützt [75, 108]. Auch das Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters ist allein kein Grund für eine empirische Therapie mit Glykopeptiden [28]. Wegen des hohen Anteils von akut lebensbedrohlichen Infektionen (Sepsis, Pneumonie, ARDS) durch vergrünende Streptokokken sind Patienten mit AML, pneumonischen Infiltraten, Fieber und Mukositis auch ohne Blutdruckprobleme eine Ausnahme von dieser Regel und sollten empirisch Teico oder Vanco erhalten [30, 301, 360]. Bei steriler Blutkultur sollte bereits nach 72 Stunden ein Absetzen des Glykopeptids erwogen werden (IB). Andernfalls kommt es zu nicht indizierten, mitunter wochenlangen Therapiezyklen und einem unnötig erhöhten Selektionsvorteil für VRE [31, 36, 102, 156].

Fosfomycin

Fosfomycin ist chemisch nicht mit anderen Antibiotika vergleichbar und vorwiegend gegen grampositive (Staphylokokken, nicht MRSA, nicht *E. faecium*), jedoch auch gegen gramnegative Bakterien (z. B. *E. coli*, *Serratia*, *Proteus*, nicht *Pseudomonas*) wirksam [82, 294]. Mit gewissen Einschränkungen (schmaleres Spektrum, hohes Risiko der Resistenzentwicklung bei Monotherapie) stellt es eine Alternative zum Teicoplanin in der empirischen Therapie der FN dar. Vorteile sind die gute Gewebepenetration (auch ZNS) [168, 282, 338] und die fehlende Kreuzresistenz. Die In-vitro-Testung ist aufwendig und zeigt eine relativ schlechte Korrelation zur klinischen Wirksamkeit [83, 336].

Gastrointestinale Nebenwirkungen stehen im Vordergrund. Mit einer Tagestherapiedosis von 150 mg/kg werden ca. 2 mmol/kg Natrium zugeführt.

Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)

Da bei Jungtieren von Beagles (Hunden) unter einer hoch dosierten Behandlung mit Ciprofloxacin bei starker Belastung Gelenkknorpelschäden beobachtet wurden, gibt es bis heute keine generelle Zulassung für Fluorchinolone (FCH) in der Pädiatrie. Unter FCH wurden bei Kindern und Jugendlichen reversible Arthralgien, jedoch keine Gelenkschäden beobachtet [2, 325, 327]. Bei Patienten, die Steroide einnehmen, kann es zu einer Tendino-

pathie der Achillessehne (im schlimmsten Fall mit Ruptur) kommen [183]. FCH, namentlich das Ciprofloxacin, sind in der Pädiatrie bislang nur zur oralen Behandlung bei mit *Pseudomonas* spp. infizierten Mukoviszidose-Patienten im Alter über 5 Jahre zugelassen. Die FCH sind die einzigen Antibiotika mit klinisch relevanter Wirksamkeit gegen *Pseudomonas* spp., die p.o. verabreicht werden können. FCH hemmen intrazellulär die Topoisomerase II und IV (auch als DNA-Gyrase bezeichnet, „Gyrasehemmer“) bakterieller Infektionserreger und sind besonders wirksam gegen Enterobakterien (auch Salmonellen, Shigellen, Klebsiellen), bakterielle Erreger von Atemwegsinfektionen (inklusive der atypischen), nicht jedoch gegen Anaerobier, Streptokokken der Viridansgruppe [16], Enterokokken und *S. maltophilia*. Auch VRE, MRSE und MRSA sind meist FCH-resistent. Verschiedene Arbeitsgruppen haben Ciprofloxacin seit Mitte der 90er-Jahre bei pädiatrischen Patienten mit FN eingesetzt [16, 121, 249–251, 260, 261]. In der aktuellen SPOG 2003 FN/Umbrella Network_2004.3-Studie zur oralen ambulanten Therapie von pädiatrisch-onkologischen Patienten mit FN und niedrigem Komplikationsrisiko wird Ciprofloxacin mit Amoxicillin kombiniert [9–12].

Die gute Wirksamkeit insbesondere von Moxifloxacin [180], Levofloxacin [115, 160] und dem inzwischen in Europa vom Markt genommenen Gatifloxacin⁷ gegen die Erreger von Atemwegsinfektionen [219] und der akuten Otitis media (inklusive Penicillin-resistente Pneumokokken) haben eine kontrovers geführte Diskussion um den breiteren Einsatz von FCH bei Kindern und Jugendlichen ausgelöst [126, 127, 230, 321, 322]. Eine Evidenzbasierte Differenzialtherapie mit Chinolonen kann sich zur Zeit im Kindesalter aufgrund fehlender Studien nur auf Ciprofloxacin und das besser bioverfügbare Levofloxacin [67] stützen. Bei Jugendlichen können gegebenenfalls die Erwachsenenendosierungen von Moxifloxacin verwendet werden [180].

Bei Osteomyelitiden und Cholangitiden, die durch FCH-sensible gramnegative Erreger (*E. coli*, *Salmonella* spp.) hervorgerufen werden, sind Fluorchinolone eine Alternative in der ambulanten Phase der Sequenzialtherapie (initial immer i.v.-Behandlung). Ciprofloxacin soll nicht mit Milchprodukten, aluminium- oder magnesiumhaltigen Antazida oder Sucralfat zusammen eingenommen werden (reduzierte Absorption) [263]. Patienten unter FCH können durch einen Chelateffekt erniedrigte Magnesiumspiegel aufweisen. Neurotoxische Effekte (bis zum Krampfanfall) sind beschrieben und wahrscheinlicher, wenn nichtsteroidale Antiphlogistika parallel verabreicht werden. Der Einsatz von FCH erhöht den Selektionsdruck auf MRSA [371, 372], *S. viridans* [225] und FCH-resistente *P. aeruginosa* [270, 271]. Subinhibitorische Konzentrationen von FCH führen zu einer gesteigerten Bildung von Fibronectin-bindenden extrazellulären Glykoproteinen bei MRSA und begünstigen so die Anheftung des Erregers an Fremdmaterialien [34]. Der primäre Einsatz oraler Reserveantibiotika muss im Einzelfall wegen der deutlich niedrigeren Wirkspiegel und dem Problem der Compliance bei pädiatrisch-onkologischen Patienten sorgfältig abgewogen werden. Jugendliche Patienten und manche Eltern könnten beim nächsten Infekt

⁵ Einzelheiten siehe Artikel von Beutel et al. in diesem Band

⁶ Flüssigkeitssubstitution von ≥ 40 ml/kg in der ersten Stunde oder Katecholamintherapie nötig.

⁷ In Kombination mit oralen Antidiabetika wurden Hypoglykämien beobachtet.

zum oralen Antibiotikum greifen, ohne sich bei den behandelnden Onkologen vorzustellen [12, 250].

Makrolide, Azalide, Ketolide, Lincosamine

Makrolide (hier Erythromycinethylsuccinat und -estolat, Clarithromycin) werden als „nur“ bakteriostatische Antibiotika angesehen, sind jedoch in klinisch erreichbaren Konzentrationen bakterizid gegen sensible *S. pyogenes* und gegen Pneumokokken [86]. Hingegen ist die Wirksamkeit gegen *Haemophilus influenzae* nicht ausreichend (höhere MHK). Die orale Bioverfügbarkeit von Clarithromycin ist mit 55% etwas höher, insbesondere bei Einnahme zu den Mahlzeiten [391]. In der pädiatrischen Onkologie werden Makrolide vor allem gegen atypische Pneumonien und gegen fieberhafte Bronchitiden eingesetzt [139, 140]. Erythromycin und Clarithromycin erhöhen u. a. den Spiegel von Theophyllin, Ciclosporin und Benzodiazepinen (Midazolam, Carbamazepin), die Kombination mit Terfenadin und Astemizol kann kardiotoxische Effekte auslösen [140, 391]. Abbauprodukte des mit 3×2 mg/kg/Tag niedrig dosierten Erythromycins wirken über Motilinrezeptoren prokinetisch im oberen Gastrointestinaltrakt. Daher kann Erythromycin in der Therapie der Vincristin-induzierten Magenentleerungsstörung von Nutzen sein [227] und persönliche Mitteilung Dr. S. Buderus, 04/2004]. Die beschleunigte Magenentleerung und die Elimination des Digoxin-metabolisierenden Bakteriums *Eubacterium lentum* bedingen die erhöhte Bioverfügbarkeit von Digoxin unter einer Erythromycintherapie [264].

Das Azalid Azithromycin zeigt bei verstärkter Säurestabilität eine Bioverfügbarkeit von 37%, eine höhere Wirksamkeit gegenüber *H. influenzae* (MHK 0,5–2 mg/L) und eine besonders intensive intrazelluläre Anreicherung auch in Granulozyten und (Alveolar-) Makrophagen [351, 391]. Einige Arbeitsgruppen schlagen hoch dosierte Kurzzeittherapien (Tab. 1) mit Azithromycin zur Therapie der akuten Otitis media und bei Atemwegsinfektionen vor [132]. In der pädiatrischen Onkologie muss dieses Vorgehen noch evaluiert werden. Bei Patienten mit ausgeprägter Neutropenie entfällt wahrscheinlich der „trojan horse“-Effekt, da keine Abwehrzellen als Vehikel zum Entzündungsherd zur Verfügung stehen. Die extrem lange Halbwertszeit mit wochenlang nachweisbaren subinhibitorischen Konzentrationen erhöht nach Azithromycin-Gabe das Risiko der Besiedlung mit Makrolid-resistenten Pneumokokken [175, 245]. Ein praktischer Vorteil gegenüber Makroliden ist die fehlende Interaktion des Azithromycins mit anderen, über das Cytochrom P450 3A metabolisierten Pharmaka [316]. Es kann somit auch zur Therapie der Ciclosporin-induzierten Gingivahyperplasie nach Transplantation eingesetzt werden [74].

Das Ketolid Telithromycin ist chemisch vom Erythromycin abgeleitet, gehört daher auch zu den Makrolid-Lincosamin-Streptomycin_B-Antibiotika (MLS_B), unterscheidet sich jedoch im Wirkmechanismus von den Makroliden. Es bindet an zwei verschiedene Stellen des bakteriellen Ribosoms und dies mit einer 8–10-fach höheren Affinität als Erythromycin [20]. Telithromycin ist neben atypischen bakteriellen Pneumonieerregern [142–146] und *H. influenzae* auch wirksam gegen Makrolid- und Clindamycin-sensible *S. aureus*-Stämme sowie gegen Erythromycin-, Penicillin-, Clindamycin- und Cefotaxim-resistente Pneumokokken [385].

