

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

S3- Leitlinie

Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus

AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) (federführend) in Zusammenarbeit mit den folgenden Fachgesellschaften/Verbänden/Institutionen:

Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA)
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)
Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (DGKH)
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Arbeitsgemeinschaft Österreichischer Krankenhausapotheker (AAHP)
Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT)
Österreichische Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie (ÖGACH)

Dr. Dr. Katja de With¹, Katja Wilke², Prof. Dr. Winfried V. Kern³, PD Dr. Richard Strauß⁴, Dr. Evelyn Kramme⁵, Dr. Anette Friedrichs⁶, Dr. Thomas Holzmann⁷, Prof. Dr. Heinrich K. Geiss⁸, Dr. Caroline Isner⁹, Dr. Matthias Fellhauer¹⁰, Dr. Andreas von Ameln-Mayerhofer¹¹, Prof. Dr. Dr. Marianne Abele-Horn¹², Prof. Dr. Georg Häcker¹³, Dr. Peter Walger¹⁴, Prof. Dr. Maria Deja¹⁵, Prof. Dr. J. Janne Vehreschild¹⁶, Anna Kather²²

Dr. Emanuela Frieze¹⁷, Dr. Ulla Porsche¹⁸, Dr. Oskar Janata¹⁹, Prof. Dr. Robert Krause²⁰, Dr. Agnes Wechsler-Fördös²¹

^{1,2,22} Zentralbereich Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

³ Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg

⁴ Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen

⁵ Antibiotic Stewardship-Team, Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

⁶ Antibiotic Stewardship-Team, Geschäftsführende Direktion, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

⁷ Institut für Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Regensburg

⁸ Hygiene und Infektiologie, Sana Kliniken AG, Ismaning

⁹ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

¹⁰ Apotheke des Schwarzwald-Baar Klinikums, Villingen-Schwenningen

¹¹ Zentralapotheker, Klinikverbund Südwest, Klinikum Sindelfingen

¹² Medizinische Fakultät, Würzburg

¹³ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Freiburg

¹⁴ Zentralbereich Hygiene, Infektionsprävention und ABS Verbund, Düsseldorf

¹⁵ Sektionsleitung op. Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

¹⁶ Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln

¹⁷ Medizinische Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

¹⁸ Abteilung für Klinische Pharmazie und Arzneimittelinformation, Infektiologischer Arbeitskreis der SALK, Landesapotheker an den Landeskliniken, Salzburg

¹⁹ Krankenhaushygiene, SMZ OST – Donaupital, Infektionsabteilung, Wien

²⁰ Universitätsklinikum für Innere Medizin, Graz

²¹ Krankenhaushygiene, Krankenhausanstalt Rudolfstiftung, Wien



Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.,
Köln



Bundesverband Deutscher
Krankenhausapotheker e.V., Berlin



Deutsche Gesellschaft für Hygiene und
Mikrobiologie e.V., Münster



Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
e.V., Rheinbach



Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene
e.V., Berlin



Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie &
Intensivmedizin e.V., Nürnberg



Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.,
Wiesbaden



Arbeitsgemeinschaft Österreichischer
Krankenhausapotheker, Wien



Österreichische Gesellschaft für
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin,
Kottingbrunn



Österreichische Gesellschaft für Antimikrobielle
Chemotherapie, Wien

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
I Einleitung und Ziele der Leitlinie	1
II Empfehlungen der Leitlinie	4
1 Voraussetzungen zur Implementierung von ABS-Programmen	4
1.1 Fachpersonal mit Mandat und Deputat	4
1.2 Surveillance-Daten	11
1.3 Qualitätsindikatoren für ABS-Programme	15
1.4 Informationstechnologie	17
2 Strategien zur Optimierung des Ordnungsverhaltens	21
2.1 Lokale Behandlungsleitlinien/-pfade, Antinfektionaliste und Freigaberegungen	21
2.2 ABS-Visiten	25
2.3 Fortbildung und „behaviour change techniques“	29
3 Strategien zur Therapieoptimierung	34
3.1 Therapiereevaluation	34
3.2 Therapiedauer	37
3.3 Oralisierung	39
3.4 Dosisoptimierung	41
3.5 Mikrobiologische Diagnostik und Befundmitteilung	43
4 Substanzwechsel bei MRE und <i>C. difficile</i>	48
III Literatur	53
Abbildungsverzeichnis	75
Tabellenverzeichnis	75
IV Anhang	76

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship
BHT	Behandlungstage
CAP	community-acquired pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)
CDI	Clostridium-difficile-Infektion
CI	confidence interval (Konfidenzintervall)
CDSS	computerized decision-support systems
CPOE	computerized physician order entry
FZ	Fallzahl
HAP	hospital-acquired pneumonia (nosokomial erworbene Pneumonie)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IQR	interquartile range (Interquartilbereich)
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
iv	intravenös
KIS	Krankenhausinformationssystem
MHK	minimale Hemm-Konzentration
MRE	Multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
PD	pharmakodynamisch
PDD	prescribed daily doses
PK	pharmakokinetisch
PPA	Punkt-Prävalenz-Analyse
QI	Qualitätsindikator
RDD	recommended daily doses
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring
VAP	ventilator-associated pneumonia (beatmungsassoziierte Pneumonie)
VZÄ	Vollzeitäquivalent
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

I Einleitung und Ziele der Leitlinie

Die Verbreitung von Resistenzen und die weiterhin limitierte Neuentwicklung von Antibiotika sowie die zunehmend häufiger auftretenden Lieferengpässe wichtiger Antibiotika machen mehr denn je eine umsichtige, kontrollierte und angemessene Antiinfektiva-Anwendung in allen Bereichen der Medizin notwendig. Die erste Auflage der vorliegenden Leitlinie wurde 2013 öffentlich zugänglich und zielt auf die kontinuierliche Verbesserung der Verordnungsqualität von Antiinfektiva ab, um beste klinische Behandlungsergebnisse des Patienten unter Beachtung einer Minimierung von Toxizität zu erreichen. Nach Auffassung der Leitlinienautoren damals wie heute wird über die Optimierung der Verordnungsqualität ein vermehrter und unkritischer Einsatz von Antibiotika reduziert und somit die Resistenzentwicklung günstig beeinflusst und Kosten minimiert.

Die in jüngerer Zeit in Europa veröffentlichten Leitlinien [1-5] zu Antibiotic Stewardship sind in erster Linie vor dem Hintergrund zunehmender Resistenzentwicklung geschrieben worden. Diese Leitlinien erfüllen einen Teil der Ziele, die in Positionspapieren zum umsichtigen Einsatz antimikrobieller Substanzen von der Europäischen Kommission bereits 2001 bzw. 2010 genannt und 2017 in dem „EU One Health Action Plan against AMR“ beschlossen wurden [6].

Die jetzige Neuauflage der deutsch-österreichischen Leitlinie will zu diesen gesundheitspolitischen Zielen beitragen. Sie ist aber kein Positionspapier, sondern berücksichtigt in ihren Empfehlungen die Evidenz aus der wissenschaftlichen Literatur und will ein Beitrag zur Verbesserung der Behandlungsqualität und Patientensicherheit im Krankenhaus sein.

Nach einer älteren Cochrane-Übersicht [7] von 2013 sind Interventionen (z.B. Anwendungsbeschränkungen von Antiinfektiva) bezüglich mikrobiologischer Endpunkte wie Resistenzentwicklung meist erst mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Monaten effektiv, bezüglich Verschreibungsendpunkte wie dem Einsatz von Antiinfektiva dagegen bereits nach einigen Wochen. Entsprechend der dort vorgenommenen Metaanalyse methodisch anspruchsvoller Studien gilt die programmatische Reduktion eines exzessiven Antiinfektivaeinsatzes als effektiv hinsichtlich Resistenzminimierung sowie hinsichtlich der Reduktion nosokomialer Infektionen [7]. Das aktuellste Cochrane-Review (2017) [8] mit 221 eingeschlossenen Studien bis 2015 zeigte, dass durch unterschiedlichste ABS-Interventionsstrategien die das Ordnungsverhalten beeinflussen, die Leitlinienadhärenz um +15% zunahm (29 Studien, >23.000 Patienten), die Therapiedauer um fast 2 Tage (14 Studien, >3.000 Patienten) und die Liegedauer um mindestens 1 Tag (15 Studien, >15.000 Patienten) bei unveränderter Sterblichkeit (28 Studien, >15.000 Patienten) abnahmen.

Die Antibiotikareduktion ohne Patientengefährdung kann im Durchschnitt auf nahezu 20% geschätzt werden und es gibt kaum noch Zweifel an der Kosteneffektivität von ABS [9, 10].

Die Antiinfektiva-Behandlungsdichte im Krankenhaus ist nach wie vor hoch, u.a. bedingt durch eine weiter gesunkene durchschnittliche Verweildauer sowie eine immer komplexer werdende Medizin. Der Einsatz immunsuppressiver Behandlungsmethoden sowie implantationschirurgischer Eingriffe findet mittlerweile in fast allen Fachdisziplinen statt. Dies hat nicht nur Folgen für Kosten, Patientensicherheit und Resistenzentwicklung, sondern wirkt sich auch auf die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Infektionen, auf die Empfehlungen zur weiteren Therapie und Verlaufskontrolle in der niedergelassenen Praxis aus. Eine qualitativ hochwertige Patientenversorgung kann ohne Fachkompetenz in Infektiologie und Mikrobiologie kaum mehr gelingen. ABS-Programme können und sollen die individuelle Betreuung von infektiologisch erkrankten Patienten mit komplizierten Krankheitsverläufen im Rahmen des infektiologischen Konsildienstes nicht ersetzen. Mehrwöchige Fortbildungen mit Zertifizierung zum ABS Experten sind aufgrund von Dauer und Umfang nicht geeignet detailliertes Fachwissen zur Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten und die notwendige Erfahrung zu vermitteln – vielmehr setzt ABS in Abhängigkeit der Fallschwere einzelner Patienten dieses Fachwissen und Erfahrung voraus. Das Ziel von Antibiotic Stewardship ist vor allem ein programmatisches Bemühen, eine Therapieoptimierung im Rahmen der Beeinflussung des Ordnungsverhaltens über lokale Behandlungsleitlinien, der Antiinfektivliste und Freigaberegungen sowie im Rahmen von ABS-Visiten und Fortbildungen/“behaviour change techniques“ zu erreichen.

Was ist neu oder hat sich verändert?

Die vorliegende überarbeitete und aktualisierte Leitlinie empfiehlt und beschreibt wie in der Erstversion wichtige Voraussetzungen für die Implementierung von ABS-Programmen sowie Strategien zur Optimierung des Ordnungsverhaltens und der Therapie im Krankenhaus. Alle Empfehlungen der Leitlinie können mittlerweile auf die Evidenz zahlreicher aktueller systematischer Reviews bzw. Metaanalysen und auf umfangreiche Beispiele für erfolgreiche Programme zurückgreifen.

Es wurde viel Wert auf die Ausarbeitung derjenigen Kapitel gelegt, die Voraussetzungen für die Umsetzung von ABS-Programmen thematisieren u.a. wurden Krankenhausgröße und unterschiedliche Versorgungsschwerpunkte im Kapitel zu Fachpersonal berücksichtigt. Die Kapitel zu Qualitätsindikatoren und Informationstechnologie wurden neu als zusätzliche wichtige Voraussetzungen für ein erfolgreiches ABS-Programm angesehen. Der Katalog an Qualitätsindikatoren wurde basierend auf den Ergebnissen der an 24 deutschen Krankenhäusern durchgeführten

Machbarkeitsstudie grundlegend überarbeitet. Erstmals wurden Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit der bereits in der ersten Leitlinienversion empfohlenen Prozessqualität validiert und sofern verfügbar, Angaben zum Verbesserungspotential gemacht [11]. Es wurde nicht mehr zwischen ABS-Kernstrategien und ergänzenden ABS-Strategien unterschieden. Das Kapitel ABS-Kernstrategien wurde in Strategien zur Optimierung des Verordnungsverhaltens umbenannt, um das programmatische Bemühen von ABS hervorzuheben. Das ehemalige Kapitel zur Durchführung von Antiinfektiva-Visiten wurde in ABS-Visite umbenannt und komplett überarbeitet. Auf den sperrigen Begriff proaktive Antiinfektiva-Verordnungsanalyse wurde dabei gänzlich verzichtet. Ebenso wurde mit dem Kapitel Gestaltung und Umsetzung von Fortbildung, Schulung und Information verfahren. Es wurde in Fortbildung und „behaviour change techniques“ umbenannt und komplett überarbeitet, um die in der internationalen Literatur sehr unterschiedlich verstandenen Maßnahmen zur Beeinflussung des Verordnungsverhaltens (insbesondere Persuasion versus Befähigung, englisch „enablement“) zu definieren und ihre Effekte besser zu beschreiben. Das Kapitel Strategien zur Therapieoptimierung, sei es durch die mikrobiologische Befundmitteilung, durch Oralisierung, Dosisoptimierung, oder Optimierung der Therapiedauer wurden inhaltlich weitestgehend belassen. Unter dem Begriff De-Eskalation werden in den publizierten Studien sehr unterschiedliche Maßnahmen zusammengefasst, weshalb dieser Begriff ebenfalls definiert und die Effekte wichtiger De-Eskalationsmaßnahmen exakter beschrieben wurden. Da diese Maßnahmen im Rahmen der Therapiereevaluation im Krankheitsverlauf stattfinden, wurde das Kapitel in Therapiereevaluation umbenannt und neu um die Problematik der ungesicherten Penicillin-Allergie als Hindernis einer rationalen Antibiotikatherapie erweitert. Das Kapitel Substanzwechsel bei multiresistenten Erregern und *C. difficile* wurde als eigenständiges Kapitel betrachtet, um die Bedeutung der Antibiotika für die Resistenzentwicklung und für die Patienten im Krankenhaus hervorzuheben. Das Kapitel beschreibt sehr ausführlich die Besonderheiten und Möglichkeiten einer umsichtigen Antibiotikapolitik auf die Verbreitung multiresistenter Erreger und *C. difficile*-Infektionen im Krankenhaus, ohne auf individuelle Therapieoptionen bei Infektionen mit multiresistenten Erregern einzugehen.

Alle Empfehlungen beruhen weiterhin auf einem Konsensus der Leitliniengruppe nach der Literaturbewertung unter Berücksichtigung von Relevanz, Evidenz, Anwendbarkeit und Praktikabilität in deutschen und österreichischen Akutkliniken. Eine besondere Herausforderung bleibt, neben den Entwicklungen bei multiresistenten Erregern und *C. difficile*, der Mangel an Fachpersonal – vor allem Infektiologen – und die geringe Erfahrung mit andernorts etablierten, gut funktionierenden infektiologischen Konsiliardiensten, ein zunehmender Kostendruck in den Krankenhäusern sowie die Verlagerung mikrobiologischer Diagnostik in externe Labore.

II Empfehlungen der Leitlinie

1 Voraussetzungen zur Implementierung von ABS-Programmen

Die Sicherung einer rationalen Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus ist durch die Implementierung von ABS-Programmen in einer Vielzahl von Studien mit hoher Evidenz eindrucksvoll gezeigt worden [8].

Entscheidende Voraussetzung für die erfolgreiche Umsetzung von ABS-Programmen im Krankenhaus ist die regelmäßige Tätigkeit eines ABS-Teams mit nachgewiesener Fachkompetenz. Für die Durchführung von ABS-Programmen werden von der Leitlinien-Gruppe folgende Voraussetzungen empfohlen:

1.1 Fachpersonal mit Mandat und Deputat

ABS-Team/Mandat	Empfehlungsgrad
Für die Durchführung von ABS-Programmen soll ein multidisziplinäres ABS-Team etabliert werden, welches dafür von der Krankenhausleitung Auftrag und Ressourcen erhält.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens Abstimmung 100%
Fachkompetenz	Empfehlungsgrad
Das Team soll aus einem Infektiologen bzw. ABS-fortgebildeten klinisch tätigen Facharzt, einem Apotheker mit Bereichsweiterbildung Infektiologie bzw. ABS-fortgebildeten klinisch tätigen Apotheker sowie einem für die mikrobiologische Diagnostik zuständigen Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und dem für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlichen Arzt bestehen.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens Abstimmung 100%

ABS-Team/Deputat		Empfehlungsgrad
Die personelle Ausstattung des ABS-Teams soll mindestens 1 Vollzeitstellenäquivalent pro 500 Akutbetten betragen.		A
Evidenzgrad: I		Konsens Abstimmung 95%
ABS-beauftragte Ärzte		Empfehlungsgrad
Es sollten fachabteilungsbezogen ABS-beauftragte Ärzte ernannt werden, die das ABS-Team in seiner Tätigkeit unterstützen.		B
Evidenzgrad: II		Starker Konsens Abstimmung 100%
Schwerpunkt- und/oder Maximalversorgung		Empfehlungsgrad
In Kliniken der Schwerpunkt- und/oder Maximalversorgung sollten je nach Schwerpunkten zusätzliche personelle Ressourcen für geschultes Personal im ABS-Team verfügbar sein.		B
Evidenzgrad: II		Starker Konsens Abstimmung 100%
Geschäftsordnung		Empfehlungsgrad
Die Verantwortlichkeiten, Kooperationen und Schnittstellen zu Arzneimittelkommission, Hygienekommission, Qualitätsmanagement und den klinischen Fachabteilungen/ABS-beauftragten Ärzten sollen in einer Geschäftsordnung geregelt werden.		A
Evidenzgrad: entspricht dem Alles-oder-Nichts-Prinzip		Starker Konsens Abstimmung 100%

ABS-Programme in allgemeinen Krankenhäusern sollten krankenhausweit, d.h. über alle operativen und nicht-operativen medizinischen Bereiche hinweg angeboten werden und Ärzte fachabteilungsübergreifend erreichen und involvieren. Als Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung solcher Programme gilt die Vorortverfügbarkeit von Fachpersonal. Die Bildung eines multidisziplinären Teams (sog. ABS-Team), das einschlägig weitergebildete Fachärzte und Apotheker

bzw. speziell ABS-geschulte Mitglieder umfasst und von der Klinikleitung formal den Auftrag zur Sicherung einer rationalen Antiinfektivtherapie bekommt, hat sich weltweit bewährt und ist in zahlreichen internationalen Leitlinien empfohlen [1-3, 12-15].

Der Vorteil des multidisziplinären Teams ist nachvollziehbar begründet in der notwendigen Vielfalt der ABS-Programme mit unterschiedlichen Maßnahmen und Interventionszielen je nach Krankenhaus, Fachdisziplin/Stationsart und Ausgangslage [16, 17]. Mehrere randomisierte kontrollierte [8, 9, 18-20] sowie mehrere prospektive Vorher-Nachher-Studien [8, 9, 18, 19, 21-26] zum Einsatz eines fortgebildeten ABS-Teams, dessen Empfehlungen zur Therapie vom behandelnden Arzt akzeptiert und umgesetzt wurden, führten zu einer Abnahme der Sterblichkeit von Infektionspatienten und/oder Abnahme nosokomialer Infektionen und Infektionen durch resistente Mikroorganismen, einer signifikanten Verkürzung der Liegedauer und einer Zunahme der Verordnungsqualität von Antiinfektiva, die wiederum zu einer Senkung unerwünschter Arzneimittelereignisse führte. Die Studien mit teilweise sehr unterschiedlichen primären Interventionszielen dokumentieren zugleich, dass die Erhebung sowohl klinischer, mikrobiologischer als auch von Verschreibungsendpunkten notwendig ist, und dies nur durch entsprechend ausgebildetes und geschultes Fachpersonal erfolgen kann.

Das ABS-Team soll sich im Einvernehmen mit der Klinikleitung eine Geschäftsordnung geben, in der lokale Strukturen und Voraussetzungen für die Durchführung von Antibiotic Stewardship-Programmen sowie deren Aufgaben und Ziele benannt sind. Die Zusammensetzung des multidisziplinären ABS-Teams ist in Form von Mandat bis hin zur Stellenbesetzung (Qualifikation, Stellung, Aufgaben und Ziele, Kompetenzen, Kooperationen) und Deputat zu beschreiben. Die Kooperationen des ABS-Teams mit der Hygiene- und Arzneimittelkommission, dem Qualitätsmanagement und den in den klinischen Fachabteilungen verantwortlichen Ärzten sollen ebenso beschrieben werden. Organigramme können für die Darstellung der Kommunikationsstrukturen hilfreich sein. In der Geschäftsordnung sollen die Häufigkeit von Zusammenkünften sowie die Berichtserstattungspflicht gegenüber der Klinikleitung festgelegt sein. Potenzielle Interessenkonflikte der Mitglieder des ABS-Teams sollten offengelegt werden. Des Weiteren ist es notwendig, Regeln für den Umgang mit der pharmazeutischen Industrie oder Dritten aufgrund möglicher kommerzieller Einflüsse auf das Verordnungsverhalten klinikweit festzulegen [27-31].

Dem ABS-Team sollen in Anlehnung an die aktuelle europäische und internationale Literatur mindestens ein Infektiologe, ein in Infektiologie weitergebildeter und/oder ABS-fortgebildeter klinisch-tätiger Apotheker sowie idealerweise der für die mikrobiologische Diagnostik und klinisch-mikrobiologische Beratung zuständige Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und der für die Krankenhaushygiene lokal verantwortliche Arzt angehören [1-

3, 12-15]. Die Bedeutung der Fachkompetenz sowohl von Infektiologen [32-43] als auch von Fachapothekern [24, 44-51] für effektive ABS-Programme ist dabei in mehreren randomisierten, kontrollierten sowie prospektiven, quasi-experimentellen Untersuchungen gut dokumentiert, beispielsweise zu optimierten Behandlungsstrategien bakteriämischer Patienten, zur Dosisanpassung oder frühen Oralisierung, zur Reduktion von nosokomialen Infektionen über optimierte Antibiotikaverschreibungspraxis sowie zur Kostenreduktion. Die wichtige Rolle des medizinischen Mikrobiologen in der Unterstützung von ABS-Aktivitäten – insbesondere im Rahmen von Schnelldiagnostik und Befundübermittlung, selektiven Antibiotogrammen in Kooperation mit Infektiologen und/oder bereits etablierten ABS-Teams - ist ebenso vielfach dokumentiert [52-59]. In einer älteren randomisierten Studie gelang es einem Team von Infektiologen, Apothekern und Mikrobiologen, durch ein gemeinsam getragenes ABS-Programm die Verweildauer der Patienten signifikant zu senken und die Sterblichkeit deutlich zu reduzieren [60].

Infektiologen sind aufgrund ihrer eingehenden Kenntnisse über die Behandlung von Infektionskrankheiten, ihrer breiten Weiterbildung im klinischen internistischen oder pädiatrischen Fachbereich (klinische Beurteilung, Differenzialdiagnostik, Pharmakotherapie) und aufgrund der Erfahrung im in der Regel fach- und abteilungsübergreifend durchgeführten Konsiliardienst in besonderer Weise für die Leitung des ABS-Teams, die Planung und Durchführung von ABS-Programmen sowie der Erstellung von Leitlinien in Krankenhäusern geeignet [13, 20, 32, 38, 40, 61-65]. Infektiologische Konsiliardienstprogramme bei bakteriämischen und fungämischen Patienten und Patienten mit Sepsis haben zu einer verbesserten Behandlungsqualität und in einigen Studien auch zu besserem Überleben geführt [32-43]. Im Falle von ambulant bzw. nosokomial erworbenen oder beatmungsassoziierten Pneumonien (CAP, HAP, VAP) führte die Einführung eines infektiologischen Konsiliardienstes auf einer Intensivstation (inklusive Fortbildungen) aufgrund optimierter empirischer und gezielter Therapiestrategien zu einer kürzeren Liegedauer (13,8 vs. 19,2 Tage), einer Abnahme der Beatmungszeit (7,4 vs. 11,8 Tage), einer reduzierten Therapiedauer (9,2 vs. 14,5 Tage) und einer Abnahme der Sterblichkeit um 6-13% [66]. In einer randomisiert kontrollierten Studie zur Effektivität eines multidisziplinären ABS-Teams konnte gezeigt werden, dass Beratungen hinsichtlich Beendigung der antibiotischen Therapie oder der antibiogrammgerechten Substanzauswahl vor allem dann die Verordnungsqualität signifikant verbesserten, wenn die Beratungen von einem Infektiologen durchgeführt wurden [67-70]. In einer jüngeren cluster-randomisierten Studie konnte trotz bereits vorhandener ABS-Aktivitäten erst mit Intensivierung der infektiologischen Konsiliartätigkeit (Konsile bei bestimmten Infektionen, Vorortprüfung von Sonderrezeptanforderungen) der Einsatz von Antibiotika – speziell von Breitspektrumsstoffen – signifikant gesenkt werden [20].

Fachapotheker für Klinische Pharmazie/Krankenhauspharmazie sind in die Tätigkeit von Arzneimittelkommissionen, in die Erstellung lokaler Leitlinien und Arzneimittellisten involviert. Sie

verfügen über besondere pharmakotherapeutische Kenntnisse – wie zur klinischen Relevanz unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Dosisindividualisierung oder Darreichungsform, und sie besitzen Erfahrung in der Durchführung von Verordnungsanalysen, z.B. zur Prüfung der Leitlinienadhärenz [44, 71-73]. Für die Gestaltung, Umsetzung und Einhaltung spezieller Rezeptfreigaberegeln oder Sonderrezeptregelungen sowie für die Aufarbeitung von Arzneimittelverbrauchsdaten und -kosten für Surveillance- und Benchmarkzwecke (Pharmakoökonomie) ist in der Regel der Apotheker verantwortlich [45, 74-79].

Elektronische Verordnungssysteme können den Apotheker und die weiteren Mitglieder des ABS-Teams bei der Durchsicht von Antiinfektivaverordnungen hocheffizient unterstützen, da über diese Systeme tägliche Auswertungen zu aktuell verordneten Antiinfektiva möglich sind, ohne dass Einsicht in die Patientenakte/-kurve auf Station genommen werden muss (s. [Kap. 1.4](#)). Erfahrungen in verschiedenen Ländern (USA, Südafrika, Australien) zeigen, dass infektiologisch fortgebildete Apotheker in Kooperation mit Infektiologen oder anderen Klinikern sehr effektiv ABS-Programme umgesetzt haben und erfolgreich Leitungsfunktionen im ABS-Team übernehmen können [14, 46-48, 50, 51, 80-84].

Das Team soll durch einen Facharzt für Mikrobiologie (in Deutschland: Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie; in Österreich: Facharzt für Hygiene und Mikrobiologie) sowie den gegebenenfalls zusätzlich für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlichen Arzt ergänzt werden. Die Expertise des Medizinischen Mikrobiologen wird benötigt für die Erstellung von Leitlinien zur mikrobiologischen Diagnostik und Präanalytik sowie für die Gestaltung, Mitteilung und Interpretation mikrobiologischer Befunde nach nationalen und internationalen Qualitätsstandards [58, 59]. Zahlreiche ABS-Maßnahmen stützen sich auf eine konsistente und qualitativ hochwertige Erregerdiagnostik und antimikrobielle Empfindlichkeitsprüfung sowie auf die Verfügbarkeit von aktuellen Daten der Infektionserregerstatistik mit kumulativen Antibigrammen, welche das mikrobiologische Labor zur Verfügung stellt. Medizinische Mikrobiologen können eine optimierte Antibiotikaverordnung durch gezielte Diagnostik, schnelle fokussierte Befunderstellung und fachkompetente Befundübermittlung und Befundinterpretation wesentlich unterstützen. Letzteres gewinnt mit der Einführung von molekularbiologischen Schnelltests immer mehr an Bedeutung, insbesondere bei der Anwendung von Techniken zur schnellen Diagnostik bei Erregern von Blutstrominfektionen. Hier kann die Anwendung von schnellen phänotypischen als auch molekularbiologischen Techniken mit umgehender Ergebnisübermittlung mit einer Senkung der Sterblichkeit assoziiert sein [52-57]. Retrospektive Erhebungen weisen darauf hin, dass die Einführung von befundorientierten Visiten durch klinisch erfahrene und infektiologisch geschulte Mikrobiologen auf Intensivstationen zu einem signifikanten Verbrauchsrückgang von Breitspektrumantibiotika führen kann [78, 85]. Erfahrungen in einigen anderen europäischen Ländern (z.B. England, Niederlande)

zeigen, dass auch klinisch orientierte und erfahrene Mikrobiologie-Fachärzte – überwiegende Anwesenheit und persönliche Verfügbarkeit im Krankenhaus sowie entsprechend anteilige Freistellung von der Labortätigkeit vorausgesetzt – als geeignet für eine Leitungsfunktion gelten können [2, 3, 14, 86-88].

Krankenhaushygieniker können durch die Bereitstellung von Surveillancedaten zu nosokomialen Infektionen, durch Vorortbeurteilung präventiver Maßnahmen und Ausbruchsanalysen, epidemiologische Methodenkompetenz sowie durch praxisnahe Fortbildungen die Arbeit von ABS-Teams unterstützen. Sie sind im Verbund mit Mikrobiologen und Infektiologen wesentlich für die Erstellung, Umsetzung und Bewertung von Leitlinien zum Management von Patienten mit multiresistenten Erregern [88].

Ist entsprechendes weitergebildetes Fachpersonal in kleineren Krankenhäusern nicht verfügbar sein, sollten ersatzweise erfahrene und ABS-fortgebildete Fachärzte und Apotheker in ein ABS-Team berufen werden. Dabei soll sich die ABS-Fortbildung an der von der Bundesärztekammer beschlossenen curricularen ABS-Fortbildung orientieren [89]. Das ABS-Team soll in einer solchen Situation einen erfahrenen, breit ausgebildeten Kliniker (möglichst Internisten, Pädiater, Intensivmediziner mit ABS-Fortbildung) einschließen, der idealerweise die Teamleitung übernimmt.

Die Größe des Teams ist primär abhängig von der Krankenhausgröße sowie von der Versorgungsstufe und -schwerpunkten. In mehreren Arbeiten wurden 0,5 bis 1,5 Vollzeitstellen in Abhängigkeit von der Bettenzahl (~200 bis ~900) bzw. der Versorgungsleistung, entsprechend etwa 0,5 Vollzeitstelläquivalente (VZÄ) pro 250-300 Krankenhausbetten als Mindeststärke ermittelt, die bereits kosteneffektiv und in der Initialphase meist sogar mit hohen Nettoeinspareffekten verbunden sein kann [60, 61, 90-99].

Verschiedene Beobachtungsstudien haben allerdings einen höheren personellen Aufwand bzw. höher geschätzten Bedarf an Vollzeitkräften ergeben [100-106], und die Verfügbarkeit von dezidierten Stellen wurde mit besserer Zielerreichung assoziiert [62, 107]. In Kliniken der Schwerpunkt- und Maximalversorgung sollten demnach je nach Schwerpunkten zusätzliche personelle Ressourcen für fortgebildetes Personal im ABS-Team verfügbar sein.

