

S3-Leitlinie

Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus

AWMF-Registernummer 092/001

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 (DGHM)

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

Arbeitsgemeinschaft Österreichischer Krankenhausapotheker (AAHP)

Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT)

Österreichische Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie (ÖGACH)

Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

Dr. Dr. Katja de With¹, Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger², Dr. Steffen Amann³, Univ.-Doz. Dr. Petra Apfalter⁴, Prof. Dr. Hans-Reinhard Brodt⁵, Dr. Tim Eckmanns⁶, Dr. Matthias Fellhauer⁷, Prof. Dr. med. Heinrich K. Geiss⁸, Dr. Oskar Janata⁹, Univ.-Prof. Dr. Robert Krause¹⁰, Prof. Dr. Sebastian Lemmen¹¹, Priv.-Doz. Dr. Elisabeth Meyer¹², Prim. Univ.-Prof. Dr. Helmut Mittermayer (†)¹³, Mag. pharm. Dr. Ulrike Porsche¹⁴, Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Presterl¹⁵, Prof. Dr. Stefan Reuter¹⁶, Prof. Dr. Dr. Bhanu Sinha¹⁷, Priv.-Doz. Dr. Richard Strauß¹⁸, Dr. Agnes Wechsler-Fördös¹⁹, Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch²⁰, Univ.-Prof. Dr. Winfried V. Kern²¹

¹Zentralbereich Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

²Fachbereich Öffentliche Gesundheit, Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES), Wien

³Krankenhausapotheke, Städtisches Klinikum München GmbH, München

⁴Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

⁵Schwerpunkt Infektiologie/Medizinische Klinik II, Klinikum der Goethe-Universität, Frankfurt

⁶Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert Koch-Institut, Berlin

⁷Apotheke, Schwarzwald-Baar Klinikum, Villingen-Schwenningen

⁸Bereichsleitung Hygiene/Infektiologie, Sana Kliniken AG, Ismaning

⁹Krankenhaushygiene, Donauspital/Spitalsträger Wiener Krankenanstaltenverbund (KAV), Wien

¹⁰Sektion Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

¹¹Zentralbereich für Krankenhaushygiene und Infektiologie, Uniklinik RWTH Aachen

¹²Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité Universitätsmedizin, Berlin

¹³Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

¹⁴Abteilung für Arzneimittelinformation, Landesapotheke an den Landeskliniken Salzburg

¹⁵Universitätsklinik für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle, Wien

¹⁶Abteilung Allgemeine Innere Medizin, Infektiologie, Pneumologie und Osteologie, Klinikum Leverkusen

¹⁷Department of Medical Microbiology and Infection Prevention, University Medical Center Groningen

¹⁸Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen

¹⁹Krankenhaushygiene, Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

²⁰Medizinische Abteilung mit Infektions- und Tropenmedizin, Kaiser Franz Josef Spital/Spitalsträger Wiener Krankenanstaltenverbund (KAV), Wien

²¹Abteilung Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg

Externer Reviewer: Prof. Dr. Stephan Harbarth, Genf

Patientenvertreterin: Viktoria Mühlbauer, Düsseldorf

In Erinnerung an H.M.

Er hätte sich über die Fertigstellung dieser Leitlinie mehr als nur gefreut.



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e.V.
www.p-e-g.org



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT
FÜR ANTIMIKROBIELLE CHEMOTHERAPIE



Bundesverband Deutscher
Krankenhausapotheker e.V.



ARBEITSGEMEINSCHAFT
ÖSTERREICHISCHER
KRANKENHAUSAPOTHEKER

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
Arbeitsgemeinschaft Österreichischer Krankenhausapotheker
Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin
Österreichische Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie

I. Einleitung und Ziele der Leitlinie

II. Zusammenfassung der Empfehlungen

III. Empfehlungen der Leitlinie

1. Voraussetzungen

- 1.1. Verfügbarkeit eines Teams von ABS-Experten
- 1.2. Verfügbarkeit von Daten zu Infektionserregern, Resistenz und Antiinfektivaverbrauch
 - 1.2.1. Infektionserreger und Resistenz
 - 1.2.2. Antiinfektivaverbrauch

2. ABS-Kernstrategien

- 2.1. Anwendung lokaler Behandlungsleitlinien/-pfade, Antiinfektiva-Hauslisten sowie spezieller Sonderrezept-, Freigaberegelungen bzw. Anwendungsbeschränkungen
- 2.2. Gestaltung und Umsetzung von Fortbildung, Schulung und Information
- 2.3. Durchführung proaktiver Antiinfektiva-Verordnungsanalysen bzw. Antiinfektiva-Visiten
- 2.4. Qualitätsindikatoren

3. Ergänzende ABS-Strategien

- 3.1. Spezielle Programme zur Therapieoptimierung
 - 3.1.1. De-eskalation
 - 3.1.2. Therapiedauer
 - 3.1.3. Oralisierung
 - 3.1.4. Dosisoptimierung
 - 3.1.5. Substanzwechsel
- 3.2. Spezielle Regeln bei der Mitteilung mikrobiologischer Befunde
- 3.3. Spezielle Regeln für das Management von Patienten mit multiresistenten Erregern und *C. difficile*
- 3.4. Computergestützte Informationstechnologie

IV. Literatur

V. Anhang

Liste potenzieller konsentierter ABS-Qualitätsindikatoren
Methodenreport

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

I. Einleitung und Ziele der Leitlinie

Die in vielen Bereichen und Regionen deutlich zunehmende Resistenzentwicklung und zugleich limitierte Neuentwicklung von Antibiotika machen mehr denn je eine umsichtige, kontrollierte und angemessene Antiinfektiva-Anwendung in allen Bereichen der Medizin notwendig. Dies betrifft nahezu alle Disziplinen und fachärztlichen Bereiche in der Medizin. Insbesondere im Krankenhausbereich ist die Antiinfektiva-Behandlungsdichte – mit allen Folgen für Kosten, Toxizität, Resistenzentwicklung sowie für Empfehlungen zur Diagnostik und Verlaufskontrolle und für Empfehlungen der weiteren Therapie im ambulanten Setting – so hoch, dass die Qualitätssicherung hier ohne Expertenrat und Strategiediskussion kaum mehr gelingen kann. Nach einem ersten Positionspapier der Europäischen Kommission 2001 wurde 2010 den EU-Mitgliedstaaten in einem zweiten Bericht zur „Umsichtigen Verwendung antimikrobieller Mittel in der Humanmedizin“ als eines der Hauptziele der Auf- oder Ausbau von so genannten Überwachungssystemen für die Antibiotikaresistenz und den Antibiotikaeinsatz nahegelegt. In Deutschland kommt dieser Empfehlung durch eine Änderung des Infektionsschutzgesetzes im Juli 2011 (v.a. §4 und §23) besondere Bedeutung zu. Dort ist nicht nur die Erhebung von Daten zu Verbrauch, Infektionserregern und Resistenz festgeschrieben, sondern es ist auch sicherzustellen, dass „Daten ... des Antibiotikaverbrauchs unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika gezogen werden, und dass die erforderlichen Anpassungen des Antibiotikaeinsatzes dem Personal mitgeteilt und umgesetzt werden“ (IfSG §23 Absatz 4). **AntiBiotic Stewardship (ABS)-Programme** sollen und können in Kombination mit Maßnahmen und Programmen zur Infektionsprävention diese Aufgaben übernehmen. ABS-Programme im Krankenhaus haben das Ziel, die **Qualität** der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich zu verbessern, um **beste klinische Behandlungsergebnisse** unter Beachtung einer Minimierung von **Toxizität für den Patienten** sowie **von Resistenzentwicklung und Kosten** zu erreichen.

Viele seit 2005 [1-12] veröffentlichte Übersichtsarbeiten zu *Antibiotic Stewardship* beschreiben die Voraussetzungen und wesentlichen Komponenten solcher Programme im Krankenhaus. Neuere Arbeiten detaillieren solche Programme auch für Intensivstationen [13-15], für die Pädiatrie [16-18] oder kleinere, kommunale Krankenhäuser [19-21]. In einer relativ aktuellen systematischen Übersichtsarbeit zu ABS-Aktivitäten in der Intensivmedizin wurden 24 Studien (Zeitraum 1996–2010), darunter 6 methodisch anspruchsvolle Untersuchungen, bewertet [15]. Dabei handelte es sich um einige Projekte mit Cephalosporin-Anwendungsbeschränkungen zur Resistenzminimierung, um Studien zur Nutzung computergestützter Expertensysteme und infektiologischer Konsiliardienste sowie die Implementierung von neuen Leitlinien zu Therapie und Prophylaxe. Diese Übersichtsarbeit gibt einen guten Einblick in die Wirkungen verschiedener ABS-Maßnahmen bezüglich Entwicklung von Verbrauch, Kosten und Resistenz, so wie sie in einer Vielzahl weiterer Originalarbeiten in den vergangenen Jahren gezeigt worden sind. Die meisten Studien dokumentieren eine Reduktion von Antiinfektivaverordnungen um 10 bis 40%, verkürzte Therapiedauern und Kostenreduktion. Programme, die länger als 6 Monate aktiv waren, waren – in Abhängigkeit von Erreger und Substanz – auch assoziiert mit einer Reduktion der Resistenzraten [15]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine aktuelle Cochrane-Übersicht von 2013 (89 Studien bis 2007). Danach sind Interventionen (z.B. Anwendungsbeschränkungen von Antiinfektiva) bezüglich mikrobiologischer Endpunkte (z.B. Resistenzentwicklung) meist erst mit einer Verzögerung (6 Monate) effektiv, bezüglich Verschreibungsendpunkte dagegen rasch (oft bereits nach 1 Monat). Entsprechend der dort vorgenommenen Metaanalyse methodisch anspruchsvoller Studien (damit sind randomisierte und kontrollierte Vorher-Nachher-Studien mit unterbrochener Zeitreihenanalyse gemeint) kann die programmatische Reduktion eines exzessiven Antiinfektivaeinsatzes als effektiv hinsichtlich Resistenzminimierung, hinsichtlich der Reduktion nosokomialer Infektionen und hinsichtlich des verbesserten individuellen Behandlungsergebnisses gelten [22].

Die beiden genannten aktuellsten Übersichtsarbeiten zeigen die Bedeutung von ABS-Programmen und rationaler Verordnungsstrategien in Hinblick auf Resistenzminimierung. Die frühere Bedeutung der ABS-Programme zur Kostenkontrolle steht heutzutage weniger im Vordergrund, ist aber weiterhin

aktuell. Eine 2012 veröffentlichte Analyse zur aktuellen Kosteneffektivität von ABS-Programmen an einem Universitätsklinikum in Maryland, USA, kommt zu interessanten Ergebnissen. Dort konnten über einen Zeitraum von 3 Jahren Bruttoeinsparungen von insgesamt fast 3 Mio. US\$ erreicht werden, entsprechend rund 1 Mio. US\$/Jahr bei anfallenden Ausgaben von rund 200.000 US\$/Jahr für das Programm (Personalkosten). Über den Zeitraum von 7 Jahren, in denen das ABS-Programm fortgeführt wurde, verringerten sich zwar die jährlichen Einsparungen auf rund 400.000 US\$/Jahr, das Programm blieb jedoch kosteneffektiv und lieferte Nettoeinsparungen – bei einem Personaleinsatz von umgerechnet nur 1 Vollzeitstelle pro 500 Betten (Infektiologe, Apotheker, EDV-Fachmann). Als nach diesen 7 Jahren das Programm beendet wurde, stiegen die Antiinfektivaausgaben in den zwei Folgejahren wieder rasch auf rund 2 Mio. US\$ an [23]. Andere aktuelle pharmakoökonomische Betrachtungen zu ABS-Programmen beschränken sich in Kosten-Nutzen-Analysen zurecht nicht mehr allein auf die möglichen „Einsparungen“ von Medikamenten- und Materialkosten, sondern zeigen, dass eine adäquate antiinfektive Therapie die Sterblichkeit, die Liege- und Behandlungsdauer senken, die Gesamtbehandlungskosten reduzieren und die Patientensicherheit verbessern kann [24].

Die vorliegende Leitlinie empfiehlt und beschreibt Voraussetzungen und wichtige Komponenten von ABS-Programmen im Krankenhaus, mit denen die oben genannten Ziele erreicht werden können. Die Empfehlungen basieren auf einer systematischen Bewertung von vielen neueren Beobachtungs- und Interventionsstudien mit klinischen und mikrobiologischen Endpunkten sowie Verschreibungs- und Kostenendpunkten, die überwiegend bei erwachsenen Patienten in Akutkrankenhäusern durchgeführt wurden. Die hierzu verfügbare Literatur wurde auf der Basis der 2007 veröffentlichte Leitlinie zweier amerikanischer Fachgesellschaften (IDSA, SHEA) zur Entwicklung von ABS-Programmen in Krankenhäusern („*Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship*“) sowie einem Cochrane-Review von Davey et al. aus dem Jahre 2005 zu „*Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (Review)*“ unter Berücksichtigung seiner Aktualisierung (2013) zusammengestellt [2;6;22;25]. Weitere Literatur wurde systematisch bis einschließlich 15. April 2012 gesucht und bewertet. Genaue Angaben dazu können dem der Leitlinie zugrundeliegenden Methodenreport entnommen werden. Einige der Empfehlungen sind inhaltlich nicht neu, können aber insgesamt auf eine sehr viel bessere Evidenz aus Studien und mehr Beispiele für erfolgreiche Programme zurückgreifen. Die Empfehlungen beruhen auf einem Konsensus der Leitliniengruppe nach der Literaturbewertung unter Berücksichtigung von Relevanz, Evidenz, Anwendbarkeit und Praktikabilität in deutschen und österreichischen Akutkliniken. Besondere Herausforderungen sind dabei die aktuellen Entwicklungen bei multiresistenten Erregern (VRE, mehrfach resistenten Gram-negativen Bakterien) und *C.difficile* in Deutschland und Österreich, der Mangel an Fachpersonal – vor allem Infektiologen – und die geringe Erfahrung mit andernorts etablierten, gut funktionierenden infektiologischen Konsiliardiensten, zunehmender Kostendruck in den Krankenhäusern sowie die Verlagerung mikrobiologischer Diagnostik in externe Labore.

Es wird empfohlen, für die Qualitätssicherung eine Auswahl von Indikatoren aus einem Katalog zu verwenden, der unter Beteiligung von Mitgliedern der Leitliniengruppe und Anwendern in Deutschland erstellt und konsentiert wurde. Dabei sollten weitere Erfahrungen mit der Validierung vor allem von Prozessindikatoren sowie die internationale Erfahrungen mit der Verwendung solcher Indikatoren für die interne und externe Qualitätssicherung – vor allem aus Frankreich, England und Schottland – berücksichtigt werden.

II. Zusammenfassung der Empfehlungen der Leitlinie

1. Voraussetzungen

1.1. Verfügbarkeit eines Teams von ABS-Experten

Wichtige Voraussetzung für die wirksame Durchführung von ABS-Programmen ist ein multidisziplinäres Team, das von der Krankenhausleitung den Auftrag und Ressourcen erhalten soll, im Konsensus mit den Anwendern Leitlinien zur Behandlung von Infektionserkrankungen zu erstellen und deren Umsetzung durch ABS-Maßnahmen zu sichern **(A)**.

Das Team soll mindestens aus einem Infektiologen (bzw. infektiologisch ausgebildeten, klinisch tätigen Facharzt) und erfahrenen Fachapotheker für klinische Pharmazie/Krankenhauspharmazie sowie einem für die mikrobiologische Diagnostik und klinisch-mikrobiologische Beratung zuständigen Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und dem für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlichen Arzt bestehen. Die Mitglieder des Teams sollen im Bereich Antibiotic Stewardship fortgebildet sein oder bereits über entsprechende Erfahrung verfügen **(A)**.

Das Team erfährt von der Krankenhausleitung Unterstützung, und die Tätigkeit im Rahmen der ABS-Programme soll mit mindestens 0,5 Vollzeitstellen/250 Krankenhausbetten ausgeglichen werden. Eine gute Kooperation zwischen Arzneimittelkommission, Hygienekommission, Apotheke und den Vertretern klinischer Fachabteilungen (ABS-Beauftragte) ist notwendig, dafür soll sich das Team eine Geschäftsordnung geben **(A)**.

Bedeutung für die Praxis:

- ABS-Programme sollen klinikweit durchgeführt werden, dazu notwendig ist ein multidisziplinäres Team mit der Kompetenz zur interdisziplinären Zusammenarbeit.
- Infektiologen in Konsiliardiensttätigkeit verbessern klinische Behandlungsergebnisse von Infektionspatienten und sichern Verordnungsqualität.
- Fachapotheker für Klinische Pharmazie/Krankenhausapotheker verbessern die Verordnungsqualität (z.B. Dosierung, Darreichungsform, Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkung) antiinfektiver Therapien.
- Mikrobiologen unterstützen eine hochwertige Infektionsmedizin, indem sie die Qualität der mikrobiologischen Diagnostik und Präanalytik sichern und Kulturergebnisse fachkompetent bewerten und übermitteln.
- Mindestens 0,5 Vollzeitstellen pro 250 Betten sind im Rahmen einer Vielzahl von ABS-Programmen als notwendige Personalressource beschrieben und zur Durchführung dieser Programme kosteneffektiv.

1.2. Verfügbarkeit von Daten zu Infektionserregern, Resistenz und Antiinfektivverbrauch

1.2.1. Infektionserreger und Resistenz

Daten zu wichtigen Infektionserregern und Resistenz 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, z.B. Blut, Urin, Varia erfolgen. Kulturergebnisse aus Screeninguntersuchungen sind separat darzustellen. Resistenzraten sollen einen Hinweis auf die Zahl der getesteten Isolate haben. Infektionsraten sollen konsistent auf einen Nenner (z.B. Patiententage und/oder Fallzahlen) bezogen sein. Es wird die Teilnahme an etablierten Surveillance-Systemen empfohlen **(A)**.

Bedeutung für die Praxis:

- Hilfreich ist die zusätzliche Durchführung einer Materialanalyse (z.B. Anzahl Blutkultursets pro Patient oder 1000 Patiententage, Anzahl Urinkulturen pro Patient, Anzahl Katheterurine, etc.) auch hinsichtlich der Materialqualität bis hin zu Positivitäts-/Kontaminationsraten (z.B. Blutkulturen).
- Es ist zu überlegen und muss im Team abgestimmt werden, ob Resistenzraten einzelner krankheitsrelevanter Erreger nur auf hausleitlinienrelevante Substanzen beschränkt wird.
- Das Infektionsschutzgesetz (Meldung, Dokumentation) ist verpflichtend.

1.2.2. Antiinfektivverbrauch

Verbrauchsdaten zu Antiinfektiva sollen als Anwendungsdichte (Tagesdosen pro 100 Pflgetage) mindestens jährlich, besser quartalsweise erhoben werden. Dies ist in der Regel Aufgabe des Apothekers. Sie werden für das gesamte Krankenhaus, für Normal- und Intensivstationen sowie für einzelne Fachabteilungen berichtet. Eine Darstellung bis auf Substanzebene soll auf Nachfrage für das ABS-Team möglich sein. Es wird die Teilnahme an etablierten Surveillance-Systemen empfohlen **(A)**.

Mit Hilfe von Punkt-Prävalenz-Analysen sollen gezielt Antiinfektiva-Verordnungen quantitativ und qualitativ ermittelt und bei Bedarf kurzfristig reevaluiert werden **(A)**. Diese Form der Erfassung von Antiinfektivaverordnungen wird patientenbezogen durchgeführt, ermöglicht die Zuordnung der Verordnungsqualität hinsichtlich Indikation und Infektionsdiagnose und lässt den Bedarf an gezielten ABS-Maßnahmen erkennen. Zur Durchführung dieser Analysen durch das ABS-Team sollte der Zugang zu patientenspezifischen Daten gewährleistet sein.

Bedeutung für die Praxis:

- Eine Darstellung der Anwendungsdichte soll geordnet nach Antibiotikaklassen erfolgen und nicht nur Einzelsubstanzen darstellen.
- Die Darstellung von Verbrauch sowie Antiinfektivakosten im Sinne eines Rankings von Einzelsubstanzen oder Klassen (z.B. „Top 5 oder 10“) ist zusätzlich sinnvoll.
- Punkt-Prävalenz-Analysen sind ein einfaches Mittel um Prozessqualitäten zu prüfen
- Das Infektionsschutzgesetz muss beachtet werden.

2. ABS-Kernstrategien

2.1. Anwendung lokaler Behandlungsleitlinien/-pfade, Antiinfektiva-Hauslisten sowie spezieller Sonderrezept-, Freigaberegulungen bzw. Anwendungsbeschränkungen

Die Erstellung und Aktualisierung lokaler Therapieleitlinien, von Behandlungspfaden, einer Antiinfektivahausliste unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien sowie von lokaler/regionaler Erreger- und Resistenzlage und ggf. Arzneimittelkosten gehört zu den Hauptaufgaben eines ABS-Teams. Die Antiinfektiva der Hausliste sollen in empfohlene Präparate versus Reserve- oder Spezialpräparate eingeteilt werden. Diese sollen zusätzlich mit Sonderrezeptstatus oder Freigaberegulungen versehen sein. Die Antiinfektivahausliste wird in Anlehnung an die Therapieleitlinien mindestens einmal jährlich sowie bei Bedarf aktualisiert und von der Arzneimittelkommission verabschiedet **(A)**.

Adhärenz an Leitlinien bezüglich Substanzwahl, Dosierung, Applikationsart und Anwendungsdauer kann Behandlungsergebnisse hinsichtlich Sterblichkeit sowie Therapie- und Liegedauer verbessern. Um die Leitlinienadhärenz zu sichern, sollen die Anwender bei der Leitlinienerstellung eingebunden werden und auf der Basis von Antiinfektiva-Verordnungsanalysen oder -visiten geschult werden **(A)**.

Individualisierte Antiinfektiva-Anforderungen mit oder ohne spezielle Freigaberegulungen führen vermehrt zu gezielter Therapie und verringern inadäquate Therapie. Vielfältige Möglichkeiten der Umsetzung, von einfachen Sonderanforderungen bis hin zu sehr differenzierten, zeitlich oder auf Krankenhausbereiche begrenzten Anforderungsformularen sind beschrieben und sollen bei Bedarf genutzt werden **(A)**. Der leitliniengerechte Einsatz von Antiinfektiva oder auch einzelnen definierten Substanzen lässt sich damit unter Minimierung von Verbrauch, Kosten und unerwünschten Arzneimittelereignissen steuern.

Anwendungsbeschränkungen ganzer Substanzklassen können zur Kontrolle nosokomialer Infektionen bzw. kritischer Resistenzentwicklung über rasche Veränderungen des Substanzeinsatzes eine effektive Maßnahme darstellen und sollten entsprechend gezielt eingesetzt werden **(B)**. Dabei sollen sie einer kontinuierlichen Verbrauchs- bzw. Erregersurveillance unterliegen, um frühzeitig unerwünschte Auswirkungen der Maßnahme erkennen zu können **(A)**.

