

Evaluation und Optimierung der in der Zentralen Notaufnahme eines Universitätsklinikums eingeleiteten antimikrobiellen Therapie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Appunn, Arne Matthias
aus Neumünster

Gießen 2018

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin,
unter der Leitung von Prof. Dr. Werner Seeger,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Lohmeyer

2. Gutachter: Prof. Dr. Eugen Domann

Tag der Disputation: 23.09.2019

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. EINLEITUNG..... | 1 |
| 1.1 ANTIBIOTIKARESISTENZ UND MIKROBIELLE RESISTENZENTWICKLUNG | 1 |
| 1.2 WEITERE UNERWÜNSCHTE FOLGEN EINER ANTIBIOTIKA-THERAPIE..... | 2 |
| 1.3 ENTWICKLUNG NEUER ANTIBIOTIKA | 3 |
| 1.4 ADÄQUATE ANTIBIOTIKA-ANWENDUNG..... | 4 |
| 1.5 STRATEGIEN ZUR IMPLEMENTIERUNG EINER RATIONALEN ANTIBIOTIKA- THERAPIE | 6 |
| 1.6 ANTIBIOTIC STEWARDSHIP STRUKTUR- UND PROZESSINDIKATOREN..... | 7 |
| 1.7 PROBLEMSTELLUNG | 10 |
| 1.8 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG | 10 |
| 2. METHODIK | 11 |
| 2.1 STUDIENDESIGN UND KONZEPT..... | 11 |
| 2.2 GRUNDLAGEN DES STUDIENDESIGNS | 12 |
| 2.3 RAHMENBEDINGUNGEN UND PATIENTENKOLLEKTIV | 12 |
| 2.3.1 ZENTRALE NOTAUFNAHME..... | 12 |
| 2.3.2 INTERNISTISCHE NORMALSTATIONEN..... | 13 |
| 2.3.3 ANTIBIOTIC STEWARDSHIP AM UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIEßEN..... | 13 |
| 2.4 EINSCHLUSSKRITERIEN | 13 |
| 2.5 DATENERHEBUNG | 14 |
| 2.5.1 DATENHERKUNFT | 14 |
| 2.5.2 ERHEBUNGSBOGEN | 15 |
| 2.6 BASISERHEBUNG | 16 |
| 2.6.1 QUALITÄTSINDIKATOREN | 16 |
| 2.6.2 AUSWAHL DER QUALITÄTSINDIKATOREN..... | 17 |
| 2.7 INTERVENTIONSSTUDIE | 17 |
| 2.7.1 INTERVENTION 1: HANDLUNGSANWEISUNGEN (SOP)..... | 17 |
| 2.7.2 INTERVENTION 2: HAUSINTERNE ANTIBIOTIKA-THERAPIELEITLINIE | 18 |
| 2.7.2.1 Struktur der hausinternen Antibiotika-Therapieleitlinie..... | 19 |
| 2.8 DATENAUSWERTUNG UND STATISTIK | 22 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3. ERGEBNISSE | 23 |
| 3.1 BASISDATEN | 23 |
| 3.1.1 PRÄVALENZ DER ANTIBIOTIKA-ANWENDUNG IM UNTERSUCHTEN KOLLEKTIV..... | 23 |
| 3.1.2 BIOMETRIE..... | 24 |
| 3.1.3 VERORDNUNGSHÄUFIGKEIT VON ANTIBIOTIKA MONO- UND KOMBINATIONSTHERAPIEN..... | 24 |
| 3.1.3.1 Monotherapien..... | 25 |
| 3.1.3.2 Kombinationstherapien..... | 26 |
| 3.1.4 INFEKTIONSFOKI..... | 27 |
| 3.2 ANTIBIOTIKA-PROZESS INDIKATOREN IN DER BASISERHEBUNG | 28 |
| 3.2.1 INDIKATOR `ASSERVIERUNGSSRATE´..... | 29 |
| 3.2.2 INDIKATOR `RÖNTGENTHORAX UND ANDERE BILDGEBUNG´..... | 29 |
| 3.2.3 INDIKATOR `VERDACHTSDIAGNOSE´..... | 29 |
| 3.2.4 INDIKATOR `ANTIBIOTIKA-VERORDNUNG´..... | 30 |
| 3.2.5 INDIKATOR `VERABREICHUNGSDOKUMENTATION´..... | 30 |
| 3.2.6 INDIKATOR `ORALISIERUNG´..... | 30 |
| 3.2.7 INDIKATOR `DOSISANPASSUNG AN NIERENFUNKTION´..... | 30 |
| 3.2.8 INDIKATOR `DEESKALATION´..... | 31 |
| 3.2.9 ERFASSUNG DER ZIELPARAMETER `ANTIBIOTIKA-PROZESSQUALITÄT´ UND `LEITLINIENKONFORMITÄT´..... | 31 |
| 3.3 INTERVENTIONSSTUDIE | 32 |
| 3.3.1 ANTIBIOTIKA-PROZESSQUALITÄT..... | 32 |
| 3.3.2 LEITLINIENKONFORMITÄT..... | 34 |
| 3.3.3 INDIKATOR `ASSERVIERUNGSSRATE´..... | 35 |
| 3.3.4 INDIKATOR `VERDACHTSDIAGNOSE´..... | 36 |
| 3.3.5 INDIKATOR `VERABREICHUNGSDOKUMENTATION´..... | 37 |
| 4. DISKUSSION | 38 |
| 4.1 METHODIK | 38 |
| 4.1.1 DATENERHEBUNG..... | 38 |
| 4.1.2 IMPLEMENTIERUNG DER INTERVENTIONEN ZUR VERBESSERUNG DER ANTIBIOTIKA-PROZESSQUALITÄT..... | 39 |

| | | |
|------------|---------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2 | ERGEBNISSE | 40 |
| 4.2.1 | BIOMETRIE, INFEKTIONSFOKI UND ANTIBIOTIKA-THERAPIE..... | 40 |
| 4.2.2 | BASISERHEBUNG - `BASELINE´ DATEN | 42 |
| 4.2.3 | INTERVENTIONSSTUDIE..... | 42 |
| 4.2.3.1 | Antibiotika-Prozessqualität..... | 42 |
| 4.2.3.2 | Leitlinienkonformität | 43 |
| 4.2.4 | INDIKATOREN DER ANTIBIOTIKA-PROZESSQUALITÄT | 45 |
| 4.2.4.1 | Indikator `Asservierungsrate´ | 45 |
| 4.2.4.2 | Indikator `Verdachtsdiagnose´ | 46 |
| 4.2.4.3 | Indikator `Verabreichungsdokumentation´ | 47 |
| 4.3 | VORSCHLÄGE FÜR WEITERE INTERVENTIONSMÖGLICHKEITEN..... | 48 |
| 4.4 | SCHLÜSSELEMPFEHLUNGEN..... | 50 |
| 4.5 | SCHLUSSFOLGERUNG..... | 50 |
| 5. | ZUSAMMENFASSUNG..... | 52 |
| 6. | SUMMARY..... | 54 |
| 7. | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | 56 |
| 8. | ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | 58 |
| 9. | TABELLENVERZEICHNIS | 59 |
| 10. | LITERATURVERZEICHNIS | 60 |
| 11. | ANHANG | 74 |
| 12. | EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG | 84 |
| 13. | DANKSAGUNG | 85 |

1. Einleitung

1.1 Antibiotikaresistenz und mikrobielle Resistenzentwicklung

Der zu hohe Einsatz von Antibiotika und das Auftreten multiresistenter Erreger (MRE), wie des Methicillin-resistenten *Staphylokokkus aureus* (MRSA), der multiresistenten Gram-negativen Erreger (MRGN) und der Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), sind in Deutschland regelmäßig Thema in den öffentlichen Medien und der medizinischen Fachpresse. Inzwischen werden MRE als ein ernsthaftes Risiko für die globale Gesundheit erachtet (World Health Organization, 2014). Im Rahmen der deutschen G7-Präsidentschaft wurde im Oktober 2015 die "Berliner Erklärung zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen" vorgestellt. Dies ist ein wichtiges Signal, denn die Anzahl der Antibiotika-resistenten Bakterien-Isolate ist in den letzten 10 Jahren kontinuierlich angestiegen (Roca et al., 2015). Insbesondere bei den Gram-negativen Bakterien zeigen sich in den letzten Jahren rasch steigende Resistenzraten. Einzig der MRSA-Keim weist eine leicht rückläufige Tendenz auf, stellt aber weiterhin eine große Herausforderung dar (ECDC, 2015). MRGN sind neuerdings ein größeres klinisches Problem als MRSA, da es z.B. für 4MRGN weniger Therapieoptionen gibt. Während für den MRSA-Keim durchaus wirksame und etablierte Antibiotika (AB) wie Vancomycin und Linezolid verfügbar sind, wirkt bei 4MRGN mitunter nur noch das in den 1950er Jahren eingeführte Colistin (Falagas and Kasiakou, 2005; Souli et al., 2008; Trifi et al., 2016). Seit 2016 gibt es Hinweise dafür, dass eine Plasmid-codierte Resistenz gegen Colistin in Enterobakterien, die erstmals in China entdeckt wurde, auch in Deutschland vorkommt (Falgenhauer et al., 2016; Robert Koch-Institut (RKI), 2016a). Diese Tatsache ist alarmierend, denn MRGN führen bei Patienten, die eine invasive Infektion durch sie erleiden, zu einer erhöhten Sterblichkeit (Mattner et al., 2012). Auch für andere MRE kann eine Assoziation zu erhöhter Mortalität gezeigt werden (Geffers et al., 2016). In den USA hat der MRSA in einem Jahr mehr Menschenleben gefordert als das Lungenemphysem und HIV/AIDS zusammen (Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2011; Klevens et al., 2007). Besonders gefährdet für eine mitunter letale MRE-Infektion sind multimorbide und immungeschwächte Patienten, die sich vor allem auf Intensivstationen im Krankenhaus befinden (Chopra et al., 2008; Hanberger et al., 2011). Wiederum gerade hier finden sich die meisten MRE-Isolate (Geffers et al., 2016). Die Resistenzentwicklung betrifft

mehrheitlich Keime, die unter dem Sammelbegriff "ESKAPE pathogen" (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter Spezies*) zusammengefasst werden können (Rice, 2008). Die Zunahme von MRE im Krankenhaus führt u.a. durch Isolierungsmaßnahmen und längere Liegedauer zu steigenden Kosten für die behandelnden Krankenhäuser und für das Gesundheitssystem insgesamt (Lodise and McKinnon, 2005; Rubio-Terrés et al., 2010; Kersting et al., 2013).

Auch bei sexuell übertragbaren Erkrankungen (STD) wie der Gonorrhoe zeigt sich eine stetig zunehmende Resistenz des Erregers (Unemo and Shafer, 2014). Mit der Entdeckung des Penicillins war die Gonorrhoe eine gut zu behandelnde Krankheit geworden. Inzwischen wird für die empirische leitliniengerechte Therapie der Gonorrhoe eine Kombination aus Ceftriaxon bzw. Cefixim mit Azithromycin empfohlen (World Health Organization, 2016). Ältere AB oder Einzelsubstanzen können aufgrund der Resistenzlage nicht empfohlen werden. In Deutschland ist die Inzidenz von STD aktuell ansteigend (Wagenlehner et al., 2016).

1.2 Weitere unerwünschte Folgen einer Antibiotika-Therapie

Jede AB-Therapie kann mit Nebenwirkungen wie z.B. einer allergischen Reaktion einhergehen oder - in Zeiten der Polypharmakotherapie - zu Medikamenteninteraktionen führen. Besteht keine eindeutige Indikation, so wird der Patient einem vermeidbaren Risiko durch AB-assoziierte Nebenwirkungen ausgesetzt.

Ein weiterer unerwünschter Effekt einer Antibiose ist die Veränderung des Mikrobioms. Erst die neuere Forschung konnte zeigen, wie intensiv das Mikrobiom mit dem gesamten Superorganismus `Mensch` interagiert und welche Auswirkung es auf die Gesundheit hat (Blaser, 2014; Schlöter et al., 2015). Das Darmmikrobiom beeinflusst z.B. die Resorption von Kohlenhydraten und infolgedessen den Energiestoffwechsel. Eine ungünstige Zusammensetzung der Darmflora kann die Entstehung von Adipositas fördern. Bei Kindern konnte ein Zusammenhang zwischen früher AB-Therapie und Übergewicht gefunden werden (Bailey et al., 2014). Des Weiteren gibt es Hinweise dafür, dass das intestinale Mikrobiom eine Rolle bei der Pathogenese von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Verbeke et al., 2014) und bei der IgA-vermittelten humoralen Immunantwort spielt (Robak et al., 2018).

Ein weiteres Problem des Antibiotika Einsatzes stellt die steigende *Clostridium-difficile* (C. diff.)-Morbidity dar. Eine C-diff.-Infektion (CDI) wird maßgeblich durch eine vorausgehende AB-Therapie gebahnt, insbesondere wenn 3.-Generations-Cephalosporine, Clindamycin und Fluorchinolone eingesetzt werden (Kuntz et al., 2016; Owens, Jr. et al., 2008). Wie bei den MRE sind auch hier eine verlängerte stationäre Behandlungsdauer, aufwendige Isolierungsmaßnahmen und dementsprechend finanzielle Mehrausgaben die Folge (Lübbert et al., 2014). Nicht zu unterschätzen ist die Letalität von 1-2%, die bei älteren Patienten mit Komorbiditäten und bei Infektion mit einem hochvirulenten C. diff. Stamm noch wesentlich höher sein kann (Pépin et al., 2005).

1.3 Entwicklung neuer Antibiotika

Aktuell gibt es kaum neue Entwicklungen im Bereich der AB-Forschung (de With, 2015). Die Pharmafirmen zeigen geringes Interesse an der kostspieligen Neuentwicklung von antibiotischen Wirkstoffen. Dem gegenüber stehen die verhältnismäßig geringen wirtschaftlichen Erträge, die durch AB zu erzielen sind. Diese werden nur über einen begrenzten Zeitraum verabreicht, wohingegen Medikamente für chronische Erkrankungen, die ab Diagnosestellung oft lebenslang eingenommen werden, wesentlich profitabler sind (Fernandes, 2015). Außerdem werden die wenigen neuen Antibiotika - sie sollen als Reserve dienen - zurückhaltend eingesetzt und generieren so nur geringe Gewinne (ECDC et al., 2009; Schweickert et al., 2014). Um die AB-Entwicklung dennoch voranzutreiben, gibt es Programme in der EU (New Drugs for Bad Bugs Program) und den USA zur finanziellen Förderung der Forschung (Eichberg, 2015). Auf diese Weise soll ein Anreiz für die Pharmakonzerne geschaffen werden, sich diesem kostspieligen, aber wichtigen Thema zu widmen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich auch gegen neue AB, sollten sie auf den Markt kommen und breit eingesetzt werden, Resistenzen ausbilden werden (D'Costa et al., 2011; Meyer, 2015). Beispielsweise sind gegen die neuen Cephalosporin-Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen (Ceftazidim/Avibactam und Ceftolozane/Tazobactam) bereits Resistenzen beschrieben worden (Haidar et al., 2017; Nelson et al., 2017). Auch das Bakterium *Staphylokokkus aureus* hat seit der Einführung des

Penicillins und nachfolgender AB gezeigt, wie schnell es Resistenzen ausbilden kann (Schöfer et al., 2011).

Durch ihren Einfluss auf das Ausbilden und Übertragen von Resistenzen bei Bakterien nimmt die AB-Therapie eine Sonderstellung in der pharmakologischen Therapie ein. Eine antihypertensive Medikation wirkt immer nur auf den einzelnen Patienten und wird auch beim nächsten Patienten wirken, ungeachtet dessen wie exzessiv man es bei anderen Patienten verwendet hat. Mit der AB-Therapie verhält es sich anders: Die Therapie hat einen Einfluss über das behandelte Individuum hinaus. Ein ganzes System wird beeinflusst durch die Möglichkeit der resistenten Bakterien, den Wirt zu wechseln oder über Plasmide den Resistenzmechanismus weiterzugeben (Baquero et al., 2008; Cantas et al., 2013). Dieser Tatsache ist es geschuldet, dass die AB-Anwendung in der Veterinärmedizin ebenfalls Einflüsse auf die Resistenzen humanpathogener Bakterien hat (Kern and de With, 2012; Meyer, 2015). In Altenheimen, in denen es einen hohen AB-Einsatz gibt, trugen nicht nur die mit AB behandelten Bewohner therapie-assoziierte Gesundheitsschäden davon, sondern durch den gesteigerten Selektionsdruck auf das lokale Keimspektrum waren auch andere Bewohner betroffen (Daneman et al., 2015). Folglich müssen sowohl etablierte AB Substanzen als auch Neuentwicklungen mit besonderer Umsicht eingesetzt werden, um Resistenzen zu vermeiden und die Wirksamkeit zu erhalten.

1.4 Adäquate Antibiotika-Anwendung

Weltweit ist der AB-Verbrauch zwischen 2000 und 2010 um fast 40% (Meyer, 2015), in deutschen Kliniken in den letzten 10 Jahren um 15-30% gestiegen (W. Kern et al., 2015). 2011 wurde durchschnittlich jedem dritten bis vierten stationären Patienten eine AB-Therapie verabreicht (de With, 2015). Obwohl 85% der AB im ambulanten Bereich verordnet werden (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit et al., 2014), ist die Verbrauchsdichte im Krankenhaus hoch. Der häufige Einsatz von AB führt zu einem hohen Selektionsdruck. Es gibt eine klare Korrelation zwischen quantitativ hohem Einsatz von AB und steigenden Resistenzen (Albrich et al., 2004; Hsueh et al., 2005).

In Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass 30-50% der AB-Therapien im Krankenhaus inadäquat sind (Pulcini et al., 2007). Eine fehlende Indikation, also ein

Einleitung

AB-Einsatz, der sich medizinisch nicht rechtfertigen lässt, stellt einen häufigen Fehler dar (Cusini et al., 2010). Eine falsche Indikation ist z.B. der Einsatz eines AB bei Erkrankungen, die hauptsächlich viraler Genese sind, wie es bei Infekten der oberen Atemwege meistens der Fall ist (Aspinall et al., 2009). Hier ist allenfalls ein geringer klinischer Nutzen bezüglich Fieber- und Schmerzreduktion beschrieben (Spurling et al., 2013). Eine systematische Literaturrecherche zeigt weitere Ursachen und die Häufigkeiten von inadäquaten AB-Therapien (Tabelle 1.1).

Tabelle 1.1: Prozentualer Anteil inadäquater Antibiotika-Therapien und deren Ursachen an europäischen Krankenhäusern

| Inadäquate AB-Therapie (%) | Ursachen | Land | Quelle |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| 64 | <ul style="list-style-type: none"> • fehlende Indikation • klinische Fehldiagnose • fehlende Asservierung von mikrobiologischen Proben • falsche Dosierung • effektivere AB Alternative | Frankreich | (Pulcini et al., 2007) |
| Vor Intervention*: 31,2 Nach Intervention*: 16,3 | <ul style="list-style-type: none"> • falsche AB-Wahl • Resistenz nicht beachtet • falsche Dosierung o. Therapiedauer • fehlende Adhärenz an lokale Leitlinien | Italien | (Raineri et al., 2008) |
| 37,4 | <ul style="list-style-type: none"> • falsche AB-Wahl • richtige AB-Wahl, aber falsche Anwendung • fehlende Indikation | Niederlande | (Willemssen et al., 2007) |
| 64 | <ul style="list-style-type: none"> • Breitspektrum AB verabreicht, obwohl Schmalspektrum AB ausreichend • falsche Dauer, Dosierung, Intervall • fehlende Indikation | Kroatien | (Vlahovic-Palcevski et al., 2007) |
| 48 | <ul style="list-style-type: none"> • fehlende Asservierung von mikrobiologischen Proben • fehlende Anpassungen an kulturelle Ergebnisse • fehlende Adhärenz an lokale Leitlinien | Schottland | (Kumarasamy et al., 2003) |
| 47 | <ul style="list-style-type: none"> • fehlende Indikation • zu lange Therapiedauer • zu breites o. zu schmales Wirkspektrum | Schweiz | (Bugnon-Reber et al., 2004) |

*Implementierung einer regelmäßigen Visite durch infektiologischen Facharzt

In den in Tabelle 1.1 aufgeführten Studien wird die fehlende Probenasservierung als weitere Ursache für eine inadäquate AB-Therapie genannt. Für eine gezielte AB-Therapie ist die mikrobiologische Untersuchung von asserviertem Material mit dem

Ziel der Erreger-Isolierung entscheidend. Der Erregernachweis mittels Kultur und das Antibiogramm ermöglichen es, die initial begonnene empirische und breit wirksame AB-Therapie im weiteren Verlauf auf eine gezielte Antibiose zu deeskalieren (de With, 2015). Um ein bestmögliches Wachstum der Kulturen zu gewährleisten, muss die Asservation zwingend vor der ersten AB-Verabreichung erfolgen. Erfolgt die Abnahme von Blutkulturen erst nach Beginn der Antibiose, ist die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Anzucht wesentlich geringer (Glerant et al., 1999; Grace et al., 2001).

Weitere Ursachen für eine inadäquate AB-Therapie sind Dosierung und Therapiedauer. Eine zu niedrige Dosierung kann die Resistenzentwicklung fördern (Guillemot et al. 1998), eine zu lange AB-Therapie zählt ebenfalls zu den Faktoren, welche mit Resistenzbildung assoziiert sind (Harbarth et al., 2001; Singh et al., 2000). Es konnte gezeigt werden, dass eine kürzere Therapie mit weniger Resistenzbildung einhergeht, ohne das Behandlungsergebnis zu verschlechtern (Luyt et al., 2014; Zillich et al., 2006).

Es zeigt sich auch, dass die Vorgaben von lokalen AB-Therapieleitlinien nicht konsequent umgesetzt werden. Werden die Empfehlungen hingegen befolgt, dann konnten Studien die Reduktion von Sterblichkeit, Liege- und Therapiedauer nachweisen (Bassi et al., 2010; Martínez et al., 2009). Des Weiteren wurde gezeigt, dass durch Leitlinienimplementierung der AB-Einsatz reduziert werden konnte, ohne die Mortalität zu erhöhen (Scholze et al., 2015).

1.5 Strategien zur Implementierung einer rationalen Antibiotika-Therapie

Seit einigen Jahren hat sich auch die Politik des Problems der steigenden AB-Resistenzen angenommen. Im November 2008 wurde die "Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie" (DART) ins Leben gerufen, deren Konzept kontinuierlich überarbeitet wird, zuletzt im Mai 2015. Ihr Ziel ist es, die Verbreitung von AB-Resistenzen und nosokomialen Infektionen zu reduzieren. Die DART empfahl im April 2011 zu überprüfen, "...inwieweit die Einführung von Qualitätsindikatoren die Erstellung, Einführung und Anwendung von lokalen Leitlinien im Krankenhaus unterstützen kann." (Bundesministerium für Gesundheit et al., 2011). Im Juli 2011 wurde das Infektionsschutzgesetz geändert. Daten zu AB-Verbrauch und Resistenzen müssen seitdem erhoben und interpretiert werden (Infektionsschutzgesetz § 4, § 23);

ggf. müssen Anpassungen des AB-Einsatzes durchgeführt werden. Ein zertifiziertes Fortbildungsprogramm zur/zum Beauftragten für nosokomiale Infektionsprävention oder für Antibiotic Stewardship (ABS) wurde etabliert. Im Dezember 2013 wurde schließlich die S3-Leitlinie "Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus" herausgegeben, welche von mehreren Fachgesellschaften unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.v. (DGI) erarbeitet wurde. Das Ziel einer rationalen AB-Anwendung soll durch ABS erreicht werden. Das ABS-Programm beinhaltet eine mehrwöchige, in vier Einheiten gegliederte Fortbildungsreihe, in der Ärztinnen/Ärzte und Apothekerinnen/Apotheker zu sog. "ABS-Experten" ausgebildet werden. Der ABS-Experte verfügt dann über die Kompetenz, die ABS-Maßnahmen an einer Klinik durchzuführen. Gemäß einer Umfrage aus 2010/2011 bei ABS-Kursteilnehmern vor dem ersten Kursmodul fehlte es an fachlich qualifiziertem Personal und an verfügbaren hausinternen AB-Therapieleitlinien (Christoph et al., 2015). Kernpunkte des ABS sind die Entwicklung von Qualitätsindikatoren zum Ordnungsverhalten und die Erstellung lokaler AB-Therapieleitlinien im Konsens mit den Anwendern. Die S3-Leitlinie fordert, den AB-Einsatz durch Prävalenzanalysen zu kontrollieren. Die Verordnungsqualität, Substanzwahl, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer einer AB-Therapie sollen verbessert werden (de With et al., 2013). Eine weitere wichtige ABS-Maßnahme ist die Implementierung eines interdisziplinären ABS-Teams, welches offiziell durch die Klinikleitung eingesetzt und mit einem Budget ausgestattet wird (Kramme et al., 2015).

1.6 Antibiotic Stewardship Struktur- und Prozessindikatoren

Zur Beurteilung der Qualität einer Maßnahme müssen Qualitätsindikatoren erhoben werden. Nach Donabedian werden bestimmte Qualitätsdimensionen unterschieden. Die Prozessqualität umfasst die Aktivitäten (Handlungen, Abläufe, Organisationsleistungen), die zur Patientenversorgung (Leistungserbringung) ergriffen oder unterlassen werden. Das heißt, es wird erfasst, wie gearbeitet, diagnostiziert, dokumentiert und therapiert wird. Beispiele für Prozessindikatoren sind: Indikationsstellung und Durchführung von Diagnostik und Therapie, Adhärenz an lokale Leitlinien und vollständige Dokumentation.

Einleitung

Die Strukturqualität umfasst die Rahmenbedingungen der medizinischen Versorgung, also z.B. die Infrastruktur der medizinischen Einrichtung, aber auch das Vorhandensein von Richtlinien, nach denen sich der medizinische Versorgungsprozess richten soll (Donabedian, 1966). Die S3-Leitlinie "Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus" teilt ABS-Qualitätsindikatoren entsprechend in Struktur- und Prozessindikatoren ein und empfiehlt, dass mindestens drei Indikatoren der Prozess- und Strukturqualität regelmäßig bestimmt werden sollten (de With et al., 2013). Ausgewählte Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie sind in Tabelle 1.2 dargestellt.

Tabelle 1.2: Konsentrierte ABS-Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie

| Qualitätsindikatoren | Art | Erklärung | Quelle |
|--------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Abnahme von Blut- und Urinkulturen | Prozessindikator | <ul style="list-style-type: none"> • Basisdiagnostik bei fieberhaften Patienten • vor Beginn der AB-Therapie • ermöglicht Kultur mit Antibiogramm | (de With et al., 2013; Schibli et al., 2013) |
| Oralisierung einer AB-Therapie | Prozessindikator* | <ul style="list-style-type: none"> • verbesserte Patientenmobilität • frühere Entlassung möglich • Entlastung des Klinikpersonals • Kosteneinsparung | (de With et al., 2013; Weber, 2010) |
| Anpassung an Nierenfunktion | Prozessindikator | <ul style="list-style-type: none"> • Startdosis in normaler Dosierung • Dosis- bzw. Intervallanpassung innerhalb von 2 Tagen • verhindert Toxizitäten und Nierenschäden | (de With et al., 2013; Hartmann et al., 2010) |
| Hausinterne Vorgaben zur mikrobiologischen Präanalytik | Strukturindikator | <ul style="list-style-type: none"> • standardisiertes Vorgehen zur Erhöhung der Probenqualität (Asservierung, Lagerung, Transport) | (de With et al., 2013) |
| Lokale AB-Therapieleitlinien | Strukturindikator** | <ul style="list-style-type: none"> • Lokal konsentrierte schriftlich verfügbare Behandlungsleitlinien • auf Grundlage nationaler/internationaler Leitlinien • können Sterblichkeit, Liege- und Therapiedauer vermindern | (Bassi et al., 2010; de With et al., 2013; Martínez et al., 2009) |

* Schriftlich verfügbare Empfehlungen zur Oralisierung sind zusätzlich ein Strukturindikator

** Initial- Therapie nach Vorgaben lokaler Leitlinien ist gleichzeitig ein Prozessindikator

Um eine Übersicht des gesamten diagnostischen und therapeutischen Prozesses einer AB-Therapie zu erhalten, müssen weitere Informationen zur AB-Therapie erfasst werden. Es wird empfohlen, die Anzahl der mit Antiinfektiva behandelten Patienten der Gesamtheit aller Patienten dieser Untersuchungseinheit gegenüberzustellen. Auf diese Weise lässt sich die Prävalenz der AB-Verordnungen darstellen (de With et al., 2013).