Die Empfehlung einer Mindeststärke in Höhe von etwa 0,5 VZÄ pro 250 Krankenhausbetten bzw. 1,0 VZÄ pro 500 Krankenhausbetten erfolgt im Einklang mit den Empfehlungen der europäischen Gesundheitsbehörden (ECDC), die für die Durchführung kosteneffektiver ABS-Programme und unter Verweis auf die notwendige Sicherung einer optimierten Versorgungs-/Verordnungsqualität 1-3 VZÄ pro 500 Betten fordern [1]. In Frankreich wurde früher als Mindestpersonalstruktur eine Rate von 0,375 VZÄ pro 500 Betten („Réfèrent d’antibiotiques“) angegeben [108], jedoch nach Erfahrungen aus

der Praxis mit Hinweis auf einen wesentlich höheren Bedarf (insgesamt 3,3 VZÄ pro 500 Betten) korrigiert [104]. Bezogen auf 500 Betten wurden dort für die einzelnen Fachdisziplinen im ABS-Team folgende Bedarfszahlen (VZÄ) genannt: ~1,8 Infektiologen, ~1,25 Apotheker, ~0,3 Mikrobiologen/Hygieniker [104]. Ein über 1 VZÄ pro 500 Betten hinausgehender Bedarf findet sich auch in der früheren australischen ABS-Empfehlung (2 VZÄ pro 500 Betten) [105], in einer früheren US-amerikanischen Studie (~1.5 VZÄ für mittelgroße Krankenhäuser) [106] sowie auch in den neuen Vorgaben der US-amerikanischen Centers for Medicare & Medicaid Services zu neuen Qualitätsstandards für Krankenhäuser (~1.4 VZÄ pro 500 Betten) [109]. In den Niederlanden wurde als Basisbedarf 0,7 bis 1,4 VZÄ pro 500 Betten geschätzt, bei zusätzlichen ABS-Zielen und Programmen dagegen ein Bedarf von 1,3 bis 2,0 VZÄ pro 500 Betten [103].

Neben Aufgaben, die direkt patientenbezogen sind, teilweise von infektiologischen Konsildiensten erbracht werden und in einem 500-Betten-Krankenhaus 20 bis 50 Stunden pro Woche betragen, ist Zeit für ABS-Teamsitzungen/Mitarbeit in Gremien, Surveillance, Fortbildungen, Leitlinienarbeit etc. einzuplanen. Für kleinere Kliniken (70-150 Betten) hat man kürzlich einen Zeitbedarf von insgesamt 5-10 Stunden pro Woche hierfür (entsprechend rund 33 Stunden pro Woche pro 500 Betten) ermittelt [110]. In anderen Berichten wird der Anteil dieser Arbeiten im Vergleich zu direkt patientenbezogenen Tätigkeiten (Antiinfektiva-Visite, Sonderrezepte, Konsiliardienst) auf etwa 30% geschätzt [100].

[Tabelle 1](#) im Anhang zeigt Beispiele für eine mögliche Berechnung des zusätzlichen Personalbedarfs je nach Schwerpunkten. In kleineren Krankenhäusern mit der Problematik des fehlenden hausinternen Mikrobiologie-Labors wird sich ein eigenständiges ABS-Team je nach den lokalen Gegebenheiten aus einem oder mehreren infektiologisch qualifizierten Klinikern, dem vor Ort angestellten Krankenhaushygieniker, der gleichzeitig ABS-Experte ist, und je nach Präsenz einem infektiologisch weitergebildeten oder ABS-fortgebildeten Apothekers zusammensetzen. Sinnvoll ist in diesen Fällen das Hinzuziehen des für die Diagnostik zuständigen externen Mikrobiologen, um Fragen der Präanalytik, Untersuchungsspektrum, Antibiotigrammerstellung und -befundung mit dem ABS-Team abstimmen zu können.

Es empfiehlt sich in größeren Krankenhäusern, fachabteilungsbezogene Antibiotika- oder ABS-Beauftragte zu ernennen, die das ABS-Team in seiner Tätigkeit aus den Fachabteilungen heraus unterstützen (analog zu Hygiene-beauftragten Ärzten der Fachabteilungen).

1.2 Surveillance-Daten

Infektionserreger und Resistenz	Empfehlungsgrad
<p>Daten zu wichtigen Infektionserregern und Resistenzen sollen mindestens 1x jährlich für das gesamte Krankenhaus sowie separat für Normal- und Intensivstation, gegebenenfalls fachabteilungsbezogen verfügbar und einsehbar sein. Die Darstellung soll für Erstisolate nach Erregern und nach Art des Untersuchungsmaterials erfolgen. Kulturegebnisse aus Screeninguntersuchungen sollen separat dargestellt werden. Die Zahl der getesteten Isolate soll angegeben werden. Häufigkeiten für bestimmte Infektionserreger bzw. Erreger mit speziellen Antibiotikaresistenzen sollen auf Fallzahlen bzw. Patiententage bezogen werden.</p>	<p style="text-align: center; font-size: 2em;">A</p>
<p>Evidenzgrad: I</p>	<p>Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i></p>
Surveillance-Systeme	Empfehlungsgrad
<p>An nationalen Surveillance-Systemen sollte zu Benchmarkzwecken teilgenommen werden.</p>	<p style="text-align: center; font-size: 2em;">B</p>
<p>Evidenzgrad: II</p>	<p>Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i></p>

Voraussetzung erfolgreicher ABS-Programme ist die Verfügbarkeit von aktuellen krankenhausesweiten Daten zu Infektionserregern und Antiinfektiva. Nur so können epidemiologische Zusammenhänge aufgedeckt, Schwachstellenanalysen durchgeführt und Optimierungsmöglichkeiten erkannt werden [111-113]. Zusätzlich zur Erstellung von Routinebefunden mit Erregernachweis und Antibiogramm ist das mikrobiologische Labor, in Abstimmung mit dem ABS-Team, für die Infektionserreger- und Resistenzsurveillance verantwortlich. Als Konsensusempfehlung gilt, dass pathogen-spezifische Empfindlichkeitsprofile mindestens einmal jährlich aktualisiert werden sollen. Die Darstellung soll separat für Erstisolate versus Folgeisolate erfolgen und muss neben den Raten für Empfindlichkeit und Resistenz nach allgemein empfohlenen Grenzwerten auch die Zahl der getesteten Isolate enthalten. Die im mikrobiologischen Labor vorhandene elektronische Datenverarbeitung erleichtert die notwendige Auswertung im Hinblick auf Stationsart (Normal- vs. Intensivstation) und nach speziellen Fachabteilungen eines Krankenhauses. Somit lassen sich für unterschiedliche Bereiche in Abhängigkeit

des eingesetzten Substanzspektrums individuelle Erregerverteilungen und Empfindlichkeitsprofile erkennen, auf die das ABS-Team zurückgreifen kann.

Die verfügbare Infrastruktur und personelle Situation müssen es ermöglichen – dies gilt auch für Krankenhäuser ohne eigenes mikrobiologisches Labor (und muss in solchen Fällen bei der Auftragsvergabe berücksichtigt werden), bei Bedarf Daten zu Infektionserregern und Resistenzen klinikweit oder fachbereichsbezogen auch in kürzeren Perioden darstellen zu können, wobei die Darstellung von Resistenzraten bei weniger als 30 getesteten Isolaten nicht sinnvoll ist. In diesem Fall ist eine Bewertung der von der Norm abweichenden Empfindlichkeitsmuster angezeigt. Als Konsensempfehlung gilt weiterhin, dass mindestens zu *S. aureus*, *E. coli*, anderen *Enterobacteriales*, *P. aeruginosa* und *Candida spp.* nach Art des Untersuchungsmaterials (Blut, Urin und Varia) sowie zu *C. difficile* berichtet werden soll, wobei Kulturergebnisse aus Screening-Untersuchungen separat darzustellen sind. Eine standardisierte Surveillance ist Grundvoraussetzung für ein Benchmarking mit anderen Institutionen/Abteilungen. Die Interpretation der Daten erfolgt unter Berücksichtigung der Krankenhausgröße, des Versorgungsgrades und des Patienten-Mix (z.B. hämatologisch-onkologische Patienten). Es wird die Teilnahme an etablierten Surveillance-Systemen empfohlen.

Antinfektivverbrauch	Empfehlungsgrad
Daten zum Antibiotikaverbrauch sollen als Anwendungsdichte (Tagesdosen pro 100 Pflage tage) mindestens jährlich, besser quartalsweise erhoben werden. Antibiotikaverbrauchsdaten sollen für das gesamte Krankenhaus, für Normal- und Intensivstationen sowie für einzelne Fachabteilungen berichtet werden. Eine Darstellung bis auf Substanzebene soll auf Nachfrage für das ABS-Team möglich sein.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens Abstimmung 100%
Surveillance-Systeme	Empfehlungsgrad
An nationalen Surveillance-Systemen sollte zu Benchmarkzwecken teilgenommen werden.	B
Evidenzgrad: II	Konsens Abstimmung 79%

Verordnungsanalysen	Empfehlungsgrad
Patientenbezogene Verordnungsanalysen sollen durchgeführt werden, um die qualitative und quantitative Verordnungspraxis darzustellen und die Effekte von ABS-Maßnahmen zu messen.	A
Evidenzgrad: entspricht dem Alles-oder-Nichts-Prinzip	Starker Konsens Abstimmung 100%

Die Surveillance des Antibiotika-Verbrauchs ist eine wichtige quantitative Messgröße zur Bestimmung von Art und Umfang des Antibiotika-Einsatzes. Sie bildet indirekt das Verordnungsverhalten der Klinikärzte ab und lässt Verbrauchsveränderungen frühzeitig erkennen. Zudem ist es ein unerlässliches Instrument für die mittel- und langfristige Beurteilung der Effektivität von ABS-Interventionen [114].

Die zur Erstellung eines Antiinfektivaverbrauchsreports benötigten Mengenangaben werden in der Regel aus den im Warenwirtschaftssystem der Apotheke verbuchten, im Krankenhaus an die Stationen ausgelieferten Antiinfektiva ermittelt und vom Apotheker z.B. in Form von Tagesdosen dargestellt.

Als Konsensusempfehlung gilt, dass solche Daten auf der Ebene des jeweiligen Versorgungsbereichs (z.B. Normal-, Intensivstation) des Krankenhauses mindestens jährlich, besser quartalsweise zur Verfügung stehen, auf der Substanzebene erhoben und in Form von definierten Tagesdosen pro 100 Patiententage (z.B. defined daily doses, DDD), nach dem ATC-Index der WHO, und/oder recommended daily doses (empfohlene Tagesdosen, RDD) berechnet werden sollen [115-117]. Eine Aggregation der Verbrauchsdaten auf Substanzebene zu Antibiotikaklassen oder von Stations- auf Fachabteilungsebene muss auf Nachfrage für das ABS-Team möglich sein. Es gibt gute Beispiele für die Aufarbeitung solcher Daten in Form eines so genannten Antiinfektiva-Reports inklusive graphischer Darstellungen ([Abbildung 1-3](#)) [118]. Wirtschaftliche Daten (z.B. die Antibiotikakosten) sollten ebenfalls dokumentiert werden, diese sind jedoch alleine keine geeignete Basis für Analysen und Interventionen im Sinne des ABS.

Nach Infektionsschutzgesetz §23 (4) [119] müssen die Verbrauchsdaten unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika gezogen werden sowie die erforderlichen Anpassungen des Antibiotikaeinsatzes umgesetzt und dem Personal mitgeteilt werden. Die Teilnahme an einem etablierten Surveillance-System gewährleistet eine einheitliche Methodik bei der Ermittlung der Anwendungsdichte und ist daher empfohlen. Damit sind in Abhängigkeit des Patientenmix auch Vergleiche zwischen

verschiedenen Krankenhäusern möglich [120, 121]. Benchmarkdaten zu Verbrauchsdichten systemisch wirksamer Antibiotika in Akutkrankenhäusern werden für Deutschland regelmäßig in GERMAP (www.p-e-g.de) veröffentlicht. Dies ist ein Surveillance-Bericht zu Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland, ähnlich den nationalen Surveillance-Berichten anderer europäischer Länder (z.B. Niederlande, Schweden, Dänemark). Ziel aber sollte es zukünftig sein, IT- basierte patientenbezogene Verbrauchsdaten auf Basis tatsächlich verordneter Tagesdosen, sogenannten prescribed daily doses (PDD) zu generieren. Diese könnten über IT-basierte Abfragen aus dem elektronischen Verordnungssystem generiert werden; allerdings steht diese Funktion aktuell nicht flächendeckend zur Verfügung. Aufwendiger können PDDs über patientenbezogene Verordnungsanalysen erhoben werden. Zur Durchführung solcher Analysen durch das ABS-Team muss der Zugang zu patientenspezifischen Daten gewährleistet sein.

Patientenbezogene Verordnungsanalysen zur Beschreibung der quantitativen Verordnungspraxis verstehen sich üblicherweise als Ein-Tages-Analysen der Antibiotikaverordnungen, sogenannte Punkt-Prävalenz-Analysen (PPA). Erhoben werden bspw. Art, Dosierung, Dosierungsintervall und Verabreichungsart einer Antibiotika-Verordnung. Dabei empfiehlt es sich, die Anzahl aller Patienten pro Untersuchungseinheit (Intensivstation, Fachbereich) zusätzlich zu ermitteln. Somit lässt sich am Erhebungstag die Prävalenz der Antiinfektivaverordnungen pro Untersuchungseinheit berechnen, die sogenannte 1-Tages-Prävalenz. Insbesondere in Bereichen mit großer Abweichung zur DDD nach WHO, wie beispielsweise der Intensivmedizin, Pädiatrie oder Nephrologie, sollten derartige Verbrauchsdarstellungen erwogen werden [117].

Im Rahmen einer 1-Tages- Punkt-Prävalenz-Analyse in >1000 Akutkrankenhäusern in 30 europäischen Ländern wurde eine Antibiotika-Prävalenz von 35% ermittelt mit durchschnittlich 1,36 Antibiotika pro Patient [122]. Aktuelle Erhebungen zeigen weltweit eine ähnliche Verschreibungshäufigkeit [123].

In Abhängigkeit von Fragestellung und ABS-Interventionsziel sollen, neben Punkt-Prävalenz-Analysen, patientenbezogene Verordnungsanalysen zur Beschreibung der Verordnungsqualität durchgeführt werden. Es werden mit der Substanzanalyse in der Regel die Indikation (nosokomial, ambulant, prophylaktisch) und die Infektionsdiagnose erhoben. In Abhängigkeit der Fragestellung können weitere patientenbezogene Daten wie Organinsuffizienzen, Temperatur, etc. sowie infektiologisch relevante Informationen, wie Immunsuppression, Fremdkörper, mikrobiologische Kulturbefunde, etc. sinnvoll sein. Unter Verwendung empfohlener Qualitätsindikatoren (QI) können Aussagen zur substanz-, indikations- und/oder diagnosebezogene Verordnungsqualität getroffen werden (s. [Kapitel 1.3](#))

Die Erhebung klinisch relevanter Prozessqualität von Infektionserkrankungen (wie z.B. Monotherapie bis Tag 5 für Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie auf Normalstation, s. [Tabelle 3](#) im Anhang

[11]) ist im Rahmen von 1-Tages-Punkt-Prävalenz-Analysen nur eingeschränkt möglich, da an dem Tag der Erhebung noch nicht für alle Patienten die gewünschten Daten verfügbar und beurteilbar sind. Die notwendigen Informationen können nicht selten erst im Krankheitsverlauf erhoben werden, manchmal müssen sie aufwändig im Rahmen eines Aktenstudiums über die Zeit nachgetragen werden. Verordnungsanalysen sind daher zeit- und personalintensiv. Die Resultate patientenbezogener Verordnungsanalysen sollen genutzt werden, um den verordnenden Ärzten Rückmeldung zur Verschreibungspraxis im Kontext einer rationalen Antibiotikatherapie zu geben („[audit and feedback](#)“, s. [Kapitel 2.3](#)). Darauf aufbauend lässt sich der Bedarf an gezielten ABS-Maßnahmen ableiten und durch Folge-Erhebungen (Überprüfung der ABS-Maßnahmen) evaluieren.

1.3 Qualitätsindikatoren für ABS-Programme

Qualitätssicherung, Struktur-/Prozessqualität		Empfehlungsgrad
ABS-Programme sollen in die einrichtungsspezifische Qualitätssicherung integriert werden. Auf bereits vorhandene Daten der externen Qualitätssicherung, der Surveillance resistenter Erreger oder des Antibiotikaverbrauches soll zurückgegriffen werden. In jedem ABS-Programm sollen geeignete Qualitätsindikatoren zur Ausstattung (Strukturindikatoren), zur Behandlung bzw. zum Verordnungsverhalten (Prozessindikatoren) bestimmt werden.		A
Evidenzgrad: I		Starker Konsens Abstimmung 100%
Ergebnisqualität		Empfehlungsgrad
Zusätzlich sollten Ergebnisindikatoren bestimmt werden.		B
Evidenzgrad: II		Starker Konsens Abstimmung 100%

ABS-Programme haben eine verbesserte Patientenversorgung zum Ziel und sind somit als Standardbaustein in bereits bestehende Qualitätssicherungssysteme der Krankenhäuser zu integrieren [18, 111, 124]. Es bietet sich beispielsweise an, die nach dem Infektionsschutzgesetz [119] zu erfassenden Daten (IfSG § 23 Abs. 4) zur Überwachung resistenter Erreger oder des Antiinfektivaverbrauchs ebenso zu nutzen wie ausgewählte Daten zum Infektionsmanagement aus der

externen Qualitätssicherung. Aus Gründen der Praktikabilität und Datensparsamkeit sollte - wo immer möglich - auf bereits vorliegende Daten (z.B. aus Krankenhausinformationssystemen) zurückgegriffen werden (siehe [Kapitel 1.2](#)) [125].

Um zu überprüfen, ob ABS-Programme die angestrebten Ziele auch erreichen, sollten bei der Implementierung und im Verlauf geeignete QI ausgewählt oder neu formuliert werden. Die dabei erhobenen Kennzahlen sind eine wichtige Basis für die Evaluation und Fortentwicklung der Programme. So können Veränderungen quantifiziert werden, die für Vergleiche, Verlaufsbeurteilungen und Weiterentwicklung der Ziele von ABS-Programmen erforderlich sind. Das heißt ABS-Programme als Teil des kontinuierlichen Verbesserungsprozesses benötigen Kennzahlen (Qualitätsindikatoren) zur Zielsetzung, zum Monitoring, zur Rückmeldung an die Beteiligten und Planung weiterer Aktivitäten (Plan-Do-Check-Act-Zyklus nach Deming) [126]. Aufgrund der unterschiedlichen Struktur und Organisation von Krankenhäusern müssen ABS-Maßnahmen lokal evaluiert und gegebenenfalls entsprechend angepasst werden [7, 111].

Die Indikatoren sollten idealerweise evidenzbasiert bzw. aus Leitlinien abgeleitet, relevant, valide und praktikabel in der Anwendung sein [126, 127]. Dies gelingt am besten durch formale Konsensfindungsprozesse verbunden mit der Überprüfung in Praxistests. Mittlerweile liegt eine ganze Reihe von QI vor, die durch Konsensfindungsprozesse und zum Teil bereits durch Praxistests in unterschiedlicher Weise evaluiert wurden [128-134]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf verschiedene Gesundheitssysteme oder ABS-Programme nicht von vorneherein angenommen werden kann. Dies gilt selbst innerhalb des gleichen Gesundheitssystems (z.B. zwischen verschiedenen Krankenhäusern) [135]. Entsprechend ist vor Einführung von QI ihre Anwendbarkeit (Relevanz, Validität und Praktikabilität) im jeweiligen Versorgungsszenario zu prüfen [135-140].

National und international gibt es bereits eine Vielzahl veröffentlichter generischer (allgemeiner) und krankheitsspezifischer QI (z.B. Pneumonie, Harnwegsinfektion) (siehe z.B. Agency for Healthcare Research and Quality [141], The Joint Commission [142] oder National Health Service [143], [144]). In Deutschland gibt es z.B. auch Indikatoren für die verpflichtende externe Qualitätssicherung (§ 136ff SGB V), umgesetzt durch das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Auch wenn diese nicht explizit als QI für ABS-Maßnahmen benannt sind, so finden sich entsprechende QI z.B. in den IQTIG Verfahren zur „Ambulant erworbene Pneumonie (PNEU)“ oder zur „Vermeidung nosokomialer Infektionen – postoperative Wundinfektionen (QS WI)“.

Die Leitliniengruppe hat in Kooperation mit dem ABS-Expertennetzwerk (www.antibiotic-stewardship.de) und dem Universitätsklinikum Freiburg mittels eines mehrstufigen Prozesses inklusive Delphi-Befragung 2014 einen Katalog von 21 Struktur- und 21 Prozessindikatoren publiziert, der als

Hilfe zur Auswahl für die externe und interne Qualitätssicherung dienen soll (s. [Tabelle 2](#) und [3 im Anhang](#)) [144]. Die ermittelten Prozessindikatoren wurden 2013-2015 in einer multizentrischen Machbarkeitsstudie (an 24 deutschen Akutkrankenhäusern) mittels wiederholter Punkt-Prävalenz-Analysen auf ihre Anwendbarkeit, ihre Zuverlässigkeit und ihr Verbesserungspotential untersucht. 18 dieser Prozessindikatoren zur perioperativen Antibiotika-Prophylaxe, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Blutstrominfektion und Applikation von Antibiotika wurden demnach als in der Praxis geeignete QI eingestuft mit unterschiedlich hohem Optimierungspotential [11] (s. [Tabelle 3](#) im Anhang).

In jedem ABS-Programm sollten zusätzlich, zu den durch die externe Qualitätssicherung vorgeschriebenen, weitere geeignete Qualitätsindikatoren zum Ordnungsverhalten bzw. zur Behandlung (Prozessindikatoren) und zur Ausstattung (Strukturindikatoren) festgelegt und verwendet werden. Dabei sind QI zu ABS-Maßnahmen oder ABS-Strukturen mit hohem Empfehlungsgrad (s. [Tabelle 2](#) und [3](#)) unter Berücksichtigung der lokalen Umsetzbarkeit bevorzugt auszuwählen [129]. Wo es möglich ist, können zusätzlich Ergebnisindikatoren („Outcome-Indikatoren“) bestimmt werden. Dabei sind bereits bei der Planung die bei Einsatz von Ergebnisindikatoren häufigen Schwierigkeiten der Risikoadjustierung und der statistischen Diskriminationsfähigkeit zu berücksichtigen [18, 126, 127, 145].

1.4 Informationstechnologie

Informations-/Kommunikationstechnologie	Empfehlungsgrad
Das ABS-Team soll durch Informations- und Kommunikationstechnologie in der Umsetzung von ABS-Programmen unterstützt werden. Lokale Therapieleitlinien, die Antibiotikalistik und andere ABS-Dokumente sollen elektronisch verfügbar sein.	A
Evidenzgrad: entspricht dem Alles-oder-Nichts-Prinzip	Konsens Abstimmung 100%
Elektronische Verordnungssysteme	Empfehlungsgrad
Elektronische Verordnungssysteme sollen verwendet werden, um den Einsatz von Antibiotika im Sinne der Patientensicherheit zu verbessern.	A
Evidenzgrad: I	Konsens Abstimmung 89%

Computerbasierte Expertensysteme	Empfehlungsgrad
Computerbasierte Expertensysteme, integriert in das hausinterne Krankenhausinformationssystem, sollten verwendet werden, um die Indikation, Auswahl und Dosierung von Antibiotika zu prüfen und zu optimieren.	B
Evidenzgrad: II	mehrheitliche Zustimmung <i>Abstimmung 68%</i>

Das ABS-Team soll durch Informations- und Kommunikationstechnologie in der klinikweiten Zurverfügungstellung von ABS-Dokumenten (z.B. Antiinfektiva-Hauslisten, Leitlinien, Behandlungspfade) unterstützt werden. Im Umkehrschluss soll dem ABS-Team im Sinne der Patientensicherheit und unter Beachtung des Datenschutzes, Zugang zu lokalen, in der Regel elektronisch verfügbaren Krankenhausinformationssystemen (KIS) gewährt werden und falls notwendig der Zugriff auf behandlungsrelevante Daten und Behandlungsverläufe möglich sein. Darüber hinaus sollen die nach Infektionsschutzgesetz krankenhausesweit zu erhebenden Surveillancedaten zu Infektionserregern und zum Antiinfektivaverbrauch für das ABS-Team jederzeit elektronisch einsehbar und verfügbar sein. Das ABS-Team soll dabei von Experten für Informationstechnologie in der Nutzung und Gestaltung dieser Arbeitsplätze betreut werden.

Elektronische Verordnungssysteme (engl. CPOE, „computerized physician order entry“) haben in Bezug auf Lesbarkeit, Vollständigkeit und schnelle Informationsübermittlung für die Verschreibungsqualität viele Vorteile gegenüber einer Papierendokumentation [146]. CPOE-Systeme können nachweislich die Medikationsfehlerrate (Dosierung, Interaktionen, allergische Reaktionen) senken und haben eine günstige Kosten-Nutzen-Relation [147]. Im deutschsprachigen Raum werden sie zunehmend häufiger, jedoch weiterhin nicht flächendeckend genutzt.

CPOE-Systeme können mit Werkzeugen zur Entscheidungsunterstützung (z.B. Alert- oder Freigabefunktion) ausgerüstet sein. Die Durchführung von Antibiotika-Verordnungsanalysen seitens des ABS-Teams kann z.B. durch zeitnahe automatisierte Zurverfügungstellung von Verordnungsdaten vereinfacht werden. In einer US-amerikanischen randomisierten Studie überprüfte ein ABS-Team Antibiotikaverordnungen anhand einer täglich elektronisch erstellten Alert-Liste von Patienten, welche die folgenden Kriterien aufwiesen: intravenöse Applikation trotz guter oraler Bioverfügbarkeit, unnötige, aber antibiogrammgeeignete Kombinationstherapie sowie nicht antibiogrammgeeignete Therapie. Es konnten rund 23% aller Antiinfektivakosten sowie 1 Stunde Arbeitszeit pro Tag gegenüber

der Kontrollgruppe, bei denen keine solche elektronische Alert-Liste erstellt wurde, eingespart werden [148].

Vorteile eines elektronischen Alerts bei Patienten, die länger als 48 Stunden parenterale Antibiotikatherapie erhielten, konnte auch in einer neueren niederländischen Studie gezeigt werden. Die Erinnerung an eine mögliche Sequentialtherapie führte hier zu einer signifikanten Reduktion parenteraler Antibiotikaverordnungen um 19% und einer Verkürzung der parenteralen Therapiedauer um ca. 1 Tag [129]. In einer ähnlich gestalteten französischen Studie konnte der Antibiotika-Einsatz um >26% gesenkt werden [149]. Die Integration von Freigaberegungen mit/ohne Begründung in elektronische Verordnungssysteme können sehr erfolgreich Verordnungsraten um bis zu 50% senken [150].

Neben elektronischen Verordnungssystemen mit/ohne automatisierten Alerts, Erinnerungen, Kurzberatungen, etc. nimmt die Entwicklung und Anwendung elektronischer Entscheidungshilfen bis hin zu umfangreichen Expertensystemen (engl. CDSS, computerized decision-support systems) zu, jedoch sind diese Systeme zum großen Teil krankenhausspezifisch und den lokalen Bedürfnissen angepasst [151]. Um diese Systeme optimal nutzen zu können, verlangen sie in der Regel einen hohen Aufwand an Dateneingabe (z.B. Resistenz-/Verbrauchsdaten, Leitlinien inklusive Aktualisierung oder Anpassung). Zusätzlich ist ihre Vernetzung mit einer elektronischen Patientenakte sowie Patientenkurve und einem patientenbezogenen elektronischen Verordnungssystem notwendig. Trotz Fortschritten in der Entwicklung dieser Systeme für den Krankenhausbereich ist die Verfügbarkeit in deutschen und österreichischen Krankenhäusern für ABS-Zwecke kaum gegeben. In einer Übersichtsarbeit wurden sehr unterschiedliche CDSS-Systeme speziell für ABS-Programme untersucht. Sie beziehen sich zu 75% auf das Antibiotika-Verschreibungsverhalten und geben Entscheidungshilfen nach definierten Regeln. Die Arbeitsweisen der (z.T. unerfahrenen) Nutzer werden nach Einschätzung der Autoren nicht ausreichend bei der Gestaltung berücksichtigt, so dass die Akzeptanz der Systeme niedrig ist. Bessere Effekte lassen sich erzielen, wenn man sich beim Design entsprechender Systeme an den Bedürfnissen der Endnutzer orientiert [152].

In einem systematischen Review untersuchten Baysari und Kollegen die Effektivität der Informationstechnologie auf das Verschreibungsverhalten in Publikationen von 1947 – 2015. Die 45 eingeschlossenen Studien waren qualitativ sehr heterogen. Der Einsatz von CDSS führte zu einer nicht näher definierten Verbesserung des Verschreibungsverhaltens um 50%. Betrachtet man jedoch nur die qualitativ höherwertigen Studien, so ist der Effekt auf das Verschreibungsverhalten nicht mehr reproduzierbar [153].

Eine prospektive Vorher-Nachher-Kohorten-Studie an einem deutschen Universitätsklinikum konnte zeigen, dass die Etablierung eines CDSS auch langfristig über einen Zeitraum von fünf Jahren ohne regelmäßige Fortbildungsmaßnahmen zu einer signifikant erhöhten Leitlinienadhärenz führte und die Antibiotika-freien Tage signifikant zunahmen ohne gleichzeitig die Sterblichkeit zu erhöhen [154].

Die Implementierung eines CDSS zur perioperativen Prophylaxe erbrachte in älteren Vorher-Nachher-Studien gute bis sehr gute Ergebnisse bezüglich der zeitgerecht gegebenen Antibiotikaprophylaxe [15]. Eine neuere Studie, durchgeführt in einem Krankenhaus der Maximalversorgung in Seoul, Korea konnte nach der Einführung eines CDSS für die perioperative Prophylaxe (Indikation, zeitgerechte sowie Dauer der Gabe von Antibiotika), die kalkulierte/gezielte Therapie von Infektionserkrankungen (Substanzwahl und Dosierung) bzw. gesicherten Infektionserregern den Antibiotika-Verbrauch signifikant um fast 14% reduzieren. Der Anteil multiresistenter Erreger nahm tendenziell ab [155].