Bedeutung für die Praxis:

- Lokale Leitlinien dienen der Qualitätssicherung und sind ein Kernelement eines jeden ABS-Programmes.
- Die Antiinfektiva-Hausliste ist insbesondere in kleineren und mittleren Krankenhäusern ein nützliches ABS-Tool.

- Behandlungspfade werden selten angewendet, sind aber insbesondere in der Notaufnahme sehr hilfreich.
- Sonderrezepte stellen eine sehr effektive ABS-Maßnahme dar. Auf die Akzeptanz bei den Verordnern soll hingewirkt werden.
- Anwendungsbeschränkungen zur Kontrolle von Resistenz und nosokomialen Infektionen sind oft nur vorübergehend wirksam. Sie sollten vom ABS-Team zeitlich limitiert und in Abhängigkeit der Effekte überdacht werden.

2.2. Gestaltung und Umsetzung von Fortbildung, Schulung und Information

Gezielte Fortbildung, Schulung und Information sind unverzichtbar für jedes ABS-Programm. Sie 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 und sollen bevorzugt als aktive Schulungsmaßnahmen, weniger in Form passiver Informationsvermittlung durchgeführt werden **(A)**.

Fortbildung, Schulung und Informationen in verschiedener Form und zu verschiedenen Themen sollen wiederholt und in Abstimmung mit weiteren lokal geplanten ABS-Maßnahmen angeboten werden, da sie in der Regel nicht nachhaltig wirksam sind, wenn sie einmalig und ohne Einbindung in aktive ABS-Programme durchgeführt werden **(A)**.

Fortbildung, Schulung und Informationen sollen unabhängig von kommerziellen Interessen durchgeführt werden, wobei die Durchführung und Finanzierung in der Verantwortung der Krankenhausleitung liegt **(A)**.

Bedeutung für die Praxis:

- Die Zielgruppe lokaler Schulungen und Fortbildungen soll klar definiert sein.
- Der Umgang mit kommerziellen Interessen (Dritter) soll schriftlich (Geschäftsordnung) durch das ABS-Team festgelegt werden.
- Bei Informations- und Fortbildungsveranstaltungen soll auf eine kritische Bewertung von publizierten Studienergebnissen geachtet werden.

2.3. Durchführung proaktiver Antiinfektiva-Verordnungsanalysen bzw. Antiinfektiva-Visiten

Proaktive Analysen von Antiinfektivaverordnungen vor Ort im Sinne von Antiinfektiva-Visiten stellen wichtige Elemente von ABS-Programmen dar und sollen durch das ABS-Team regelmäßig erfolgen **(A)**. Sie gewährleisten die Einhaltung von Leitlinien oder klinischen Behandlungspfaden, können die Behandlungsergebnisse bei Infektionspatienten verbessern und sichern die Verordnungsqualität bezüglich Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Dosierungsintervall, Applikationsart und Anwendungsdauer.

In Abhängigkeit von Fragestellung und Interventionsziel sollen, neben Punkt-Prävalenzuntersuchungen, substanz-, indikations- und/oder diagnosebezogene Verordnungsanalysen im Rahmen von wiederholten Antiinfektiva-Visiten stations- oder klinikweit möglichst unter Verwendung von Qualitätsindikatoren durchgeführt werden **(A)**.

Die Rückmeldung der Ergebnisse soll in direkter Interaktion und Diskussion mit den verordnenden Ärzten erfolgen **(A)**.

Bedeutung für die Praxis:

- Die Durchführung proaktiver Antiinfektiva-Verordnungsanalysen bzw. Antiinfektiva-Visiten ist zeitintensiv, fördert aber die interdisziplinäre Zusammenarbeit
- Antiinfektiva-Visiten können den Anteil leitliniengerechter Behandlungen und damit die Prozessqualität deutlich erhöhen

2.4. Qualitätsindikatoren

ABS-Programme sollen in die einrichtungsspezifische Qualitätssicherung integriert werden. Dabei sind inhaltliche Überschneidungen mit der Arzneimittelkommission (Arzneimittelsicherheit) und Krankenhaushygiene (nosokomiale Infektionsprävention) sinnvoll und gewünscht. In jedem ABS-Programm sollten geeignete Qualitätsindikatoren zum Ordnungsverhalten (Prozessindikator), zur Resistenz- bzw. Verbrauchsentwicklung (Ergebnisindikator) und zur Struktur festgelegt und verwendet werden **(B)**. Mindestens drei Indikatoren der Strukturqualität und mindestens drei Indikatoren der Prozessqualität sollen regelmäßig bestimmt werden **(A)**.

Bedeutung für die Praxis:

- Qualitätsindikatoren sollen genutzt werden, um die Ziele eines ABS-Programmes zu bewerten
- Mit ihrer Hilfe können Krankenhausbereiche für gezielte, intensivierete ABS-Maßnahmen erkannt werden

3. Ergänzende ABS-Strategien

3.1. Spezielle Programme zur Therapieoptimierung

3.1.1. Deeskalation

Ein Schwerpunkt ergänzender Maßnahmen zielt auf eine Vereinfachung der Therapie nach initialer empirischer Breitspektrumtherapie und Umstellung von empirischer auf eine gezielte Therapie ab. Dies sollte auf der Basis klinischer Kriterien sowie auf der Grundlage mikrobiologischer bzw. anderer diagnostischer Befunde geschehen. Deeskalationsmaßnahmen sollten daher bevorzugt auf Patientenebene im Rahmen von Antiinfektiva-Visiten bzw. proaktiver Verordnungsanalysen durchgeführt werden (**B**). Programme, die die Antiinfektiva-Deeskalation fördern, sollten durch Reduktion der Antibiotikastoffe günstige Effekte auf Resistenzentwicklung, Vermeidung von Superinfektionen, Kostenentwicklung und unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigen (**B**).

Bedeutung für die Praxis:

- Deeskalation beinhaltet beispielsweise auch die Umstellung von einer empirischen Kombinations- auf eine gezielte Monotherapie in Abhängigkeit von Erreger, Resistenz und Infektionserkrankung.
- Deeskalation kann und sollte früh erfolgen (nach 48-72 Stunden), dazu gehört auch die Beendigung einer initialen Therapie im Fall einer fehlenden Diagnosesicherung. Beobachtungsstudien zeigen, dass dies in 20-60% solcher Fälle nicht genutzt wurde
- Deeskalationsprogramme müssen darauf hinweisen, dass in Abhängigkeit der genauen Infektionsdiagnose sich in einigen Fällen eine Deeskalation verbietet und sogar eine Eskalation notwendig sein kann

3.1.2. Therapiedauer

Die Verkürzung der Antiinfektiva-Behandlungsdauer ist bei vielen Indikationen (z.B. perioperative Prophylaxe) möglich und mit guter Studienlage und Evidenz empfohlen. Das ABS-Team soll über lokale Leitlinien und Antiinfektivavisiten auf die in der Praxis häufig unnötig lange Behandlungsdauer hinweisen und die für den Regelfall empfohlene Therapiedauer definieren, da hierdurch ein erheblicher Einfluss auf den Antiinfektivaverbrauch, Nebenwirkungen und Kosten erwartet wird (**A**). Der Einsatz von Biomarkern, wie z.B. Procalcitonin, kann zur Steuerung der Therapiedauer in Fällen, in denen klinische Unsicherheit herrscht, nützlich sein. Dadurch können Antibiotikatherapietage reduziert und unter gewissen Umständen Kosten gesenkt werden (**C**).

Bedeutung für die Praxis:

- Eine adäquat verkürzte Therapiedauer reduziert die Anwendungsdichte von Antiinfektiva ohne Verschlechterung des Behandlungsergebnisses sowie Kosten und minimiert über abnehmenden Selektionsdruck die Resistenzentwicklung.
- Die Behandlungsdauer ist für den Regelfall einer ganzen Reihe von Infektionserkrankungen und Indikationen, z.B. Pneumonie, Endokarditis, perioperative Prophylaxe, festgelegt und muss meist nur für einzelne Fälle im Sinne einer verlängerten Behandlung individualisiert werden.

3.1.3. Oralisierung

Bei ausreichend oral bioverfügbaren Substanzen und unter Berücksichtigung der klinischen Situation des Patienten soll von parenteraler auf eine perorale Antibiotikatherapie umgestellt werden (**A**). Dadurch werden der Krankenhausaufenthalt verkürzt und infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse reduziert. Zusätzlich kommt es zu einer Reduktion der Gesamtherapiekosten. Die Umsetzung von Oralisierungsprogrammen im Krankenhaus sollte durch die Entwicklung klinischer Kriterien und explizite Benennung in lokalen Leitlinien oder Behandlungspfaden vereinfacht werden (**B**).

Bedeutung für die Praxis:

- Die Möglichkeit einer Umsetzung auf orale Therapie soll an Tag 3-4 der parenteralen antiinfektiven Therapie überprüft werden.
- Oralisierungsmaßnahmen können nicht nur infusionsbedingte Substanz-, Material- und Personalkosten sowie Infektionsrisiken senken, sondern fördern gleichzeitig die Mobilität des Patienten.

3.1.4. Dosisoptimierung

Adäquate Anpassung und Optimierung der Dosierung und des Dosierungsintervalls sind bei der Therapie mit Antiinfektiva wesentliche Voraussetzungen für eine wirksame, sichere und verträgliche Anwendung und damit ein wichtiger Bestandteil von ABS-Programmen. Optimale Dosierung von Antiinfektiva soll neben den individuellen Charakteristika des Patienten, die Art und Schwere der Erkrankung, die verursachenden Erreger, die Begleitmedikation sowie die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der verordneten Substanzen berücksichtigen. Dosierungsoptimierungsstrategien in ABS-Programmen sollen Dosisanpassungen an Organfunktionen zur Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und das Vermeiden von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen einschließen **(A)**.

Daneben wird die Optimierung der Dosierungsintervalle und Infusionsdauer insbesondere bei kritisch kranken Patienten empfohlen, am besten unter Nutzung eines therapeutischen Drug-Monitorings (TDM); entsprechende lokal konsentrierte Leitlinien sollten verfügbar und aktuell sein **(B)**.

Bedeutung für die Praxis:

- Verlängerte Infusion von Betalaktamen (unter Berücksichtigung der physikalisch-chemischen Stabilität) sind vor allem bei kritisch Kranken sinnvoll und empfohlen..
- TDM kann Unter-/Überdosierung vermeiden und Organtoxizität minimieren.
- Programme zur Dosisoptimierung sind kosteneffektiv.

3.1.5. Substanzwechsel und „Cycling“

So genannte „Cycling“-Programme, in denen ausgewählte Antibiotika oder Antibiotikaklassen als Standardtherapieempfehlung zeitweise herausgenommen und wieder eingeführt werden (periodisch wiederkehrender Wechsel), sind nicht geeignet, um kritische Resistenzentwicklung umzukehren oder nosokomiale Ausbrüche mit mehrfach resistenten Erregern zu kontrollieren und sollen deshalb nicht zum Einsatz kommen **(A)**.

Ein strategischer Wechsel von Substanzen bzw. Substanzklassen sollte erfolgen, um den Selektionsdruck zu verändern und eine Reduktion von bestimmten Infektionserregern bzw. Erregern mit bestimmten Resistenzeigenschaften für eine gewisse Zeit zu erreichen **(B)**. Es gibt Hinweise darauf, dass ein ausgewogener Einsatz unterschiedlicher Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen (sog. „Mixing“) Resistenzentwicklung minimieren kann. In beiden Fällen soll eine kontinuierliche Surveillance von Verbrauch und Resistenz erfolgen **(A)**.

Bedeutung für die Praxis:

- Ein strategischer Wechsel von Substanzen bzw. Substanzklassen soll vom ABS-Team geplant und in Absprache mit der Krankenhaushygiene und der Mikrobiologie erfolgen. Eine kontinuierliche Surveillance von Erreger, Resistenz und Verbrauch ist unerlässlich.
- Leitlinien und Antiinfektiva-Hauslisten, die den überwiegenden Gebrauch von Fluorchinolonen oder Drittgenerations-Cephalosporinen vorsehen, sind kritisch zu betrachten.

3.2. Spezielle Regeln bei der Mitteilung mikrobiologischer Befunde

Die Qualität der mikrobiologischen Diagnostik hängt u.a. entscheidend von einer leitliniengerechten Präanalytik ab. Abweichungen davon sollten nach Konsensusempfehlung eine entsprechende Befundkommentierung oder die Festlegung von Rückweiskriterien nach sich ziehen **(B)**.

Technische Fortschritte sowie aktuelle molekularbiologische Methoden zum schnelleren Erregernachweis sollen genutzt werden, soweit sie die Qualität der Krankenversorgung verbessern und/oder die Beurteilung der lokalen Infektionsepidemiologie wesentlich verbessern **(A)**.

Positive Blutkulturbefunde, mikroskopische Zwischenbefunde, die Ergebnisse von Schnelltests aber auch von Schnellresistenztestungen sollen dem behandelnden Arzt umgehend kommuniziert werden **(A)**.

Antibiogramme sollten bezüglich Verwendung von Substanzen und Befundung an den lokalen Leitlinien orientiert sein, in Abstimmung mit dem ABS-Team entsprechend selektiv erfolgen und gegebenenfalls mit entsprechenden Kommentaren versehen werden. Dies unterstützt eine gezielte, leitliniengerechte Antibiotikatherapie **(B)**.

Das mikrobiologische Labor soll kritische Resistenzentwicklungen rechtzeitig erkennen und die entsprechenden Beobachtungen zeitnah dem ABS-Team und den für die Krankenhaushygiene

zuständigen Ärzten kommunizieren **(A)**. Damit kann die klinisch-epidemiologische Bedeutung der Beobachtungen frühzeitig definiert werden.

Bedeutung für die Praxis:

- Molekularbiologische Methoden können die Erregerspezifizierung beschleunigen.
- Eine selektive Berichterstattung des Antibiogrammes im Hinblick auf Auswahl und Anzahl von Substanzen sowie die Art der Darstellung im Befund und Kommentierung (Tagestherapiekosten, Applikationsarten, Hauslisten- oder Reservemedikament, Resistenzmechanismen) kann helfen, lokal entwickelte Leitlinien zu befolgen.

3.3. Spezielle Regeln für das Management von Patienten mit multiresistenten Erregern und *C. difficile*

ABS-Maßnahmen sollen für die Prävention von *C. difficile*-Infektionen verwendet werden **(A)**. Auf bestimmte Substanzen bezogene Verordnungsbeschränkungen oder auch der Substanzklassenersatz (z.B. Penicilline anstatt Cephalosporine oder anstatt Fluorchinolone) können die *C. difficile*-Erkrankungsinzidenz deutlich senken. Krankenhaushygienische Maßnahmen werden dabei häufig zeitgleich angewendet, haben aber hinsichtlich der *C. difficile*-Infektion einen geringeren Einfluss als in der Epidemiologie von MRSA oder VRE.

Gezielte ABS-Maßnahmen sind in unterschiedlichem Ausmaß auch effektiv bezüglich einer Reduktion von mehrfach resistenten Gram-negativen Bakterien, insbesondere ESBL-Bildnern, MRSA und VRE und sollten auch hier gezielt eingesetzt werden **(B)**. Bei gehäuftem Auftreten mehrfach resistenter Erreger sollen umgehend Empfehlungen zu Diagnostik, Befundung, Behandlung sowie krankenhaushygienischem Management abgestimmt und lokal bekannt gemacht werden **(A)**.

Eine kontinuierliche Verbrauchs- und Resistenzsurveillance soll durchgeführt werden **(A)**, um auf einen unkritischen kompensatorischen Einsatz anderer Substanzklassen achten zu können, da hierdurch unbeabsichtigt und unkontrolliert eine Resistenzentwicklung gefördert werden kann.

Bedeutung für die Praxis:

- Die Reduktion von Cephalosporinen und/oder Fluorchinolonen oder ihr Ersatz durch Penicilline kann die Häufigkeit der Infektion durch *C. difficile* reduzieren und wahrscheinlich auch die Häufigkeit von Infektionen durch multiresistente Erreger günstig beeinflussen.

3.4. Computergestützte Expertensysteme (Informationstechnologie)

Das ABS-Team soll durch neue Informations- und Kommunikationstechnologie in der Umsetzung von ABS-Programmen unterstützt werden. Lokale Therapieleitlinien, die Antiinfektiva-Hausliste und andere ABS-Dokumente sollen elektronisch verfügbar sein **(A)**.

Elektronische Verordnungssysteme mit und ohne Koppelung an Freigaberegulungen, ABS-Dokumente oder an aktive Informationsvermittlung mit Erinnerungen an den Verordner, sollten verwendet werden, um den Einsatz von Antiinfektiva im Sinne der Patientensicherheit verbessern **(A)** sowie Verbrauch und/oder Kosten reduzieren **(B)**.

Computerbasierte Expertensysteme, integriert in das hausinterne Krankenhausinformationssystem, können zukünftig unter Verwendung elektronisch verfügbarer Patientendaten helfen, die Indikation, Auswahl und Dosierung von Antiinfektiva zu prüfen und zu optimieren **(C)**.

Voraussetzung für die Durchführung computerunterstützter ABS-Maßnahmen sind klinikweite Zugriffsrechte (unter Berücksichtigung des Datenschutzes) auf elektronisch verfügbare patientenbezogene Daten für das ABS-Team.

Bedeutung für die Praxis:

- Die elektronisch hinterlegte lokale Therapieleitlinie und die Antiinfektiva-Hausliste sollen von jedem klinischen Computerarbeitsplatz unkompliziert eingesehen werden können.
- Elektronische Verordnungssysteme (CPOE) sollen zukünftig so gestaltet werden, dass für ABS-Aktivitäten bzw. Verbrauchsauswertungen substanzgenaue Listen zu Antiinfektiva-Verordnungen automatisiert erstellt werden können.
- OP-Software soll dergestalt nutzbar sein, dass sie eine leitliniengerecht gegebene Antibiotikaprophylaxe sicherstellt.
- Computergestützte Expertensysteme können eine klinische Beurteilung durch den Arzt und damit seine Therapieentscheidung nicht ersetzen.

III. Empfehlungen der Leitlinie

1. Voraussetzungen

1.1. Verfügbarkeit eines Teams von ABS-Experten

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Wichtige Voraussetzung für die wirksame Durchführung von ABS-Programmen ist ein multidisziplinäres Team, das von der Krankenhausleitung den Auftrag und Ressourcen erhalten soll, im Konsensus mit den Anwendern Leitlinien zur Behandlung von Infektionserkrankungen zu erstellen und deren Umsetzung durch ABS-Maßnahmen zu sichern **(A)**.

Das Team soll mindestens aus einem Infektiologen (bzw. infektiologisch ausgebildeten, klinisch tätigen Facharzt) und erfahrenen Fachapotheker für klinische Pharmazie/Krankenhauspharmazie sowie einem für die mikrobiologische Diagnostik und klinisch-mikrobiologische Beratung zuständigen Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und dem für die Krankenhaushygiene lokal verantwortlichen Arzt bestehen. Die Mitglieder des Teams sollen im Bereich Antibiotic Stewardship fortgebildet sein oder bereits über entsprechende Erfahrung verfügen **(A)**.

Das Team erfährt von der Krankenhausleitung Unterstützung, und die Tätigkeit im Rahmen der ABS-Programme soll mit mindestens 0,5 Vollzeitstellen/250 Krankenhausbetten ausgeglichen werden. Eine gute Kooperation zwischen Arzneimittelkommission, Hygienekommission, Apotheke und den Vertretern klinischer Fachabteilungen (ABS-Beauftragte) ist notwendig, dafür soll sich das Team eine Geschäftsordnung geben **(A)**.

ABS-Programme in allgemeinen Krankenhäusern sollten krankenhausesweit, 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 Bildung eines multidisziplinären Teams (sog. ABS-Team), das speziell geschulte Mitglieder umfasst (so genannte ABS-Experten) sowie eine gute Kooperation mit der Krankenhausleitung, der Hygiene- und Arzneimittelkommission, der Apotheke sowie den verantwortlichen Ärzten (ABS-Beauftragte) der entsprechenden medizinischen Fachabteilungen pflegt [2;6]. Der Vorteil des multidisziplinären Teams ist nachvollziehbar begründet in der notwendigen Vielfalt der ABS-Programme mit unterschiedlichen Interventionszielen je nach Krankenhaus, Stationsart und Fachdisziplin [26]. Mindestens eine randomisiert kontrollierte [27;28] sowie mehrere prospektive vergleichende Vorher-Nachher-Studien [29-35] zum Einsatz eines **geschulten ABS-Teams**, dessen Empfehlungen zur Therapie vom behandelnden Arzt akzeptiert und umgesetzt wurden, führten zu einer Abnahme der Sterblichkeit von Infektionspatienten, einer Abnahme nosokomialer Infektionen, einer signifikanten Verkürzung der Liegedauer und einer Zunahme der Verordnungsqualität von Antiinfektiva, die wiederum zu einer Senkung unerwünschter Arzneimittelereignisse führte. Die Studien dokumentieren gut, dass für das Erreichen unterschiedlichster Interventionsziele die Erhebung klinischer, mikrobiologischer und Verschreibungsendpunkte unabdingbar ist, und dies nur durch entsprechend ausgebildetes und geschultes Fachpersonal erfolgen kann. Dem ABS-Team sollten entsprechend bisheriger Erfahrungen und in Anlehnung an die IDSA/SHEA-Leitlinie [6] mindestens ein Infektiologe sowie ein Fachapotheker für Klinische Pharmazie/Krankenhauspharmazie angehören. Die Bedeutung der Fachkompetenz sowohl von Infektiologen als auch von Apothekern für effektive ABS-Programme ist dabei in einigen randomisierten, kontrollierten sowie prospektiven, quasi-experimentellen Untersuchungen gut dokumentiert, beispielsweise zu optimierten Behandlungsstrategien bakteriämischer Patienten [36] oder zur Dosisanpassung oder frühen Oralisierung [37-40].

Das ABS-Team soll sich 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. Organigramme können für die Darstellung interner und externer Kommunikationsstrukturen hilfreich sein. In der Geschäftsordnung sollen die Häufigkeit von Zusammenkünften

sowie die Berichtserstattungspflicht gegenüber der Klinikumsleitung festgelegt sein. Potenzielle Interessenkonflikte der Mitglieder des ABS-Teams sollten offengelegt werden. Desweiteren ist es notwendig, Regeln für den Umgang mit der pharmazeutischen Industrie oder Dritten aufgrund möglicher kommerzieller Einflüsse auf das Verordnungsverhalten klinikweit festzulegen [41-43].