Das Lincosamin Clindamycin ist eine besonders gegen Staphylokokken und gegen bestimmte Anaerobier wirksame Substanz mit guter Gewebepenetration (Ausnahme: Liquor). Vergleichsweise hohe Konzentrationen (40–50% des Serumspiegels) werden im Knochen erreicht [236]. Clindamycin reduziert bei *S. aureus* zudem die Ausbildung einer extrazellulären Biofilmmatrix und interferiert mit Fibronectin, das für die Anbindung des Erregers an Fremdkörper essenziell ist [262]. Klassische Indikationen für Clindamycin sind Weichteilinfektionen, die Osteomyelitis und bestimmte (Aspirations-)Pneumonien, bei denen grampositive Anaerobier eine Rolle spielen. Wahrscheinlich ist es bei Toxin-vermittelten Erkrankungen als Kombinationspartner für Betaaktame von Vorteil, weil es durch Hemmung der Proteinbiosynthese die Exotoxinbildung blockiert [306]. Clindamycin wird hepatisch eliminiert, weshalb die Dosis bei Leberinsuffizienz und Cholestase angepasst werden muss.

Streptogramine: Quinupristin-Dalfopristin

Quinupristin-Dalfopristin (QD) ist eine ausschließlich parenteral verfügbare Kombination aus zwei synergistisch wirksamen Streptograminen. Durch die Blockierung der Proteinbiosynthese auf der Ebene der Ribosomen wirkt QD gegen grampositive Bakterien (inklusive MRSA und MRSE) bakterizid [125, 137, 138]. Loeffler et al. analysierten retrospektiv den Verlauf von 131 Infektionen (80% Vancomycin-resistente *E. faecium*) bei 125 pädiatrischen Patienten im Emergency-Use-Programm [220]. Klinisch erfolgreich waren 69% der Behandlungen, mikrobiologisch erfolgreich (Erregereradikation) 78%. An unerwünschten Wirkungen wurden bei Erwachsenen vor allem Myalgien und Arthralgien in 36–50% beobachtet [176, 289] und zwar besonders bei Patienten mit erhöhten Leberwerten und bei Patienten, die Mycophenolat oder Ciclosporin zur Immunsuppression erhielten [62]. Bei Kindern sind diese Nebenwirkungen auch nach Lebertransplantation selten [176, 367]. Wegen der hohen Phlebitisrate bei peripherenvenöser Applikation ist zur Therapie mit QD ein zentraler Venenkatheter erforderlich. Inzwischen sind auch QD-resistente VRE-Isolate beschrieben [375]. Oft handelt sich dabei um erm-positive Mutanten, an deren strukturell modifizierten Ribosomen Makrolide, Lincosamine und Streptogramine nicht binden können [218].

Oxazolidinone: Linezolid

Linezolid aus der neuen Klasse der Oxazolidinone hemmt die ribosomale Proteinbiosynthese grampositiver Erreger [278]. Es kann sowohl i. v. als auch p. o. verabreicht werden (Bioverfügbarkeit nahe 100%) [19, 184]. Linezolid ist gegen Vancomycin-resistente *E. faecium* und gegen Vancomycin-resistente *E. faecalis* bakterio-statisch wirksam. Gegen Streptokokken (inklusive Pneumokokken) wirkt es in vitro bakterizid [262]. Bei Linezolid ist die antimikrobielle Wirksamkeit oberhalb der MHK nicht konzentrationsabhängig, sondern korreliert am besten mit der AUC > MHK. [1, 85, 169–172]. Es gibt Hinweise für eine bakterizide Wirkung auf *S. aureus*, wenn die Konzentration kontinuierlich oberhalb der MHK gehalten wird [85]. Bei Standarddosierung liegt bei Erwachsenen für Erreger mit einer MHK < 4 mg/L die AUC für 50–80% der Expositionsdauer über der MHK. Nach den bislang vorliegenden Daten scheint die Linezolid-Clearance bei Kindern unter 12 Jahren beschleunigt zu sein [169], so dass eine Dosis von $2 (-3) \times 10$ mg/kg KG pro Tag empfohlen wird [179]. Die Möglichkeit der oralen Gabe von Linezolid (Tabletten, Granulat)

in zwei bis drei Einzeldosen pro Tag eröffnet die Option einer ambulanten Fortsetzung der initial i.v. applizierten Therapie [218]. Linezolid ist das einzige gegen MRSA und Vancomycin-resistente Enterokokken wirksame Antibiotikum, das per os verabreicht werden kann [172, 237, 278].

Linezolid wird in der alveolaren Flüssigkeit angereichert, was für seinen Einsatz bei Pneumonien durch (Methicillin-resistente) grampositive Erreger spricht [190, 191, 193, 194]. Einzelfallberichte sprechen für eine Wirksamkeit von Linezolid bei *E. faecium*-Meningitis [287]. Auch gegen *Nocardia* spp. und bestimmte atypische Mykobakterien ist Linezolid wirksam [248, 304]. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in pädiatrischen Studien sind Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Kopfschmerzen [170–172, 224]. Hämatotoxische Nebenwirkungen (Anämie, Thrombopenie) sind offensichtlich bei Kindern seltener als bei Erwachsenen [238]. Linezolid hemmt die Monoaminoxidase und interagiert daher möglicherweise mit adrenergen und serotonergen Substanzen [224]. Eine klinisch bedeutsame unerwünschte Wirkung des Linezolid, deren Bedeutung für die Pädiatrie noch nicht abschließend beurteilt werden kann, ist die seltene (bis zum 12. April 2005 jedoch bereits 10 Publikationen) periphere Neuropathie bei prolongierter Anwendung (> 28 Tage), die sich in Einzelfällen auch als Neuropathie des Nervus opticus manifestiert [43, 81, 122, 202, 203, 235, 299, 390]. Neben regelmäßiger neurologischer Untersuchung ist ein augenärztliches Monitoring daher unter Linezolid unbedingt zu empfehlen. Im Unterschied zu den hämatologischen unerwünschten Wirkungen, die wahrscheinlich durch die Gabe von Vitamin B6 aufgehoben werden können, ist diese Intervention bei der Linezolid-induzierten Neuropathie unwirksam [349].

Tetrazykline: Doxycyclin

Tetrazykline sind Alternativpräparate zur Behandlung von Infektionen durch in vitro sensible bakterielle Erreger (auch intrazelluläre, auch Borrelien, Rickettsien, *Bartonella henselae*, *Burkholderia* spp. und *B. anthracis*) bei Kindern im Alter über 9 Jahre [49, 302]. Doxycyclin ist wegen seiner besseren Bioverfügbarkeit und langen Halbwertszeit (18–22 h) das Präparat der Wahl. Es stellt eine Alternative in der Behandlung ambulant erworbener Atemwegsinfektionen durch Pneumokokken, *H. influenzae* und *Moraxella catarrhalis* dar, zu der es allerdings bei Kindern und Jugendlichen keine kontrollierten klinischen Studien gibt [91, 167].

Rifampicin

Rifampicin (RIF) ist ein potenzieller Kombinationspartner bei schweren Infektionen mit grampositiven Erregern [124, 244, 345], insbesondere wenn eine lange per os verabreichte Therapie erforderlich ist. Eine Monotherapie mit RIF führt rasch zur Resistenzentwicklung. RIF ist einer der potentesten Induktoren hepatischer Zytochrom-P450-Enzymsysteme, so dass vor Beginn einer Therapie sorgfältig auf mögliche, potenziell lebensbedrohliche Interaktionen geachtet werden muss [294].

Therapie ausgewählter Infektionen

Infektionen durch Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA)

Von erheblicher Bedeutung für den Erfolg der Therapie von MRSA-Infektionen sind die chirurgische Sanierung aller erreich-

baren Infektionsherde und die rasche Entfernung infizierter Fremdmaterialien. MRSA sind resistent gegen alle Betalaktam-Antibiotika. „Arbeitspferde“ gegen MRSA sind daher die Glykopeptide [184, 253]. Die Entdeckung von zwei Vanco-resistenten *S. aureus*-Isolaten (VRSA) im Jahre 2002 [53, 376] und eines dritten Isolates im April 2004 [84] hat auch bei MRSA-Infektionen das Augenmerk auf mögliche Alternativen gelenkt. Die bislang isolierten VRSA exprimieren neben dem *mecA*-Gen (MRSA) auch das *VanA*-Gen der Vancomycin-resistenten Enterokokken [53]. Eine inzwischen gut abgesicherte Alternative ist Linezolid [112, 170, 194, 278, 384], außerdem stehen noch Quinupristin-Dalfopristin [1, 125] und das (noch nicht zugelassene) Lipopeptid Daptomycin [1, 56, 60] als i.v. Präparate zur Verfügung.

Kaplan et al. [170–172] analysierten den Einsatz von Linezolid bei MRSA-Infektionen in verschiedenen pädiatrischen Phase-III-Studien. Von 15 Patienten mit Weichteilinfektion wurden 92% klinisch und mikrobiologisch geheilt. Bei 20 pädiatrischen Patienten, die wegen einer MRSA-Pneumonie stationär behandelt wurden, führte Linezolid bei 94% zur klinischen Heilung und bei 88% zur mikrobiologischen Eradikation. Besonders bei MRSA-Pneumonie ist Linezolid wirksamer als Vanco [194]. Andere Antibiotika wie Clindamycin, Fosfomycin, Cotrimoxazol, Rifampicin oder Moxifloxacin sollten erst nach Vorliegen eines AntibioGRAMMs zum Einsatz kommen. Die Inhalation von Vanco führt nach den vorliegenden Einzelfallberichten nicht zur Elimination von *S. aureus* aus den Atemwegen [344].

Infektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)

Bezüglich der chirurgischen Sanierung von Infektionsherden, der Entfernung von „Devices“ und der krankenhaushygienischen Eindämmung [254, 343] gelten ähnliche Überlegungen wie bei MRSA. Harnwegsinfektionen durch VRE können nach AntibioGRAMM mit Nitrofurantoin oder Fosfomycin behandelt werden [176]. Fluorchinolone, wie z.B. das Levofloxacin, sind selten eine Alternative (nur bei in vitro nachgewiesener Wirksamkeit). Da nur etwa 20% des Quinupristin-Dalfopristin (QD) renal eliminiert werden, ist es bei Harnwegsinfektionen durch VR-E. *faecium* nicht Mittel der Wahl. Beim Linezolid sind 35% renale Elimination als unveränderte Substanz etwas günstiger [352].

Harnwegskatheter sollten entfernt oder gewechselt werden. Gray et al. berichten über 8 Kinder (17 Monate bis 15 Jahre) mit Infektion durch VR-E. *faecium* Bakteriämie, zwei Peritonitiden), von denen 7 mit Quinupristin-Dalfopristin (QD) erfolgreich behandelt wurden. Ein Patient verstarb an einem Rezidiv der Infektion nach Absetzen des QD [137, 138]. Von 19 pädiatrischen Patienten nach Lebertransplantation mit Infektion durch Vancomycin-resistente *E. faecium* wurden 74% durch QD geheilt [367]. Raad et al. behandelten 56 erwachsene onkologische Patienten mit häufig katheter-assoziiertes Infektion durch VR-E.-*faecium* mit QD plus Minocyclin [289], und waren in 68% erfolgreich. VRE mit VanB-Phänotyp sind in vitro Teicoplanin-sensibel. Trotzdem sollten diese Patienten kein Teicoplanin erhalten, weil die VRE im Verlauf ebenfalls Teicoplanin-resistent werden können [177]. Die gastrointestinale Besiedlung mit VRE kann durch die orale Behandlung mit Ramoplanin, einem nicht resorbierbaren Glykolipopeptid, über die Phase der Neutropenie und Mukositis hinweg supprimiert werden [111, 242, 358, 382].

Bisher ist Ramoplanin nur in den U.S.A. in experimentellen Protokollen für erwachsene Patienten verfügbar.

Infektionen durch α -hämolyisierende Streptokokken der Viridans Gruppe

Für die Therapie der durch α -hämolyisierende (vergrünende) Streptokokken verursachten Bakteriämie, Sepsis und Pneumonie ist die Abteilungsepidemiologie (der Anteil der Penicillin- und Ceftazidim-resistenten Isolate) entscheidend, weil Patienten ggf. einen Überlebensvorteil haben, wenn sie frühzeitig mit einem Glykopeptid behandelt werden [47, 48]. Ansonsten ist Ceftazidim plus Gentamicin (oder Fosfomycin oder Clindamycin) sicher ausreichend [360].

Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*

Piperacillin-Tazobactam [123] oder Ceftazidim in Kombination mit Tobramycin (oder Aztreonam oder Ciprofloxacin) sind 1. Wahl bei *Pseudomonas*-Infektionen bei immunsupprimierten Patienten [50, 52, 374]. Zusätzlich zur supportiven Therapie der Sepsis (siehe die Beiträge von Bindl und Nicolai in diesem Band) müssen tief reichende Ecthymata chirurgisch saniert und infizierte Katheter entfernt werden. Meropenem und ggf. Cefepim [8] plus Amikacin (oder Aztreonam oder Ciprofloxacin) sind Optionen bei Ceftazidim-Tobramycin-resistenten *P. aeruginosa*- oder *B. cepacia*-Isolaten [73, 78, 217, 275, 276].

Vor dem Hintergrund kontrollierter Studien zum inhalativen Einsatz von Tobramycin bei Patienten mit zystischer Fibrose wird der Einsatz von inhalativem Tobramycin (hochkonzentriertes, konservierungsmittelfreies Präparat, 2 \times 300 mg) bei schweren Pneumonien (auch Beatmungspneumonien) durch Tobramycin-sensible *Pseudomonas* spp. mit Spiegelkontrollen im Serum empfohlen (IB) [66, 187]. *S. maltophilia* ist resistent gegen Carbapeneme. Infektionen durch *S. maltophilia* sind bei neutropenischen Patienten vom klinischen Schweregrad vergleichbar mit *P. aeruginosa*-Infektionen. Bei Ceftazidim-Amikacin-resistenten Stämmen werden Pip-Taz und Cotrimoxazol als zusätzliche Behandlungsoptionen genannt [241, 319, 320].

Therapie von Infektionen durch ESBL-bildende Bakterien

Cephalosporine der Gruppe 3 sollten gegen ESBL-Bildner nicht eingesetzt werden, auch wenn einzelne Substanzen in vitro wirksam sind [189, 267, 270, 273, 353, 381]. Mittel der ersten Wahl sind Carbapeneme, bei Harnwegsinfektionen und nachgewiesener Sensibilität auch Fluorchinolone. Cefepim ist keine ernst zu nehmende Alternative, da die meisten ESBL-Isolate auch Cefepim-resistent sind [51, 267]. Piperacillin-Tazobactam (Pip-Taz) zeigt zwar oft in vitro eine gute Wirksamkeit (insbesondere gegen ESBL-bildende *Klebsiella pneumoniae*), es wird jedoch nicht empfohlen, da bei ESBL-Bildnern eine ausreichende klinische Wirksamkeit nicht gesichert ist. Eine empirisch begonnene, klinisch und mikrobiologisch erfolgreiche Therapie mit Pip-Taz kann fortgesetzt werden. Die in vitro gut wirksamen Cephamycine [189] werden durch Cefoxitin vertreten, das jedoch nur in der perioperativen Prophylaxe und in der Therapie von Anaerobier-Infektionen Verwendung findet (zu schmales Wirkungsspektrum). Paterson et al. begrenzten einen ESBL-Ausbruch unter anderem durch die orale Verabreichung von Norfloxacin (400 mg alle 12 h für 5 Tage) an ESBL-Carrier [272]. Colistin

ist eine in der intravenösen Anwendung recht toxische Reservoption und zwar systemisch bei Bakteriämie [79, 173, 213, 214, 231], inhalativ bei Pneumonie [141, 154, 213, 308, 334] und intraventrikulär bei Meningitis [363].

Therapie von Infektionen durch *Acinetobacter* spp.

Neben den positiven Erfahrungen mit Carbapenemen [361] wird vor allem über eine gute klinische Wirksamkeit von Ampicillin-Sulbactam berichtet [208–210, 347, 362]. Wie bei anderen multiresistenten gramnegativen Erregern wurde auch bei *A. baumannii*-Bakteriämien und Meningitiden (nicht bei Pneumonie) in Einzelfällen intravenöses Colistin mit Erfolg eingesetzt [164, 165].

Infektionen durch *Alcaligenes (Achromobacter) xylosoxidans*

A. xylosoxidans ist ein nicht fermentativer gramnegativer Feuchtkeim, der katheter-assoziierte Bakteriämien und Pneumonien bei Immunsupprimierten und bei Patienten mit Vorerkrankungen der Lunge verursachen kann [152, 188, 355]. Piperacillin-Tazobactam in Kombination mit Aztreonam oder Tobramycin (letzteres ggf. auch zusätzlich inhalativ) sind meist wirksam, weitere Optionen sind Carbapeneme und Fluorchinolone. Auch Colistin-Inhalationen können (insbesondere bei CF-Patienten und Tobramycin-resistentem Erreger) von Nutzen sein [334].

Therapie ausgewählter, klinisch dokumentierter Infektionen

Pneumonie

Bei schweren Pneumonien werden Kombinationstherapien empfohlen: Piperacillin/Tazobactam + ein Aminoglykosid (oder ein Fluorchinolon); Cefepim oder Ceftazidim + ein Aminoglykosid (oder Fluorchinolon) [257] oder Meropenem⁸. Der empirische Einsatz von Teico oder Vanco wird hier nicht empfohlen (Evidenzgrad III für die Pädiatrie). Ausnahme sind Patienten mit AML, pneumonischen Infiltraten, Fieber und Mukositis [206]. Die zusätzliche Gabe eines Makrolids oder von Azithromycin ist bei Verdacht auf atypische Pneumonie und im Schulkindalter zu empfehlen, solange der Patient nicht bereits ein Chinolon erhält [143–145]. Atemwegsinfektionen durch Mykoplasmen [307], *Chlamydia pneumoniae* [142] und *Legionella pneumophila* [109, 186, 305, 359] werden mit Clarithromycin (auch als Infusionslösung verfügbar) oder Azithromycin, in besonders schweren Fällen zusätzlich mit Ciprofloxacin behandelt. Auch Telithromycin (keine pädiatrischen Daten) und Doxycyclin stellen (> 12 bzw. > 9 Jahre) eine Option dar. Clarithromycin kann bei schwerkranken Patienten auch als Suspension über eine Sonde gegeben werden [116], blockiert jedoch leicht die Sonde. Clarithromycin und Erythromycin sind auch als i.v. Präparationen verfügbar [325].

Typhlitis, intraabdominelle Infektionen

Intraabdominelle Infektionen, häufig im Bereich des ileozökalen Übergangs bei chemotherapieinduzierten Mukositis, erfordern eine breite Therapie, die auch gegen grampositive Kokken (Streptokokken der Viridansgruppe, Enterokokken) und gegen

⁸ Über die Diagnostik und Therapie einer ggf. vorhandenen Pilzinfektion informiert der Beitrag von A. Groll.

Anaerobier wirksam ist [348]. Infrage kommen bei Immunsupprimierten Pip-Taz plus Metronidazol oder Clindamycin [3, 4, 229] und Carbapeneme [44, 287], in besonders schweren Fällen in Kombination mit einem Glykopeptid. Eine Enterokolitis durch *Clostridium difficile* sollte ausgeschlossen werden.