2 Strategien zur Optimierung des Verordnungsverhaltens

Die meisten bisher publizierten Erfahrungen mit ABS-Programmen im Krankenhaus zeigen, dass eine nachhaltige Wirksamkeit dann erreicht werden kann, wenn sie das Verordnungsverhalten auf der Basis allgemeingültiger Maßnahmen oder Maßnahmenbündel optimieren. Hierzu zählen neben regelmäßigen Fortbildungen, fallbasierter Beratung, die Erstellung und Implementierung lokaler Behandlungsleitlinien, einer Antiinfektivaliste, Freigaberegungen sowie die Durchführung von ABS-Visiten. Als grundlegende ABS-Strategien zur Optimierung des Verordnungsverhaltens werden von der Leitliniengruppe folgende empfohlen:

2.1 Lokale Behandlungsleitlinien/-pfade, Antiinfektivaliste und Freigaberegungen

Lokale Behandlungsleitlinien/-pfade	Empfehlungsgrad
<p>Die lokalen Therapieleitlinien sollen unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien sowie der lokalen/regionalen Erreger- und Resistenzlage durch das ABS-Team erstellt und aktualisiert werden. Die Anwender sollen bei der Erstellung und Aktualisierung eingebunden werden, um Akzeptanz zu erreichen.</p> <p>Die Leitlinienadhärenz der Anwender soll durch ABS-Maßnahmen erhöht werden.</p>	<p style="text-align: center; font-size: 2em;">A</p>
<p>Evidenzgrad: I</p>	<p>Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i></p>
Antiinfektivaliste	Empfehlungsgrad
<p>Die Antiinfektivaliste soll in Anlehnung an die lokalen Therapieleitlinien in Abstimmung mit dem ABS-Team erstellt werden.</p>	<p style="text-align: center; font-size: 2em;">A</p>
<p>Evidenzgrad: entspricht dem Alles-oder-Nichts-Prinzip</p>	<p>Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i></p>

Freigaberegulungen	Empfehlungsgrad
Das ABS-Team soll über die Verwendung von Freigaberegulungen entscheiden, wenn der angemessene Einsatz von Antibiotika nicht über ABS-Visiten oder Fortbildungsmaßnahmen gesichert werden kann. Dabei sollen Restriktionsmaßnahmen einer kontinuierlichen Verbrauchsurveillance unterliegen, um frühzeitig unerwünschte Auswirkungen der Maßnahme zu erkennen.	A
Evidenzgrad: I	Konsens <i>Abstimmung 95%</i>

Lokale Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie gängiger Infektionen auf Krankenhaus- und Abteilungsebene. Die Erstellung und regelmäßige Aktualisierung lokaler Therapieleitlinien und daraus abgeleiteter klinischer Behandlungspfade erfolgt durch das ABS-Team unter Einbindung der aus den Fachabteilungen delegierten ABS-Beauftragten [1, 156]. Es sollen nationale und gegebenenfalls aktuelle internationale Leitlinien beachtet und Patientenmix und lokale Infektionserreger- und Resistenzdaten berücksichtigt werden. Die erstellten oder neu aufgelegten Behandlungsleitlinien sollen krankenhaushausweite Gültigkeit haben. Dafür notwendig ist ein abteilungsübergreifender bzw. hausweiter Konsensus. Lokale Therapieleitlinien sollen leicht zugänglich sein, d.h. elektronisch sowie im Kitteltaschenformat zur Verfügung gestellt werden. Die alleinige Zurverfügungstellung ist in der Regel nicht ausreichend, d.h. Leitlinien sollen durch Informationsveranstaltungen oder Fortbildungen bekannt gemacht und implementiert werden. In einem systematischen Review wurden die Effekte von ABS-Maßnahmen zur Beeinflussung des Verordnungsverhaltens im Sinne einer verbesserten Leitlinienadhärenz in 29 Studien mit >23.000 Patienten ausgewertet. Die Leitlinienadhärenz unter den Anwendern nahm durch unterschiedlichste ABS-Maßnahmen um 15% zu, die Therapiedauer nahm um 1,95 Tage und die Liegedauer um 1,1 Tage ab, allerdings bei unveränderter Sterblichkeit [8]. Bleiben diese ABS-Maßnahmen aus, ist die Leitlinienadhärenz nach Aussage der Autoren eher niedrig, und die Effekte hinsichtlich Verbesserung der klinischen Behandlungsergebnisse und anderer Endpunkte sind gering [8].

Die Verschreibung nach Therapieleitlinien bzw. Behandlungspfaden verbessert nachweislich Behandlungsergebnisse hinsichtlich Sterblichkeit, Liege- und Therapiedauer wie dies unter Berücksichtigung von 37 Beobachtungsstudien in einem systematischen Review gezeigt wurde. Die Studiendaten zur Adhärenz an lokalen Behandlungsempfehlungen überwiegend bei Pneumoniepatienten zeigten eine Reduktion der Sterblichkeit um 35% [18]. In den meisten Studien konnte die

Therapie- und Liegedauer ebenso reduziert werden (s. Auswahl einiger Studien in [Tabelle 5](#) im Anhang). Die Leitlinienakzeptanz und -adhärenz kann durch die Mitwirkung anwendender Ärzte bei ihrer Erstellung und durch Fortbildungsmaßnahmen erhöht werden, wie dies in einer amerikanischen und einer französischen Beobachtungsstudie gezeigt wurde. Nachdem im Konsens erstellte, im Intranet verfügbare Leitlinien regelmäßig an alle Ärzte verteilt sowie in Abteilungsbesprechungen vorgestellt worden waren, erhöhte sich der Anteil leitliniengerechter nosokomialer Pneumonie-Behandlungen von 46% auf 81%, und die 14-Tage-Sterblichkeit sank von 23% auf 8% [157]. In einer Untersuchung zur Behandlung der Endokarditis konnte die Leitlinienadhärenz bezüglich Substanzwahl und Therapiedauer durch regelmäßige Konsiliartätigkeit von 23% auf 62% verbessert und dadurch die 1-Jahres-Sterblichkeit signifikant von 19% auf 8% gesenkt werden [158]. Ähnliche Ergebnisse ergab die Optimierung der Leitlinienadhärenz durch infektiologische Konsiliartätigkeit. Die Sterblichkeit von Patienten mit *S. aureus*-Bakteriämie reduzierte sich von 23% auf 5% [42]. Eine Vielzahl weiterer Untersuchungen zur Verbesserung der Leitlinienadhärenz hat gezeigt, dass die Umsetzung von Leitlinien die Qualität der Infektionstherapie in verschiedenen Kategorien (wie Senkung des Nephrotoxizitätsrisikos durch Therapeutisches Drug Monitoring (TDM), Oralisierung, zeitgerechte Gabe u.a.) jeweils um etwa 10% oder mehr optimiert werden kann [18].

Klinische Behandlungspfade ergänzen lokale Therapieleitlinien, häufig unter Berücksichtigung von Diagnostikalgorithmien und unter Nutzung von Risiko-Scores, und stellen diese als übersichtliche Flussdiagramme dar. Sie sollen das Management von Infektionspatienten vereinfachen und klinische Behandlungsabläufe verbessern helfen. In einer kontrollierten multizentrischen kanadischen Untersuchung wurde ein Risiko-Score (PSI, Pneumonia Severity Index) -basierter klinischer Behandlungspfad zur ambulant erworbenen Pneumonie eingeführt, welcher Kriterien für die stationäre Aufnahme, die Sequentialtherapie und Entlassung abfragte. Im „experimentellen“ Arm, in dem weniger Niedrigrisikopatienten stationär aufgenommen wurden, konnte die Liegedauer sowie die Dauer der parenteralen Antibiotika-Therapie deutlich und signifikant reduziert werden. Die Patienten erhielten signifikant häufiger eine Monotherapie, ohne dass dies einen negativen Einfluss auf die Sterblichkeit hatte [159]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine neuere Beobachtungsstudie aus UK. Auch hier ließ sich durch Einführung eines Risikoscores (CURB-65) -basierten Behandlungspfades zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie, Einfluss auf das Verordnungsverhalten nehmen. Der Anteil der Patienten mit Cephalosporin- und Makrolidtherapie wurde um 19% bzw. 14% reduziert, ohne die Behandlungsergebnisse (30-Tage-Sterblichkeit, klinisches Ansprechen, Therapieerfolg) zu verschlechtern. Ersatzweise wurden in ähnlichem Ausmaß mehr Aminopenicilline monotherapeutisch verordnet, die Leitlinienadhärenz nahm insgesamt von 25% auf über 60% zu [160].

Die Antiinfektiva-Liste enthält als Teil der hauseigenen Arzneimittelliste alle im Hause verfügbaren Antiinfektiva und wird in der Regel vom Apotheker des ABS-Teams auf Basis der therapeutischen

Wirksamkeit, Toxizität und Kosten erstellt. Sie sollte in Anlehnung an die lokalen Therapieleitlinien die Antiiinfektiva in empfohlene (Standardantiiinfektiva oder Antiiinfektiva der Wahl) versus Reserve- oder Spezialpräparate unterteilen. Sinnvoll können dabei grafisch aufbereitete Warnhinweise (Ampelsystem), Hinweise zu Tagestherapiekosten oder Freigaberegulungen sein. Die Aufnahme von Sonderrezept-, oder Freigaberegulungen in die Antiiinfektivaliste ist im Rahmen von ABS-Programmen sinnvoll. Derartige Listen beinhalten neben den Informationen zu Substanz- und Handelsnamen empfohlene Standarddosierungen, sowie Dosisanpassung von Organinsuffizienzen (s. Abb. 4 im Anhang). Die Antiiinfektivaliste soll auf Basis der gültigen Leitlinien verbindlich erstellt und in der Arzneimittelkommission verabschiedet werden. Sie dient als Basis für ABS-Maßnahmen wie beispielsweise die Restriktion von Reserveantibiotika [18].

Das Vorhandensein einer Antiiinfektivaliste per se ohne Einbindung von Restriktionsmaßnahmen, indikationsbezogener Behandlungsempfehlungen und Verbrauchs- und Resistenzsurveillance ist kein geeignetes ABS-Werkzeug. Es wurde beispielsweise berichtet, dass es nach Neuaufnahme von Levofloxacin in die Antiiinfektivaliste mit einem deutlichen Verbrauchsanstieg der Fluorchinolone zu einer Zunahme von MRSA-Infektionen kam. Als daraufhin Fluorchinolonverordnungen mit einem elektronischen Hinweis auf leitliniengerechte alternative Antiiinfektiva versehen wurden, kam es wieder zu einer Abnahme des Levofloxacin-Verbrauches um 50% von 12 auf 6 DDD/100 Patiententage sowie zu einer Abnahme der MRSA-Infektionsrate von 1,37 auf 0,63 Fälle pro 1000 Patiententage [161]. Zum Nutzen einer Antiiinfektivaliste ohne Regelungen zur Restriktion sind keine Studien bekannt [18].

Individualisierte Antiiinfektiva-Anforderungen sind patientenbezogene Verschreibungen mit oder ohne Freigaberegulungen. Sie reichen von einfachen patientenbezogenen Sonderanforderungen auf Papier bis hin zu computerbasierten Anforderungsformularen mit festgelegter Verordnungsdauer, sogenannte „automatic stop order“. In einer quasi experimentellen Studie wurde mittels Computerbasierter Antibiotikaanforderung das rechtzeitige Absetzen der perioperativen Antibiotikaphylaxe von 38,8% von 55,7% ($p < 0,001$) verbessert [162]. Sonderrezept- bzw. Rezeptfreigaberegulungen werden überwiegend bei Breitspektrumantibiotika, neuen bzw. beratungsintensiven oder teuren Substanzen angewendet. Sie verlangen eine Begründung für die Verordnung, die vor Freigabe geprüft werden muss. Sie können Verbrauch und Kosten sehr effektiv steuern. In der Antiiinfektivaliste sind diese Substanzen mit einem besonderen Hinweis versehen.

Grundlegende oder anlassbezogene Restriktionsmaßnahmen sind wirksame ABS-Interventionen zur Beschränkung der Anwendung, Sie können substanz-, patienten- oder auch indikationsbezogen sein, sich auf bestimmte Krankenhausbereiche oder Zeitperioden beschränken. Sie stellen eine sehr effektive Methode dar, das Verordnungsverhalten rasch und deutlich zu beeinflussen. Nach einem

systematischen Review können signifikante Effekte bereits nach 1 Monat beobachtet werden [7]. Es ist daher notwendig, dass Restriktionsmaßnahmen einer kontinuierlichen Verbrauchs- bzw. Erregersurveillance unterliegen, um frühzeitig unerwünschte Auswirkungen der Maßnahme erkennen zu können.

Die formale Restriktion von Reserveantibiotika ist, vor allem bei begrenzten Personalressourcen, eine wirksame ABS-Intervention zur Kontrolle des Antibiotikaverbrauchs [163]. Für die Verringerung der Mortalität gibt es bislang noch keine Evidenz [18].

Signifikante Kostenreduktionen durch den Einsatz von Sonderrezeptregeln sind u.a. aufgrund des Preisverfalls bei zahlreichen Antibiotika nach Entlassung aus dem Patentschutz in den letzten Jahren zunehmend seltener beschrieben.

2.2 ABS-Visiten

ABS- Visiten	Empfehlungsgrad
Die ABS-Visite soll regelmäßig erfolgen und die Evaluation von antibiotischen Therapien bezüglich Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Applikationsart und Therapiedauer unter Berücksichtigung von Leitlinien beinhalten.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens Abstimmung 100%
Interaktion	Empfehlungsgrad
Die Empfehlungen zur Therapieoptimierung sollen in direkter Interaktion des ABS-Teams mit den verordnenden Ärzten unter Berücksichtigung der jeweiligen Fachkompetenzen der ABS-Teammitglieder erfolgen. Die Gründe für die Empfehlungen sollen erläutert werden.	A
Evidenzgrad: I	Konsens Abstimmung 83%

Infektiologisches Konsil	Empfehlungsgrad
Bei komplexen infektiologischen Fällen soll ein zusätzliches infektiologisches Konsil eingeholt werden.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i>

Unter einer ABS-Visite wird die Evaluation verordneter Antibiotika hinsichtlich Indikation, Diagnose, Substanzwahl, Dosis, Dosierungsintervall, Verabreichungsart und Anwendungsdauer, idealerweise auf Patientenebene, durch ABS-Experten verstanden. Die Ergebnisse werden in der Regel direkt und in persönlicher Interaktion mit den verordnenden Ärzten diskutiert. Durch persönliche Rücksprache der ABS-Experten mit den verordnenden Ärzten können Gründe für die Therapiewahl erfragt und diese auf der Basis klinischer, laborchemischer, radiologischer und mikrobiologischer Untersuchungsbefunde diskutiert und optimiert werden. Dabei müssen Begleiterkrankungen sowie Co-Medikation des Patienten, das vermutete Erregerspektrum bei ausstehender mikrobiologischer Diagnostik und die lokale Resistenzsituation berücksichtigt werden. In der Leitlinie zweier nordamerikanischer Fachgesellschaften stellen solche Analysen sehr effektive und grundlegende Komponenten von ABS dar – bezeichnet als „(prospective) audit and feedback“ [13].

In einem aktuellen Cochrane-Review wird der Begriff „audit and feedback“ eher in Bezug auf die retrospektive Analyse der Verordnungsqualität („audit“) definiert. Die Angemessenheit der Antibiotika-Verordnungen wird mit Referenz- oder Zielwerten verglichen und im Rahmen der Rückmeldung mit definierten Zielen einschließlich eines Maßnahmenplans schriftlich festgelegt („feedback“) [8, 14, 164]. Gezielte Analysen zu ausgewählten Prozessindikatoren bei wichtigen und häufigen Infektionserkrankungen können im Rahmen der Qualitätssicherung durch geeignete Maßnahmen zu einer signifikanten Verbesserung der Leitlinienadhärenz führen (s. [Tabelle 3](#) im Anhang, [Kapitel 1.3](#)). In einem norwegischen Universitätsklinikum wurde die Ergebnispräsentation der Verschreibungs-evaluation mit der Ausgabe von Leitlinien im Kitteltaschenformat kombiniert. In dem Folge-Audit zeigte sich eine deutliche Zunahme an angemessenen empirischen Antibiotikaverordnungen von 62 % auf 84 % [165].

In einer Abteilung für Traumatologie und Orthopädie führte die Einführung einer monatlichen Statistik („Champions League“) über die Adhärenz mit der Verschreibungspolitik als „feedback“ zu einer deutlichen Verbesserung hinsichtlich der Dokumentation von Start- und Stopppdatum sowie Indikation [166].

Im erwähnten Cochrane-Review lässt sich die ABS-Visite eher der Strategie „review and recommendation“ zuordnen und ist vor allem durch die direkte persönliche Beratung der behandelnden Ärzte und der Therapieoptimierung auf Patientenebene gekennzeichnet [8].

Grundlage für die Therapieevaluation während einer ABS-Visite ist die vermutete bzw. gesicherte Infektionsdiagnose, anhand derer die Eignung der gewählten Therapie beurteilt und ggf. eine Umstellung bzw. bei fehlender Infektionsdiagnose das Beenden der antibiotischen Therapie empfohlen wird [167]. Für infektiologisch komplex erkrankte Patienten ist die ABS-Visite vermutlich keine geeignete Maßnahme zur Therapiebeurteilung. Diese Patienten sollen durch die infektiologische Fachabteilung mitbetreut werden und wurden in Studien zur Effektivität von ABS-Visiten ausgeschlossen [67, 168-172]. Bei begrenzten Ressourcen sollten während der ABS-Visiten vorrangig Patienten ohne infektiologisches Konsil (re-)evaluiert werden, da hier ein höherer Optimierungsbedarf erwartet wird [173].

In einer Vielzahl von Studien wurde eine Erhöhung der Rate adäquater sowie leitliniengerechter Antibiotika-Verordnungen sowie eine Verkürzung der Krankenhaus-Liegedauer durch ABS-Visiten gezeigt [8, 60, 67, 174]. Eine aktuelle Analyse von mehr als 24.000 Patientenfällen mit Antibiotika-Verordnung innerhalb von 3 Jahren führte zu 5.665 Empfehlungen. Die Therapiemodifikationen betrafen hauptsächlich eine Dosisanpassung, Oralisierung oder die Beendigung der antibiotischen Therapie. Neben einer signifikanten Reduktion des Antibiotika-Verbrauchs ließ sich so die Liegedauer um einen Tag reduzieren und eine jährliche Kosteneinsparungen von \$350.000 erzielen [175]. Die Beratung auf Intensivstationen beinhaltete mehrheitlich (56%) die Empfehlung des Therapiestopps und führte zu einer im Vergleich zur Kontrollkohorte signifikanten Reduktion des Verbrauchs an Breitspektrumantibiotika um 22% - ohne negativen Einfluss auf die Sterblichkeit [176]. Im Rahmen einer randomisiert kontrolliert durchgeführten Studie in einem französischen Universitätsklinikum konnte jede 6. antibiotische Therapie beendet und ebenso häufig die Therapiedauer verkürzt werden ohne dadurch klinische Endpunkte negativ zu beeinflussen. Die Therapiedauer mit Breitspektrum-Antibiotika verkürzte sich auf 2 (IQR 0-5) Tage im Vergleich zu 4 (IQR 0-7) Tagen in der Kontrollgruppe [170]. Pro Therapieevaluation wurden für die Visite, die Rücksprache mit den behandelnden Ärzten und die Weitergabe der Empfehlung durchschnittlich 40 Minuten benötigt [171].

Die Effektivität zweier ABS-Strategien zur Senkung des Antibiotika-Verbrauches wurde in einer aktuellen Zeitreihenanalyse im Cross-over-Design analysiert. Dabei wurde über vier Monate entweder eine tägliche ABS-Visite vor Ort oder eine Verordnungseinschränkung für 39 Antibiotika mit notwendiger Freigabe durch einen klinischen Pharmazeuten bzw. einen Arzt in Infektiologie-Weiterbildung durchgeführt. Nach einer einmonatigen Übergangszeit wurden die Strategien getauscht und erneut für 4 Monate angewendet. Während der ABS-Visiten war sowohl im initialen Studienarm,

als auch im Anschluss an die Verordnungseinschränkung eine Verbrauchsreduktion zu verzeichnen. Dahingegen war der Verbrauch während der Verordnungseinschränkung in beiden Studienarmen konstant. Im Zeitraum der ABS-Visiten wurden um die Hälfte weniger Breitspektrum-Antibiotika verordnet, weniger häufig eine nicht-indizierte Antibiotika-Gabe an Tag 3 fortgeführt und die Therapiedauer im Mittel um zwei Tage verkürzt. Auch die Prozessqualität wurde durch die ABS-Visite optimiert, so erhielten 64 % der Patienten im Zeitraum der ABS-Visiten eine leitliniengerechte Therapie im Vergleich zu 43% während der Verordnungseinschränkung ($p < 0,01$) [174].

ABS-Visiten haben gegenüber restriktiven ABS-Strategien den Vorteil, dass die Verschreibungsautonomie des verordnenden Arztes gewährt ist und sich durch die persönliche Interaktion kollegiale Beziehungen leichter aufbauen lassen. Ein weiterer Vorteil der Präsenz des ABS-Teams vor Ort ist die Möglichkeit zur aktiven Fortbildung im Sinne eines „bed-side-teaching“ am Patientenbett und die Erklärung der Hintergründe für die Therapieumstellung. So lässt sich ein Übertragen der rationalen Verschreibungspraxis auf andere Patienten erzielen, wie sich in einem Bericht aus einem kommunalen kanadischen Klinikums nachvollziehen lässt. Auf einer Intensivstation wurden zweimal wöchentlich ABS-Visiten durchgeführt und eine signifikante Verbrauchsreduktion der Breitspektrum-Antibiotika berichtet. Durch einen gemeinsamen Ärzte-Pool zeigte sich auch auf einer Intensivstation ohne patientenbezogene ABS-Visite eine signifikante Verbrauchsreduktion [177] (s. [Kapitel 2.3](#)).

In einer randomisiert kontrollierten Studie wurde die antibiotische Therapie an unterschiedlichen Verordnungstagen evaluiert. Therapieumstellungen wurden an Tag 3-4 fünfmal häufiger als an Tag 1 empfohlen. Die Angemessenheit der antibiotischen Therapie hinsichtlich Substanzwahl und Indikation wurde durch eine Expertenkommission sowohl in der Interventionsgruppe mit infektiologischer Beratung, als auch in der Kontrollgruppe bewertet. An Tag 3-4 war der Anteil angemessener Therapien in der Interventionsgruppe signifikant höher. Dieser Unterschied ließ sich an Tag 1 nicht demonstrieren [171]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Therapieevaluation an Tag 3-4 der antibiotischen Therapie effektiver scheint als am Verordnungstag. In der Regel sind diagnostische Befunde, wie beispielsweise Bildgebung, Mikrobiologie und Laborparameter, dann bereits verfügbar und können für die Diskussion genutzt werden.

Das ABS-Team kann durch informationstechnologische Unterstützungssysteme effizienter und frühzeitiger Patienten detektieren, die von einer ABS-Visite profitieren. So wurde beispielsweise in einer Studie auf drei Normalstationen (chirurgisch, pulmologisch und allgemein-internistisch) eines kommunalen kanadischen Krankenhauses jeden Morgen ein automatisierter Bericht aller Patienten mit antibiotischer Therapie generiert. In einem zweistufigen Prozess erfolgte die initiale Therapieevaluation durch den Apotheker des ABS-Teams vor Ort. Mögliche Therapieoptimierungen

wurden mit dem Infektiologen des ABS-Teams rückgesprochen und an den behandelnden Arzt kommuniziert sowie in der elektronischen Patientenakte schriftlich fixiert. Über mehrere Jahre wurden im Mittel zwischen 23 und 60 Empfehlungen pro Monat, mit einer hohen Umsetzungsrate von bis zu 97,5%, abgegeben. Die Empfehlungen betrafen vorrangig die Therapiedauer (33%), das Absetzen der antibiotischen Therapie (22%) und die Oralisierung (16%). Auf allen drei Stationen konnte eine signifikante Reduktion des Verbrauches um ca. 10 DOT/100 PD gezeigt werden; auf der allgemein-internistischen Station entsprach dies einer Senkung des Antibiotikaverbrauchs um 20%. Auf der pulmonologischen Station wurden durch die ABS-Visite die Kosten pro Patiententag halbiert [168].

Durch die Reduktion inadäquater Verordnungen lässt sich in der Regel eine deutliche Verbrauchsreduktion erzielen. Jedoch kann es - je nach Ausgangslage - auch zu einer Erhöhung des Antibiotika-Verbrauches kommen, wie eine aktuelle Zeitreihenanalyse zeigt: zweimal wöchentlich fand auf einer orthopädischen Station eine ABS-Visite statt. Dadurch wurde eine signifikante Abnahme der Antibiotika-Prävalenz von 18% zu 14% erreicht. Allerdings stieg der Gesamtverbrauch um 18 DDD/100 PD an, vor allem in der Wirkstoffgruppe der Penicilline. Diese Verbrauchszunahme war bedingt durch eine optimierte Dosierung und Therapiedauer [178].

Für die Akzeptanz und Adhärenz an die Empfehlungen des ABS-Teams ist nicht nur die inhaltliche Qualität entscheidend, sie lässt sich wesentlich durch den Kommunikationsweg beeinflussen. Die persönliche Rücksprache ist hierbei als besonders effektiv zu beurteilen, wohingegen ausschließlich schriftliche Notiz ohne direkte Rücksprache lediglich zu Umsetzungsraten in der Größenordnung von 50% führen [172, 179].

2.3 Fortbildung und „behaviour change techniques“

„behavior change technique“	Empfehlungsgrad
Als bevorzugte „behaviour change technique“ soll die kontinuierliche interaktive fallspezifische Beratung bzw. Fortbildung durch das ABS-Team genutzt werden, da diese Maßnahme am nachhaltigsten zu einem rationalen Verordnungsverhalten befähigt.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens Abstimmung 100%

Passive Fortbildung		Empfehlungsgrad
Passive Fortbildungsmaßnahmen sollten dann genutzt werden, wenn personalintensive und zeitaufwändige Maßnahmen nicht durchgeführt werden können.		B
Evidenzgrad: II		Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i>
„feedback“		Empfehlungsgrad
Sie (passive Fortbildungsmaßnahmen) sollen mit "feedback" zur Verschreibungspraxis versehen sein und regelmäßig wiederholt werden.		A
Evidenzgrad: I		Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i>
Restriktive Maßnahmen		Empfehlungsgrad
Restriktive Maßnahmen sollen bevorzugt angewendet werden, wenn der Antibiotikaeinsatz schnell beeinflusst werden soll.		A
Evidenzgrad: I		Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i>
Interessenskonflikte		Empfehlungsgrad
Fortbildungsmaßnahmen sollen in ABS-Programme eingebunden sein. Sie sollen durch das ABS-Team unabhängig von kommerziellen Interessen und Interessen Dritter durchgeführt werden. Sie sollen zielgruppenspezifisch gestaltet sein.		A
Evidenzgrad: I		Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i>

Unter den Maßnahmen, die das Verordnungsverhalten beeinflussen (sogenannte „behaviour change techniques“) sind Fortbildungskomponenten für ABS-Programme unverzichtbar. Sie sorgen für die notwendige Basis an Kenntnissen in Bezug auf eine sinnvolle mikrobiologische Diagnostik und rationale Antibiotikatherapie, können sehr unterschiedlich gestaltet sein und erhöhen dadurch die Akzeptanz von ABS-Programmen (s. [Tabelle 6](#) im Anhang). Dabei sind nach einem älteren systematischen Review,

welches Studien bis März 2007 auswertete, aktive Fortbildungsmaßnahmen in Form von interaktiven Seminaren gegenüber passiver Informationsübermittlung in Form von schriftlich verteilten oder Email-basierten Verordnungsempfehlungen (Poster, „pocket-cards“, Rundschreiben) hinsichtlich einer Reduktion der Verschreibungsrate tendenziell (ca. 6%) wirkungsvoller und daher zu bevorzugen [180]. Es ist darauf zu achten, dass derartige passive Fortbildungsmaßnahmen wiederholt und ihre Auswirkungen an den Verordner zurückgemeldet werden. Dieses Vorgehen bekräftigt eine kanadische Studie bei der elektronischen Implementierung von Leitlinien zur Behandlung von Infektionserkrankungen (u.a. Harnwegsinfektion, Pneumonie, Haut-/Weichteilinfektion). Die elektronische Versendung von Leitlinien mit Rückmeldungen über das individuelle Verordnungsverhalten reduzierte die Rate nicht-leitliniengerechter Therapie im Vergleich zu Kontrolleinrichtungen um 64% („audit and feedback“). Ein signifikanter Effekt war aber erst nach Wiederholung der Maßnahme messbar. Die Wirkung blieb zwar nach Wegfall der passiven Fortbildungsmaßnahme gegen Ende der einjährigen Maßnahme bestehen, zeigte aber keinen signifikanten Unterschied mehr zu den Kontrollpflegeeinrichtungen [181].

Fortbildungen des Verordners durch ABS-geschultes Fachpersonal („academic detailing“) oder fallbasierte therapeutische bzw. diagnostische Empfehlungen durch persönliche Beratung („review and recommendation“) sollten bevorzugt persuasiv erfolgen (s. [Tabelle 6](#) im Anhang). Sie sind nach einem neueren systematischen Review vermutlich nachhaltiger wirksam als restriktive Maßnahmen, müssen aber ebenfalls regelmäßig wiederholt werden. Der Effekt war in Bezug auf Verschreibungsendpunkte, wenn auch nicht signifikant, nach 24 Monaten um 12,3% stärker wirksam als restriktive Maßnahmen. Restriktive Maßnahmen sind hingegen schneller und um 32% stärker wirksam als persuasive Maßnahmen [7]. Der Einfluss auf den Antibiotikaeinsatz ist bereits nach einem Monat signifikant messbar. Ist es notwendig, den Antibiotikaeinsatz kurzfristig und effektiv zu beeinflussen, so sind Maßnahmen, die die Verordnung von Antibiotika einschränken, zu bevorzugen (s. [Kapitel 2.1](#)).

Eine aktuelle an mehreren norwegischen Krankenhäusern durchgeführte randomisiert kontrollierte Studie bestätigt die Notwendigkeit des persönlichen Kontaktes, da beide Maßnahmen die Leitlinienadhärenz signifikant verbesserten. Die Studie konnte aber nicht klären, ob persönliche fallbasierte Beratungen („review and recommendation“) oder die Erhebung und Rückmeldung allgemeiner Daten zur Charakterisierung der Verschreibungspraxis („audit and feedback“) effektiver waren in Bezug auf die Optimierung der Leitlinienadhärenz [182]. Diese Arbeit scheint dennoch die Ergebnisse des aktuellsten systematischen Reviews von P. Davey (2017) zu bestätigen, in dem die Autoren schlussfolgern, dass ABS-Maßnahmen dann besonders erfolgreich sind, wenn sie den Verordner in die Lage versetzen bzw. befähigen (sog. „Enablement“) sein Verordnungsverhalten selbständig zu verändern [8].

Unter „Enablement“ (s. [Tabelle 6](#) im Anhang) verstehen die Autoren im weiteren Sinn konsiliarische Beratungen („review and recommendation“), Rückmeldungen zur Ordnungspraxis („audit and feedback“) und Entscheidungshilfen (sog. „decision support“). Diese Maßnahmen sind nach Aussage der Autoren des Reviews dann besonders wirksam, wenn es zu Rückmeldungen („feedback“) kommt, die eine Reflexion des eigenen Verhaltens ermöglichen, als wenn das „feedback“ ausbleibt [8].

ABS-Programme sind besonders erfolgreich und nachhaltig, wenn unterschiedliche ABS-Maßnahmen im Sinne einer Befähigung miteinander kombiniert werden. Sie erhöhen signifikant die Leitlinienadhärenz um bis zu 19%, reduzieren die Therapiedauer um nahezu 2 Tage und die Liegedauer um ca. 1 Tag ohne die Sterblichkeit zu beeinflussen [8]. Vergleichbar den Ergebnissen des Cochrane Reviews von Davey et al. [8], bestätigen zwei neue Studien eindrucksvoll die Wirkung klassischer ABS-Programme. Die kontinuierliche Beratung bzw. Fortbildung mit Rückmeldung durch „Experten“ vor Ort erscheint vermutlich durch die damit verbundene direkte Interaktion und Kommunikation am wirkungsvollsten.