Zur Beurteilung, auf welcher Grundlage die AB-Therapie eingeleitet wurde, wird die Indikation (z.B. der Infektionsfokus) erfasst (Ansari et al., 2009). Wenn bei Patienten mit Fieber die Indikation zur stationären Aufnahme besteht, zählt die Durchführung eines Röntgenthorax als Basisdiagnostik zur Infektionsfokussuche (Schibli et al., 2013).

Vor Beginn der AB-Therapie sollte eine Verdachtsdiagnose gestellt und dokumentiert werden, die eine AB-Verordnung rechtfertigt. Diese basiert auf der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und ggf. weiterer Diagnostik. Das zu erwartende Erregerspektrum richtet sich nach dem vermuteten oder nachgewiesenen Infektfokus, der in der Verdachtsdiagnose genannt werden sollte. Die Überprüfung dieses Indikators im Rahmen diagnosebezogener Verordnungsanalysen ist Teil der ABS-Kernstrategien (de With et al., 2013).

Zu einer AB-Therapie gehören die korrekte Anordnung und Dokumentation der AB-Substanz, Dosierung, Dosierungsintervall und Applikationsart müssen vollständig angeordnet sein und bei der Verabreichung dokumentiert werden. Die Verordnungsqualität mit entsprechender Dokumentation ist ein weiterer potenzieller Indikator (ABS-Kernstrategie) (de With et al., 2013).

Die Deeskalation einer breiten empirischen Therapie auf eine schmale erregerzentrierte Therapie, z.B. auf Grundlage mikrobiologischer Befunde, anderer diagnostischer Ergebnisse oder klinischer Kriterien, ist ein Aspekt der ergänzenden ABS-Strategien (de With et al., 2013).

Die Erfassung der oben genannten Daten hat sich als effektiv erwiesen, um die Nutzung von Qualitätsindikatoren wie auch die Leitlinienadhärenz zu überprüfen (Cusini et al., 2010; Zvonar et al., 2008). Wiederholte Punktprävalenzanalysen können Trends überwachen und die Effektivität von ABS-Interventionen prüfen (Zarb and Goossens, 2011). Eine gewisse Anpassung vorgegebener und schon untersuchter Qualitätsindikatoren ist ggf. notwendig und durch die unterschiedlichen Strukturen in den Krankenhäusern bedingt (Davey et al., 2013).

1.7 Problemstellung

Internationale Studien zeigen eine zum Teil mangelhafte Beachtung von Qualitätskriterien mit der Folge inadäquater AB-Therapien. Fehlende Therapieindikation, geringe Probenasservierungsrate für die mikrobiologische Diagnostik, Dosierungsfehler und nicht leitliniengerechte AB-Therapien sind keine Seltenheit. Eine rationale und korrekte antimikrobielle Therapie ist jedoch vor dem Hintergrund der Resistenzproblematik mit ihren negativen Folgen für Patient und Gesundheitssystem von größter Wichtigkeit.

Die in einer Notaufnahme eingeleitete AB-Therapie ist richtungsweisend für die weitere Behandlung. Schwere ambulant erworbene Infektionen, die antibiotisch behandlungsbedürftig sind, werden initial hier vorgestellt. Unter der Annahme, dass in einer Notaufnahme die Einleitung einer adäquaten AB-Therapie besonders entscheidend ist, sollten in erster Linie hier qualitätssichernde Maßnahmen durchgeführt werden.

1.8 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Prozessqualität der AB-Therapie in der Zentralen Notaufnahme (ZNA) und auf zwei internistischen Normalstationen, auf die die Patienten anschließend verlegt wurden, zu evaluieren. Hierzu wurden etablierte Qualitätsindikatoren der AB-Prozessqualität und ABS-Strategien eingesetzt.

Zusätzlich sollte der Effekt von zwei Interventionen, (1) Implementierung von standardisierten Handlungsanweisungen (SOP=Standard Operation Procedure) und (2) Erstellung von lokalen AB-Therapie-Leitlinien, auf die Prozessqualität der AB-Therapie überprüft werden.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Welche ABS-Qualitätsindikatoren identifizieren Defizite in der Prozessqualität der AB-Therapie-Initiierung auf einer ZNA?
2. Kann die Einführung von ABS-Strukturindikatoren wie SOPs oder hausinterne AB-Therapieleitlinien diese Qualitätsindikatoren positiv beeinflussen?

2. Methodik

2.1 Studiendesign und Konzept

Bei dem Vorhaben handelte es sich um eine nicht randomisierte, unverblindete, monozentrische, patientenbezogene AB-Prävalenzanalyse mit Intervention im Vorher-Nachher-Design. Die patientenbezogenen Daten wurden pseudonymisiert. Die Untersuchung erhielt ein positives Votum der Ethikkommission am Fachbereich Medizin (Vorsitz Prof. H. Tillmanns, Aktenzeichen 112/13).

Das Konzept der Untersuchung wird in Abb. 2.1 zusammenfassend dargestellt.

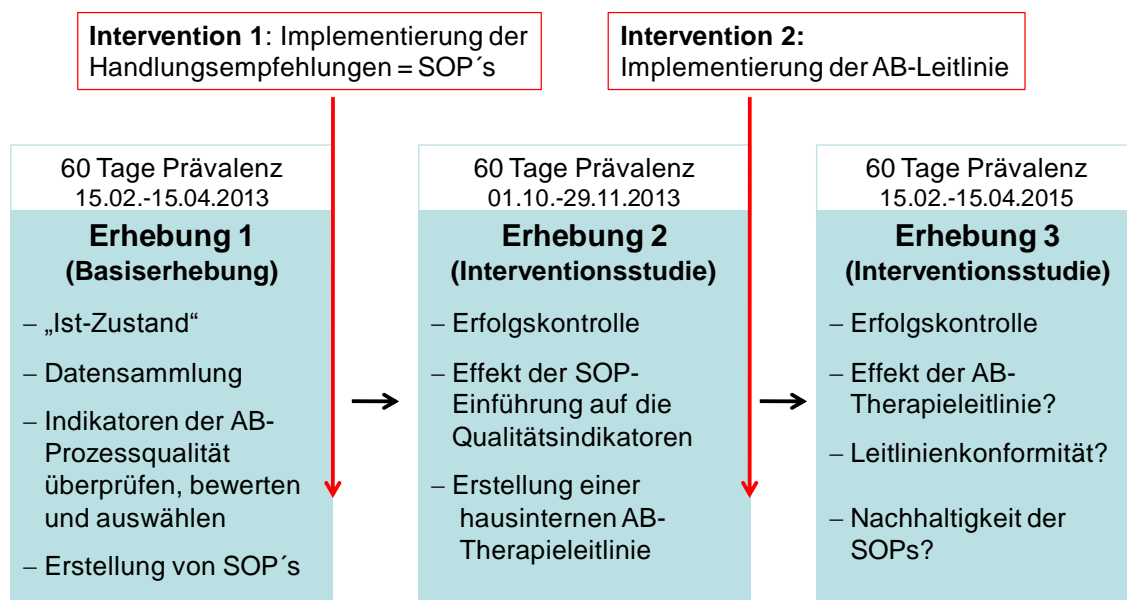


Abbildung 2.1: Konzeption und Verlauf der Untersuchung. In Erhebung 1 wurden mittels einer retrospektiven Prävalenzanalyse Indikatoren der AB-Prozessqualität auf der ZNA und auf zwei internistischen Stationen erfasst (‘Baseline’ Daten). Für die Folgerhebungen wurden diejenigen Qualitätsindikatoren ausgewählt, die in der ‘Baseline’ Erfassung unzureichend umgesetzt und damit durch Interventionen potenziell zu verbessern waren. Intervention 1 umfasste die Erstellung und Implementierung standardisierter Handlungsanweisungen (SOP) zur AB-Therapie. In einer zweiten Prävalenzanalyse (Erhebung 2) wurde der Effekt von Intervention 1 auf die ausgewählten Qualitätsindikatoren evaluiert. Intervention 2 bestand in der Erstellung und Implementierung hausinterner AB-Therapie-Leitlinien. In einer dritten Prävalenzanalyse (Erhebung 3) wurde der Effekt von Intervention 2 untersucht und evaluiert, ob die AB-Verordnungen leitliniengerecht erfolgten.

2.2 Grundlagen des Studiendesigns

Das methodische Konzept der Arbeit und die evaluierten Interventionen basieren auf den in der S3-Leitlinie "Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus" (de With et al., 2013) aufgeführten ABS-Maßnahmen. Mit dem Ziel, die Verordnungsqualität von AB aufzuzeigen, wurde über die reine Erfassung der AB-Verbrauchsdichte hinausgegangen und der einzelne Krankheitsfall hinsichtlich Infektionsdiagnose und AB-Verordnung analysiert (de With and Wechsler-Fördös, 2015). Die hier gewählte Methode einer retrospektiven 60-Tage-Prävalenz-Analyse erweiterte das etablierte Konzept der 1-Tages-Prävalenz-Analyse (Zarb et al., 2011; Zarb and Goossens, 2011) und erlaubt es, eine statistisch auswertbare Patientenzahl für den relativ kleinen Bereich einer ZNA zu erfassen.

2.3 Rahmenbedingungen und Patientenkollektiv

Die Untersuchung wurde am Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen (UKGM-GI), einem Krankenhaus der Maximalversorgung (vollstationäre Planbetten: 1101; vollstationäre Fallzahlen: 43.497/Jahr) durchgeführt (Deutsche Hochschulmedizin e.V., 2011). Die Datenerfassung erfolgte auf der ZNA und zwei internistischen Stationen.

2.3.1 Zentrale Notaufnahme

Die ZNA verfügt über sechzehn Zimmer mit Monitorbett. Notfalls lassen sich zwei weitere Räume ohne Monitorbett nutzen. Ein Akutlabor und eine Röntgen-Diagnostik sind 24 Stunden lang verfügbar. In der ZNA kam es 2012 im Mittel zu 66 Patientenkontakten pro Tag. Davon blieben 28 Patienten stationär, 38 wurden ambulant geführt. Die ZNA wurde bis Ende 2014 im Tagdienst von zwei Ärzten betreut, nachts von einem Arzt. Als Reaktion auf steigende Patientenzahlen wurde im Januar 2015 ein zweiter Arzt für die ZNA im Nachtdienst zugeteilt.

2.3.2 Internistische Normalstationen

Die Stationen 4.1 und 4.3 stellen jeweils 37 Patientenbetten. Station 4.3 wird von drei internistischen Fachabteilungen belegt: Gastroenterologie (17 Betten), Endokrinologie (10 Betten) und Infektiologie (10 Betten). Die Station 4.1 wird von der Onkologie mit Patienten mit soliden Tumoren belegt. Es werden jedoch auf beide Stationen auch Patienten mit allgemeininternistischen Erkrankungen aus der ZNA verlegt. Eine Station wird in der Regel von 3 Ärztinnen/Ärzten versorgt.

2.3.3 Antibiotic Stewardship am Universitätsklinikum Gießen

Zu Beginn der vorliegenden Untersuchung war das ABS-Programm am UKGM-GI noch im Aufbau. Seit September 2015 ist ein ABS-Team von der Klinikleitung offiziell eingesetzt. Einmal im Monat findet eine ABS-Besprechung statt. Hier werden z.B. der AB-Verbrauch und AB-assoziierte Probleme thematisiert. Einmal wöchentlich wird eine ABS-Visite auf den chirurgischen Intensivstationen durchgeführt. Auf den Normalstationen und der ZNA gab es im Zeitraum der Untersuchung keine regelmäßigen infektiologischen bzw. ABS-Visiten. Die letzte hausinterne AB-Therapieleitlinie stammte aus dem Jahr 2002 und war nicht kontinuierlich aktualisiert worden.

2.4 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien galten sowohl für die Basiserhebung (Erhebung 1) als auch für die beiden folgenden Erhebungen nach den Interventionen. Zur Datensammlung wurden elektronische Patientenakten ausgewertet, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Aufnahme des Patienten durch die ZNA
- Beginn einer antibiotischen Therapie durch das ärztliche Personal der ZNA
- Verlegung auf die Stationen 4.1 oder 4.3
- Alter der Patienten: über 18 Jahre

2.5 Datenerhebung

2.5.1 Datenherkunft

Die elektronische Patientenakte des klinikeigenen EDV-Systems `KAOS` stellte die Quelle der Daten dar. Patienten oder ärztliches Personal wurden nicht direkt befragt. Es gab keine Beeinflussung der Therapie und kein zusätzliches Risiko für die Patienten. Bei dem Programm KAOS handelt es sich um eine Eigenentwicklung für das UKGM; es ist nicht kommerziell verfügbar. Im Programm KAOS war es möglich, eine Patientenliste der zwei Stationen retrospektiv für diejenigen Zeiträume anzuzeigen, die für die Untersuchung relevant waren. Mithilfe der Funktion `Stationshistorie` wurden Patienten identifiziert, welche über die ZNA aufgenommen worden waren. Unter dem Reiter `orale- oder i.v. Therapie` konnte nachvollzogen werden, welche Patienten auf der ZNA eine Antibiose erhalten hatten und dann auf die Stationen 4.1 und 4.3 verlegt worden waren und somit die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten. Unter den Reitern `Verlauf` und `Anordnungen` wurde nach Notizen des ärztlichen Personals gesucht, die Rückschlüsse auf die von ihm durchgeführten und angeordneten diagnostischen Maßnahmen zuließen (z.B. `Blutkultur abgenommen`). Hier und unter dem Reiter `Diagnose` wurde nach einer dokumentierten Verdachtsdiagnose gesucht. Der Reiter `Befundindex` zeigte die aktuellen Laborparameter und die Befunde der Radiologie. Diese Informationen wurden durch das EDV-System automatisch in den Befundindex übernommen. Der Reiter `Vitalparameter` zeigte die durch die Pflegekräfte der Stationen (nicht der ZNA) gemessenen und dokumentierten Werte wie Gewicht und Körpertemperatur. Die Dokumentation der intravenösen AB-Gaben war zu Beginn der Studie (Erhebung 1) uneinheitlich. Zum einen Teil wurden sie unter dem Reiter `Pflegeverlauf` dokumentiert, zum anderen Teil unter dem Reiter `Vitalparameter`.

2.5.2 Erhebungsbogen

Zur Datensammlung wurde ein Erfassungsbogen (Anhang 1; S. 73) verwendet. Dieser wurde auf Grundlage eines schon bestehenden Bogens aus einem ABS-Kurs erstellt und angepasst (Punktprävalenzstudien-Erhebungsbogen if-Freiburg, Ingo Greiffendorf, ABS advanced Kurs von 12.-14.12.2012 in Freiburg). Der Bogen gliederte sich in zwei Abschnitte. Ein Teil erfasste die biometrischen Daten: Aufnahme datum in der ZNA, Geschlecht, Körpergewicht und Geburtsjahr. Als Laborparameter wurden sowohl Leukozytenzahl und CRP als auch Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erfasst. Zusätzlich wurden das diagnostische sowie therapeutische Vorgehen in der ZNA am Aufnahmetag (Tag 1) und die AB-Initialtherapie erfasst. Der zweite Teil erfasste den weiteren Verlauf (Tag 2-7) auf der jeweiligen Station hinsichtlich Änderungen der AB-Therapie (Applikation, Substanzwechsel etc.) und des Patientenstatus (z.B. Tod oder Entlassung). Jeder Bogen wurde mit einer durchlaufenden Identifikationsnummer versehen. Patientennamen wurden zusammen mit der jeweiligen Erfassungsbogennummer zwecks Pseudonymisierung in einer gesonderten Liste gespeichert und getrennt von den Bögen aufbewahrt.

2.6 Basiserhebung

2.6.1 Qualitätsindikatoren

Die in der Basiserhebung (Erhebung 1) erfassten Prozesse, die die Qualitätsindikatoren der AB-Therapie und ihre Bewertungskriterien darstellen, sind in Tabelle 2.1 aufgeführt.

Tabelle 2.1: In Erhebung 1 erfasste Qualitätsindikatoren mit Definition und Kriterien

| Indikator | Definition / Kriterien |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asservierungsrate | Vor Beginn der AB-Therapie in der ZNA (Tag 1) dokumentierte Asservation von Proben für die mikrobiologische Diagnostik: Blut- und Urinkulturen, Stuhl- und Sputumproben, Liquor, Abszess- und Ergusspunktate sowie Wundabstriche |
| Röntgenthorax und andere Bildgebung | In der ZNA (Tag 1) durchgeführte Bildgebung zur Infektions - fokussuche: Röntgenthorax, Abdomensonographie, Echokardiographie, CT, MRT |
| Verdachtsdiagnose | Vor AB-Therapiebeginn (Tag 1) durch das ärztliche Personal der ZNA explizit formulierte und dokumentierte Verdachtsdiagnose in der EDV-Akte des jeweiligen Patienten |
| Antibiotika-Verordnung | Formal korrekte Anordnung von AB (maximal 3 unterschiedliche pro Tag), d.h. mit Angaben zu Dosierung, Applikationsart (i.v. oder p.o.) und Verabreichungsintervall in der ZNA und auf den Stationen (Tag 1-7) |
| Verabreichungsdokumentation | Korrekte Dokumentation von Substanz, Dosis und Zeitpunkt der ärztlich angeordneten AB-Therapie bei Verabreichung durch die Pflegekräfte auf den Stationen (Tag 2-7) |
| Oralisierung | Umstellung einer initial intravenös begonnenen AB-Therapie auf eine perorale Therapie mindestens einen Tag vor Entlassung |
| Dosisanpassung an Nierenfunktion | Dosisanpassung einer AB-Therapie bei einer GFR unter 30ml/min am zweiten Therapietag |
| Deeskalation | Umstellung einer breiten empirischen AB-Therapie (Breitband-AB o. AB-Kombinationstherapie) auf eine schmale erregerszentrierte Therapie im erfassten Therapieverlauf (Tag 2-7). |

2.6.2 Auswahl der Qualitätsindikatoren

Die Prozessqualität wurde anhand der relativen Häufigkeit der regelrecht durchgeführten Maßnahmen erfasst (Geraedts et al., 2005; Hermes-Moll et al., 2013). Zur Berechnung des prozentualen Anteils wurden die Anzahl der regelrecht durchgeführten Maßnahmen (Qualitätsindikatoren) durch die Anzahl der Patienten, die in die Basiserhebung eingeschlossen wurde, dividiert und mit 100 multipliziert. Als ausreichende Prozessqualität wurde ein Referenzbereich von $\geq 95\%$ definiert, d.h. wenn die qualitätssichernde Maßnahme bereits in 95% oder mehr Fällen in der Basiserhebung erfolgte, wurde keine Notwendigkeit gesehen, diese durch eine Intervention zu verbessern.

Aus den ausgewählten Qualitätsindikatoren sollte ein Score entwickelt werden, der die AB-Prozessqualität in ihrer Gesamtheit darstellt.

2.7 Interventionsstudie

2.7.1 Intervention 1: Handlungsanweisungen (SOP)

Die Handlungsanweisungen beruhen auf den ABS-Empfehlungen der S3-Leitlinie "Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus" (de With et al., 2013) und weiterführender Literatur (Tabelle 2.2). Die SOPs zur 'Antibiotika-Therapie' wurden durch einen Pharmazeuten (Matthias Brumhard), einen medizinischen Mikrobiologen (Dr. Can Imirzalioglu, ABS-Experte) und einen ABS-erfahrenen Oberarzt der Infektiologie (Dr. Thomas Discher) erstellt. Die Ausarbeitung des präanalytischen Teils der SOPs oblag einem medizinischem Mikrobiologen mit ABS-Experten-Qualifikation (de With et al., 2013). Das Ergebnis wurde als 'Handout' auf sieben laminierten DIN A4-Seiten zusammengefasst (Anhang 2-8; S. 74-77). Die Anweisungen bezogen sich auf den gesamten Prozess einer AB-Therapie, besonders jedoch auf Maßnahmen, die bei der Einleitung einer Antibiose durchzuführen sind.

Die SOPs wurden am 02.08.2013 als Aushang in der ZNA und auf den Stationen 4.1 und 4.3 sowie im Intranet des Klinikums implementiert. Außerdem wurden sie durch einen Oberarzt der Infektiologie in der klinikinternen Fortbildung für Innere Medizin am 02.08.2013 vorgestellt und erläutert.

Tabelle 2.2: Kurzfassung der Standard Operation Procedures und verwendete Literatur

| SOP | Kurzfassung Inhalt | Quelle |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SOP 1: Start Antibiose | <ul style="list-style-type: none"> • vor erster AB-Therapie mind. eine, besser zwei Blutkulturpaare (BK) abnehmen • zusätzlich Anlage einer Urinkultur | (Arbeitskreis “Krankenhaus- und Praxishygiene” der AWMF, 2014; Glerant et al., 1999; Grace et al., 2001) |
| SOP 2-3: Mikrobiologische Präanalytik | <ul style="list-style-type: none"> • ausreichende Hautdesinfektion vor Venenpunktion für BK • Angaben zu Blutmenge und richtigem Beimpfen von BK-Flaschen • Angaben zu richtiger Gewinnung von Mittelstrahlurin | (Arbeitskreis “Krankenhaus- und Praxishygiene” der AWMF, 2015; Baron et al., 2013; Becton Dickinson GmbH, 2017; Seifert et al., 2007) |
| SOP 4: Dokumentation auf der Zentralen Notaufnahme | <ul style="list-style-type: none"> • Aufforderung zur strukturierten Dokumentation von asservierten Proben und einer Verdachtsdiagnose | Keine Quelle. Krankenhausinterne Detailvorgaben zu Dokumentationsort |
| SOP 5: Dokumentation der Antibiotika-Gabe | <ul style="list-style-type: none"> • Aufforderung zur strukturierten Dokumentation von Antiinfektivum, Dosis und Uhrzeit der Verabreichung | Keine Quelle. Krankenhausinterne Detailvorgaben zu Dokumentationsort |
| SOP 6-7: Oralisierung | <ul style="list-style-type: none"> • Kriterien und Kontraindikationen einer Oralisierung • Orale Bioverfügbarkeit ausgewählter AB | (Aristo Pharma GmbH, 2015; Waagsbø et al., 2008; Weber, 2010) |

2.7.2 Intervention 2: Hausinterne Antibiotika-Therapieleitlinie

Die hausinterne AB-Leitlinie wurde im Rahmen dieser Arbeit im Konsens mit den jeweiligen Fachabteilungen durch dasselbe Team erstellt, welches die SOPs erarbeitet hatte. Die Abteilungsleiter der betroffenen Fachrichtungen (Urologie, Neurologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kardiologie, Pneumologie, Onkologie, Gastroenterologie, Nephrologie und Chirurgie), die die in der Leitlinie beschriebenen Krankheitsbilder behandeln, wurden über das Vorhaben informiert und die empfohlenen AB mit ihnen abgestimmt. Dies geschah auf Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien. Die lokale Resistenzsituation wurde beachtet. Die AB-Therapie-Leitlinie wurde im Intranet zugänglich gemacht und ein Kitteltaschenformat (Anhang 9-12; S. 78-81) erstellt. Die offizielle Vorstellung erfolgte in der klinikinternen Fortbildungsveranstaltung der

Inneren Medizin am 19.09.2014 durch einen Oberarzt der Infektiologie. Den Teilnehmern wurde das Kitteltaschenformat ausgehändigt.

2.7.2.1 Struktur der hausinternen Antibiotika-Therapieleitlinie

Die Leitlinie zur AB-Initialtherapie auf der Notaufnahme enthielt einen kurzen allgemeinen Teil, welcher die Anwendung erklärte und auf die schon implementierten SOPs hinwies. Sie war nach Organsystemen und häufigen klinischen Krankheitsbildern gegliedert. Zu jedem Krankheitsbild wurden ein kurzer Diagnostikalgorithmus bzw. die am häufigsten zu erwartenden Erreger beschrieben (Ausnahme: Divertikulitis). Ein Antibiotikum (Wirkstoff) mit Dosierung, Dosierungsintervall und Applikationsart wurde als Standard empfohlen. Zusätzlich wurde ein alternativer Wirkstoff empfohlen, welcher in den meisten Fällen bei Penicillinallergie verabreicht werden konnte. Wenn sowohl das Standard-AB als auch das Alternativ-AB ein Betalaktam-AB waren, wurde auf die SOP 'Penicillinallergie' verwiesen, welche im Intranet abrufbar war. Sollte es anamnestisch keinen Hinweis auf einen Bronchospasmus oder einen anaphylaktischen Schock geben, konnte auch bei Angabe einer Penicillinallergie ein Cephalosporin oder ein Carbapenem unter Überwachung appliziert werden. Bei vorbekanntem Auftreten dieser beiden Komplikationen galten alle Betalaktame als strikt kontraindiziert. Ein Hinweis zur Dosisanpassung bei reduzierter GFR war vorhanden (Hartmann et al., 2010). Bei jeder Empfehlung, Piperacillin/Tazobactam zu verwenden, wurde zusätzlich auf eine Infusionszeit von mindestens 1 Stunde verwiesen. Auf diese Weise wird eine optimale Wirksamkeit erreicht, da die Dauer der Konzentration über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers am Infektionsort für die Wirkung relevant ist (Dandekar et al., 2003; McKinnon et al., 2008). Vancomycin sollte ebenfalls über mindestens eine Stunde verabreicht werden. Auf diese Weise wird am ehesten eine ausreichende Gewebepenetration erreicht, einer anaphylaktischen Reaktion vorgebeugt und der zeitabhängigen Wirkungsweise Rechnung getragen (Bernard et al., 1997; Liu et al., 2011).

Eine Kurzfassung der AB-Therapieleitlinie mit den wichtigsten Indikationen (Infektionsfoki) und der empfohlenen Standardantibiotika sowie die verwendete Literatur sind in Tabelle 2.3 zusammengefasst. Weitere Details wie Alternativempfehlungen zur AB-Wahl, spezielle Indikationen, Vorgaben zu Dosierung,

Methodik

Applikation und Verabreichungsintervall sind der AB-Therapieleitlinie im Anhang (S. 83-86) zu entnehmen.