Therapie von *Clostridium difficile*-assoziierten Erkrankungen

Die *Clostridium difficile*(CD)-assoziierte Diarrhö und die CD-assoziierte Enterokolitis sind meist nosokomial erworbene Komplikationen (10–15% aller nosokomialen Infektionen) [129, 341, 377]. Die klinische und sonographische Abgrenzung von einer neutropenischen Enterokolitis ist schwierig [133, 134], der endoskopische Nachweis von Pseudomembranen beim thrombozytopenischen und neutropenischen Patienten zu riskant [329]. Wichtig ist die Kontaktisolierung der symptomatischen, toxinpositiven Patienten [147, 378]. Die Therapie der symptomatischen Patienten erfolgt mit Metronidazol (30 mg/kg/Tag in drei ED – bis zu 3 × 500 mg – p. o. oder i. v.), in schweren Fällen zusätzlich mit Vancomycin (40 mg/kg/Tag in 4 ED bis zu 4 × 125 mg, ausschließlich p. o., ggf. auch lokal über Instillationen) [377]. Der primäre Einsatz von Vancomycin zur „Dekontamination“ von Ausscheidern wird wegen der fehlenden Wirksamkeit und dem Risiko der VRE-Selektion nicht empfohlen [129, 343]. Probiotika sollten bei Patienten mit hochgradiger Immunsuppression nur zurückhaltend eingesetzt werden. Fungämien durch *Saccharomyces boulardii* [32, 63, 212] und Bakteriämien durch *Lactobacillus* spp. [55, 61, 80, 161, 198, 318, 323, 386] sind wiederholt beschrieben worden.

Therapie anogenitaler Infektionen

Bei pädiatrisch-onkologischen Kindern ist die perianale Region unter Einbeziehung der inguinalen, glutäalen oder Oberschenkelregionen (Ulzerationen, Cellulitis, Abszesse) Infektionsfokus und Eintrittspforte für gramnegative Darmkeime und *P. aeruginosa* [15, 204]. Anogenitale Infektionen können auch durch *S. pyogenes*, *S. aureus* [24, 243] oder Enterokokken bedingt sein. Eine Erregerisolierung ist daher unbedingt anzustreben. Piperacillin-Tazobactam plus Amikacin sind i. d. R. die Antibiotika der Wahl. Ceftazidim ist wegen der Enterokokkenlücke zumindest als Monotherapie ungeeignet.

Therapiedauer

Wegen des Risikos von Rezidiven und septischen Komplikationen sollte bei pädiatrisch-onkologischen Patienten die antibakterielle Behandlung bei nachgewiesener bakterieller Infektion das klinische Ansprechen um mindestens 7 Tage überdauern (IB). Die Therapiedauer sollte bei komplizierten Infektionen (Pneumonie, Weichteilinfektion, Pyelonephritis) und bei Patienten mit hochgradiger Granulozytopenie mindestens 10 Tage, bei Nachweis von *S. aureus* mindestens 21 Tage [288, 290] betragen. Bei Osteomyelitis erfolgt die intravenöse Behandlung über mindestens 21 Tage, und länger, wenn eine weitere Chemotherapie mit erneuter Granulozytopenie geplant ist. Die Granulozytenzahl, CRP und BSG können in dieser Population nur bedingt als Verlaufparameter dienen. Bei infizierter Thrombose und bei Endokarditis beträgt die stationäre Therapiedauer 4–6 Wochen [201], wobei zumindest in den ersten zwei Wochen eine syner-

gistische Kombination bakterizider Antibiotika zur Anwendung kommen sollte. Nicht nur die Verabreichung der Chemotherapie und die Stammzelltransplantation, sondern auch das supportive Management infektiöser Komplikationen sollte in pädiatrisch-onkologischen Behandlungszentren konzentriert werden.

Literatur

- Abbanat D, Macielag M, Bush K. Novel antibacterial agents for the treatment of serious Gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 379–399
- Adam D. Antibiotika im Kindesalter. 1. Aufl. Futuramed Verlag, München 2001
- Adam D. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations in empiric management of pediatric infections. *J Internat Med Res* 2002; 30: 10A–19A
- Adam D, Linglöf T, Floret D et al. Piperacillin/Tazobactam versus Cefotaxime plus metronidazole for the treatment of severe intraabdominal infection in hospitalized pediatric patients. *Curr Ther Res* 2001; 62: 488–502
- Adam O, Auperin A, Wilquin F et al. Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive *Aspergillus galactomannan* antigen test results for patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 917–920
- Alou L, Aguilar L, Sevillano D et al. Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*? An in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 209–213
- Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and piperacillin-tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum beta-lactamases: report from the ARREST program. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1643–1646
- Ambrose PG, Owens Jr RC, Garvey MJ et al. Pharmacodynamic considerations in the treatment of moderate to severe pseudomonal infections with cefepime. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 445–453
- Ammann RA. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2004; 100: 1547–1548
- Ammann RA, Hirt A, Luthy AR et al. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 436–443
- Ammann RA, Hirt A, Luthy AR et al. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 61–67
- Ammann RA, Simon A, de Bont ES. Low risk episodes of fever and neutropenia in pediatric oncology: Is outpatient oral antibiotic therapy the new gold standard of care? *Pediatr Blood Cancer* 2005; 3: 244–247
- Andes D, Anon J, Jacobs MR et al. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med* 2004; 24: 477–502
- Ang JY, Lua JL, Turner DR et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis in a premature infant successfully treated with linezolid. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1101–1103
- Angel C, Patrick C, Lobe TE et al. Management of anorectal/perineal infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in children with malignant diseases. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 487–492
- Aquino VM, Herrera L, Sandler ES et al. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 1710–1714
- Arguedas A, Sifuentes-Osornio J, Loaiza C et al. An open, multicenter clinical trial of piperacillin/tazobactam in the treatment of pediatric patients with intra-abdominal infections. *J Chemother* 1996; 8: 130–136
- Arrieta AC, Bradley JS. Empiric use of cefepime in the treatment of serious urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 350–355

- ¹⁹ Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E et al. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1373 – 1375
- ²⁰ Balfour JA, Figgitt DP. Telithromycin. *Drugs* 2001; 61: 815 – 829
- ²¹ Bantar C, Vesco E, Heft C et al. Replacement of broad-spectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam: impact on sustained high rates of bacterial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 392 – 395
- ²² Baririan N, Chanteux H, Viaene E et al. Stability and compatibility study of cefepime in comparison with ceftazidime for potential administration by continuous infusion under conditions pertinent to ambulatory treatment of cystic fibrosis patients and to administration in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 651 – 658
- ²³ Barnaud G, Benzerara Y, Gravisse J et al. Selection during cefepime treatment of a new cephalosporinase variant with extended-spectrum resistance to cefepime in an *Enterobacter aerogenes* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1040 – 1042
- ²⁴ Barzilai A, Choen HA. Isolation of group A streptococci from children with perianal cellulitis and from their siblings. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 358 – 360
- ²⁵ Bassetti D, Cruciani M. Teicoplanin therapy in children: a review. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 72: 35 – 37
- ²⁶ Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 691 – 695
- ²⁷ Benninger MS. Amoxicillin/clavulanate potassium extended release tablets: a new antimicrobial for the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1839 – 1846
- ²⁸ Berger C, Kindli K, Niggli FK et al. Withholding initial vancomycin in febrile neutropenia despite implanted catheters. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 422 – 423
- ²⁹ Bernard E, Breilh D, Bru JP et al. Is there a rationale for the continuous infusion of cefepime? A multidisciplinary approach. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 339 – 348
- ³⁰ Berner R, Sauter S, Duffner U et al. [Bacteremic episodes in pediatric oncologic patients, especially caused by the *Streptococcus viridans* group]. *Klin Padiatr* 1998; 210: 256 – 260
- ³¹ Bertin M, Muller A, Bertrand X et al. Relationship between glycopeptide use and decreased susceptibility to teicoplanin in isolates of coagulase-negative staphylococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 375 – 379
- ³² Bischoff S, Manns M. Probiotika, Präbiotika und Synbiotika – Stellenwert in Klinik und Praxis. *Dt Arztebl* 2005; 102: A 752 – A 759
- ³³ Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney Jr JM et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2002; 35: 113 – 125
- ³⁴ Bisognano C, Vaudaux P, Rohner P et al. Induction of fibronectin-binding proteins and increased adhesion of quinolone-resistant *Staphylococcus aureus* by subinhibitory levels of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1428 – 1437
- ³⁵ Blumer JL, Reed MD, Knupp C. Review of the pharmacokinetics of cefepime in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 337 – 342
- ³⁶ Bolon MK, Arnold AD, Feldman HA et al. Evaluating vancomycin use at a pediatric hospital: new approaches and insights. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 47 – 55
- ³⁷ Boselli E, Breilh D, Rimmele T et al. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004; 30: 989 – 991
- ³⁸ Bouffet E, Fuhrmann C, Frappaz D et al. Once daily antibiotic regimen in paediatric oncology. *Arch Dis Child* 1994; 70: 484 – 487
- ³⁹ Bradley JS. Meropenem: a new, extremely broad spectrum beta-lactam antibiotic for serious infections in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 263 – 268
- ⁴⁰ Bradley JS, Arrieta A. Empiric use of cefepime in the treatment of lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 343 – 349
- ⁴¹ Bradley JS, Garau J, Lode H et al. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 93 – 100
- ⁴² Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC et al. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 261 – 266
- ⁴³ Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL et al. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 528 – 531
- ⁴⁴ Brismar B, Malmberg AS, Tunevall G et al. Piperacillin-tazobactam versus imipenem-cilastatin for treatment of intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2766 – 2773
- ⁴⁵ Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 6 – 9
- ⁴⁶ Brown SJ, Desmond PV. Hepatotoxicity of antimicrobial agents. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 157 – 167
- ⁴⁷ Bruckner L, Gigliotti F. Alpha-hemolytic streptococcal infections among immunocompromised hosts: increasing incidence, severity and antibiotic resistance. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 343 – 345
- ⁴⁸ Bruckner LB, Korones DN, Karnauchow T et al. High incidence of penicillin resistance among alpha-hemolytic streptococci isolated from the blood of children with cancer. *J Pediatr* 2002; 140: 20 – 26
- ⁴⁹ Buck M. Doxycycline for pediatric infections. *Pediatric Pharmacotherapy* 2003; 9 (10): 1 – 3
- ⁵⁰ Burgess DS. Use of pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimize antimicrobial treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl 2): S99 – S104
- ⁵¹ Burgess DS, Hall 2nd RG. In vitro killing of parenteral beta-lactams against standard and high inocula of extended-spectrum beta-lactamase and non-ESBL producing *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49: 41 – 46
- ⁵² Burgess DS, Nathisuwan S. Cefepime, piperacillin/tazobactam, gentamicin, ciprofloxacin, and levofloxacin alone and in combination against *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 35 – 41
- ⁵³ Bush K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the clinic: not quite armageddon. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1056 – 1057
- ⁵⁴ Byl B, Baran D, Jacobs F et al. Serum pharmacokinetics and sputum penetration of amikacin 30 mg/kg once daily and of ceftazidime 200 mg/kg/day as a continuous infusion in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 325 – 327
- ⁵⁵ Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT et al. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 31 – 40
- ⁵⁶ Cantoni L, Glauser MP, Bille J. Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin, and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2348 – 2353
- ⁵⁷ Cantu TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 533 – 543
- ⁵⁸ Capitano B, Quintiliani R, Nightingale CH et al. Antibacterials for the prophylaxis and treatment of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Drugs* 2001; 3: 703 – 718
- ⁵⁹ Carapetis JR, Jaquiere AL, Buttery JP et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 240 – 246
- ⁶⁰ Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 994 – 1000
- ⁶¹ Carretto E, Barbarini D, Marzani FC et al. Catheter-related bacteremia due to *Lactobacillus rhamnosus* in a single-lung transplant recipient. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 780 – 782
- ⁶² Carver PL, Whang E, VandenBussche HL et al. Risk factors for arthralgias or myalgias associated with quinupristin-dalfopristin therapy. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 159 – 164
- ⁶³ Cassone M, Serra P, Mondello F et al. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *boulardii* fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5340 – 5343
- ⁶⁴ Chastagner P, Plouvier E, Eyer D et al. Efficacy of cefepime and amikacin in the empiric treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 306 – 308