Die erste von beiden Studien untersuchte über mehrere Monate hinweg in 15 amerikanischen Krankenhäusern die Effekte von drei auf Fortbildungskomponenten basierenden ABS-Programmen. Alle teilnehmenden Krankenhäuser erhielten ein Basis-Fortbildungsprogramm zu Antibiotic Stewardship, inklusive Fortbildungsmaterialien. Antibiotika-Verbrauchsdaten und Newsletter wurden monatlich zur Verfügung gestellt. Klinisch-tätige Ärzte konnten sich von Infektiologen rund um die Uhr telefonisch beraten lassen. In Krankenhäusern, die bei diesem Basis-Fortbildungsprogramm blieben, zeigte sich keinen signifikanten Rückgang des Antibiotika-Verbrauches, auch nicht von Breitspektrumantibiotika. In Krankenhäusern, bei denen das ABS-Programm durch online-Lernmodule und Halbtagesworkshops sowie durch die Einführung von Beratungen für ausgewählte, der Restriktion unterstehende Antibiotika intensiviert wurde, konnte ebenfalls kein signifikanter Verbrauchsrückgang beobachtet werden. Erst in Krankenhäusern, welche zusätzlich von infektiologisch geschulten Apothekern sowie von Infektiologen fallbezogen und interaktiv („review and recommendation“) beraten wurden, konnte der Gesamt-Antibiotikaverbrauch um 11% und insbesondere der Breitspektrum-Antibiotikaverbrauch bei gleichen klinischen Behandlungsergebnissen um 24% signifikant gesenkt werden [20].

Die zweite Studie führte an einem spanischen Universitätskrankenhaus über 5 Jahre einmal/Woche auf der Basis Ihrer Ordnungen 1:1-Fortbildungen mit den verordnenden Ärzten durch. Diese wurden um Fortbildungen zu lokalen Behandlungs-Leitlinien von Infektionserkrankungen sowie quartalsweiser bzw. jährlicher Surveillance-Daten zu Verbrauch, Erreger und Resistenz im Sinne eines intensivierten ABS-Programmes ergänzt. Es zeigte sich ein mittlerer Verbrauchsrückgang von ca. 100 im ersten auf ca. 77 DDD/100 Pflgetage im letzten Studienjahr, einem nachhaltigen

Verbrauchsrückgang von ca. 20% über die gesamte Studiendauer hinweg. Die Inzidenzrate nosokomial erworbener Candidämien und Bakteriämien mit multiresistenten Erregern konnte bei Studienende um bis zu 71% gesenkt werden, wodurch sich die Sterblichkeit um fast 28% signifikant reduzieren ließ [21].

Konsiliarische Beratungen wie in den Studien gezeigt, sind zeitaufwändig und personalintensiv aber vermutlich, infektiologische Fachexpertise vorausgesetzt, klinisch sehr effektiv. Weniger zeitaufwändige Rückmeldemöglichkeiten, z.B. über Email, Poster, Video oder über schriftliche Empfehlungen in der Patientenkurve können diesen Aufwand teilweise kompensieren, sind aber wie oben gezeigt nicht ganz so wirkungsvoll und weniger nachhaltig. Dies konnte in einigen Beobachtungsstudien zur adäquaten Therapiedauer der perioperativen Prophylaxe gezeigt werden [183, 184].

Fortbildungen sorgen für die notwendige Basis an Kenntnissen für eine rationale Antibiotikatherapie und sinnvolle mikrobiologische Diagnostik und erhöhen die Akzeptanz von ABS-Programmen. Sie haben das Ziel, das therapeutische und diagnostische Management von Infektionspatienten im Sinne einer erhöhten Leitlinienadhärenz zu optimieren. Sie sollen daher evidenzbasiert und unabhängig von kommerziellen Interessen von Arzneimittel- oder Diagnostikaherstellern angeboten werden, da nur so ein von mittelbarer oder unmittelbarer Einflussnahme unabhängiges Verordnungsverhalten sichergestellt werden kann. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden Auswirkungen unterschiedlicher Maßnahmen der pharmazeutischen Industrie wie Besuchsaktivitäten, Reisesponsoring, finanzielle Fortbildungsunterstützung, Verteilung kostenfreier Musterpackungen etc. auf das ärztliche Verordnungsverhalten analysiert (s. [Tabelle 7](#) im Anhang). Demnach haben industriegesponserte Fortbildungen im Vergleich zu anderen Aktivitäten den stärksten Einfluss auf das Verordnungsverhalten. Es wurden Anstiege um 6-19% in den Verschreibungsraten gesponserter Produkte in der Folge solcher Fortbildungen beobachtet [27, 185].

Die Organisation, Durchführung und Finanzierung von Fortbildungsveranstaltungen soll in der Verantwortung der Krankenhausleitung liegen, um eine Beeinflussung des Verschreibungsverhaltens zu unterbinden.

3 Strategien zur Therapieoptimierung

Strategien zur Therapieoptimierung wie De-Eskalationsmaßnahmen im Rahmen der Therapiereevaluation, die Einhaltung der Therapiedauer, die Oralisierung und Dosisoptimierung sowie die Einhaltung von Regeln zur mikrobiologischen Diagnostik und der Befundmitteilung kommen auf Stationsebene oder direkt am Patientenbett zur Anwendung. Sie stellen Maßnahmen dar, die die Versorgungsqualität unmittelbar verbessern. Als Strategien zur Therapieoptimierung am Patientenbett werden von der Leitliniengruppe folgende Maßnahmen empfohlen:

3.1 Therapiereevaluation

Therapiereevaluation	Empfehlungsgrad
<p>De-Eskalationsmaßnahmen sollen im Rahmen der Therapiereevaluation nach klinischen Kriterien, mikrobiologischen bzw. anderen diagnostischen Befunden durchgeführt werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nach Erregersicherung soll eine empirische auf eine gezielte Antibiotikatherapie umgestellt werden. 2. Bei klinischer Besserung des Patienten ohne Erregersicherung soll eine Umstellung von einer Breitspektrumantibiotikatherapie auf eine Schmalspektrumantibiotikatherapie erwogen werden. 3. Die Umstellung einer Kombinationstherapie auf eine Monotherapie soll angestrebt werden. 4. Die empirische Antibiotikatherapie soll bei fehlender Indikation/ Diagnosesicherung beendet werden. 	<p style="text-align: center; font-size: 2em;">A</p>
<p>Evidenzgrad: I</p>	<p>Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i></p>
Penicillin-Allergie	Empfehlungsgrad
<p>Eine anamnestische Penicillin-Allergie sollte überprüft werden.</p>	<p style="text-align: center; font-size: 2em;">B</p>
<p>Evidenzgrad: II</p>	<p>Konsens <i>Abstimmung 89%</i></p>

Der Begriff De-Eskalation ist international uneinheitlich definiert und er umfasst sehr unterschiedliche Maßnahmen zur patientenindividuellen Optimierung der antiinfektiven Therapie [18, 186-189]. Aus diesem Grund wurde von der Leitliniengruppe im Konsensus beschlossen, den Begriff De-Eskalation zu

definieren. In der Regel wird unter De-Eskalation eine Therapieanpassung i.S. einer gezielten Therapie bei Erregersicherung, die Umstellung einer Kombinations- auf eine Monotherapie oder die Umstellung einer ungezielten Breitspektrumtherapie auf eine Schmalspektrumtherapie verstanden [190, 191].

In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass z.B. bei Nachweis eines resistenten Erregers und fehlendem klinischen Ansprechen „eskaliert“ werden muss. Unter De-Eskalation kann wiederum die Beendigung der Therapie bei unbestätigter Verdachtsdiagnose einer Infektion verstanden werden [191, 192]. In einigen Studien gehört diese Form des Therapiestopps zu dem Maßnahmenbündel der De-Eskalation, in manchen ist dies nicht so [189]. Es fällt auf, dass im Rahmen von De-Eskalationsmaßnahmen, klinische Kriterien, mikrobiologische oder andere diagnostische Befunde zu berücksichtigen sind, welche nicht selten erst im Krankheitsverlauf verfügbar und/oder beurteilbar sind. In einer Vielzahl von Studien wurde gezeigt, dass eine Reevaluation der Therapie und somit eine Therapieoptimierung bereits nach 48-72 Stunden möglich ist. Es erscheint daher sinnvoll, den Begriff Therapiereevaluation zu verwenden, da dieser wesentlich besser die in der Empfehlung genannten Therapieoptimierungsmaßnahmen im Krankheitsverlauf verständlich macht.

Ein aktuelles Review mit systemischer Metaanalyse mit 23 eingeschlossenen Studien zeigte keinen Unterschied bzgl. der Sterblichkeit bei Patienten mit De-Eskalationsmaßnahmen (Umstellung auf ein Schmalspektrumantibiotikum bzw. auf eine gezielte Therapie in Abhängigkeit des Kulturbefundes bzw. auf eine Monotherapie im Falle einer Kombinationstherapie) versus konventioneller Therapie. Die Autoren favorisierten dennoch die genannten Maßnahmen, da bei den untersuchten Infektionserkrankungen (Pneumonie, Bakteriämie, Harnwegsinfektion, Sepsis – auch bei Neutropenie) kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit im Vergleich mit Patienten ohne Therapieanpassung beobachtet wurde. Allerdings wurde die Qualität der eingeschlossenen Studien als gering eingeschätzt [187].

Paul et al. [193] beschrieben in einer weiteren Metaanalyse eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit um fast 50% durch De-Eskalationsmaßnahmen (Beendigung einer Kombinationstherapie, Umstellung auf eine Schmalspektrumtherapie innerhalb von 96 Stunden) bei Blutstrominfektionen und Ventilator-assoziierte Pneumonie. Die auf Alter und Organfunktion adjustierte Analyse konnte dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigen. De-Eskalationsmaßnahmen wirken sich zumindest nicht nachteilig auf die Sterblichkeit und den Krankheitsverlauf aus, können also mit Sicherheit für den Patienten angewandt werden.

Eine Kombinationstherapie bewährte sich z.B. nicht bei der beatmungsassoziierten Pneumonie, sondern erscheint gegenüber einer Monotherapie nicht wirksamer und auch im Hinblick auf Superinfektionen oder Resistenzentwicklung nicht überlegen [156, 194-197]. In einer Metaanalyse mit acht randomisierten, kontrollierten Studien zu Patienten mit unterschiedlichen Infektionen konnte

kein Vorteil der Kombinationstherapie Betalaktamantibiotikum mit Aminoglykosid bezüglich Resistenzentwicklung gefunden werden. Es traten unter Monotherapie seltener Superinfektionen (ca. 40%) auf als unter der Kombinationstherapie [198]. Darüber hinaus muss bei der Kombination mit Aminoglykosiden mit mehr Nephro-/Ototoxizität gerechnet werden [199-201]. Es wird daher empfohlen, in Abhängigkeit von der Infektionsdiagnose und nach Erhalt mikrobiologischer Kulturergebnisse auf eine gezielte Monotherapie umzustellen [202]. Auch in der Behandlung von Pseudomonasinfektionen zeigte sich in einer aktuellen Metaanalyse keine Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Ausnahme der kalkulierten Therapie im Rahmen eines septischen Schocks [203].

Beobachtungsstudien auf Normal- und Intensivstationen zeigen, dass 20-60% der Antibiotika-Therapien allein auf der Basis mikrobiologischer Befunde vereinfacht und angepasst werden könnten [191, 204-206]. Kombinationstherapien wurden von geschulten Apothekern und Infektiologen in mehr als 50% der Fälle als unnötig bewertet, oft waren hier Reduktion der Liegedauer und hohe Einsparungen messbare Erfolge [207-209]. In einer Untersuchung wurde bei computerbasiert identifizierten, vom Apotheker und Infektiologen als inadäquat eingestufte Kombinationstherapien in 98% die Empfehlung zur De-Eskalation umgesetzt, was erhebliche Nettoeinsparungen zur Folge hatte [210].

Die Effekte von De-Eskalationsmaßnahmen (Therapieanpassung basierend auf Kulturergebnissen) auf die Sterblichkeit der Patienten wurde in einer aktuellen Metaanalyse von 25 Studien als signifikant geringer dargestellt (relative Risikoreduktion für Sterblichkeit war 56% über alle Studien) [18]. Ein ähnlicher Effekt konnte in mindestens einer multizentrisch durchgeführten klinischen Studie an intensivmedizinisch betreuten Patienten gezeigt werden: Patienten mit Verdacht auf beatmungsassoziierte Pneumonie, die auf 31 französischen Intensivstationen in Betreuung waren, wurden nach Erhalt mikrobiologischer Kulturbefunde aus Bronchiallavage oder aus endotrachealer Absaugung in Abhängigkeit von Erreger und Antibiotogramm gezielt weiterbehandelt. Dabei wiesen Patienten, welche nach Kulturbefund aus der Bronchiallavage behandelt wurden, im Vergleich mehr antibiotikafreie Tage (5 versus ca. 2 Tage), eine um fast 10% signifikant niedrigere Sterblichkeit an Tag 14 sowie weniger häufig Multiorganversagen an Tag 3 und 7 auf [157, 211]. Dies führten die Autoren darauf zurück, dass mittels invasiver Bronchoskopie eine Unterscheidung zwischen tiefer Atemwegsinfektion und Besiedlung besser möglich war und die antibiotische Therapie bei kulturnegativer Bronchiallavage früher abgesetzt werden konnte. Eine um zwei Tage kürzere Therapiedauer bei Pneumoniepatienten – bezüglich Therapiestopp wurden klinische Kriterien zugrunde gelegt – ließ sich auch in einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie auf einer medizinischen Intensivstation in Nordamerika erzielen, ohne dass dies einen unerwünschten Einfluss auf die Sterblichkeit hatte. Eine Vielzahl anderer Untersuchungen bestätigten diese Beobachtungen,

und es zeigt sich, dass eine Therapieanpassung wie oben erwähnt in der Regel nach 48-72 Stunden möglich ist [187, 212-216].

Eine Allergietestung während des stationären Aufenthaltes bei Patienten mit bekannter Antibiotika-Allergie ist eine sinnvolle Methode, um unnötigen Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika bei vermeintlicher Penicillin-Allergie zu verhindern. Die meisten Studien zu Antibiotika-Allergie beziehen sich auf β -Laktam-Allergien [217]. Die Diagnose "Antibiotika-Allergie" ohne wirklichen Nachweis einer IgE-vermittelten Reaktion hat für den Patienten negative Auswirkungen in Form von suboptimaler Antibiotika-Auswahl, höherer Therapiekosten, längerer Krankenhausaufenthalte, höhere Wiederaufnahmeraten und höherer Selektion an multiresistenten Erregern [218]. Nicht selten wird dadurch eine De-Eskalation verhindert.

Ein Hauttest zur Prüfung einer IgE-vermittelten Reaktion lässt sich auch im stationären Setting leicht durchführen [217] und sollte daher empfohlen werden [219]. Im Rahmen der perioperativen Antibiotikaphylaxe kann durch einen strukturierten Allergie-Anamnesebogen das Vorliegen einer wirklichen β -Laktam-Allergie weitestgehend erfasst und somit die Verwendung von alternativen Substanzen mit höherer Toxizität deutlich gesenkt werden [220].

3.2 Therapiedauer

Therapiedauer	Empfehlungsgrad
Das ABS-Team soll in lokalen Leitlinien die empfohlene Therapiedauer definieren und in ABS-Visiten darauf hinweisen, um eine unnötig lange Behandlungsdauer zu vermeiden.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i>
Biomarker	Empfehlungsgrad
Der Biomarker Procalcitonin sollte zur Steuerung der Therapiedauer bei ausgewählten Infektionserkrankungen unterstützend eingesetzt werden.	B
Evidenzgrad: II	Konsens <i>Abstimmung 79%</i>

Ein häufiges Problem bei der Behandlung mit Antiinfektiva ist die zu lange Behandlungsdauer. In großen Studien in den USA und in europäischen Ländern konnte wiederholt eine zu lange Behandlungsdauer bei der perioperativen Prophylaxe demonstriert werden; 50% oder mehr der perioperativen Prophylaxe werden über mehr als 24 Stunden postoperativ weitergeführt [221, 222]. Die Folgen sind unnötig vermehrter Selektionsdruck und entsprechende Risiken für Resistenzentwicklung [223-227].

Deutschsprachige Empfehlungen mit aus S3-Leitliniencharakter, z.B. zur ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonie oder zur unkomplizierten ambulant erworbenen Harnwegsinfektion, sprechen dezidierte, evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapiedauer aus (www.awmf.org). Die den Empfehlungen zugrundeliegenden Studien zur Pneumonie zeigen überzeugend, dass die Therapiedauer im Mittel verkürzt werden kann, ohne einen negativen Einfluss auf die klinische Heilung und Sterblichkeit zu haben [228, 229]. Diese Beobachtung konnte sowohl bei Patienten mit ambulant erworbener wie auch HAP/VAP gemacht werden und schloss auch Patienten mit Behandlung auf der Intensivstation mit ein. In einer neuen Arbeit zur Therapiedauer bei HAP/VAP konnte bestätigt werden, dass eine kürzere Therapiedauer von 7-8 Tagen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Mortalität, Krankenhausaufenthaltsdauer, Beatmungsdauer und klinischer Heilung zeigte. Auch bei schwierig zu behandelnden Infektionen durch nichtfermentierende gramnegative Bakterien zeigte sich bei der Metaanalyse zwar eine erhöhte Rezidivrate, aber kein klinischer Nachteil der verkürzten Therapiedauer. Zusätzlich konnte in einer der untersuchten Studien eine verringerte Rate an Rückfällen durch multiresistente Bakterien nach sehr kurzer Antibiotikatherapie (3 Tage) für vermutete HAP gezeigt werden. Die Rezidivrate durch MRE war signifikant geringer. Lediglich in der Subgruppe der Pat. mit *Pseudomonas aeruginosa* kam es bei kürzerer Therapiedauer zu einer erhöhten Sterblichkeit [230]. Die Ergebnisse und weitere Resultate ähnlicher Studien haben maßgeblich die Beurteilung und Schlussfolgerungen von aktuellen Metaanalysen beeinflusst.

Eine ähnliche gute Studienlage liegt auch für Harnwegsinfektionen sowie bakteriämisch verlaufenden Infektionen bei z.B. intraabdominelle Infektionen mit Fokussanierung bzw. Drainage, Pyelonephritis, Pneumonie oder bei Neonaten, die nicht durch *S. aureus* bedingt waren, vor [228, 229]. Auch in diesen Indikationen zeigte sich bei kürzerer Therapiedauer (5-7 Tage) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Überleben, klinischer oder mikrobiologischer Heilungsraten. Lediglich bei *S. aureus*-Bakteriämien in der Neonatologie gab es einen signifikanten Unterschied zu Gunsten der längeren Therapiedauer.

Bei der Umsetzung von ABS-Programmen soll somit ein Hinweis auf die fallbezogene sinnvolle Behandlungsdauer, im Regelfall im Fall der ambulant erworbenen Pneumonie beispielsweise der Hinweis „nicht länger als 5-7 Tage“ bzw. 7-8 Tage bei HAP/VAP verwendet werden, um die Anwender zu einer individuellen klinischen Neubewertung zu dieser Zeit bezüglich der weiteren Therapiedauer

zu bewegen. Dies kann auch im Rahmen von Antiinfektivavisiten in diesem Sinn aufgegriffen werden [231].

Unterstützend für die Steuerung der Therapiedauer kann auch der Einsatz von Biomarkern sein. Vor allem zu Procalcitonin gibt es entsprechende Studien speziell bei der Behandlung von Atemwegsinfektionen, bei denen die Behandlungsdauer im Kontrollarm allerdings teilweise nicht mehr heutigen Standards entspricht. Systematische Übersichten und Metaanalysen zu Procalcitonin liegen für verschiedene Erkrankungen (Sepsis, Atemwegsinfektionen, Verbrennungen) vor [231-233].

Die beste Evidenz ist für Studien zu Atemwegsinfektionen verfügbar, in denen eine Reduktion der Sterblichkeit und der durchschnittlichen Behandlungsdauer sowie Behandlungsdichte mit Antiinfektiva durch Einsatz von Procalcitonin möglich war [231]. Hierbei zeigte sich keine Interaktion bzgl. der Art der Atemwegserkrankung oder des Behandlungsszenarios. Für Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock wurde in der aktuellsten Meta-Analyse eine Verkürzung der antiinfektiven Therapie gezeigt, wobei die Reduktion der Sterblichkeit nicht signifikant war [232]. Bei Patienten mit Sepsis infolge einer Verbrennung ist Procalcitonin prädiktiv für das Auftreten einer Sepsis [233].

Eine Vielzahl von Studien hat versucht, die Adhärenz an Leitlinien zur perioperativen Prophylaxe – insbesondere zur Dauer – zu verbessern, ein systematisches Review zu den effektivsten Maßnahmen konnte nicht identifiziert werden. Aufgrund der sehr häufigen Abweichungen von etablierten Leitlinien, die zu einer verlängerten Prophylaxegabe führen [221, 222], lässt sich die häufige Notwendigkeit von ABS-Maßnahmen zur Unterstützung einer leitliniengerechten perioperativen Prophylaxe ableiten.

3.3 Oralisierung

Orale Bioverfügbarkeit	Empfehlungsgrad
Bei ausreichend oral bioverfügbaren Substanzen und unter Berücksichtigung der klinischen Situation des Patienten soll von einer parenteralen auf eine perorale Antibiotikagabe umgestellt werden.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i>

Oralisierungsprogramme	Empfehlungsgrad
Die Umsetzung von Oralisierungsprogrammen sollte durch konsentrierte klinische Kriterien in den lokalen Leitlinien unterstützt werden.	B
Evidenzgrad: entspricht dem Alles-oder-Nichts-Prinzip	Konsens <i>Abstimmung 94%</i>

Antinfektiva werden bei kritisch kranken Infektionspatienten initial parenteral verabreicht. Nach klinischer Stabilisierung können Substanzen mit guter Bioverfügbarkeit (s. [Tabelle 8](#) im Anhang) auch oral verabreicht werden, sofern keine sonstigen Kontraindikationen (wie z.B. gastrointestinale Resorptionsstörungen oder Schluckstörungen) bestehen. Bei Patienten mit weniger schweren Erkrankungen gilt dies oft auch für die initiale Gabe. Die Oralisierung weist einige Vorteile auf: Die Mobilität ist besser, eine Entlassung ist oft früher möglich, das Risiko für infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse ist naturgemäß kleiner und der Aufwand für das Pflegepersonal ist in der Regel geringer. Die Umstellung auf orale Therapie ist für bestimmte Indikationen gut untersucht, und eine entsprechende Empfehlung findet sich in vielen Leitlinien wieder, z.B. auch in der deutschen Leitlinie für die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie [234]. In mindestens einer Metaanalyse wurde die Sicherheit einer Umstellung auf orale Antibiotikabehandlung untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die parenterale Therapiedauer und die Liegedauer jeweils um ca. 2-3 Tage reduzieren lassen, ohne die Sterblichkeit zu erhöhen [235, 236]. In einer prospektiven quasi-experimentellen Beobachtungsstudie mit rund 200 Pneumoniepatienten konnten fast 70% aller Patienten bis Tag 3 und weitere 20% zwischen Tag 4 und 7 auf eine orale Therapie umgestellt werden [237]. In einer qualitativ sehr guten der systematischen Übersicht wurden ähnliche Erfahrungen aus einer Reihe anderer Beobachtungsstudien zusammengefasst und beschrieben [237]. Die Sicherheit wurde mit dem Studienendpunkt stationäre Wiederaufnahmepflicht [236] und unerwünschte Arzneimittelwirkungen [238] gezeigt.

Mit Ausnahme von z.B. Endokarditis und Meningitis kann eine zeitnahe Oralisierung auch bei der Pyelonephritis, bei Haut-/Weichteilinfektionen, der febrilen Neutropenie oder der kindlichen Osteomyelitis/eitrigen Arthritis sinnvoll sein [239-242]. Für die Behandlung der kindlichen Pyelonephritis ist nach systematischen Reviews in guten, überwiegend in Europa durchgeführten klinischen Studien gezeigt worden, dass bereits nach drei Tagen parenteraler Antibiotikatherapie eine Oralisierung für weitere 7-11 Tage ohne vermehrtes Auftreten von Nierenschäden und anderen Komplikationen möglich ist [240, 243]. Andere Studien zum Thema haben erhebliche Einsparungen durch frühe Oralisierung dokumentiert [237]. Als nachhaltige Unterstützung für eine frühe Oralisierung haben sich

in prospektiven Beobachtungsstudien vor allem Checklisten, Behandlungspfade unter Festlegung klinischer Kriterien zur Oralisierung sowie die Mitarbeit von Krankenhausapothekern bei der Implementierung darstellen lassen [237].

3.4 Dosisoptimierung

Dosisoptimierung		Empfehlungsgrad
ABS-Programme sollen PK/PD-basierte Dosierungsoptimierungsstrategien einschließen, um Therapieversagen sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden.		A
Evidenzgrad: I		Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i>
Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM)		Empfehlungsgrad
Für ausgewählte Substanzen oder in besonderen klinischen Situationen sollte ein TDM durchgeführt werden.		B
Evidenzgrad: II		Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i>

Im Rahmen der Evaluation von ABS-Programmen zeigt sich, dass die adäquate Dosierung von Antiinfektiva einen hohen Stellenwert besitzt. Strategien zur Dosisoptimierung sind daher in vielen ABS-Leitlinien [3, 15, 156] empfohlen. Lokal konsentrierte Leitlinien sollen Empfehlungen zu Dosierungen und Durchführung von TDM enthalten.

Das wichtigste Ziel einer Dosisoptimierung von Antiinfektiva ist die Sicherstellung der bestmöglichen Wirkung bei gleichzeitiger Minimierung unerwünschter Arzneimittelereignisse. Allerdings erfordert die Dosierung von Antiinfektiva im Gegensatz zu vielen anderen Arzneimitteln routinemäßig die individuelle Überprüfung mit ggfs. Anpassung der Dosis, des Dosierungsintervalls sowie von Art und Dauer der Applikation. Hierbei sind Alter, Gewicht, Geschlecht, Leber- und Nierenfunktion, Grund- und Begleiterkrankungen und die Komedikation zu berücksichtigen. Die Dosierung wird zudem wesentlich mitbestimmt von der Erregerempfindlichkeit sowie dem Ort und der Schwere der Infektion [244]. Vor allem bei Antiinfektiva mit niedrigerer Resistenzbarriere können zu geringe Dosierungen eine Resistenzentwicklung fördern [245], weshalb Strategien zur Vermeidung von inadäquaten Dosierungen in ABS-Programmen sinnvoll sind [246]. Dosisoptimierungsprogramme zu

unterschiedlichen Antiinfektiva wurden von Apothekern und Infektiologen in älteren Studien mit ähnlich guten Ergebnissen in Bezug auf Optimierung der Dosierung, Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Kosten durchgeführt [15].

Von Bedeutung für die optimale Dosierung von Antiinfektiva sind deren pharmakokinetische (PK) und pharmakodynamische (PD) Eigenschaften, insbesondere deren konzentrations- und zeitabhängige Wirkung. Zu den wichtigsten Beispielen gehören hier bei ausreichend hoher Einzeldosis die Verlängerung des Dosierungsintervalls von Aminoglykosiden und die prolongierte Infusion von Betalaktamen insbesondere bei kritisch kranken Patienten oder Patienten mit multiresistenten Erregern [247]. Therapeutisches Drug-Monitoring unterstützt dabei die individuelle Dosisfindung unter Berücksichtigung von PK/PD-Prinzipien [248-250].

Zwei systematische Reviews zeigen Vorteile bezüglich Nephrotoxizität bei der einmal-täglichen Gabe von Aminoglykosiden bei Kindern [251] und bei der kontinuierlichen Infusion von Vancomycin bei intensivmedizinisch betreuten Patienten [252]. Ein begleitendes therapeutisches Drug Monitoring incl. Beratung des therapeutischen Teams durch Apotheker ist insbesondere bei Aminoglykosiden und Vancomycin in älteren Arbeiten aus Frankreich und den Niederlanden mit einer Senkung der Nephrotoxizität um 10%, einer Reduktion der Liegedauer um einige Tage und einer Kostenreduktion um 30% erfolgreich durchgeführt worden [15]. Die Notwendigkeit der Durchführung eines TDM für Glykopeptide und Aminoglykoside wurde von zwei neueren systematischen Reviews bestätigt. Der Anteil an Patienten mit Aminoglykosid-Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich war durch ein TDM bereits nach 2 Tagen Therapie signifikant höher (4-fach) als bei Patienten ohne TDM [253]. Patienten, deren Vancomycin-Dosierungen anhand von TDM-Ergebnissen festgelegt wurden, zeigten neben einer signifikant niedrigeren Vancomycin-assoziierte Nephrotoxizität auch eine signifikant höhere Heilungsrate (Symptomfreiheit, Erreger-Eradikation) bei Staphylokokkeninfektionen [254]. TDM mit begleitender Beratung reduziert nachweislich unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht nur bei der Behandlung mit Antibiotika, sondern auch mit Antimykotika [18]. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Wirkungen (Neurotoxizität) während der Behandlung mit Voriconazol waren im TDM-Studienarm im Vergleich zu Standarddosierungen um 13% signifikant verringert [255].

PK/PD-Analysen zeigen, dass bei Betalaktam-Antibiotika die Dauer der Konzentration oberhalb der MHK des Infektionserregers am Infektionsort für einen guten Behandlungserfolg relevant ist (zeitabhängige Wirkung). Eine besonders hohe Spitzenkonzentration wird für eine gute Wirkung nicht gebraucht. Betalaktame mit kurzer Halbwertszeit (<2 h) müssten demnach als verlängerte oder kontinuierliche Infusion verabreicht werden, entsprechende Haltbarkeit im Lösungsmittel bei Raumtemperatur vorausgesetzt [256, 257]. Die verlängerte Infusionszeit von Betalaktamen mit kurzer Halbwertszeit zeigte in zahlreichen älteren Studien und Metaanalysen keine klare Überlegenheit für

Sterblichkeit oder klinische Heilung, wenngleich in einzelnen Studien sehr gute Effekte beobachtet wurden. Dies wurde bereits 2013 in der ursprünglichen Version dieser Leitlinie diskutiert [15].

In einer aktuellen neuen Metaanalyse von 2018, die Daten aus 17 randomisierten Studien mit insgesamt 1.597 überwiegend intensivpflichtigen und kritisch kranken Patienten auswertete, zeigte sich insbesondere für mit Piperacillin/Tazobactam oder einem Carbapenem behandelte Patienten, eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit [258]. In einer neuen randomisierten Studie, in der Patienten mit Fieber in der Neutropenie Piperacillin-Tazobactam oder Ceftazidim entweder als Kurzinfusion oder verlängerte (vier Stunden) Infusion erhielten, war die prolongierte Infusion mit einer höheren Rate (74%) an Heilung (Entfieberung, sterile Blutkulturen, klinisches Ansprechen, keine Änderung der antibiotischen Therapie) assoziiert als die Kurzinfusion (55%). Die Überlegenheit war besonders ausgeprägt bei Patienten mit dokumentierter Infektion im Gegensatz zu Patienten mit Fieber unklarer Genese [259].

Ein TDM zur Dosisfindung kann in Abhängigkeit der klinischen Situation auch bei Betalaktam-Antibiotika hilfreich sein. In einigen neueren, darunter methodisch anspruchsvollen Untersuchungen bei Intensivpatienten konnte durch den Einsatz von TDM der Anteil von Behandlungen mit unterdosiertem Piperacillin oder Meropenem signifikant, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, reduziert werden [260-262]. Der Effekt eines TDM auf die Sterblichkeit ist widersprüchlich beschrieben [18] und insbesondere für Betalaktame nicht gezeigt. Dennoch ist eine prolongierte Betalaktam-Infusion von zwei- vier Stunden, unter der Voraussetzung der Gabe einer „loading dose“ sowie einer ausreichenden Stabilität der Substanz in Lösung, in der Regel auf einer Intensivstation problemlos und ohne Einschränkung der Therapiesicherheit möglich.