Tabelle 2.3: Kurzfassung der Antibiotika-Therapieleitlinie und verwendete Literatur

| Infektionsfokus | Standard-Antibiotika-Therapie | Quelle |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Ambulant erworbene ZNS-Infektionen | <ul style="list-style-type: none"> • Meningitis: Ceftriaxon + Ampicillin + Aciclovir • Shuntinfektion: Ceftriaxon + Rifampicin | (Meyding-Lamadé, 2014; Pfister, 2012) |
| HNO-Infektionen | <ul style="list-style-type: none"> • Laryngotracheobronchitis, Otitis media, Tonsillitis: Amoxicillin • Sinusitis, Peritonsiliar- u. Parapharyngealabszess: Ampicillin/Sulbactam | (Federspil, 2008) |
| Akute Bronchitis und ambulant erworbene Pneumonie (CAP) | <ul style="list-style-type: none"> • Bronchitis: Sultamicillin, Moxifloxacin • CAP: Ampicillin/Sulbactam + Azithromycin, Piperacillin/Tazobactam + Clarithromycin | (Höffken et al., 2009) |
| Infektiöse Endokarditis | <ul style="list-style-type: none"> • Ampicillin/Sulbactam + Gentamycin • ggf. zusätzlich: Vancomycin, Rifampicin | (Habib et al., 2009)* |
| Fieber in Neutropenie | <ul style="list-style-type: none"> • Piperacillin/Tazobactam | (Freifeld et al., 2011) |
| Leber, Galle, Peritonitis | <ul style="list-style-type: none"> • SBP: Ciprofloxacin • Cholezystitis/Cholangitis: Ampicillin/Sulbactam • Leberabszess: Piperacillin/Tazobactam | (Burchard, 2013; Cisse et al., 2012; Gerbes et al., 2011; Li et al., 2010) |
| Infektiöse Enteritis | <ul style="list-style-type: none"> • bakt. Enteritis: Ciprofloxacin ggf. + Metronidazol • C. difficile: Metronidazol | (Hagel et al., 2015) |
| Divertikulitis | <ul style="list-style-type: none"> • unkompliziert: Ciprofloxacin + Metronidazol • kompliziert: Ceftriaxon + Metronidazol | (Leifeld et al., 2014) |
| Urogenital-Infektionen | <ul style="list-style-type: none"> • unkomplizierter HWI Frau: Fosfomycin • akuter HWI Mann, Urethritis: Levofloxacin • Pyelonephritis: Ciprofloxacin • Urosepsis: Imipenem/Cilastatin | (Brill, 2010; Naber et al., 2010; Wagenlehner et al., 2009) |
| Akute traumatische/akute postoperative Osteomyelitis/Spondylodiszitis | <ul style="list-style-type: none"> • Piperacillin/Tazobactam + Levofloxacin • bei MRSA-Verdacht: Vancomycin + Levofloxacin | (Cottle and Riordan, 2008; Farhad et al., 2010; Skaf et al., 2010; Walter et al., 2012) |
| Haut-, Weichteil-Infektion, Erysipel, infizierter Diabetischer Fuß | <ul style="list-style-type: none"> • leichte Infektion: Ampicillin/Sulbactam • schwere Infektion: Piperacillin/Tazobactam | (Baron et al., 2013; Stevens et al., 2014) |

* Zwischenzeitlich erfolgte die Modifikation der im Intranet verfügbaren internen Leitlinien nach den Leitlinien der European Society for Cardiology von 2015 (Habib et al., 2015).

2.8 Datenauswertung und Statistik

Zur digitalen Sicherung und weiteren statistischen Aufarbeitung wurden die mit dem Erhebungsbogen erfassten Daten in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2007) übertragen. Nicht alle mittels Erhebungsbogen erfassten Daten wurden ausgewertet, sondern nur die für die AB-Prozessqualität und Leitlinienkonformität relevanten. Die Prozentwerte wurden auf die erste Dezimalstelle gerundet.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen vertreten durch Dr. Jörn Pons-Kühnemann. Zur Berechnung der Statistik wurde das Programm SPSS (Version 22) verwendet.

Für die in der Basiserhebung (Erhebung 1) ausgewählten Qualitätsindikatoren und den daraus entwickelten Score der AB-Prozessqualität wurde ein paarweiser statistischer Vergleich zwischen den Erhebungen 1 und 2 durchgeführt, da diese durch Intervention 1 (SOP-Implementierung), die nach Erhebung 1 erfolgte, beeinflusst werden sollten und hier potenziell ein Unterschied erwartet wurde.

Für den schon festgelegten Indikator 'Leitlinienkonformität' wurden Erhebung 2 und 3 untereinander verglichen, da Intervention 2 (AB-Therapieleitlinien-Implementierung) nach Erhebung 2 durchgeführt wurde. Diese paarweisen Vergleiche erfolgten mittels des Exakten Tests nach Fisher (du Prel et al., 2010; Mehta and Patel, 1986), um zu prüfen, ob ein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen bzw. Erhebungen bestand. Da für jeden Qualitätsindikator der Test am gleichen Datensatz erfolgte, es sich also um eine multiple Testprozedur handelt, erfolgte eine α -Adjustierung der mit dem Fisher-Test berechneten p-Werte nach der Benjamini-Hochberg-Prozedur zur Bestimmung der False-Discovery-Rate (FDR) (Benjamini and Hochberg, 1995). Dies ist notwendig, da die Wahrscheinlichkeit, mindestens eine Falschaussage zu treffen, mit der Summe aller Tests ansteigt (α -Fehler-Kumulierung) (Victor et al., 2010). Durch die Benjamini-Hochberg-Prozedur kommt es zu einer Erhöhung der mit dem Fisher-Test berechneten p-Werte.

Das Signifikanzniveau α wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Basisdaten

3.1.1 Prävalenz der Antibiotika-Anwendung im untersuchten Kollektiv

Insgesamt wurden während der drei Erhebungszeiträume 529 EDV-Akten von Patienten gesichtet, die von der ZNA auf die zwei ausgewählten internistischen Normalstationen verlegt worden waren. Davon erfüllten 258 die Einschlusskriterien. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten war während der ersten beiden Erhebungen fast gleich; in Erhebung 3 zeigte sich ein deutlicher Anstieg. In Erhebung 1 wurden 76 von 160 Patienten, in Erhebung 2 75 von 179 Patienten und in Erhebung 3 107 von 190 Patienten eingeschlossen. Die Prävalenz einer AB-Therapie im untersuchten Patientengut betrug während der drei Erhebungszeiträume im Durchschnitt 48,8% (Abb. 3.1). Am häufigsten kam es zur Verordnung einer AB-Therapie während Erhebung 3; am geringsten war der Einsatz von AB während Erhebung 2.

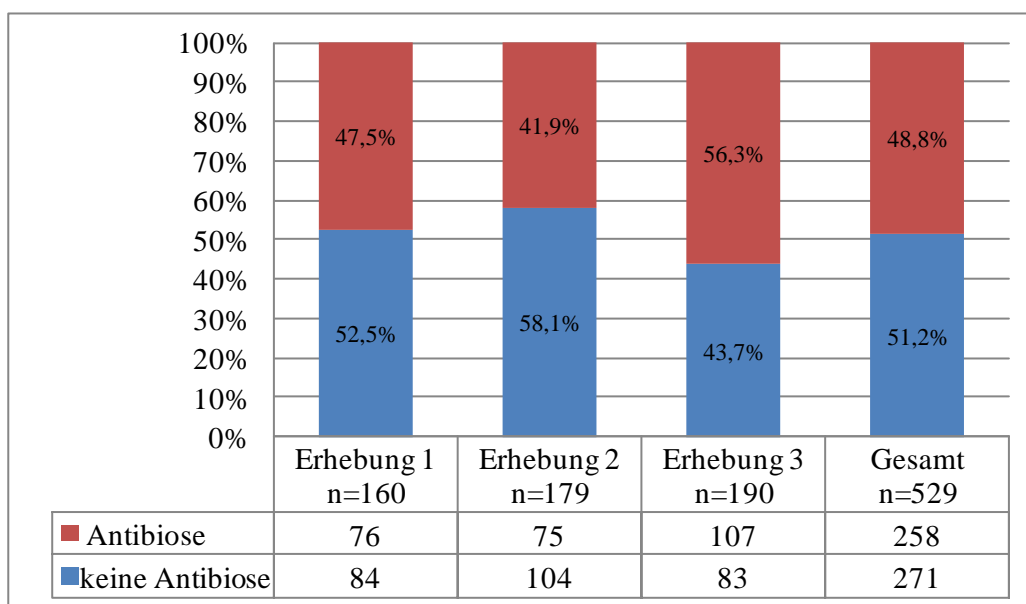


Abbildung 3.1: Prävalenz der AB-Verordnungen in Erhebung 1-3. Erfasst wurden erwachsene Patienten, die von der Notaufnahme auf die Stationen verlegt wurden.

3.1.2 Biometrie

Das Durchschnittsalter aller eingeschlossenen Patienten betrug 68,7 Jahre. Erhebung 2 zeigte ein etwas geringeres Durchschnittsalter im Vergleich zu den Erhebungen 1 und 3. Frauen waren in der Gesamtstichprobe leicht überrepräsentiert (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Geschlechterverteilung und Durchschnittsalter der Patienten. Erhebung 1-3

| Geschlechterverteilung | Erhebung 1 n=76 | Erhebung 2 n=75 | Erhebung 3 n=107 | Gesamt n=258 |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Frauen | 39 (51,3%) | 41 (54,7%) | 62 (57,9%) | 142 (55%) |
| Männer | 37 (48,7%) | 34 (45,3%) | 45 (42,1%) | 116 (45%) |
| Durchschnittsalter | | | | |
| Alter (Jahre) | 69,2 | 65,8 | 70,5 | 68,7 |

3.1.3 Verordnungshäufigkeit von Antibiotika Mono- und Kombinationstherapien

Die in der ZNA an Tag 1 angeordneten AB-Therapien wurden in Therapien mit einer antimikrobiell wirksamen Substanz (Monotherapie) und in Therapien mit zwei antimikrobiell wirksamen Substanzen (Kombinationstherapie) differenziert (Tabelle 3.2). In 60,5% der AB-Therapien wurde eine Monotherapie verwendet. In allen Erhebungszeiträumen überwog der Anteil der Monotherapien; besonders häufig wurde eine Monotherapie in Erhebung 2 angeordnet.

Tabelle 3.2: Absolute und relative Häufigkeiten der Antibiotika Mono- und Kombinationstherapien, verordnet an Tag 1 in der ZNA (Erhebung 1-3)

| Antibiotika-Therapie | Erhebung 1 n=76 | Erhebung 2 n=75 | Erhebung 3 n=107 | Gesamt n=258 |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Kombinationstherapie | 31 (40,8%) | 24 (32,0%) | 47 (43,9%) | 102 (39,5%) |
| Monotherapie | 45 (59,2%) | 51 (68,0%) | 60 (56,1%) | 156 (60,5%) |

Ergebnisse

3.1.3.1 Monotherapien

Ermittelt wurden die sechs häufigsten AB, die an Tag 1 (Therapiebeginn) als Monotherapie in der ZNA i.v. oder p.o. verordnet wurden (Abb. 3.2). Sie stellten 97,4% des Gesamtanteils der Monotherapien dar. In allen drei Erhebungen nicht mindestens zweimal verwendete Substanzen wurden unter `andere` zusammengefasst. Ampicillin/Sulbactam (Amp/Sul) wurde am häufigsten als Initial-Antibiose verordnet, gefolgt von Piperacillin/Tazobactam (Pip/Taz). Am häufigsten (>50%) wurde Amp/Sul in Erhebung 3 eingesetzt. Einzig in Erhebung 2 gab es mehr Pip/Taz-Verordnungen als Amp/Sul-Verordnungen. Im Vergleich zu den anderen beiden Erhebungen und im Vergleich zum Gesamtdurchschnitt war in Erhebung 2 der Pip/Taz-Anteil um ca. 8-14% erhöht. Dagegen war hier der Anteil an Ceftriaxon etwas erniedrigt. Ciprofloxacin wurde während Erhebung 3 als Monotherapie nicht verwendet. Das Gleiche trifft auf Levofloxacin bezüglich Erhebung 1 und Meropenem bezüglich Erhebung 3 zu. Die Verordnung der übrigen AB blieb über die drei Erhebungen weitgehend konstant.

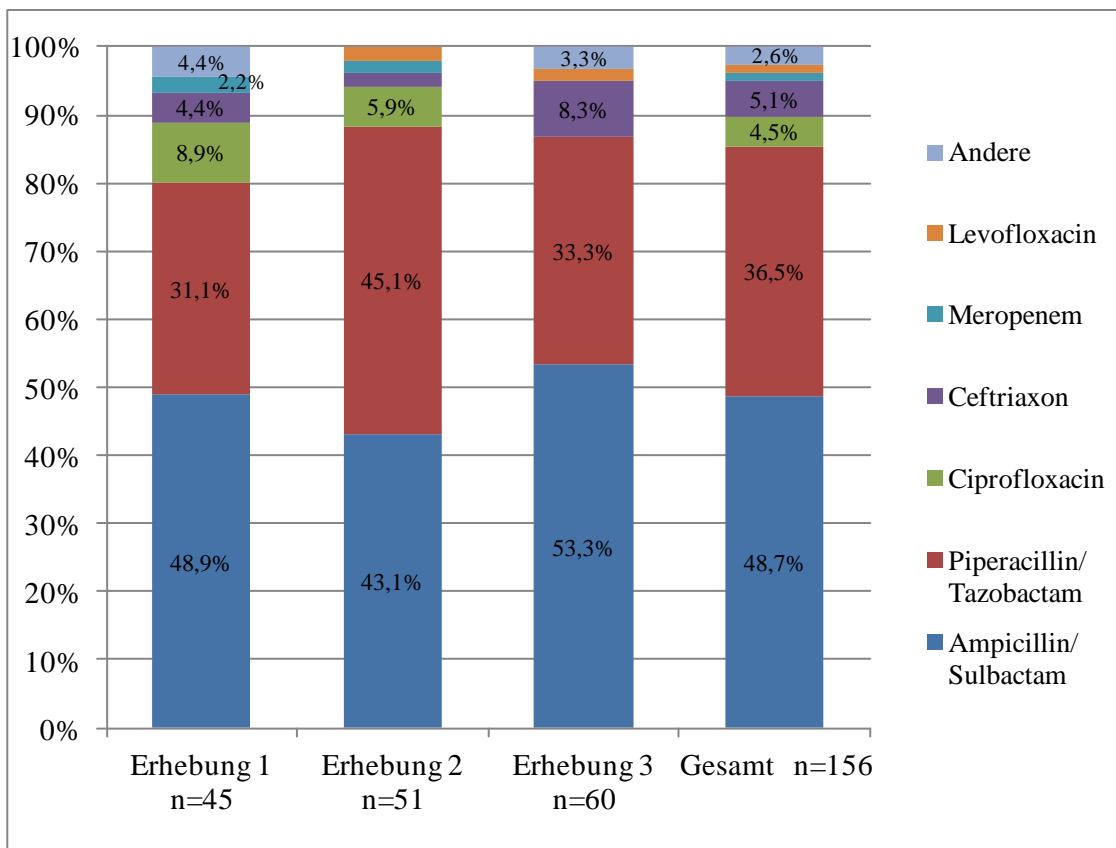


Abbildung 3.2: Relative Häufigkeit der 6 häufigsten AB-Monotherapien, die in der ZNA an Tag 1 verordnet wurden (Erhebung 1-3). Unbeschriftete Balken sind $\leq 2\%$.

3.1.3.2 Kombinationstherapien

Insgesamt wurde in allen drei Erhebungen in 102 von 258 Fällen eine Kombinationstherapie angeordnet. Von allen Kombinationstherapien wurden die fünf häufigsten ermittelt, die an Tag 1 (Therapiebeginn) in der ZNA i.v. oder p.o. verordnet wurden (Abb. 3.3). Hierbei handelt es sich um 77,5% der Kombinationstherapien. In allen drei Erhebungen insgesamt nicht mindestens fünfmal verwendete Substanzkombinationen wurden unter `andere Kombinationen` zusammengefasst. Die häufigste Kombination war Ciprofloxacin mit Metronidazol. Am zweithäufigsten wurde Amp/Sul mit Clarithromycin verwendet. Die Kombinationen Amp/Sul mit Clarithromycin und Ceftriaxon mit Clindamycin wurde vermehrt während der Erhebung 1 verwendet. Ciprofloxacin in Kombination mit Metronidazol wurde dagegen häufiger während Erhebung 2 und 3 angeordnet. Ceftriaxon/Clindamycin wurde während Erhebung 2 nicht angeordnet, während diese Kombination in Erhebung 1 einen Anteil von 22,6% und in Erhebung 3 einen Anteil von 14,9% einnahm.

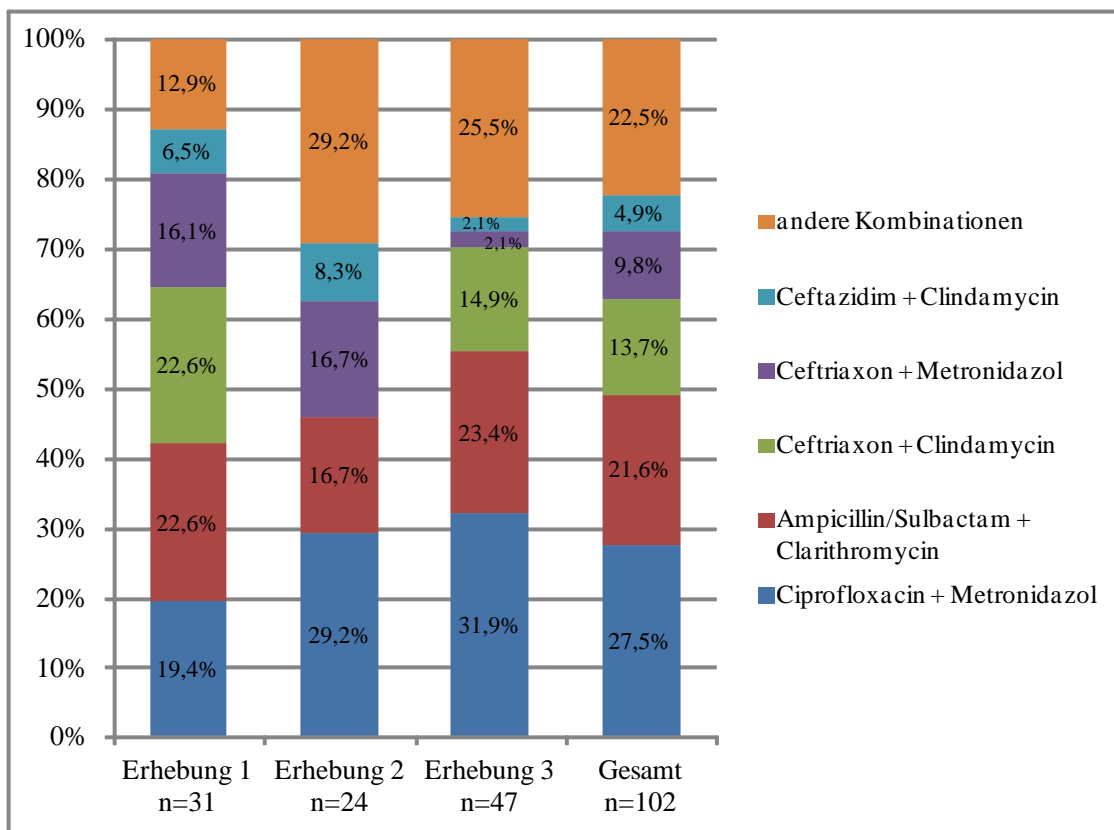


Abbildung 3.3: Relative Häufigkeit der fünf häufigsten AB-Kombinationstherapien, die an Tag 1 in der ZNA verordnet wurden (Erhebung 1-3).

3.1.4 Infektionsfoki

Die vier häufigsten Infektionsfoki, die einer Verdachtsdiagnose zugeordnet werden konnten, wurden erfasst und denjenigen Fällen gegenübergestellt, bei denen keine Verdachtsdiagnose gestellt wurde und dementsprechend kein Infektionsfokus zugeordnet werden konnte (Abb. 3.4). Eine Pneumonie wurde z.B. dem Fokus 'Lunge/Pleura' zugeordnet. Hatte ein Patient mehrere Infektionsfoki, dann wurden diese einzeln erfasst. Mehrfachnennungen waren möglich. Wurde explizit notiert, dass der Fokus unbekannt war, erfolgte die Einteilung in eine eigene Kategorie (Zuordnungsschema Anhang 13; S. 82). Der Anteil der vier häufigsten Infektionsfoki an allen Infektionsfoki (inkl. 'Fokus unbekannt') betrug 90,4%, ohne Berücksichtigung der Fälle, bei denen keine Verdachtsdiagnose dokumentiert worden war. Die beiden häufigsten Infektionsfoki betrafen die Lunge/Pleura und den Gastrointestinaltrakt (GIT). Der Anteil der GIT- und Harnwegsinfektionen in der zweiten Erhebung war etwas höher als bei den anderen beiden Erhebungen. Haut- und Weichteilinfektionen und vor allem Infektionen der Lunge/Pleura wurden während Erhebung 3 häufiger gesehen.

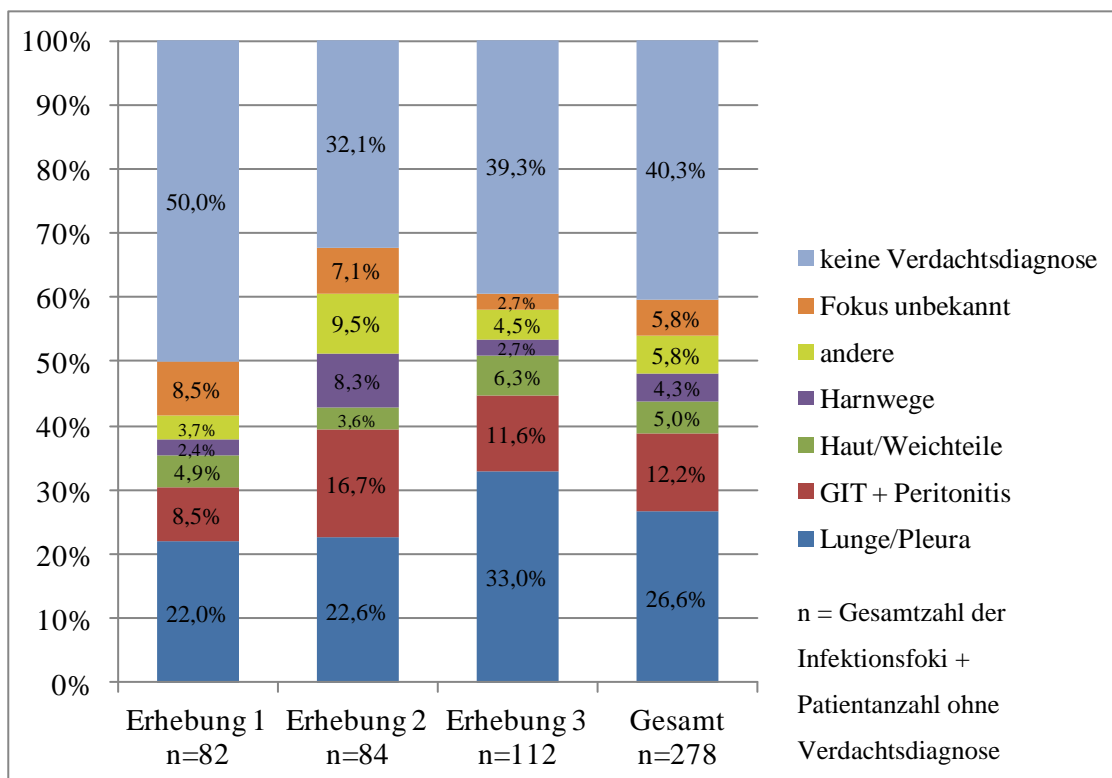


Abbildung 3.4: Relative Häufigkeit der vier am häufigsten einer Verdachtsdiagnose zugeordneten Infektionsfoki (Erhebung 1-3). Da ein Patient mehr als einen Infektionsfokus haben konnte, überschreitet die Anzahl der Infektionsfoki die der erhobenen Patientenzahl.

3.2 Antibiotika-Prozess Indikatoren in der Basiserhebung

Es wurden acht Indikatoren der AB-Prozessqualität bei 76 eingeschlossenen Patienten erfasst. Anhand der Kriterien 'Einhaltung des Referenzbereiches von $\geq 95\%$ erfolgter Durchführung' und 'potenzielle Einflussfaktoren' wurden drei Indikatoren ausgewählt, deren Beeinflussbarkeit durch definierte Interventionen untersucht werden sollte (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Indikatoreauswahl. Beurteilung der korrekten Durchführung der Prozesse (= Indikatoren (n)). Um zu entscheiden, bei welchen Indikatoren eine Intervention und Erfolgskontrolle sinnvoll waren, wurden Referenzbereich ($\geq 95\%$) und Einflussfaktoren beurteilt.

| Indikator | korrekte Durchführung? | | Referenzbereich/ Einflussfaktoren | Intervention und weitere Evaluierung |
|-------------------------------------------------|------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| | ja | nein | | |
| Asservierungsrate n=76 | 21,1% | 78,9% | <ul style="list-style-type: none"> Referenzbereich unterschritten Wenig Einflussfaktoren | Ja |
| Röntgenthorax oder andere Bildgebung n=76 | 90,8% | 9,2% | <ul style="list-style-type: none"> Referenzbereich kaum unterschritten Viele Einflussfaktoren | Nein |
| Verdachtsdiagnose n=76 | 46,1% | 53,9% | <ul style="list-style-type: none"> Referenzbereich unterschritten Wenig Einflussfaktoren | Ja |
| Antibiotika- Verordnung n=76 | 98,7% | 1,3% | <ul style="list-style-type: none"> Referenzbereich eingehalten | Nein |
| Verabreichungs- dokumentation n=76 | 1,3% | 98,7% | <ul style="list-style-type: none"> Referenzbereich deutlich unterschritten Einflussfaktoren gering | Ja |
| Oralisierung n=75 | 18,7% | 81,3% | <ul style="list-style-type: none"> Referenzbereich unterschritten viele Einflussfaktoren | Nein |
| Dosisanpassung an Nierenfunktion n=8 | 62,5% | 37,5% | <ul style="list-style-type: none"> Referenzbereich unterschritten Sehr geringe Fallzahl | Nein |
| Deeskalation n=74 | 6,8% | 93,2% | <ul style="list-style-type: none"> Referenzbereich unterschritten viele Einflussfaktoren | Nein |

3.2.1 Indikator `Asservierungsrate`

Von den 76 erfassten Patienten wurde bei 16 (21,1%) eine Probenasservierung in der ZNA durchgeführt. Damit lag das Ergebnis deutlich unter dem definierten Referenzbereich. Bei den restlichen Patienten erfolgte keine Probenasservierung trotz Einleitung der AB-Therapie und stationärer Aufnahme. Die Einleitung einer qualitätssichernden Intervention war notwendig.

3.2.2 Indikator `Röntgenthorax und andere Bildgebung`

Bei 59 (77,6%) der 76 Patienten wurde eine Röntgenthoraxaufnahme bei Aufnahme in der ZNA angeordnet. Davon wurden 48 (81,4%) Aufnahmen im Liegen durchgeführt. Weitere 10 Patienten erhielten statt einer Röntgenthoraxaufnahme eine andere Form der Bildgebung (Sonographie, Echokardiographie, CT, MRT). Insgesamt erhielten 69 (90,8%) der Patienten eine Form der Bildgebung am Aufnahmetag. Die meisten Röntgenthoraxaufnahmen wurden im Liegen durchgeführt. Wünschenswert wäre jedoch eine Aufnahme in zwei Ebenen, da die Aussagekraft deutlich höher ist. Ein qualitativ hochwertiges Röntgenbild war ein Interventionsziel. Die Einflussfaktoren wurden aber als zu unübersichtlich und schwer beeinflussbar angesehen, um eine erfolgreiche Intervention zu initiieren. Mehrere Fachrichtungen sind in den Prozessablauf eingebunden: Ärzte als anordnendes Personal, Pflegekräfte der ZNA und die MTAs der Radiologie als durchführendes Personal. Alle drei hätten im Arbeitsverhalten beeinflusst werden müssen, um eine Verbesserung der Röntgendiagnostik zu erreichen. Hinzu kam als Hinderungsgrund die oft eingeschränkte Mobilität der Patienten.

3.2.3 Indikator `Verdachtsdiagnose`

Von den 76 erfassten Patienten wurde bei 35 (46,1%) eine Verdachtsdiagnose dokumentiert. Das Ergebnis lag unter dem definierten Referenzbereich. Die Einflussfaktoren waren überschaubar, sodass die Erhöhung der Dokumentationsrate einer Verdachtsdiagnose durch eine qualitätssichernde Intervention erreichbar erschien.

3.2.4 Indikator `Antibiotika-Verordnung`

Von den 76 erfassten Patienten wurde bei 75 (98,7%) die AB-Therapie formal korrekt angeordnet. Nicht beurteilt wurde hier die Substanzwahl bezüglich der Verdachtsdiagnose. Das Ergebnis lag über dem definierten Referenzbereich. Eine Intervention war nicht notwendig.