Infektiologen sind aufgrund ihrer eingehenden Kenntnisse über die Behandlung von Infektionskrankheiten, ihrer breiten Weiterbildung im klinischen internistischen oder pädiatrischen Fachbereich und aufgrund der Erfahrung im in der Regel abteilungsübergreifend durchgeführten Konsiliardienst in besonderer Weise für Planung und Durchführung von ABS-Programmen sowie der Erstellung von Leitlinien in Krankenhäusern geeignet [44]. Infektiologische Konsiliardienstprogramme bei bakteriämischen Patienten haben zu einer verbesserten Behandlungsqualität und in einigen Studien auch zu besserem Überleben geführt [36;45-49]. Im Falle von ambulant, nosokomial oder beatmungsassoziierten Pneumonien führte die Einführung eines infektiologischen Konsiliardienstes auf einer Intensivstation (inkl. Schulungen) 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% [27;50]. In einer randomisiert kontrollierten Studie zur Effektivität eines multidisziplinären ABS-Team 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 [51-54].

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 Leitlinien-adhärenz [37;40;55-57]. Für die Gestaltung, Umsetzung und Einhaltung spezieller Rezeptfreigabe-regelungen oder Sonderrezeptregelungen sowie für die Aufarbeitung von Arzneimittelverbrauchsdaten und -kosten für Surveillance- und Benchmarkzwecke (Pharmakoökonomie) ist in der Regel der Apotheker verantwortlich [8;58-60]. Interventionsmaßnahmen durch Apotheker zur Sequentialtherapie führten zu einer signifikanten Reduktion parenteraler Therapiedauer um 1-1,5 Tage, ohne die klinischen Behandlungsergebnisse zu verschlechtern [38;39;61]. Dies kann, wie in chirurgischen Fachabteilungen eines deutschen Universitätsklinikum gezeigt, zu einer signifikanten Kostenersparnis führen [62-64]. *Computerized Physician Order Entry-Systeme* (CPOE) könnten den Apotheker bei der Durchsicht von Antiinfektivaverordnungen unterstützen, da über diese Systeme tägliche Auswertungen zu aktuell verordneten Antiinfektiva möglich sind, ohne dass der Apotheker Einsicht in die Patientenakte/-kurve auf Station nehmen muss.

Das Team wird idealerweise 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 [65]. Die Expertise Medizinischer Mikrobiologen wird benötigt für die Erstellung von Leitlinien zur mikrobiologischen Diagnostik und Präanalytik sowie für die Gestaltung und Mitteilung mikrobiologischer Befunde nach nationalen und inter-nationalen Qualitätsstandards. ABS-Maßnahmen müssen auf aktuelle mikrobiologische Diagnostik und Befundung gestützt werden sowie auf die Verfügbarkeit von aktuellen Daten der Infektions-erregertatistik, welche das mikrobiologische Labor zur Verfügung stellt. Medizinische Mikrobiologen unterstützen eine qualitativ hochwertige Infektionsmedizin durch gezielte Diagnostik, schnelle Befunderstellung und fachkompetente Befundübermittlung. Retrospektive Erhebungen weisen darauf hin, dass die Einführung von befundorientierten Visiten durch klinisch erfahrene und infektiologisch geschulten Mikrobiologen auf Intensivstationen zu einem signifikanten Verbrauchsrückgang von Breitspektrumantibiotika führen kann [66;67].

Sollte entsprechendes Fachpersonal in kleineren Krankenhäusern nicht verfügbar sein, kann für den Infektiologen ersatzweise ein erfahrener klinisch tätiger Facharzt – überwiegende Anwesenheit im Krankenhaus vorausgesetzt – in Zusammenarbeit mit einem vertretungsberechtigten Apotheker mit 2-jähriger Berufserfahrung in einer Krankenhausapotheke die Leitungsfunktion übernehmen. In diesem Fall müssen die Team-Mitglieder ABS-geschult sein, beispielsweise im Rahmen der Absolvierung von

Fortbildungskursen mit Zertifizierung zum ABS-Experten und mit Kenntnissen in folgenden Bereichen: Gestaltung und Einführung von ABS-Instrumenten (Therapieleitlinien, Antiinfektivahausliste, Behandlungspfade), Anwendung und Durchführung von Punkt-Prävalenzanalysen zur Antiinfektivaverordnung, Anforderungen an Surveillance-Methoden (Verbrauch, Infektionserregern, Resistenz), Inhalte aktueller Leitlinien und wichtiger ABS-Interventionsstrategien. Die ABS-Experten sollen als Team in der Lage sein, ein auf die lokalen Bedürfnisse und Situation des Krankenhauses zugeschnittenes Programm zur kontinuierlichen Qualitätsverbesserung der Antiinfektiva-Verordnungen auszuarbeiten und umzusetzen. Eine einschlägige kontinuierliche Fortbildung im Bereich ABS wird empfohlen.

Angesichts der verfügbaren Evidenz aus der Literatur sowie nach wiederholter interner Abstimmung empfiehlt die Leitliniengruppe, dass primär klinische Infektiologen oder Fachapotheker für klinische Pharmazie mit ABS-Schulung einzeln oder alleine die **Leitungsfunktion** im ABS-Team übernehmen sollen. Die Übertragbarkeit der bisher publizierten (überwiegend amerikanischen) Erfahrungen auf Deutschland ist jedoch eingeschränkt. Die DGHM sowie PEG weisen darauf hin, dass die Voraussetzungen in Deutschland (mehrjährige Facharztweiterbildung Medizinische Mikrobiologie, Tätigkeit medizinischer Mikrobiologen im Krankenhaus auch im Bereich infektiologischer Beratung, zugleich Mangel an Infektiologen und Fachapothekern) sowie Erfahrungen in einigen anderen europäischen Ländern (z.B. England, Niederlande) es erlauben sollten, auch klinisch orientierte und erfahrene Fachärzte für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie – überwiegende Anwesenheit und persönliche Verfügbarkeit im Krankenhaus sowie entsprechend anteilige Freistellung von der Labortätigkeit vorausgesetzt – als geeignet für eine Leitungsfunktion anzusehen.

Die **Größe des Teams** ist primär abhängig von der Krankenhausgröße. In der älteren wie auch aktuellen Literatur sind 0,5 bis 1,5 Vollzeitstellen in Abhängigkeit der Bettenzahl (~200 bis ~900) bzw. der Versorgungsleistung, entsprechend etwa 0,5 Vollzeitstellen pro 250-300 Krankenhausbetten als kosteneffektiv und in der Initialphase meist mit hohen Nettoeinspareffekten verbunden gut dokumentiert [23;27;29;68-71]. Voraussetzung für die Erhaltung der Effekte ist eine kontinuierliche Tätigkeit der Teams, denn sowohl Verordnungsqualität als auch Kosten verschlechtern sich meist rasch nach Beendigung von ABS-Programmen [23;72]. Es empfiehlt sich daher in größeren Krankenhäusern, fachabteilungsbezogene ABS-Beauftragte zu ernennen, die das ABS-Team in seiner Tätigkeit unterstützen. Das **ABS-Team ist in die Entscheidungen der Arzneimittel- und Hygienekommissionen** einzubinden, da diese Einfluss auf die Gestaltung von ABS-Maßnahmen nehmen können, und vielfach koordinierte Programme (mit Bündeln von Massnahmen) diskutiert werden müssen, um vor allem im Bereich nosokomialer Infektionen effektiv zu sein. Bei *C.difficile*-Ausbrüchen bzw. über die Zeit zunehmenden *C.difficile*-Inzidenzraten sind Hygienemaßnahmen alleine beispielsweise oft nicht ausreichend wirksam. Wie in mehreren Zeitreihenanalysen gezeigt, ist das Ergreifen restriktiver Verordnungsregeln zu Cephalosporinen, Fluorchinolonen oder Clindamycin hinsichtlich einer effektiven Reduktion von *C.difficile*-Inzidenzraten notwendig (s. 2.1. + 3.3.) [2;25;73].

Die Empfehlungen der ehemaligen ABSGroup Österreich zur Weiterentwicklung der Antibiotika-Kultur in Krankenanstalten [74], die IDSA/SHEA-Leitlinie zu „Hospital Antibiotic Stewardship“ [6] und auch die australischen Empfehlungen [43] verweisen ebenfalls auf die Notwendigkeit, dem ABS-Team seitens der Krankenhausleitung den Auftrag für ABS-Aktivitäten zu erteilen, es in der Durchführung dieser Maßnahmen zu unterstützen und entsprechende Ressourcen zur Verfügung zu stellen. Einige quasi-experimentelle Vorher-Nachher-Studien unterstreichen – insbesondere bei der Erstellung, Einführung und erfolgreichen Umsetzung von Leitlinien – die Bedeutung der Unterstützung durch die Krankenhausleitung bzw. Fachabteilungsleitung [75;76].

1.2. Verfügbarkeit von Daten zu Infektionserregern, Resistenz und Antibiotikaverbrauch

1.2.1. Infektionserreger und Resistenz

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Daten zu wichtigen Infektionserregern und Resistenz 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, z.B. Blut, Urin, Varia erfolgen. Kulturergebnisse aus Screeninguntersuchungen sind separat darzustellen. Resistenzraten sollen einen Hinweis auf die Zahl der getesteten Isolate haben. Infektionsraten sollen konsistent auf einen Nenner (z.B. Patiententage und/oder Fallzahlen) bezogen sein. Es wird die Teilnahme an etablierten Surveillance-Systemen empfohlen **(A)**.

Voraussetzung erfolgreicher ABS-Programme ist die Verfügbarkeit von aktuellen krankenhausweiten Daten zu Infektionserregern und Antibiogramm. Nur so können Schwachstellenanalysen durchgeführt und Optimierungsmöglichkeiten erkannt werden [2;8;77]. Zusätzlich zur Erstellung von Routinebefunden mit Erregernachweis und Antibiogramm ist das mikrobiologische Labor, in Abstimmung mit dem ABS-Team, für Infektionserreger- und Resistenzsurveillance verantwortlich. Als Konsensempfehlung 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 10 getesteten Isolaten nicht sinnvoll erscheint. Als Konsensempfehlung gilt weiterhin, dass mindestens zu *S.aureus*, *E.coli*, anderen *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa* und *Candida spp.* nach Art des Untersuchungsmaterials (Blut, Urin und Varia) sowie zu *C.difficile* berichtet werden soll, wobei Kulturergebnisse aus Screeninguntersuchungen 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.

1.2.2. Antiinfektivverbrauch

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Verbrauchsdaten zu Antiinfektiva sollen als Anwendungsdichte (Tagesdosen pro 100 Pflgetage) mindestens jährlich, besser quartalsweise erhoben werden. Dies ist in der Regel Aufgabe des Apothekers. Sie werden für das gesamte Krankenhaus, für Normal- und Intensivstationen sowie für einzelne Fachabteilungen berichtet. Eine Darstellung bis auf Substanzebene soll auf Nachfrage für das ABS-Team möglich sein. Es wird die Teilnahme an etablierten Surveillance-Systemen empfohlen **(A)**.

Mit Hilfe von Punkt-Prävalenz-Analysen sollen gezielt Antiinfektiva-Verordnungen quantitativ und qualitativ ermittelt und bei Bedarf kurzfristig reevaluiert werden **(A)**. Diese Form der Erfassung von Antiinfektivaverordnungen wird patientenbezogen durchgeführt, ermöglicht die Zuordnung der Verordnungsqualität hinsichtlich Indikation und Infektionsdiagnose und lässt den Bedarf an gezielten ABS-Maßnahmen erkennen. Zur Durchführung dieser Analysen durch das ABS-Team sollte der Zugang zu patientenspezifischen Daten gewährleistet sein.

Kontinuierlich erhobene und verfügbare Daten zur Antiinfektiva-Verbrauchsdichte unterstützen die systematische Verordnungsanalyse in Rücksprache mit den verordnenden Ärzten als zentrale ABS-Maßnahme [78-80]. 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. Sie stellen eine unabdingbare Voraussetzung für die mittel- und langfristige Beurteilung der Effektivität von Interventionen dar [81]. Ziel einer regelmäßigen

Antiinfektivverbrauchssurveillance ist es auch, mögliche Verbrauchsanstiege frühzeitig erkennbar zu machen.

Als Konsensempfehlung 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 [82]. 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 incl. graphischer Darstellungen (Abbildung 1).

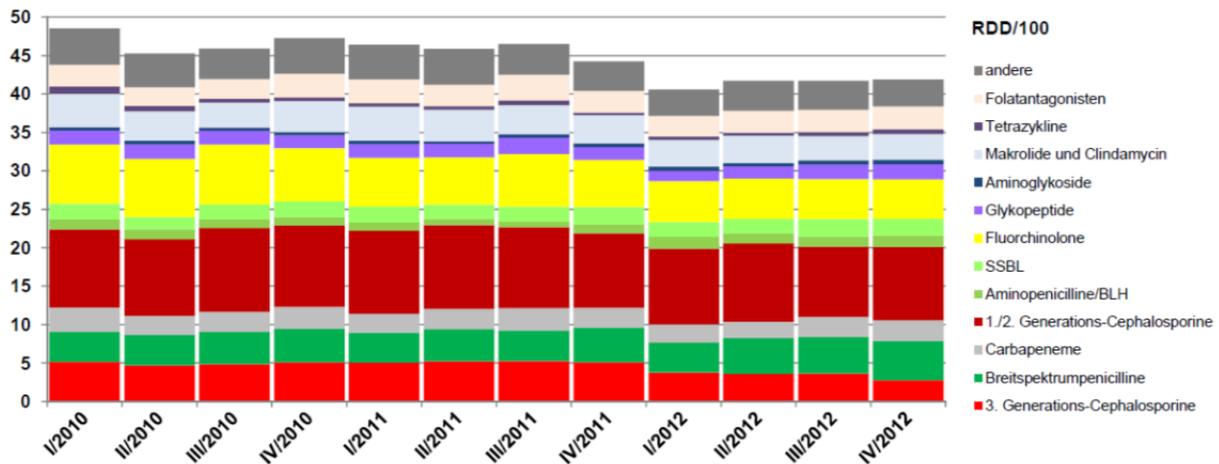


Abbildung 1: Grafische Darstellung der quartalsweisen Verbrauchsdichten (in RDD/100) für die verschiedenen Antibiotikaklassen.

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) müssen die Verbrauchsdaten unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika gezogen werden. Desweiteren müssen 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 [81;83]. Ziel aber sollte es zukünftig sein, IT-basierte patientenbezogene Verbrauchsdaten auf Basis tatsächlich verordneter Tagesdosen, sog. *prescribed daily doses* (PDD) zu generieren.

Für die kurzfristige Beurteilung der Verordnungsqualität – z.B. auch vor und nach Leitlinienänderung – können so genannte Punkt-Prävalenz-Analysen sehr hilfreich sein [84-86]. Die Punkt-Prävalenz-Analyse stellt eine IST-Analyse u.a. zur Beschreibung der Antiinfektivaverordnungen bezüglich Art, Dosierung, Dosierungsintervall und Verabreichungsart dar. Zusätzlich kann die Verordnungsindikation (nosokomial, ambulant, prophylaktisch) und die Infektionsdiagnose patientenbezogen erhoben werden, so dass der Verordnungsdichte die Verordnungsqualität gegenübergestellt werden kann. Zur Durchführung solcher Analysen durch das ABS-Team muss der Zugang zu patientenspezifischen Daten gewährleistet sein. Meist wird eine 1-Tages- Punkt-Prävalenz-Analyse durchgeführt. Die Verordnungsdaten können auch – ausgehend vom Erhebungstag – retrospektiv zusätzlich über einen begrenzten Zeitraum (z.B. 6 Tage) erhoben werden. Am Erhebungstag werden die o.g. Parameter aller Patienten unter antiinfektiver Therapie patientenbezogen dokumentiert. Dabei empfiehlt es sich, die Anzahl aller Patienten pro Untersuchungseinheit zusätzlich zu ermitteln, um die Prävalenz der Antiinfektivaverordnungen pro Untersuchungseinheit (Intensivstation, Fachbereich) berechnen zu können. Mit dieser Form der Analyse lässt sich beispielsweise das Verhältnis von DDD nach WHO,

welche weltweit für Verbrauchsdarstellungen verwendet werden, zu tatsächlich verordneten Tagesdosen (PPD) untersuchen und darstellen. In Abhängigkeit der Fragestellung können weitere patientenbezogene relevante Informationen, z.B. zu Immunsuppression, zu Organinsuffizienzen oder zu Fremdkörpern, ermittelt werden. Europäische Studien (www.esac.be, www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Healthcare-associated_infections/database/Pages/database.aspx) konnten mit einer 1-Tages-Punkt-Prävalenz-Analyse zeigen, dass durchschnittlich ein Drittel aller Krankenhauspatienten mit Antiinfektiva behandelt werden, der parenterale Anteil am Gesamtverbrauch auch auf Normalstationen >50% lag, in den Krankenhäusern sehr häufig Fluorchinolone und Cephalosporine verordnet werden, mehr als 30% der Patienten Kombinationstherapien erhielten und >50% aller verordneten perioperativen Prophylaxen länger als einen Tag gegeben wurden. Leitlinienadhärent wurden nur 62% der Patienten behandelt [85-87]. Punkt-Prävalenz-Analysen können genutzt werden, um die Umsetzbarkeit und Machbarkeit von Qualitätsindikatoren zu überprüfen (s. Kap. 2.4.).

2. ABS-Kernstrategien

Die meisten bisher publizierten Erfahrungen mit ABS-Programmen im Krankenhaus zeigen, dass eine nachhaltige Wirksamkeit unter oben genannten Voraussetzungen und auf der Basis allgemeingültiger Maßnahmen, Maßnahmenbündel oder Strategien erreicht werden kann. Bestimmte Komponenten von ABS-Programmen lassen sich dabei als grundlegend **ABS-Kernmaßnahmen oder -strategien**, andere als optional und ergänzend bewerten [2;6;22;25]. Als Kernmaßnahmen werden von der Leitliniengruppe folgende empfohlen:

2.1. Anwendung lokaler Behandlungsleitlinien/-pfade, Antiinfektiva-Hauslisten sowie spezieller Sonderrezept-, Freigaberegulungen bzw. Anwendungsbeschränkungen

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Die Erstellung und Aktualisierung lokaler Therapieleitlinien, von Behandlungspfaden, einer Antiinfektivahausliste unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien sowie von lokaler/regionaler Erreger- und Resistenzlage und ggf. Arzneimittelkosten gehört zu den Hauptaufgaben eines ABS-Teams. Die Antiinfektiva der Hausliste sollen in empfohlene Präparate versus Reserve- oder Spezialpräparate eingeteilt werden. Diese sollen zusätzlich mit Sonderrezeptstatus oder Freigaberegulungen versehen sein. Die Antiinfektivaliste wird in Anlehnung an die Therapieleitlinien mindestens einmal jährlich sowie bei Bedarf aktualisiert und von der Arzneimittelkommission verabschiedet **(A)**.

Adhärenz an Leitlinien bezüglich Substanzwahl, Dosierung, Applikationsart und Anwendungsdauer kann Behandlungsergebnisse hinsichtlich Sterblichkeit sowie Therapie- und Liegedauer verbessern. Um die Leitlinienadhärenz zu sichern, sollen die Anwender bei der Leitlinienerstellung eingebunden werden und auf der Basis von Antiinfektiva-Verordnungsanalysen oder -visiten geschult werden **(A)**.

Individualisierte Antiinfektiva-Anforderungen mit oder ohne spezielle Freigaberegulungen führen vermehrt zu gezielter Therapie und verringern inadäquate Therapie. Vielfältige Möglichkeiten der Umsetzung, von einfachen Sonderanforderungen bis hin zu sehr differenzierten, zeitlich oder auf Krankenhausbereiche begrenzte Anforderungsformulare sind beschrieben und sollen bei Bedarf genutzt werden **(A)**. Der leitliniengerechte Einsatz von Antiinfektiva oder auch einzelnen definierten Substanzen lässt sich damit unter Minimierung von Verbrauch, Kosten und unerwünschten Arzneimittelereignissen steuern.

Anwendungsbeschränkungen ganzer Substanzklassen können zur Kontrolle nosokomialer Infektionen bzw. kritischer Resistenzentwicklung über rasche Veränderungen des Substanzeinsatzes eine effektive Maßnahme darstellen und sollten entsprechend gezielt eingesetzt werden **(B)**. Dabei sollen sie einer kontinuierlichen Verbrauchs- bzw. Erregersurveillance unterliegen, um frühzeitig unerwünschte Auswirkungen der Maßnahme zu erkennen **(A)**.

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. Es sollen nationale und gegebenenfalls aktuelle internationale Leitlinien beachtet und Patientenmix und lokale Infektionserreger- und Resistenzdaten berücksichtigt werden. Die erstellten oder neu aufgelegten Behandlungsleitlinien sollten krankenhaushausweite Gültigkeit haben. Dafür notwendig ist ein abteilungsübergreifender Konsensus. Die Behandlungsleitlinien werden in der Arzneimittel- und Hygienekommission vorgestellt. Es wird empfohlen, lokale Therapieleitlinien elektronisch sowie im Kitteltaschenformat zur Verfügung zu stellen und die Akzeptanz unter den Anwendern durch Schulungs- bzw. Fortbildungsmaßnahmen zu sichern [88]. Bleiben diese Maßnahmen aus, ist die Leitlinienadhärenz eher niedrig und Effekte hinsichtlich Verbesserung der klinischen Behandlungsergebnisse und anderer Endpunkte sind gering [89].

Therapieleitlinien bzw. Behandlungspfade können nachweislich Behandlungsergebnisse hinsichtlich Sterblichkeit, Liege- und Therapiedauer verbessern [90;91]. Eine hohe Adhärenz an Leitlinien oder Behandlungspfade z.B. bei der Behandlung der ambulant oder nosokomial erworbenen Pneumonie kann durch intensive Schulungs- und Fortbildungsmaßnahmen erreicht werden und in der Folge die Sterblichkeit senken, die mittlere Therapie- und Liegedauer jeweils um 1,7 bis zu 6,8 Tage verkürzen und den Verbrauch an Antinfektiva bis zu 77% senken [92-98]. Verschiedene Strategien für eine optimierte Antibiotika-Therapie sind für die Indikation ambulant oder nosokomial erworbenen Pneumonie studiert worden [99-102], sind teilweise in internationalen und nationalen Leitlinien aufgegriffen worden und sollten bei Verwendung auch in lokalen Leitlinien und guter Adhärenz zu breiter und zu langer Therapien vermeiden helfen. Adhärenz an lokale Leitlinien kann durch die Mitwirkung anwendender Ärzte bei der Erstellung von Leitlinien die Akzeptanz erhöhen, wie dies in einer amerikanischen und einer französischen Beobachtungsstudie gezeigt werden konnte. Nachdem im Konsens erstellte, im Intranet verfügbare Leitlinien regelmäßig an alle Ärzte verteilt sowie in Abteilungsbesprechungen vorgestellt waren, erhöhte sich der Anteil leitliniengerechter nosokomialer Pneumoniebehandlungen von 46% auf 81%, und die 14-Tage-Sterblichkeit sank von 23% auf 8% [103]. In einer Untersuchung zur Endokarditis konnte die Leitlinienadhärenz bezüglich Substanzwahl und Therapiedauer durch regelmäßige Konsultativität von 23% auf 62% verbessert und dadurch die 1-Jahres-Sterblichkeit signifikant von 19% auf 8% gesenkt werden [104]. Eine Vielzahl neuerer Untersuchungen zur Verbesserung der Leitlinienadhärenz konnte zeigen, dass die Umsetzung von Leitlinien die Qualität der Infektionstherapie in verschiedenen Kategorien (wie Dosisanpassung an die Nierenfunktion, Oralisierung, zeitgerechte Gabe u.a.) jeweils um etwa 10% oder mehr optimieren kann [105-110].