3.5 Mikrobiologische Diagnostik und Befundmitteilung

Mitteilung mikrobiologischer Befunde	Empfehlungsgrad
<p>Das mikrobiologische Labor soll eindeutige Vorgaben zur Präanalytik in schriftlicher Form zur Verfügung stellen. Abweichungen von diesen Vorgaben sollen eine entsprechende Befundkommentierung und Rückweisung von ungeeignetem Probenmaterial nach sich ziehen.</p>	<p style="text-align: center; font-size: 2em;">A</p>
<p>Evidenzgrad: I</p>	<p style="text-align: center;">Konsens <i>Abstimmung 79%</i></p>

Kommunikation		Empfehlungsgrad
Relevante mikrobiologische Befunde sollen dem behandelnden Arzt umgehend und nachvollziehbar kommuniziert werden.		A
Evidenzgrad: I		Konsens Abstimmung 89%
Kommunikation		Empfehlungsgrad
Das ABS-Team soll festlegen, welche Befunde zusätzlich an das Team kommuniziert werden.		A
Evidenzgrad: entspricht dem Alles-oder-Nichts-Prinzip		Konsens Abstimmung 95%
Selektive Antibiotogramme		Empfehlungsgrad
Antibiotogramme sollten bezüglich Substanzauswahl an den lokalen Leitlinien orientiert sein, in Abstimmung mit dem ABS-Team selektiv mitgeteilt und mit Kommentaren versehen werden.		B
Evidenzgrad: II		Starker Konsens Abstimmung 100%
Auffällige Resistenzentwicklung		Empfehlungsgrad
Das mikrobiologische Labor soll auffällige Resistenzentwicklungen umgehend dem ABS-Team und den für die Krankenhaushygiene zuständigen Ärzten kommunizieren.		A
Evidenzgrad: I		Starker Konsens Abstimmung 100%

Das mikrobiologische Labor nimmt mit der zeitnahen Identifikation klinisch relevanter Mikroorganismen, der Erstellung von Antibiotogrammen sowie der aktiven Befundübermittlung und -bewertung auch von Zwischenbefunden eine bedeutende Rolle bei der Verwirklichung von ABS-Programmzielen ein [59, 263]. Dabei soll die mikrobiologische Diagnostik sowie die Empfindlichkeitstestung nach aktuellen nationalen Qualitätsstandards (MiQ: Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnostik) [264, 265] und internationalen Qualitätsstandards [266, 267] erfolgen,

auf spezifische Anforderungen des Einsenders eingehen sowie dem Versorgungsauftrag des Krankenhauses gerecht werden.

Eine sinnvolle mikrobiologische Diagnostik setzt eine korrekte Präanalytik voraus. Diese umfasst die richtige Indikation, die optimale Probennahme unter Verwendung des richtigen Probennahmebestecks, die angemessene Lagerungstemperatur und einen zügigen Transport der Untersuchungsmaterialien in das Labor [267].

Diese Regelungen sind vom Labor in schriftlicher Form detailliert darzulegen, und ihre praktische Umsetzung ist regelmäßig zu schulen. In diesen Vorgaben sind zudem Rückweisekriterien für ungeeignetes Probenmaterial aufzuführen und zu erläutern (Beispiele hierfür sind z.B. die Untersuchung von nichteitrigem Sputum [267, 268], verlängerte Transportzeiten von ungekühltem Nativurin [267, 269], zu geringe Probenvolumina oder ungeeignete Proben wie Spitzen von Wunddrains, Blasenkatheter o.ä. Die Rückweisung von Proben muss – da es sich ja um einen Untersuchungsauftrag an das Labor handelt – dem Einsender entsprechend mitgeteilt werden.

Eine Automatisierung einschließlich Erstellung MHK-basierter Antibiotogramme und die Integration molekularbiologischer Methoden wie PCR, PNA-FISH oder MALDI-TOF in die Diagnostik können nachweislich zu einer Verkürzung der Zeit bis zum Erregernachweis und Befunderstellung führen [270, 271]. Mehrere prospektive, randomisierte klinische Studien, überwiegend zur Blutkulturdiagnostik bzw. Diagnostik bei Pneumonie haben gezeigt, dass ein schnellerer Erregernachweis früher zu einer gezielten Antibiotikatherapie führen kann und dadurch die empirische Therapiedauer, die Liegedauer, die Beatmungsdauer um einige Tage und die Sterblichkeit senken können [272-277]. Neuere prospektive Untersuchungen zur Anwendung von Schnelltests zu Legionella-Antigen, weniger eindeutig zu Pneumokokken-Antigen im Urin von Pneumoniepatienten haben gezeigt, dass damit häufiger eine gezielte antimikrobielle Therapie ermöglicht wird [278-280].

Die Fortschritte in der mikrobiologischen Diagnostik, insbesondere durch Entwicklung von molekulardiagnostischen Verfahren und der damit erreichbaren höheren Sensitivität des Erregernachweises, Beschleunigung der Diagnostik und der sich daraus ergebende Möglichkeit einer schnelleren Umstellung auf eine gezielte antiinfektive Therapie [52, 275, 281, 282] haben bei vielen Klinikern zu einer falschen Erwartungshaltung geführt. Es wird häufig nicht bedacht, dass die steigende Komplexität der diagnostischen Verfahren eben nicht automatisch zu einfacheren und klareren Befunden führt, sondern im Gegenteil das Risiko von Fehlinterpretationen aufgrund falsch-positiver bzw. klinisch nicht relevanter Befunde und diagnostischen Irrtümern mit der Folge einer inadäquaten Antibiotikagabe deutlich erhöht. Dieses Problem wurde in verschiedenen Studien am Beispiel von syndromischen Multiplex-Testpanels belegt [283, 284].

Um die unbestreitbaren Vorteile dieser Verfahren klinisch nutzbar zu machen, kommt dem klinischen Mikrobiologen eine immer größere Bedeutung zu [88, 285, 286]. Dies betrifft insbesondere die korrekte Auswahl bei der Probengewinnung, die Anwendung adäquater Testverfahren und die Ergebnisinterpretation vor dem Hintergrund der zunehmenden Sensitivität diagnostischer Verfahren und der damit einhergehenden Komplexität der Befunde. Eine optimale Präanalytik wird vor allem durch die Fortbildung der einsendenden Ärzte durch den klinischen Mikrobiologen unterstützt [59]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Anwendung schneller phänotypischer und molekularbiologischer Tests in der Blutkulturdiagnostik nur dann zu einer schnelleren gezielten Antibiotikatherapie und Senkung der Sepsissterblichkeit beitragen, wenn diese Befunde umgehend vom klinischen Mikrobiologen mit einem ABS-Experten kommuniziert und umgesetzt werden. [52, 270, 282, 287-292]. Eine zentrale Rolle kommt hier dem klinischen Mikrobiologen vor allem auch bei der kritischen Bewertung neuer Verfahren zu im Hinblick auf die Frage einer Verbesserung des klinischen Outcomes. Hier ist zu beachten, dass einige Verfahren zwar eine z.B. schnellere Identifikation von Erregern erlauben, jedoch keinen Ausschluss von Infektionen ermöglichen und somit auch keine Verminderung unnötiger Antibiotikagaben [284].

Die Leitliniengruppe empfiehlt die selektive Gestaltung des Antibigramms im Hinblick auf Auswahl und Anzahl von Substanzen in Abhängigkeit des Erregers, der Resistenz des Erregers, lokaler Resistenzsituation und bestehender Therapieleitlinien mit dem Ziel, eine leitliniengerechte Antibiotikatherapie zu unterstützen [12, 13, 293]. Hier ist eine enge Abstimmung innerhalb des ABS-Teams erforderlich. Trotz vielseitiger Empfehlung des Einsatzes selektiver Antibigramme ist die Umsetzung in Europa bisher nur begrenzt. Lediglich in 31% der europäischen Länder ist dieses Konzept vollständig implementiert, in 11% immerhin teilweise [294].

In einer prospektiven Zeitreihenanalyse konnte der Einfluss sowohl des Weglassens als auch des zusätzlichen Berichtens von Antibiotika im Antibigramm auf das Ordnungsverhalten gezeigt werden [295]. In einer randomisierten, kontrollierten Fall-Vignetten-Studie wurde bei 200 niedergelassenen Ärzten die Auswirkung eines selektiven Antibigramms untersucht. Es zeigte sich dabei eine signifikant höhere Adhärenz bei den Gruppen mit selektivem Antibigramm im Gegensatz zur Verwendung ungefilterter Antibigramme [296, 297]. Eine spezielle Form des selektiven Antibigramms stellt die kaskadierte Mitteilung von Antibiotika dar. Abhängig von der Resistenz des Erregers werden entsprechend weniger oder mehr Antibiotika angegeben. Auch dadurch lässt sich der unnötige Einsatz breitwirksamer Antibiotika beeinflussen [298].

Eine zusätzliche Befundkommentierung zu wichtigen Resistenzmechanismen, hinsichtlich Kontamination bzw. Kolonisation in Abhängigkeit des Erregers bzw. der Erregermenge oder mit Hinweisen auf diagnostische und therapeutische Leitlinien kann ABS-Maßnahmen unterstützen. Die

Auswirkung von Befundkommentierungen auf das Verordnungsverhalten ist bisher allerdings sehr wenig untersucht.

Bei neuartigen oder kritischen bakteriellen Resistenzen sollte das mikrobiologische Labor durch den Einsatz molekularbiologischer Methoden die Ursachen klären, aber auch durch Charakterisierung mittels moderner Typisierungsverfahren (z.B. Multi Locus Sequenz Typisierung), Next-generations-sequencing, Whole-genome-sequencing), insbesondere bei Ausbrüchen und besonders hier auch unter Zuhilfenahme von Referenzlaboratorien, epidemiologische Zusammenhänge analysieren. In Abhängigkeit der Untersuchungsergebnisse sind durch das ABS-Team entsprechende gezielte ABS-Maßnahmen bzw. durch die Krankenhaushygiene entsprechende Hygienemaßnahmen nach Absprache und im gegenseitigen Einvernehmen zu ergreifen.

4 Substanzwechsel bei MRE und *C. difficile*

Anwendungsbeschränkungen	Empfehlungsgrad
Anwendungsbeschränkungen sollen gezielt eingesetzt werden, um durch eine rasche Reduktion des Substanzeinsatzes zur Kontrolle nosokomialer Infektionen bzw. kritischer Resistenzentwicklungen beizutragen. Eine kontinuierliche Verbrauchs- und Resistenzsurveillance soll begleitend durchgeführt werden.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens Abstimmung 100%
<i>C. difficile</i>	Empfehlungsgrad
ABS-Maßnahmen zur Reduktion bestimmter Substanzen/-klassen sollen verwendet werden, um die Häufigkeit von <i>C. difficile</i> -Infektionen zu senken.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens Abstimmung 100%
Resistente gramnegative Bakterien, MRSA und VRE	Empfehlungsgrad
ABS-Maßnahmen zur Reduktion bestimmter Substanzen/-klassen sollten verwendet werden, um die Häufigkeit von Infektionen mit mehrfach resistenten gramnegativen Bakterien, insbesondere ESBL-Bildnern sowie MRSA und VRE zu senken.	B
Evidenzgrad: I-II	Starker Konsens Abstimmung 100%
Ausbruchsmanagement	Empfehlungsgrad
ABS-Maßnahmen sollen im Falle eines gehäuftten Auftretens multiresistenter Erreger oder von <i>C. difficile</i> Bestandteil eines Ausbruchsmanagements sein.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens Abstimmung 100%

„Cycling“	Empfehlungsgrad
„Cycling“-Programme im Sinne eines periodischen Wechsels von Substanzen/-klassen sind nicht geeignet, um kritische Resistenzentwicklungen zu vermeiden und sollen deshalb nicht zum Einsatz kommen.	A
Evidenzgrad: I	Starker Konsens <i>Abstimmung 100%</i>

Die Bedeutung von ABS-Maßnahmen für das Management von Patienten mit multiresistenten Erregern und *C. difficile* durch das ABS-Team ist vor allem für *C. difficile* nach mehreren systematischen Reviews und in entsprechenden Studien gut dokumentiert [7, 111, 112, 124, 299-302]. Insbesondere eine Vorbehandlung mit Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen stellt ein Risiko für die Entwicklung der *C. difficile*-Infektion (CDI) dar, letztendlich aber auch für die Zunahme ESBL-produzierender gramnegativer Erreger, MRSA und wahrscheinlich VRE [303, 304].

Substanzielle Verordnungsbeschränkungen besonders von Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen, aber auch von Makroliden und Clindamycin führten in Vorher-Nachher-Untersuchungen zu einer Reduktion der *C. difficile*-Erkrankungsinzidenz um etwa 50%, teilweise auch mehr. Häufig wurden dabei krankenhaushygienische Maßnahmen begleitend eingeführt oder vorgeschaltet. Diese scheinen aber selbst bei Ausbrüchen nicht immer ausreichend wirksam zu sein, wie an retrospektiv erhobenen Daten einer methodisch gut geplanten Zeitreihenanalyse gezeigt werden konnte. Erst die rund 6 Monate später eingeführten Verordnungsbeschränkungen von Cephalosporinen, Makroliden und Clindamycin konnten die *C. difficile*-Inzidenzdichten in dieser Untersuchung um 60% senken [305].

In einer mehrjährigen Untersuchung im Bereich Geriatrie war die *C. difficile*-Inzidenz sehr stark an die Verordnungsdichte von Cefotaxim assoziiert [306]. Neuere Studien mit Zeitreihenanalysen über 12-24 Monate bestätigen, dass der Ersatz von Cephalosporinen und Fluorchinolonen durch Penicilline zu einem Rückgang der *C. difficile*-Erkrankungsinzidenzen führen können. Die Verordnungsmengen an Cephalosporinen und Fluorchinolonen waren in diesen Untersuchungen dabei mit mehr als 22% bis über 50% deutlich rückläufig [307, 308].

Eine Langzeitanalyse aus Schottland über einen Zeitraum von 16 Jahren mit Reduktion der so genannten 4C-Antibiotika (Chinolone, Cephalosporine, Makrolide und Clindamycin) um rund 50% sowohl im Krankenhausbereich als auch im ambulanten Bereich zeigte eine Reduktion der *C. difficile*-

Häufigkeit um 68 % in Krankenhäusern und um 45% im ambulanten Setting – verglichen projizierten Werten [309].

In der Metaanalyse von Feazel et al (Daten von 16 Studien) ergab sich eine signifikante Reduktion der *C. difficile*-Inzidenz um 52%, insbesondere durch restriktive ABS-Maßnahmen in Bezug auf den Cephalosporin- und Fluorchinolone-Verbrauch. Die ABS-Interventionen waren in der Geriatrie besonders effektiv. Die Effektstärken einer Reduktion von Fluorchinolonen und Cephalosporinen auf die *C. difficile*-Inzidenz waren vergleichbar [300].

Die Beeinflussung der Häufigkeit von ESBL-positiven Erregern über Antibiotika-Verordnungsstrategien ist möglich. Einige methodisch unterschiedlich anspruchsvolle Studien zur Cephalosporin-Anwendungsbeschränkung zeigten rückläufige Infektions- bzw. Kolonisationsraten mit ESBL-produzierenden Erregern [310-314]. Hinsichtlich dauerhafter, nachhaltiger Resistenzminimierung sind die Effekte gezielter Anwendungsbeschränkungen hier jedoch weniger deutlich [315, 316], teilweise widersprüchlich [317-321]. Vor allem der ungeplante Mehrverbrauch alternativer Substanzen bei Restriktionen kann rasch nachteilige Wirkungen auf die Resistenzsituation haben [322-324].

Eine wichtige Beobachtung ist Studie von Molina et al. [21]. In dieser unkontrollierten Vorher-Nachher-Studie kam es durch Neuimplementierung eines (nahezu klassischen) ABS-Programmes an einem großen spanischen Universitätskrankenhaus innerhalb von 4 Jahren zu einer signifikanten Reduktion nosokomialer bakteriämischer Infektionen durch multiresistente Bakterien und Candidämien. Längerfristige Effekte können möglicherweise erzielt werden und sind in einigen der Studien aufgrund des Designs nicht erfassbar gewesen.

Die Metaanalyse von Baur et al. zeigte eine Reduktion der Inzidenz von Infektionen und Kolonisationen durch multiresistente gramnegative Bakterien von 51% (IQR=0,49; 95% CI=0,35-0,68; $p<0,0001$). Einige der Studien hatten allerdings methodische Schwächen [301]. Hinsichtlich VRE und MRSA waren die Effekte durch Anwendungsbeschränkungen von Drittgenerations-Cephalosporinen, Vancomycin und/oder Fluorchinolonen unterschiedlich stark [317, 320, 321, 325-327].

Die Metaanalyse von Baur et al. [301] zeigte eine MRSA-Reduktion von 37% (IQR=0,63; 95% CI=0,45-0,88; $p=0,0065$), aber keine Wirkung auf die VRE-Inzidenz. Die Langzeitanalyse aus Schottland [25] zeigte eine durch Antibiotikaverbrauchsreduktion bedingte MRSA-Reduktion um 54%, die stärker zu sein schien als alleinige Hygienemaßnahmen (20-21%), wobei die Effekte sich möglicherweise überlagern und nur schwer trennbar sind.

Es wurden hinsichtlich der VRE-Darmkolonisation kurzfristige Effekte (Reduktion von 47% auf 15%) bei Restriktion von Vancomycin und Cephalosporinen beobachtet [328]. Nach anderen Beobachtungen über einen längeren Zeitraum hinweg kam es letztlich doch zu einer VRE-Zunahme [329].

In einer älteren Studie bei hämatologischen Patienten kam es nach Umstellung des empirischen Regimes für febrile Neutropenie von Ceftazidim auf Piperacillin-Tazobactam zu einer VRE-Reduktion, die durch zusätzliche hygienische Maßnahmen zwar verstärkt wurde, nach Wiedereinführung von Ceftazidim trotz Weiterführung der Hygienemaßnahmen aber wieder komplett verloren ging [330]. Krankenhaushygienische Maßnahmen scheinen hier einen stärkeren Effekt zu haben, und ABS-Maßnahmen allein sind möglicherweise nicht ausreichend nachhaltig.

Weitere aktuelle Reviews haben die grundsätzliche Tendenz positiver Effekte von ABS-Interventionen auf die Reduktion von CDI und multiresistente gramnegative Bakterien bestätigt. Die Qualität quantitativer Metaanalysen wird jedoch aufgrund einer großen Heterogenität der eingeschlossenen Studien nicht erreicht [299, 331-334].

Bei gehäuftem Auftreten mehrfach resistenter Erreger und Ausbrüchen sollten umgehend Empfehlungen zu Diagnostik, Befundung, Behandlung sowie krankenhaushygienischem Management abgestimmt und lokal bekannt gemacht werden. Hier besteht in der Regel eine große Unsicherheit bezüglich optimaler Therapie [335]. Unter Umständen müssen unkonventionelle Substanzen oder konventionelle Substanzen in unüblicher Dosis und Kombination verwendet werden. Es ist in dieser Situation unerlässlich, dass das ABS-Team in Abstimmung mit dem mikrobiologischen Labor Empfehlungen erarbeitet, um unter den gegebenen Umständen optimale Behandlungsergebnisse zu ermöglichen und nicht die weitere Verbreitung von multiresistenten Erregern durch inadäquaten Antibiotika-Einsatz zu fördern. ABS sollte integraler Bestandteil eines Ausbruchsmanagements sein.

Sogenanntes „Cycling“ – zeitweises Herausnehmen einer Antibiotikaklasse (z.B. Cephalosporine, Fluorchinolone, Penicilline, Carbapeneme) oder spezifischen Substanz aus der (empirischen) Therapie (auf einer Station oder Abteilung), um sie nach einem bestimmten Zeitraum wieder einzusetzen – wurde als Versuch studiert, einen einseitigen Selektionsdruck zu vermeiden und so die Resistenzentwicklung gegenüber einer ansonsten häufiger und dominanter verabreichten Substanz/Substanzklasse zu verhindern. Eine Empfehlung aus internationalen ABS-Leitlinien dazu gibt es nicht. Die ersten publizierten Erfahrungen mit Cycling-Strategien sind mehrere Jahrzehnte alt und waren hinsichtlich Resistenzminimierung nicht konsistent erfolgreich [156, 336, 337]. Neuere Studien zum Cycling von Breitspektrum-Betalactamen zeigten sich methodisch sowie vom Ergebnis wenig verbessert [338-344]. Problematisch bleibt in vielen Fällen die Umsetzung der Studienprotokolle. 10-50% der Patienten haben „off-cycle“-Substanzen, d.h. eine nicht protokollgerechte Antibiotika-Behandlung erhalten [156]. Gründe dafür sind Allergien, Toxizität, Therapieanpassung an Kulturbefunde, etc. Eine aktuelle europäische Studie auf acht Intensivstationen zeigte sich bzgl. Protokolladhärenz des Substanzwechsels in der empirischen antibiotischen Therapie stark verbessert. Ein 6-wöchiger systematischer Substanzwechsel zwischen 3./4. Generations-Cephalosporinen,

Piperacillin-Tazobactam und Carbapenemen zeigte gegenüber der Mixing-Strategie über jeweils 2x9 Monate keinerlei Unterschiede in Bezug auf die Besiedelung der Patienten mit multiresistenten gramnegativen Erregern [345]. Unklar bleibt auch die Dauer der Cycling-Periode, denn je kürzer die Cycling-Periode gewählt wird, umso eher entspricht dies einem heterogenen bzw. diversen Einsatz der Substanzen/Substanzklassen. Es gibt Hinweise, dass eine gewisse Diversität in den Substanzen/Substanzklassen günstiger, als die zeitweilige Dominanz einer Substanz/ Substanzklasse beim Cycling ist. Im Rahmen einer prospektiven spanischen Interventionsstudie zur beatmungsassoziierten Pneumonie auf einer interdisziplinären Intensivstation konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Cycling im Vergleich zu zwei Strategien mit „heterogener“ Verordnung von Cephalosporinen, Penicillinen, Carbapenemen und Fluorchinolonen einen signifikanten Anstieg beim Nachweis resistenter nosokomialer Pneumonieerreger nach sich zog [346]. Es sollte daher auf bezüglich Substanzklassen eher ausgewogene, dennoch leitliniengerechte Empfehlungen geachtet werden und vor allem eine Dominanz von Cephalosporinen und Fluorchinolonen vermieden werden.

III Literatur

1. **Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans** [<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/proposals-eu-guidelines-prudent-use-antimicrobials-humans>]
2. **Guidelines for Antimicrobial Stewardship in Hospitals in Ireland** [<https://www.hpsc.ie/a-z/microbiologyantimicrobialresistance/infectioncontrolandhai/guidelines/File,4116,en.pdf>]
3. **Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use** [<https://www.nice.org.uk/guidance/ng15>]
4. **EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health** [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_guidelines_prudent_use_en.pdf]
5. **SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship** [[https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FAF701FBF4FCBDD6C12580EC0037D292/\\$FILE/20161228%20SWAB%20Guidelines%20for%20Antimicrobial%20Stewardship%20definitief.pdf](https://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/FAF701FBF4FCBDD6C12580EC0037D292/$FILE/20161228%20SWAB%20Guidelines%20for%20Antimicrobial%20Stewardship%20definitief.pdf)]
6. **EU Action on Antimicrobial Resistance** [https://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en]
7. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M: **Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(4):CD003543.
8. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S: **Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, 2:CD003543.
9. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E: **Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2016, **60**(8):4840-4852.
10. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C: **Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review.** *Antimicrob Resist Infect Control* 2019, **8**:35.
11. Först G, Kern W, Weber N, Querbach C, Kleideiter J, Hagel S, Ambrosch A, Löbermann M, Schröder P, Borde JP *et al*: **Analysis of selected Quality Indicators for appropriate antibiotic use in hospitals (ID 3241).** In: *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Amsterdam; 2019.
12. MacDougall C, Polk RE: **Antimicrobial stewardship programs in health care systems.** *Clinical Microbiology Reviews* 2005, **18**(4):638-656.
13. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO *et al*: **Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America.** *Clinical Infectious Diseases* 2016, **62**(10):e51-e77.
14. **Antimicrobial Stewardship in Australian Health Care 2018** [<https://www.safetyandquality.gov.au/wp-content/uploads/2018/05/AMSAH-Book-WEB-COMplete.pdf>]
15. de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, Fellhauer M, Geiss HK, Janata O, Krause R *et al*: **Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases.** *Infection* 2016, **44**(3):395-439.
16. Monnier AA, Schouten J, Le Marechal M, Tebano G, Pulcini C, Stanic Benic M, Vlahovic-Palcevski V, Milanic R, Adriaenssens N, Versporten A *et al*: **Quality indicators for responsible antibiotic use in the inpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure.** *J Antimicrob Chemother* 2018, **73**(suppl_6):vi30-vi39.

17. Benic MS, Milanic R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, Zanichelli V, Le Marechal M, Huttner B, Tebano G *et al*: **Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2018, **73**:50-58.
18. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JW, Overdiek HW, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CM, Wolfs TF *et al*: **Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet Infectious Diseases* 2016, **16**(7):847-856.
19. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Dobeles S, Tacconelli E: **Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet Infectious Diseases* 2017, **17**(9):990-1001.
20. Stenehjem E, Hersh AL, Buckel WR, Jones P, Sheng X, Evans RS, Burke JP, Lopansri BK, Srivastava R, Greene T *et al*: **Impact of Implementing Antibiotic Stewardship Programs in 15 Small Hospitals: A Cluster-Randomized Intervention.** *Clin Infect Dis* 2018, **67**(4):525-532.
21. Molina J, Penalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Perez-Moreno MA, Ferrandiz C, Aldabo T, Aguilar M, Olbrich P *et al*: **Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis.** *Clin Infect Dis* 2017, **65**(12):1992-1999.
22. Adhikari S, Piza M, Taylor P, Deshpande K, Lam D, Konecny P: **Sustained multimodal antimicrobial stewardship in an Australian tertiary intensive care unit from 2008-2015: an interrupted time-series analysis.** *International Journal of Antimicrobial Agents* 2018, **51**(4):620-628.
23. Campbell TJ, Decloe M, Gill S, Ho G, McCreedy J, Powis J: **Every antibiotic, every day: Maximizing the impact of prospective audit and feedback on total antibiotic use.** *PLoS ONE* 2017, **12**(5):e0178434.
24. Brink AJ, Messina AP, Feldman C, Richards GA, Becker PJ, Goff DA, Bauer KA, Nathwani D, van den Bergh D: **Antimicrobial stewardship across 47 South African hospitals: an implementation study.** *The Lancet Infectious Diseases* 2016, **16**(9):1017-1025.
25. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Dare CR, Wares KD, Gould IM: **Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study.** [Erratum appears in *Lancet Infect Dis*. 2016 Jan;16(1):16; PMID: 26738821]. *The Lancet Infectious Diseases* 2015, **15**(12):1438-1449.
26. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Wares KD, Sinclair C, Gould IM: **Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis.** *The Lancet Infectious Diseases* 2017, **17**(2):194-206.
27. Wazana A: **Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift?** *Jama* 2000, **283**(3):373-380.
28. Fickweiler F, Fickweiler W, Urbach E: **Interactions between physicians and the pharmaceutical industry generally and sales representatives specifically and their association with physicians' attitudes and prescribing habits: a systematic review.** *Bmj Open* 2017, **7**(9).
29. Brax H, Fadlallah R, Al-Khaled L, Kahale LA, Nas H, El-Jardali F, Aki EA: **Association between physicians' interaction with pharmaceutical companies and their clinical practices: A systematic review and meta-analysis.** *Plos One* 2017, **12**(4).
30. Saavedra K, O'Connor B, Fugh-Berman A: **Pharmacist-industry relationships.** *International Journal of Pharmacy Practice* 2017, **25**(6):401-410.
31. Austad KE, Avorn J, Franklin JM, Campbell EG, Kesselheim AS: **Association of Marketing Interactions With Medical Trainees' Knowledge About Evidence-Based Prescribing Results From a National Survey.** *Jama Internal Medicine* 2014, **174**(8):1283-1289.

32. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys JP: **Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia.** *Clinical Infectious Diseases* 1999, **29**(1):60-66.
33. Vogel M, Schmitz RPH, Hagel S, Pletz MW, Gagelmann N, Scherag A, Schlattmann P, Brunkhorst FM: **Infectious disease consultation for Staphylococcus aureus bacteremia - A systematic review and meta-analysis.** *J Infect* 2016, **72**(1):19-28.
34. Paulsen J, Solligard E, Damas JK, DeWan A, Asvold BO, Bracken MB: **The Impact of Infectious Disease Specialist Consultation for Staphylococcus aureus Bloodstream Infections: A Systematic Review.** *Open Forum Infectious Diseases* 2016, **3**(2).
35. Viale P, Tedeschi S, Scudeller L, Attard L, Badia L, Bartoletti M, Cascavilla A, Cristini F, Dentale N, Fasulo G *et al*: **Infectious Diseases Team for the Early Management of Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department.** *Clinical Infectious Diseases* 2017, **65**(8):1253-1259.
36. Lee RA, Zurko J, Camins BC, Griffin RL, Rodriguez JM, McCarty TP, Magadia J, Pappas PG: **Impact of Infectious Disease Consultation on Clinical Management and Mortality in Patients with Candidemia.** *Clin Infect Dis* 2018.
37. Furuichi M, Furuichi M, Horikoshi Y, Miyairi I: **Infectious Diseases Consultation Improves Treatment and Decreases Mortality by Enterococcal Bacteremia in Children.** *Pediatric Infectious Disease Journal* 2018, **37**(9):856-860.
38. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, Fukuoka K, Okazaki K, Ito K, Shoji T: **Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality.** *Int J Infect Dis* 2017, **64**:69-73.
39. Spec A, Olsen MA, Raval K, Powderly WG: **Impact of Infectious Diseases Consultation on Mortality of Cryptococcal Infection in Patients Without HIV.** *Clinical Infectious Diseases* 2017, **64**(5):558-564.
40. Tedeschi S, Trapani F, Giannella M, Cristini F, Tumietto F, Bartoletti M, Liverani A, Pignanelli S, Toni L, Pederzini R *et al*: **An Antimicrobial Stewardship Program Based on Systematic Infectious Disease Consultation in a Rehabilitation Facility.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2017, **38**(1):76-82.
41. Burnham JP, Olsen MA, Stwalley D, Kwon JH, Babcock HM, Kollef MH: **Infectious Diseases Consultation Reduces 30-Day and 1-Year All-Cause Mortality for Multidrug-Resistant Organism Infections.** *Open Forum Infectious Diseases* 2018, **5**(3).
42. Buehrle K, Pisano J, Han Z, Pettit NN: **Guideline compliance and clinical outcomes among patients with Staphylococcus aureus bacteremia with infectious diseases consultation in addition to antimicrobial stewardship-directed review.** *American Journal of Infection Control* 2016.
43. Tang GM, Huang L, Zong ZY: **Impact of Infectious Disease Consultation on Clinical Management and Outcome of Patients with Bloodstream Infection: a Retrospective Cohort Study.** *Sci* 2017, **7**.
44. Dranitsaris G, Spizzirri D, Pitre M, McGeer A: **A randomized trial to measure the optimal role of the pharmacist in promoting evidence-based antibiotic use in acute care hospitals.** *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2001, **17**(2):171-180.
45. Bailey TC, Ritchie DJ, McMullin ST, Kahn M, Reichley RM, Casabar E, Shannon W, Dunagan WC: **A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions.** *Pharmacotherapy* 1997, **17**(2):277-281.
46. Dunn K, O'Reilly A, Silke B, Rogers T, Bergin C: **Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: A controlled before-and-after study.** *International Journal of Clinical Pharmacy* 2011, **33**(2):208-214.
47. Walker SE: **Physicians' acceptance of a preformatted pharmacy intervention chart note in a community hospital antibiotic step-down program.** *Journal of Pharmacy Technology* 1998, **14**(4):141-145.