3.2.5 Indikator `Verabreichungsdokumentation`

Von den 76 erfassten Patienten wurde nur bei einem (1,3%) die AB-Verabreichung über den gesamten Therapiezeitraum korrekt dokumentiert. Das Ergebnis lag deutlich unter dem definierten Referenzbereich. Die Verabreichungsdokumentation war unzureichend. Es war oft nicht nachvollziehbar, welches AB wann, in welcher Dosierung und in welchem Intervall verabreicht wurde. Eine qualitätssichernde Intervention war notwendig.

3.2.6 Indikator `Oralisierung`

Bei 75 der 76 Patienten wurde an Tag 1 in der ZNA eine intravenöse AB-Therapie initiiert. Ein Patient wurde von Beginn an p.o. behandelt. Demzufolge war bei den 75 Patienten eine orale Gabe im weiteren beobachteten 6-Tage-Verlauf möglich. Dies wurde nur bei 14 (18,7%) Patienten umgesetzt. Der definierte Referenzbereich wurde unterschritten. Dennoch wurde dieser Indikator aufgrund zu vieler Einflussfaktoren als nicht geeignet für eine Intervention angesehen. Retrospektiv war es allein anhand der Patientenakte nicht möglich, das Für und Wider einer Oralisierung im Einzelfall zu beurteilen. In den SOPs wurden trotzdem Empfehlungen zur Oralisierung gegeben, da dieser Indikator ein wichtiges ABS-Tool ist.

3.2.7 Indikator `Dosisanpassung an Nierenfunktion`

Bei acht der 76 Patienten lag eine Einschränkung der Nierenfunktion mit einer GFR von unter 30ml/min am Aufnahmetag in der ZNA vor. Bei fünf (62,5%) Patienten erfolgte am zweiten Therapietag eine Dosisanpassung der AB-Therapie. Prinzipiell wäre dieser

Indikator geeignet gewesen, aber aufgrund der geringen Fallzahl war er ohne hinreichende Aussagekraft und wurde nicht ausgewählt.

3.2.8 Indikator `Deeskalation`

Bei 74 der 76 Patienten wurde als Initialtherapie eine Breitspektrumantibiose oder eine Kombinationstherapie aus zwei Substanzen an Tag 1 in der ZNA verordnet. Nur bei fünf (6,8%) dieser Patienten erfolgte im weiteren 6-tägigen Therapieverlauf eine Deeskalation der AB-Therapie. Der Indikator wäre ein geeignetes Ziel einer Intervention gewesen. Die vielen möglichen Einflussfaktoren, die oft nicht dokumentiert waren, wie vor allem klinische Aspekte, ließen sich durch die retrospektive Patientenakteneinsicht nicht erfassen. Dieser Indikator wurde deshalb in der Interventionsstudie nicht weiter untersucht.

3.2.9 Erfassung der Zielparameter `Antibiotika-Prozessqualität` und `Leitlinienkonformität`

Der erste Hauptzielparameter der Interventionsstudie war die `AB-Prozessqualität`. Zur Erfassung der AB-Prozessqualität wurde ein Punkte-Score von 0 bis 3 für die in der Basiserhebung ausgewählten Qualitätsindikatoren (`Asservierungsrate`, `dokumentierte Verdachtsdiagnose`, `AB-Verabreichungsdokumentation`) verwendet. Für jede korrekt durchgeführte und dokumentierte Maßnahme pro Patient wurde ein Punkt im Score vergeben, d.h., für eine Probenasservierung, eine dokumentierte Verdachtsdiagnose und für eine korrekte Verabreichungsdokumentation einer AB-Therapie wurde jeweils ein Punkt vergeben (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Berechnung des Scores der Antibiotika-Prozessqualität

| Qualitätsindikator | korrekte Durchführung? | | | | | | | |
|-----------------------------|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Asservierung | ja | nein | ja | ja | ja | nein | nein | nein |
| Verdachtsdiagnose | ja | ja | ja | nein | nein | ja | nein | nein |
| Verabreichungsdokumentation | ja | ja | nein | ja | nein | nein | ja | nein |
| Punkte: | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |

Der zweite Hauptzielparameter war die ‚Leitlinienkonformität‘ der AB-Verordnungen, die nach der Einführung der AB-Therapieleitlinie, also insbesondere im Vergleich zwischen Erhebung 2 und Erhebung 3, beurteilt werden sollte. Hierbei wurde die verabreichte AB-Therapie mit der entsprechend der dokumentierten Verdachtsdiagnose nach Leitlinie empfohlenen AB-Therapie verglichen. Entsprach die verordnete AB-Therapie der in der AB-Leitlinie in Hinblick auf die Verdachtsdiagnose vorgeschlagenen AB-Therapie, war die Leitlinienkonformität gegeben. Unterschied sich die AB-Therapie von der Empfehlung, bestand keine Leitlinienkonformität. Die Leitlinienkonformität konnte dementsprechend nur beurteilt werden, wenn eine Verdachtsdiagnose in der Patientenakte notiert worden war.

3.3 Interventionsstudie

Dargestellt werden die Ergebnisse aus allen drei Erhebungen im Vergleich untereinander. Es werden sowohl die Auswertungen der Hauptzielparameter ‚AB-Prozessqualität‘ (Score) und ‚Leitlinienkonformität‘ als auch die Einzelauswertungen der für den Score relevanten Qualitätsindikatoren (Nebenzielparameter) gezeigt.

3.3.1 Antibiotika-Prozessqualität

Die AB-Prozessqualität wurde durch den entwickelten Score erfasst. Nach SOP-Implementierung zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2 wurden häufiger (+14,8%) zwei Qualitätsindikatoren korrekt umgesetzt (= 2 Punkte). Zusätzlich wurde im Vergleich zwischen Erhebung 1 und 2 ein Qualitätsindikator (=1 Punkt) häufiger umgesetzt (+9,8%), während sich das Fehlen der Umsetzung aller Qualitätsindikatoren (0 Punkte) um 27,4% reduzierte. Erhebung 3 zeigte wieder einen Anstieg im 0-Punkte-Bereich (+6,5%) und einen Abfall im 1-Punkte-Bereich (-7,2%). 2 Punkte wurden im Vergleich zwischen Erhebung 2 und 3 fast gleich häufig vergeben (+1,5%). Kaum eine Veränderung zeigte sich im maximalen Punktebereich in allen drei Erhebungen (Abb. 3.5).

Ergebnisse

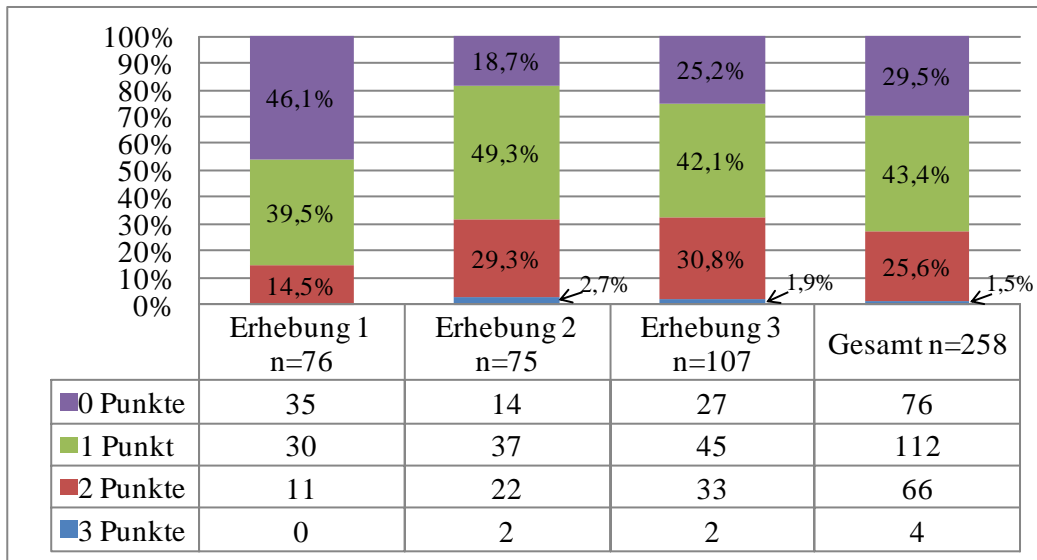


Abbildung 3.5: Prozentuale (Graphik) und absolute (Tabelle) Verteilung der Scores der Antibiotika-Prozessqualität in Erhebung 1-3

Für die statistische Auswertung war es notwendig, die Scorepunkte 2 und 3 zusammenzufassen, da 3 Punkte zu selten vergeben wurden. Der angewandte Test wäre unzuverlässig geworden, wenn mehr als 25% aller Werte einen Erwartungswert unter fünf haben. Ein statistisch signifikanter Unterschied der AB-Prozessqualität zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2 konnte durch einen adjustierten p-Wert von 0,003 gezeigt werden (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: Paarweiser statistischer Vergleich der Antibiotika-Prozessqualität (Score) zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2

| Antibiotika-Prozessqualität | |
|---------------------------------------|------------|
| Fisher-Test Vergleich Erhebung 1 vs 2 | p = 0,0006 |
| FDR Vergleich Erhebung 1 vs 2 | p = 0,003 |

3.3.2 Leitlinienkonformität

Das leitlinienkonforme Vorgehen wurde für Erhebung 1 und 2 retrospektiv bestimmt, um eine Vergleichbarkeit zu Erhebung 3 herzustellen. Die Leitlinienkonformität verringerte sich von Erhebung 2 auf Erhebung 3 um 4,4%. Von Erhebung 1 auf Erhebung 2 nahm das leitlinienkonforme Vorgehen um 20,3% zu, obwohl die Leitlinieneinführung erst nach Erhebung 2 stattfand. Gemessen an Erhebung 1 zeigte Erhebung 3 eine um 15,9% erhöhte Leitlinienkonformität. Bei einem großen Anteil der Patienten wurde keine Verdachtsdiagnose dokumentiert (Abb. 3.6), so dass keine Zuordnung zu leitlinienkonformer oder nicht leitlinienkonformer AB-Therapie getroffen werden konnte.

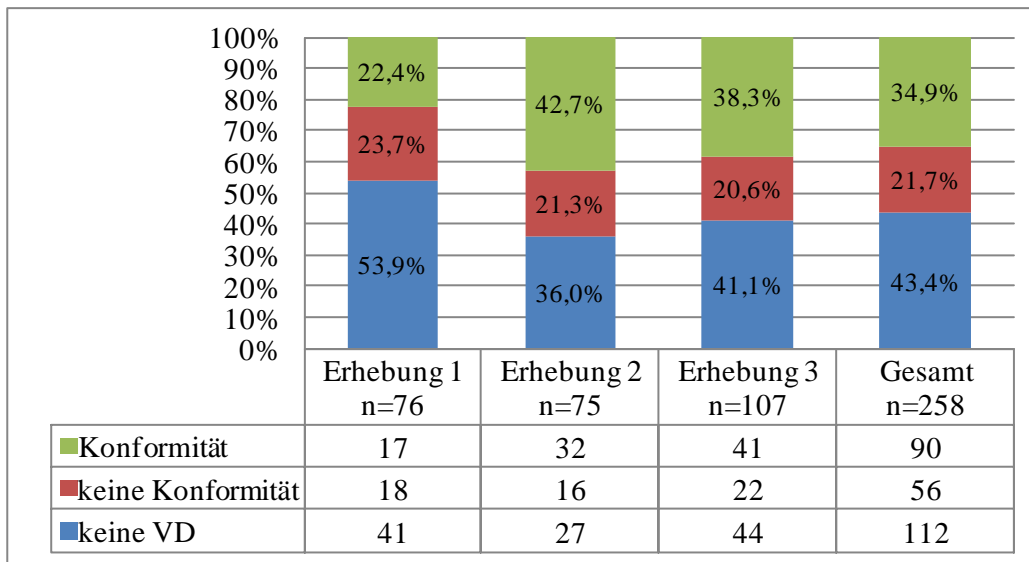


Abbildung 3.6: Prozentualer (Graphik) und absoluter (Tabelle) Anteil der Patienten mit leitlinienkonformer AB-Therapie im Bezug zur Verdachtsdiagnose (VD) bei Therapiebeginn in der ZNA in Erhebung 1-3

Ein statistisch signifikanter Unterschied des Anteils an leitlinienkonformen AB-Therapien zwischen Erhebung 2 und 3 konnte nicht gezeigt werden (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6: Paarweiser statistischer Vergleich der Leitlinienkonformität zwischen Erhebung 2 und Erhebung 3

| Leitlinienkonformität | |
|---------------------------------------|------------|
| Fisher-Test Vergleich Erhebung 2 vs 3 | p = 0,7585 |
| FDR Vergleich Erhebung 2 vs 3 | p = 0,7585 |

3.3.3 Indikator 'Asservierungsrate'

Die Probenasservierungsrate vor Beginn einer AB-Therapie in der ZNA steigerte sich um 22,9% von Erhebung 1 zu Erhebung 2. Erhebung 3 zeigte im Vergleich mit Erhebung 2 wieder einen leichten Rückgang der Asservierungsrate um 2,9%. Durchschnittlich erfolgte bei ca. zwei Drittel der Patienten keine Probenasservierung (Abb. 3.7).

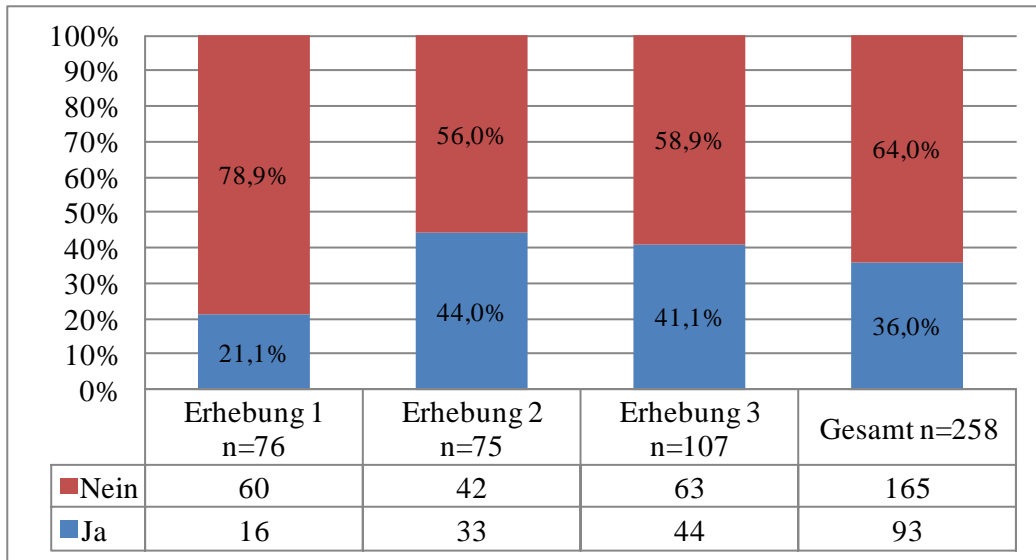


Abbildung 3.7: Prozentualer (Graphik) und absoluter (Tabelle) Anteil der Patienten mit erfolgter mikrobiologischer Asservierung (Ja/Nein) in der ZNA in Erhebung 1-3.

Nach α -Adjustierung konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der gesteigerten Asservierungsrate zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2 nachgewiesen werden (Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Paarweiser statistischer Vergleich der Asservierungsrate zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2

| Asservierungsrate | |
|---------------------------------------|------------|
| Fisher-Test Vergleich Erhebung 1 vs 2 | p = 0,0031 |
| FDR Vergleich Erhebung 1 vs 2 | p = 0,006 |

3.3.4 Indikator 'Verdachtsdiagnose'

Eine Verdachtsdiagnose wurde im Durchschnitt bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (56,6%), die eine AB-Therapie erhielten, durch das ärztliche Personal der ZNA in der Patientenakte vermerkt. In Erhebung 1 wurde bei weniger als der Hälfte (46,1%) der Patienten eine Verdachtsdiagnose und somit die darauf basierende Therapieindikation dokumentiert. In Erhebung 2 steigerte sich die Dokumentationsrate um 17,9% auf 64,0%. Erhebung 3 zeigte wieder eine rückläufige Dokumentationsrate (58,9%) mit einer Reduktion von 5,1% im Vergleich zu Erhebung 2 (Abb. 3.8).

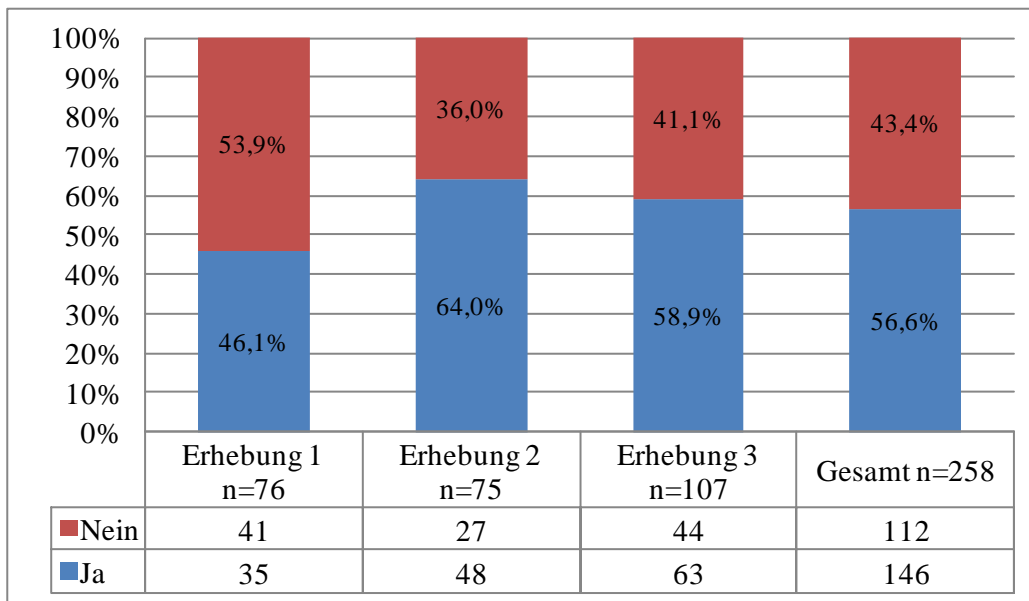


Abbildung 3.8: Prozentualer (Graphik) und absoluter (Tabelle) Anteil der Patienten mit dokumentierter Verdachtsdiagnose (Ja/Nein) bei Einleitung einer AB-Therapie in der ZNA in Erhebung 1-3

Der paarweise statistische Vergleich nach α -Adjustierung bestätigte, dass die Steigerung der Dokumentationsrate von Verdachtsdiagnosen im Vergleich zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2 statistisch signifikant war (Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8: Paarweiser statistischer Vergleich des Anteils der Patienten mit dokumentierter Verdachtsdiagnose zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2

| Verdachtsdiagnose | |
|---------------------------------------|------------|
| Fisher-Test Vergleich Erhebung 1 vs 2 | p = 0,0036 |
| FDR Vergleich Erhebung 1 vs 2 | p = 0,006 |

3.3.5 Indikator `Verabreichungsdokumentation`

Die AB-Verabreichung war in der Basiserhebung (Erhebung 1) nur bei einem Patienten (1,3%) nach den Vorgaben der später erstellten SOPs dokumentiert worden. Die Dokumentationsrate steigerte sich nach Intervention 1 in Erhebung 2 um 6,7% gegenüber Erhebung 1 auf 8,0%. In Erhebung 3 erhöhte sich der Anteil korrekter Dokumentation auf insgesamt 9,3% (Abb. 3.9).

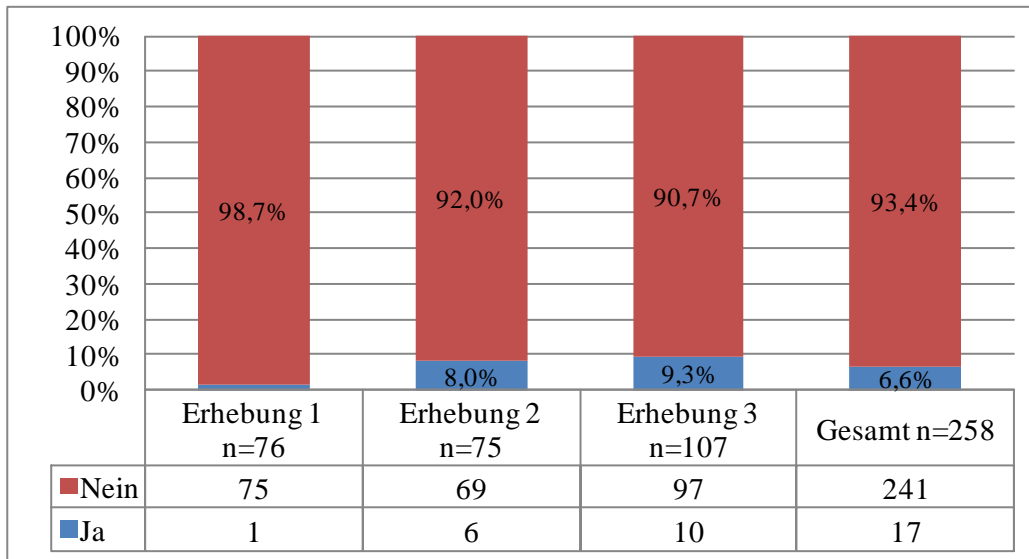


Abbildung 3.9: Prozentualer (Graphik) und absoluter (Tabelle) Anteil der Patienten mit vollständiger Dokumentation der AB-Verabreichung (Ja/Nein) in Erhebung 1-3

Ein statistisch signifikanter Unterschied der Rate an korrekt dokumentierten AB-Verabreichungen zwischen Erhebungen 1 und 2 konnte bei einem adjustierten p-Wert von $> 0,05$ nicht nachgewiesen werden (Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9: Paarweiser statistischer Vergleich des Anteils der Patienten mit vollständiger Verabreichungsdokumentation zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2

| Verabreichungsdokumentation | |
|---------------------------------------|------------|
| Fisher-Test Vergleich Erhebung 1 vs 2 | p = 0,0631 |
| FDR Vergleich Erhebung 1 vs 2 | p = 0,0789 |

4. Diskussion

4.1 Methodik

4.1.1 Datenerhebung

Die ZNA wurde als Untersuchungsort unter der Annahme ausgewählt, dass hier häufig eine AB-Therapie begonnen wird. Deshalb sollten hier bei dem hohen Patientenaufkommen und dem nicht unerheblichen Zeit- und Behandlungsdruck, ABS-Interventionen besonders wirkungsvoll sein. In der Tat bestätigte sich in der Basisanalyse die hohe Prävalenz der Initiierung einer AB-Therapie in der Notaufnahme.

Der verwendete Bogen zur Datenerfassung bezüglich der AB-Prozessqualität war nicht validiert. Viele Studien erfassen neben den eingesetzten antimikrobiellen Substanzen die Indikation für die AB-Therapie (Infektionsdiagnose, Verdachtsdiagnose), die Rate der mikrobiologischen Asservation und die Leitlinienadhärenz (Ansari et al., 2009; Cusini et al., 2010; Zarb et al., 2011; Zarb and Goossens, 2011). Diese Parameter wurden auch in der vorliegenden Untersuchung verwendet. Für weitere AB-Prävalenzuntersuchungen könnten etabliertere und evtl. validerere Beurteilungs-Algorithmen der AB-Therapie verwendet werden (Gyssens et al., 1992; Willemsen et al., 2007), oder ein eigens für AB-Punkt-Prävalenz-Studien entwickeltes Web-Programm genutzt werden (Ansari et al., 2009). In der vorliegenden Untersuchung wurden sie nicht verwendet, da der hier verwendete Score speziell für die in der Basiserhebung als mangelhaft evaluierten Qualitätsindikatoren entwickelt wurde. Auf diese Weise konnte eine optimale Darstellung der vorliegenden Qualitätsmängel der AB-Prozessqualität erreicht werden und ein Vergleichsinstrument für diese Untersuchung und für mögliche Folgeuntersuchungen geschaffen werden. Auch die Interventionen waren speziell auf die Verbesserung der mangelhaften Qualitätsindikatoren zugeschnitten und nicht auf Indikatoren, die durch andere Beurteilungs-Algorithmen erfasst werden.

Die Datenerhebung wurde nur anhand der elektronischen Patientenakten durchgeführt. Somit wurden nur die schriftlich hinterlegten Informationen bezüglich des Falls verwertet. Nicht dokumentierte, aber möglicherweise wesentliche Gründe, von dem festgelegten Schema der SOPs und der AB-Leitlinie abzuweichen, konnten deshalb nicht erfasst werden.

4.1.2 Implementierung der Interventionen zur Verbesserung der Antibiotika-Prozessqualität

Die Implementierung von Interventionen kann in unterschiedlicher Weise erfolgen. Möglich sind Vorträge, Seminare, "bedside teaching" als aktive (persönliche) Maßnahmen und Intranet- oder Email-basierte Empfehlungen, Poster und "pocket-cards" als passive (unpersönliche) Maßnahmen. Es ist belegt, dass diese Maßnahmen Diagnostik und Therapie positiv beeinflussen, wobei sich die aktiven Maßnahmen als etwas effektiver erwiesen (Ranji et al., 2008). Die beiden hier durchgeführten Interventionen (SOPs und AB-Therapieleitlinien) wurden auf dieselbe Weise eingeführt. Erst wurde die Thematik als aktive Maßnahme in der klinikinternen Fortbildung der Inneren Medizin vorgestellt, dann erfolgte als passive Maßnahme das Aushängen und Online-Stellen der SOPs bzw. das Verteilen und Online-Stellen der Kitteltaschenleitlinien. Durch die Vorträge sollten die notwendigen Grundkenntnisse regelrechter mikrobiologischer Diagnostik und rationaler AB-Therapie vermittelt werden. Die AB-Therapieleitlinien waren in Zusammenarbeit mit den internistischen Fachabteilungen erstellt worden. Dieses Vorgehen ist laut Literatur die Voraussetzung für eine erfolgreiche Implementierung. Es sichert die Akzeptanz und die Leitlinienadhärenz (Pulver et al., 2009; Soo Hoo et al., 2005).

Die Teilnahme an der internen Fortbildung der Inneren Medizin ist jedoch nicht verpflichtend. Es konnte also nicht garantiert werden, dass jeder Mitarbeiter durch den Vortrag von den SOPs bzw. den AB-Therapieleitlinien erfuhr. Nicht anwesende oder neue Mitarbeiter, die erst nach diesem Termin ihren Arbeitsbeginn hatten, konnten nur über mündliche Weitergabe von der Leitlinie erfahren. Bei Personalwechsel war eine Kenntnis über das Vorhandensein der AB-Leitlinie nicht zwangsläufig gegeben. Die Vorstellung der AB-Therapieleitlinie in nur einer Fortbildung könnte somit für einen anhaltenden Effekt nicht ausgereicht haben.

Zum Beginn der Studie gab es kein offizielles ABS-Programm mit entsprechenden Ressourcen am UKGM-GI. Im Laufe der vorliegenden Untersuchung wurde ein ABS-Programm am UKGM-GI ab September 2015 etabliert. Da dies jedoch nicht direkt die ZNA und die Stationen 4.1 und 4.3 betraf, ist eine Beeinflussung hierdurch unwahrscheinlich.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Biometrie, Infektionsfoki und Antibiotika-Therapie

Das Durchschnittsalter in der vorliegenden Untersuchung (68,7 Jahre) und der Frauenanteil (55%) waren im Vergleich zu einer ähnlichen Studie am Universitätsklinikum Zürich höher (60,4 Jahre und 38,2%) (Cusini et al., 2010).

In Erhebung 3 zeigte sich eine deutliche Zunahme der Patientenzahl im Vergleich zu Erhebung 1 und 2. Dieser Anstieg war wahrscheinlich durch die hohe Anzahl von Migranten begründet, die in diesem Zeitraum in der Hessischen Erstaufnahmeeinrichtung in Gießen untergebracht waren. Viele wurden bei bronchopulmonaler Symptomatik mit dem Verdacht auf eine pulmonale Tuberkulose ins Klinikum eingewiesen. Bis zum Nachweis einer Tuberkulose wurde eine differentialdiagnostisch nicht unmittelbar ausschließbare bakterielle Pneumonie oft antibiotisch behandelt. Die erhöhte Zahl an Infektionen der unteren Atemwege (Fokus Lunge/Pleura) und die vermehrte Gabe von Ampicillin/Sulbactam während Erhebung 3 könnten ebenfalls hierauf zurückzuführen sein.