Klinische Behandlungspfade ergänzen – häufig unter Berücksichtigung von Diagnostikalgorithmien und unter Nutzung von Risikoscores – lokale Therapieleitlinien und stellen diese als übersichtliche Flussdiagramme dar. Sie sollen das Management von stationären Infektionspatienten vereinfachen und klinische Behandlungsabläufe verbessern helfen. In einer kontrollierten multizentrischen kanadischen Untersuchung wurde ein Risikoscore (PSI, Pneumonia Severity Index)-basierter klinischer Behandlungspfad zur ambulant erworbenen Pneumonie, welcher Kriterien für die stationäre Aufnahme, die Sequentialtherapie und Entlassung abfragte, eingeführt. Im „experimentellen“ Arm wurden nicht nur weniger Niedrigrisikopatienten stationär aufgenommen. In dieser Patientengruppe konnten auch die Liegedauer sowie Dauer der parenteralen Antibiotika-Therapie deutlich und signifikant reduziert werden, und die Patienten erhielten signifikant häufiger eine Monotherapie, ohne dass dies einen negativen Einfluss auf die Sterblichkeit hatte. Eine australische Studie konnte in diesem Rahmen eine Verbrauchsreduktion von Breitspektrumantibiotika um ca. 10% dokumentieren [93;111;112]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine neuere Beobachtungsstudie aus UK. Auch hier ließ sich durch Einführung eines Riskoscore (CURB-65)-basierten Behandlungspfades zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie, Einfluss auf das Ordnungsverhalten nehmen. Es konnte wie gewünscht der Anteil der Patienten mit Cephalosporin- und Makrolidtherapie um 19% bzw. 14% reduziert werden, 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 [113].

Tabelle 1. Beispiele für den Einsatz von Behandlungsleitlinien und –pfade.

Referenz	Studien- typ/ Evidenz	Patienten	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse
Soo Hoo G.W. et al. (2005) [103]	Beobachtungsstudie (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 leitliniengerechter 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) [104]	Beobachtungsstudie (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) [93]	Randomisierte, kontrollierte 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 Liegendauer, 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) [102]	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 Behandlungspfades	Sterblichkeit Liegendauer (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)
Ibrahim E.H. et al. (2001) [97]	Beobachtungsstudie (II)	Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie (50 Patienten vor Intervention, 52 nach Intervention)	Einführung einer Therapieleitlinie zur Behandlung der beatmungsassozierten Pneumonie	Sterblichkeit Liegendauer leitliniengerechte Antibiotikatherapie, 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)

Die Akzeptanz und Umsetzung lokaler Therapieleitlinien wird nicht nur durch Beteiligung der Anwender bei der Erstellung verbessert. Auch begleitende, sich regelmäßig wiederholende ABS-Maßnahmen, wie z.B. Schulung, Fortbildung und Verordnungsanalysen mit Rückmeldung der Ergebnisse an die verordnenden Ärzte erhöhen die Akzeptanz und Adhärenz [114]. Beispiel ist eine kontrollierte Studie, in der über Informationsmaterial, wiederholte Zusammenstellung von Verordnungsdaten und Schulungen des Personals mit Erinnerung durch Verteilung und elektronische Verfügbarmachung von Postern die Adhärenz kontinuierlich verbessert wurde [98]. Das fachabteilungsübergreifende Zusammenführen lokaler Leitlinien zur perioperativen Prophylaxe mit Vereinfachung der Empfehlungen hinsichtlich Substanzwahl, Dosierung und Applikationszeitpunkt führte in einem 1400 Betten-Krankenhaus zu Antibiotikakosteneinsparungen von ~112,000 US\$ pro Jahr [115].

Die Antiinfektiva-Hausliste wird im Rahmen der existierenden Arzneimittelliste des Krankenhauses auf Basis der therapeutischen Wirksamkeit, Toxizität und Kosten in der Regel vom Apotheker im ABS-Team erstellt. Sie sollte in Anlehnung an die lokalen Therapieleitlinien die Antiinfektiva in empfohlene (Standardantiinfektiva oder Antiinfektiva der Wahl) versus Reserve- oder Spezialpräparate einteilen. Sinnvoll können dabei grafisch aufbereitete Warnhinweise (Ampelsystem), Hinweise zu Tagestherapiekosten oder Anwendungsbeschränkungen sein. Die Aufnahme von Sonderrezept- oder Freigaberegungen in die Antiinfektiva-Hausliste ist wünschenswert. Derartige Listen beinhalten neben den Informationen zu Substanz- und Handelsnamen empfohlene Standarddosierungen, auch in Abhängigkeit von Organinsuffizienzen (Tabelle 2). Die Antiinfektiva-Hausliste soll, da leitlinien-

begleitend, verbindlich erstellt und in der Arzneimittelkommission verabschiedet werden. Sie beeinflusst unmittelbar das Verordnungsverhalten [116].

Vorsicht ist geboten bei alleiniger Regelung des Antibiotikaeinsatzes über die Hausliste ohne indikationsbezogene Behandlungsempfehlungen und Verbrauchs- und Resistenzsurveillance. Es wurde beispielsweise beobachtet, dass es nach Neuaufnahme von Levofloxacin in die Antiinfektiva-Hausliste mit einem deutlichen Verbrauchsanstieg der Fluorchinolone zu einer Zunahme von MRSA-Infektionen kam. Als daraufhin Fluorchinolonverordnungen mit einem elektronischen Hinweis auf leitliniengerechte alternative Antiinfektiva versehen wurden, kam es wieder zu einer Abnahme des Levofloxacinverbrauches 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 [117]. Ähnliche Effekte sind für andere Substanzen bzw. -klassen und Erreger beschrieben [118;119].

Tabelle 2. Beispiel für eine Antibiotika-Hausliste

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. oral	Ampicillin AmoxiHexal	Ampicillin Amoxicillin	3 x 2 g 3 x 1 g	2 x 2 g 3 x 1 g	€€ €
Aminopenicilline + Betalaktamasehemmer	i.v. oral	Ampicillin+ Sulbactam Amoclav 500 plus	Ampicillin/ Sulbactam Amoxicillin/ Clavulansäure	3 x 2000/1000 mg 3 x 500/125 mg	2 x 2000/1000mg 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.	Meronem	Meropenem	3 x 1 g bei Meningitis: 3 x 2 g	4 x 500 mg	€€€€
Tetracycline	i.v. oral	DoxyHexal SF DoxyHexal Tabs	Doxycyclin Doxycyclin	1 x 200 mg, dann 100-200 mg/Tag	Keine Dosisanpassung notwendig	€ €
Aminoglykoside	i.v.	TobraCell Gentamicin	Tobramycin Gentamicin	1 x 5-6 mg/kg KG 1 x 4,5 mg/kg KG	Rücksprache mit Oberarzt	€€ €€
Nitroimidazole	i.v. oral	Metronidazol Metronidazol	Metronidazol Metronidazol	3 x 500 mg 3 x 400 mg	3 x 500 mg 3 x 400 mg	€ €
Oxazolidinone	i.v. oral	Zyvoxid Zyvoxid	Linezolid Linezolid	2 x 600 mg 2 x 600 mg	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 Patienten					
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					

Individualisierte Antiinfektiva-Anforderungen mit oder ohne Freigaberegulungen reichen von einfachen Sonderanforderungen bis hin zu sehr differenzierten, computerbasierten Anforderungsformularen mit automatischem Verordnungsstopp nach einer definierten Zeit (sog. „automatic stop order“). Sie können substanz-, patienten- oder auch indikationsbezogen sein, sich auf bestimmte Krankenhausbereiche aber auch zeitlich beschränken und stellen eine sehr effektive Maßnahme dar, das Verordnungsverhalten rasch und deutlich zu beeinflussen. 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, und können Verbrauch und Kosten sehr effektiv steuern. In der Antiinfektiva-Hausliste sind diese Substanzen mit einem besonderen Hinweis versehen.

Viele ältere prospektive Vorher-Nachher-Untersuchungen aus den 80er und 90er Jahren konnten bei einer Einführung von Sonderrezeptregeln für neue und damals teure Cephalosporine Kostenreduktionen von 19-46% und Verbrauchsreduktionen um bis zu 50% oder mehr dokumentieren

[6;120-124]. 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, bezüglich Verbrauchsreduktion aber auch in aktuellen Studien mit bis 54% nach wie vor sehr effektiv [23;125-127]. Eine neuere Studie zu Anwendungsbeschränkungen von Breitspektrumantibiotika erbrachte eine Abnahme der monatlichen Tagesdosisdichte von 137 auf 72 DDD/100 Fälle bzw. 181 auf 102 DDD/1000 Patiententage. Durch das gesamte entsprechende ABS-Programm konnten mehr als 300.000 US\$ pro Jahr effektiv eingespart werden (entsprechend Nettoeinsparungen in Höhe von 2350 US\$/100 Fälle bzw. 2182 US\$/1000 Patiententage) [59].

Besonders erfolgreich waren **Anforderungsformulare mit festgelegter Verordnungsdauer** im Rahmen der perioperativen Prophylaxe. In mehreren prospektiven, quasi-experimentellen Vorher-Nachher-Untersuchungen wurde der Effekt spezifischer Anforderungsformulare zur Vermeidung prolongierter Antibiotikagaben auf Verbrauch, Kosten und die Leitlinienadhärenz untersucht. Die Untersuchungen dokumentieren im Rahmen vorangegangener intensiver Schulung der Anwender überwiegend eine um 20%-30% verbesserte Leitlinienadhärenz bezüglich Substanzwahl und Verordnungsdauer, eine Studie darunter auch eine Verbesserung der zeitgerechten Antibiotikagabe vor Schnitt. Dies führte zu einer Reduktion der postoperativen Infektionen von 3,2% auf 1,9% sowie zu Kosteneinsparungen von ca. 3000\$/100 Patiententage bei einer Verbrauchsreduktion von ~20 DDD/100 Patiententagen [128-132]. Andere, bezüglich Verbrauchsreduktion ähnlich effektive automatisierte Verordnungsstopps betrafen die Gesamttherapiedauer (z.B. 14 Tage) oder die zeitlich beschränkte Verordnungsfähigkeit (für 72 h bei empirischer, für 7 Tage bei therapeutischer Indikation) von Reservesubstanzen wie Vancomycin oder Carbapeneme. Eine Fortführung der Therapie über den festgelegten Zeitraum hinaus war nur nach Rücksprache und Überprüfung der Indikation durch den Apotheker oder Infektiologen möglich. Dies führte zu Verbrauchsreduktionen dieser Substanzen um 10-25% [125;133;134].

Spezifische **Anwendungs- bzw. Verordnungsbeschränkungen** können über rasche und deutliche Verbrauchsänderungen nosokomiale Infektionen vermindern (z.B. *C. difficile*) bzw. die Zunahme resistenter Erreger (z.B. ESBL, MRSA) begrenzen. Solche Programme sind in der Regel zeitlich begrenzt, und ihre Wirksamkeit ist oft nicht nachhaltig [22]. Restriktionsmaßnahmen werden in Absprache mit der Arzneimittelkommission, der Krankenhaushygiene, der Apotheke und der Krankenhausleitung beschlossen. Sie bedürfen einer zeitnahen und kontinuierlichen Verbrauchs-, Infektions- und Resistenzsurveillance, um die Einhaltung aber auch negative Auswirkungen der Maßnahmen rasch erkennen zu können. Die Bedeutung einer solchen Surveillance auch der nicht-anwendungsbeschränkten Substanzen hinsichtlich Verbrauch, Kosten sowie der Resistenzentwicklung zeigt eine prospektiv durchgeführte quasi-experimentelle Beobachtungsstudie an einem 450-Betten Krankenhaus in Griechenland. In dieser Untersuchung wurden auf der Basis einer nationalen Empfehlung im Rahmen zunehmender Resistenzentwicklung Gram-negativer Erreger Carbapeneme, Drittgenerationscephalosporine und Fluorchinolone in ihrer Anwendung einschränkt. Dies hatte zur Folge, dass der Einsatz von Ciprofloxacin bzw. Ceftazidim wie gewünscht um -28% bzw. -42% abnahm. Daraufhin konnte auch eine Zunahme der Empfindlichkeiten von *P. aeruginosa* (32% auf 45%) sowie *E. coli* (77% auf 84%) gegenüber Ciprofloxacin dokumentiert werden. Für *K. pneumoniae* hingegen zeigte sich gegenüber Ciprofloxacin (80% auf 60%) und Ceftazidim (61% auf 46%) eine weitere Abnahme der Empfindlichkeit. Kompensatorisch wurde Piperacillin/Tazobactam um 271% vermehrt verordnet, so dass in der Folge die Gesamtkosten und der –verbrauch nach der Intervention um 12-13% höher lagen als vor der Intervention [135;136].

Immer wieder sind Restriktionsprogramme für Cephalosporine und Fluorchinolone aufgrund ihrer „ökologischen“ Effekte untersucht worden [137-140]. Multizentrische, kontrollierte Untersuchungen aus Frankreich zu zeitlich limitierten Anwendungsbeschränkungen von Fluorchinolonen mit Reduktion des Verbrauches um rund 90% hatten eine deutliche MRSA-Reduktion zur Folge. Nach Wiedereinführung von Fluorchinolonen kam es zu einem erneuten Anstieg der MRSA-Inzidenz [141;142]. Eine aktuelle, ebenfalls aus Frankreich stammende Studie zeigt, dass auch eine weniger intensive Fluorchinolonrestriktion (Reduktion um 20%) plus eine verbesserte Händehygiene ebenfalls die MRSA-Rate (mäßig) senken und zusätzlich günstige Wirkungen auf die Fluorchinolon-Resistenz von *P. aeruginosa* haben kann [143]. Weitere aktuelle Studien zeigen Effekte von Änderungen in der

Fluorchinolon-Verschreibungspraxis auf die *C. difficile*-assoziierte Diarrhoe [144-148]. Die Wirkungen sind allerdings nicht immer auf die Fluorchinolonreduktion allein zurückzuführen.

2.2. Gestaltung und Umsetzung von Fortbildung, Schulung und Information

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Gezielte Fortbildung, Schulung und Information sind unverzichtbar für jedes ABS-Programm. Sie 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 und sollen bevorzugt als aktive Schulungsmaßnahmen, weniger in Form passiver Informationsvermittlung durchgeführt werden (**A**).

Fortbildung, Schulung und Informationen in verschiedener Form und zu verschiedenen Themen sollen wiederholt und in Abstimmung mit weiteren lokal geplanten ABS-Maßnahmen angeboten werden, da sie in der Regel nicht nachhaltig wirksam sind, wenn sie einmalig und ohne Einbindung in aktive ABS-Programme durchgeführt werden (**A**).

Fortbildung, Schulung und Informationen sollen unabhängig von kommerziellen Interessen durchgeführt werden, wobei die Durchführung und Finanzierung in der Verantwortung der Krankenhausleitung liegt (**A**).

Fortbildung, Schulung und Informationsvermittlung stellen eine unverzichtbare Basis eines jeden ABS-Programms dar. Dabei sind nach einem systematischen Review aktive Schulungsmaßnahmen in Form von Vorträgen, Seminaren, „bedside teaching“ gegenüber passiver Informationübermittlung in Form von schriftlichen, Internet- oder Email-basierten Verordnungsempfehlungen, Postern, „pocket-cards“ oder Rundschreiben wirkungsvoller und zu bevorzugen [149]. Zwei multizentrische, randomisierte, kontrollierte sowie einige Vorher-Nachher-Untersuchungen zu Schulungsmaßnahmen konnten demonstrieren, dass sich die Leitlinienadhärenz bezüglich Diagnostik, Therapie und Prophylaxe erhöhte und sich die Anzahl nicht-indizierter Behandlungen reduzierte [150-152]. Die Rate unnötig durchgeführter Urinkulturen wurde durch Schulungen von Pflegepersonal und Ärzten beispielsweise von 2,6 auf 0,6 pro 1000 Patiententage reduziert; die Behandlung asymptomatischer Bakteriurien konnte von 1,7 auf 0,3 pro 1000 Patiententage, in einer anderen Untersuchung von 74% auf 17% signifikant gesenkt werden [153;154]. In kanadischen Pflegeeinrichtungen reduzierte die wiederholte Versendung von Leitlinien mit Rückmeldungen über das individuelle Verordnungsverhalten zur Behandlung von Harnwegsinfektionen, Pneumonie, Haut-/Weichteilinfektionen und Sepsis die Rate nicht-leitliniengerechter Therapie im Vergleich zu Kontrolleinrichtungen signifikant um 64% [155]. Der Effekt blieb auch gegen Ende der einjährigen Maßnahme bestehen, wenngleich die Wirkung nach Wegfall der Schulungsmaßnahme nicht mehr signifikant unterschiedlich zu den Kontrollpflegeeinrichtungen war. Ähnliches zeigte eine Untersuchung zur leitliniengerechten Behandlung von Atemwegsinfektionen in mehreren Notaufnahmen, in denen ein Jahr nach Intervention noch eine, allerdings nicht mehr signifikante, 10%ige Reduktion der Antibiotikaverordnungen gegenüber Notaufnahmen ohne Schulungsmaßnahmen dokumentiert werden konnte [156].

Mit dem Ziel der Reduktion der Rate prolongierter Prophylaxen mit Hilfe von Email-basierten Informationen, Postern und Vorträgen gelang an 12 australischen Krankenhäusern die rasche und erfolgreiche Begrenzung der Prophylaxedauer auf maximal 48 h sowie damit verbunden eine deutliche Verminderung der Kosten, die die Ausgaben des einjährigen ABS-Programmes deutlich überstiegen [157]. Allerdings ließ in dieser wie in anderen Studien der Effekt der Intervention über die Zeit schnell nach [158]. Wiederholte leitlinienbasierte Schulungen sind notwendig und speziell zum Thema adäquate perioperative Antibiotikaphylaxe als effektiv beschrieben [6;159]. In einem argentinischen, mehrstufigen ABS-Programm konnte mittels Schulung und Sonderrezeptregelung der Antibiotikaverbrauch über 18 Monate kontinuierlich von 43 auf 28 DDD/100 Patiententage gesenkt und damit erhebliche Einsparungen (>900.000 US\$) erzielt werden. Während der Schulungsphasen wurde signifikant häufiger (63% vs 27%) auf der Basis mikrobiologischer Befunde therapiert und dadurch der Einsatz von Ceftriaxon und Carbapenemen mehr als halbiert [30]. Die Kombination von 1:1-Schulung („academic detailing“) mit spezieller Beratung bei Anforderung von Levofloxacin oder Ceftazidim wurde ebenfalls als sehr wirksam bei der Reduktion inadäquater Anwendung angesehen.

Bei gleichen klinischen Behandlungsergebnissen, konnten unnötige Antiinfektiva-Verordnungen signifikant um 41% gesenkt werden [28;160]. „Academic detailing“ ist allerdings zeitaufwändig und personalintensiv. Weniger zeitaufwändige Rückmeldemöglichkeiten, z.B. über Email oder z.B. über schriftliche Empfehlungen in der Patientenkurve können dies teilweise kompensieren, sind aber nicht ganz so wirkungsvoll und weniger nachhaltig [157].

Fortbildung, Schulung und Informationen müssen unabhängig von kommerziellen Interessen von Arzneimittel- oder Diagnostikaherstellern angeboten werden, da nur so ein von mittelbarer oder unmittelbarer Einflussnahme unabhängiges Verordnungsverhalten sichergestellt werden kann (Tabelle 3). 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. Demnach haben industriegesponserte Fortbildungen im Vergleich zu anderen Aktivitäten den stärksten Einfluss auf Verordnungsverhalten, und es wurden Anstiege um 6-19% in den Verschreibungsraten gesponserter Produkte in der Folge solcher Fortbildungen beobachtet [41;42]. Die Organisation, Durchführung und Finanzierung von Fortbildungsveranstaltungen sollte in der Verantwortung der Krankenhausleitung liegen.

Tabelle 3. Beispiele für den Einfluss kommerzieller Interessen auf das Verordnungsverhalten und Gestaltung der Hausliste [41;42]

Besuche von Pharma-referenten	Wahrscheinlichkeit, Generika zu verordnen, ist um 66% reduziert
Reisesponsoring (Kongresse, etc.)	Anfragen, Substanzen des Sponsors in die Hausliste aufzunehmen, sind mit einer OR von 7.9 (95% CI, 1.1-55.6) assoziiert; Anstieg der Verordnungsrate (Produkte des Sponsors) ist auf das 4.5-10-fache vor Reiseantritt erhöht
kontinuierliche Schulungen (CME funding)	Verordnungsrate (Produkte des Sponsors) um 5,5%-18,7% erhöht
Researchfunding	Anfragen, Substanzen des Sponsors in die Hausliste aufzunehmen, sind mit einer OR von 9.5 (95% CI, 2.6-35.7) assoziiert

2.3. Durchführung proaktiver Antiinfektiva-Verordnungsanalysen bzw. Antiinfektiva-Visiten

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Proaktive Analysen von Antiinfektivaverordnungen vor Ort im Sinne von Antiinfektiva-Visiten stellen wichtige Elemente von ABS-Programmen dar und sollen durch das ABS-Team regelmäßig erfolgen **(A)**. Sie gewährleisten die Einhaltung von Leitlinien oder klinischen Behandlungspfaden, können die Behandlungsergebnisse bei Infektionspatienten verbessern und sichern die Verordnungsqualität bezüglich Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Dosierungsintervall, Applikationsart und Anwendungsdauer.

In Abhängigkeit von Fragestellung und Interventionsziel sollen, neben Punkt-Prävalenzuntersuchungen, substanz-, indikations- und/oder diagnosebezogene Verordnungsanalysen im Rahmen von wiederholten Antiinfektiva-Visiten stations- oder klinikweit möglichst unter Verwendung von Qualitätsindikatoren durchgeführt werden **(A)**.

Die Rückmeldung der Ergebnisse soll in direkter Interaktion und Diskussion mit den verordnenden Ärzten erfolgen **(A)**.