48. Waters CD: **Pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in an institution without infectious diseases physician support.** *Am J Health-Syst Pharm* 2015, **72**(6):466-468.
49. Magedanz L, Silliprandi EM, dos Santos RP: **Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study.** *International Journal of Clinical Pharmacy* 2012, **34**(2):290-294.
50. Hirano R, Sakamoto Y, Kitazawa J, Yamamoto S, Tachibana N: **Pharmacist-managed dose adjustment feedback using therapeutic drug monitoring of vancomycin was useful for patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a single institution experience.** *Infect* 2016, **9**:243-252.
51. Brink AJ, Messina AP, Feldman C, Richards GA, van den Bergh D: **From guidelines to practice: A pharmacist-driven prospective audit and feedback improvement model for peri-operative antibiotic prophylaxis in 34 South African hospitals.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017, **72**(4):1227-1234.
52. Buehler SS, Madison B, Snyder SR, Derzon JH, Cornish NE, Saubolle MA, Weissfeld AS, Weinstein MP, Liebow EB, Wolk DM: **Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis.** *Clinical Microbiology Reviews* 2016, **29**(1):59-103.
53. MacVane SH, Nolte FS: **Benefits of adding a rapid PCR-based blood culture identification panel to an established antimicrobial stewardship program.** *Journal of Clinical Microbiology* 2016, **54**(10):2455-2463.
54. Jeon YD, Seong H, Kim D, Ahn MY, Jung IY, Jeong SJ, Choi JY, Song YG, Yong D, Lee K *et al*: **Impact of matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometric evaluation on the clinical outcomes of patients with bacteremia and fungemia in clinical settings lacking an antimicrobial stewardship program: a pre-post quasi experimental study.** *Bmc Infectious Diseases* 2018, **18**.
55. Beganovic M, Costello M, Wieczorkiewicz SM: **Effect of matrix-assisted laser desorption ionization - Time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) alone versus MALDI-TOF MS combined with real-time antimicrobial stewardship interventions on time to optimal antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures.** *Journal of Clinical Microbiology* 2017, **55**(5):1437-1445.
56. Malcolmson C, Ng K, Hughes S, Kissoon N, Schina J, Tilley PA, Roberts A: **Impact of Matrix-Assisted Laser Desorption and Ionization Time-of-Flight and Antimicrobial Stewardship Intervention on Treatment of Bloodstream Infections in Hospitalized Children.** *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2017, **6**(2):178-186.
57. Osthoff M, Gurtler N, Bassetti S, Balestra G, Marsch S, Pargger H, Weisser M, Egli A: **Impact of MALDI-TOF-MS-based identification directly from positive blood cultures on patient management: a controlled clinical trial.** *Clinical Microbiology and Infection* 2017, **23**(2):78-85.
58. MacKenzie FM, Gould IM, Bruce J, Mollison J, Monnet DL, Krcmery V, Cookson B, van der Meer JWM: **The role of microbiology and pharmacy departments in the stewardship of antibiotic prescribing in European hospitals.** *Journal of Hospital Infection* 2007, **65**(SUPPL. 2):73-81.
59. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA: **Antimicrobial stewardship: How the microbiology laboratory can right the ship.** *Clinical Microbiology Reviews* 2017, **30**(1):381-407.
60. Gums JG, Yancey RW, Jr., Hamilton CA, Kubilis PS: **A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team.** *Pharmacotherapy* 1999, **19**(12):1369-1377.
61. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN: **Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: Cost analysis before, during, and after a 7-year program.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2012, **33**(4):338-345.
62. Doernberg SB, Abbo LM, Burdette SD, Fishman NO, Goodman EL, Kravitz GR, Leggett JE, Moehring RW, Newland JG, Robinson PA *et al*: **Essential Resources and Strategies for**

- Antibiotic Stewardship Programs in the Acute Care Setting.** *Clinical Infectious Diseases* 2018, **67**(8):1168-1174.
63. Kapadia SN, Abramson EL, Carter EJ, Loo AS, Kaushal R, Calfee DP, Simon MS: **The Expanding Role of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals in the United States: Lessons Learned from a Multisite Qualitative Study.** *Jt Comm J Qual Patie* 2018, **44**(2):68-74.
64. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar OJ, Harbarth S: **The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals.** *Clinical Microbiology and Infection* 2014, **20**(10):963-972.
65. Chou AF, Graber CJ, Jones M, Zhang Y, Goetz MB, Madaras-Kelly K, Samore M, Kelly A, Glassman PA: **Characteristics of Antimicrobial Stewardship Programs at Veterans Affairs Hospitals: Results of a Nationwide Survey.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2016, **37**(6):647-654.
66. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L: **Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit.** *American Journal of Infection Control* 2008, **36**(4):283-290.
67. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV, Blumberg HM: **Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009, **30**(10):931-938.
68. Borer A, Gilad J, Meydan N, Schlaeffer P, Riesenbergs K, Schlaeffer F: **Impact of regular attendance by infectious disease specialists on the management of hospitalised adults with community-acquired febrile syndromes.** *Clinical Microbiology and Infection* 2004, **10**(10):911-916.
69. Della Loggia P, Gherardi V, Pellegrino F, Cocchi I, Esposito R, Kiren V: **Improving the appropriateness of antibiotic prescription in hospitals: a pilot study assessing the effectiveness of an infectious diseases specialist's consultation programme.** *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008, **31**(5):488-489.
70. Kawanami GH, Fortaleza CM: **Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: a study in a small teaching hospital in Brazil.** *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2011, **43**(6-7):528-535.
71. Tonna AP, Stewart D, West B, Gould I, McCaig D: **Antimicrobial optimisation in secondary care: the pharmacist as part of a multidisciplinary antimicrobial programme-a literature review.** *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008, **31**(6):511-517.
72. Pastel DA, Chang S, Nessim S, Shane R, Morgan MA: **Department of pharmacy-initiated program for streamlining empirical antibiotic therapy.** *Hosp Pharm* 1992, **27**(7):596-603, 614.
73. von Gunten V, Reymond JP, Beney J: **Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review.** *Pharm World Sci* 2007, **29**(3):146-163.
74. Toth NR, Chambers RM, Davis SL: **Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship.** *Am J Health-Syst Pharm* 2010, **67**(9):746-749.
75. Sarma JB, Marshall B, Cleeve V, Tate D, Oswald T, Woolfrey S: **Effects of fluoroquinolone restriction (from 2007 to 2012) on Clostridium difficile infections: Interrupted time-series analysis.** *Journal of Hospital Infection* 2015, **91**(1):74-80.
76. Yen YH, Chen HY, Wuan-Jin L, Lin YM, Shen WC, Cheng KJ: **Clinical and economic impact of a pharmacist-managed i.v.-to-p.o. conversion service for levofloxacin in Taiwan.** *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2012, **50**(2):136-141.
77. van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ: **Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: A self-reporting survey.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010, **65**(3):576-580.
78. O'Neill E, Humphreys H, Smyth E: **Impact of recommendations by clinical microbiologists on antimicrobial treatment in the intensive care units of a Dublin teaching hospital.** *Clinical Infectious Diseases* 2005, **40**(4):636-637.
79. De Rijdt T, Willems L, Simoons S: **Economic effects of clinical pharmacy interventions: a literature review.** *Am J Health Syst Pharm* 2008, **65**(12):1161-1172.

80. Messina AP, van den Bergh D, Goff DA: **Antimicrobial Stewardship with Pharmacist Intervention Improves Timeliness of Antimicrobials Across Thirty-three Hospitals in South Africa.** *Infectious Diseases and Therapy* 2015, **4**:5-14.
81. DeWitt KM, Weiss SJ, Rankin S, Ernst A, Sarangarm P: **Impact of an emergency medicine pharmacist on antibiotic dosing adjustment.** *Am J Emerg Med* 2016, **34**(6):980-984.
82. Kulwicki BD, Brandt KL, Wolf LM, Weise AJ, Dumkow LE: **Impact of an emergency medicine pharmacist on empiric antibiotic prescribing for pneumonia and intra-abdominal infections.** *Am J Emerg Med* 2018.
83. Heil EL, Bork JT, Schmalzle SA, Kleinberg M, Kewalramani A, Gilliam BL, Buchwald UK: **Implementation of an infectious disease fellow-managed penicillin allergy skin testing service.** *Open Forum Infectious Diseases* 2016, **3**(3):ofw155.
84. Bishop J, Kong DC, Schulz TR, Thursky KA, Buising KL: **Meeting the challenge for effective antimicrobial stewardship programs in regional, rural and remote hospitals - what can we learn from the published literature?** *Rural Remote Health* 2018, **18**(2):4442.
85. Kothari A, Sagar V, Panigrahi B, Selot N: **Controlling costs in the intensive-care unit: role of daily microbiologist rounds in an Indian hospital.** *Clin Microbiol Infect* 2008, **14**(12):1187-1188.
86. Kallen MC, Ten Oever J, Prins JM, Kullberg BJ, Schouten JA, Hulscher M: **A survey on antimicrobial stewardship prerequisites, objectives and improvement strategies: systematic development and nationwide assessment in Dutch acute care hospitals.** *J Antimicrob Chemother* 2018, **73**(12):3496-3504.
87. Bailey C, Tully M, Cooke J: **Perspectives of clinical microbiologists on antimicrobial stewardship programmes within NHS trusts in England.** *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2015, **4**.
88. Dik JWH, Poelman R, Friedrich AW, Panday PN, Lo-Ten-Foe JR, Assen SV, Van Gemert-Pijnen JEWC, Niesters HGM, Hendrix R, Sinha B: **An integrated stewardship model: Antimicrobial, infection prevention and diagnostic (AID).** *Future Microbiology* 2016, **11**(1):93-102.
89. **Strukturierte curriculare Fortbildung „Antibiotic Stewardship (ABS)“ Rationale Antiinfektivastrategien**
[\[https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Fortbildung/Antibiotic_Stewardship.pdf\]](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Fortbildung/Antibiotic_Stewardship.pdf)
90. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M: **Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003, **24**(9):699-706.
91. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD, Jr., Wennberg DE, Smith RP, Jr., Prato BS: **Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes.** *Arch Intern Med* 1997, **157**(15):1689-1694.
92. Philmon C, Smith T, Williamson S, Goodman E: **Controlling use of antimicrobials in a community teaching hospital.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2006, **27**(3):239-244.
93. Uckay I, Vernaz-Hegi N, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L, Ferry T, Lubbeke A, Assal M, Lew D *et al*: **Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit.** *J Infect* 2009, **58**(3):205-212.
94. Beovic B, Kreft S, Seme K, Cizman M: **The impact of total control of antibiotic prescribing by infectious disease specialist on antibiotic consumption and cost.** *J Chemother* 2009, **21**(1):46-51.
95. Livorsi DJ, Heintz B, Jacob JT, Krein SL, Morgan DJ, Perencevich EN: **Audit and Feedback Processes among Antimicrobial Stewardship Programs: A Survey of the Society for Healthcare Epidemiology of America Research Network.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2016, **37**(6):704-706.
96. Lanbeck P, Ragnarson Tennvall G, Resman F: **A cost analysis of introducing an infectious disease specialist-guided antimicrobial stewardship in an area with relatively low prevalence of antimicrobial resistance.** *BMC Health Serv Res* 2016, **16**:311.

97. Borde JP, Nussbaum S, Hauser S, Hehn P, Hubner J, Sitaru G, Koller S, Schweigert B, deWith K, Kern WV *et al*: **Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting daptomycin use in orthopaedic surgery: a cost-benefit analysis from the hospital perspective.** *Infection* 2016, **44**(3):301-307.
98. Borde JP, Kaier K, Steib-Bauert M, Vach W, Geibel-Zehender A, Busch H, Bertz H, Hug M, de With K, Kern WV: **Feasibility and impact of an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a tertiary care university medical center.** *BMC Infectious Diseases* 2014, **14**(1):201.
99. Dik JWH, Hendrix R, Friedrich AW, Luttjeboer J, Panday PN, Wilting KR, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Sinha B: **Cost-minimization model of a multidisciplinary antibiotic stewardship team based on a successful implementation on a urology ward of an academic hospital.** *PloS one* 2015, **10**(5):e0126106.
100. Echevarria K, Groppi J, Kelly AA, Morreale AP, Neuhauser MM, Roselle GA: **Development and application of an objective staffing calculator for antimicrobial stewardship programs in the Veterans Health Administration.** *Am J Health Syst Pharm* 2017, **74**(21):1785-1790.
101. Morris AM, Rennert-May E, Dalton B, Daneman N, Dresser L, Fanella S, Grant J, Keynan Y, Le Saux N, McDonald J *et al*: **Rationale and development of a business case for antimicrobial stewardship programs in acute care hospital settings.** *Antimicrob Resist Infect Control* 2018, **7**:104.
102. Langford BJ, Wu JHC, Brown KA, Wang XS, Leung V, Tan C, Garber G, Daneman N: **Assessing the impact of antibiotic stewardship program elements on antibiotic use across acute-care hospitals: an observational study.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2018, **39**(8):941-946.
103. Ten Oever J, Harmsen M, Schouten J, Ouwens M, van der Linden PD, Verduin CM, Kullberg BJ, Prins JM, Hulscher M, Stewardship SWGoA: **Human resources required for antimicrobial stewardship teams: a Dutch consensus report.** *Clin Microbiol Infect* 2018, **24**(12):1273-1279.
104. Le Coz P, Carlet J, Roblot F, Pulcini C: **Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals.** *Medecine et Maladies Infectieuses* 2016, **46**(4):200-206.
105. **Antimicrobial stewardship in Australian hospitals.** Sydney: Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, ; 2011.
106. Owens Jr RC, Fraser GL, Stogsdill P: **Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use: Insights from the society of infectious diseases pharmacists.** *Pharmacotherapy* 2004, **24**(7 I):896-908.
107. Ibrahim NH, Maruan K, Mohd Khairy HA, Hong YH, Dali AF, Neoh CF: **Economic Evaluations on Antimicrobial Stewardship Programme: A Systematic Review.** *J Pharm Pharm Sci* 2017, **20**(1):397-406.
108. **Direction Générale de l'Offre de Soins - Instruction noDGOS/PF2/2012/286 du 16 juillet 2012** [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2012/12-08/ste_20120008_0100_0042.pdf]
109. **Medicare and Medicaid Programs; Hospital and Critical Access Hospital (CAH) Changes To Promote Innovation, Flexibility, and Improvement in Patient Care** [<https://www.federalregister.gov/documents/2016/06/16/2016-13925/medicare-and-medicare-programs-hospital-and-critical-access-hospital-cah-changes-to-promote>]
110. Stenehjem E, Hyun DY, Septimus E, Yu KC, Meyer M, Raj D, Srinivasan A: **Antibiotic Stewardship in Small Hospitals: Barriers and Potential Solutions.** *Clin Infect Dis* 2017, **65**(4):691-696.
111. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M *et al*: **Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.** *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003543.
112. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ: **Antimicrobial stewardship programs: Interventions and associated outcomes.** *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2008, **6**(2):209-222.

113. Wickens HJ, Jacklin A: **Impact of the hospital pharmacy initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals in England.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006, **58**(6):1230-1237.
114. Kern W, Först G, Steib-Bauert M, Kaier K, Fellhauer M, de With K: **Antibiotic prescribing in German acute care hospitals: current national estimates and trend of decreasing consumption of cephalosporins and fluoroquinolones between 2013 and 2017 (ID 7665).** In: *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Amsterdam; 2019.
115. Schweickert B, Eckmanns T, Barwolff S, Wischnewski N, Meyer E: **[Surveillance of antibiotic consumption in hospitals: tasks of the Public Health Service].** *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014, **57**(4):399-405.
116. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV: **Comparison of Defined versus Recommended versus Prescribed Daily Doses for Measuring Hospital Antibiotic Consumption.** *Infection* 2009, **37**(4):349-352.
117. Först G, de With K, Weber N, Borde J, Querbach C, Kleideiter J, Seifert C, Hagel S, Ambrosch A, Lobermann M *et al*: **Validation of adapted daily dose definitions for hospital antibacterial drug use evaluation: a multicentre study.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017, **72**(10):2931-2937.
118. Kern WV, Fellhauer M, Hug M, Hoppe-Tichy T, Forst G, Steib-Bauert M, de With K: **Recent antibiotic use in German acute care hospitals - From benchmarking to improved prescribing and quality care. [German].** *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2015, **140**(23):e237-e246.
119. **Infektionsschutzgesetz (IfSG) vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 11. Dezember 2018 (BGBl. I S. 2394) geändert worden ist.** In.
120. McNeil V, Cruickshank M, Duguid M: **Safer use of antimicrobials in hospitals: The value of antimicrobial usage data.** *Med J Aust* 2010, **193**(SUPPL. 8):S114-S117.
121. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV: **Trends in antibiotic use at a University Hospital: Defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator?** *Infection* 2006, **34**(2):91-94.
122. **Point prevalence survey of healthcare - associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals** [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>]
123. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, Jarlier V, Nathwani D, Goossens H, Network G-P: **Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey.** *Lancet Glob Health* 2018, **6**(6):E619-E629.
124. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wiffen P, Wilcox M: **Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals.** *Emerging Infectious Diseases* 2006, **12**(2):211-216.
125. Yoo S, Kim S, Lee KH, Jeong CW, Youn SW, Park KU, Moon SY, Hwang H: **Electronically implemented clinical indicators based on a data warehouse in a tertiary hospital: its clinical benefit and effectiveness.** *International Journal of Medical Informatics* 2014, **83**(7):507-516.
126. **Verfahren zur Auswahl von qualitätssicherungsrelevanten Versorgungsaspekten und Methoden der Qualitätssicherung im Unterausschuss Qualitätsbeurteilung und -sicherung des Gemeinsamen Bundesausschusses** [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2593/Methodenpapier_UA_QB-QS_mit_Erl%C3%A4uterung.pdf]
127. **Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin: Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF Qualitätsindikatoren - Manual für Autoren -.** In: *äzq Schriftenreihe Band 36. Volume 36*, edn. Berlin: Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (Gemeinsame Einrichtung der Bundesärztekammer und der Kassenärztliche Bundesvereinigung); 2009: 18-31.
128. Buyle FM, Metz-Gercek S, Mechtler R, Kern WV, Robays H, Vogelaers D, Struelens MJ: **Development and validation of potential structure indicators for evaluating antimicrobial**

- stewardship programmes in European hospitals.** *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013, **32**(9):1161-1170.
129. Berrevoets MA, Ten Oever J, Sprong T, van Hest RM, Groothuis I, van Heijl I, Schouten JA, Hulscher ME, Kullberg BJ: **Monitoring, documenting and reporting the quality of antibiotic use in the Netherlands: a pilot study to establish a national antimicrobial stewardship registry.** *BMC Infectious Diseases* 2017, **17**(1):565.
130. Kallen MC, Prins JM: **A systematic review of quality indicators for appropriate antibiotic use in hospitalized adult patients.** *Infectious Disease Reports* 2017, **9**(1):13-17.
131. Morris AM, Brener S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E, Bell CM: **Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2012, **33**(5):500-506.
132. Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R, Gruhler H, Monnet DL, Weber JT: **A concise set of structure and process indicators to assess and compare antimicrobial stewardship programs among EU and US Hospitals: Results from a multinational expert panel.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2016, **37**(10):1201-1211.
133. van den Bosch CM, Hulscher ME, Natsch S, Gyssens IC, Prins JM, Geerlings SE, Dutch Sepsis Qlep: **Development of quality indicators for antimicrobial treatment in adults with sepsis.** *BMC Infectious Diseases* 2014, **14**:345.
134. van Den Bosch CMA, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher MEJL: **Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults.** *Clinical Infectious Diseases* 2015, **60**(2):281-291.
135. van den Bosch CMA, Hulscher MEJL, Natsch S, Wille J, Prins JM, Geerlings SE: **Applicability of generic quality indicators for appropriate antibiotic use in daily hospital practice: a cross-sectional point-prevalence multicenter study.** *Clinical Microbiology and Infection* 2016, **22**(10):888.e881-888.e889.
136. Moehring RW, Anderson DJ, Cochran RL, Hicks LA, Srinivasan A, Dodds Ashley ES: **Expert Consensus on Metrics to Assess the Impact of Patient-Level Antimicrobial Stewardship Interventions in Acute-Care Settings.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017, **64**(3):377-383.
137. Rubin HR, Pronovost P, Diette GB: **From a process of care to a measure: the development and testing of a quality indicator.** *Int J Qual Health Care* 2001, **13**(6):489-496.
138. Stelfox HT, Straus SE: **Measuring quality of care: considering measurement frameworks and needs assessment to guide quality indicator development.** *Journal of Clinical Epidemiology* 2013, **66**(12):1320-1327.
139. Lawrence M, Olesen F: **Indicators of quality in health care.** *The European Journal of General Practice* 1997, **3**(3):103-108.
140. Campbell S, Braspenning Ja, Hutchinson A, Marshall M: **Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care.** *Qual Saf Health Care* 2002, **11**(4):358-364.
141. **Guidelines and Measures** [<https://www.ahrq.gov/gam/index.html>]
142. **The Joint Commission** [<https://www.jointcommission.org/>]
143. **NHS Digital is the national information and technology partner to the health and care system** [<https://digital.nhs.uk/>]
144. Thern J, de With K, Strauss R, Steib-Bauert M, Weber N, Kern WV: **Selection of hospital antimicrobial prescribing quality indicators: A consensus among German antibiotic stewardship (ABS) networkers.** *Infection* 2014, **42**(2):351-362.
145. Khadem TM, Ashley ED, Wrobel MJ, Brown J: **Antimicrobial stewardship: A matter of process or outcome?** *Pharmacotherapy* 2012, **32**(8):688-706.
146. De Bus L, Diet G, Gadeyne B, Leroux-Roels I, Claeys G, Steurbaut K, Benoit D, De Turck F, Decruyenaere J, Depuydt P: **Validity analysis of a unique infection surveillance system in the intensive care unit by analysis of a data warehouse built through a workflow-integrated software application.** *Journal of Hospital Infection* 2014, **87**(3):159-164.

147. Sturzlinger H, Hiebinger C, Pertl D, Traurig P: **Computerized Physician Order Entry - effectiveness and efficiency of electronic medication ordering with decision support systems.** *GMS Health Technol Assess* 2009, **5**:Doc07.
148. McGregor JC, Weekes E, Forrest GN, Standiford HC, Perencevich EN, Furuno JP, Harris AD: **Impact of a Computerized Clinical Decision Support System on Reducing Inappropriate Antimicrobial Use: A Randomized Controlled Trial.** *J Am Med Inform Assoc* 2006, **13**(4):378-384.
149. Lesprit P, Duong T, Girou E, Hemery F, Brun-Buisson C: **Impact of a computer-generated alert system prompting review of antibiotic use in hospitals.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009, **63**(5):1058-1063.
150. Richards MJ, Robertson MB, Dartnell JG, Duarte MM, Jones NR, Kerr DA, Lim LL, Ritchie PD, Stanton GJ, Taylor SE: **Impact of a web-based antimicrobial approval system on broad-spectrum cephalosporin use at a teaching hospital.** *Med J Aust* 2003, **178**(8):386-390.
151. Cresswell K, Mozaffar H, Shah S, Sheikh A: **Approaches to promoting the appropriate use of antibiotics through hospital electronic prescribing systems: a scoping review.** *International Journal of Pharmacy Practice* 2017, **25**(1):5-17.
152. Rawson TM, Moore LSP, Charani E, Castro-Sanchez E, Holmes AH, Hernandez B, Herrero P, Hope W, Hayhoe B: **A systematic review of clinical decision support systems for antimicrobial management: are we failing to investigate these interventions appropriately?** *Clinical Microbiology and Infection* 2017, **23**(8):524-532.
153. Baysari MT, Lehnborn EC, Li L, Hargreaves A, Day RO, Westbrook JL: **The effectiveness of information technology to improve antimicrobial prescribing in hospitals: A systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Medical Informatics* 2016, **92**:15-34.
154. Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A, Rothbart A, Uhrig A, Meyer E, Musial-Bright L *et al*: **Long-term effect of computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: a prospective 'before/after' cohort study.** *BMJ Open* 2014, **4**(12):e005370.
155. Huh K, Chung DR, Park HJ, Kim MJ, Lee NY, Ha YE, Kang CI, Peck KR, Song JH: **Impact of monitoring surgical prophylactic antibiotics and a computerized decision support system on antimicrobial use and antimicrobial resistance.** *American Journal of Infection Control* 2016, **44**(9):e145-e152.
156. Dellit TH, Owens RC, McGowan Jr JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF *et al*: **Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship.** *Clinical Infectious Diseases* 2007, **44**(2):159-177.
157. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB: **Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia.** *Chest* 2005, **128**(4):2778-2787.
158. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, Richet H, Gourié F, Collart F, Riberi A, Habib G, Raoult D: **Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach.** *Arch Intern Med* 2009, **169**(14):1290-1298.
159. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG: **A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin.** *Jama* 2000, **283**(6):749-755.
160. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Mandal P, Hill AT: **Safety and efficacy of CURB65-guided antibiotic therapy in community-acquired pneumonia.** *J Antimicrob Chemother* 2011, **66**(2):416-423.
161. Madaras-Kelly KJ, Hannah EL, Bateman K, Samore MH: **Experience with a clinical decision support system in community pharmacies to recommend narrow-spectrum antimicrobials, nonantimicrobial prescriptions, and OTC products to decrease broad-spectrum antimicrobial use.** *Journal of Managed Care Pharmacy* 2006, **12**(5):390-397.

162. Haynes K, Linkin DR, Fishman NO, Bilker WB, Strom BL, Pifer EA, Hennessy S: **Effectiveness of an information technology intervention to improve prophylactic antibacterial use in the postoperative period.** *J Am Med Inform Assoc* 2011, **18**(2):164-168.
163. Pakyz AL, Moczygemba LR, Wang H, Stevens MP, Edmond MB: **An evaluation of the association between an antimicrobial stewardship score and antimicrobial usage.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015, **70**(5):1588-1591.
164. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, O'Brien MA, Johansen M, Grimshaw J, Oxman AD: **Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes.** *Cochrane Database Syst Rev* 2012(6):CD000259.
165. Hogli JU, Garcia BH, Skjold F, Skogen V, Smabrekke L: **An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital.** *BMC Infectious Diseases* 2016, **16**:96.
166. Evans J, Saxby C, Armstrong A: **The Champions League - Improving the quality of in-patient antibiotic prescription in Trauma and Orthopaedics.** *BMJ qual* 2014, **3**(1).
167. Wilke K, de With K: **[Documentation of Antibiotic Stewardship (ABS)-interventions during proactive audit of antibiotic use].** *Z* 2015, **109**(7):528-534.
168. Campbell TJ, Decloe M, Gill S, Ho G, McCready J, Powis J: **Every antibiotic, every day: Maximizing the impact of prospective audit and feedback on total antibiotic use.** *PLoS ONE* 2017, **12**(5):e0178434.
169. Cosgrove SE, Patel A, Song X, Miller RE, Speck K, Banowetz A, Hadler R, Sinkowitz-Cochran RL, Cardo DM, Srinivasan A: **Impact of different methods of feedback to clinicians after postprescription antimicrobial review based on the Centers for Disease Control and Prevention's 12 steps to prevent antimicrobial resistance among hospitalized adults.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2007, **28**(6):641-646.
170. Lesprit P, Landelle C, Brun-Buisson C: **Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: A randomized controlled trial.** *Clinical Microbiology and Infection* 2013, **19**(2):E91-E97.
171. Lesprit P, de Pontfarcy A, Esposito-Farese M, Ferrand H, Mainardi JL, Lafaurie M, Parize P, Rioux C, Tubach F, Lucet JC: **Postprescription review improves in-hospital antibiotic use: A multicenter randomized controlled trial.** *Clinical Microbiology and Infection* 2015, **21**(2):180.e181-180.e187.
172. Farinas MC, Saravia G, Calvo-Montes J, Benito N, Martinez-Garde JJ, Farinas-Alvarez C, Aguilar L, Agüero R, Amado JA, Martinez-Martinez L *et al*: **Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotic-treated hospitalized patients.** *BMC Infectious Diseases* 2012, **12**:292.
173. Wilke K, Helbig S, Kather A, de With K: **Time is precious, invest it wisely: ID consultations increase time efficiency of antibiotic stewardship-team in clinical ward rounds (ID P7236).** In: *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Amsterdam; 2019.
174. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, Dezube R, Hsu S, Cosgrove SE: **What is the more effective antibiotic stewardship intervention: Preprescription authorization or postprescription review with feedback?** *Clinical Infectious Diseases* 2017, **64**(5):537-543.
175. Nault V, Pepin J, Beaudoin M, Perron J, Moutquin JM, Valiquette L: **Sustained impact of a computer-assisted antimicrobial stewardship intervention on antimicrobial use and length of stay.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017, **72**(3):933-940.
176. Elligsen M, Walker SAN, Simor A, Daneman N: **Prospective audit and feedback of antimicrobial stewardship in critical care: Program implementation, experience, and challenges.** *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 2012, **65**(1):31-36.
177. Fleming D, Ali KF, Matelski J, D'Sa R, Powis J: **When Antimicrobial Stewardship Isn't Watching: The Educational Impact of Critical Care Prospective Audit and Feedback.** *Open Forum Infectious Diseases* 2016, **3**(3):ofw115.
178. Tavares M, Carvalho AC, Almeida JP, Andrade P, Sao-Simao R, Soares P, Alves C, Pinto R, Fontanet A, Watier L: **Implementation and impact of an audit and feedback antimicrobial**

- stewardship intervention in the orthopaedics department of a tertiary-care hospital: a controlled interrupted time series study.** *Int J Antimicrob Agents* 2018, **51**(6):925-931.
179. Masia M, Matoses C, Padilla S, Murcia A, Sanchez V, Romero I, Navarro A, Hernandez I, Gutierrez F: **Limited efficacy of a nonrestricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: results of a randomized controlled trial.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008, **27**(7):597-605.
180. Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG, Gonzales R: **Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing - A systematic review and quantitative analysis.** *Med Care* 2008, **46**(8):847-862.
181. Monette J, Miller MA, Monette M, Laurier C, Boivin JF, Sourial N, Le Cruguel JP, Vandal A, Cotton-Montpetit M: **Effect of an educational intervention on optimizing antibiotic prescribing in long-term care facilities.** *J Am Geriatr Soc* 2007, **55**(8):1231-1235.
182. Wathne JS, Kleppe LKS, Harthug S, Blix HS, Nilsen RM, Charani E, Smith I, Teams BI: **The effect of antibiotic stewardship interventions with stakeholder involvement in hospital settings: a multicentre, cluster randomized controlled intervention study.** *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2018, **7**.
183. Landgren FT, Harvey KJ, Mashford ML, Moulds RF, Guthrie B, Hemming M: **Changing antibiotic prescribing by educational marketing.** *Med J Aust* 1988, **149**(11-12):595-599.
184. Ozgun H, Ertugrul BM, Soyder A, Ozturk B, Aydemir M: **Peri-operative antibiotic prophylaxis: adherence to guidelines and effects of educational intervention.** *Int J Surg* 2010, **8**(2):159-163.
185. Zipkin DA, Steinman MA: **Interactions between pharmaceutical representatives and doctors in training.** *Journal of General Internal Medicine* 2005, **20**(8):777-786.
186. Guo Y, Gao W, Yang HX, Ma CE, Sui SJ: **De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta-analysis.** *Heart Lung* 2016, **45**(5):454-459.
187. Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K: **Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Infectious Diseases* 2016, **49**:71-79.
188. Silva BNG, Andriolo RB, Atallah AN, Salomao R: **De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(3).
189. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, Tacey M, Timsit JF, Leone M, Zahar JR *et al*: **A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit.** *Clin Infect Dis* 2016, **62**(8):1009-1017.
190. Drew RH: **Antimicrobial stewardship programs: How to start and steer a successful program.** *Journal of Managed Care Pharmacy* 2009, **15**(2 SUPPL.):S18-S23.
191. Huttner B, Jones M, Rubin MA, Madaras-Kelly K, Nielson C, Goetz MB, Neuhauser MM, Samore MH: **Double trouble: How big a problem is redundant anaerobic antibiotic coverage in veterans affairs medical centres?** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012, **67**(6):1537-1539.
192. Drew RH, White R, MacDougall C, Hermsen ED, Owens Jr RC: **Insights from the society of infectious diseases pharmacists on antimicrobial stewardship guidelines from the infectious diseases society of america and the society for healthcare epidemiology of america.** *Pharmacotherapy* 2009, **29**(5):593-607.
193. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A: **Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis.** *Clinical Microbiology and Infection* 2016, **22**(12):960-967.
194. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC: **Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.** *Crit Care Med* 2008, **36**(1):108-117.
195. De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, Blot SI, Decruyenaere J, Vogelaers D: **De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: fiction or reality?** *J Crit Care* 2010, **25**(4):641-646.