Die Häufigkeit bestimmter Infektionen ist jahreszeitenabhängig. Die beiden häufigsten bakteriellen Enteritiden in Deutschland (Campylobacter-Enteritis und Salmonellen-Enteritis) treten bevorzugt im Sommer auf (RKI, 2016b, 2015), während im Winter bronchopulmonale Infektionen häufiger sind. Die erhöhte Anzahl der GIT-Infektionen während Erhebung 2 im Spätherbst könnte folglich durch die Jahreszeit mit bedingt sein. Ein Grund kann aber auch die Intervention 1 und die dadurch veranlasste erhöhte Dokumentationsbereitschaft sein.

Die Häufigkeit einer AB-Therapie war mit 48,8% im Gesamtdurchschnitt (über alle drei Erhebungen) höher als auf internistischen Stationen in der o.g. Studie am Universitätsklinikum Zürich (37,6%). Die Verteilung der Infektionsfoki war jedoch ähnlich (Cusini et al., 2010). `Lunge/Pleura` waren erwartungsgemäß die am häufigsten genannten Infektionsfoki sowohl in der vorliegenden Untersuchung als auch in der schweizerischen Studie. Die Inzidenz einer ambulant erworbenen Pneumonie, die zur Krankenhauseinweisung führte, lag in Deutschland 2005/2006 bei 2,75 bzw. 2,96 pro 1000 Einwohner/Jahr (Ewig et al., 2009). Piperacillin/Tazobactam wurde im Schweizer Spital häufiger verwendet als Ampicillin/Sulbactam bzw. Amoxicillin/Clavulansäure (Cusini et al., 2010). Der Unterschied kommt höchstwahrscheinlich dadurch zustande,

dass in der ZNA vorrangig empirisch behandelt wird, während bei stationären Patienten mit einer nosokomialen Infektion und einem erweiterten Keimspektrum gerechnet werden muss. Eine Ursache für den Anstieg der Piperacillin/Tazobactam-Verordnungen in Erhebung 2 vorliegenden Studie könnte in einem veränderten Infektionsspektrum liegen, z.B. einer höheren Rate an GIT-Infekten, bei denen häufiger Piperacillin/Tazobactam verordnet wurde.

Die beiden am häufigsten verordneten AB-Kombinationen Ciprofloxacin + Metronidazol und Ampicillin/Sulbactam + Clarithromycin sind für die jeweiligen Indikatorinfektionen leitliniengerecht. Durch Metronidazol wird das Erregerspektrum bei intraabdominellen Infektionen auf Anaerobier und bei gastrointestinalen Infektionen auf Amöben ausgeweitet (Eckmann et al., 2011; Hagel et al., 2015). Bei der zweiten Kombination werden durch das Clarithromycin atypische Erreger einer Pneumonie erfasst (Ewig et al., 2016). Entsprechend der unterschiedlichen Häufigkeiten von pulmonalen und gastrointestinalen Infektionsfoki (bei Erhebung 1 vs Erhebung 2) wurde während Erhebung 1 mehr Ampicillin/Sulbactam + Clarithromycin verordnet. Hier wurden auch mehr pulmonale Infektionen dokumentiert. Erhebung 2 zeigte mehr gastrointestinale Infektionen und auch häufiger die Verwendung der Kombination Ciprofloxacin + Metronidazol.

Ungewöhnlich ist die in fast 14% aller kombinierten AB-Therapien (5,5% aller Antibiosen insgesamt) verwendete Kombination aus Clindamycin und Ceftriaxon, obwohl nur bei 5% der Patienten Haut-/Weichteilinfektionen diagnostiziert wurden. Diese Kombination hätte einen Vorteil bei Weichteilinfektionen mit toxinbildenden Streptokokken, die eine nekrotisierende Fasciitis auslösen, da Clindamycin eine hemmende Wirkung auf die Proteinsynthese hat (Goldstein et al., 2007). Dieses Krankheitsbild ist jedoch eher selten und wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht diagnostiziert. Die häufigsten Erreger einer ambulant erworbenen Weichteilinfektion sind Staphylokokken (Pollack et al., 2015). Gegen Staphylokokken wirkt Ceftriaxon als Cephalosporin der 3. Generation weniger gut und im Falle von *S. aureus* mit Methicillin-Resistenz würde es gar nicht wirken. Bei begründetem Verdacht auf eine MRSA-Infektion wäre auch Clindamycin nicht das Mittel der Wahl einer kalkulierten Therapie, denn 66% aller MRSA-Isolate aus Mitteleuropa sind resistent gegen Clindamycin (RKI, 2009). Auch für die weiteren explizit aufgeführten Diagnosen ist die Kombination nicht von Vorteil. Im Bereich der Lunge/Pleura kann sie für

besondere Krankheitsbilder wie den Lungenabszess und das Pleuraempyem erwogen werden (Ewig et al., 2016). Bei der kalkulierten antimikrobiellen Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie wird diese Kombination in den Leitlinien jedoch nicht empfohlen. Der standardmäßige Kombinationspartner mit Anaerobierwirkung im Bauchraum ist Metronidazol (s.o.) und nicht Clindamycin. Die Kombination von Ceftriaxon und Clindamycin ist ebenfalls ungeeignet für den kalkulierten Einsatz bei Infektionen von Nieren und Harnwegen. Zudem gehören beide AB zu den sog. "4C" (Clindamycin, Chinolone, Cephalosporine, Amoxicillin-Clavulansäure), die die häufigsten Verursacher einer CDI sind (Bätzing-Feigenbaum et al., 2016; Lübbert et al., 2014). Der Einsatz dieser Kombination verdeutlicht die Notwendigkeit, Leitlinien für den Einsatz antimikrobieller Substanzen in der ZNA zu entwickeln.

4.2.2 Basiserhebung - 'Baseline' Daten

In Erhebung 1 konnten aus acht Indikatoren der AB-Prozessqualität drei Indikatoren (Asservierungsrate, Dokumentation einer Verdachtsdiagnose, Verabreichungsdokumentation) selektiert werden, bei denen eine qualitätssichernde Intervention notwendig und erfolgversprechend erschien. Bei den anderen Indikatoren war eine Intervention entweder nicht notwendig (AB-Anordnungen waren zu ca. 99% formal korrekt) oder sie wurden trotz bestehender Mängel als nicht durch eine realistisch durchführbare Intervention beeinflussbar angesehen (z.B. qualifizierte Röntgenthoraxdiagnostik, Oralisierung, Dosisanpassung an Nierenfunktion, Deeskalation der AB-Therapie).

4.2.3 Interventionsstudie

4.2.3.1 Antibiotika-Prozessqualität

Die Implementierung der SOPs (Intervention 1) führte zu einer Verbesserung der AB-Prozessqualität. Dies konnte im Vergleich von Erhebung 1 mit Erhebung 2 durch die verbesserten Werte im Score, die sich signifikant unterschieden (FDR $p=0,003$), nachgewiesen werden. Erhebung 3 zeigte jedoch, dass dieser Effekt prozentual wieder nachließ. Um die α -Fehlerkumulierung durch multiples Testen nicht weiter zu erhöhen, erfolgte hier und auch für die anderen Indikatoren kein weiterer Signifikanztest

zwischen Erhebung 1 und 3 bzw. Erhebung 2 und 3. Der rein deskriptive Unterschied könnte allerdings ein Hinweis darauf sein, dass eine einzelne Intervention mittels SOP-Implementierung in der praktizierten Form keinen nachhaltigen Effekt gehabt hat. Das Problem nachlassender Effekte nach kurzer Zeit ist bekannt (Ozgun et al., 2010). Für die Einführung von AB-Therapieleitlinien wurde gezeigt, dass kontinuierliche Maßnahmen wie Schulungen notwendig sind, um das Thema präsent zu halten und eine dauerhafte Verbesserung zu erreichen (Barlow et al., 2007; Mol et al., 2005). Da die SOPs ebenfalls eine Form von Leitlinien darstellen, kann davon ausgegangen werden, dass auch sie als kontinuierliche Maßnahme vermittelt werden müssen.

4.2.3.2 Leitlinienkonformität

Die Implementierung des ABS-Strukturindikators `AB-Therapieleitlinie` (Intervention 2), zeigte keinen Effekt auf die Leitlinienkonformität, denn eine statistisch signifikante Verbesserung des Anteils der AB-Verordnungen mit leitliniengerechter Substanzwahl konnte zwischen Erhebung 2 und Erhebung 3 nicht gezeigt werden (FDR $p=0,7585$). Der größte Unterschied im Anteil einer leitliniengerechten AB-Verordnung zeigte sich zwischen Erhebung 1 (22,4%) und 2 (42,7%); in Erhebung 3 (38,3%) war der Anteil wieder leicht rückläufig. Dies war aufgrund der Tatsache, dass die Implementierung der AB-Therapieleitlinie erst nach Erhebung 2 stattfand, nicht zu erwarten. Die Implementierung der SOPs könnte demnach eine größere Wirkung auf ein leitlinienkonformes Vorgehen gehabt haben als die AB-Therapieleitlinie. Auch hier erfolgte aus o.g. Gründen keine weitere statistische Testung des Unterschiedes des leitlinienkonformen Vorgehens zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2.

Es ist möglich, dass die SOPs und deren Aufforderung, eine Verdachtsdiagnose zu dokumentieren, einen anfänglichen positiven Effekt im Sinne einer erhöhten Achtsamkeit auch bezüglich der AB-Therapie hatten, der mit der Zeit aber wieder nachließ. Der größte Anteil an Verbesserung bei dem Indikator `Leitlinienkonformität` ist somit vermutlich der vermehrten Dokumentation von Verdachtsdiagnosen geschuldet, was möglicherweise die Wahrscheinlichkeit erhöht, gleichzeitig eine leitliniengerechte AB-Therapie einzuleiten. Auffällig ist, dass es kaum eine Veränderung im Anteil der nicht leitliniengerechten AB-Therapie bei gestellter Verdachtsdiagnose gab (keine Konformität: Erhebung 1: 23,7%; Erhebung 2: 21,3%;

Erhebung 3: 20,6%). Dieser Anteil hätte theoretisch durch die Implementierung der AB-Leitlinie zurückgehen sollen. Ein möglicher Grund hierfür könnte die unzureichende Vermittlung der Leitlinie gewesen sein.

Durchschnittlich betrug die Leitlinienkonformität in der vorliegenden Untersuchung 34,9%. Eine groß angelegte europäische Studie zeigte eine Leitlinienadhärenz von durchschnittlich 62,8% (Zarb et al., 2011), eine andere ähnliche Studie eine Leitlinienadhärenz von 50,8% (Zarb and Goossens, 2011). Limitierend in der vorliegenden Untersuchung war vor allen Dingen die geringe Dokumentationsrate einer Verdachtsdiagnose. Ohne Diagnose kann eine Leitlinienkonformität nicht beurteilt werden. Im Durchschnitt wurde bei 43,4% der Fälle keine Verdachtsdiagnose dokumentiert. Sollte dennoch die AB-Therapie leitliniengerecht gewählt worden sein, konnte dies bei fehlender Dokumentation einer Verdachtsdiagnose in der vorliegenden Auswertung nicht erfasst werden.

Ein weiterer Grund für den geringen Effekt der Leitlinie kann ihre mangelnde Bekanntheit gewesen sein. Mit der Einführung von Therapieleitlinien ist zwar ein erster Schritt getan; notwendig ist aber, dass diese weiterhin regelmäßig kommuniziert werden (Cusini et al., 2010). In einer amerikanischen Studie führten sehr intensive Schulungen von Ärzten und Patienten in Notfallambulanzen zu einer Reduktion des AB-Einsatzes bei akuter Bronchitis und Infekten der oberen Atemwege (Metlay et al., 2007).

Zu beachten ist auch, dass die Zeiträume, in der sich die verschiedenen Interventionen etablieren und auswirken konnten, unterschiedlich lang waren. Während zwischen der Einführung der SOPs und dem Beginn der 2. Erhebung zwei Monate lagen, waren es zwischen der Einführung der AB-Therapieleitlinie und Erhebung 3 fast fünf Monate. Der Zeitraum nach der Einführung der AB-Therapieleitlinie bis zu Erhebung 3 war also doppelt so lang wie der Zeitraum nach der Einführung der SOPs bis zu Erhebung 2. Dieser Unterschied kann die Ergebnisse beeinflusst haben. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass ein messbarer Effekt der AB-Therapieleitlinie nicht rechtzeitig erfasst wurde. Eine kanadische Studie zeigte, dass nur kontinuierliche Schulungsmaßnahmen eine signifikante Verbesserung der Leitlinienadhärenz erreichen konnten. Nachdem diese Maßnahmen eingestellt worden waren, war kein signifikanter Effekt mehr nachweisbar (Monette et al., 2007).

Eine Maßnahme, um die Bekanntheit zu erhöhen, wäre, die SOPs und die AB-Leitlinien in der Einführungsveranstaltung für neue Mitarbeiter vorzustellen und als

Kitteltaschenformat auszuteilen. Auf diese Weise würden alle neuen Mitarbeiter auf das Thema aufmerksam gemacht werden und mit der Zeit wäre eine maximale Verteilung des Kitteltaschenformats erreicht.

Außerdem sollte die AB-Leitlinie auch als App abrufbar sein, um das Prinzip der Kitteltaschenleitlinie zeitgemäß zu ergänzen. In einer App könnten sogar dezidiere Informationen zur AB-Therapie gegeben werden und trotzdem eine gute Übersichtlichkeit beibehalten werden. Die Empfehlung, dieses Medium zu nutzen, findet sich auch in der Leitlinie zur AB-Anwendung im Krankenhaus (de With et al., 2013).

4.2.4 Indikatoren der Antibiotika-Prozessqualität

Durch die statistische Einzelauswertung der für den Punkte-Score relevanten Indikatoren (Nebenzielparameter) konnten die Schwachpunkte der AB-Prozessqualität, aber auch die positiven Effekte der Interventionen weiter differenziert werden. Des Weiteren war ein Vergleich zu anderen Studien möglich, der mit dem in dieser Untersuchung verwendeten Score nicht möglich gewesen wäre.

4.2.4.1 Indikator 'Asservierungsrate'

Die Asservierung von mikrobiologischen Proben vor Beginn einer AB-Therapie in der ZNA erfolgte, über den gesamten Beobachtungszeitraum betrachtet, nur bei durchschnittlich 36% der Patienten. Die Asservationsrate konnte signifikant (FDR $p=0,006$) von Erhebung 1 (21,1%) auf Erhebung 2 (44%) verbessert werden. Eine amerikanische Untersuchung konnte durch Interventionen die Blutkulturdiagnostik vor AB-Therapie im Durchschnitt sogar um fast 30% steigern (Chu et al., 2003). Erhebung 2 und Erhebung 3 befanden sich dann auf einem vergleichbaren Niveau: die Asservierungsrate ließ nur wenig nach (44% vs 41,1%). Diese Werte liegen auf einem ähnlichen Niveau (44,2% im Jahr 2006 und 46,8% im Jahr 2008) wie in der European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)-Studie an europäischen Krankenhäusern (Zarb and Goossens, 2011). Zur weiteren Verbesserung der Asservierungsrate könnte ein strikt standardisiertes Vorgehen helfen: Bei jedem Patienten mit Fieber, aber auch bei Verdacht auf eine infektiöse Erkrankung ohne

Fieber sollten bei Erstanlage eines venösen Zugangs, welcher fast regelhaft bei Patienten der ZNA erfolgt, Blutkulturen asserviert werden. Erfolgt die Asservation in diesem Arbeitsschritt, stellt sie nahezu keinen Mehraufwand dar und erfolgt auch sicher vor der ersten krankenhausesinternen AB-Verabreichung.

4.2.4.2 Indikator 'Verdachtsdiagnose'

Die Dokumentationsrate von Verdachtsdiagnosen zeigte nach der SOP-Implementierung (Intervention 1) im Vergleich zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2 eine statistisch signifikante Verbesserung der Dokumentationsrate (46,1% vs 64%; FDR $p=0,006$). Dieser Effekt ließ wie auch bei dem Hauptzielparameter 'AB-Prozessqualität' und bei der 'Asservierungsrate' in Erhebung 3 prozentual wieder nach. Im Vergleich zu einer europäischen Punkt-Prävalenz-Studie wurden in der vorliegenden Untersuchung weniger Verdachtsdiagnosen dokumentiert. Durchschnittlich 56,6% dokumentierter Verdachtsdiagnosen in der vorliegenden Untersuchung stehen 64,4% (2006); 67,7% (2008) und 59,5% (2009) in der ESAC-Studie gegenüber (Zarb and Goossens, 2011). Nur in Erhebung 2 konnte mit 64% ein ähnliches Niveau erreicht werden wie in den Untersuchungen von Zarb und Goossens. Es ist anzumerken, dass die ESAC-Studie mehrere Stationen an bis zu 20 Krankenhäusern einschloss, aber keine Notaufnahmen. Dies könnte evtl. die geringere Dokumentationsbereitschaft in der vorliegenden Untersuchung erklären, da der Zeit- und Behandlungsdruck in einer Notaufnahme höher ist als im stationären Bereich. Die prozentual wieder nachlassende Dokumentationsrate von Verdachtsdiagnosen in Erhebung 3 (58,9%) kann ein Hinweis darauf sein, dass das Problem der korrekten Indikationsstellung letztlich nur passager beeinflusst wurde. Die geringe Dokumentationsrate limitierte auch die Möglichkeit, eine leitliniengerechte AB-Therapie zu initiieren.

Um die Häufigkeit einer dokumentierten Verdachtsdiagnose noch effektiver als durch eine SOP zu beeinflussen, lassen sich softwarebasierte Interventionen nutzen. Dies zeigte eine US-amerikanischen Studie: Ärzte, die bei einer Atemwegsinfektion ein Antibiotikum verordneten, wurden durch die Praxissoftware dazu aufgefordert, eine Begründung anzugeben, die auch für den Patienten lesbar war. Wurde keine Begründung angegeben, erschien sowohl auf dem Praxisrechner als auch in den Patientenunterlagen ein Hinweis, dass die Verordnung nicht gerechtfertigt sei. Die AB-

Verordnungen konnten durch diese Intervention um 18% reduziert werden (Meeker et al., 2016). Die Aufforderung durch das EDV-System, bei jeder AB-Verordnung eine Begründung anzugeben, z.B. eine Verdachtsdiagnose, ohne welche die Verordnung nicht akzeptiert wird, wäre auch in der ZNA denkbar, um eine dokumentierte Indikation für die AB-Therapie zu erzwingen und evtl. den AB-Verbrauch zu reduzieren.

4.2.4.3 Indikator `Verabreichungsdokumentation`

Nur in sehr wenigen Fällen wurde die AB-Verabreichung mit Zeitpunkt, Dosis und Wirkstoff für die gesamte Therapiedauer vollständig dokumentiert (1,3%, in Erhebung 1; 8,0% in Erhebung 2; 9,3% in Erhebung 3). Die unzureichende Dokumentationsrate der AB-Gabe konnte im Vergleich zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2 durch die implementierten SOPs nicht statistisch signifikant gesteigert werden ($p > 0,05$). Prozentual zeigte sich aber eine leichte Verbesserung nach SOP-Implementierung. Hier ist zu bedenken, dass die Kriterien schwer zu erfüllen waren, da bei der 6-tägigen Beobachtungszeit auf den Stationen schon das einmalige Vergessen der Dokumentation zu einer negativen Beurteilung des gesamten Falls führte. Im Arbeitsalltag werden, möglicherweise auch zu Recht, andere Aufgaben als dringender und wichtiger angesehen. Dokumentationspflichten können schnell nebensächlich werden. Allerdings ist die Kenntnis über den Zeitpunkt der Gabe mit Wirkstoff und Dosierung von entscheidender Wichtigkeit, wenn Talspiegel von AB gemessen werden müssen oder wenn der Verdacht auf ein Therapieversagen vorliegt.

Um die Dokumentationsbereitschaft zu verbessern, wäre eine Ausstattung der Pflegekräfte mit Tablets oder eine höhere Anzahl an verfügbaren Laptops denkbar. Zum Zeitpunkt der Erhebung mussten alle wichtigen Maßnahmen handschriftlich notiert und danach in das EDV-System übertragen werden. Das zeitaufwendige Übertragen von Notizen ins EDV-System könnte vermieden werden, wenn über Tablets oder Laptops direkt in die elektronische Patientenakte dokumentiert würde.

4.3 Vorschläge für weitere Interventionsmöglichkeiten

Um die Qualität der AB-Therapie zu verbessern, werden in der Literatur weitere Maßnahmen beschrieben. In angelsächsischen Ländern gibt es häufiger eine enge Zusammenarbeit von Ärzten und Pharmazeuten, z.B. in Form von gemeinsamen Visiten und bei der Erstellung von Medikamentenplänen. Die klinische Einbindung des Pharmazeuten hat sich in angelsächsischen Ländern schon länger bewährt und der positive Einfluss auf die AB-Therapie konnte auch in einer deutschen Arbeit bestätigt werden (Weber, 2010). Zudem ist ein Pharmazeut fester Bestandteil eines ABS-Teams (de With et al., 2013).

Die Erstellung von Flussdiagrammen zur Diagnostik und Therapie häufiger infektiologischer Krankheitsbilder wie z.B. der Pneumonie könnte die Kitteltaschenleitlinie bzw. die SOPs erweitern. Eine Untersuchung an einem deutschen Krankenhaus zeigte, dass u.a. durch diese Maßnahme eine Reduktion des AB-Verbrauchs um 32% zu erreichen war (Scholze et al., 2015). Bei dieser Untersuchung wurde die Höhe des Procalcitonins (PCT) als ein Entscheidungskriterium bei Pneumonie und Sepsis für oder gegen eine Therapieinitiierung verwendet. Bei Pneumonien und sekundärer Peritonitis konnte gezeigt werden, dass sich durch PCT-Steuerung die Therapiedauer und damit der AB-Verbrauch senken lassen (Christ-Crain et al., 2006; Huang et al., 2014; Maseda et al., 2015; Schuetz et al., 2012).

Durch Erweiterung der ABS-Visiten auf Normalstationen könnte die Qualität der AB-Therapie verbessert werden. Für *Staphylococcus aureus*-Blutstrominfektionen ist eine ca. 40%ige Reduktion der Krankenhaus- und 30-Tage-Sterblichkeit betroffener Patienten nachgewiesen, wenn der Fall von einem infektiologischen Konsiliardienst mit betreut wurde (Rieg and Küpper, 2016). Am Universitätsklinikum Dresden wurde für die infektiologische Visite auf Intensivstation ein elektronisches Dokumentations-Tool für ABS-Interventionen entwickelt. Auf diese Weise konnten alle ABS-Maßnahmen einfach dokumentiert und im Sinne der Qualitätssicherung ausgewertet werden. Unter anderem wurde bei mehr als einem Drittel der Verordnungen die AB-Therapie aufgrund einer ungesicherten Infektionserkrankung beendet. Die Autoren empfehlen ABS-Visiten auch auf Normalstationen auszuweiten (Wilke and de With, 2015).

Auch software-basierte Hilfestellungen zur Optimierung der AB-Therapie wurden eingesetzt. Beispielsweise wurde eine Software entwickelt (sog. regelbasierter

Therapieassistent „Antibiotika-Wizard“), die helfen sollte, eine kalkulierte AB-Therapie bei Intensivpatienten mit Infektionskrankheiten einzuleiten (Niczko, 2006). Das Prinzip war ein virtueller Entscheidungsbaum mit diversen Entscheidungspfaden. Nach schrittweiser Eingabe wesentlicher Informationen für die AB-Therapie wie Infektfokus, Vorliegen eines Erregernachweises, Niereninsuffizienz, Beatmungsdauer etc. schlug das Programm eine auf Leitlinien und Expertenwissen basierte Antibiose vor. Die AB-Therapie war nach Einführung dieses Programms signifikant häufiger adäquat als vorher (Niczko, 2006) und die Anwendbarkeit wurde von den Benutzern als gut angesehen (Röhrig et al., 2007). Vorstellbar wäre dieses Prinzip auch in einer Notaufnahme und auf Normalstationen. Ein Problem stellte jedoch, trotz guter Anwendbarkeit, auch hier die geringe Anwendungsbereitschaft dar. Als mögliche Gründe wurden unzureichende Schulung in der Benutzung des Programms und die fehlende Kenntnis der Existenz des Therapieassistenten genannt (Dierke, 2008). Hier bestehen Parallelen zum limitierten Kenntnisstand über die AB-Therapieleitlinie in der vorliegenden Studie.

Weniger explizit in die ärztliche Entscheidungsfindung eingreifend, wäre ein Hinweis des EDV-Programms (z.B. fünf Tage nach Therapiebeginn) die Antibiose in Bezug auf Dauer, Deeskalation und Oralisierung kritisch zu hinterfragen. Entsprechend wäre als Erinnerungshilfe ein Hinweis der Krankenhaussoftware nützlich, wenn positive Befunde der Mikrobiologie vorliegen.

Ersetzen können diese sogenannten computergestützten Expertensysteme den Arzt und seine klinische Beurteilung nicht. Die internationale Studienlage zeigt nicht durchgehend signifikante Verbesserungen, z.B. bezüglich einer angemessenen empirischen AB-Therapie. In Zukunft können computerbasierte Expertensysteme jedoch helfen, die AB-Therapie zu optimieren (de With et al., 2013).

4.4 Schlüsselempfehlungen

Folgend eine stichpunktartige Zusammenfassung der wichtigsten Empfehlungen zur Verbesserung der AB-Struktur und Prozessqualität:

- Vollständige Ausstattung des Personals mit Tablets/Laptops um die Dokumentationsbereitschaft zu verbessern.
- Entwicklung eines elektronischen Dokumentations-Tools für ABS-Interventionen zur vereinfachten Reevaluation.
- Verpflichtende interne Fortbildungsmaßnahmen und regelmäßige Schulungen zum Thema ABS.
- Weitere Entwicklung von Leitlinien zum Einsatz antimikrobieller Substanzen in der ZNA, ggf. ergänzt um Flussdiagramme/Behandlungspfade.
- Bereitstellung der hausinternen AB-Therapieleitlinie als App.
- Verpflichtung zur Asservierung von Blutkulturen vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie. Z.B. direkt bei Anlage des venösen Zugangs.
- Verpflichtende Angabe einer Begründung (Verdachtsdiagnose) bei Verordnung eines Antiinfektivums in der elektronischen Patientenakte. Ggf. mit automatischer Aufforderung hierzu durch das EDV-System.
- Kritische Hinterfragung jeder antimikrobiellen Therapie in Bezug auf Dauer, Deeskalation und Oralisierung im Therapieverlauf.

4.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Untersuchung zeigte eine hohe Prävalenz an AB-Therapien im untersuchten Patientenkollektiv von fast 50%.

Beim diagnostischen und therapeutischen Vorgehen konnten Qualitätsmängel der AB-Prozessqualität und der leitliniengerechten antimikrobiellen Behandlung infektiös erkrankter Patienten identifiziert werden. Auf dieser Grundlage wurden zwei Interventionen zur potenziellen Qualitätsverbesserung entwickelt und evaluiert.

Durch die Implementierung von SOPs wurde die AB-Prozessqualität statistisch signifikant verbessert, wobei sich Hinweise zeigten, dass diese Verbesserungen nicht

nachhaltig sind. Dem gegenüber führte die Implementierung einer hausinternen AB-Therapieleitlinie zu keiner messbaren Verbesserung der AB-Behandlungsqualität im Sinne einer erhöhten Anzahl an leitlinienkonformen AB-Verordnungen. Limitierend war in diesem Zusammenhang vor allem die geringe Dokumentationsrate von Verdachtsdiagnosen, welche die Anzahl auswertbarer Fälle reduzierte.