Unter einer **proaktiven Antiinfektiva-Verordnungsanalyse** (engl. „audit“) **bzw. Antiinfektiva-Visite** wird die Erhebung und Analyse verordneter Antiinfektiva hinsichtlich Diagnose, Indikation, Substanzwahl, Dosis, Dosierungsintervall, Verabreichungsart und Anwendungsdauer, idealerweise auf Patientenebene, durch ABS-Experten verstanden. Die Ergebnisse werden in der Regel direkt und in persönlicher Interaktion (Antiinfektiva- oder Antibiotika-Visiten) mit den verordnenden Ärzten diskutiert

(„feedback“). 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 lokalen Resistenzsituation berücksichtigt werden. In der Leitlinie zweier nordamerikanischer Fachgesellschaften, stellen solche Analysen sehr effektive und grundlegende Komponenten von ABS dar – bezeichnet als „prospective audit with intervention and feedback“ [6].

Proaktive Antiinfektiva-Verordnungsanalysen und Antiinfektiva-Visiten durch ein ABS-Team mit persönlicher Rücksprache mit den behandelnden Ärzten wurden als effektiv hinsichtlich der Erhöhung der Rate adäquater Antiinfektiva-Verordnungen in einer Größenordnung von 20% beschrieben; sie können die Häufigkeit inadäquater Verordnungen halbieren [34;53;161-164]. Das Feedback kann dabei durchaus auch anders gestaltet werden, insbesondere wenn es elektronische Hilfen hierfür gibt [165]. Nicht nur die inhaltliche Qualität ist entscheidend, häufig ist die persönliche Rücksprache erfolgreicher [165;166]. Neben direkter Verbesserung der Verordnungsqualität lassen die Ergebnisse durchgeführter Verordnungsanalysen notwendigen Handlungsbedarf für Schulungen und Fortbildungen erkennen.

Verordnungsanalysen können substanz-, diagnose- oder indikationsbezogen, auf Patientenebene, für einzelne Fachabteilungen, Stationsarten oder klinikweit durchgeführt werden. Meist sind gezielte Analysen (z.B. bezogen auf die Einzelsubstanz, fachabteilungs- oder stationsbezogen) und zeitlich begrenzte Antiinfektivavisiten bereits sehr wirksam; Beispiele finden sich in Tabelle 4. Ein Programm, in dem ein Infektiologe oder Pharmazeut dreimal pro Woche gezielte Visiten bei Patienten mit teuren Antiinfektiva, Mehrfachverordnungen oder Antiinfektiva mit verlängerter Therapiedauer durchführte (120-Betten-Krankenhaus), erzielte eine gute Akzeptanz: 69% der Empfehlungen wurden angenommen, 38% bezogen sich dabei auf Beendigung der Therapie bei zu langer Therapiedauer, unnötige Mehrfachverordnungen oder fehlende Indikation, 33% auf Oralisierung. Es wurden im Vergleich zum Vorjahr 19% (ca. 177.000 US\$) der Antiinfektivakosten eingespart [167].

Tabelle 4. Beispiele für die Durchführung gezielter proaktiver Verordnungsanalysen

-
- perioperative Prophylaxe in ausgewählten operativen Fachgebieten
 - gezielte Therapie bakteriämischer Patienten krankenhausweit
 - ambulant erworbene Pneumonie in der Notaufnahme
 - Sequentialtherapie gut bioverfügbarer Antibiotika auf Normalstationen
-

Substanzbezogene proaktive Verordnungsanalysen können Therapieoptimierung im Sinne von Dosisanpassung bei Organinsuffizienzen, Sequentialtherapie/Umstellung auf orale Substanzen, Therapieende oder gezielte Therapie nach Erregersicherung adressieren. Die parenterale Therapiedauer ließ sich beispielsweise in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie durch einen Infektiologen um 1 Tag signifikant reduzieren, wenn alle Patienten, welche eine parenterale antibiotische Therapie länger als 3 Tage erhielten, mit Hilfe definierter klinischer und laborchemischer Kriterien auf eine mögliche Sequentialtherapie hin überprüft und entsprechend oralisiert wurden [38]. Einen Einfluss auf die Liegedauer konnte nicht gezeigt werden, jedoch wurden die Substanzkosten pro Patient signifikant von ca. 36 US\$ auf 20 US\$ reduziert. Infektiologische Visiten zu Aminoglykosidverordnungen erbrachten nach Einführung neuer Leitlinien eine signifikante Senkung der Nephrotoxizität um 11% über die Reduktion der Therapiedauer von 6 auf 4 Tage sowie optimierte Dosierung anhand leitliniengerecht durchgeführter Blutspiegelbestimmungen [161]. Empirische Therapieregime mit Levofloxacin, Vancomycin und Carbapenemen wurden in einer Untersuchung im Rahmen von Visiten seitens des Infektiologen auf gezielte bzw. leitliniengerechte Therapieregime umgestellt. Dabei nahmen der Verbrauch um 20% und die mittlere Therapiedauer von 6 auf 4 Tage im Vergleich zur Kontrollgruppe ab [168;169]. In einer anderen Studie wurden nach zunehmendem Einsatzes von Breitspektrumantibiotika in einem Lehrkrankenhaus proaktive Verordnungsanalysen durch Apotheker

und Infektiologen eingeführt. Es kam zu einem signifikanten Verbrauchsrückgang bei Drittgenerations-cephalosporinen und Aztreonam innerhalb von 6 Jahren von 28 auf 6 DDD/1000 Patiententage. Zusätzlich konnten Infektionen mit *C. difficile* im Verlauf der Zeit von 2,2 auf 1,4 Fälle pro 1000 Patiententage signifikant reduziert werden [29]. Gemäß einer weiteren aktuellen Zeitreihenanalyse gelang es einem ABS-Team, den Fluorchinoloverbrauch mittels täglich klinikweit durchgeführter, patientenbezogener proaktiver Verordnungsanalysen zu Fluorchinolonen über vier Jahre signifikant von 118 auf 78 DDD/1000 Patiententage zu reduzieren. Zeitgleich nahm die Rate fluorchinolon-resistenter Pseudomonaden von 42% auf 26% ab [143]. Eine ähnliche Untersuchung auf Intensivstationen konnte die Anzahl Therapietage an Breitspektrumantibiotika im Vergleich zur Kontrollkohorte nachhaltig um 22% senken – ohne negativen Einfluss auf die Sterblichkeit [170].

Tabelle 5. Mögliche Bewertungskategorien bei lokaler Verordnungs-analyse

1.	antimikrobielle <u>Therapie</u> ist leitliniengerecht gemäß lokaler Leitlinie hinsichtlich: <div style="text-align: center;"> Substanzwahl Dosierung Applikationart Infusionsdauer Therapiedauer </div>
2.	antimikrobielle <u>Prophylaxe</u> ist leitliniengerecht gemäß lokaler Leitlinie hinsichtlich: <div style="text-align: center;"> Substanzwahl Dosierung Applikationsart Zeitpunkt der Gabe Dosierungsintervall Dauer der Gabe </div>

Im Rahmen **diagnose- bzw. indikationsbezogener** proaktiver Verordnungsanalysen konnte ein infektiologisch geleitetes ABS-Team mittels Beratungstätigkeit und schriftlicher Dokumentation der Empfehlungen in der Patientenakte die Liegedauer gegenüber der Kontrollgruppe um 3,3 Tage verkürzen und eine Abnahme der Sterblichkeit um ca. 6% erreichen [27]. Durch die Beratungstätigkeit wurden die Krankenhauskosten um 2642 US\$ pro Intervention gesenkt. Im Rahmen einer kontinuierlichen Prozessoptimierung zur Durchführung der chirurgischen Antibiotika-Prophylaxe konnte eine signifikante Zunahme der korrekten Dosierung sowie der zeitgerechten Gabe von 72% auf 90% bzw. von 36% auf 79% erreicht werden [171]. Gezielte Analysen zu ausgewählten Prozessindikatoren bei wichtigen und häufigen Infektionen können auch in kleineren Akutkrankenhäusern im Rahmen der Qualitätssicherung und im Leistungsvergleich mit anderen Krankenhäusern zu einer signifikanten Verbesserung der Leitlinienadhärenz führen. In einer quasi-experimentellen Vorher-Nachher-Untersuchung an insgesamt 36 Krankenhäusern (<200 Betten) wurde der Effekt von proaktiven Verordnungsanalysen unter Verwendung von Qualitätsindikatoren bei der Behandlung von Pneumoniepatienten in der Notaufnahme untersucht. In den Krankenhäusern mit Intervention konnten der Anteil durchgeführter mikrobiologischer Diagnostik (Blut-/Sputumkulturen) vor Therapiestart sowie der Anteil der innerhalb von 4 Stunden nach Aufnahme gestartete Antibiotikabehandlung um bis zu 30% erhöht und in der Folge die Sterblichkeit signifikant von 12% auf 6% gesenkt werden [172]. Antiinfektiva-Verordnungsanalysen sollten regelmäßig anhand von ausgewählten Qualitätsindikatoren gezielt durchgeführt werden (s. Kapitel 2.4.).

Das ABS-Team legt in Abstimmung mit den beteiligten Stationen bzw. Abteilungen Ziel, Art, Inhalt und Häufigkeit der Antiinfektivavisiten fest und berichtet darüber. Dem ABS-Team sollten dafür projektspezifische bis klinikweite Zugriffsrechte auf notwendige klinische, laborchemische, radiologische und mikrobiologische Daten gewährt werden. Computerbasierte Informationstechnologie kann die Durchführung von Verordnungsanalysen vereinfachen (s. Kapitel 3.4.).

2.4. Qualitätsindikatoren

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

ABS-Programme sollen in die einrichtungsspezifische Qualitätssicherung integriert werden. Dabei sind inhaltliche Überschneidungen mit der Arzneimittelkommission (Arzneimittelsicherheit) und Krankenhaushygiene (nosokomiale Infektionsprävention) sinnvoll und gewünscht. In jedem ABS-Programm sollten geeignete Qualitätsindikatoren zum Verordnungsverhalten (Prozessindikator), zur Resistenz- bzw. Verbrauchsentwicklung (Ergebnisindikator) und zur Struktur festgelegt und verwendet werden **(B)**. Mindestens drei Indikatoren der Strukturqualität und mindestens drei Indikatoren der Prozessqualität sollen regelmäßig bestimmt werden **(A)**.

ABS-Programme sind als Maßnahmen zur Qualitätssicherung anzusehen und möglichst als Standardbaustein in bereits bestehende Qualitätssicherungssysteme der Krankenhäuser zu integrieren [25]. Es bietet sich beispielsweise an, die nach dem neuen Infektionsschutzgesetz zu erfassenden Daten zur Überwachung resistenter Erreger oder des Antiinfektivverbrauches (IfSG § 23 Abs. 4) ebenso zu nutzen wie ausgewählte Daten zum Infektionsmanagement aus der externen Qualitätssicherung. Zusätzlich sollten weitere Qualitätsindikatoren für die lokale Anwendung ausgesucht und regelmäßig angewandt werden. So kann geprüft und dokumentiert werden, inwieweit sich die ABS-Ziele erreichen lassen [171]. Aufgrund der unterschiedlichen Struktur und Organisation von Krankenhäusern müssen ABS-Maßnahmen lokal evaluiert und gegebenenfalls entsprechend angepasst werden [2;22].

Die Indikatoren sollten idealerweise evidenzbasiert bzw. aus Leitlinien abgeleitet, bezüglich ihrer Relevanz und Praktikabilität durch formale Konsensfindungsprozesse unterstützt sein, letztlich aber auch in einem Praxistest geprüft worden sein. Solche Indikatoren wurden für die ambulant erworbene Pneumonie und für Harnwegsinfektionen entwickelt. Es gibt jedoch auch zahlreiche Vorschläge für Indikatoren, deren Evidenzbasis eher gering ist, und die mehr auf einem Konsensus hinsichtlich Relevanz und Praktikabilität beruhen. In Deutschland gibt es Kataloge von Qualitätsindikatoren beispielsweise für den Helios-Konzern („Initiative Qualitätsmedizin“) oder für die Klinikgruppen Rhön, Sana und Asklepios („Qualitätskliniken“). Es gibt sie auch für die externe verpflichtende Qualitätssicherung, für die BQS bzw. seit 2009 das AQUA-Institut hinsichtlich Konzeption und Umsetzung vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beauftragt ist. Hier werden jedoch nur wenige, teilweise bereits im Zielbereich liegende Indikatoren zur Antibiotikaverordnung bestimmt (zu den Bereichen ambulant erworbene Pneumonie, geburtshilfliche und gynäkologische Indikationen zur Antibiotikaphylaxe, Antibiotikaphylaxe bei Eingriffen im Rahmen Femurfraktur und Hüft- sowie Knie-Endoprothesen). Aus dem Ausland sind vereinzelt mehr oder weniger plausible und konsentierfähige Kataloge zu Strukturindikatoren verfügbar [65;173;174]. Vor allem in Frankreich hat man hiermit viel Erfahrung gesammelt. Listen mit Prozessindikatoren (vor allem zur Pneumonie und zur perioperativen Antibiotika-Phylaxe) gibt es aus mehreren Ländern (siehe z.B. www.qualitymeasures.ahrq.gov oder www.jointcommission.org oder www.ic.nhs.uk)

Die Leitliniengruppe hat in Kooperation mit dem ABS-Expertenetzwerk (www.antibiotic-stewardship.de) und dem Universitätsklinikum Freiburg mittels eines mehrstufigen Prozesses incl. Delphi-Befragung einen Katalog von Qualitätsindikatoren erstellt, der als Hilfe zur Auswahl für die externe und interne Qualitätssicherung dienen soll. Es wurden die klinische, ökologische (Resistenzentwicklung) und ökonomische (Kosten, Kosteneffektivität) Relevanz getrennt voneinander sowie die Praktikabilität in mehreren Kategorien bewertet. Hierzu wurde in Analogie zum so genannten QUALIFY-Verfahren [175] zunächst eine vorläufige Liste von potenziell geeigneten Struktur- und Prozess-Indikatoren erstellt – und zwar auf der Grundlage des Leitlinienentwurfes selbst, aktueller Literatur [1;6;25;86;105;171;176-189] incl. der Dokumente und Erfahrungen mit der früheren ESAC-Gruppe (www.esac.ua.ac.be) [190] und der ehemaligen ABS-International-Gruppe, einer Initiative von 9 EU-Mitgliedsstaaten zum verbesserten Einsatz von Antiinfektiva (www.abs-international.eu) [191]. Mittels eines Workshops (15 Teilnehmer) beim ABS-Expertenetworktreffen 11/2011 in Freiburg, einer späteren Fragebogenaktion (Delphi-Methode, n=75 ABS-Experten bzw. fortgeschrittene Teilnehmer der ABS-Fortbildung mit unterschiedlichem beruflichen Hintergrund inkl. Pharmazie und Mikrobiologie) und eines erneuten Workshops wurden aus initial 99 potenziellen Indikatoren 67 in eine erneute Diskussionsrunde eingebracht und daraus schließlich 21 Struktur- und 21 Prozessindikatoren ausgewählt als vermutlich bestgeeignet (siehe Tabelle 1 und 2 im Anhang) [435].

In jedem ABS-Programm sollten möglichst aus dieser Liste geeignete Qualitätsindikatoren zum Verordnungsverhalten (Prozessindikator) und zur Struktur (Strukturindikator) festgelegt und verwendet werden. Je mindestens drei Indikatoren der Strukturqualität und der Prozessqualität sollen regelmäßig bestimmt werden.

3. Ergänzende ABS-Strategien

Es gibt eine ganze Reihe von Strategien bzw. Maßnahmen, die die vorgestellten Kernmaßnahmen erweitern und ergänzen können. Solche **ergänzenden ABS-Strategien** können je nach Fragestellung, Ziel und Grad der Unterstützung die Wirksamkeit von ABS-Programmen nochmals deutlich verbessern. Zu diesen ergänzenden ABS-Strategien gehören spezielle Programme und Empfehlungen zur Therapieoptimierung, spezielle Regeln bei der Mitteilung mikrobiologischer Befunde, Regeln zum Management von Patienten mit multiresistenten Erregern (MRE) oder *C.difficile* sowie computergestützte Experten- bzw. Informationssysteme. Die Evidenz für ihre Wirksamkeit ist unterschiedlich. Ihre Umsetzung ist teilweise abhängig von der Ausstattung des Krankenhauses, z.B. mit computergestützten Expertensystemen und Informationstechnologie oder Möglichkeiten der raschen Antibiotika-Spiegelmessung.

3.1. Spezielle Programme zur Therapieoptimierung

Programme zur Therapieoptimierung, wie Deeskalationsmaßnahmen (engl. auch „streamlining“), Maßnahmen zur Steuerung der Therapiedauer, Oralisierungsstrategien sowie Dosierungsoptimierung kommen in der Regel auf Stationsebene oder direkt am Patientenbett (engl. auch „point-of-care interventions“) zur Anwendung. Meist sind es relativ fokussierte Maßnahmen, die sehr sehr effektiv sein können und die Verordnungsqualität verbessern. Oft sind sie Bestandteil von proaktiven Verordnungsanalysen oder Antiinfektiva-Visiten, können jedoch auch computergestützt implementiert werden [2;22;25].

3.1.1. Deeskalation

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Ein Schwerpunkt ergänzender Maßnahmen zielt auf eine Vereinfachung der Therapie nach initialer empirischer Breitspektrumtherapie und Umstellung von empirischer auf eine gezielte Therapie ab. Dies sollte auf der Basis klinischer Kriterien sowie auf der Grundlage mikrobiologischer bzw. anderer diagnostischer Befunde geschehen. Deeskalationsmaßnahmen sollten daher bevorzugt auf Patientenebene im Rahmen von Antiinfektiva-Visiten bzw. proaktiver Verordnungsanalysen durchgeführt werden (**B**). Programme, die die Antiinfektiva-Deeskalation fördern, sollten durch Reduktion der Antibiotikalast günstige Effekte auf Resistenzentwicklung, Vermeidung von Superinfektionen, Kostenentwicklung und unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigen (**B**).

Deeskalation meint Therapievereinfachung im Sinne von Monotherapie anstelle Kombinationstherapie, gezielte (Schmalspektrum-) Therapie anstelle ungezielte Breitspektrumtherapie, Therapiestopp einer empirisch gestarteten Behandlung bei ungesicherter Diagnose [192;193]. Beispielsweise hat sich die Kombinationstherapie der beatmungsassoziierten Pneumonie nicht bewährt, sondern erscheint gegenüber einer Monotherapie nicht wirksamer und auch nicht besser im Sinne von weniger Superinfektionen oder weniger Resistenzentwicklung [6;194-197]. In einer Metaanalyse mit 8 randomisierten, kontrollierten Studien zu Patienten mit unterschiedlichen Infektionen konnte kein Vorteil der Kombinationstherapie Betalactam mit Aminoglykosid bezüglich Resistenzentwicklung gefunden werden. Es traten unter Monotherapie (OR 0,62; 95% CI, 0,42–0,93) seltener Superinfektionen auf als unter der Kombinationstherapie [198]. Darüberhinaus muss bei 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]. Kombinationstherapien werden nur bei einzelnen Indikationen empfohlen.

Beobachtungsstudien auf Normal- und Intensivstationen zeigen, dass 20%-60% der Antibiotika-Therapien allein auf der Basis mikrobiologischer Befunde vereinfacht und angepasst werden könnten [193;203-205]. 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 [206-208]. In einer Untersuchung wurde bei computerbasiert identifizierten, vom Apotheker und Infektiologen als inadäquat eingestuft Kombinationstherapien in 98% die Empfehlung zur Deeskalation umgesetzt, was erhebliche Nettoseinsparungen zur Folge hatte [209].

Die Effekte von Deeskalationsmaßnahmen bzgl. Therapieanpassung basierend auf Kulturergebnissen und/oder klinischen Kriterien konnten hinsichtlich Therapiedauer und klinischem Verlauf in mind. einer multizentrisch durchgeführten klinischen Studie an intensivmedizinisch betreuten Patienten gut gezeigt werden. Patienten mit Verdacht auf beatmungsassoziierter Pneumonie, die auf 31 französischen Intensivstationen betreut wurden, wurden nach Erhalt mikrobiologischer Kulturbefunde aus Bronchiallavage oder aus endotrachealer Absaugung in Abhängigkeit von Erreger und Antibiogramm gezielt weiterbehandelt. Dabei wiesen Patienten, welche nach Kulturbefund aus der Bronchiallavage behandelt wurden im Vergleich mehr antibiotikafreie Tage (5 vs. ca. 2), eine um fast 10% signifikant niedrigere Sterblichkeit an Tag 14 sowie weniger häufig Multiorganversagen an Tag 3 und 7 auf [100;103]. Dies führten die Autoren darauf zurück, dass mittels invasiver Bronchoskopie eine Unterscheidung zwischen tiefer Atemwegsinfektion und Besiedelung besser möglich war und die antibiotische Therapie bei kulturnegativer Bronchiallavage früher abgesetzt werden konnte. Eine um 2 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 [210]. Eine Vielzahl anderer Untersuchungen bestätigen diese Beobachtungen, und es zeigt sich, dass eine Therapieanpassung in der Regel nach 48-72 Stunden möglich ist [211-214].

3.1.2. Therapiedauer

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Die Verkürzung der Antiinfektiva-Behandlungsdauer ist bei vielen Indikationen (z.B. perioperative Prophylaxe) möglich und mit guter Studienlage und Evidenz empfohlen. Das ABS-Team soll über lokale Leitlinien und Antiinfektivavisiten auf die in der Praxis häufig unnötig lange Behandlungsdauer hinweisen und die für den Regelfall empfohlene Therapiedauer definieren, da hierdurch ein erheblicher Einfluss auf den Antiinfektivaverbrauch, Nebenwirkungen und Kosten erwartet wird (**A**). Der Einsatz von Biomarkern, wie z.B. Procalcitonin, kann zur Steuerung der Therapiedauer in Fällen, in denen klinische Unsicherheit herrscht, nützlich sein. Dadurch können Antibiotikatherapietage reduziert und unter gewissen Umständen Kosten gesenkt werden (**C**).