- ⁶⁵ Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J et al. Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 2002; 28: 214–217
- ⁶⁶ Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of Pseudomonas aeruginosa infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2003; 63: 2501–2520
- ⁶⁷ Chien S, Wells TG, Blumer JL et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 153–160
- ⁶⁸ Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115: 585–590
- ⁶⁹ Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 7–12
- ⁷⁰ Chow JW, Yu VL, Shlaes DM. Epidemiologic perspectives on Enterobacter for the infection control professional. *Am J Infect Control* 1994; 22: 195–201
- ⁷¹ Christenson JC, Byington C, Korgenski EK et al. Bacillus cereus infections among oncology patients at a children's hospital. *Am J Infect Control* 1999; 27: 543–546
- ⁷² Chuang YY, Hung IJ, Yang CP et al. Cefepime versus ceftazidime as empiric monotherapy for fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 203–209
- ⁷³ Ciofu O, Jensen T, Pressler T et al. Meropenem in cystic fibrosis patients infected with resistant Pseudomonas aeruginosa or Burkholderia cepacia and with hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2: 91–98
- ⁷⁴ Citterio F, Di Pinto A, Borzi MT et al. Azithromycin treatment of gingival hyperplasia in kidney transplant recipients is effective and safe. *Transplant Proc* 2001; 33: 2134–2135
- ⁷⁵ Cometta A, Kern WV, De Bock R et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 382–389
- ⁷⁶ Cometta A, Zinner S, de Bock R et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 445–452
- ⁷⁷ Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2004; 114: e111–e118
- ⁷⁸ Conway SP, Brownlee KG, Denton M et al. Antibiotic treatment of multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis. *Am J Respir Med* 2003; 2: 321–332
- ⁷⁹ Conway SP, Pond MN, Watson A et al. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52: 987–993
- ⁸⁰ Cooper CD, Vincent A, Greene JN et al. Lactobacillus bacteremia in febrile neutropenic patients in a cancer hospital. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1247–1248
- ⁸¹ Corallo CE, Paull AE. Linezolid-induced neuropathy. *Med J Aust* 2002; 177: 332
- ⁸² Corapcioglu F, Sarper N. Cefepime versus ceftazidime + amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia in children with cancer: a prospective randomized trial of the treatment efficacy and cost. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 59–70
- ⁸³ Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG et al. Fosfomycin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 512–516
- ⁸⁴ Cosgrove SE, Carroll KC, Perl TM. Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 539–545
- ⁸⁵ Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 479–501
- ⁸⁶ Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1–10
- ⁸⁷ Craig WA. Pharmacokinetics of antibiotics with special emphasis on cephalosporins. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6 (Suppl 3): 46–49
- ⁸⁸ Craig WA, Bhavnani SM, Ambrose PG. The inoculum effect: fact or artifact? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50: 229–230
- ⁸⁹ Cruciani M, Navarra A, Di Perri G et al. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 285–289
- ⁹⁰ Cunha BA. Aminoglycosides: current role in antimicrobial therapy. *Pharmacotherapy* 1988; 8: 334–350
- ⁹¹ Cunha BA. Doxycycline for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 870
- ⁹² Cunha BA. Strategies to control antibiotic resistance. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 250–258
- ⁹³ Daenen S, Erjavec Z, Uges DR et al. Continuous infusion of ceftazidime in febrile neutropenic patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 188–192
- ⁹⁴ Dalle JH, Gnansounou M, Husson MO et al. Continuous infusion of ceftazidime in the empiric treatment of febrile neutropenic children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 714–716
- ⁹⁵ Dancer SJ. The problem with cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 463–478
- ⁹⁶ Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA et al. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 988–991
- ⁹⁷ Davies JM. A review of the use of teicoplanin in haematological malignancy. *Eur J Haematol Suppl* 1998; 62: 2–5
- ⁹⁸ Davies JM. A survey of the use of teicoplanin in patients with haematological malignancies and solid tumours. *Infection* 1998; 26: 389–395
- ⁹⁹ de Lalla F, Tramarin A. A risk-benefit assessment of teicoplanin in the treatment of infections. *Drug Saf* 1995; 13: 317–328
- ¹⁰⁰ De Turck BJ, Diltoer MW, Cornelis PJ et al. Lowering of plasma valproic acid concentrations during concomitant therapy with meropenem and amikacin. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 563–564
- ¹⁰¹ Del Favero A, Menichetti F, Martino P et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1295–1301
- ¹⁰² Drori-Zeides T, Raveh D, Schlesinger Y et al. Practical guidelines for vancomycin usage, with prospective drug-utilization evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 45–47
- ¹⁰³ Drusano G, Labro MT, Cars O et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4 (Suppl 2): S27–S41
- ¹⁰⁴ Drusano GL, Preston SL, Fowler C et al. Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 2004; 189: 1590–1597
- ¹⁰⁵ Egerer G, Goldschmidt H, Salwender H et al. Efficacy of continuous infusion of ceftazidime for patients with neutropenic fever after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15: 119–123
- ¹⁰⁶ Elliott TS, Foweraker J, Gould FK et al. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 971–981
- ¹⁰⁷ Elsner HA, Sobottka I, Feucht HH et al. Nosocomial outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium at a German university pediatric hospital. *Int J Hyg Environ Health* 2000; 203: 147–152
- ¹⁰⁸ Erjavec Z, de Vries-Hospers HG, Laseur M et al. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 843–849
- ¹⁰⁹ Ewig S, Tuschy P, Fatkenheuer G. [Diagnosis and treatment of legionella pneumonia]. *Pneumologie* 2002; 56: 695–703
- ¹¹⁰ Farr BM, Salgado CD, Karchmer TB et al. Can antibiotic-resistant nosocomial infections be controlled? *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 38–45
- ¹¹¹ Farver DK, Hedge DD, Lee SC. Ramoplanin: A Lipoglycopeptide Antibiotic (May). *Ann Pharmacother* 2005; 39 (5): 863–868
- ¹¹² Ferrin M, Zuckerman JB, Meagher A et al. Successful treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus pulmonary infection with linezolid in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 221–223
- ¹¹³ Finberg RW, Moellering RC, Tally FP et al. The importance of bactericidal drugs: future directions in infectious disease. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1314–1320