Die Untersuchung zeigte, dass noch weitere Bemühungen notwendig sind, um die rationale AB-Therapie weiter zu fördern. Die Forderung der S3 Leitlinie "Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus", dass ABS-Maßnahmen kontinuierlich und in Zusammenarbeit mit allen betroffenen Abteilungen erfolgen müssen, wird somit bestätigt. Über die ABS-Maßnahmen muss regelmäßig informiert werden und wiederkehrende Schulungen des ärztlichen Personals zur AB-Therapie sind erforderlich, um einen anhaltenden Effekt zu erzielen.

Zudem sollten Patientenorientierte AB-Prävalenz-Analysen zur Qualitätssicherung regelmäßig durchgeführt werden. Nur so können Qualitätsmängel und in der Folge Verbesserungsmöglichkeiten aufgezeigt und entsprechende Interventionen entwickelt werden.

Um die AB-Prozessqualität weiter zu verbessern, müssen die notwendigen strukturellen Voraussetzungen geschaffen werden. Vorgeschriebene Qualitätsanforderungen können nur umgesetzt werden, wenn entsprechend ausgebildetes Personal vorhanden ist. Der geschätzte Bedarf an infektiologischen Fachärzten bzw. ersatzweise ABS-Experten beträgt in einem Universitätsklinikum fünf bis zehn Planstellen (de With et al., 2013; W. V. Kern et al., 2015).

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Eine inadäquate Antibiotika(AB)-Therapie gefährdet den Patienten durch unzureichende Wirkung und trägt zur mikrobiellen Resistenzentwicklung bei. Studien zeigten, dass 30-50% der AB-Therapien im Krankenhaus inadäquat sind. Es wurde deshalb die AB-Prozessqualität (d.h. die Qualität des diagnostischen und therapeutischen Prozesses der AB-Therapie) in einem deutschen Universitätsklinikum evaluiert und der Effekt qualitätsverbessernder Interventionen nach den Vorgaben von Antibiotic Stewardship (ABS) untersucht.

Methoden: Es wurden drei fallorientierte Prävalenzanalysen zur AB-Verordnungsqualität durchgeführt. In Erhebung 1 wurden acht bekannte Qualitätsindikatoren der AB-Prozessqualität systematisch erfasst und daraufhin bewertet, ob sie durch eine definierte Intervention positiv beeinflussbar sind. Die erste Intervention bestand in der Implementierung von standardisierten Handlungsrichtlinien (SOP) zur Initiierung einer AB-Therapie. In Erhebung 2 wurde der Effekt der SOP-Einführung auf die AB-Prozessqualität erfasst. Die zweite Intervention war die Einführung von hausinternen AB-Therapieleitlinien im Kitteltaschenformat. In Erhebung 3 wurde der Effekt dieser zweiten Intervention im Hinblick auf die Leitlinienkonformität der AB-Verordnungen evaluiert.

Ergebnisse: Drei Indikatoren 'Probenasservierung für die mikrobiologische Diagnostik', 'Dokumentation der Verdachtsdiagnose' (VD) und 'Dokumentation der AB-Gabe' zeigten Qualitätsmängel. Aus diesen Indikatoren wurde ein Score zur Erfassung der AB-Prozessqualität erstellt. Signifikant verbessert wurde die so gemessene AB-Prozessqualität im Vergleich zwischen Erhebung 1 und 2 ($p=0,003$). Die Verbesserungen zeigten sich bei den Indikatoren 'Probenasservierung' und 'dokumentierte VD' (jeweils $p=0,006$). Die Dokumentationsquote der AB-Gabe wurde minimal, aber nicht signifikant verbessert ($p=>0,05$). In Erhebung 3 wurde die Nachhaltigkeit der in Erhebung 2 erreichten Verbesserung der AB-Prozessqualität und im Kontext mit Intervention 2 die Leitlinienkonformität des AB-Einsatzes überprüft. Hierbei zeigte sich im Trend ein leichter Rückgang der AB-Prozessqualität im Vergleich zu Erhebung 2. Die zwischen Erhebung 2 und 3 implementierte Leitlinie erhöhte den Anteil leitlinienkonformer Verordnungen nicht.

Schlussfolgerung: Die Intervention `SOP-Einführung` erhöhte die AB-Prozessqualität direkt nach der Implementierung signifikant. Allerdings gab es Hinweise, dass die AB-Prozessqualität nicht nachhaltig erhöht wurde. Durch Verteilung einer AB-Leitlinie im Kitteltaschenformat ließ sich der Anteil leitlinienkonformer Verordnungen nicht steigern. Hier erscheinen intensivere und kontinuierliche Schulungen erforderlich. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass Maßnahmen des ABS effektiv sind, aber erweitert und kontinuierlich durchgeführt werden müssen, um eine rationale AB-Therapie zu erreichen.

6. Summary

Background: Inappropriate antibiotic (AB) therapy endangers patients because of insufficient health benefit and contributes to the development of bacterial resistance. Studies showed that 30-50% of AB treatments in hospitals are inappropriate. Therefore, in a German university hospital, the quality of diagnostic and therapeutic processes of AB treatment (that is AB process quality) was evaluated and in addition the effects of measures to optimise this quality according to Antibiotic Stewardship (ABS) were assessed.

Methods: Three case-oriented prevalence surveys on AB prescribing quality were performed. Survey 1 systematically collected eight known quality indicators of AB process quality and selected those most likely to be positively influenced by a defined intervention. The first intervention involved implementing standard operation procedures (SOP) for the initiation of an AB therapy. In survey 2, the effect of these SOP on AB process quality was recorded. The following second intervention consisted in introducing institutional AB treatment guidelines in pocket card version. Survey 3 evaluated the effect of the second intervention with regard to adherence to guidelines of AB prescribing.

Results: Three indicators 'sampling of microbial culture', 'documentation of suspected diagnosis (SD)' and 'documentation of AB administration' showed severe deficiencies at baseline. Based on these indicators a score was developed in order to assess the effect of a defined intervention on AB process quality. By using this rating system the measured AB process quality was significantly improved after introducing SOP when comparing the results of survey 1 and 2 ($p=0.003$). Improvements occurred with the indicators 'sampling of culture' and 'documentation of SD' (both $p=0.006$). 'Documentation of AB administration' was minimally improved not reaching statistical significance. In survey 3, the sustainability of the improvements in AB process quality seen in survey 2 and the adherence to guidelines for AB prescriptions introduced between survey 2 and 3 were evaluated. Surprisingly there was a slight decrease of AB process quality in comparison to survey 2. The introduction of guidelines did not increase the proportion of guideline adherent AB treatments.

Conclusions: The intervention 'introducing SOP' significantly increased AB process quality for short period after introduction, but there were indications for a limited long term sustainability. By handing out a pocket-sized AB guideline, the proportion of guideline adhering prescriptions could not be further increased. More intensive and continuous educational interventions seem to be required for sustainable effects. On the whole, the results of our study demonstrate that measures of ABS are effective, but have to be expanded and conducted continuously to forward long term rationally based AB therapy.

7. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------|
| AB | Antibiotikum, Antibiotika |
| ABS | Antibiotic Stewardship |
| Amp/Sul | Ampicillin/Sulbactam |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BK | Blutkultur |
| C. diff. | <i>Clostridium difficile</i> |
| CDI | <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DART | Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie |
| DGI | Deutsche Gesellschaft für Infektiologie |
| DOT | Directly observed therapy |
| ECDC | European Centre for Disease Prevention and Control |
| EDV | Elektronische Datenverarbeitung |
| ESAC | European Surveillance of Antimicrobial Consumption |
| ESBL | Extended-Spectrum-Betalaktamasen |
| FDR | False Discovery Rate |
| GFR | glomeruläre Filtrationsrate |
| GIT | Gastrointestinaltrakt |
| IDSA | Infectious Diseases Society of America |
| i.v. | intravenös |
| MRE | Multiresistente Erreger |
| MRGN | Multiresistente gram-negative |
| MRSA | Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> |
| MTA | Medizinisch-technischer Assistent/Assistentin |

| | |
|---------|-------------------------------------------------------------|
| PCT | Procalcitonin |
| Pip/Taz | Piperacillin/Tazobactam |
| p.o. | per os |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| UKGM-GI | Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen |
| SIRS | Systemic Inflammatory Response Syndrome |
| SOP | Standard Operation Procedure/Handlungsanweisung |
| STD | sexually transmitted diseases |
| VD | Verdachtsdiagnose |
| VRE | Vancomycin-resistente Enterokokken |
| ZNA | Zentrale Notaufnahme der Inneren Medizin |

8. Abbildungsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 2.1: Konzeption und Verlauf der Untersuchung.. | 11 |
| Abbildung 3.1: Prävalenz der AB-Verordnungen in Erhebung 1-3..... | 23 |
| Abbildung 3.2: Relative Häufigkeit der 6 häufigsten AB-Monotherapien, die in der ZNA an Tag 1 verordnet wurden (Erhebung 1-3)..... | 25 |
| Abbildung 3.3: Relative Häufigkeit der fünf häufigsten AB-Kombinationstherapien, die an Tag 1 in der ZNA verordnet wurden (Erhebung 1-3). | 26 |
| Abbildung 3.4: Relative Häufigkeit der vier am häufigsten einer Verdachtsdiagnose zugeordneten Infektionsfoki (Erhebung 1-3). | 27 |
| Abbildung 3.5: Prozentuale (Graphik) und absolute (Tabelle) Verteilung der Scores der Antibiotika-Prozessqualität in Erhebung 1-3 | 33 |
| Abbildung 3.6: Prozentualer (Graphik) und absoluter (Tabelle) Anteil der Patienten mit leitlinienkonformer AB-Therapie im Bezug zur Verdachtsdiagnose (VD) bei Therapiebeginn in der ZNA in Erhebung 1-3 | 34 |
| Abbildung 3.7: Prozentualer (Graphik) und absoluter (Tabelle) Anteil der Patienten mit erfolgter mikrobiologischer Asservierung in der ZNA in Erhebung 1-3. | 35 |
| Abbildung 3.8: Prozentualer (Graphik) und absoluter (Tabelle) Anteil der Patienten mit dokumentierter Verdachtsdiagnose bei Einleitung einer AB-Therapie in der ZNA in Erhebung 1-3..... | 36 |
| Abbildung 3.9: Prozentualer (Graphik) und absoluter (Tabelle) Anteil der Patienten mit vollständiger Dokumentation der AB-Verabreichung in Erhebung 1-3 | 37 |

9. Tabellenverzeichnis

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1.1: Prozentualer Anteil inadäquater Antibiotika-Therapien und deren Ursachen an europäischen Krankenhäusern..... | 5 |
| Tabelle 1.2: Konsentierete ABS-Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie | 8 |
| Tabelle 2.1: In Erhebung 1 erfasste Qualitätsindikatoren mit Definition u. Kriterien.... | 16 |
| Tabelle 2.2: Kurzfassung d. Standard Operation Procedures u. verwendete Literatur ... | 18 |
| Tabelle 2.3: Kurzfassung der Antibiotika-Therapieleitlinie u. verwendete Literatur | 21 |
| Tabelle 3.1: Geschlechterverteilung/Durchschnittsalter der Patienten. Erhebung 1-3 ... | 24 |
| Tabelle 3.2: Absolute und relative Häufigkeiten der Antibiotika Mono- und Kombinationstherapien, verordnet an Tag 1 in der ZNA (Erhebung 1-3)..... | 24 |
| Tabelle 3.3: Indikatorauswahl..... | 28 |
| Tabelle 3.4: Berechnung des Scores der Antibiotika-Prozessqualität..... | 31 |
| Tabelle 3.5: Paarweiser statistischer Vergleich der Antibiotika-Prozessqualität (Score) zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2 | 33 |
| Tabelle 3.6: Paarweiser statistischer Vergleich der Leitlinienkonformität zwischen Erhebung 2 und Erhebung 3..... | 34 |
| Tabelle 3.7: Paarweiser statistischer Vergleich der Asservierungsrate zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2..... | 35 |
| Tabelle 3.8: Paarweiser statistischer Vergleich des Anteils der Patienten mit dokumentierter Verdachtsdiagnose zwischen Erhebung 1 und Erhebung 2 | 36 |
| Tabelle 3.9: Paarweiser statistischer Vergleich des Anteils der Patienten mit vollständiger Verabreichungsdokumentation zwischen Erhebung 1 und 2 | 37 |

10. Literaturverzeichnis

- Albrich, W.C., Monnet, D.L., Harbarth, S., 2004. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 514–517. <https://doi.org/10.3201/eid1003.030252>
- Ansari, F., Erntell, M., Goossens, H., Davey, P., 2009. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Point-Prevalence Survey of Antibacterial Use in 20 European Hospitals in 2006. *Clin. Infect. Dis.* 49, 1496–1504. <https://doi.org/10.1086/644617>
- Arbeitskreis “Krankenhaus- und Praxishygiene” der AWMF, 2015. AWMF Leitlinie - Die Harndrainage (S1-Leitlinie) [WWW Document]. AWMF Leitlin. - Harndrainage S1-Leitlin. URL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/029-0071_S1_Harndrainage_2015-02_01.pdf (accessed 9.29.16).
- Arbeitskreis “Krankenhaus- und Praxishygiene” der AWMF, 2014. Proben zur mikrobiologischen Infektionsdiagnostik: Gewinnung, Lagerung und Transport [WWW Document]. AWMF Online - Empfehl. Krankenhaushygiene Proben Infekt. URL http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/029_AWMF-AK_Krankenhaus-_und_Praxishygiene/HTML-Dateien/029-0181_S1_Gewinnung%20Lagerung%20Transport%20von%20Proben.htm (accessed 4.11.16).
- Aristo Pharma GmbH, 2015. Fachinformation Amoxicillin 500/1000mg Filmtabletten [WWW Document]. Fachinf. Amoxicillin 500/1000mg Filmtabletten. URL <http://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/amoxicillinaristo500mg1000mgfilmtabletten.pdf> (accessed 1.3.17).
- Aspinall, S.L., Good, C.B., Metlay, J.P., Mor, M.K., Fine, M.J., 2009. Antibiotic prescribing for presumed nonbacterial acute respiratory tract infections. *Am. J. Emerg. Med.* 27, 544–551. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2008.04.015>
- Bailey, L.C., Forrest, C.B., Zhang, P., Richards, T.M., Livshits, A., DeRusso, P.A., 2014. Association of Antibiotics in Infancy With Early Childhood Obesity. *JAMA Pediatr.* 168, 1063. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.1539>
- Baquero, F., Martínez, J.-L., Cantón, R., 2008. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr. Opin. Biotechnol.* 19, 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>
- Barlow, G., Nathwani, D., Williams, F., Ogston, S., Winter, J., Jones, M., Slane, P., Myers, E., Sullivan, F., Stevens, N., Duffey, R., Lowden, K., Davey, P., 2007. Reducing door-to-antibiotic time in community-acquired pneumonia: Controlled before-and-after evaluation and cost-effectiveness analysis. *Thorax* 62, 67–74. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.056689>
- Baron, E.J., Miller, J.M., Weinstein, M.P., Richter, S.S., Gilligan, P.H., Thomson, R.B., Bourbeau, P., Carroll, K.C., Kehl, S.C., Dunne, W.M., Robinson-Dunn, B., Schwartzman, J.D., Chapin, K.C., Snyder, J.W., Forbes, B.A., Patel, R., Rosenblatt, J.E., Pritt, B.S., 2013. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin. Infect. Dis.* 57, e22–e121. <https://doi.org/10.1093/cid/cit278>

- Bassi, G.L., Ferrer, M., Saucedo, L.M., Torres, A., 2010. Do guidelines change outcomes in ventilator-associated pneumonia? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 23, 171–177. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328337241a>
- Bätzing-Feigenbaum, J., Schulz, Maïke, Schulz, Mandy, Hering, R., V. Kern, W., 2016. Outpatient Antibiotic Prescription. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 113, 454–459. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0454>
- Becton Dickinson GmbH, 2017. Blutkultur-Diagnostik [WWW Document]. BD Dtschl. Blutkulturdiagnostik. URL <http://www.bd.com/scripts/de/productsdrilldown.asp?CatID=217&SubID=783&siteID=20077&d=&s=de&sTitle=Deutschland&metaTitle=Blutkultur%2DDiagnostik&dc=de&dcTitle=Deutschland#1630> (accessed 1.3.17).
- Benjamini, Y., Hochberg, Y., 1995. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.* 57, 289–300.
- Bernard, E., Perbost, I., Carles, M., Michiels, A., Carsenti-Etesse, H., Chichmanian, R.M., Dunais, B., Dellamonica, P., 1997. Efficacy and safety of vancomycin constant-rate infusion in the treatment of chronic Gram-positive bone and joint infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 3, 440–446. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.1997.tb00280.x>
- Blaser, M.J., 2014. The microbiome revolution. *J. Clin. Invest.* 124, 4162–4165. <https://doi.org/10.1172/JCI78366>
- Brill, J.R., 2010. Diagnosis and treatment of urethritis in men. *Am. Fam. Physician* 81, 873–878.
- Bugnon-Reber, A., de Torrenté, A., Troillet, N., Genné, D., ETUDAS group, 2004. Antibiotic misuse in medium-sized Swiss hospitals. *Swiss Med. Wkly.* 134, 481–485. <https://doi.org/2004/33/smw-10599>
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Zentrum Infektiologie und Reisemedizin Freiburg (Eds.), 2014. Germap 2012: Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch; Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland, 1. Aufl. ed. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach.
- Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2011. *Deutsche_Antibiotika_Resistenzstrategie_DART_110331.pdf* [WWW Document]. Bundesminist. Für Gesundh. - Antibiot. Resist. URL http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche_Antibiotika_Resistenzstrategie_DART_110331.pdf (accessed 10.11.16).
- Burchard, G.-D., 2013. Leitlinie Amoebenleberabszesses [WWW Document]. URL http://www.dtg.org/uploads/media/Leitlinie_Amoebenleberabszesses.pdf (accessed 4.13.16).
- Cantas, L., Shah, S.Q.A., Cavaco, L.M., Manaia, C.M., Walsh, F., Popowska, M., Garelick, H., Bürgmann, H., Sørum, H., 2013. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. *Front. Microbiol.* 4, 96. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00096>
- Chopra, I., Schofield, C., Everett, M., O'Neill, A., Miller, K., Wilcox, M., Frère, J.-M., Dawson, M., Czaplewski, L., Urleb, U., Courvalin, P., 2008. Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus

- statement. *Lancet Infect. Dis.* 8, 133–139. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70018-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70018-5)
- Christ-Crain, M., Stolz, D., Bingisser, R., Müller, C., Miedinger, D., Huber, P.R., Zimmerli, W., Harbarth, S., Tamm, M., Müller, B., 2006. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 84–93. <https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1922OC>
- Christoph, A., Ehm, C., de With, K., 2015. Auswirkungen der |A|B|S|-Fortbildungsinitiative auf die |A|B|S|-Strukturqualität teilnehmender Krankenhäuser. *Z. Für Evidenz Fortbild. Qual. Im Gesundheitswesen* 109, 521–527. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2015.09.021>
- Chu, L.A., Bratzler, D.W., Lewis, R.J., Murray, C., Moore, L., Shook, C., Weingarten, S.R., 2003. Improving the quality of care for patients with pneumonia in very small hospitals. *Arch. Intern. Med.* 163, 326–332.
- Cisse, M.M., Hamat, I., Gueye, S., Seck, S.M., Ka, E.H.F., Tall, A.O.L., Niang, A., Diouf, B., 2012. Peritonitis in patients on peritoneal dialysis: A single-center experience from Dakar. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* 23, 1061. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.100953>
- Cottle, L., Riordan, T., 2008. Infectious spondylodiscitis. *J. Infect.* 56, 401–412. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.02.005>
- Cusini, A., Rampini, S.K., Bansal, V., Ledergerber, B., Kuster, S.P., Ruef, C., Weber, R., 2010. Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use in Surgical and Medical Units at a Tertiary Care Hospital in Switzerland: A Prevalence Survey. *PLoS ONE* 5, e14011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014011>
- Dandekar, P.K., Maglio, D., Sutherland, C.A., Nightingale, C.H., Nicolau, D.P., 2003. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. *Pharmacotherapy* 23, 988–991.
- Daneman, N., Bronskill, S.E., Gruneir, A., Newman, A.M., Fischer, H.D., Rochon, P.A., Anderson, G.M., Bell, C.M., 2015. Variability in Antibiotic Use Across Nursing Homes and the Risk of Antibiotic-Related Adverse Outcomes for Individual Residents. *JAMA Intern. Med.* 175, 1331–1339. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2770>
- Davey, P., Brown, E., Charani, E., Fenelon, L., Gould, I.M., Holmes, A., Ramsay, C.R., Wiffen, P.J., Wilcox, M., 2013. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD003543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub3>
- D’Costa, V.M., King, C.E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W.W.L., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., Golding, G.B., Poinar, H.N., Wright, G.D., 2011. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 477, 457–461. <https://doi.org/10.1038/nature10388>
- de With, K., 2015. Antibiotic stewardship: Measures for optimization of antibacterial therapy. *Internist* 56, 1264–1270. <https://doi.org/10.1007/s00108-015-3706-z>
- de With, K., Allerberger, F., Amann, S., Apfalter, P., Brodt, H., Eckmanns, T., et al., 2013. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus [WWW Document]. AWMF Online - Portal Wiss. Med. URL <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/092-001.html> (accessed 1.3.17).
- de With, K., Wechsler-Fördös, A., 2015. Aus der Leitlinienpraxis: AWMF-S3-Leitlinie zu „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“. *Z. Für Evidenz Fortbild. Qual. Im Gesundheitswesen* 109, 515–520. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2015.09.014>

- Deutsche Hochschulmedizin e.V., 2011. Deutsche Hochschulmedizin e.V. [WWW Document]. URL <http://www.landkarte-hochschulmedizin.de/#auswertung> (accessed 6.3.18).
- Dierke, H., 2008. Evaluation eines regelbasierten Therapieassistenten für die kalkulierte Antibiotikatherapie (unv. Diss.). Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen.
- Donabedian, A., 1966. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem. Fund Q.* 44, Suppl:166-206.
- du Prel, J.-B., Röhrig, B., Hommel, G., Blettner, M., 2010. Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 107, 343–348. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0343>
- ECDC, 2015. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
- ECDC, Norrby, R., Powell, M., Aronsson, B., Monnet, D.L., Lutsar, I., Bocsan, I.S., Cars, O., Giamarellou, H., Gyssens, I.C. (Eds.), 2009. The bacterial challenge, time to react: a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents, ECDC/ EMEA joint technical report. ECDC, Stockholm.
- Eckmann, C., Dryden, M., Montravers, P., Kozlov, R., Sganga, G., 2011. Antimicrobial Treatment of “Complicated” Intra-Abdominal Infections and The New IDSA Guidelines - A Commentary and an Alternative European Approach According to Clinical Definitions. *Eur. J. Med. Res.* 16, 115–126. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-16-3-115>
- Eichberg, M.J., 2015. Public Funding of Clinical-Stage Antibiotic Development in the United States and European Union. *Health Secur.* 13, 156–165. <https://doi.org/10.1089/hs.2014.0081>
- Ewig, S., Birkner, N., Strauss, R., Schaefer, E., Pauletzki, J., Bischoff, H., Schraeder, P., Welte, T., Hoeffken, G., 2009. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 64, 1062–1069. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.109785>
- Ewig, S., Höffken, G., Kern, W., Rohde, G., Flick, H., Krause, R., Ott, S., Bauer, T., Dalhoff, K., Gatermann, S., Kolditz, M., Krüger, S., Lorenz, J., Pletz, M., de Roux, A., Schaaf, B., Schaberg, T., Schütte, H., Welte, T., 2016. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie* 70, 151–200. <https://doi.org/10.1055/s-0042-101873>
- Falagas, M.E., Kasiakou, S.K., 2005. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 40, 1333–1341. <https://doi.org/10.1086/429323>
- Falgenhauer, L., Waezsada, S.-E., Yao, Y., Imirzalioglu, C., Käsbohrer, A., Roesler, U., Michael, G.B., Schwarz, S., Werner, G., Kreienbrock, L., Chakraborty, T., RESET consortium, 2016. Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β -lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany. *Lancet Infect. Dis.* 16, 282–283. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00009-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00009-8)
- Farhad, R., Roger, P.-M., Albert, C., Pelligri, C., Touati, C., Dellamonica, P., Trojani, C., Boileau, P., 2010. Six weeks antibiotic therapy for all bone infections: results

- of a cohort study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 29, 217–222. <https://doi.org/10.1007/s10096-009-0842-1>
- Federspil, 2008. S2 Leitlinie zur Antibiotikatherapie der Infektionen an Kopf und Hals [WWW Document]. AWMF Online - Portal Wiss. Med. URL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-066_S2_Antibiotikatherapie_der_Infektionen_an_Kopf_und_Hals_abgelaufen.pdf (accessed 4.4.16).
- Fernandes, P., 2015. The global challenge of new classes of antibacterial agents: an industry perspective. *Curr. Opin. Pharmacol.* 24, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.06.003>
- Freifeld, A.G., Bow, E.J., Sepkowitz, K.A., Boeckh, M.J., Ito, J.I., Mullen, C.A., Raad, I.I., Rolston, K.V., Young, J.-A.H., Wingard, J.R., 2011. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 52, 427–431. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq147>
- Geffers, C., Maechler, F., Behnke, M., Gastmeier, P., 2016. Multiresistente Erreger – Epidemiologie, Surveillance und Bedeutung. *AINS - Anästhesiol. · Intensivmed. · Notfallmedizin · Schmerzther.* 51, 104–111. <https://doi.org/10.1055/s-0041-103348>
- Geraedts, M., Jäckel, W., Thomeczek, C., Altenhofen, L., Birkner, B., Blumenstock, G., Gibis, B., Kopp, I., Kugler, C., Ollenschläger, G., Raspe, H., Reiter A, Szecsenyi, J., Zorn, U., 2005. Qualitätsindikatoren in Deutschland. Positionspapier des Expertenkreises Qualitätsindikatoren beim Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). *Z Arztl Fortb Qual.* 99, 329–331.
- Gerbes, A., Gülberg, V., Sauerbruch, T., Wiest, R., Appenrodt, B., Bahr, M., Dollinger, M., Rössle, M., Schepke, M., 2011. S3-Leitlinie „Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom“. *Z. Für Gastroenterol.* 49, 749–779. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273405>
- Glerant, J.C., Hellmuth, D., Schmit, J.L., Ducroix, J.P., Jounieaux, V., 1999. Utility of blood cultures in community-acquired pneumonia requiring hospitalization: influence of antibiotic treatment before admission. *Respir. Med.* 93, 208–212.
- Goldstein, E.J.C., Anaya, D.A., Dellinger, E.P., 2007. Necrotizing Soft-Tissue Infection: Diagnosis and Management. *Clin. Infect. Dis.* 44, 705–710. <https://doi.org/10.1086/511638>
- Grace, C.J., Lieberman, J., Pierce, K., Littenberg, B., 2001. Usefulness of Blood Culture for Hospitalized Patients Who Are Receiving Antibiotic Therapy. *Clin. Infect. Dis.* 32, 1651–1655. <https://doi.org/10.1086/320527>
- Guillemot, D., Carbon, C., Balkau, B., Geslin, P., Lecoœur, H., Vauzelle-Kervroëdan, F., Bouvenot, G., Eschwège, E., 1998. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 279, 365–370.
- Gyssens, I.C., Van Den Broek, P.J., Kullberg, B.-J., Hekster, Y.A., Van Der Meer, J.W.M., 1992. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J. Antimicrob. Chemother.* 30, 724–727. <https://doi.org/10.1093/jac/30.5.724>
- Habib, G., Hoen, B., Tornos, P., Thuny, F., Prendergast, B., Vilacosta, I., Moreillon, P., de Jesus Antunes, M., Thilen, U., Lekakis, J., Lengyel, M., Müller, L., Naber, C.K., Nihoyannopoulos, P., Moritz, A., Zamorano, J.L., ESC Committee for Practice Guidelines, 2009. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the

- Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur. Heart J.* 30, 2369–2413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp285>
- Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M.J., Bongioni, M.G., Casalta, J.-P., Del Zotti, F., Dulgheru, R., El Khoury, G., Erba, P.A., Iung, B., Miro, J.M., Mulder, B.J., Plonska-Gosciniak, E., Price, S., Roos-Hesselink, J., Snygg-Martin, U., Thuny, F., Tornos Mas, P., Vilacosta, I., Zamorano, J.L., Document Reviewers, Erol, Ç., Nihoyannopoulos, P., Aboyans, V., Agewall, S., Athanassopoulos, G., Aytekin, S., Benzer, W., Bueno, H., Broekhuizen, L., Carerj, S., Cosyns, B., De Backer, J., De Bonis, M., Dimopoulos, K., Donal, E., Drexel, H., Flachskampf, F.A., Hall, R., Halvorsen, S., Hoen, B., Kirchhof, P., Lainscak, M., Leite-Moreira, A.F., Lip, G.Y.H., Mestres, C.A., Piepoli, M.F., Punjabi, P.P., Rapezzi, C., Rosenhek, R., Siebens, K., Tamargo, J., Walker, D.M., 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur. Heart J.* 36, 3075–3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
- Hagel, S., Eppler, H.-J., Feurle, G.E., Kern, W.V., P. Lynen Jansen, P. Malfertheiner, T. Marth, E. Meyer, M. Mielke, V. Moos, L. von Müller, J. Nattermann, M. Nothacker, C. Pox, E. Reisinger, B. Salzberger, H. J. F. Salzer, M. Weber, T. Weinke, S. Suerbaum, A. W. Lohse, A. Stallmach, 2015. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. *Z. Für Gastroenterol.* 53, 418–459. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399337>
- Haidar, G., Philips, N.J., Shields, R.K., Snyder, D., Cheng, S., Potoski, B.A., Doi, Y., Hao, B., Press, E.G., Cooper, V.S., Clancy, C.J., Nguyen, M.H., 2017. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 65, 110–120. <https://doi.org/10.1093/cid/cix182>
- Hanberger, H., Walther, S., Leone, M., Barie, P.S., Rello, J., Lipman, J., Marshall, J.C., Anzueto, A., Sakr, Y., Pickkers, P., Felleiter, P., Engoren, M., Vincent, J.-L., 2011. Increased mortality associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in the Intensive Care Unit: results from the EPIC II study. *Int. J. Antimicrob. Agents* 38, 331–335. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.05.013>
- Harbarth, S., Harris, A.D., Carmeli, Y., Samore, M.H., 2001. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 33, 1462–1468. <https://doi.org/10.1086/322677>
- Hartmann, B., Czock, D., Keller, F., 2010. Drug Therapy in Patients With Chronic Renal Failure. *Dtsch. Arzteblatt Online* 107, 647–56. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0647>
- Hermes-Moll, K., Klein, G., Buschmann-Maiworm, R.E., Baumann, W., Otremba, B., Lebahn, H., Steinmetz, H.T., Geraedts, M., Kleeberg, U.R., Schmitz, S., 2013. WINHO-Qualitätsindikatoren für die ambulante onkologische Versorgung in Deutschland. *Z. Für Evidenz Fortbild. Qual. Im Gesundheitswesen, Externe Qualitätssicherung* 107, 548–559. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2013.09.002>

- Höffken, G., Lorenz, J., Kern, W., Welte, T., Bauer, T., Dalhoff, K., Dietrich, E., Ewig, S., Gastmeier, P., Grabein, B., Halle, E., Kolditz, M., Marre, R., Sitter, H., 2009. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009. *Pneumologie* 63, e1–e68. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215037>
- Hsueh, P.-R., Chen, W.-H., Luh, K.-T., 2005. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int. J. Antimicrob. Agents* 26, 463–472. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.08.016>
- Huang, T.-S., Huang, S.-S., Shyu, Y.-C., Lee, C.-H., Jwo, S.-C., Chen, P.-J., Chen, H.-Y., 2014. A procalcitonin-based algorithm to guide antibiotic therapy in secondary peritonitis following emergency surgery: a prospective study with propensity score matching analysis. *PloS One* 9, e90539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090539>
- Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2011. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clin. Infect. Dis.* 52, S397–S428. <https://doi.org/10.1093/cid/cir153>
- Kern, W., Fellhauer, M., Hug, M., Hoppe-Tichy, T., Först, G., Steib-Bauert, M., de With, K., 2015. Antibiotika-Anwendung 2012/13 in 109 deutschen Akutkrankenhäusern. *DMW - Dtsch. Med. Wochenschr.* 140, e237–e246. <https://doi.org/10.1055/s-0041-105938>
- Kern, W.V., de With, K., 2012. [Rational antibiotic prescribing. Challenges and successes]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55, 1418–1426. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1557-5>
- Kern, W.V., Fätkenheuer, G., Tacconelli, E., Ullmann, A., 2015. [Infectious diseases as a clinical specialty in Germany and Europe]. *Z. Evidenz Fortbild. Qual. Im Gesundheitswesen* 109, 493–499. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2015.09.015>
- Kersting, T., Hausteiner, R., Irps, R., (Berliner Iges-Institut), 2013. Multidrug-resistant bacteria – Nightmare for the hospital (finances): Detect, contain and reduce LOS. Presented at the 24th EAHM Congress, Luxemburg.
- Klevens, R.M., Morrison, M.A., Nadle, J., Petit, S., Gershman, K., Ray, S., Harrison, L.H., Lynfield, R., Dumyati, G., Townes, J.M., Craig, A.S., Zell, E.R., Fosheim, G.E., McDougal, L.K., Carey, R.B., Fridkin, S.K., Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators, 2007. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 298, 1763–1771. <https://doi.org/10.1001/jama.298.15.1763>
- Kramme, E., Bode, A., Steinborn, B., Thern, J., Friedrichs, A., 2015. Antibiotic Stewardship-Visiten: Zeitverschwendung oder Qualitätssteigerung? *Z. Für Evidenz Fortbild. Qual. Im Gesundheitswesen* 109, 535–541. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2015.09.026>
- Kumarasamy, Y., Cadwgan, T., Gillanders, I.A., Jappy, B., Laing, R., Gould, I.M., 2003. Optimizing antibiotic therapy-the Aberdeen experience. *Clin. Microbiol. Infect.* 9, 406–411. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00577.x>
- Kuntz, J.L., Smith, D.H., Petrik, A.F., Yang, X., Thorp, M.L., Barton, T., Barton, K., Labreche, M., Spindel, S.J., Johnson, E.S., 2016. Predicting the Risk of *Clostridium difficile* Infection upon Admission: A Score to Identify Patients for Antimicrobial Stewardship Efforts. *Perm. J.* 20, 20–25. <https://doi.org/10.7812/TPP/15-049>

- Leifeld, L., Germer, C.T., Böhm, S., Dumoulin, F.L., Häuser, W., Kreis, M., Labenz, J., Lembcke, B., Post, S., Reinshagen, M., Ritz, J.-P., Sauerbruch, T., Wedel, T., Rahden, B. von, Kruis, W., 2014. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis. *Z. Für Gastroenterol.* 52, 663–710. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366692>
- Li, P.K.-T., Szeto, C.C., Piraino, B., Bernardini, J., Figueiredo, A.E., Gupta, A., Johnson, D.W., Kuijper, E.J., Lye, W.-C., Salzer, W., Schaefer, F., Struijk, D.G., 2010. Peritoneal Dialysis-Related Infections Recommendations: 2010 Update. *Perit. Dial. Int.* 30, 393–423. <https://doi.org/10.3747/pdi.2010.00049>
- Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S.E., Daum, R.S., Fridkin, S.K., Gorwitz, R.J., Kaplan, S.L., Karchmer, A.W., Levine, D.P., Murray, B.E., Rybak, M.J., Talan, D.A., Chambers, H.F., 2011. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin. Infect. Dis.* 52, e18–e55. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>
- Lodise, T.P., McKinnon, P.S., 2005. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 52, 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.02.007>
- Lübbert, C., John, E., von Müller, L., 2014. Clostridium difficile infection: guideline-based diagnosis and treatment. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 111, 723–731. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0723>
- Luyt, C.-E., Bréchet, N., Trouillet, J.-L., Chastre, J., 2014. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care Lond. Engl.* 18, 480. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6>
- Martínez, R., Reyes, S., Lorenzo, M., Menéndez, R., 2009. Impact of Guidelines on Outcome: The Evidence. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 30, 172–178. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202936>
- Maseda, E., Suarez-de-la-Rica, A., Anillo, V., Tamayo, E., García-Bernedo, C.A., Ramasco, F., Villagran, M.-J., Maggi, G., Gimenez, M.-J., Aguilar, L., Granizo, J.-J., Buño, A., Gilsanz, F., 2015. Procalcitonin-guided therapy may reduce length of antibiotic treatment in intensive care unit patients with secondary peritonitis: A multicenter retrospective study. *J. Crit. Care* 30, 537–542. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.12.014>
- Mattner, F., Bange, F., Meyer, E., Seifert, H., Wichelhaus, T.A., Chaberny, I., 2012. Preventing the Spread of Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens: Recommendations of an Expert Panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. *Dtsch. Ärzteblatt Online.* <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0039>
- McKinnon, P.S., Paladino, J.A., Schentag, J.J., 2008. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* 31, 345–351. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.12.009>
- Meeker, D., Linder, J.A., Fox, C.R., Friedberg, M.W., Persell, S.D., Goldstein, N.J., Knight, T.K., Hay, J.W., Doctor, J.N., 2016. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315, 562–570. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0275>

- Mehta, C.R., Patel, N.R., 1986. ALGORITHM 643: FEXACT: A FORTRAN Subroutine for Fisher's Exact Test on Unordered R×C Contingency Tables. *ACM Trans Math Softw* 12, 154–161. <https://doi.org/10.1145/6497.214326>
- Metlay, J.P., Camargo, C.A., MacKenzie, T., McCulloch, C., Maselli, J., Levin, S.K., Kersey, A., Gonzales, R., IMPAACT Investigators, 2007. Cluster-randomized trial to improve antibiotic use for adults with acute respiratory infections treated in emergency departments. *Ann. Emerg. Med.* 50, 221–230. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2007.03.022>
- Meyding-Lamadé, U., 2014. S1 Leitlinie Virale Meningoenzephalitis [WWW Document]. AWMF Online - Portal Wiss. Med. URL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-1001_S1_Virale_Meningoenzephalitis_2014-10.pdf (accessed 4.3.16).
- Meyer, E., 2015. Antibiotikaeinsatz und Resistenzentwicklung in Deutschland [WWW Document]. Wwvgruene-Bundestag.de. URL http://www.gruene-bundestag.de/fileadmin/media/gruenebundestag_de/themen_az/agrar/Studie-Antibiotika-und-Resistenzen.pdf (accessed 3.28.16).
- Mol, P.G.M., Wieringa, J.E., Nannanpanday, P.V., Gans, R.O.B., Degener, J.E., Laseur, M., Haaijer-Ruskamp, F.M., 2005. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 55, 550–557. <https://doi.org/10.1093/jac/dki037>
- Monette, J., Miller, M.A., Monette, M., Laurier, C., Boivin, J.-F., Sourial, N., Le Cruguel, J.-P., Vandal, A., Cotton-Montpetit, M., 2007. Effect of an educational intervention on optimizing antibiotic prescribing in long-term care facilities. *J. Am. Geriatr. Soc.* 55, 1231–1235. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01250.x>
- Naber, K.G., Vahlensieck, W., Wagenlehner, F.M.E., 2010. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten [WWW Document]. AWMF Online - Portal Wiss. Med. URL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-0441_S3_Harnwegsinfektionen_2010-abgelaufen.pdf (accessed 4.8.16).
- Nelson, K., Hemarajata, P., Sun, D., Rubio-Aparicio, D., Tsivkovski, R., Yang, S., Sebra, R., Kasarskis, A., Nguyen, H., Hanson, B.M., Leopold, S., Weinstock, G., Lomovskaya, O., Humphries, R.M., 2017. Resistance to Ceftazidime-Avibactam Is Due to Transposition of KPC in a Porin-Deficient Strain of *Klebsiella pneumoniae* with Increased Efflux Activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 61. <https://doi.org/10.1128/AAC.00989-17>
- Niczko, E.J., 2006. Entwicklung, Integration und erste Ergebnisse eines regelbasierten computergestützten Therapieassistenten für die kalkulierte Antibiotikatherapie (unv. Diss.). Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen.
- Owens, Jr., R.C., Donskey, C.J., Gaynes, R.P., Loo, V.G., Muto, C.A., 2008. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection. *Clin. Infect. Dis.* 46, S19–S31. <https://doi.org/10.1086/521859>
- Ozgun, H., Ertugrul, B.M., Soyder, A., Ozturk, B., Aydemir, M., 2010. Peri-operative antibiotic prophylaxis: adherence to guidelines and effects of educational intervention. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* 8, 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2009.12.005>
- Pépin, J., Valiquette, L., Cossette, B., 2005. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a

- hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 173, 1037–1042. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050978>
- Pfister, H.-W., 2012. S1 Leitlinie Meningoencephalitis im Erwachsenenalter, ambulant erworbene bakterielle (eitrige) [WWW Document]. AWMF Online - Portal Wiss. Med. URL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-089l_S1_bakterielle_Meningoenzephalitis_ambulant_2012_verlaengert.pdf (accessed 4.3.16).
- Pollack, C.V., Amin, A., Ford, W.T., Finley, R., Kaye, K.S., Nguyen, H.H., Rybak, M.J., Talan, D., 2015. Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI): Practice Guidelines for Management and Care Transitions in the Emergency Department and Hospital. *J. Emerg. Med.* 48, 508–519. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.12.001>
- Pulcini, C., Cua, E., Lieutier, F., Landraud, L., Dellamonica, P., Roger, P.M., 2007. Antibiotic misuse: a prospective clinical audit in a French university hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 26, 277–280. <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0277-5>
- Pulver, L.K., Tett, S.E., Coombes, J., 2009. The Queensland experience of participation in a national drug use evaluation project, Community-acquired pneumonia – towards improving outcomes nationally (CAPTION). *BMC Pulm. Med.* 9, 38. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-38>
- Raineri, E., Pan, A., Mondello, P., Acquarolo, A., Candiani, A., Crema, L., 2008. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am. J. Infect. Control* 36, 283–290. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2007.06.009>
- Ranji, S.R., Steinman, M.A., Shojania, K.G., Gonzales, R., 2008. Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing: a systematic review and quantitative analysis. *Med. Care* 46, 847–862. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318178eabd>
- Rice, L.B., 2008. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 197, 1079–1081. <https://doi.org/10.1086/533452>
- Rieg, S., Küpper, M.F., 2016. Infectious diseases consultations can make the difference: a brief review and a plea for more infectious diseases specialists in Germany. *Infection* 44, 159–166. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0883-1>
- RKI, 2016a. Neue, übertragbare Colistinresistenz in *Escherichia coli* – Aufruf zur Einsendung von Isolaten. *Epidemiologisches Bulletin* 15. <https://doi.org/10.17886/EpiBull-2016-003>
- RKI, 2016b. RKI - Ratgeber für Ärzte - Salmonellose [WWW Document]. RKI - Ratg. Für Ärzte - Salmonellose. URL https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Salmonellose.html (accessed 7.2.17).
- RKI, 2015. RKI-Ratgeber für Ärzte - *Campylobacter*-Enteritis [WWW Document]. RKI-Ratg. Für Ärzte - *Campylobacter*-Enteritis. URL https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Campylobacter.html#doc2374558bodyText21 (accessed 7.2.17).
- RKI, 2009. Ratgeber für Ärzte - Staphylokokken-Erkrankungen, insbesondere Infektionen durch MRSA [WWW Document]. Staphylokokken-Erkrank. Insbes. Infekt. Durch MRSA - RKI-Ratg. Für Ärzte. URL https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Staphylokokken_MRSA.html (accessed 12.3.17).

- Robak, O.H., Heimesaat, M.M., Kruglov, A.A., Prepens, S., Ninnemann, J., Gutbier, B., Reppe, K., Hochrein, H., Suter, M., Kirschning, C.J., Marathe, V., Buer, J., Hornef, M.W., Schnare, M., Schneider, P., Witzenrath, M., Bereswill, S., Steinhoff, U., Suttorp, N., Sander, L.E., Chaput, C., Opitz, B., 2018. Antibiotic treatment-induced secondary IgA deficiency enhances susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J. Clin. Invest.* 128, 3535–3545. <https://doi.org/10.1172/JCI97065>
- Roca, I., Akova, M., Baquero, F., Carlet, J., Cavaleri, M., Coenen, S., Cohen, J., Findlay, D., Gyssens, I., Heure, O.E., Kahlmeter, G., Kruse, H., Laxminarayan, R., Liébana, E., López-Cerero, L., MacGowan, A., Martins, M., Rodríguez-Baño, J., Rolain, J.-M., Segovia, C., Sigauque, B., Tacconelli, E., Wellington, E., Vila, J., 2015. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 6, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
- Röhrig, R., Beuteführ, H., Hartmann, B., Niczko, E., Quinzio, B., Junger, A., Hempelmann, G., 2007. Summative software evaluation of a therapeutic guideline assistance system for empiric antimicrobial therapy in ICU. *J. Clin. Monit. Comput.* 21, 203–210. <https://doi.org/10.1007/s10877-007-9073-0>
- Rubio-Terrés, C., Garau, J., Grau, S., Martínez-Martínez, L., 2010. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 16, 722–728. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02902.x>
- Schibli, A., Weisser, M., Bingisser, R., Widmer, A.F., Battegay, M., 2013. [Initial patient assessment of infectious diseases and diagnostic steps with fever]. *Internist* 54, 911–924. <https://doi.org/10.1007/s00108-012-3139-x>
- Schlöter, M., Kostic, M., Schöler, A., Treichel, N., Krauss-Etschmann, S., Berg, G., 2015. Die Bedeutung des humanen Mikrobioms für die menschliche Gesundheit. *BIOspektrum* 21, 39–40. <https://doi.org/10.1007/s12268-015-0534-6>
- Schöfer, H., Bruns, R., Effendy, I., Hartmann, M., Jappe, U., Plettenberg, A., Reimann, H., Seifert, H., Shah, P., Sunderkötter, C., Weberschock, T., Wichelhaus, T.A., Nast, A., German Society of Dermatology (DDG)/ Professional Association of German Dermatologists (BVDD), Infectious Diseases Society of Germany (DGI), German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM), German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI), Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG), 2011. Diagnosis and treatment of *Staphylococcus aureus* infections of the skin and mucous membranes. *J. Dtsch. Dermatol. Ges. J. Ger. Soc. Dermatol. JDDG* 9, 953–967. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07786.x>
- Scholze, K., Wenke, M., Schierholz, R., Groß, U., Bader, O., Zimmermann, O., Lemmen, S., Ortlepp, J., 2015. The reduction in antibiotic use in hospitals - a retrospective single center study on microbiological characteristics and mortality. *Dtsch. Aerzteblatt Int.* 112, 714–21. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0714>
- Schuetz, P., Briel, M., Christ-Crain, M., Stolz, D., Bouadma, L., Wolff, M., Luyt, C.-E., Chastre, J., Tubach, F., Kristoffersen, K.B., Wei, L., Burkhardt, O., Welte, T., Schroeder, S., Nobre, V., Tamm, M., Bhatnagar, N., Bucher, H.C., Mueller, B., 2012. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 55, 651–662. <https://doi.org/10.1093/cid/cis464>

- Schweickert, B., Eckmanns, T., Bärwolff, S., Wischnewski, N., Meyer, E., 2014. Surveillance des Antibiotikaverbrauchs in Krankenhäusern: Aufgaben des öffentlichen Gesundheitsdienstes. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 57, 399–405. <https://doi.org/10.1007/s00103-014-1942-3>
- Seifert, H., Abele-Horn, M., Fätkenheuer, G., Glück, T., Jansen, B., Kern, W.V., Mack, D., Plum, G., Reinert, R.R., Roos, R., Salzberger, B., Shah, P.M., Ullmann, U., Weiß, M., Welte, T., Wisplinghoff, H., Mauch, H., Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards (Eds.), 2007. *Blutkulturdiagnostik: Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen*, Teil I, 2. Aufl. ed, MiQ. Elsevier, Urban & Fischer, München.
- Singh, N., Rogers, P., Atwood, C.W., Wagener, M.M., Yu, V.L., 2000. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 505–511. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.2.9909095>
- Skaf, G.S., Domloj, N.T., Fehlings, M.G., Bouclaous, C.H., Sabbagh, A.S., Kanafani, Z.A., Kanj, S.S., 2010. Pyogenic spondylodiscitis: an overview. *J. Infect. Public Health* 3, 5–16. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2010.01.001>
- Soo Hoo, G.W., Wen, Y.E., Nguyen, T.V., Goetz, M.B., 2005. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 128, 2778–2787. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2778>
- Souli, M., Galani, I., Giamarellou, H., 2008. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 13.
- Spurling, G.K., Del Mar, C.B., Dooley, L., Foxlee, R., Farley, R., 2013. Delayed antibiotics for respiratory infections, in: *The Cochrane Collaboration* (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
- Stevens, D.L., Bisno, A.L., Chambers, H.F., Dellinger, E.P., Goldstein, E.J.C., Gorbach, S.L., Hirschmann, J.V., Kaplan, S.L., Montoya, J.G., Wade, J.C., 2014. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 59, e10–e52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>
- Trifi, A., Abdellatif, S., Daly, F., Mahjoub, K., Nasri, R., Oueslati, M., Mannai, R., Bouzidi, M., Ben Lakhal, S., 2016. Efficacy and Toxicity of High-Dose Colistin in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli Infections: A Comparative Study of a Matched Series. *Chemotherapy* 61, 190–196. <https://doi.org/10.1159/000442786>
- Unemo, M., Shafer, W.M., 2014. Antimicrobial Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. *Clin. Microbiol. Rev.* 27, 587–613. <https://doi.org/10.1128/CMR.00010-14>
- Verbeke, K.A., Boesmans, L., Boets, E., 2014. Modulating the microbiota in inflammatory bowel diseases: prebiotics, probiotics or faecal transplantation? *Proc. Nutr. Soc.* 73, 490–497. <https://doi.org/10.1017/S0029665114000639>
- Victor, A., Elsässer, A., Hommel, G., Blettner, M., 2010. Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 107, 50–56. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0050>

- Vlahovic-Palcevski, V., Francetic, I., Palcevski, G., Novak, S., Abram, M., Bergman, U., 2007. Antimicrobial use at a university hospital: appropriate or misused? A qualitative study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 45, 169–174.
- Waagsbø, B., Sundøy, A., Quist Paulsen, E., 2008. Reduction of unnecessary IV antibiotic days using general criteria for antibiotic switch. *Scand. J. Infect. Dis.* 40, 468–473. <https://doi.org/10.1080/00365540701837134>
- Wagenlehner, F.M., Naber, K.G., Bschleipfer, T., Brähler, E., Weidner, W., 2009. Prostatitis and Male Pelvic Pain Syndrome. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 106, 175–183. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0175>
- Wagenlehner, F.M.E., Brockmeyer, N.H., Discher, T., Friese, K., Wichelhaus, T.A., 2016. The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 113, 11–22. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0011>
- Walter, G., Kemmerer, M., Kappler, C., Hoffmann, R., 2012. Treatment algorithms for chronic osteomyelitis. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 109, 257–264. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0257>
- Weber, A., 2010. Einfluss von Interventionen eines Apothekers auf den Antibiotikagebrauch auf chirurgischen Stationen (Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München). Ludwig-Maximilians-Universität zu München, München.
- Wilke, K., de With, K., 2015. [Documentation of Antibiotic Stewardship (ABS)-interventions during proactive audit of antibiotic use]. *Z. Für Evidenz Fortbild. Qual. Im Gesundheitswesen* 109, 528–534. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2015.09.023>
- Willemsen, I., Groenhuijzen, A., Bogaers, D., Stuurman, A., Keulen, P. van, Kluytmans, J., 2007. Appropriateness of Antimicrobial Therapy Measured by Repeated Prevalence Surveys. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 864–867. <https://doi.org/10.1128/AAC.00994-06>
- World Health Organization, 2016. WHO Guidelines for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae, WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization (Ed.), 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Zarb, P., Amadeo, B., Muller, A., Drapier, N., Vankerckhoven, V., Davey, P., Goossens, H., on behalf of the ESAC-3 hospital care subproject group, Metz-Gercek, S., Jansens, H., Markova, B., Kontemeniotou, C., Andrasevic, A., Vlcek, J., Frimodt-Moller, N., Mitt, P., Lyytikäinen, O., Bertrand, X., de With, K., Antoniadou, A., Ternak, G., Cunney, R., Raz, R., Brusaferrero, S., Dumpis, U., Butkyte, V., Marcel, B., Zarb, P., Haug, J.B., Pawlowksa, J., Teixeira, I., Ratchina, S., Cizman, M., Sora, M., Skoog, G., Zanetti, G., Filius, M., Sardan, Y.C., Cooke, J., Webb, H., Davey, P., Heginbotham, M., 2011. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 443–449. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq430>
- Zarb, P., Goossens, H., 2011. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Value of a Point-Prevalence Survey of Antimicrobial Use Across Europe. *Drugs* 71, 745–755. <https://doi.org/10.2165/11591180-000000000-00000>

- Zillich, A.J., Sutherland, J.M., Wilson, S.J., Diekema, D.J., Ernst, E.J., Vaughn, T.E., Doebbeling, B.N., 2006. Antimicrobial use control measures to prevent and control antimicrobial resistance in US hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 27, 1088–1095. <https://doi.org/10.1086/507963>
- Zvonar, R.K., Bush, P., Roth, V., 2008. Practice changes to improve delivery of surgical antibiotic prophylaxis. *Healthc. Q. Tor. Ont* 11, 141–144.