Häufiges Problem bei der Behandlung mit Antiinfektiva ist die zu lange Behandlungsdauer. In großen Studien in USA, in europäischen Ländern und anderswo konnte wiederholt eine zu lange Behandlungsdauer bei perioperativen Prophylaxe demonstriert werden – 50% oder mehr der perioperativen Prophylaxe werden über mehr als 24 h postoperativ weitergeführt [85;86;215]. Die Folgen sind auch hier unnötig vermehrter Selektionsdruck und entsprechende Risiken für Resistenzentwicklung [102;216-219]. Deutschsprachige Empfehlungen mit 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 zugrunde liegenden 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 [102;220;221]. Eine wichtige Studie zu diesem Thema ist eine prospektive, randomisierte doppelblinde Studie bei Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie auf 51 französischen Intensivstationen. Es konnte gezeigt werden, dass bei diesen Patienten eine Therapiedauer von 8 Tagen (im Vergleich zu 15 Tagen) keinen Nachteil für die Patienten hat. Die entsprechend verkürzte Therapiedauer war assoziiert mit weniger multiresistenten Erregern (-20%) [101;102]. Die Ergebnisse und weitere Resultate ähnlicher Studien haben maßgeblich die Beurteilung und Schlussfolgerungen von aktuellen Metaanalysen beeinflusst

[222;223]. Eine ähnliche gute Studienlage liegt auch für Harnwegsinfektion vor [224]. Bei der Umsetzung von ABS-Programmen soll somit im Fall der ambulant erworbenen Pneumonie beispielsweise der Hinweis „nicht länger als 5-7 Tage“ 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 [225;226].

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 vor [227;228]. Einen Einfluss auf die Antibiotikabehandlungsdichte kann die Procalcitonin-Bestimmung auch bei Patienten auf Intensivstation haben: in einer prospektiven Studie wurden Antibiotikabehandlungen um 23% reduziert [229], bei Bewertung weiterer Studien bleibt dieser Effekt in einer ähnlichen Größenordnung bestehen, wobei die Kosteneffektivität unklar ist, und es keinerlei Einfluss auf die Sterblichkeit zu geben scheint [230-235].

Eine Vielzahl von Studien hat versucht, die Adhärenz an Leitlinien zur perioperativen Prophylaxe – insbesondere zur Dauer – zu verbessern. Schulungsprogramme, lokale Leitlinien und Checklisten im OP mit oder ohne Unterstützung computerbasierter Informationstechnologie wurden am häufigsten eingesetzt. Die Erfolge sind aus verschiedenen Gründen nicht immer zufriedenstellend – je nach Interventionsart, Fachdisziplin u.a. sind die Studien auch schwer miteinander vergleichbar [128;129;158;188;236-242]. Beispiele für Erfolge sind die beschriebene signifikante Reduktion der Behandlungsdauer von 2,4 Tagen auf 1,6 Tage (Japan), die Reduktion der Verschreibungsmenge für den Bereich perioperative Antibiotika-Prophylaxe um 15% (Deutschland), der Erhöhung des Anteils einer leitlineingerechten Prophylaxe mit weniger als 24 h Dauer von 3% auf 66% (Taiwan) und die Reduktion einer verlängerten Prophylaxe >24 h von 21% auf 8% (Niederlande). Eine Studie an 13 niederländischen Krankenhäusern konnte mittels Zeitreihenanalyse überzeugend zeigen, dass durch Schulung und gezielte Fortbildung die im Rahmen von operativen Eingriffen verordneten Antibiotika von 121 auf 99 DDD/100 Operationen abnahmen und sich die Kosten pro operativen Eingriff um 25% reduzieren ließen [188]. Verfügen Krankenhäuser über elektronische Verordnungssysteme, dann können diese für „*automatic stop orders*“ genutzt werden, um den Anteil zu lang gegebener Prophylaxen zu reduzieren. In einer US-Studie wurde damit der Anteil rechtzeitig beendeter Prophylaxen um 17% erhöht, im Krankenhaus ohne elektronische Nachfrage blieb der Anteil rechtzeitig beendeter Prophylaxen konstant [243].

3.1.3. Oralisierung

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Bei ausreichend oral bioverfügbaren Substanzen und unter Berücksichtigung der klinischen Situation des Patienten soll von parenteraler auf eine perorale Antibiotikatherapie umgestellt werden (**A**). Dadurch werden der Krankenhausaufenthalt verkürzt und infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse reduziert. Zusätzlich kommt es zu einer Reduktion der Gesamttherapiekosten. Die Umsetzung von Oralisierungsprogrammen im Krankenhaus sollte durch die Entwicklung klinischer Kriterien und explizite Benennung in lokalen Leitlinien oder Behandlungspfaden vereinfacht werden (**B**).

Antiinfektiva werden bei kritisch kranken Infektionspatienten initial parenteral verabreicht. Nach klinischer Stabilisierung und initial oft auch bei Patienten mit nicht-schwerer Erkrankung können Substanzen mit guter Bioverfügbarkeit auch oral verabreicht werden, sofern keine sonstigen Kontraindikationen (wie gastrointestinale Resorptionsstörungen oder Schluckstörungen u.a.) bestehen. Die Umstellung auf eine orale Therapie weist eine Vielzahl von Vorteilen auf. Die Mobilität ist besser, eine Entlassung oft früher möglich, das Risiko für infusionsbedingte unerwünschte Ereignisse ist kleiner, 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 [6;244-246]. Mindestens eine Metaanalyse und mehrere, teilweise multizentrisch durchgeführte randomisierte kontrollierte klinische Studien haben die Sicherheit einer Umstellung auf orale Antibiotika-Behandlung 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 [61;247-255]. 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. Ähnliche Erfahrungen wurden auch in einer Reihe anderer Beobachtungsstudien beschrieben [39;76;111;256;257]. Die Sicherheit wurde auch untersucht mit dem Studienendpunkt stationäre Wiederaufnahmepflicht [258;259].

Tabelle 6. Substanzen mit guter bis sehr guter Bioverfügbarkeit

-
- Fluorchinolone (ohne Norfloxacin)
 - Cotrimoxazol
 - Doxycyclin
 - Metronidazol
 - Linezolid
 - Rifampicin
 - Fluconazol
-

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 [252;260-267]. 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 Antibiotika-Therapie eine Oralisierung für weitere 7-11 Tage ohne vermehrtes Auftreten von Nierenschäden und anderen Komplikationen möglich ist [268-271]. Andere Studien zum Thema haben erhebliche Einsparungen durch frühe Oralisierung und infolgedessen frühere Entlassung aus dem stationären Aufenthalt dokumentiert [64;272-274]. Einige solche Untersuchungen wurden auch von Krankenhausapothekern selbst durchgeführt [39;275]. Als nachhaltige Unterstützung für eine frühe Oralisierung haben sich vor allem Checklisten, Behandlungspfade unter Festlegung klinischer Kriterien zur Oralisierung sowie die unterstützende Implementierung durch Krankenhausapotheker in prospektiven Beobachtungsstudien Dosisoptimierung darstellen lassen [258;276-280].

3.1.4. Dosisoptimierung

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Adäquate Anpassung und Optimierung der Dosierung und des Dosierungsintervalls sind bei der Therapie mit Antiinfektiva wesentliche Voraussetzungen für eine wirksame, sichere und verträgliche Anwendung und damit ein wichtiger Bestandteil von ABS-Programmen. Optimale Dosierung von Antiinfektiva soll neben den individuellen Charakteristika des Patienten, die Art und Schwere der Erkrankung, die verursachenden Erreger, die Begleitmedikamente sowie die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der verordneten Substanzen berücksichtigen. Dosisoptimierungsstrategien in ABS-Programmen sollen Dosisanpassungen an Organfunktionen zur Vermeidung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und das Vermeiden von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen einschließen **(A)**.

Daneben wird die Optimierung der Dosierungsintervalle und Infusionsdauer insbesondere bei kritisch kranken Patienten empfohlen, am besten unter Nutzung eines therapeutischen Drug-Monitorings (TDM); entsprechende lokal konsentrierte Leitlinien sollten verfügbar und aktuell sein **(B)**.

Im Rahmen der Evaluation von ABS-Programmen zeigt sich, dass bis zu einem Drittel aller Fragen Dosierungen von Antiinfektiva betreffen, und viele retrospektive Studien konnten neben inadäquater Auswahl der Substanzen auch inadäquate Dosierungen nachweisen [281-287]. Die Dosierung von Antiinfektiva – wie bei anderen Arzneimitteln – erfordert eine individuelle Überprüfung. Dosis und Dosierungsintervalls müssen gegebenenfalls angepasst werden. 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, dem Ort und der Schwere der Infektion [288]. Dosisoptimierungsprogramme wurden von Apothekern

und Infektiologen mit ähnlichem Erfolg durchgeführt und können auch kosteneffektiv sein [37;289-297].

Wichtig für die optimale Dosierung von Antiinfektiva sind die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften (PK/PD) [298;299]. Vor allem bei Antiinfektiva mit niedrigerer Resistenzbarriere können falsche, zu niedrige Dosierungen eine Resistenzentwicklung unterschiedlicher Erreger fördern [216], weshalb Strategien zur Vermeidung von Fehldosierungen oder suboptimalen Verabreichungsmodi in ABS-Programmen zumindest in kritischen Bereichen wie Intensivstationen sinnvoll erscheinen, auch wenn die Evidenz für einen klinischen Nutzen hierfür unsicher ist [101;300-305]. Zu den wichtigsten Beispielen gehört hier die Optimierung der Dosierungsintervalle (z.B. Erhöhung der Aminoglykosiddosierungen mit Verlängerung des Intervalls) [306] und die prolongierten Infusion von Betalactamen insbesondere bei kritisch kranken Patienten oder Patienten mit multi-resistenten Erregern [307]. Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) bietet hier eine wichtige Hilfe [308-310].

Nach einer französischen Studie hat der Einsatz von TDM bei Intensivpatienten den Anteil von Behandlungen mit unterdosiertem Piperacillin von 50 auf 25% reduzieren können [311]. Eine häufig zitierte, multizentrische Studie aus den Niederlanden auf internistischen und chirurgischen Stationen von vier Krankenhäusern konnte zeigen, dass eine Dosissteuerung von Aminoglykosiden mittels aktiv durchgeführtem TDM und Beratung durch Krankenhausapotheker die Liegedauer um rund 6 Tage und die Nephrotoxizität von 13% auf 3% signifikant reduzierten konnte. Die dabei sehr detailliert durchgeführte Kosten-Effektivitätsanalyse ergab in der Summe Einsparungen von etwa 30% [312]. Ähnliche Ergebnisse wurden aus Frankreich berichtet [313;314]. Vorteile der Einmalgabe von Aminoglykosiden im Vergleich zu Mehrfachgaben und verlängerte Dosierungsintervalle lassen sich so vor allem auch bei Kindern besser für die Minimierung der Nephrotoxizität nutzen [38;315;316].

PK/PD-Analysen zeigen, dass bei Betalactam-Antibiotika die Dauer der Konzentration oberhalb der MHK des Infektionserregers am Infektionsort für einen guten Behandlungserfolg relevant ist (zeitabhängige Wirkung). Betalactame mit kurzer Halbwertszeit (<2 h) müssten demnach eigentlich als verlängerte oder kontinuierliche Infusion verabreicht werden, entsprechende Haltbarkeit im Lösungsmittel bei Raumtemperatur vorausgesetzt [317;318]. Eine ältere Metaanalyse [319;320] zeigte, dass die kontinuierliche Infusion geeigneter Betalactame der intermittierenden Dosierung mit Kurzinfusion bei gleicher Tagesdosis hinsichtlich des klinischen Ansprechens überlegen war. In neueren Übersichtsarbeiten [310;321] hat sich eine solche Überlegenheit nach Metanalyse der bisherigen Studien nicht mehr sichern lassen, wobei teilweise unterschiedliche Tagesdosen verglichen wurden, und in einzelnen Studien dennoch sehr gute Effekte beobachtet wurden. McKinnon et al. [322] beispielsweise zeigten in einer prospektiven randomisierten Studie bei kritisch Kranken mit Bakteriämie, dass die kontinuierliche Infusion von Ceftazidim oder Cefepim der intermittierenden Dosierung mit kurzer Infusionsdauer überlegen war: klinische Verbesserung und Sterblichkeit unterschieden sich deutlich und statistisch signifikant. In einer randomisierten Studie bei eitriger Meningitis, bei der in den ersten 24 Stunden Cefotaxim als Dauerinfusion versus intermittierende Kurzinfusion/Bolus verabreicht wurde, war die Dauerinfusion bezüglich Überleben besser [323]. Die für einen guten Behandlungserfolg notwendigen kritischen Zeiten mit Substanzkonzentration oberhalb der MHK betragen meist nicht 100 %, es genügen 40–60 % der Zeit im Bereich des 2-4-fachen der MHK. Eine intermittierende Dosierung mit verlängerter Infusionsdauer kann so ausreichen, um eine optimale Wirksamkeit zu garantieren [324]. Eine retrospektive multizentrische klinische Studie konnte zeigen, dass man mit Einführung der verlängerten Infusionsdauer (4 Stunden) bei intermittierender Piperacillin/Tazobactam-Gabe bessere klinische Ergebnisse erzielen kann. Die Sterblichkeit wurde damit von 18 auf 10 % gesenkt ($p=0.02$) [325]. In einer ähnlichen (Vorher-Nachher-)Beobachtungsstudie mit größerer Fallzahl (mit Cefepim, Piperacillin/Tazobactam und Meropenem) wurde dieses gute Ergebnis jedoch nicht reproduziert [326]. In einer weiteren prospektiven Untersuchung aus Australien und Hongkong mit 2 x 30 Patienten (außer Piperacillin/Tazobactam waren auch Ticarcillin/Clavulansäure und Meropenem erlaubt) wurden als primärer Endpunkt PK-Parameter definiert. Dennoch sind die klinischen Ergebnisse von Interesse: Ansprechen wurde in 70% versus 43% (kontinuierlich versus Bolus) beobachtet ($p<0.01$) und das Überleben in beiden Armen war 90 versus 80% [327]. In einer tschechischen Studie wurden 2 x 120 Patienten (Intensivstation, mittlerer APACHE-II-Score >20, sehr viele *Klebsiella*-Infektionen) randomisiert. In beiden Armen wurde eine hohe Initialdosis gegeben. Das Ansprechen (83 vs 75%, $p=0.18$) und der mikrobiologische Erfolg (91 vs 78%, $p=0.02$) waren bei

kontinuierlicher Gabe besser. Meropenem wurde in beiden Armen allerdings sehr hoch dosiert (4 x 1 g jeweils über 6 h Stunden vs 3 x 2 g über 30 min) [328]. Nebenbefunde bei kontinuierlicher Gabe waren eine verkürzte Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (10 vs. 12 Tage), eine kürzere Behandlungsdauer (7 vs. 8 Tage) und (wie vom Design her im Prinzip zu erwarten) eine geringere Gesamtdosis. Bezüglich Gesamtsterblichkeit (Krankenhaus, ITT-Population) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied (17 vs 23%).

3.1.5. Substanzwechsel und „Cycling“

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

So genannte „Cycling“-Programme, in denen ausgewählte Antibiotika oder Antibiotikaklassen als Standardtherapieempfehlung zeitweise herausgenommen und wieder eingeführt werden (periodisch wiederkehrender Wechsel), sind nicht geeignet, um kritische Resistenzentwicklung umzukehren oder nosokomiale Ausbrüche mit mehrfach resistenten Erregern zu kontrollieren und sollen deshalb nicht zum Einsatz kommen **(A)**.

Ein strategischer Wechsel von Substanzen bzw. Substanzklassen sollte erfolgen, um den Selektionsdruck zu verändern und eine Reduktion von bestimmten Infektionserregern bzw. Erregern mit bestimmten Resistenzeigenschaften für eine gewisse Zeit zu erreichen **(B)**. Es gibt Hinweise darauf, dass ein ausgewogener Einsatz unterschiedlicher Wirkstoffe oder Wirkstoffgruppen (sog. „Mixing“) Resistenzentwicklung minimieren kann. In beiden Fällen soll eine kontinuierliche Surveillance von Verbrauch und Resistenz erfolgen **(A)**.

Sogenanntes „Cycling“ – wiederholter Wechsel verschiedener Substanzen bzw. Substanzklassen (z.B. Cephalosporine, Fluorchinolone, Penicilline, Carbapeneme) für die empirische Therapie von Akutinfektionen in einer Krankenhausabteilung oder auf einer Station – wurde als Versuch studiert, einen einseitigen Selektionsdruck zu vermeiden und so die Resistenzentwicklung gegenüber einer ansonsten häufiger und dominanter verabreichten Substanz/Substanzklasse zu verhindern. Die publizierten Erfahrungen mit Cycling-Strategien überwiegend zu Aminoglykosiden sind mehrere Jahrzehnte alt, im heutigen klinischen Alltag aufgrund des anteilmäßig geringfügigen Aminoglykosideinsatzes kaum nutzbar. Sie waren auch hinsichtlich Resistenzminimierung nicht konsistent erfolgreich [6;329;330]. Problematisch war in vielen Fällen die Umsetzung mit oft bis zu 50% der Patienten „off-cycle“, d.h. mit einer nicht protokollgerechten Antibiotika-Behandlung [6].

Neuere Studien zum Cycling von Breitspektrum-Betalactamen zeigen sich methodisch als auch vom Ergebnis wenig verbessert [331-337]. Mathematische Modelle zum Cycling lassen ebenfalls keine Vorteile bezüglich Resistenzvermeidung erwarten, und nach solchen Modellen ist eine gewisse Diversität in den Substanzen/Substanzklassen günstiger als die zeitweilige Dominanz einer Substanz/Substanzklasse beim Cycling [338-340]. Einige klinische Untersuchungen bestätigen diese Modellvorstellungen [341-344]. 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 [345]. Es sollte daher auf bezüglich Substanzklassen eher ausgewogene, dennoch leitliniengerechte Empfehlungen geachtet werden und vor allem eine Dominanz von Cephalosporinen und Fluorchinolonen vermieden werden. Zeigt die Verbrauchsurveillance eine solche Dominanz, sollte ein strategischer Substanzklassenwechsel hin zu mehr Penicillinen vorgenommen werden. Hierzu gibt es mehrere neuere Publikationen. In einem schottischen Krankenhaus wurde mittels Informationsveranstaltungen und nachfolgend Restriktionen die Strategie „Reduktion des routinemäßigen Einsatzes von Ceftriaxon und Ciprofloxacin zugunsten von Aminopenicillinen“ erfolgreich umgesetzt. Als Endpunkte wurden Veränderungen in der Inzidenzdichte von „neu erworbenen“ nosokomialen MRSA, ESBL-positiven Erregern (ohne spezielles Screening) und *C. difficile* beobachtet. Infolge der neuen Antibiotika-„Politik“ wurden der Ceftriaxon-Verbrauch um 95% und der Ciprofloxacin-Verbrauch um 73% reduziert (Vergleich der ersten mit den letzten 6 Monaten vor bzw. nach Intervention). In derselben Zeit kam es zu einer 77%-Reduktion der *C. difficile*-Inzidenz, zu einer 25%-MRSA-Reduktion und einer 17%-Reduktion der ESBL-Fälle. Die Effekte waren nachhaltig (bis 3 Jahre nach Interventionsbeginn) [346]. Andere Beobachtungsstudien zum strategischen Substanzklassenwechsel Penicilline statt Cephalosporine aus Korea, China,

Griechenland und Indien scheinen den Rückgang von ESBL-Fällen unter dieser Maßnahme zu bestätigen, können dies aber nicht beweisen [347-350].

3.2. Spezielle Regeln bei der Mitteilung mikrobiologischer Befunde

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Die Qualität der mikrobiologischen Diagnostik hängt u.a. entscheidend von einer leitliniengerechten Präanalytik ab. Abweichungen davon sollten nach Konsensempfehlung eine entsprechende Befundkommentierung oder die Festlegung von Rückweiskriterien nach sich ziehen **(B)**.

Technische Fortschritte sowie aktuelle molekularbiologische Methoden zum schnelleren Erregernachweis sollen genutzt werden, soweit sie die Qualität der Krankenversorgung verbessern und/oder die Beurteilung der lokalen Infektionsepidemiologie wesentlich verbessern **(A)**.

Positive Blutkulturbefunde, mikroskopische Zwischenbefunde, die Ergebnisse von Schnelltests aber auch von Schnellresistenztestungen sollen dem behandelnden Arzt umgehend kommuniziert werden **(A)**.

Antibiogramme sollten bezüglich Verwendung von Substanzen und Befundung an den lokalen Leitlinien orientiert sein, in Abstimmung mit dem ABS-Team entsprechend selektiv erfolgen und gegebenenfalls mit entsprechenden Kommentaren versehen werden. Dies unterstützt eine gezielte, leitliniengerechte Antibiotikatherapie **(B)**.

Das mikrobiologische Labor soll kritische Resistenzentwicklungen rechtzeitig erkennen und die entsprechenden Beobachtungen zeitnah dem ABS-Team und den für die Krankenhaushygiene zuständigen Ärzten kommunizieren **(A)**. Damit kann die klinisch-epidemiologische Bedeutung der Beobachtungen frühzeitig definiert werden.

Das mikrobiologische Labor nimmt mit der zeitnahen Identifikation klinisch relevanter Mikroorganismen, der Erstellung selektiver Antibiogramme sowie der aktiven Befundübermittlung und -bewertung, auch von Zwischenbefunden, eine bedeutende Rolle bei der Verwirklichung von ABS-Programmzielen ein. Dabei soll die mikrobiologische Diagnostik sowie die Resistenztestung nach aktuellen nationalen (z.B. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) für Deutschland) und internationalen Qualitätsstandards (www.eucast.org) erfolgen, auf spezifische Anforderungen des Einsenders eingehen sowie dem Versorgungsauftrag des Krankenhauses gerecht werden. Eine sinnvolle mikrobiologische Diagnostik setzt eine optimale Probenqualität, -lagerung und zeitnahen Transport der Untersuchungsmaterialien in das Labor voraus. Transportzeiten von bei Raumtemperatur gelagerten Urinproben sollten zwei Stunden nicht überschreiten, da verlängerte Transportzeiten zu einem vermehrten Erregewachstum und somit zu falsch positiven Befundergebnissen führen können [351;352]. Abweichungen von einer leitliniengerechten Präanalytik sollten daraufhin eine entsprechende Befundkommentierung oder die Festlegung von Rückweiskriterien nach sich ziehen. Diese sollten für alle gängigen Untersuchungsmaterialien – vor allem Sputum, Urin, Stuhl und Abstriche – definiert werden, um eine antimikrobielle Therapie aufgrund klinisch möglicherweise nicht relevanter Kulturbefunde zu vermeiden. Beispielsweise wird empfohlen, nichteitriges Sputum mit mehr als 25 Plattenepithelien pro Gesichtsfeld bakteriologisch nicht weiter zu untersuchen, entsprechend zu kommentieren und stattdessen zu verwerfen [353-355]. Die mikro-biologische Diagnostik qualitativ hochwertiger Sputumproben von Pneumonienpatienten hingegen kann durchaus verwertbare Hinweise auf den Infektionserreger geben. Ältere Studien konnten zeigen, dass ein Erregernachweis aus qualitativ hochwertigem Sputum häufiger eine gezielte antimikrobielle Monotherapie zur Folge hatte, als solche mit inadäquatem Sputum oder ohne Sputumuntersuchung [356;357]. Befundkommentierungen sind insbesondere auch nötig bei minimalen, hinsichtlich Sensitivität problematischen Probenvolumina und bei Proben aus nicht-implantierten Fremdkörpern (Drains, Blasenkatheter, Gefäßkatheter, Trachealkanülen, Wundschwamm u.a.).