- ¹¹⁴ Fish DN. Bronchoscopic sampling of drug concentrations: penetration to tissue is the issue. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1263–1265
- ¹¹⁵ Fish DN. Levofloxacin: update and perspectives on one of the original "respiratory quinolones". *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003; 1: 371–387
- ¹¹⁶ Fish DN, Abraham E. Pharmacokinetics of a clarithromycin suspension administered via nasogastric tube to seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1277–1280
- ¹¹⁷ Fish DN, Piscitelli SC, Danziger LH. Development of resistance during antimicrobial therapy: a review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 279–291
- ¹¹⁸ Fleischhack G, Hartmann C, Simon A et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 841–853
- ¹¹⁹ Fleischhack G, Schmidt-Niemann M, Wulff B et al. Piperacillin, beta-lactam inhibitor plus gentamicin as empirical therapy of a sequential regimen in febrile neutropenia of pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9: 372–379
- ¹²⁰ Flidel-Rimon O, Friedman S, Gradstein S et al. Reduction in multi-resistant nosocomial infections in neonates following substitution of ceftazidime with piperacillin/tazobactam in empiric antibiotic therapy. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1205–1207
- ¹²¹ Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 140–145
- ¹²² Frippiat F, Derue G. Causal relationship between neuropathy and prolonged linezolid use. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 439
- ¹²³ Garau J, Gomez L. *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 135–143
- ¹²⁴ Garske LA, Kidd TJ, Gan R et al. Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect* 2004; 56: 208–214
- ¹²⁵ Geiss H. Wirkungsweise und mikrobiologisches Spektrum von Quinupristin-Dalfopristin. *Chemother J* 2000; 9: 18–23
- ¹²⁶ Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F et al. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 537–546
- ¹²⁷ Gendrel D, Moulin F. Fluoroquinolones in paediatrics. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 365–377
- ¹²⁸ Gerding DN. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and *Clostridium difficile*-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 646–648
- ¹²⁹ Gerding DN, Johnson S, Peterson LR et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 459–477
- ¹³⁰ Gilbert DN. Meta-analyses are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 816–819
- ¹³¹ Gilbert DN. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 399–405
- ¹³² Gordon EM, Blumer JL. Rationale for single and high dose treatment regimens with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S102–S107
- ¹³³ Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C et al. *Clostridium difficile* infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 786–791
- ¹³⁴ Gorschluter M, Marklein G, Hofling K et al. Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Haematol* 2002; 117: 351–358
- ¹³⁵ Graninger W, Assadian O, Lagler H et al. The role of glycopeptides in the treatment of intravascular catheter-related infections. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 310–315
- ¹³⁶ Graubner U. Infektionen bei pädiatrisch onkologischen Patienten. In: Scholz H, Belohradsky BH, Heininger U, Kreth W, Roos R (Hrsg). *Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 4. Aufl. Futuramed Verlag, München 2003
- ¹³⁷ Gray JW, Darbyshire PJ, Beath SV et al. Experience with quinupristin/dalfopristin in treating infections with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 234–238
- ¹³⁸ Gray JW, George RH. Experience of vancomycin-resistant enterococci in a children's hospital. *J Hosp Infect* 2000; 45: 11–18
- ¹³⁹ Guay D. Short-course antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Drugs* 2003; 63: 2169–2184
- ¹⁴⁰ Guay DR. Macrolide antibiotics in paediatric infectious diseases. *Drugs* 1996; 51: 515–536
- ¹⁴¹ Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 328–330
- ¹⁴² Hammerschlag MR. Advances in the management of *Chlamydia pneumoniae* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003; 1: 493–503
- ¹⁴³ Hammerschlag MR. Atypical pneumonias in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1995; 10: 1–39
- ¹⁴⁴ Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 181–186
- ¹⁴⁵ Hammerschlag MR. Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae* in children: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 384–390
- ¹⁴⁶ Hammerschlag MR, Roblin PM, Bebear CM. Activity of telithromycin, a new ketolide antibacterial, against atypical and intracellular respiratory tract pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (Suppl T1): 25–31
- ¹⁴⁷ Hanna H, Raad I, Gonzalez V et al. Control of nosocomial *Clostridium difficile* transmission in bone marrow transplant patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 226–228
- ¹⁴⁸ Harding I, MacGowan AP, White LO et al. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 835–841
- ¹⁴⁹ Harding I, Sorgel F. Comparative pharmacokinetics of teicoplanin and vancomycin. *J Chemother* 2000; 12 (Suppl 5): 15–20
- ¹⁵⁰ Heizmann W, Derendorf H. Piperacillin/Tazobactam und Piperacillin/Sulbactam – Kriterien zur Abgrenzung der Kombinationen. *Krankenhauspharmazie* 2005; 26: 79–86
- ¹⁵¹ Henrickson KJ, Shenep JL, Flynn PM et al. Primary cutaneous bacillus cereus infection in neutropenic children. *Lancet* 1989; 1: 601–603
- ¹⁵² Hernandez JA, Martino R, Pericas R et al. *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 1998; 83: 284–285
- ¹⁵³ Higgins PG, Wisplinghoff H, Stefanik D et al. In vitro activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1586–1592
- ¹⁵⁴ Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658–664
- ¹⁵⁵ Hof H, Lode H. Einmaldosierung von Aminoglycosiden? *Dt Med Wochenschr* 1995; 120: 935–937
- ¹⁵⁶ Hopkins HA, Sinkowitz-Cochran RL, Rudin BA et al. Vancomycin use in pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 48–50
- ¹⁵⁷ Horstkotte D, Follath F, Gutschik E et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 267–276
- ¹⁵⁸ Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730–751
- ¹⁵⁹ Hung KC, Chiu HH, Tseng YC et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 254–259
- ¹⁶⁰ Hurst M, Lamb HM, Scott LJ et al. Levofloxacin: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2002; 62: 2127–2167
- ¹⁶¹ Husni RN, Gordon SM, Washington JA et al. *Lactobacillus* bacteremia and endocarditis: review of 45 cases. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1048–1055
- ¹⁶² Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Ingviya N. Continuous infusion versus intermittent administration of cefepime in patients with Gram-negative bacilli bacteraemia. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 1693–1696
- ¹⁶³ Jarvis WR. Controlling healthcare-associated infections: the role of infection control and antimicrobial use practices. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15: 30–40

- 164 Jimenez-Mejias ME, Becerril B, Marquez-Rivas FJ et al. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with intravenous colistin sulfomethate sodium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 970–971
- 165 Jimenez-Mejias ME, Pachon J, Becerril B et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 932–935
- 166 John Jr JF. Antibiotic cycling: is it ready for prime time? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 9–11
- 167 Johnson JR. Doxycycline for treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 632–633
- 168 Joukhadar C, Klein N, Ditttrich P et al. Target site penetration of fosfomycin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1247–1252
- 169 Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S153–S157
- 170 Kaplan SL, Afghani B, Lopez P et al. Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S178–S185
- 171 Kaplan SL, Deville JG, Yogev R et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 677–686
- 172 Kaplan SL, Patterson L, Edwards KM et al. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 488–494
- 173 Karabinis A, Paramythiotou E, Mylona-Petropoulou D et al. Colistin for *Klebsiella pneumoniae*-associated sepsis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e7–e9
- 174 Karadeniz C, Oguz A, Canter B et al. Incidence of seizures in pediatric cancer patients treated with imipenem/cilastatin. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 585–590
- 175 Kastner U, Guggenbichler JP. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection* 2001; 29: 251–256
- 176 Kauffman CA. Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl 3): iii 23–iii 30
- 177 Kawalec M, Gniadkowski M, Kedzierska J et al. Selection of a teicoplanin-resistant *Enterococcus faecium* mutant during an outbreak caused by vancomycin-resistant enterococci with the vanB phenotype. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4274–4282
- 178 Kaye KS, Cosgrove S, Harris A et al. Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among *Enterobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2628–2630
- 179 Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Blumer JL et al. Single dose pharmacokinetics of linezolid in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1178–1184
- 180 Keating GM, Scott LJ. Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2004; 64: 2347–2377
- 181 Kebudi R, Gorgun O, Ayan I et al. Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 434–441
- 182 Kessler RE. Cefepime microbiologic profile and update. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 331–336
- 183 Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1404–1410
- 184 Khare M, Keady D. Antimicrobial therapy of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 165–177
- 185 Klein JO. Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: past, present and future. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S139–S148
- 186 Klein NC, Cunha BA. Treatment of legionnaires' disease. *Semin Respir Infect* 1998; 13: 140–146
- 187 Klepser ME. Role of nebulized antibiotics for the treatment of respiratory infections. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 109–112
- 188 Knippschild M, Schmid EN, Uppenkamp M et al. Infection by *Alcaligenes xylosoxidans* subsp. *xylosoxidans* in neutropenic patients. *Oncology* 1996; 53: 258–262
- 189 Kola A, Gastmeier P. [Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-induced antibiotics resistance in gram-negative agents: what should be watched in intensive care medicine?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38: 573–576
- 190 Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs* 2003; 63: 2157–2168
- 191 Kollef MH. An empirical approach to the treatment of multidrug-resistant ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1119–1121
- 192 Kollef MH. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections. *Am J Med* 2003; 115: 582–584
- 193 Kollef MH. Treatment of ventilator-associated pneumonia: get it right from the start. *Crit Care Med* 2003; 31: 969–970
- 194 Kollef MH, Rello J, Cammarata SK et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004; 30: 388–394
- 195 Kraus DM, Pai MP, Rodvold KA. Efficacy and tolerability of extended-interval aminoglycoside administration in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis* 2002; 4: 469–484
- 196 Kumana CR, Yuen KY. Parenteral aminoglycoside therapy. Selection, administration and monitoring. *Drugs* 1994; 47: 902–913
- 197 Kutluk T, Kurne O, Akyuz C et al. Cefepime vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 284–286
- 198 Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR et al. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115: 178–181
- 199 Landman D, Quale JM, Mayorga D et al. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1515–1520
- 200 Le Guyader N, Auvrignon A, Vu-Thien H et al. Piperacillin-tazobactam and netilmicin as a safe and efficacious empirical treatment of febrile neutropenic children. *Support Care Cancer* 2004; 12: 720–724
- 201 Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 615–621
- 202 Lee E, Burger S, Shah J et al. Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1389–1391
- 203 Legout L, Senneville E, Gomel JJ et al. Linezolid-induced neuropathy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 767–768
- 204 Lehnbecher T, Marshall D, Gao C et al. 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; 30: 272–276
- 205 Lehnbecher T, Stanescu A, Kuhl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* 2002; 30: 17–21
- 206 Lehnbecher T, Varwig D, Kaiser J et al. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004; 18: 72–77
- 207 Leone M, Albanese J, Sampol-Manos E et al. Moxifloxacin penetration in bronchial secretions of mechanically ventilated patients with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 638–640
- 208 Levin AS. Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combinations in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 144–153
- 209 Levin AS. Treatment of *Acinetobacter* spp infections. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1289–1296
- 210 Levin AS, Levy CE, Manrique AE et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 58–62
- 211 Ley BE, Jalil N, McIntosh J et al. Bolus or infusion teicoplanin for intravascular catheter associated infections in immunocompromised patients? *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 1091–1095
- 212 Lherm T, Monet C, Nougere B et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 797–801
- 213 Li J, Nation RL, Milne RW et al. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 11–25
- 214 Linden PK, Kusne S, Coley K et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e154–e160
- 215 Lipman J, Gomersall CD, Gin T et al. Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 309–311
- 216 Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 218–224