11. Anhang

Anhang 1: In der vorliegenden Untersuchung verwendeter Erhebungsbogen

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|--|-----------|--|-------------------------------------------------------------|--|-------------|--|
| Bogen-ID: | | Jahrgang: | | Gewicht (kg): | | Geschlecht: | |
| ZNA Aufnahme - Datum:* | | | | Notizen (Katheter, etc.) | | | |
| dokumentierte Verdachtsdiagnose: | | | | Ja (1) / Nein (0) | | | |
| Infektfokus: (1-20) | | | | 1-20 | | | |
| dokumentierte Diagnostik: | | | | Asservat: ja (1) / nein (0) | | | |
| | | | | RöThx: ja (1) / nein (0) | | | |
| | | | | andere Bildgebung: | | | |
| Immunsuppression? | | | | falls ja: | | | |
| <input type="checkbox"/> ja | | | | O Cortison (1) | | | |
| <input type="checkbox"/> nein (0) | | | | O andere Med. (2) | | | |
| | | | | O Neutropenie (3) | | | |
| Tag 1 ZNA Status | | | | 6. Tage-Verlauf auf Station: | | | |
| Datum: * | | | | | | | |
| nicht dokumentiert | | | | <input type="checkbox"/> | | | |
| (nein: >36° < 38°C) | | | | <input type="checkbox"/> | | | |
| 1 | | | | <input type="checkbox"/> | | | |
| (≥ 38°C) | | | | <input type="checkbox"/> | | | |
| 2 | | | | <input type="checkbox"/> | | | |
| (≤ 36°C) | | | | <input type="checkbox"/> | | | |
| 3 | | | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Leukozyten: (giga/l) Eb | | | | | | | |
| Kreatinin: (mg/dl) Hp | | | | | | | |
| errechnete Clearance: (GFR ml/min) Hp | | | | | | | |
| CRP: (mg/l) Hp | | | | | | | |
| Wirkstoff: Verabreichung pro Tag x | | | | p.o. <input type="checkbox"/> f.v. <input type="checkbox"/> | | | |
| Dosis in g | | | | p.o. <input type="checkbox"/> f.v. <input type="checkbox"/> | | | |
| | | | | p.o. <input type="checkbox"/> f.v. <input type="checkbox"/> | | | |
| | | | | p.o. <input type="checkbox"/> f.v. <input type="checkbox"/> | | | |
| | | | | p.o. <input type="checkbox"/> f.v. <input type="checkbox"/> | | | |
| korrekte AB-Anordnung? | | | | ja / nein | | | |
| korrekte Verabreichungs-Dokumentation | | | | ja / nein | | | |
| Pflege? | | | | ja / nein | | | |
| AB-Medikationsdauer | | | | ja / nein | | | |
| Verlauf/Ausgang | | | | ja / nein | | | |
| E, S, V, T* | | | | | | | |
| Therapie-Intervention | | | | ja / nein | | | |
| O / D / W / GFR* | | | | | | | |

* E=Entlassung, S = weiter stationär, V=Verlegung, T= Tod, O=Oralisierung (von i. v. zu p. o.), D=Deeskalation, W= Substanzenwechsel, GFR = Dosis-Anpassung an GFR

Anhang 2: SOP Start Antibiose



„SOP Start Antibiose“

- Bei medizinisch begründeter stationären Aufnahme oder bereits bestehender stationären Behandlung soll vor 1. (erster) Verabreichung eines Antibiotikums die Abnahme **mindestens 1** (eines), **besser 2** Blutkulturpaare (aerob/anaerob) **und** die Anlage einer Urinkultur erfolgen.
- Bei **frisch gestochener** Braunüle ist eine BK-Abnahme über die Braunüle statthaft.
- Dokumentation unter dem Reiter „Anordnungen“

Anhang 3: SOP Präanalytik Mikrobiologie



Blutkulturen

- Indikation: FUO, Pneumonie, Sepsis, Meningitis, Endokarditis
- Blutentnahme unmittelbar nach Fieberanstieg/ Schüttelfrost vor Beginn der Antibiotikatherapie (ggf. am Ende des Dosierungsintervalls)
- Nach ausreichender Hautdesinfektion (1 Minute Einwirkzeit), periphere Venenpunktion mit Entnahme von 16-20 ml Blut (in Spritze ohne Zusätze, KEINE klin. Chemie Röhrrchen (EDTA, Citrat, Heparin etc.)).
- Blut nicht aus liegendem Katheter/ Braunüle entnehmen (Ausnahme: direkt nach Erstanlage ODER bei V.a. Katheterinfektion + Parallelentnahme peripher)
- 16-20 ml Blut sind ausreichend für ein BK-Set (je 8-10 ml pro Flasche BD Bactec **Aerobic/F** und **Anaerobic/F**)
- Hinweis Set-Anzahl:
 - bei akut fieberhaften Episoden 2 Sets innerhalb 10 Min. vor Antibiose
 - V. a. Endokarditis: 3 Sets innerhalb 1-2 h vor Therapie
 - Sonst 2-3 Sets innerhalb von 24 Stunden (Abstand: >3h)
- Kappen der BK Flaschen entfernen, kurze Desinfektion der Durchstichmembran
- Zuerst Beimpfung der AEROBEN Flasche mit 8-10 ml Blut (NICHT belüften), dann ANAEROB
- Transport: so schnell wie möglich an Mikrobiologie, Lagerung bei **Raumtemperatur** bis 48h
- Nicht Vor-bebrüten (> 30°C)!!
- Sonderflaschen verfügbar für: Pädiatrie (auch für Punktate geeignet, da nur 1-3ml Volumen nötig), Mykobakterien, Pilze (bei Immunsuppression/ Hämato-/Onkologie)

Anhang 4: SOP Präanalytik Mikrobiologie



Urin

- Material: Mittelstrahlurin (ggf. nach vorheriger Desinfektion des Harnröhren Ostiums). Ideal: Erster Morgenurin oder 4-5h nach der letzten Miktion.
- Menge: 10ml in Urinröhrchen (klin. Chemie), oder sterilen Urinbecher (Einzelabpackung, roter Deckel)
- Transport/Lagerung: Sofort in Mikrobiologie / 4-10°C (Kühlschrank) für max. 6-8h

Anhang 5: SOP Dokumentation auf ZNA



„SOP Dokumentation auf ZNA“

- Angeordnete und umgesetzte diagnostische Maßnahmen, die nicht unmittelbar aus dem KAOS-Computer Dokumentationssystem hervorgehen sind zu dokumentieren.
- Bei Asservaten genügt die Benennung des Asservats und die Angabe in welche Abteilung versandt wurde. (Beispiel Liquor: Versand ins Liquorlabor, Mikrobiologie, Virologie und Neurozytologie)
- Verlegungen nach peripher haben zu erfolgen mit:
 - einer Verdachtsdiagnose
 - Behandlungsempfehlungen und
 - zeitnah erforderlichen diagnostischen Schritten
- Dokumentation unter dem Reiter „Verlauf“

Anhang 6: SOP Dokumentation der AB-Gabe



„SOP Dokumentation der AB-Gabe“

- Bei intravenöser Verabreichung wird dokumentiert:
 - das Antiinfektivum
 - die Dosis
 - die Uhrzeit
- Bei angeordneter DOT , d.h. überwachter oraler Gabe
 - Komplette angeordnete Einnahme der Medikation
 - der Zeitpunkt und
 - ggf. der Zeitpunkt des Erbrechens, sollte es auftreten
- Dokumentation unter dem Reiter „Vitaldaten“

Anhang 7: SOP Umstellung von i.v. auf oral



„SOP Umstellung von i.v. auf oral“

- Vigilante Patienten mit negativer Blutkultur und fehlenden positiven SIRS-Kriterien sollten bei guter Bioverfügbarkeit des Antinifektivums auf die orale Applikationsform umgestellt werden.
- Ausnahmen:
 - Dysphagie
 - kann nicht selbständig essen und trinken
 - unsichere Resorption (z.B. rez. Erbrechen, CED)
 - Spezielle Erkrankung (Endokarditis/Meningitis/Typhus)
- Dokumentation unter dem Reiter „orale Medikation“

Anhang 8: SOP Switch i.v./oral



SIRS - Kriterien

- Fieber > 38°C oder Hypothermie <36°C rektal
- Tachykardie mit HF > 90 / min
- Tachypnoe (AF > 20 / min oder Hyperventilation paCO₂ < 33 mmHg)
- Leukozyten > 12 000 oder < 4 000/mm³ oder 10% unreife Neutrophile

Bioverfügbarkeit

- Fluorchinolone > 90%
- Linezolid > 90%
- Doxycyclin > 90%
- Metronidazol > 90%
- Cotrimoxazol > 90%
- Rifampicin > 90%
- Fluconazol > 90%
- Voriconazol > 90%
- Clindamycin ~ 70%
- Amoxicillin ~ 70%

Anhang 9: AB-Therapieleitlinie Seite 1

ANTIBIOTISCHE INITIAL-THERAPIE

Für den Akut-Gebrauch in der Notaufnahme. Keine Empfehlung zur unkritischen Langzeittherapie!

VOR jeder Antibiose → (adäquate) Materialgewinnung zur Diagnostik! Ausnahme: Meningitis und schwere systemische Infektion.
Es gilt für Tag 1 STANDARD-Dosis, ab Tag 2 Anpassung an die GFR

WENN: Standard und Alternative kein geeignetes Präparat für Penicillin-Allergiker beinhaltet, dann fällt die Wahl auf das Präparat in [...] !!!

Die **SOPs** zur Antibiotika-Therapie sind im Intranet einzusehen!

PENICILLINALLERGIE: Wenn anamnestisch kein Hinweis auf Bronchospasmus oder anaphylaktischen Schock vorhanden ist, kann auch bei der Angabe „Penicillinallergie“ ein Cephalosporin oder Carbapenem unter Überwachung des Patienten appliziert werden.
Wenn jemals unter Betalaktam ein anaphylaktischer Schock aufgetreten ist, sind alle Betalaktame **strikt** kontraindiziert (**PA**)

Ambulant erworbene ZNS-Infektionen bei immunkompetenten Patienten

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prozessablauf bei Meningoencephalitis: Neurologen verständigen! Diagnostik bei Verdacht: mind. 2 x Blutkultur abnehmen, Lumbalpunktion - AB vor LP bei begründetem Verdacht statthaft + Dexamethason 4 x 10 mg - CCT vor LP bei Vigilanzminderung, Krampfanfall, neurologischem Defizit und Alter > 60 Jahre - Fokussuche | | |
| | Standard | Alternative [CAVE: Penicillin-Allergie; PA] |
| Meningo-Encephalitis bei unbekanntem Erreger | Ceftriaxon i.v. 4 g Ladung 2 x 2 g/d + Ampicillin i.v. 6 x 2 g (GFR > 30 ml/min) + Aciclovir i.v. 3 x 10 mg/kgKG Gabe langsam (mind. 1h) (bei HSV-VD: CCT und Liquor) | Meropenem 3 x 2 g (GFR > 30 ml/min) PA + Cotrim 4 x 5/25 mg/kgKG (GFR > 30 ml/min) + Aciclovir i.v. 3 x 10 mg/kgKG (GFR > 30 ml/min) Gabe langsam i.v. (mind. 1h)! (bei HSV-VD: CCT und Liquor) |
| VORSICHT! Regeldosis gilt bei GFR > 30 ml/min | | |
| Prozessablauf bei Shuntinfektion: NCH verständigen! Diagnostik bei Verdacht: mind. 2 x Blutkultur abnehmen. LP nach CCT und Empfehlung der NCH. | | |
| | Standard | Alternative [CAVE: Penicillin-Allergie; PA] |
| Shuntinfektion - Unbekannter Erreger | Ceftriaxon i.v. 4 g Ladung 2 x 2 g/d + Rifampicin i.v. 2 x 450 mg | Meropenem i.v. 3 x 2 g (GFR > 30 ml/min) PA + Vancomycin i.v. 2 x 1 g (GFR > 30 ml/min) Gabe langsam (mind. 1h) |
| Chemoprophylaxe bei Meningokokken (Kontakt 10 d vor bis 24 h nach AB) | | |
| | Standard | Alternative [CAVE: Penicillin-Allergie; PA] |
| Erwachsene | Ciprofloxacin p.o. 750 mg SD (GFR > 30 ml/min) | Rifampicin 2 x 10 mg/kgKG 2d |
| Kinder < 1 Monat | Rifampicin p.o. 2 x 10 mg/kgKG 2d Rifampicin p.o. 2 x 5 mg/kgKG 2d | Ceftriaxon i.m. 125 mg SD PA (gilt für Kinder < 15 Jahre) |
| Schwanger | Ceftriaxon i.m./i.v. 1g SD | |
| SD = Einmaldosis; d = Tag; 2d über 2 Tage | | |

HNO Infektionen

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| | Standard | Alternative [Penicillin-Allergie] |
| Laryngotracheobronchitis: Verursacher: meist Viren, selten Bakterien | bei Risikopatienten: Amoxicillin p.o. 3 x 1g (bei GFR > 15) | Azithromycin p.o. 1 x 500mg für 3 Tage |
| Otitis media acuta: Erreger: meist Streptokokken und Haemophilus influenza | Amoxicillin p.o. 3 x 1g (bei GFR > 15) | Azithromycin p.o. 1 x 500mg für 3 Tage |
| Peritonsillarabszess, Halsabszess, Para-Retropharyngealabszess: Diverse Erreger: Abstriche und gegebenenfalls 2x2 Blutkulturen gewinnen | Ampicillin / Sulbactam i.v.: 3 x 3g (bei GFR > 30) ODER Sultamicillin p.o. 2 x 750mg (bei GFR > 15) | Clindamycin i.v./p.o. 3 x 600mg |
| Sinusitis: meist rhinogen, selten dentogen; Häufigste Erreger: Pneumokokken, Hämophilus influenza, Moraxella catarrhalis, Staph.aureus, Klebsiellen (selten), Anaerobier (Mischinfektion bei chron.Verlauf) repräsentative Materialgewinnung anstreben | Therapie je nach Schweregrad der Infektion: Ampicillin + Sulbactam i.v. 3 x 3 g (bei GFR > 30) ODER Sultamicillin p.o. 2 x 750mg (bei GFR > 15) | Azithromycin p.o. 1 x 500mg für 3 Tage |
| Tonsillitis; eitrig: Erreger: Streptokokken, | Amoxicillin p.o. 3 x 1g (bei GFR > 15) | Azithromycin p.o. 1 x 500mg für 3 Tage |

Anhang 10: AB-Therapieleitlinie Seite 2

Akute Bronchitis

| Diagnostik: - bei Patient ohne Begleiterkrankungen: kein Sputum/ keine Blutkultur/ ohne Antibiotikatherapie | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------|
| | Standard | Alternative [Penicillin-Allergie] |
| Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis leicht bis mittelschwer: evtl. Sputum gewinnen | Sultamicillin p.o. 2 x 750mg (bei GFR > 15) | Azithromycin p.o. 1 x 500mg 3Tage |
| Akute Exacerbation der chronischen Bronchitis mittelschwer bis schwer: Blutkulturen gewinnen – hospitalisieren | Moxifloxacin i.v./p.o. 1 x 400mg | |

CAP

| Diagnostik: - individuelles Risiko mit krankheitsbezogenen Komplikationen beurteilen - 2 x 2 Blutkulturen vor Antibiotikagabe - Laboruntersuchung - Röntgenthoraxaufnahme obligat - Thromboseprophylaxe | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Standard | Alternative [Penicillin-Allergie] |
| CRB Index 65 ermitteln: primär zur Beurteilung des Letalitättrisikos nicht als Indikator für Krankenhauseinweisung gedacht: * Atemfrequenz > 30/min * diastolischer RR < 60/min, systolischer < 90/min * Bewusstseinsminderung * Alter > 65 | Sultamicillin p.o. 2 x 750mg (bei GFR > 15) ODER Ampicillin/Sulbactam i.v. 3 x 3g (bei GFR > 30) + Azithromycin i.v./p.o. 1 x 500mg 3 Tage ODER Doxycyclin 1 x 200mg | Levofloxacin i.v./p.o. 2 x 0,5g (bei GFR > 30) ODER Moxifloxacin i.v./p.o. 1 x 0,4g |
| CRB 65 Index > 2 direkt auf Intensivstation verlegen | Piperacillin+Tazobactam i.v. 3x 4,5g (bei GFR > 30) Gabe langsam (mind. 1h) + Clarithromycin i.v. 2 x 500mg | Levofloxacin i.v. 2 x 0,5g (bei GFR > 30) ODER Moxifloxacin i.v. 1 x 0,4g |

Infektiöse Endocarditis:

| Diagnostik: Inzidenz mit 30/1000000 sehr gering Verdachtsmomente: - Patienten mit unklarem Fieber - Herzgräusche - Zeichen einer Embolisierung - i.v. Drogenabusus erste Maßnahme: - mindestens 3 Paar, besser 5 Paar Blutkulturen abnehmen - Transthorakale Echokardiographie - Verdachtsdiagnose I.E. Mikrobiologie mitteilen (längere Bebrütungszeit) Grundsätzlich mikrobielle Diagnostik vor Therapie abwarten Kalkulierte Antibiotikatherapie nur bei Prothesenendocarditis, bei hämodynamischer Instabilität und großen Vegetationsformen | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Standard | Alternative [Penicillin-Allergie] |
| Therapie initial: bei nicht drogenabhängigen Patienten: | Ampicillin/Sulbactam i.v. 3x 3g (bei GFR > 30) + Gentamicin i.v. 3mg/kg KGW (bei GFR > 30) 3x täglich ! | Vancomycin i.v. 2 x 1g (bei GFR > 30) Gabe langsam (mind. 1h) + Gentamicin i.v. 3mg/kg KGW (bei GFR > 30) 3x täglich |
| Therapie: i.v. Drogenabhängige, Patienten mit Diabetes und Hämodialysepatienten: | Zusätzlich: Vancomycin i.v. 2 x 1g (bei GFR > 30) | |
| Bei Prothesenendocarditis zusätzlich: | Rifampicin i.v. 900mg (3 x 300mg) | |
| Talspiegel messen: bei Vancomycin <15-20mg/ml; bei Gentamicin <2mg/ml! | | |

Anhang 11: AB-Therapieleitlinie Seite 3

Fieber in Neutropenie

| Diagnostik: Bei Fieber: mind. 2 x Blutkultur abnehmen. Röntgen-Thorax, Abdomensonographie und Urinkultur | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Standard | Alternative [CAVE: Penicillin-Allergie; PA] |
| Fieber in Neutropenie | Piperacillin+Tazobactam i.v. 3x 4,5g (bei GFR > 30) Gabe langsam (mind. 1h) | Ceftazidim i.v. 3 x 2g (bei GFR < 30) PA [Imipenem / Cilastatin i.v. 4 x 0,5g (bei GFR>30)] PA |

Leber, Galle und Peritonitis

| Diagnostik: Bei Fieber: mind. 2 x Blutkultur abnehmen. Sonographie, Aszitespunktion, Abszesspunktion/ -drainage (Gram) Serologie (Echinokokken, Amöben) | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Standard | Alternative [CAVE: Penicillin-Allergie; PA] |
| Spontan bakterielle Peritonitis (SBP) (Neutros > 400/µl) | Ciprofloxacin p.o. 2 x 0,75 g i.v. 2 x 0,40 g | Piperacillin+Tazobactam PA 3 x 4,5g i.v. (bei GFR >30) Gabe langsam i.v. (mind. 1h) |
| Akute Cholecystitis/ Cholangitis | Ampicillin /Sulbactam i.v. 3 x 3g (bei GFR >30) | Ciprofloxacin p.o. 2 x 0,75 g + (oder) i.v. 2 x 0,40 g Metronidazol p.o. 3 x 0,40 g (oder) i.v. 3 x 0,50 g |
| Leberabszess | Piperacillin+Tazobactam i.v. 3 x 4,5g Gabe langsam (1h) | Ciprofloxacin p.o. 2 x 0,75 g + (oder) i.v. 2 x 0,40 g Metronidazol p.o. 3 x 0,40 g (oder) i.v. 3 x 0,50 g |
| CAPD-Peritonitis | Cefotaxim i. v. 1 x 1g in den ersten Btl, dann 0,5g in jeden weiteren. | Vancomycin i. v. 1 x 1g über 1h/d Gabe langsam (mind. 1h) + Gentamycin i. v. 1 x 240mg Kurzinfusion |
| Amöbenabszess | Metronidazol i.v. 3 x 0,75 g + Paromomycin p.o. 3 x 0,50 g | |
| ESBL-Verdacht | Imipenem / Cilastatin i.v. 4 x 0,5g (bei GFR>30) | |

Infektiöse Enteritis

| Diagnostik: Stuhlproben, bei Fieber + Blutkulturen | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| BEACHTEN: -Behandlung nur wenn Zeichen der systemischen Infektion (Fieber, CRP-Erhöhung) und/ oder Immunsuppression. -Bei V.a. EHEC Infektion: keine Antibiotikagabe bis negativer Befund! -Bei AB Einnahmen in den letzten 4 Monaten oder Krankenhausaufenthalte/ chronisch Kranke mit regelmäßiger Ambulanzanbindung→ C. difficile Diagnostik durchführen! | | |
| | Standard | Alternative [Penicillin-Allergie] |
| Bakt. Enteritis | Ciprofloxacin p.o. 2x 500mg/d (bei GFR >30) | - |
| Bei C. difficile Verdacht/ Pseudomembranöse Colitis | Metronidazol p.o 3 x 400mg/d. (bei GFR >30) | - |
| Aufenthalt in den Tropen/ Subtropen in den letzten 4 Wochen | Ciprofloxacin p.o. 2x 500mg/d (bei GFR >30) + Metronidazol p.o 3 x 400mg/d (bei GFR >30) | - |

Divertikulitis:

| | Standard | Alternative [Penicillin-Allergie] |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Unkomplizierter Verlauf/ Immunkompetent | Ciprofloxacin p.o. 2 x 500mg/d (bei GFR >30) + Metronidazol p.o. 2 x400mg/d (bei GFR >30) | - |
| Komplizierter Verlauf/ Orale Therapie nicht möglich | Ceftriaxon i.v. 4 g Ladung 2 g/d + Metronidazol i.v. 3 x 500mg (bei GFR >30) ODER Piperacillin+Tazobactam i.v. 3 x 4,5g (bei GFR >30) Gabe langsam i.v. (mind. 1h)! | Moxifloxacin i.v. 1 x 400mg ODER Levofloxacin i.v 2 x 500mg/ d (bei GFR >30) + Metronidazol i.v. 3 x 500mg (bei GFR >30) |

Anhang 12: AB-Therapieleitlinie Seite 4

Urogenitalinfektionen

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diagnostik: Immer: Urinkultur vor empirischer Therapie (ggf. Kulturgewinnung über Einmalkatheter bei der Frau), primär keine Dauerkatheterisierung, immer urologische Abklärung bei schweren, komplizierten Harnwegsinfektionen Bei Fieber: mind. 2 x Blutkultur abnehmen | | |
| | Standard | Alternative [Penicillin-Allergie] |
| Unkomplizierter* unterer HWI (Frau)* prämenopausal, nicht schwanger, kein DK, keine Immunsuppression | Fosfomycin p.o. 3 g SD (trifft auch ESBL) | Ciprofloxacin p.o. 2 x 0,25 g (3 Tage) |
| HWI und schwanger | Cefuroxim p.o. 2 x 0,5 g (3 Tage) | |
| Akuter HWI Mann | Levofloxacin p.o. 1 x 0,75 g (7 Tage) (GFR > 30 ml/min) | |
| | Standard | Alternative [CAVE: Penicillin-Allergie; PA] |
| Unkomplizierter oberer HWI | | |
| Pyelonephritis | Ciprofloxacin p.o. 2 x 0,75 g (GFR > 30 ml/min) | Cefpodoxim p.o. 2 x 0,2 g PA |
| Schwangerschaft | Ceftriaxon i.v. 4 g Ladung 2 g/d | |
| | Standard | Alternative [CAVE: Penicillin-Allergie; PA] |
| Komplizierter* HWI * z.B.: Anomalie, DK/DJ, D.m., Immunsuppression, Colo-vesikale Fistel, Konduit, Erreger | | |
| Pyelonephritis | Ceftriaxon i.v. 4 g Ladung 2 g/d | Ciprofloxacin i.v. 2 x 0,40 g (GFR > 30 ml/min) - Switch p.o. 2 x 0,75 g |
| Schwangerschaft | Ceftriaxon i.v. 4 g Ladung 2 g/d | [bei Penicillin-Allergie bitte Rücksprache mit dem AVD Gynäkologie - 56002] |
| ESBL Risiko/Verdacht | Imipenem / Cilastatin i.v. 4 x 0,5g (bei GFR>30) | Imipenem / Cilastatin i.v. 4 x 0,5g (bei GFR>30) PA |
| Urosepsis | Imipenem / Cilastatin i.v. 4 x 0,5g (bei GFR>30) | Imipenem / Cilastatin i.v. 4 x 0,5g (bei GFR>30) PA |
| Akute Urethritis, Prostatitis und Epididymitis Diagnostik: Immer: Urinkultur vor empirischer Therapie, Spezialabstrich für PCR (STD-Panel: Chlamydien, GO, Mykoplasmen). Ggf. Nachfrage beim AVDt der Urologie 56005 Bei Fieber: mind. 2 x Blutkultur abnehmen | | |
| | Standard | Alternative [CAVE: Penicillin-Allergie; PA] |
| Empirische Tx | Levofloxacin p.o. 1 x 0,75 g (GFR > 30 ml/min) | Ceftriaxon i.v. 4 g Ladung 2 g/d PA |

Akut traumatische oder akut postoperative Osteomyelitis/ Spondylodisitis

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diagnostik: Erregernachweis erzwingen!! Mehrfach Blutkulturen (mind. 3 Paar) vor Therapie. Wenn irgend möglich therapieneu Gewebeprobe /Punktate (nativ und in BK-Flaschen) gewinnen. | | |
| | Standard | Alternative [CAVE: Penicillin-Allergie; PA] |
| Akute Osteomyelitis/Spondylodisitis | Piperacillin+Tazobactam i.v. 3 x 4,5g (bei GFR >30) Gabe langsam (mind. 1h) + Levofloxacin i.v. 2 x 500mg (bei GFR >30) | Clindamycin i.v. 3 x 600mg + Levofloxacin i.v. 2 x 500mg (bei GFR >30) |
| Bei MRSA Verdacht/ Vorbefund | Vancomycin i.v. 2 x 1g (bei GFR >30) Gabe langsam (mind. 1h) + Levofloxacin i.v. 2 x 500mg (bei GFR >30) | - |

Haut-/ Weichteil-Infektion / Erysipel/ infizierter Diabetischer Fuss:

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diagnostik: Bei Fieber: mind. 2 x Blutkultur abnehmen Bei Hautläsion/Wunde: Abstriche (tief) und/ oder Debridement-Material (bevorzugt) | | |
| | Standard | Alternative [CAVE: Penicillin-Allergie; PA] |
| Leichte Infektionen (inkl. frische Bisswunde) | Ampicillin /Sulbactam i.v. 3 x 3g (bei GFR >30) | Moxifloxacin i.v. 1 x 400mg |
| Schwere Infektion, länger vorbesteh. Diab. Fuß | Piperacillin+Tazobactam i.v. 3 x 4,5g (bei GFR >30) Gabe langsam (mind. 1h)! | Imipenem/ Cilastatin i.v. 4 x 0,5g (bei GFR >30) PA |
| V.a. nekrotisierende Faszitis | Piperacillin+Tazobactam i.v. 3 x 4,5g (bei GFR >30) Gabe langsam (mind. 1h)! + Clindamycin i.v. 3 x 600mg | Imipenem / Cilastatin i.v. 4 x 0,5g (bei GFR>30) PA + Clindamycin |
| Bei hochgradigem MRSA Verdacht | Piperacillin+Tazobactam i.v. 3 x 4,5g (bei GFR >30) Gabe langsam (mind. 1h)! + Vancomycin i.v. 2 x 1g (bei GFR >30) Gabe langsam (mind. 1h) + Rifampicin i.v. 1 x 600mg | Imipenem/ Cilastatin i.v. 4 x 0,5g (bei GFR >30) PA + Vancomycin Gabe langsam (mind. 1h) + Rifampicin |
| Bei ESBL Risiko/ Verdacht | Imipenem/ Cilastatin i.v. 4 x 0,5g (bei GFR >30) statt Piperacillin+Tazobactam PA | SOP : Penicillinallergie im Intranet |

Siehe weiterführend zum Problem Penicillin „SOP Penicillinallergie“ im Intranet

Anhang 13: Zuordnungsschema der Infektionsfoki mit Code

| Code | Fokus | Code | Fokus |
|-------------|------------------------------|-------------|-------------------------------|
| 0 | Nicht dokumentiert | 11 | Nieren |
| 1 | ZNS | 12 | Genitaltrakt |
| 2 | Mund/Hals | 13 | Gefäßsystem |
| 3 | Obere Luftwege/Ohr | 14 | Sepsis/Bakteriämie mit Fokus |
| 4 | Lunge/Pleura | 15 | Sepsis ohne Fokus |
| 5 | Endo-, Myo-, Perikard | 16 | FUO (Fever of unknown origin) |
| 6 | Mediastinum | 17 | Sonstiger Fokus |
| 7 | GIT incl. SBP, Cholezystitis | 18 | Fokus unbekannt |
| 8 | Haut/Weichteile | 19 | Fremdkörper-assoziiert |
| 9 | Knochen/Gelenke | 20 | Katheter-assoziiert |
| 10 | Harnblase | | |

12. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 14.11.2018

Ort, Datum

Unterschrift

13. Danksagung

In erster Linie danke ich Prof. Jürgen Lohmeyer und Dr. Thomas Discher für die Überlassung des Dissertationsthemas und die großzügige fachliche Unterstützung mit konstruktiven Ratschlägen.

Daneben gilt mein besonderer Dank Dr. Can Imirzalioglu und Matthias Brumhard, welche zusammen mit Dr. Thomas Discher die Handlungsanweisungen und die Leitlinie erstellten und damit ihre Evaluation erst ermöglichten.

Des Weiteren möchte ich der Medizinischen Statistik und hier besonders Dr. Jörn Pons-Kühnemann für die Beratung und Hilfestellung danken.

Zudem gilt mein weiterer Dank meinen Eltern, die mir in allen Lebenslagen Rückhalt gegeben haben und mir mit Rat und Tat während des Studiums zur Seite standen.

Meiner Freundin Celina möchte ich herzlich für die bedingungslose und liebevolle Unterstützung danken, die mich fortwährend ermutigt hat.