Eine Automatisierung einschließlich Erstellung MHK-basierter Antibiogramme 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 [358]. Mehrere prospektive, randomisierte klinische Studien überwiegend zur Blutkulturdiagnostik bzw. Diagnostik respiratorischer Sekrete (Trachealsekret) bei Pneumonie haben gezeigt, dass ein bis zu mehreren Tagen schnellerer Erregernachweis zu einer gezielteren Antibiotikatherapie führen kann

und dadurch die empirische Therapiedauer, die Liegedauer, die Beatmungsdauer um einige Tage und die Sterblichkeit mit unterschiedlichem Ansprechen senken können [36;359-366]. Neuere prospektive Untersuchungen zur Anwendung von Schnelltests zu *Legionella*-Antigenen, weniger eindeutig zu Pneumokokken-Antigenen im Urin von Pneumoniepatienten haben gezeigt, dass damit häufiger eine gezielte antimikrobielle Therapie ermöglicht wird [367;368]. Sehr sorgfältig ausgearbeitete und überprüfte Algorithmen sind allerdings notwendig, um in der alltäglichen Anwendung diesen potenziellen Nutzen zu erhalten. Mindestens zwei kontrollierte Vorher-Nachher-Studien haben gezeigt, dass eine antiinfektive Therapie nur dann an mikroskopische Zwischenbefunde bzw. Blutkulturergebnisse angepasst wird, wenn diese dem behandelnden Arzt persönlich kommuniziert oder per Eintrag in die Patientenkurve schriftlich dokumentiert werden [369-371].

Die Leitliniengruppe empfiehlt die selektive Gestaltung des Antibiogramms im Hinblick auf Auswahl und Anzahl von Substanzen in Abhängigkeit des Erregers, lokaler Resistenzsituation und bestehender Therapieleitlinien mit dem Ziel, eine leitliniengerechte Antibiotikatherapie zu unterstützen [1;6;372]. Zwei methodisch unterschiedlich gestaltete Zeitreihenanalysen geben Hinweise darauf, dass beispielsweise durch Nichtberichten von als aktiv getesteten Substanzen das Ordnungsverhalten bezüglich Substanzwahl sehr wohl beeinflusst werden kann [373;374]. 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 Ordnungsverhalten ist bisher allerdings sehr wenig untersucht.

Bei neuartigen oder kritischen bakteriellen Resistenzen sollte das mikrobiologische Labor durch den Einsatz molekularbiologischer Methoden aber auch durch klonale Charakterisierung mittels Typisierung die Ursachen klären, insbesondere bei Ausbrüchen und besonders hier auch unter Zuhilfenahme von Referenzlaboratorien. 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.

3.3. Spezielle Regeln für das Management von Patienten mit multiresistenten Erregern und *C. difficile*

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

ABS-Maßnahmen sollen für die Prävention von *C. difficile*-Infektionen verwendet werden **(A)**. Auf bestimmte Substanzen bezogene Ordnungsbeschränkungen oder auch der Substanzklassenersatz (z.B. Penicilline anstatt Cephalosporine oder anstatt Fluorchinolone) können die *C. difficile*-Erkrankungsinzidenzen deutlich senken. Krankenhaushygienische Maßnahmen werden dabei häufig zeitgleich angewendet, haben aber hinsichtlich der *C. difficile*-Infektion einen geringeren Einfluss als in der Epidemiologie von MRSA oder VRE.

Gezielte ABS-Maßnahmen sind in unterschiedlichem Ausmaß auch effektiv bezüglich einer Reduktion von mehrfach resistenten Gram-negativen Bakterien, insbesondere ESBL-Bildnern, MRSA und VRE und sollten auch hier gezielt eingesetzt werden **(B)**. Bei gehäuftem Auftreten mehrfach resistenter Erreger sollen umgehend Empfehlungen zu Diagnostik, Befundung, Behandlung sowie krankenhaushygienischem Management abgestimmt und lokal bekannt gemacht werden **(A)**.

Eine kontinuierliche Verbrauchs- und Resistenzsurveillance soll durchgeführt werden **(A)**, um auf einen unkritischen kompensatorischen Einsatz anderer Substanzklassen achten zu können, da hierdurch unbeabsichtigt und unkontrolliert eine Resistenzentwicklung gefördert werden kann.

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 [2;8;22;25;375]. Insbesondere Vorbehandlung mit Drittgenerations-Cephalosporinen und Fluorchinolonen stellt ein Risiko für die Entwicklung der *C. difficile*-Infektion dar, letztendlich aber auch für die Zunahme ESBL-produzierender Gram-negativer Erreger, MRSA und VRE [376;377].

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. In der Folge kam es zu einem kompensatorischen Anstieg von Breitspektrumpenicillinverordnungen ohne erneut gehäuftes Auftreten des epidemischen *C. difficile*-Stammes [73]. In einer mehrjährigen Untersuchung im Bereich Geriatrie war die *C. difficile*-Inzidenz sehr stark an die Verordnungsdichte von Cefotaxim assoziiert [378]. 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 [144;146].

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 [349;350;379-381]. Hinsichtlich dauerhafter, nachhaltiger Resistenzminimierung sind die Effekte gezielter Anwendungsbeschränkungen hier jedoch weniger deutlich [124;382;383], teilweise widersprüchlich [384-388]. Vor allem der ungeplante Mehrverbrauch alternativer Substanzen bei Restriktionen kann rasch nachteilige Wirkungen auf die Resistenzsituation haben [135;389;390]. Hinsichtlich VRE und MRSA waren die Effekte durch Anwendungsbeschränkungen von Drittgenerations-Cephalosporinen, Vancomycin und/oder Fluorchinolonen unterschiedlich stark [117;384-386;391;392]. Bei VRE beispielsweise wurde ein kurzfristiger Effekt hinsichtlich der Darmkolonisation (Reduktion von 47% auf 15%) bei Restriktion von Vancomycin und Cephalosporinen beobachtet [393]. Nach anderen Beobachtungen über einen längeren Zeitraum hinweg kam es letztlich doch zu einer VRE-Zunahme [394]. Krankenhaushygienische Maßnahmen scheinen hier einen stärkeren Effekt zu haben, und ABS-Maßnahmen allein sind möglicherweise nicht ausreichend nachhaltig.

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 [395]. 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.

3.4. Computergestützte Informationstechnologie

Die Leitlinien-Gruppe empfiehlt:

Das ABS-Team soll durch neue Informations- und Kommunikationstechnologie in der Umsetzung von ABS-Programmen unterstützt werden. Lokale Therapieleitlinien, die Antiinfektiva-Hausliste und andere ABS-Dokumente sollen elektronisch verfügbar sein **(A)**.

Elektronische Verordnungssysteme mit und ohne Koppelung an Freigaberegulungen, an ABS-Dokumente oder an aktive Informationsvermittlung mit Erinnerungen an den Verordner, sollten verwendet werden, um den Einsatz von Antiinfektiva im Sinne der Patientensicherheit verbessern **(A)** sowie Verbrauch und/oder Kosten reduzieren **(B)**.

Computerbasierte Expertensysteme, integriert in das hausinterne Krankenhausinformationssystem, können zukünftig unter Verwendung elektronisch verfügbarer Patientendaten helfen, die Indikation, Auswahl und Dosierung von Antiinfektiva zu prüfen und zu optimieren **(C)**.

Vorraussetzung für die Durchführung computerunterstützter ABS-Maßnahmen sind klinikweite Zugriffsrechte (unter Berücksichtigung des Datenschutzes) auf elektronisch verfügbare patientenbezogene Daten für das ABS-Team.

Das ABS-Team soll durch neue computerbasierte Informations- und Kommunikationstechnologie in der klinikweiten Zurverfügungstellung von ABS-Dokumenten (z.B. Antiinfektiva-Hauslisten, Leitlinien, Behandlungspfade) unterstützt werden. Die Entwicklung und Anwendung elektronischer Expertensysteme (Entscheidungshilfen, engl. CDSS, *computerized decision-support systems*) ist anzuregen. Um diese Systeme optimal für ABS-Ziele nutzen zu können, ist die Vernetzung mit einer elektronischen Patientenakte/-kurve oder/und einem patientenbezogenen elektronischen Verordnungssystem (engl. CPOE, „*computer physician order entry*“) sinnvoll. Trotz großer Fortschritte in der Entwicklung dieser Systeme für den Krankenhausbereich ist die Verfügbarkeit in deutschen und österreichischen Krankenhäusern sehr unterschiedlich. Es gibt kaum Spezialprogrammierungen für ABS-Zwecke. Nach systematischen Übersichtsarbeiten zu elektronischen Expertensystemen speziell im Bereich ABS (Arbeiten bis 2007) sind bisher nur geringe Vorteile erkennbar gewesen [396;397].

In unterschiedlichem Ausmaß finden sich in der Mehrzahl deutschsprachiger Krankenhäuser elektronische lokale Krankenhausinformationssysteme (KIS), die dem behandelnden Arzt Zugriff auf patientenbezogene Befunde, behandlungsrelevante Daten und Behandlungsverläufe gewähren. Auch das ABS-Team sollte im Sinne der Patientensicherheit und unter Beachtung des Datenschutzes, Einblick in diese Daten erhalten können (Antiinfektiva, mikrobiologische Laborbefunde). Darüber hinaus sollten krankenhausweite Surveillancedaten zu Infektionserregern und zum Antiinfektivaverbrauch für das ABS-Team jederzeit elektronisch einsehbar und verfügbar sein. Das ABS-Team soll dabei von Experten für computerbasierte Informationssysteme in der Nutzung und Gestaltung dieser Arbeitsplätze betreut werden [398-402].

Neben automatisierten elektronischen Erinnerungen/Kurzberatungen und computerbasierten Expertensystemen kommen für interventionelle ABS-Maßnahmen zukünftig vor allem den elektronischen Verordnungssystemen, d.h. patientenbezogene Arzneimittelbestellung und -lieferung (CPOE-Systeme) mit/ohne Freigabe- oder Alertfunktion besondere Bedeutung zu. Diese haben in Bezug auf Lesbarkeit, Vollständigkeit, schnelle Informationsübermittlung und ggf. Freigabe- oder Alertfunktion im Bereich Verschreibungsqualität viele Vorteile gegenüber einer Papierdokumentation [403], sind im deutschsprachigen Raum jedoch noch nicht übliche Praxis. CPOE-Systeme können die Medikationsverordnungsfehlerrate (Dosierung, Interaktionen, Allergien) nachweislich senken [404-408]. Es bleibt hingegen offen, inwieweit diese Systeme einen Einfluss auf die Resistenzentwicklung oder klinische Behandlungsverläufe und Sterblichkeit haben [409-414]. Zusätzlich könnten solche CPOE-Systeme durch zeitnahe Zurverfügungstellung patientenbasierter, stations- oder fachabteilungsübergreifender Verordnungsdaten zu Antiinfektiva, die Durchführung von Antiinfektiva-Verordnungsanalysen seitens des ABS-Teams vereinfachen [415;416]. In einer US-amerikanischen randomisierten Studie überprüfte ein ABS-Team (50% Infektiologe, 80% Apotheker) über ein elektronisches Expertensystem generierte Listen zu Antibiotikaverordnungen mit folgenden Auswahlkriterien: intravenöse Applikation trotz guter oraler Bioverfügbarkeit, unnötige aber antibiogrammgerichte Kombinationstherapie sowie nicht antibiogrammgerichte Therapie. Gegenüber der Kontrollgruppe, bei denen keine solche elektronische Alert-Liste automatisiert erstellt wurde, konnten rund 38 US\$ pro Patient (rund 16% aller Antibiotikakosten) sowie 1 h Arbeitszeit pro Tag eingespart werden [417;418]. Die Integration von Freigaberegungen in elektronische Verordnungssysteme können sehr erfolgreich Verordnungsraten senken [75;243;409;410]. Eine web-basierte Überprüfung der leitliniengerechten Indikation von Drittgenerations-Cephalosporin-Verordnungen resultierte in einer signifikanten Verbrauchsreduktionen um fast 50%, die auch 15 Monate nach Intervention noch bestand [75]. In einer anderen Studie bestand die Intervention in einer Begründung (mittels Auswahlmenü oder Freitext) bei elektronischer Erstanordnung von Vancomycin sowie 72 h nach Beginn einer elektronisch angeordneten Vancomycintherapie. Blieb in beiden Fällen eine Begründung aus, wurde die Therapie automatisch beendet. Die initialen Vancomycinverordnungen pro Arzt konnten damit signifikant um 29% gesenkt werden, 36% der Folgeverordnungen wurden nach 72 Stunden nicht erneuert. Es fanden sich 36% weniger Therapietage. Ein Hinweis zum klinischen Behandlungsergebnis fehlte allerdings [419]. Elektronische Verordnungssysteme können, wenn sie mit Hinweisen auf Tagestherapiekosten versehen werden, Antibiotikaausgaben reduzieren [420]. Dies scheint wirkungsvoller als automatisierte Rückmeldungen

der Ausgaben für teure Antibiotika an die Verordner zusammen mit Vergleichsdaten anderer Abteilungen [421].

Die elektronische Dokumentation des Zeitpunktes einer perioperativen Prophylaxe mit Feedback (vertraulich an die zuständigen Anästhesisten) zur Rate der zu früh oder zu spät gegebener Prophylaxe schien wirksam: Die Gabe der Prophylaxe innerhalb 60 min vor Schnitt lag zu Beginn der Studie bei 69%, nach einem Jahr bei 92% [422]. Ähnlich gute bis sehr gute Ergebnisse bezüglich der zeitgerecht gegebenen Antibiotikaprophylaxe (in einer Arbeit >99% der Prophylaxen) wurden für die Verwendung sog. elektronischer „*Real-time Alerts*“ berichtet [130;423]. Als Intervention wurde in einer herzchirurgischen Abteilung eine elektronische Erinnerung nach 4 Stunden für eine erneute Gabe einer perioperativen Prophylaxe eingeführt. Die Intervention war effektiv: in der Interventionsgruppe erhielten 68% der Patienten eine erneute Gabe, in der Kontrollgruppe nur 40%. Die Rate der Wundinfektion war ähnlich in beiden Gruppen (4% und 6%), aber niedriger als vor der Intervention (10%) [424].

Mehrere Arbeiten zu Expertensystemen stammen aus einem nordamerikanischen Krankenhaus in Salt Lake City (1986-2001) und sind aufgrund fehlender technischer Voraussetzungen in vielen deutschsprachigen Krankenhäusern nicht gut umsetzbar. Die dort entwickelten Softwaresysteme spielen detaillierte Therapieempfehlungen und Warnhinweise auf der Basis miteinander verknüpfter Daten aus der elektronischen Patientenakte wie Allergien, Laborwerte, Mikrobiologiebefunde etc. zurück. Die Studien zu diesem Programm zeigten signifikant reduzierte Verordnungsmengen, Anwendungsdauer, Kosten und unerwünschte Arzneimittelwirkungen [237;425-432]. Ein umfassendes System von Antibiotika-Leitlinien mit Freigaberegeln für Reservesubstanzen in einem australische Krankenhaus war ebenfalls sehr effektiv in der Umkehr von vorbestehenden Trends hin zu mehr Reserveantibiotika und in der Steigerung der leitliniengerechten Therapie [433]. Die Effekte in anderen Studien waren weniger stark. In einer europäischen multizentrischen Studie (u.a. Dänemark, Italien, Deutschland) mit einem computerbasierten Entscheidungshilfe-Programm, das die lokale Resistenzstatistik berücksichtigt, war die „Angemessenheit“ der empirischen Antibiotikatherapie mit 73% nur geringfügig besser als in der Kontrollgruppe mit 64% [434]. Auf einer australischen Intensivstation gelang die Reduktion des Antibiotikaverbrauchs um nur knapp 11% und der Anteil nicht antibiogramm-gerecht gegebener Antibiotika fiel um lediglich 10% [413].

IV. Literatur

- [1] MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005 Oct;18(4):638-56. (IV)
- [2] Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003543. (I)
- [3] Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S90-S95. (IV)
- [4] Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control* 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S55-S63. (IV)
- [5] Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med* 2006 Jun;119(6 Suppl 1):S53-S61. (IV)
- [6] Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., 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. *Clin Infect Dis* 2007 Jan 15;44(2):159-77. (I)
- [7] Owens RC, Jr. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008 May;61(1):110-28. (IV)
- [8] Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008 Apr;6(2):209-22. (I)
- [9] Gould IM. Antibiotic policies to control hospital-acquired infection. *J Antimicrob Chemother* 2008 Apr;61(4):763-5. (IV)
- [10] Lesprit P, Brun-Buisson C. Hospital antibiotic stewardship. *Curr Opin Infect Dis* 2008 Aug;21(4):344-9. (III)
- [11] Pagani L, Gyssens IC, Huttner B, Nathwani D, Harbarth S. Navigating the Web in search of resources on antimicrobial stewardship in health care institutions. *Clin Infect Dis* 2009 Mar 1;48(5):626-32. (IV)
- [12] Drew RH. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. *J Manag Care Pharm* 2009 Mar;15(2 Suppl):S18-S23. (IV)
- [13] Owens RC, Jr. Antimicrobial stewardship: application in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 2009 Sep;23(3):683-702. (IV)
- [14] Patel SJ, Saiman L. Principles and strategies of antimicrobial stewardship in the neonatal intensive care unit. *Semin Perinatol* 2012 Dec;36(6):431-6. (IV)
- [15] Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011 Jun;66(6):1223-30. (I)
- [16] Newland JG, Hersh AL. Purpose and design of antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Sep;29(9):862-3. (IV)
- [17] Hersh AL, Beekmann SE, Polgreen PM, Zaoutis TE, Newland JG. Antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 Dec;30(12):1211-7. (IV)
- [18] Patel SJ, Larson EL, Kubin CJ, Saiman L. A review of antimicrobial control strategies in hospitalized and ambulatory pediatric populations. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Jun;26(6):531-7. (I)
- [19] Septimus EJ, Owens RC, Jr. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clin Infect Dis* 2011 Aug;53 Suppl 1:S8-S14. (IV)
- [20] Ohl CA, Dodds Ashley ES. Antimicrobial stewardship programs in community hospitals: the evidence base and case studies. *Clin Infect Dis* 2011 Aug;53 Suppl 1:S23-S28. (IIa)
- [21] Pate PG, Storey DF, Baum DL. Implementation of an antimicrobial stewardship program at a 60-bed long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Apr;33(4):405-8. (III)
- [22] Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003543. (I)
- [23] 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. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Apr;33(4):338-45. (II)
- [24] Goldman MP, Nair R. Antibacterial treatment strategies in hospitalized patients: what role for pharmacoconomics? *Cleve Clin J Med* 2007 Aug;74 Suppl 4:S38-S47. (I)
- [25] Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerging Infectious Diseases* 2006 Feb;12(2):211-6. (I)
- [26] Knox K, Lawson W, Dean B, Holmes A. Multidisciplinary antimicrobial management and the role of the infectious diseases pharmacist--a UK perspective. *J Hosp Infect* 2003 Feb;53(2):85-90. (I)
- [27] 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 Dec;19(12):1369-77. (I)
- [28] Solomon DH, Van HL, Glynn RJ, et al. Academic detailing to improve use of broad-spectrum antibiotics at an academic medical center. *Arch Intern Med* 2001 Aug 13;161(15):1897-902. (I)
- [29] 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 Sep;24(9):699-706. (II)

- [30] Bantar C, Franco D, Heft C, et al. Does a reduction in antibiotic consumption always represent a favorable outcome from an intervention program on prescribing practice? *Int J Infect Dis* 2006 May;10(3):231-5. (II)
- [31] Bevilacqua S, Demore B, Erpelding ML, et al. Effects of an operational multidisciplinary team on hospital antibiotic use and cost in France: a cluster controlled trial. *Int J Clin Pharm* 2011 Jun;33(3):521-8. (II)
- [32] Danaher PJ, Milazzo NA, Kerr KJ, Lagasse CA, Lane JW. The antibiotic support team--a successful educational approach to antibiotic stewardship. *Mil Med* 2009 Feb;174(2):201-5. (II)
- [33] Diamantis S, Rioux C, Bonnal C, et al. [Evaluation of initial antibiotic therapy for bacteremia and role of an antibiotic management team for antibiotic stewardship]. *Med Mal Infect* 2010 Nov;40(11):637-43. (II)
- [34] Gendrin V, Letranchant L, Henard S, et al. [Impact of corrective measures on fluoroquinolones prescriptions for urinary tract infections during a 2-round relevance study]. *Presse Med* 2012 Jan;41(1):e10-e14. (III)
- [35] Bauer S, Bouldouyre MA, Oufella A, et al. Impact of a multidisciplinary staff meeting on the quality of antibiotherapy prescription for bone and joint infections in orthopedic surgery. *Med Mal Infect* 2012 Dec;42(12):603-7. (III)
- [36] Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999 Jul;29(1):60-6. (I)
- [37] 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. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(2):171-80. (I)
- [38] Bailey TC, Ritchie DJ, McMullin ST, et al. A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy* 1997 Mar;17(2):277-81. (I)
- [39] 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. *Int J Clin Pharm* 2011 Apr;33(2):208-14. (II)
- [40] Walker S.E. Physicians' Acceptance of a Reformatted Pharmacy Intervention Chart Note in a Community Hospital Antibiotic Step-Down Program. *J Pharm Technol* 1998 Aug;14:141-5. (I)
- [41] Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000 Jan 19;283(3):373-80. (I)
- [42] Zipkin DA, Steinman MA. Interactions between pharmaceutical representatives and doctors in training. A thematic review. *J Gen Intern Med* 2005 Aug;20(8):777-86. (I)
- [43] Duguid M, Cruickshank M. Antimicrobial Stewardship in Australian Hospitals. 2011. (IV)
- [44] Petrak RM, Sexton DJ, Butera ML, et al. The value of an infectious diseases specialist. *Clin Infect Dis* 2003 Apr 15;36(8):1013-7. (IV)
- [45] Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer AF. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 Jul;19(7):493-500. (II)
- [46] Kern WV. Management of *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis: progresses and challenges. *Curr Opin Infect Dis* 2010 Aug;23(4):346-58. (II)
- [47] Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 2010 Jul;123(7):631-7. (II)
- [48] Gros H, Aslangul E, Lesprit P, Mainardi JL. Positive blood culture in hospital: notification methods and impact of recommendations by an infectious disease specialist. *Med Mal Infect* 2012 Feb;42(2):76-9. (III)
- [49] Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, et al. Infectious Diseases Specialty Intervention is Associated with Decreased Mortality and Lower Healthcare Costs. *Clin Infect Dis* 2013 Sep 25. (III)
- [50] 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. *Am J Infect Control* 2008 May;36(4):283-90. (II)
- [51] Borer A, Gilad J, Meydan N, Schlaeffer P, Riesenberk K, Schlaeffer F. Impact of regular attendance by infectious disease specialists on the management of hospitalised adults with community-acquired febrile syndromes. *Clin Microbiol Infect* 2004 Oct;10(10):911-6. (II)
- [52] Della LP, 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. *Int J Antimicrob Agents* 2008 May;31(5):488-9. (II)
- [53] Camins BC, King MD, Wells JB, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 Oct;30(10):931-8. (I)
- [54] 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. *Scand J Infect Dis* 2011 Jul;43(6-7):528-35. (III)
- [55] Pastel DA, Chang S, Nessim S, Shane R, Morgan MA. Department of pharmacy-initiated program for streamlining empirical antibiotic therapy. *Hosp Pharm* 1992 Jul;27(7):596-603, 614. (I)
- [56] von G, V, Reymond JP, Beney J. Clinical and economic outcomes of pharmaceutical services related to antibiotic use: a literature review. *Pharm World Sci* 2007 Jun;29(3):146-63. (I)