- 217 Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 634–640
- 218 Livermore DM. Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 347–350
- 219 Lode H, Allewelt M. Role of newer fluoroquinolones in lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 151–154
- 220 Loeffler AM, Drew RH, Perfect JR, et al. Safety and efficacy of quinupristin/dalfopristin for treatment of invasive Gram-positive infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 950–956
- 221 Lososky GA, Wolf A, Schwalbe RS et al. Successful treatment of meningitis due to multiply resistant *Enterococcus faecium* with a combination of intrathecal teicoplanin and intravenous antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 163–165
- 222 Lowe MN, Lamb HM. Meropenem: an updated review of its use in the management of intra-abdominal infections. *Drugs* 2000; 60: 619–646
- 223 Lutsar I, McCracken JrGH, Friedland IR. Antibiotic pharmacodynamics in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1117–1127
- 224 Lyseng-Williamson KA, Goa KL. Linezolid: in infants and children with severe Gram-positive infections. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 419–429
- 225 Lyttikainen O, Rautio M, Carlson P et al. Nosocomial bloodstream infections due to viridans streptococci in haematological and non-haematological patients: species distribution and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 631–634
- 226 MacGowan AP, Bowker KE. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 391–402
- 227 Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 259–263
- 228 Malanga CJ, Kokontis L, Mauzy S. Piperacillin-induced seizures. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36: 475–478
- 229 Maltezos HC, Nikolaidis P, Lebesii E et al. Piperacillin/Tazobactam versus cefotaxime plus metronidazole for treatment of children with intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 643–646
- 230 Mandell LA, Peterson LR, Wise R et al. The battle against emerging antibiotic resistance: should fluoroquinolones be used to treat children? *Clin Infect Dis* 2002; 35: 721–727
- 231 Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003; 7: R78–R83
- 232 Masterton R, Drusano G, Paterson DL et al. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections – the clinical challenges. *J Hosp Infect* 2003; 55 (Suppl 1): 1–12
- 233 Masterton RG. Antibiotic cycling: more than it might seem? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 1–5
- 234 McGowan Jr JE. Minimizing antimicrobial resistance: the key role of the infectious diseases physician. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 939–942
- 235 McKinley SH, Foroosan R. Optic neuropathy associated with linezolid treatment. *J Neuroophthalmol* 2005; 25: 18–21
- 236 McKinnon PS, Davis SL. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 271–288
- 237 McKinnon PS, Tam VH. New antibiotics for infections caused by resistant organisms. *Support Care Cancer* 2001; 9: 8–10
- 238 Meissner HC, Townsend T, Wenman W et al. Hematologic effects of linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S186–S192
- 239 Meria P, Margaryan M, Haddad E et al. Encrusted cystitis and pyelitis in children: an unusual condition with potentially severe consequences. *Urology* 2004; 64: 569–573
- 240 Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: Importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1306–1311
- 241 Micozzi A, Venditti M, Monaco M et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 705–711
- 242 Montecalvo MA. Ramoplanin: a novel antimicrobial agent with the potential to prevent vancomycin-resistant enterococcal infection in high-risk patients. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl 3): iii 31–iii 35
- 243 Montemarano AD, James WD. *Staphylococcus aureus* as a cause of perianal dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 259–262
- 244 Monzon M, Oteiza C, Leiva J et al. Synergy of different antibiotic combinations in biofilms of *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 793–801
- 245 Morita JY, Kahn E, Thompson T et al. Impact of azithromycin on oropharyngeal carriage of group A *Streptococcus* and nasopharyngeal carriage of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 41–46
- 246 Mouton JW, Touzw DJ, Horrevorts AM et al. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 185–201
- 247 Mouton JW, den Anker JN van. Meropenem clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 275–286
- 248 Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA et al. Clinical experience with linezolid for the treatment of nocardia infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 313–318
- 249 Mullen CA. Ciprofloxacin in treatment of fever and neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1138–1142
- 250 Mullen CA. Which children with fever and neutropenia can be safely treated as outpatients? *Br J Haematol* 2001; 112: 832–837
- 251 Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM et al. Economic and resource utilization analysis of outpatient management of fever and neutropenia in low-risk pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 212–218
- 252 Mustafa MM, Carlson L, Tkaczewski I et al. Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 362–369
- 253 Muto CA, Giannetta ET, Durbin LJ et al. Cost-effectiveness of perirectal surveillance cultures for controlling vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 429–435
- 254 Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 362–386
- 255 Nahata MC. Lack of nephrotoxicity in pediatric patients receiving concurrent vancomycin and aminoglycoside therapy. *Chemotherapy* 1987; 33: 302–304
- 256 Neumeister B, Kastner S, Conrad S et al. Characterization of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial infections in preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 856–863
- 257 Neville K, Renbarger J, Dreyer Z. Pneumonia in the immunocompromised pediatric cancer patient. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 21–32
- 258 Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK et al. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 497–504
- 259 Nourse C, Murphy H, Byrne C et al. Control of a nosocomial outbreak of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric oncology unit: risk factors for colonisation. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 20–27
- 260 Paganini H, Gomez S, Ruvinsky S et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2003; 97: 1775–1780
- 261 Paganini H, Rodriguez-Brieschke T, Zubizarreta P et al. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer* 2001; 91: 1563–1567
- 262 Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 864–870
- 263 Park JR, Coughlin J, Hawkins D et al. Ciprofloxacin and amoxicillin as continuation treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 93–98
- 264 Parsad D, Pandhi R, Dogra S. A guide to selection and appropriate use of macrolides in skin infections. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 389–397
- 265 Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl 4): S341–S345
- 266 Paterson DL. Extended-spectrum beta-lactamases: the European experience. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 697–701
- 267 Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 460–463
- 268 Paterson DL. Serious infections caused by enteric gram-negative bacilli – mechanisms of antibiotic resistance and implications for therapy of gram-negative sepsis in the transplanted patient. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 260–264

- 269 Paterson DL, Ko WC, Gottberg Avon et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2206–2212
- 270 Paterson DL, Ko WC, Gottberg A von et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 31–37
- 271 Paterson DL, Rice LB. Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1006–1012
- 272 Paterson DL, Singh N, Rihs JD et al. Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 126–128
- 273 Paterson DL, Yu VL. Extended-spectrum beta-lactamases: a call for improved detection and control. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1419–1422
- 274 Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2004; 328: 668
- 275 Pegues CF, Pegues DA, Ford DS et al. Burkholderia cepacia respiratory tract acquisition: epidemiology and molecular characterization of a large nosocomial outbreak. *Epidemiol Infect* 1996; 116: 309–317
- 276 Pegues DA, Carson LA, Anderson RL et al. Outbreak of *Pseudomonas cepacia* bacteremia in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 407–411
- 277 Peralta FG, Sanchez MB, Roiz MP et al. Incidence of neutropenia during treatment of bone-related infections with piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1568–1572
- 278 Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 2001; 61: 525–551
- 279 Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: an updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999; 57: 805–843
- 280 Pession A, Prete A, Paolucci G. Cost-effectiveness of ceftriaxone and amikacin as single daily dose for the empirical management of febrile granulocytopenic children with cancer. *Chemotherapy* 1997; 43: 358–366
- 281 Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC et al. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 87–91
- 282 Pfausler B, Spiss H, Ditttrich P et al. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 848–852
- 283 Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A et al. The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991; 119: 679–694
- 284 Plasse JC, Chabloz C, Terrier A et al. To the editor: Is it safe to administer a continuous infusion of ceftazidime (Fortum) prepared for 24 hours in cystic fibrosis (CF) patients? *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 232–233
- 285 Polk RE. Anaphylactoid reactions to glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl B): 17–29
- 286 Pong A, Bradley JS. Clinical challenges of nosocomial infections caused by antibiotic-resistant pathogens in pediatrics. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15: 21–29
- 287 Principi N, Marchisio P. Meropenem compared with ceftazidime in the empiric treatment of acute severe infections in hospitalized children. Italian Pediatric Meropenem Study Group. *J Chemother* 1998; 10: 108–113
- 288 Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 75–82
- 289 Raad I, Hachem R, Hanna H et al. Treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections in the immunocompromised host: quinupristin-dalfopristin in combination with minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3202–3204
- 290 Raad I, Narro J, Khan A et al. Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 675–682
- 291 Rahal JJ, Urban C, Horn D et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *Jama* 1998; 280: 1233–1237
- 292 Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 499–503
- 293 Rappaz I, Decosterd LA, Bille J et al. Continuous infusion of ceftazidime with a portable pump is as effective as thrice-a-day bolus in cystic fibrosis children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 919–925
- 294 Reed M, Blumer J. Anti-infective Therapy. In: Jenson HB, Baltimore RS (eds). *Pediatric Infectious Diseases. Principles and Practice*. 2nd ed. (Chapter 99). Saunders Company 2002
- 295 Reichardt P, Handrick W, Linke A et al. Leukocytopenia, thrombocytopenia and fever related to piperacillin/tazobactam treatment – a retrospective analysis in 38 children with cystic fibrosis. *Infection* 1999; 27: 355–356
- 296 Reinert RR. Clinical efficacy of ketolides in the treatment of respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 918–927
- 297 Reinert RR, Lutticken R, Bryskier A et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the pediatric population in Germany during 2000–2001. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 489–493
- 298 Reinert RR, Eiff Cvon, Kresken M et al. Nationwide German multicenter study on the prevalence of antibiotic resistance in streptococcal blood isolates from neutropenic patients and comparative in vitro activities of quinupristin-dalfopristin and eight other antimicrobials. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1928–1931
- 299 Rho JP, Sia IG, Crum BA et al. Linezolid-associated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 927–930
- 300 Rhoney DH, Tam VH, Parker Jr D et al. Disposition of cefepime in the central nervous system of patients with external ventricular drains. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 310–314
- 301 Riese K, Handrick W, Spencker FB et al. [Infection caused by viridans streptococci in children with malignant hematologic diseases]. *Klin Padiatr* 1997; 209: 364–372
- 302 Roberts MC. Tetracycline therapy: update. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 462–467
- 303 Robinson CA, Kuhn RJ, Craigmyle J et al. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to cefepime versus ceftazidime in patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1320–1324
- 304 Rodriguez JC, Cebrian L, Lopez M et al. Usefulness of various antibiotics against *Mycobacterium avium*-intracellulare, measured by their mutant prevention concentration. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 221–225
- 305 Roig J, Sabria M, Pedro-Botet ML. *Legionella* spp.: community acquired and nosocomial infections. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 145–151
- 306 Russell NE, Pachorek RE. Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 936–939
- 307 Ruuskanen O, Mertsola J. Childhood community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 163–172
- 308 Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001021
- 309 Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1549–1555
- 310 Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC et al. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 679–687
- 311 Saavedra J, Rodriguez JN, Fernandez-Jurado A et al. A necrotic soft-tissue lesion due to *Corynebacterium urealyticum* in a neutropenic child. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 851–852
- 312 Sadaba B, Azanza JR, Campanero MA et al. Relationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactams and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 990–998
- 313 Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R et al. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 937–940
- 314 Saez-Llorens X, O’Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 356–361