196. Johnson SJ, Ernst EJ, Moores KG: **Is double coverage of gram-negative organisms necessary?** *Am J Health Syst Pharm* 2011, **68**(2):119-124.
197. Niederman MS, Soulloutsi V: **De-escalation therapy: is it valuable for the management of ventilator-associated pneumonia?** *Clin Chest Med* 2011, **32**(3):517-534.
198. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME: **Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: A meta-analysis of randomized, controlled trials.** *Clinical Infectious Diseases* 2005, **41**(2):149-158.
199. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L: **Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials.** *Bmj* 2004, **328**(7441):668.
200. Marcus R, Paul M, Elphick H, Leibovici L: **Clinical implications of beta-lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials.** *Int J Antimicrob Agents* 2011, **37**(6):491-503.
201. Abad CL, Kumar A, Safdar N: **Antimicrobial therapy of sepsis and septic shock--when are two drugs better than one?** *Crit Care Clin* 2011, **27**(2):e1-27.
202. Boyd N, Nailor MD: **Combination antibiotic therapy for empiric and definitive treatment of gram-negative infections: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists.** *Pharmacotherapy* 2011, **31**(11):1073-1084.
203. Tang SY, Zhang SW, Wu JD, Wu F, Zhang J, Dong JT, Guo P, Zhang DL, Yang JT, Zhang WJ: **Comparison of mono- and combination antibiotic therapy for the treatment of Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: A cumulative meta-analysis of cohort studies.** *Exp Ther Med* 2018, **15**(3):2418-2428.
204. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, Sanz-Rodriguez C: **Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study.** *Critical Care* 2006, **10**(3).
205. Mettler J, Simcock M, Sendi P, Widmer AF, Bingisser R, Battegay M, Fluckiger U, Bassetti S: **Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observational study.** *BMC Infect Dis* 2007, **7**:21.
206. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Bedos JP, Lepape A, Club d'Infectiologie en Anesthésie-Reanimation Study G: **Strategies of initiation and streamlining of antibiotic therapy in 41 French intensive care units.** *Crit Care* 2011, **15**(1):R17.
207. Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS: **Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach.** *Arch Intern Med* 1988, **148**(9):2019-2022.
208. Schlueter M, James C, Dominguez A, Tsu L, Seymann G: **Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia.** *Infection* 2010, **38**(5):357-362.
209. Shime N, Satake S, Fujita N: **De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients.** *Infection* 2011, **39**(4):319-325.
210. Glowacki RC, Schwartz DN, Itokazu GS, Wisniewski MF, Kieszowski P, Weinstein RA: **Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: Clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance.** *Clinical Infectious Diseases* 2003, **37**(1):59-64.
211. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP *et al*: **Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial.** *Annals of Internal Medicine* 2000, **132**(8):621-630.
212. Kollef MH, Kollef KE: **Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results.** *Chest* 2005, **128**(4):2706-2713.

213. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, Manolas K: **De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate.** *Intensive Care Med* 2007, **33**(9):1533-1540.
214. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D, Canadian Critical Care Trials G: **Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia.** *Crit Care Med* 2008, **36**(3):737-744.
215. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS: **Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients?** *J Trauma* 2009, **66**(5):1343-1348.
216. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH: **A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia.** *Chest* 2004, **125**(5):1791-1799.
217. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Saadi Imam J, Caroline Burton M: **Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis.** *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017.
218. Wu JH, Langford BJ, Schwartz KL, Zvonar R, Raybardhan S, Leung V, Garber G: **Potential Negative Effects of Antimicrobial Allergy Labelling on Patient Care: A Systematic Review.** *Can J Hosp Pharm* 2018, **71**(1):29-35.
219. Trubiano J, Phillips E: **Antimicrobial stewardship's new weapon? A review of antibiotic allergy and pathways to 'de-labeling'.** *Current Opinion in Infectious Diseases* 2013, **26**(6):526-537.
220. Vaisman A, McCready J, Hicks S, Powis J: **Optimizing preoperative prophylaxis in patients with reported beta-lactam allergy: a novel extension of antimicrobial stewardship.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017, **10**:10.
221. Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, Goossens H, Group E-HCS: **Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011, **66**(2):443-449.
222. Gouvea M, Novaes CO, Pereira DMT, Iglesias AC: **Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: A review.** *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2015, **19**(5):517-524.
223. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S: **Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*.** *Emerging Infectious Diseases* 2004, **10**(3):514-517.
224. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoecur H, Vauzelle-Kervroedan F, Bouvenot G, Eschwege E: **Low dosage and long treatment duration of beta-lactam - Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*.** *Jama-J Am Med Assoc* 1998, **279**(5):365-370.
225. Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH: **Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli.** *Clinical Infectious Diseases* 2001, **33**(9):1462-1468.
226. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL: **Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit - A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription.** *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000, **162**(2):505-511.
227. Zillich AJ, Sutherland JM, Wilson SJ, Diekema DJ, Ernst EJ, Vaughn TE, Doebbeling BN: **Antimicrobial use control measures to prevent and control antimicrobial resistance in US hospitals.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2006, **27**(10):1088-1095.
228. Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS, Spencer EA, Gbinigie OA, Cook J, Llewelyn MJ, Butler CC: **Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care.** *Plos One* 2018, **13**(3).
229. Hanretty AM, Gallagher JC: **Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.** *Pharmacotherapy* 2018, **38**(6):674-687.

230. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G: **Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults.** *Cochrane Database Syst Rev* 2015(8):CD007577.
231. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J *et al*: **Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis.** *Lancet Infect Dis* 2018, **18**(1):95-107.
232. Andriolo BNG, Andriolo RB, Salomao R, Atallah AN: **Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, **2017**(1):CD010959.
233. Cabral L, Afreixo V, Almeida L, Paiva JA: **The Use of Procalcitonin (PCT) for Diagnosis of Sepsis in Burn Patients: A Meta-Analysis.** *PLoS ONE* 2016, **11**(12):e0168475.
234. **S3-Leitlinie: Pneumonie, ambulant erworben, Behandlung und Prävention von erwachsenen Patienten** [<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-020.html>]
235. Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G, Falagas ME: **Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis.** *Drugs* 2008, **68**(17):2469-2481.
236. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR: **Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia - A meta-analysis.** *Arch Intern Med* 2001, **161**(5):722-727.
237. Sallach-Ruma R, Phan C, Sankaranarayanan J: **Evaluation of outcomes of intravenous to oral antimicrobial conversion initiatives: A literature review.** *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2013, **6**(6):703-729.
238. Kouranos VD, Karageorgopoulos DE, Peppas G, Falagas ME: **Comparison of adverse events between oral and intravenous formulations of antimicrobial agents: a systematic review of the evidence from randomized trials.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009, **18**(10):873-879.
239. Li JZ, Willke RJ, Rittenhouse BE, Rybak MJ: **Effect of linezolid versus vancomycin on length of hospital stay in patients with complicated skin and soft tissue infections caused by known or suspected methicillin-resistant staphylococci: results from a randomized clinical trial.** *Surg Infect (Larchmt)* 2003, **4**(1):57-70.
240. Hodson EM, Willis NS, Craig JC: **Antibiotics for acute pyelonephritis in children.** *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD003772.
241. Cenizal MJ, Skiest D, Lubner S, Bedimo R, Davis P, Fox P, Delaney K, Hardy RD: **Prospective randomized trial of empiric therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline for outpatient skin and soft tissue infections in an area of high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.** *Antimicrob Agents Chemother* 2007, **51**(7):2628-2630.
242. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC: **Antibiotics for acute pyelonephritis in children.** *Cochrane Database Syst Rev* 2014(7):CD003772.
243. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Kazantzi MS, Athanasiou S, Falagas ME: **Early switch to oral versus intravenous antimicrobial treatment for hospitalized patients with acute pyelonephritis: a systematic review of randomized controlled trials.** *Curr Med Res Opin* 2008, **24**(12):3423-3434.
244. McKenzie C: **Antibiotic dosing in critical illness.** *J Antimicrob Chemother* 2011, **66** Suppl 2:ii25-31.
245. Guillemot D, Carbon C, Vauzelle-Kervroedan F, Balkau B, Maison P, Bouvenot G, Eschwege E: **Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians.** *Journal of Clinical Epidemiology* 1998, **51**(1):61-68.
246. Gatermann S, Kresken M, de With K: **Antibiotika-Empfindlichkeit: Grenzwerte sind hilfreich.** *Deutsches Ärzteblatt* 2017, **114**(26):A314-A317.
247. Asin-Prieto E, Rodriguez-Gascon A, Isla A: **Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents.** *Journal of Infection and Chemotherapy* 2015, **14**.
248. Roberts JA, Joynt GM, Choi GYS, Gomersall CD, Lipman J: **How to optimise antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: principles of individualised dosing using**

- pharmacokinetics and pharmacodynamics.** *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012, **39**(3):187-192.
249. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH: **Therapeutic drug monitoring of antimicrobials.** *Br J Clin Pharmacol* 2012, **73**(1):27-36.
250. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA: **Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? A systematic review.** *Annals of Intensive Care* 2012, **2**(1).
251. Smyth AR, Bhatt J, Nevitt SJ: **Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017(3).
252. Hao JJ, Chen H, Zhou JX: **Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Antimicrobial Agents* 2016, **47**(1):28-35.
253. Gillaizeau F, Chan E, Trinquart L, Colombet I, Walton RT, Rege-Walther M, Burnand B, Durieux P: **Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(11):CD002894.
254. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD: **Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis.** *PLoS One* 2013, **8**(10):e77169.
255. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, Song KH, Choe PG, Kim NJ, Jang JJ *et al*: **The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial.** *Clinical Infectious Diseases* 2012, **55**(8):1080-1087.
256. Craig WA: **Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men.** *Clinical Infectious Diseases* 1998, **26**(1):1-10.
257. Drusano GL: **Antimicrobial pharmacodynamics: Critical interactions of 'bug and drug'.** *Nature Reviews Microbiology* 2004, **2**(4):289-300.
258. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME: **Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials.** *Lancet Infect Dis* 2018, **18**(1):108-120.
259. Ram R, Halavy Y, Amit O, Paran Y, Katchman E, Yachini B, Kor S, Avivi I, Ben-Ami R: **Extended vs Bolus Infusion of Broad-Spectrum beta-Lactams for Febrile Neutropenia: An Unblinded, Randomized Trial.** *Clin Infect Dis* 2018, **67**(8):1153-1160.
260. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, Onimus T, Nseir S, Courcol RJ, Durocher A, Roussel-Delvallez M: **Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients.** *Int J Antimicrob Agents* 2010, **35**(5):500-503.
261. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, Leroux-Roels I, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J *et al*: **Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial.** *Intensive Care Med* 2014, **40**(3):380-387.
262. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, Hahn U, Warner MS, Roberts JA: **Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015, **70**(8):2369-2375.
263. Avdic E, Carroll KC: **The role of the microbiology laboratory in antimicrobial stewardship programs.** *Infect Dis Clin North Am* 2014, **28**(2):215-235.
264. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik/ Expertengremium Mikrobiologische-Infektiologische Qualitätsstandards (MiQ), Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM): **MiQ: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik.** München: Elsevier, Urban & Fischer; 2018.
265. **Nationales Antibiotika-Sensitivitätskomitee (NAK)** [<http://www.nak-deutschland.org/>]
266. **The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST** [<http://www.eucast.org/>]

267. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, Gonzalez MD, Jerris RC, Kehl SC, Patel R *et al*: **A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology.** *Clinical Infectious Diseases* 2018, **67**(6):813-816.
268. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik/ Expertengremium Mikrobiologische-Infektiologische Qualitätsstandards (MiQ), Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM): **MiQ: 7-8: Infektionen der tiefen Atemwege, Teil I + II.** In., edn. Edited by (DGHM) DGfHuM, Mauch H. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2018.
269. Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik/ Expertengremium Mikrobiologische-Infektiologische Qualitätsstandards (MiQ), Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Gattermann S: **MiQ: 2 Harnwegsinfektionen.** In., edn. Edited by (DGHM) DGfHuM; 2018.
270. Verroken A, Defourny L, le Polain de Waroux O, Belkhir L, Laterre PF, Delmee M, Glupczynski Y: **Clinical Impact of MALDI-TOF MS Identification and Rapid Susceptibility Testing on Adequate Antimicrobial Treatment in Sepsis with Positive Blood Cultures.**[Erratum appears in *PLoS One*. 2016;11(9):e0160537; PMID: 27658295]. *PLoS ONE* 2016, **11**(5):e0156299.
271. Koncelik DL, Hernandez J: **The Impact of implementation of rapid quickFISH testing for detection of coagulase-negative staphylococci at a community-based hospital.** *American Journal of Clinical Pathology* 2016, **145**(1):69-74.
272. Bauer KA, West JE, Balada-Llasat JM, Pancholi P, Stevenson KB, Goff DA: **An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*/S. aureus blood culture test in patients with S. aureus bacteremia.** *Clinical Infectious Diseases* 2010, **51**(9):1074-1080.
273. Bouza E, Torres MV, Radice C, Cercenado E, de Diego R, Sanchez-Carrillo C, Munoz P: **Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia.** *Clin Infect Dis* 2007, **44**(3):382-387.
274. Forrest GN, Roghmann MC, Toombs LS, Johnson JK, Weekes E, Lincalis DP, Venezia RA: **Peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization for hospital-acquired enterococcal bacteremia: Delivering earlier effective antimicrobial therapy.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008, **52**(10):3558-3563.
275. Li Y, Yang X, Zhao W: **Emerging Microtechnologies and Automated Systems for Rapid Bacterial Identification and Antibiotic Susceptibility Testing.** *SLAS Technol* 2017:2472630317727519.
276. Kerremans JJ, Verboom P, Stijnen T, Hakkaart-van Roijen L, Goessens W, Verbrugh HA, Vos MC: **Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use.** *J Antimicrob Chemother* 2008, **61**(2):428-435.
277. Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O, Pizzorno B, Putignani L, Bernaschi P, Menichella D: **Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis.** *J Clin Microbiol* 2011, **49**(6):2252-2258.
278. Falguera M, Ruiz-Gonzalez A, Schoenenberger JA, Touzon C, Gazquez I, Galindo C, Porcel JM: **Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia.** *Thorax* 2010, **65**(2):101-106.
279. Sorde R, Falco V, Lowak M, Domingo E, Ferrer A, Burgos J, Puig M, Cabral E, Len O, Pahissa A: **Current and Potential Usefulness of Pneumococcal Urinary Antigen Detection in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia to Guide Antimicrobial Therapy.** *Arch Intern Med* 2011, **171**(2):166-172.
280. Mothes A, Leotard S, Nicolle I, Smets A, Chirio D, Rotomondo C, Tiger F, Del Giudice P, Perrin C, Neri D *et al*: **Community-acquired pneumonia and positive urinary antigen tests: Factors associated with targeted antibiotic therapy.** *Medecine et Maladies Infectieuses* 2016, **46**(7):365-371.

281. Maurer FP, Christner M, Hentschke M, Rohde H: **Advances in rapid identification and susceptibility testing of bacteria in the clinical microbiology laboratory: Implications for patient care and antimicrobial stewardship programs.** *Infectious Disease Reports* 2017, **9**(1):18-27.
282. Vardakas KZ, Anifantaki FI, Trigkidis KK, Falagas ME: **Rapid molecular diagnostic tests in patients with bacteremia: evaluation of their impact on decision making and clinical outcomes.** *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2015, **34**(11):2149-2160.
283. Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R: **Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology.** *Clinical Microbiology Reviews* 2018, **31**(1).
284. Warhurst G, Dunn G, Chadwick P, Blackwood B, McAuley D, Perkins GD, McMullan R, Gates S, Bentley A, Young D *et al*: **Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review.** *Health Technology Assessment* 2015, **19**(35).
285. Morgan DJ, Malani P, Diekema DJ: **Diagnostic Stewardship-Leveraging the Laboratory to Improve Antimicrobial Use.** *Jama-J Am Med Assoc* 2017, **318**(7):607-608.
286. Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR: **Implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics: The role of diagnostic and antimicrobial stewardship.** *Journal of Clinical Microbiology* 2017, **55**(3):715-723.
287. Arbo MDJ, Snyderman DR: **Influence of Blood Culture Results on Antibiotic Choice in the Treatment of Bacteremia.** *Arch Intern Med* 1994, **154**(23):2641-2645.
288. Bouza E, Sousa D, Munoz P, Rodriguez-Creixems M, Fron C, Lechuz JG: **Bloodstream infections: A trial of the impact of different methods of reporting positive blood culture results.** *Clinical Infectious Diseases* 2004, **39**(8):1161-1169.
289. Holtzman C, Whitney D, Barlam T, Miller NS: **Assessment of Impact of Peptide Nucleic Acid Fluorescence In Situ Hybridization for Rapid Identification of Coagulase-Negative Staphylococci in the Absence of Antimicrobial Stewardship Intervention.** *Journal of Clinical Microbiology* 2011, **49**(4):1581-1582.
290. Wenzler E, Wong JR, Goff DA, Jankowski CA, Bauer KA: **Controversies in antimicrobial stewardship: Focus on new rapid diagnostic technologies and antimicrobials.** *Antibiotics* 2016, **5**(1).
291. Bauer KA, Perez KK, Forrest GN, Goff DA: **Review of rapid diagnostic tests used by antimicrobial stewardship programs.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014, **59**:S134-S145.
292. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL: **The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis.** *Clinical Infectious Diseases* 2017, **64**(1):15-23.
293. Nathwani D: **Antimicrobial prescribing policy and practice in Scotland: Recommendations for good antimicrobial practice in acute hospitals.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006, **57**(6):1189-1196.
294. Pulcini C, Tebano G, Mutters NT, Tacconelli E, Cambau E, Kahlmeter G, Jarlier V, Group E-E-ESRW: **Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey.** *International Journal of Antimicrobial Agents* 2017, **49**(2):162-166.
295. McNulty CAM, Lasseter GM, Charlett A, Lovering A, Howell-Jones R, MacGowan A, Thomas M: **Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections?** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011, **66**(6):1396-1404.
296. Bourdellon L, Thilly N, Fougnot S, Pulcini C, Henard S: **Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results on the appropriateness of antibiotics chosen by French general practitioners in urinary tract infections: A randomised controlled case-vignette study.** *International Journal of Antimicrobial Agents* 2017, **21**.

297. Pulcini C: **Antibiotic stewardship: update and perspectives.** *Clin Microbiol Infect* 2017, **23**(11):791-792.
298. Johnson LS, Patel D, King EA, Maslow JN: **Impact of microbiology cascade reporting on antibiotic de-escalation in cefazolin-susceptible Gram-negative bacteremia.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016, **35**(7):1151-1157.
299. Hsu J, Abad C, Dinh M, Safdar N: **Prevention of endemic healthcare-associated clostridium difficile infection: Reviewing the evidence.** *American Journal of Gastroenterology* 2010, **105**(11):2327-2339.
300. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML: **Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: A systematic review and meta-analysis.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014, **69**(7):1748-1754.
301. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Dobeles S, Tacconelli E: **Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet Infectious Diseases* 2017, **16**:16.
302. Louh IK, Greendyke WG, Hermann EA, Davidson KW, Falzon L, Vawdrey DK, Shaffer JA, Calfee DP, Furuya EY, Ting HH: **Clostridium Difficile Infection in Acute Care Hospitals: Systematic Review and Best Practices for Prevention.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2017, **38**(4):476-482.
303. Debast SB, Vaessen N, Choudry A, Wiegers-Ligtvoet EAJ, van den Berg RJ, Kuijper EJ: **Successful combat of an outbreak due to Clostridium difficile PCR ribotype 027 and recognition of specific risk factors.** *Clinical Microbiology and Infection* 2009, **15**(5):427-434.
304. Wilcox MH, Planche T: **Clostridium difficile infection.** *Bmj* 2009, **338**:b2528.
305. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pepin J: **Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of Clostridium difficile-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain.** *Clinical Infectious Diseases* 2007, **45**(SUPPL. 2):S112-S121.
306. Wilcox MH, Freeman J, Fawley W, MacKinlay S, Brown A, Donaldson K, Corrado O: **Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of Clostridium difficile diarrhoea.** *J Antimicrob Chemother* 2004, **54**(1):168-172.
307. Price J, Cheek E, Lippett S, Cubbon M, Gerding DN, Sambol SP, Citron DM, Llewelyn M: **Impact of an intervention to control Clostridium difficile infection on hospital- and community-onset disease; an interrupted time series analysis.** *Clin Microbiol Infect* 2010, **16**(8):1297-1302.
308. Talpaert MJ, Rao GG, Cooper BS, Wade P: **Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of Clostridium difficile infection.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011, **66**(9):2168-2174.
309. Dingle KE, Didelot X, Quan TP, Eyre DW, Stoesser N, Golubchik T, Harding RM, Wilson DJ, Griffiths D, Vaughan A et al: **Effects of control interventions on Clostridium difficile infection in England: an observational study.** *The Lancet Infectious Diseases* 2017, **17**(4):411-421.
310. Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Lahdhiri S, Thabet H, Hedhili A, Amamou M: **Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit.** *J Infect Chemother* 2006, **12**(4):190-194.
311. Lipworth AD, Hyle EP, Fishman NO, Nachamkin I, Bilker WB, Marr AM, Larosa LA, Kasbekar N, Lautenbach E: **Limiting the emergence of extended-spectrum Beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: influence of patient population characteristics on the response to antimicrobial formulary interventions.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006, **27**(3):279-286.
312. Murki S, Jonnala S, Mohammed F, Reddy A: **Restriction of cephalosporins and control of extended spectrum beta-lactamase producing gram negative bacteria in a neonatal intensive care unit.** *Indian Pediatr* 2010, **47**(9):785-788.
313. Tangden T, Eriksson BM, Melhus A, Svennblad B, Cars O: **Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of**

- extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2011, **66**(5):1161-1167.
314. Wen Z, Wei X, Xiao Y, Xue F, Hao F, Zhu Y, Ma N, Xiao Y, Wang H: **Intervention study of the association of antibiotic utilization measures with control of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria.** *Microbes Infect* 2010, **12**(10):710-715.
315. Bamberger DM, Dahl SL: **Impact of voluntary vs enforced compliance of third-generation cephalosporin use in a teaching hospital.** *Arch Intern Med* 1992, **152**(3):554-557.
316. White AC, Jr., Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB: **Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes.** *Clin Infect Dis* 1997, **25**(2):230-239.
317. Anglim AM, Klym B, Byers KE, Scheld WM, Farr BM: **Effect of a vancomycin restriction policy on ordering practices during an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*.** *Arch Intern Med* 1997, **157**(10):1132-1136.
318. Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, Green M, Morrissey A, Spinner-Block S, Blumer J: **Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant gram-negative rods in a pediatric intensive care unit.** *Crit Care Med* 1998, **26**(11):1893-1899.
319. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN: **An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli.** *Lancet* 2000, **355**(9208):973-978.
320. May AK, Melton SM, McGwin G, Cross JM, Moser SA, Rue LW: **Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broad-spectrum cephalosporin use in a trauma and burn intensive care unit.** *Shock* 2000, **14**(3):259-264.
321. Stiefel U, Paterson DL, Pultz NJ, Gordon SM, Aron DC, Donskey CJ: **Effect of the increasing use of piperacillin/tazobactam on the incidence of vancomycin-resistant enterococci in four academic medical centers.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004, **25**(5):380-383.
322. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, Mariano N, Marks S, Burns JM, Dominick D *et al*: **Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*.** *Jama* 1998, **280**(14):1233-1237.
323. Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, Tasbakan M, Pullukcu H, Tunger A, Buke C, Ulusoy S: **Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance.** *J Infect* 2007, **55**(1):41-48.
324. Falagas ME, Bliziotis IA, Michalopoulos A, Sermaides G, Papaioannou VE, Nikita D, Choulis N: **Effect of a policy for restriction of selected classes of antibiotics on antimicrobial drug cost and resistance.** *J Chemother* 2007, **19**(2):178-184.
325. Landman D, Chockalingam M, Quale JM: **Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary.** *Clin Infect Dis* 1999, **28**(5):1062-1066.
326. Leverstein-van Hall MA, Fluit AC, Blok HE, Box AT, Peters ED, Weersink AJ, Verhoef J: **Control of nosocomial multiresistant Enterobacteriaceae using a temporary restrictive antibiotic agent policy.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001, **20**(11):785-791.
327. Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Lewis PG, Stevens DL: **Evaluation of an intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006, **27**(2):155-169.
328. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K: **Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci.** *Clin Infect Dis* 1996, **23**(5):1020-1025.
329. Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO: **Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins.** *Clin Infect Dis* 2003, **36**(4):440-446.
330. Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH, Scott GM: **The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage.** *J Antimicrob Chemother* 1999, **43**(2):261-266.

331. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, Butler M, Wilt TJ: **Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: A systematic review.** *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2014, **35**(10):1209-1228.
332. Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Marquess J, Clements AC: **Assessing control bundles for *Clostridium difficile*: a review and mathematical model.** *Emerg* 2014, **3**(6):e43.
333. Pitiriga V, Vrioni G, Saroglou G, Tsakris A: **The Impact of Antibiotic Stewardship Programs in Combating Quinolone Resistance: A Systematic Review and Recommendations for More Efficient Interventions.** *Advances in Therapy* 2017, **34**(4):854-865.
334. Teerawattanapong N, Kengkla K, Dilokthornsakul P, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaikyakunapruk N: **Prevention and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Adult Intensive Care Units: A Systematic Review and Network Meta-analysis.** *Clinical Infectious Diseases* 2017, **64**(suppl_2):S51-S60.
335. Zhou JJ, Patel SJ, Jia H, Weisenberg SA, Furuya EY, Kubin CJ, Alba L, Rhee K, Saiman L: **Clinicians' knowledge, attitudes, and practices regarding infections with multidrug-resistant gram-negative bacilli in intensive care units.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013, **34**(3):274-283.
336. Toltzis P, Dul MJ, Hoyer C, Salvator A, Walsh M, Zetts L, Toltzis H: **The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic-resistant bacilli in a neonatal intensive care unit.** *Pediatrics* 2002, **110**(4):707-711.
337. de Champs C, Franchineau P, Gourgand JM, Lorient Y, Gaulme J, Sirot J: **Clinical and bacteriological survey after change in aminoglycoside treatment to control an epidemic of *Enterobacter cloacae*.** *J Hosp Infect* 1994, **28**(3):219-229.
338. Martinez JA, Nicolas JM, Marco F, Horcajada JP, Garcia-Segarra G, Trilla A, Codina C, Torres A, Mensa J: **Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units.** *Crit Care Med* 2006, **34**(2):329-336.
339. Martinez JA, Delgado E, Marti S, Marco F, Vila J, Mensa J, Torres A, Codina C, Trilla A, Soriano A et al: **Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients.** *Intensive Care Med* 2009, **35**(3):439-447.
340. Cadena J, Taboada CA, Burgess DS, Ma JZ, Lewis JS, 2nd, Freytes CO, Patterson JE: **Antibiotic cycling to decrease bacterial antibiotic resistance: a 5-year experience on a bone marrow transplant unit.** *Bone Marrow Transplant* 2007, **40**(2):151-155.
341. Craig M, Cumpston AD, Hobbs GR, Devetten MP, Sarwari AR, Ericson SG: **The clinical impact of antibacterial prophylaxis and cycling antibiotics for febrile neutropenia in a hematological malignancy and transplantation unit.** *Bone Marrow Transplant* 2007, **39**(8):477-482.
342. de Araujo OR, da Silva DC, Diegues AR, Arkader R, Cabral EA, Afonso MR, Louzada ME, Albertoni Ade C: **Cefepime restriction improves gram-negative overall resistance patterns in neonatal intensive care unit.** *Braz J Infect Dis* 2007, **11**(2):277-280.
343. Francetic I, Kalenic S, Huic M, Mercep I, Makar-Ausperger K, Likic R, Erdeljic V, Tripkovic V, Simic P: **Impact of aminoglycoside cycling in six tertiary intensive care units: prospective longitudinal interventional study.** *Croat Med J* 2008, **49**(2):207-214.
344. Hedrick TL, Schulman AS, McElearney ST, Smith RL, Swenson BR, Evans HL, Truwit JD, Scheld WM, Sawyer RG: **Outbreak of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections during a quarterly cycling antibiotic regimen.** *Surg Infect (Larchmt)* 2008, **9**(2):139-152.
345. van Duijn PJ, Verbrugghe W, Jorens PG, Spohr F, Schedler D, Deja M, Rothbart A, Annane D, Lawrence C, Nguyen Van JC et al: **The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: a cluster-randomised crossover trial.** *Lancet Infect Dis* 2018, **18**(4):401-409.
346. Sandiumenge A, Lisboa T, Gomez F, Hernandez P, Canadell L, Rello J: **Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE Organisms.** *Chest* 2011, **140**(3):643-651.
347. Schouten JA, Hulscher MEJL, Wollersheim H, Braspenning J, Kullberg BJ, Van Der Meer JWM, Grol RPTM: **Quality of antibiotic use for lower respiratory tract infections at hospitals: (How) can we measure it?** *Clinical Infectious Diseases* 2005, **41**(4):450-460.