- 315 Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136: 834 – 844
- 316 Sagir A, Schmitt M, Dilger K et al. Inhibition of cytochrome P450 3A: relevant drug interactions in gastroenterology. *Digestion* 2003; 68: 41 – 48
- 317 Sahai J, Healy DP, Shelton MJ et al. Comparison of vancomycin- and teicoplanin-induced histamine release and “red man syndrome”. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 765 – 769
- 318 Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 62 – 69
- 319 Sattler CA. *Stenotrophomonas maltophilia* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 877 – 878
- 320 Sattler CA, Mason JrEO, Kaplan SL. Nonrespiratory *Stenotrophomonas maltophilia* infection at a children’s hospital. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1321 – 1330
- 321 Schaad UB. Use of quinolones in pediatrics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 355 – 360
- 322 Schaad UB, abduS Salam M, Aujard Y et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1 – 9
- 323 Schlegel L, Lemerle S, Geslin P. *Lactobacillus* species as opportunistic pathogens in immunocompromised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 887 – 888
- 324 Scholz H. Cefepime – Stellenwert in der Pädiatrie. *Arzneimitteltherapie* 2004; 22: 209 – 216
- 325 Scholz H, Abele Horn M, Adam D et al. Parenterale Antibiotikatherapie bei Kindern und Jugendlichen. Empfehlungen der Expertenkommission der Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J* 2004; 13: 115 – 133
- 326 Scholz H, Naber K, und die Expertengruppe der PEG. Einteilung der Oralcephalosporine. *Chemother J* 1999; 8: 227 – 229
- 327 Scholz H, Vogel F, Abele Horn M et al. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen. Empfehlungen der Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemother J* 2002; 11: 59 – 70
- 328 Schroten H. Diagnostik und Therapie der bakteriellen Meningitis. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; 152: 382 – 390
- 329 Schuller I, Saha V, Lin L et al. Investigation and management of *Clostridium difficile* colonisation in a paediatric oncology unit. *Arch Dis Child* 1995; 72: 219 – 222
- 330 Schuster F, Graubner UB, Schmid I et al. Vancomycin-resistant-enterococci-colonization of 24 patients on a pediatric oncology unit. *Klin Padiatr* 1998; 210: 261 – 263
- 331 Schwaber MJ, Cosgrove SE, Gold HS et al. Fluoroquinolones protective against cephalosporin resistance in gram-negative nosocomial pathogens. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 94 – 99
- 332 Schwaber MJ, Graham CS, Sands BE et al. Treatment with a broad-spectrum cephalosporin versus piperacillin-tazobactam and the risk for isolation of broad-spectrum cephalosporin-resistant *Enterobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1882 – 1886
- 333 Scott LJ, Ormrod D, Goa KL. Cefuroxime axetil: an updated review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2001; 61: 1455 – 1500
- 334 Sermet-Gaudelus I, Le Cocquic Y, Ferroni A et al. Nebulized antibiotics in cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 455 – 467
- 335 Shenep JL, Flynn PM, Baker DK et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 36 – 43
- 336 Shrestha NK, Chua JD, Tuohy MJ et al. Antimicrobial susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: potential utility of fosfomicin. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 12 – 14
- 337 Shulman ST, Gerber MA. So what’s wrong with penicillin for strep throat? *Pediatrics* 2004; 113: 1816 – 1819
- 338 Sicilia T, Estevez E, Rodriguez A. Fosfomicin penetration into the cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis. *Chemotherapy* 1981; 27: 405 – 413
- 339 Sidi V, Roilides E, Bibashi E et al. Comparison of efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin in children with antineoplastic therapy-associated febrile neutropenia and gram-positive bacteremia. *J Chemother* 2000; 12: 326 – 331
- 340 Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. *Int J Infect Dis* 1998; 2: 211 – 215
- 341 Simon A, Fleischhack G, Hasan C et al. *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhoe bei pädiatrischen Patienten. Vorkommen, Therapieindikationen und Behandlungsstrategie. *Hyg Med* 1998; 23: 109 – 114
- 342 Simon A, Fleischhack G, Marklein G et al. [Antimicrobial prophylaxis of bacterial infections in pediatric oncology patients]. *Klin Padiatr* 2001; 213 (Suppl 1): A22 – A37
- 343 Simon A, Gröger N, Engelhart S et al. Vancomycin-resistente Enterokokken [VRE]. Übersicht zu Bedeutung, Prävention und Management in der Pädiatrie. *Hyg Med* 2004; 29: 259 – 275
- 344 Simon A, SchAAF F, Marklein G et al. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* [MRSA]. Übersicht zu Bedeutung und Management in der stationären Kinderheilkunde. *Hyg Med* 2003; 28: 62 – 74
- 345 Skogen PG, Kolmannskog S, Bergh K. Bactericidal activity in cerebrospinal fluid by treating meningitis caused by *Stomatococcus mucilaginosus* with rifampicin, cefotaxime and vancomycin in a neutropenic child. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 39 – 42
- 346 Smith SR, Cheesbrough J, Spearing R et al. Randomized prospective study comparing vancomycin with teicoplanin in the treatment of infections associated with Hickman catheters. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1193 – 1197
- 347 Smolyakov R, Borer A, RiesenberG K et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect* 2003; 54: 32 – 38
- 348 Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 997 – 1005
- 349 Spellberg B, Yoo T, Bayer AS. Reversal of linezolid-associated cytopenias, but not peripheral neuropathy, by administration of vitamin B6. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 832 – 835
- 350 Srivaths PR, Rozans MK, Kelly Jr E et al. *Bacillus cereus* central line infection in an immunocompetent child with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 194 – 196
- 351 Stahlmann R, Fuhr R. Azithromycin. Klinisch pharmakologische Aspekte der oralen und intravenösen Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2004; 22: 110 – 118
- 352 Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1129 – 1140
- 353 Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. *J Infect* 2003; 47: 273 – 295
- 354 Tam VH, McKinnon PS, Akins RL et al. Pharmacodynamics of cefepime in patients with Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 425 – 428
- 355 Tan K, Conway SP, Brownlee KG et al. *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 101 – 104
- 356 Thiim M, Friedman LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 381 – 399
- 357 Toltzis P, Dul M, O’Riordan MA et al. Cefepime use in a pediatric intensive care unit reduces colonization with resistant bacilli. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 109 – 114
- 358 Torres-Viera C, Dembry LM. Approaches to vancomycin-resistant enterococci. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 541 – 547
- 359 Trubel HK, Meyer HG, Jahn B et al. Complicated nosocomial pneumonia due to *Legionella pneumophila* in an immunocompromised child. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 219 – 221
- 360 Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1524 – 1529
- 361 Turner PJ, Greenhalgh JM. The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997–2000. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 563 – 567
- 362 Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1268 – 1274
- 363 Vasen W, Desmery P, Ilutovich S et al. Intrathecal use of colistin. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3523
- 364 Vazquez L, Encinas MP, Morin LS et al. Randomized prospective study comparing cost-effectiveness of teicoplanin and vancomycin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Haematologica* 1999; 84: 231 – 236
- 365 Venditti M, Micozzi A, Serra P et al. Intraventricular administration of teicoplanin in shunt associated ventriculitis caused by methicillin re-

- sistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 513–515
- ³⁶⁶ Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment. *Lancet Oncol* 2003; 4: 595–604
- ³⁶⁷ Verma A, Dhawan A, Philpott-Howard J et al. Glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* infections in paediatric liver transplant recipients: safety and clinical efficacy of quinupristin/dalfopristin. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 105–108
- ³⁶⁸ Viaene E, Chanteux H, Servais H et al. Comparative stability studies of antipseudomonal beta-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2327–2332
- ³⁶⁹ Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R et al. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4744–4748
- ³⁷⁰ Wang CC, Mattson D, Wald A. *Corynebacterium jeikeium* bacteremia in bone marrow transplant patients with Hickman catheters. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 445–449
- ³⁷¹ Weber DJ, Rutala WA. The emerging nosocomial pathogens *Cryptosporidium*, *Escherichia coli* O157:H7, *Helicobacter pylori*, and hepatitis C: epidemiology, environmental survival, efficacy of disinfection, and control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 306–315
- ³⁷² Weber SG, Gold HS, Hooper DC et al. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1415–1422
- ³⁷³ Weinstein RA. Controlling antimicrobial resistance in hospitals: infection control and use of antibiotics. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 188–192
- ³⁷⁴ Weiss K, Lapointe JR. Routine susceptibility testing of four antibiotic combinations for improvement of laboratory guide to therapy of cystic fibrosis infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2411–2414
- ³⁷⁵ Werner G, Klare I, Spencker FB et al. Intra-hospital dissemination of quinupristin/dalfopristin- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric ward of a German hospital. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 113–115
- ³⁷⁶ Whitener CJ, Park SY, Browne FA et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1049–1055
- ³⁷⁷ Wilcox MH. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (Suppl C): 41–46
- ³⁷⁸ Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N et al. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2003; 54: 109–114
- ³⁷⁹ Wilcox MH, Freeman J, Fawley W et al. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 168–172
- ³⁸⁰ Winston LG, Charlebois ED, Pang S et al. Impact of a formulary switch from ticarcillin-clavulanate to piperacillin-tazobactam on colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Am J Infect Control* 2004; 32: 462–469
- ³⁸¹ Witte W, Mielke M. Beta-Laktamasen mit breitem Wirkungsspektrum. Grundlagen, Epidemiologie, Schlussfolgerungen für die Prävention. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2003; 46: 881–889
- ³⁸² Wong MT, Kauffman CA, Standiford HC et al. Effective suppression of vancomycin-resistant *Enterococcus* species in asymptomatic gastrointestinal carriers by a novel glycolipodepsipeptide, ramoplanin. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1476–1482
- ³⁸³ Wood M. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *J Chemother* 2000; 12: 21–25
- ³⁸⁴ Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789–1797
- ³⁸⁵ Yassin HM, Dever LL. Telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 353–367
- ³⁸⁶ Young RJ, Vanderhoof JA. Two cases of *Lactobacillus* bacteremia during probiotic treatment of short gut syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 436–437
- ³⁸⁷ Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 477–482
- ³⁸⁸ Zhanel GG, Karlowsky JA, Hoban DJ et al. Antimicrobial activity of subinhibitory concentrations of aminoglycosides against *Pseudomonas aeruginosa* as determined by the killing-curve method and the postantibiotic effect. *Chemotherapy* 1991; 37: 114–121
- ³⁸⁹ Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 490–494
- ³⁹⁰ Zivkovic SA, Lacomis D. Severe sensory neuropathy associated with long-term linezolid use. *Neurology* 2005; 64: 926–927
- ³⁹¹ Zuckerman JM. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 621–649