- 348. Farida H, Rondags A, Gasem MH, Leong K, Adityana A, van den Broek PJ, Keuter M, Natsch S: **Development of quality indicators to evaluate antibiotic treatment of patients with community-acquired pneumonia in Indonesia.** *Tropical Medicine and International Health* 2015, **20**(4):501-509.
- 349. Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D: **Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline.** *Chest* 2006, **130**(3):794-799.
- 350. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH: **Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia.** *Crit Care Med* 2001, **29**(6):1109-1115.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Darstellung der quartalsweisen Verbrauchsdichten (in RDD/100) für die verschiedenen Antibiotikaklassen. (Kapitel 1.2)	77
Abbildung 2: Grafische Darstellung der quartalsweisen Verbrauchsdichten (in RDD/100) für die häufigsten Antibiotika einer Fachabteilung als Liniendiagramm. (Kapitel 1.2)	77
Abbildung 3: Grafische Darstellung der durchschnittlichen Antibiotikatherapiedauer (Summe der empfohlenen Tagesdosen in RDD/FZ) und der durchschnittlichen Verweildauer (Anzahl an Behandlungstagen/FZ) pro Quartal. (Kapitel 1.2)	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiel für Personalbedarfsberechnung ABS-Team (Ärzte/Apotheker) (Kapitel 1.1)	76
Tabelle 2: ABS-Strukturindikatoren (Kapitel 1.3)	79
Tabelle 3: ABS-Prozessindikatoren (Kapitel 1.3)	81
Tabelle 4: Beispiele für Antiinfektivalisten (Kapitel 2.1)	83
Tabelle 5: Beispiele für den Einsatz von Behandlungsleitlinien und -pfade (Kapitel 2.1)	84
Tabelle 6: Definition sowie Beispiele von "effect modifier", die das Verordnungsverhalten beeinflussen ("behaviour change techniques") [modifiziert nach Davey et al. 2017] (Kapitel 2.3).....	86
Tabelle 7: Beispiele für den Einfluss kommerzieller Interessen auf das Verordnungsverhalten und Gestaltung der Hausliste [27, 185] (Kapitel 2.3).....	87
Tabelle 8: Auswahl von Substanzen mit guter bis sehr guter oraler Bioverfügbarkeit (Kapitel 3.3)	87

IV Anhang

Tabelle 1: Beispiel für Personalbedarfsberechnung ABS-Team (Ärzte/Apotheker) (Kapitel 1.1)

Kliniktyp/-größe* und Schwerpunkte [#]	Mindestbedarf (1 VZÄ pro 500 Betten)	Zusatzbedarf (0,5 VZÄ je definiertem Schwerpunkt)	Gesamt- bedarf (VZÄ)
<u>Universitätsklinikum</u> 1.200 Betten mit Organtransplantationseinheit, Hämatologie incl. allogener Stammzelltransplantation, mit Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin incl. Neonatologie und eigenen Fachabteilungen für Herzchirurgie und für Neurochirurgie, 5 Intensivstationen	2,4	2,4	4,8
<u>Großes Allgemeinkrankenhaus</u> 700 Betten mit Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin incl. Neonatologie und eigenen Fachabteilungen für Neurochirurgie, Herzchirurgie, und Orthopädie mit Schwerpunkt Gelenkersatz	1,4	1,0	2,4
<u>Mittleres Allgemeinkrankenhaus</u> 450 Betten mit Orthopädie (Gelenkersatz) als Schwerpunkt	0,9	0,2	1,1
<u>Kleines Allgemeinkrankenhaus</u> 250 Betten ohne Schwerpunkte	0,5	-	0,5

*ohne Berücksichtigung von psychiatrischen, psychotherapeutisch / psychosomatischen, nuklearmedizinischen und Rehabilitationsbetten

[#] Schwerpunkte können sein: Organtransplantationszentrum bzw. -einheiten, Fachabteilung/Klinik für Hämatologie incl. allogener Stammzelltransplantation; Fachabteilung für Kinder- und Jugendmedizin incl. Neonatologie; Schwerpunkt im Bereich orthopädischer Gelenkersatz und/oder Herzchirurgie und/oder Neurochirurgie (wenn nur eine (0,2 VZÄ) oder zwei (0,4 VZÄ) der Disziplinen vorhanden sind entsprechende Reduktion); Kliniken mit mehr als 4 intensivmedizinischen Behandlungseinheiten/Stationen oder mehr als 50 Intensivbetten oder einer eigenen (bettenführenden) Fachabteilung Intensivmedizin

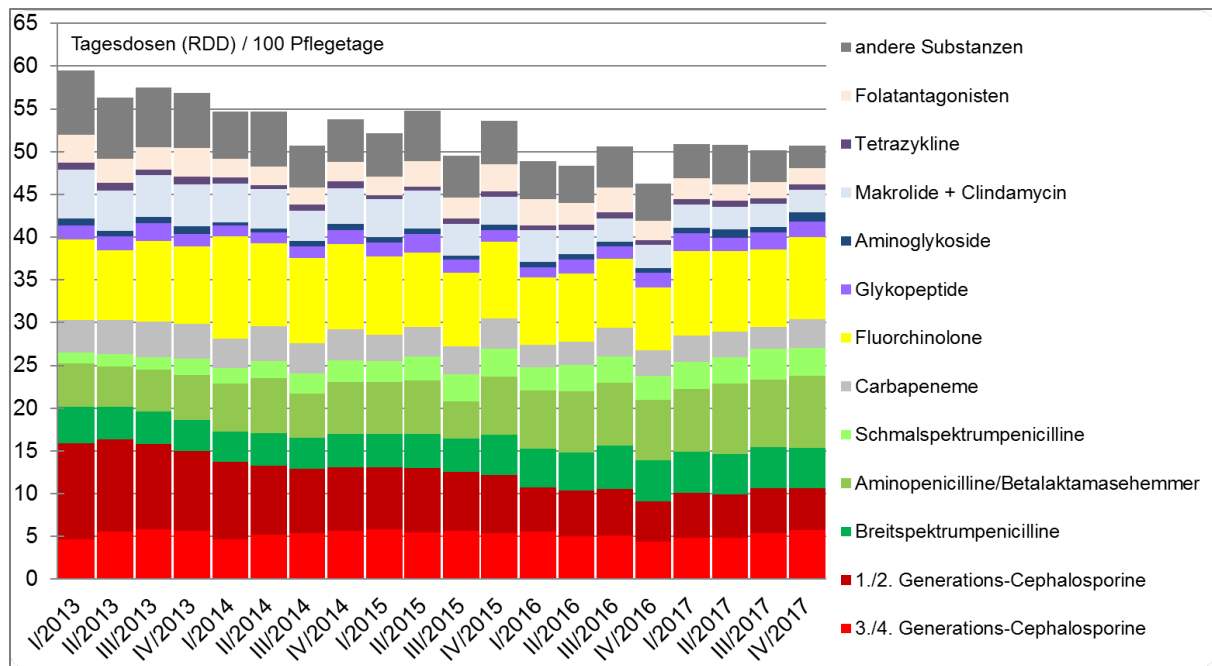


Abbildung 1: Grafische Darstellung der quartalsweisen Verbrauchsdichten (in RDD/100) für die verschiedenen Antibiotikaklassen. (Kapitel 1.2)

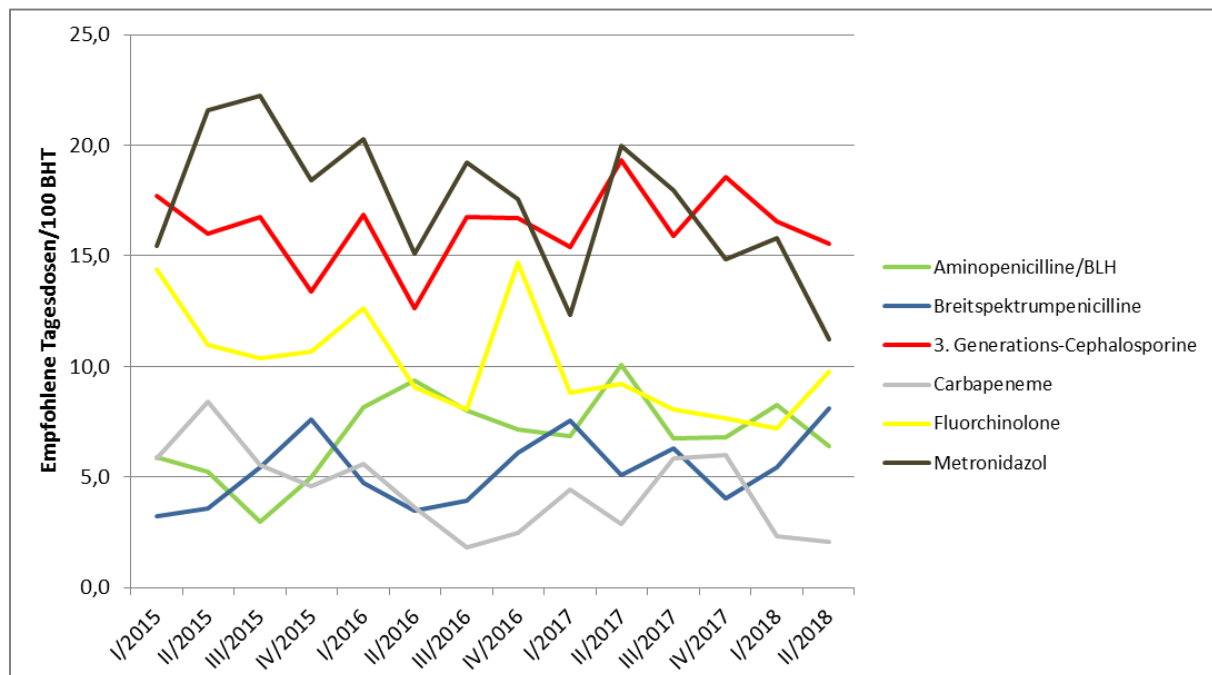


Abbildung 2: Grafische Darstellung der quartalsweisen Verbrauchsdichten (in RDD/100) für die häufigsten Antibiotika einer Fachabteilung als Liniendiagramm. (Kapitel 1.2)

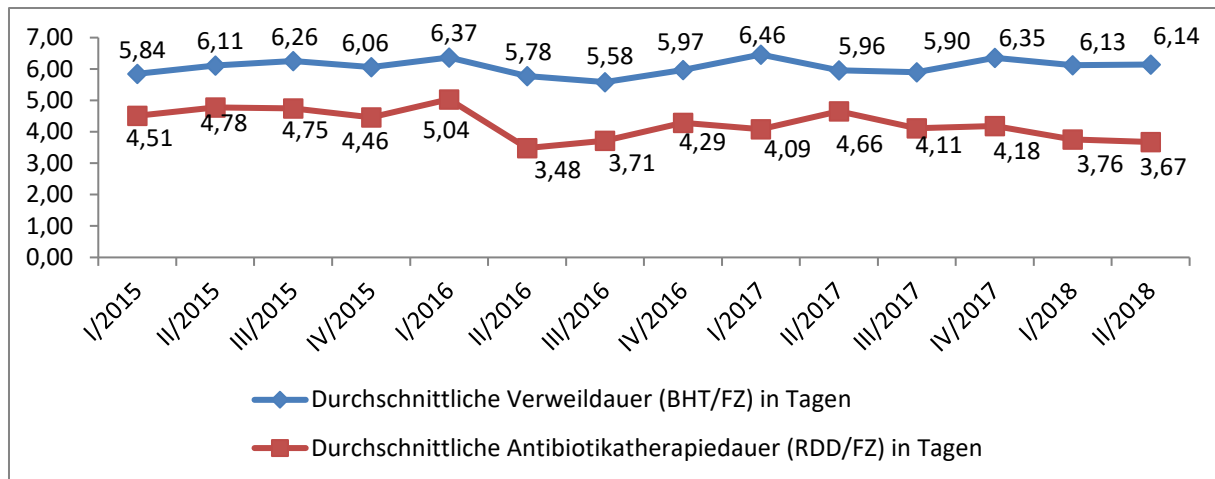


Abbildung 3: Grafische Darstellung der durchschnittlichen Antibiotikatherapiedauer (Summe der empfohlenen Tagesdosen in RDD/FZ) und der durchschnittlichen Verweildauer (Anzahl an Behandlungstagen/FZ) pro Quartal. (Kapitel 1.2)

Tabelle 2: ABS-Strukturindikatoren (Kapitel 1.3)

Indikator	Evidenz	Ranking (1=hoch 2=mittel, 3=niedrig)	hausinterner Erfüllungsgrad (ja/nein)
Zu 1. Voraussetzungen zur Implementierung von ABS-Programmen			
Personal/Team/Auftrag/Infrastruktur			
• Multidisziplinäres ABS-Team von der Krankenhausleitung berufen und beauftragt	[3, 13, 132, 144]	1	
• ABS-Team vertreten in der Arzneimittelkommission	[3, 13, 132, 144]	2	
• Mindestens 2 (protokollierte) ABS-Teamtreffen pro Jahr	[16, 132, 144]	2	
• ABS-Strategiebericht enthält quantitative Ziele mit Angaben der Indikatoren	[16, 132, 144]	2	
• Hausinterne Vorgaben zur Präanalytik (inkl. Rückweiskriterien) für mikrobiologische Proben sind definiert	[144]	1	
Surveillance Antiinfektivaereinsatz			
• Antiinfektivaverbrauchszahlen (in DDD/RDD oder PDD pro 100 Pflageage) mindestens jährlich für die wichtigsten Antibiotika-klassen sowie Gesamtverbrauch, nach: - Fachabteilung bzw. aggregierten Fachabteilungen (z.B. konservativ vs. operativ) sowie - Stationsart (z.B. Normal- vs. Intensivstationen) verfügbar	[16, 119, 132, 144]	1	
• Rate orale versus parenterale Verordnung (% DDD/RDD oder PDD) mindestens jährlich für die wichtigsten Antibiotika, nach: - Fachabteilung bzw. aggregierten Fachabteilungen (z.B. konservativ vs. operativ) sowie - Stationsart (z.B. Normal- vs. Intensivstationen) verfügbar	[144]	1	
Surveillance Infektionserreger (mit/ohne Resistenz)			
• Sonstige Resistenz-Raten und zugehörige Inzidenzzahlen (klinische Isolate) mindestens jährlich klinikweit oder für mindestens eine Abteilung verfügbar	[16, 119, 132, 144]	1	
• Inzidenzzahlen für <i>C. difficile</i> -assoziierte Diarrhoe mindestens jährlich für: - mehrere Fachabteilungen bzw. nach - Stationsart (z.B. Intensivstationen)	[16, 144]	1	
• Inzidenzdichte für nosokomiale Sepsis/Bakteriämie mindestens jährlich klinikweit verfügbar	[144]	2	
Informationstechnologie			
• lokale Leitlinien und ABS-Dokumente elektronisch verfügbar	[132, 144]	1	

<ul style="list-style-type: none"> Elektronisch verfügbare Entscheidungshilfen für den Einsatz von Antiinfektiva entsprechend lokal konsentrierter Leitlinien 		3	
Zu 2. Strategien zur Optimierung des Verordnungsverhaltens			
lokal konsentrierte Behandlungsleitlinien und Antiinfektiva-Hausliste			
<ul style="list-style-type: none"> Antiinfektiva-Hausliste (entsprechend lokal konsentrierter Leitlinien) aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre) verfügbar 	[16, 132, 144]	1	
<ul style="list-style-type: none"> Benennung von Standard- versus Spezial-/Reservepräparaten in der Hausliste 	[16, 132, 144]	2	
<ul style="list-style-type: none"> Lokal konsentrierte schriftlich verfügbare Behandlungsleitlinien (empirische Therapie) für die wichtigsten Indikationen und Infektionserkrankungen aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre) verfügbar 	[16, 132, 134, 144]	1	
<ul style="list-style-type: none"> Lokal konsentrierte schriftliche verfügbare Leitlinien für die perioperative Prophylaxe aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre) verfügbar 	[16, 132, 134, 144]	1	
<ul style="list-style-type: none"> Schriftlich verfügbare Empfehlungen zur Oralisierung von Antiinfektiva (Kriterien & Substanzen) aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre) 	[132, 144]	2	
Fortbildung			
<ul style="list-style-type: none"> lokale Fortbildungsveranstaltungen durch ABS-Team und/oder ABS-Beauftragte über konsentrierte Leitlinien (abteilungsbezogen oder -übergreifend) mindestens alle 2 Jahre 	[16]	1	
<ul style="list-style-type: none"> Spezifische (interne und/oder externe) Fortbildungsmöglichkeiten zu Antiinfektiva-therapie und Infektions-prophylaxe für mindestens 10% der ärztlichen Mitarbeiter, die nicht ABS-Beauftragte sind, mit Nachweis (mindestens 4 ABS-relevante CMEs pro Jahr) 	[144]	2	
<ul style="list-style-type: none"> Spezifische Fortbildungsmöglichkeiten für die ABS-Beauftragten mit Nachweis (mindestens 8 ABS-relevante CMEs pro Jahr) 	[144]	2	
ABS-Visite			
<ul style="list-style-type: none"> Regelmäßige gemeinsame Visite durch ABS-Teammitglieder mit den behandelnden Ärzten (mindestens 3 Bereiche/Stationen) 	[16, 144]	2	
Mitteilung mikrobiologischer Befunde			
<ul style="list-style-type: none"> Verwendung selektiver Antibiotogramme (reduzierte, nach lokalen Leitlinien adaptierte Befundmitteilung) 	[16, 144]	1	

Tabelle 3: ABS-Prozessindikatoren (Kapitel 1.3)

Indikator	Evidenz	Ranking (1=hoch, 2=mittel, 3=niedrig)	Erfüllungsgrad (ITT, % IQR) nach ABS-QI-Studie [12]	Hausinterner Erfüllungs- grad (%)
ambulant erworbene Pneumonie				
• Initiale Therapie (Substanzen, Dosierung) nach lokaler/ nationaler Leitlinie)	[11, 144, 347]	1	54% (24-76)	
• Abnahme von Blutkulturen (2 Sets) vor Therapiebeginn	[11, 144, 348]	1	28% (14-55)	
• Mitteilung Ergebnis Legionella-AG-Test innerhalb von 3 Tagen	[11, 347]	1	10% (0-17)	
• Monotherapie spätestens ab Tag 4 (Patienten auf Normalstation)	[144, 347]	1	71% (52-85)	
• Oralisierung der Therapie bis Tag 4, abhängig vom klinischen Zustand (Patienten auf Normalstation)	[11, 347, 348]	2	7% (6-15)	
• Therapiedauer nicht länger als 7 Tage (Patienten auf Normalstation)	[11, 144, 348]	1	40% (29-50)	
nosokomial erworbene Pneumonie				
• Initiale Therapie (Substanzen) nach lokaler/ nationaler Leitlinie	[11, 144]	1	50% (20-73)	
• Abnahme von Blutkulturen (2 Sets) am Tag des Therapiebeginns	[11, 144]	1	35% (25-43)	
• Therapiedauer nicht länger als 10 Tage (Patienten auf Normalstation)	[11, 144]	1	64% (40-75)	
Bakteriämie/Fungämie				
• Umstellung auf gezielte Therapie innerhalb von 4 Tagen, sobald Blutkulturbefunde verfügbar	[11, 133]	1	61% (45 – 74)	
• Entfernung Venenkatheter innerhalb von 4 Tagen nach Abnahme pos. Blutkultur	[11]	2	40% (34 – 62)	
• Angabe von Erreger und Empfindlichkeit im Entlassbrief	[11]	2	64% (48 – 80)	
• Angabe des Infektionsfokus im Entlassbrief	[11]	1	69% (60 – 83)	
• TTE/TEE innerhalb von 10 Tagen nach erster positiver Blutkultur (Patienten mit Bakteriämie/ Sepsis durch Staphylococcus aureus, Streptokokken, (nicht-nosokomiale) Enterokokken, HACEK)	[144]	2	Keine Daten	
• Kontroll-Blutkulturen Tag 4-7 nach Abnahme der ersten später positiv geworden Blutkultur (Patienten mit Staphylococcus aureus-Bakteriämie/Sepsis und Patienten mit Fungämie)	[144]	1	Keine Daten	

Harnwegsinfektionen				
• Vorliegen einer positiven Urinkultur (signifikante Bakteriurie, keine Mischflora)	[11, 144]	1	62% (47-76)	
Oralisierung				
• Orale Verabreichung von Substanzen mit sehr guter bis guter oraler Bioverfügbarkeit (s. Tabelle 7) bei Patienten ohne Resorptionsstörungen, Erbrechen, schwere Sepsis/septischer Schock	[16, 134, 135, 144]	1	Keine Daten	
Antinfektiva-Dosierung, -applikation				
• Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion innerhalb von 2 Tagen	[11, 16, 134, 135, 144]	2	69% (49-82)	
• Therapeutisches Drug-Monitoring ausgewählter Substanzen (Aminoglykoside, Vancomycin, Vori-/Posaconazol) ab Tag 4	[13]	1	Keine Daten	
• Keine gleichzeitige Verabreichung oraler Fluorchinolone mit mehrwertigen Kationen	[11]	1	68% (41-80)	
Perioperative Antibiotikaphylaxe				
• Antibiotikaphylaxe (Substanzauswahl, Dosis) gemäß lokaler Leitlinie verabreicht	[144]	1	Keine Daten	
• Antibiotikaphylaxe innerhalb 1 h vor Inzision verabreicht	[11, 144]	2	73% (63-84)	
• Antibiotikaphylaxe innerhalb von einem Tag beendet (<24 Std.)	[11, 144]	1	58% (32-81)	
MRE-Management				
• Nennung im Entlassarztbrief mit Angabe zu Kolonisation/Infektion	[144]	3	Keine Daten	

Tabelle 4: Beispiel für eine Antiinfektivaliste (Kapitel 2.1)

Antibiotika (AB)-Gruppe	Appl.	Handelsname	Wirksubstanz	Durchschnittliche Tagesdosis		TTK
				Normale Nierenfunktion CrCl > 80 ml/min	Eingeschränkte Nierenfunktion CrCl 80-50 ml/min	
Penicilline	i.v.	Infectocillin	Benzylpenicillin	3 x 10 Mio IE oder 4 x 5 Mio IE	2 x 10 Mio IE	€€
	oral	Penicillin V 1 Mega	Phenoxymethylpenicillin	3 x 1 Mio IE	3 x 1 Mio IE	€
Aminopenicilline	i.v.	Ampicillin	Ampicillin	3 x 2 g	2 x 2 g	€€
	oral	AmoxiHexal	Amoxicillin	3 x 1 g	3 x 1 g	€
Aminopenicilline + Betalaktamasehemmer	i.v.	Ampicillin+ Sulbactam	Ampicillin/ Sulbactam	3 x 2000/1000 mg	2 x 2000/1000mg	€€
	oral	Amoclav 500 plus	Amoxicillin/ Clavulansäure	3 x 500/125 mg	3 x 500/125 mg	€
Acylaminopenicilline	i.v.	Piperacillin	Piperacillin	3 x 4 g	2 x 4 g	€€
Acylaminopenicilline + Betalaktamasehemmer	i.v.	Piperacillin+ Tazobactam	Piperacillin/ Tazobactam	3 x 4g/0,5 g	2 x 4g/0,5 g	€€
Carbapeneme	i.v.	Meropenem	Meropenem	3 x 1 g bei Meningitis: 3 x 2 g	4 x 500 mg	€€€€
Tetracycline	i.v.	DoxyHexal SF	Doxycyclin	1 x 200 mg, dann	Keine Dosisanpassung notwendig	€
	oral	DoxyHexal Tabs	Doxycyclin	100-200 mg/Tag		€
Aminoglykoside	i.v.	TobraCell	Tobramycin	1 x 5-6 mg/kg KG	Rücksprache mit Oberarzt	€€
	i.v.	Gentamicin	Gentamicin	1 x 4,5 mg/kg KG		€€
Nitroimidazole	i.v.	Metronidazol	Metronidazol	3 x 500 mg	3 x 500 mg	€
	oral	Metronidazol	Metronidazol	3 x 400 mg	3 x 400 mg	€
Oxazolidinone	i.v.	Zyvoxid	Linezolid	2 x 600 mg	2 x 600 mg	€€€€
	oral	Zyvoxid	Linezolid	2 x 600 mg	2 x 600 mg	€€€€
Grün: Standard-AB	Grundsätzlich sollen bevorzugt orale Präparate verwendet werden, sofern es die Erkrankung des Patienten zulässt!					
Gelb: Reserve-AB	Die durchschnittliche Tagesdosis bezieht sich auf erwachsene, ca. 70 kg schwere					
Rot: Spezial-AB, Rücksprache mit dem Oberarzt	TTK: Tagestherapiekosten TTK: €: 0 bis 2€; €€: 2 bis 10€; €€€: 10 bis 25 €; €€€€: 25 bis 50 €; €€€€€: über 50 € bis 150 €					
Fett	Verfügbare orale Antibiotika					

Tabelle 5: Beispiele für den Einsatz von Behandlungsleitlinien und -pfade (Kapitel 2.1)

Referenz	Studien- typ/ Evidenz	Patienten	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse
Soo Hoo G.W. et al. (2005) [157]	Beob- achtungs- studie (II)	Patienten mit nosokomial erworbener Pneumonie (58 Patienten vor Intervention, 58 Patienten nach Intervention)	Einführung von Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der nosokomial erworbenen Pneumonie	Sterblichkeit Anteil Patienten mit leitlinien- gerechter Therapie	Abnahme der 14-Tages-Sterblichkeit (23% vs 8%, p=0,03) Zunahme des Anteils Patienten mit leitliniengerechter Therapie (46% vs. 81%, p < 0,01)
Botelho- Nevers E. et al. (2009) [158]	Beob- achtungs- studie (II)	Patienten mit infektiöser Endokarditis (173 Patienten vor Intervention, 160 Patienten nach Intervention)	Einführung einer Behandlungsleitlinie zur infektiösen Endokarditis	Sterblichkeit Leitlinienadhärenz (Substanzwahl, Therapiedauer)	Abnahme der 1-Jahres-Sterblichkeit (18,5% auf 8,2%, HR 0,41; 95% CI, 0,21-0,79, p=0,008) Abnahme der Krankenhaussterblichkeit (12,7% auf 4,4%, p=0,007) Zunahme der Leitlinienadhärenz: Substanzwahl (31,6% auf 95%, p<0,001) Substanzwahl und Therapiedauer (22,7% auf 61,8%, p<0,001)
Marrie T.J. et al. (2000) [159]	Randomi- sierte, kon- trollierte Studie (I)	Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie in der Notaufnahme eines Krankenhauses (9 Krankenhäuser mit Behandlungspfad, 10 Krankenhäuser ohne Behandlungspfad)	Einführung eines klinischen Behandlungspfades zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie in der Notaufnahme von 9 Krankenhäuser	Sterblichkeit Liegedauer, Therapiedauer, Anteil Patienten mit Mono- therapie	kein Unterschied in der Sterblichkeit Abnahme der Liegedauer um 1,7 Tage (6,1 auf 4,4 Tage, p=0,04) Abnahme der Therapiedauer um 1,7 Tage (6,3 auf 4,6 Tage, p=0,01) Zunahme des Anteils Patienten mit Monotherapie (27% auf 64%, p< 0,001)

Singh N. et al. (2000) [226]	Randomisierte, kontrollierte Studie (I)	Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie (39 Patienten wurden nach einem Risikoscore- basierten Behandlungspfad therapiert, 42 Patienten erhielten Standardtherapie)	Einführung eines Risikoscore- basierten Behandlungspfads	Sterblichkeit Liegedauer (Intensivstation), Nachweis von MDR-Erregern, Therapiedauer, Kosten	kein Unterschied in der Sterblichkeit Abnahme der Liegedauer (Intensivstation) um 5,3 Tage (14,7 auf 9,4 Tage, $p=0.04$) Abnahme des Nachweises von MDR- Erregern (38% auf 14%, $p=0.017$) Abnahme der Therapiedauer (9,8 auf 3 Tage, $p=0,0001$) Abnahme der Therapiekosten (640\$ auf 259\$, $p=0,0001$)
Dean N.C. et al. (2006) [349]	Beobachtungsstudie (II)	Patienten mit amb. Erworbener Pneumonie >65 Jahre in 16 US-amerikanischen Krankenhäusern, Kontrollgruppe Pat. mit amb. Erw. Pneumonie in 19 anderen Krankenhäusern.	Entwicklung (zusammen mit Anwender) und Implementierung (durch Fortbildungen) einer Leitlinie zur Behandlung der amb. Erw. Pneumonie	Sterblichkeit in Abhängigkeit der Leitlinienadhärenz	Die Odds (Möglichkeit) für die Sterblichkeit betrug 0,92 ($p=0,007$) für jeden 10%-Anstieg der Leitlinienadhärenz. D.h. Je höher die Leitlinien-Adhärenz desto niedriger die Sterblichkeit.
Ibrahim E.H. et al. (2001) [350]	Beobachtungsstudie (II)	Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie (50 Patienten vor Intervention, 52 nach Intervention)	Einführung einer Therapieleitlinie zur Behandlung der beatmungs- assoziierten Pneumonie	Sterblichkeit Liegedauer leitliniengerechte Antibiotika- therapie, Therapiedauer	kein Unterschied in der Sterblichkeit Zunahme des Anteils leitliniengerechter Antibiotikatherapie von 48% auf 94.2% ($p<0,001$) Abnahme der Therapiedauer von 14.8 +/- 8.1 Tagen auf 8.6 +/- 5.1 Tagen ($p<0,001$)

Tabelle 6: Definition sowie Beispiele von "effect modifier", die das Ordnungsverhalten beeinflussen ("behaviour change techniques") [modifiziert nach Davey et al. 2017] (Kapitel 2.3)

„effect modifier“	Definition	Beispiele für Maßnahmen
Fortbildung („education“)	Wissensvermittlung	<ul style="list-style-type: none"> - Fortbildungsveranstaltungen (z.B. Vorträge, Workshops, Seminare) - Verteilung von Fortbildungsmaterialien (z.B. Leitlinien, Checklisten, Behandlungspfade) - persönliche Fortbildung/Beratung („educational outreach“)
Überzeugung („persuasion“)	positiv bzw. negativ motivierende Kommunikation	<p>persönliche Fortbildung/Beratung („educational outreach“):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1:1 – Fortbildung, z.B. des Verschreibers durch den ABS-Experten („academic detailing“) - Evaluation von Therapien mit Abgabe von Empfehlungen durch persönliche Beratung z.B. im Rahmen von ABS-Visiten oder konsiliarischer Betreuung („review and recommendation“)
Befähigung („enablement“)	Zurverfügungstellung von Mitteln und Abbau von Hindernissen, um die Ausführung von ABS-Programmen zu ermöglichen	<ul style="list-style-type: none"> - Erhebung und Rückmeldung qualitativer und quantitativer Daten zur Charakterisierung der Verschreibungspraxis („audit and feedback“) - Entscheidungshilfen (z.B. Informationstechnologie, Rundschreiben) („decision support“) - Evaluation von Therapien mit Abgabe von Empfehlungen durch persönliche Beratung z.B. im Rahmen von ABS-Visiten oder konsiliarischer Betreuung („review and recommendation“ als Komponente von „educational outreach“)
Restriktion	Regeln, die die Verordnungsmöglichkeiten einschränken	<ul style="list-style-type: none"> - Freigaberegeln durch das ABS-Team, z.B. für eine Indikation, die Dauer, eine Substanzklasse - Sonderrezeptregelungen, i.d.R. patientenindividuelle Anforderung mit Begründung - selektive Antibiotikabehandlung
Umgebungsstrukturen	Änderung der strukturellen Voraussetzungen	<ul style="list-style-type: none"> - Poster, Leitlinien in Kitteltaschenformat, etc. - neue diagnostische Testverfahren, schnellere Befundübermittlung, Arztwechsel etc.