- [57] Toth NR, Chambers RM, Davis SL. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm* 2010 May 1;67(9):746-9. (II)
- [58] De RT, Willems L, Simoons S. Economic effects of clinical pharmacy interventions: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2008 Jun 15;65(12):1161-72. (I)
- [59] Ng CK, Wu TC, Chan WM, et al. Clinical and economic impact of an antibiotics stewardship programme in a regional hospital in Hong Kong. *Qual Saf Health Care* 2008 Oct;17(5):387-92. (II)
- [60] 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. *Int J Antimicrob Agents* 2008 Jun;31(6):511-7. (I)
- [61] McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *QJM* 2005 Oct;98(10):745-52. (II)
- [62] Weber A, Schneider C, Grill E, Strobl R, Vetter-Kerkhoff C, Jauch KW. [Interventions by clinical pharmacists on surgical wards - impact on antibiotic therapy]. *Zentralbl Chir* 2011 Feb;136(1):66-73. (II)
- [63] Grill E, Weber A, Lohmann S, Vetter-Kerkhoff C, Strobl R, Jauch KW. Effects of pharmaceutical counselling on antimicrobial use in surgical wards: intervention study with historical control group. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 Jul;20(7):739-46. (III)
- [64] 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. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012 Feb;50(2):136-41. (III)
- [65] Van GE, Costers M, Peetermans WE, Struelens MJ. Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey. *J Antimicrob Chemother* 2010 Mar;65(3):576-80. (IV)
- [66] 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. *Clin Infect Dis* 2005 Feb 15;40(4):636-7. (III)
- [67] 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 Dec;14(12):1187-8. (IV)
- [68] 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 Aug 11;157(15):1689-94. (I)
- [69] Philmon C, Smith T, Williamson S, Goodman E. Controlling use of antimicrobials in a community teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 Mar;27(3):239-44. (II)
- [70] Uckay I, Vernaz-Hegi N, Harbarth S, et al. Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit. *J Infect* 2009 Mar;58(3):205-12. (III)
- [71] 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 Feb;21(1):46-51. (II)
- [72] Larosa LA, Fishman NO, Lautenbach E, Koppel RJ, Morales KH, Linkin DR. Evaluation of antimicrobial therapy orders circumventing an antimicrobial stewardship program: investigating the strategy of "stealth dosing". *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 May;28(5):551-6. (III)
- [73] 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. *Clin Infect Dis* 2007 Sep 1;45 Suppl 2:S112-S121. (II)
- [74] Allerberger F, Frank A, Gareis R. Antibiotic stewardship through the EU project "ABS International". *Wien Klin Wochenschr* 2008;120(9-10):256-63. (IV)
- [75] Richards MJ, Robertson MB, Dartnell JG, et al. Impact of a web-based antimicrobial approval system on broad-spectrum cephalosporin use at a teaching hospital. *Med J Aust* 2003 Apr 21;178(8):386-90. (II)
- [76] Schwartzberg E, Rubinchik S, Hassin D, et al. Developing and implementing a model for changing physicians' prescribing habits-- the role of clinical pharmacy in leading the change. *J Clin Pharm Ther* 2006 Apr;31(2):179-85. (II)
- [77] Wickens HJ, Jacklin A. Impact of the Hospital Pharmacy Initiative for promoting prudent use of antibiotics in hospitals in England. *J Antimicrob Chemother* 2006 Dec;58(6):1230-7. (IV)
- [78] Biswal S, Mishra P, Malhotra S, Puri GD, Pandhi P. Drug utilization pattern in the intensive care unit of a tertiary care hospital. *J Clin Pharmacol* 2006 Aug;46(8):945-51. (IV)
- [79] Burgmann H, Janata O, Allerberger F, Frank A. Hospital antibiotic management in Austria--results of the ABS maturity survey of the ABS International group. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120(9-10):280-3. (IV)
- [80] Dumpis U, Gulbinovic J, Struwe J, Lagergren A, Griskevicius L, Bergman U. Differences in antibiotic prescribing in three university hospitals in the Baltic region revealed by a simple protocol for quality assessment of therapeutic indications. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007 Oct;45(10):568-76. (IV)
- [81] McNeil V, Cruickshank M, Duguid M. Safer use of antimicrobials in hospitals: the value of antimicrobial usage data. *Med J Aust* 2010 Oct 18;193(8 Suppl):S114-S117. (IV)
- [82] Schweickert B, Kern WV, de WK, et al. [Surveillance of antibiotic consumption : Clarification of the "definition of data on the nature and extent of antibiotic consumption in hospitals according to section

- sign 23 paragraph 4 sentence 2 of the IfSG"]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013 Jul;56(7):903-12. (IV)
- [83] de WK, 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 Apr;34(2):91-4. (IV)
- [84] Cusini A, Rampini SK, Bansal V, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey. *PLoS One* 2010;5(11):e14011. (IV)
- [85] Zarb P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs* 2011 Apr 16;71(6):745-55. (IV)
- [86] Zarb P, Amadeo B, Muller A, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011 Feb;66(2):443-9. (IV)
- [87] Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clin Infect Dis* 2009 Nov 15;49(10):1496-504. (IV)
- [88] Pulver LK, Tett SE, Coombes J. The Queensland experience of participation in a national drug use evaluation project, Community-Acquired Pneumonia Towards Improving Outcomes Nationally (CAPTION). *BMC Pulm Med* 2009;9:38. (III)
- [89] Lomas J, Anderson GM, Domnick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? The effect of a consensus statement on the practice of physicians. *N Engl J Med* 1989 Nov 9;321(19):1306-11. (II)
- [90] Martinez R, Reyes S, Lorenzo MJ, Menendez R. Impact of guidelines on outcome: the evidence. *Semin Respir Crit Care Med* 2009 Apr;30(2):172-8. (I)
- [91] Bassi GL, Ferrer M, Saucedo LM, Torres A. Do guidelines change outcomes in ventilator-associated pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2010 Apr;23(2):171-7. (IV)
- [92] Dempsey CL. Nursing home-acquired pneumonia: outcomes from a clinical process improvement program. *Pharmacotherapy* 1995 Jan;15(1 Pt 2):33S-8S. (III)
- [93] 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 Feb 9;283(6):749-55. (I)
- [94] Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001 Apr 15;110(6):451-7. (II)
- [95] 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 Sep;130(3):794-9. (II)
- [96] Price J, Ekleberry A, Grover A, et al. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999 Oct;27(10):2118-24. (II)
- [97] 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 Jun;29(6):1109-15. (II)
- [98] Barlow G, Nathwani D, Williams F, et al. Reducing door-to-antibiotic time in community-acquired pneumonia: Controlled before-and-after evaluation and cost-effectiveness analysis. *Thorax* 2007 Jan;62(1):67-74. (II)
- [99] Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999 Feb;115(2):462-74. (IV)
- [100] Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000 Apr 18;132(8):621-30. (I)
- [101] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003 Nov 19;290(19):2588-98. (I)
- [102] 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Aug;162(2 Pt 1):505-11. (I)
- [103] Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005 Oct;128(4):2778-87. (II)
- [104] Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009 Jul 27;169(14):1290-8. (II)
- [105] Schouten JA, Hulscher ME, Trap-Liefers J, et al. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007 Apr 1;44(7):931-41. (I)
- [106] Jenkins TC, Knepper BC, Sabel AL, et al. Decreased antibiotic utilization after implementation of a guideline for inpatient cellulitis and cutaneous abscess. *Arch Intern Med* 2011 Jun 27;171(12):1072-9. (III)

- [107] Grenier C, Pepin J, Nault V, et al. Impact of guideline-consistent therapy on outcome of patients with healthcare-associated and community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011 Jul;66(7):1617-24. (III)
- [108] Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011;342:d2392. (II)
- [109] Westphal JF, Jehl F, Javelot H, Nonnenmacher C. Enhanced physician adherence to antibiotic use guidelines through increased availability of guidelines at the time of drug ordering in hospital setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 Feb;20(2):162-8. (III)
- [110] Schnoor M, Meyer T, Suttorp N, Raspe H, Welte T, Schafer T. Development and evaluation of an implementation strategy for the German guideline on community-acquired pneumonia. *Qual Saf Health Care* 2010 Dec;19(6):498-502. (II)
- [111] Lancaster JW, Lawrence KR, Fong JJ, et al. Impact of an institution-specific hospital-acquired pneumonia protocol on the appropriateness of antibiotic therapy and patient outcomes. *Pharmacotherapy* 2008 Jul;28(7):852-62. (II)
- [112] McIntosh KA, Maxwell DJ, Pulver LK, et al. A quality improvement initiative to improve adherence to national guidelines for empiric management of community-acquired pneumonia in emergency departments. *Int J Qual Health Care* 2011 Apr;23(2):142-50. (III)
- [113] 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 Feb;66(2):416-23. (II)
- [114] Mol PG, Wieringa JE, Nannanpanday PV, et al. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *J Antimicrob Chemother* 2005 Apr;55(4):550-7. (II)
- [115] Willemsen I, van den BR, Bijsterveldt T, et al. A standardized protocol for perioperative antibiotic prophylaxis is associated with improvement of timing and reduction of costs. *J Hosp Infect* 2007 Oct;67(2):156-60. (II)
- [116] Winters BD, Thiemann DR, Brotman DJ. Impact of a restrictive antimicrobial policy on the process and timing of antimicrobial administration. *J Hosp Med* 2010 Jan;5(1):E41-E45. (III)
- [117] 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 Feb;27(2):155-69. (II)
- [118] Church EC, Mauldin PD, Bosso JA. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* related to quinolone formulary changes: an interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011 Apr;32(4):400-2. (II)
- [119] Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. Impact of limited cephalosporin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit. *J Chemother* 2009 Dec;21(6):633-8. (II)
- [120] Britton HL, Schwinghammer TL, Romano MJ. Cost Containment Through Restriction of Cephalosporins. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1981;38(12):1897-900. (II)
- [121] Hayman JN, Sbravati EC. Controlling cephalosporin and aminoglycoside costs through pharmacy and therapeutics committee restrictions. *Am J Hosp Pharm* 1985 Jun;42(6):1343-7. (II)
- [122] Woodward RS, Medoff G, Smith MD, Gray JL, III. Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. *Am J Med* 1987 Nov;83(5):817-23. (III)
- [123] Maswoswe JJ, Okpara AU. Enforcing a policy for restricting antimicrobial drug use. *Am J Health Syst Pharm* 1995 Jul 1;52(13):1433-5. (II)
- [124] White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: Expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 1997 Aug;25(2):230-9. (II)
- [125] Siddiqui S, Hussein K, Manasia R, et al. Impact of antibiotic restriction on broad spectrum antibiotic usage in the ICU of a developing country. *J Pak Med Assoc* 2007 Oct;57(10):484-7. (II)
- [126] Tunger O, Karakaya Y, Cetin CB, Dinc G, Borand H. Rational antibiotic use. *J Infect Dev Ctries* 2009;3(2):88-93. (III)
- [127] Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergonul O, Balik I. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. *Int J Med Sci* 2011;8(4):339-44. (III)
- [128] Gomez MI, Acosta-Gnass SI, Mosqueda-Barboza L, Basualdo JA. Reduction in surgical antibiotic prophylaxis expenditure and the rate of surgical site infection by means of a protocol that controls the use of prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 Dec;27(12):1358-65. (II)
- [129] Hermsen ED, Smith SS, Puumala SE, Rupp ME. Improvement in prescribing habits and economic outcomes associated with the introduction of a standardized approach for surgical antimicrobial prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008 May;29(5):457-61. (II)
- [130] Parker BM, Henderson JM, Vitagliano S, et al. Six sigma methodology can be used to improve adherence for antibiotic prophylaxis in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2007 Jan;104(1):140-6. (II)

- [131] Perez A, Dennis RJ, Rodriguez B, et al. An interrupted time series analysis of parenteral antibiotic use in Colombia. *J Clin Epidemiol* 2003 Oct;56(10):1013-20. (II)
- [132] Salama S, Rotstein C, Mandell L. A multidisciplinary hospital-based antimicrobial use program: Impact on hospital pharmacy expenditures and drug use. *Can J Infect Dis* 1996 Mar;7(2):104-9. (II)
- [133] Belliveau PP, Rothman AL, Maday CE. Limiting vancomycin use to combat vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Am J Health Syst Pharm* 1996 Jul 1;53(13):1570-5. (II)
- [134] Marra AR, de Almeida SM, Correa L, et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control* 2008 Nov 3. (II)
- [135] Falagas ME, Bliziotis IA, Michalopoulos A, et al. Effect of a policy for restriction of selected classes of antibiotics on antimicrobial drug cost and resistance. *J Chemother* 2007 Apr;19(2):178-84. (II)
- [136] Lewis GJ, Fang X, Gooch M, Cook PP. Decreased resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with restriction of ciprofloxacin in a large teaching hospital's intensive care and intermediate care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Apr;33(4):368-73. (II)
- [137] Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005 Nov 1;41(9):1254-60. (III)
- [138] LeBlanc L, Pepin J, Toulouse K, et al. Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006 Sep;12(9):1398-405. (III)
- [139] Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003 Nov;9(11):1415-22. (III)
- [140] MacDougall C, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. *Clin Infect Dis* 2005 Aug 15;41(4):435-40. (III)
- [141] Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006 Mar 15;42(6):778-84. (II)
- [142] Parienti JJ, Cattoir V, Thibon P, et al. Hospital-wide modification of fluoroquinolone policy and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates: a 10-year interrupted time-series analysis. *J Hosp Infect* 2011 Jun;78(2):118-22. (II)
- [143] Lafaurie M, Porcher R, Donay JL, Touratier S, Molina JM. Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolation rates: a 10 year study. *J Antimicrob Chemother* 2012 Apr;67(4):1010-5. (II)
- [144] Talpaert MJ, Gopal RG, 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. *J Antimicrob Chemother* 2011 Sep;66(9):2168-74. (III)
- [145] Kallen AJ, Thompson A, Ristaino P, et al. Complete restriction of fluoroquinolone use to control an outbreak of *Clostridium difficile* infection at a community hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 Mar;30(3):264-72. (III)
- [146] Price J, Cheek E, Lippett S, et al. Impact of an intervention to control *Clostridium difficile* infection on hospital- and community-onset disease; an interrupted time series analysis. *Clin Microbiol Infect* 2010 Aug;16(8):1297-302. (III)
- [147] Willemsen I, Cooper B, van BC, Winters M, Andriess G, Kluytmans J. Improving quinolone use in hospitals by using a bundle of interventions in an interrupted time series analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 Sep;54(9):3763-9. (II)
- [148] Aldeyab MA, Devine MJ, Flanagan P, et al. Multihospital outbreak of *Clostridium difficile* ribotype 027 infection: epidemiology and analysis of control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011 Mar;32(3):210-9. (III)
- [149] Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG, Gonzales R. Interventions to reduce unnecessary antibiotic prescribing: a systematic review and quantitative analysis. *Med Care* 2008 Aug;46(8):847-62. (I)
- [150] Serisier DJ, Bowler SD. Effect of a simple educational intervention on the hospital management of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2007 May;12(3):389-93. (III)
- [151] Akter SF, Heller RD, Smith AJ, Milly AF. Impact of a training intervention on use of antimicrobials in teaching hospitals. *J Infect Dev Ctries* 2009;3(6):447-51. (II)
- [152] Kao LS, Lew DF, Doyle PD, et al. A tale of 2 hospitals: a staggered cohort study of targeted interventions to improve compliance with antibiotic prophylaxis guidelines. *Surgery* 2010 Aug;148(2):255-62. (II)
- [153] Zabarsky TF, Sethi AK, Donskey CJ. Sustained reduction in inappropriate treatment of asymptomatic bacteriuria in a long-term care facility through an educational intervention. *Am J Infect Control* 2008 Sep;36(7):476-80. (II)
- [154] Pavese P, Saurel N, Labarere J, et al. Does an educational session with an infectious diseases physician reduce the use of inappropriate antibiotic therapy for inpatients with positive urine culture results? A controlled before-and-after study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 Jun;30(6):596-9. (II)

- [155] Monette J, Miller MA, Monette M, et al. Effect of an educational intervention on optimizing antibiotic prescribing in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2007 Aug;55(8):1231-5. (I)
- [156] Metlay JP, Camargo CA, Jr., MacKenzie T, et al. Cluster-randomized trial to improve antibiotic use for adults with acute respiratory infections treated in emergency departments. *Ann Emerg Med* 2007 Sep;50(3):221-30. (I)
- [157] Landgren FT, Harvey KJ, Mashford ML, Moulds RF, Guthrie B, Hemming M. Changing antibiotic prescribing by educational marketing. *Med J Aust* 1988 Dec 5;149(11-12):595-9. (II)
- [158] 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):159-63. (II)
- [159] Kanter G, Connelly NR, Fitzgerald J. A system and process redesign to improve perioperative antibiotic administration. *Anesth Analg* 2006 Dec;103(6):1517-21. (II)
- [160] Pettersson E, Vernby A, Molstad S, Lundborg CS. Can a multifaceted educational intervention targeting both nurses and physicians change the prescribing of antibiotics to nursing home residents? A cluster randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2011 Nov;66(11):2659-66. (I)
- [161] Zahar JR, Rioux C, Girou E, et al. Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother* 2006 Sep;58(3):651-6. (II)
- [162] Kisuule F, Wright S, Barreto J, Zenilman J. Improving antibiotic utilization among hospitalists: a pilot academic detailing project with a public health approach. *J Hosp Med* 2008 Jan;3(1):64-70. (II)
- [163] Kiyatkin DE, Wright S, Zenilman J, Kisuule F. Improving utilization of antimicrobial drugs among physician assistants in the ED. *JAAPA* 2011 Oct;24(10):44, 47-1. (II)
- [164] Linnebur SA, Fish DN, Ruscini JM, et al. Impact of a multidisciplinary intervention on antibiotic use for nursing home-acquired pneumonia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011 Dec;9(6):442-50. (II)
- [165] Cosgrove SE, Patel A, Song X, et al. 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. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 Jun;28(6):641-6. (II)
- [166] Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD000259. (I)
- [167] LaRocco A, Jr. Concurrent antibiotic review programs--a role for infectious diseases specialists at small community hospitals. *Clin Infect Dis* 2003 Sep 1;37(5):742-3. (II)
- [168] Masia M, Matoses C, Padilla S, et al. 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 Jul;27(7):597-605. (I)
- [169] Rattanaumpawan P, Sutha P, Thamlikitkul V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *Am J Infect Control* 2010 Feb;38(1):38-43. (II)
- [170] Elligsen M, Walker SA, Pinto R, et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 Apr;33(4):354-61. (II)
- [171] Zvonar RK, Bush P, Roth V. Practice changes to improve delivery of surgical antibiotic prophylaxis. *Healthc Q* 2008;11(3 Spec No.):141-4. (II)
- [172] Chu LA, Bratzler DW, Lewis RJ, et al. Improving the quality of care for patients with pneumonia in very small hospitals. *Arch Intern Med* 2003 Feb 10;163(3):326-32. (II)
- [173] Cooke J, Alexander K, Charani E, et al. Antimicrobial stewardship: an evidence-based, antimicrobial self-assessment toolkit (ASAT) for acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2010 Dec;65(12):2669-73. (IV)
- [174] Amadeo B, Dumartin C, Parneix P, Fourrier-Reglat A, Rogues AM. Relationship between antibiotic consumption and antibiotic policy: an adjusted analysis in the French healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 2011 Feb;66(2):434-42. (III)
- [175] Nothacker M, Reiter A. Qualitätsindikatoren für Nationale VersorgungsLeitlinien. In: *ÄZQ (Hrsg.) Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von BÄK, KBV und AWMF – Qualitätsindikatoren, Manual für Autoren.* 18-31. 2009
- [176] Afshar N, Tabas J, Afshar K, Silbergleit R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med* 2009 Feb;4(2):112-23.
- [177] Dumartin C, Rogues AM, Amadeo B, et al. Antibiotic stewardship programmes: legal framework and structure and process indicator in Southwestern French hospitals, 2005-2008. *J Hosp Infect* 2011 Feb;77(2):123-8. (III)
- [178] Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, Prins JM, Geerlings SE. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. *Clin Infect Dis* 2008 Mar 1;46(5):703-11. (IV)
- [179] Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakih MG. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. *Chest* 2007 Jun;131(6):1865-9. (III)
- [180] Morris AM, Brener S, Dresser L, et al. Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 May;33(5):500-6. (IV)

- [181] Nathwani D, Sneddon J, Patton A, Malcolm W. Antimicrobial stewardship in Scotland: impact of a national programme. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1(1):7. (III)
- [182] Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007 Apr;35(4):1105-12. (II)
- [183] Pines JM, Isserman JA, Hinfey PB. The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med* 2009 Oct;37(3):335-40. (IV)
- [184] Pulcini C, Defres S, Aggarwal I, Nathwani D, Davey P. Design of a 'day 3 bundle' to improve the reassessment of inpatient empirical antibiotic prescriptions. *J Antimicrob Chemother* 2008 Jun;61(6):1384-8. (III)
- [185] Quattromani E, Powell ES, Khare RK, et al. Hospital-reported data on the pneumonia quality measure "Time to First Antibiotic Dose" are not associated with inpatient mortality: results of a nationwide cross-sectional analysis. *Acad Emerg Med* 2011 May;18(5):496-503. (III)
- [186] Saizy-Callaert S, Causse R, Furhman C, Le Paih MF, Thebault A, Chouaid C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *J Hosp Infect* 2003 Mar;53(3):177-82. (III)
- [187] Shorr AF, Owens RC, Jr. Guidelines and quality for community-acquired pneumonia: measures from the Joint Commission and the Centers for Medicare and Medicaid Services. *Am J Health Syst Pharm* 2009 Jun 15;66(12 Suppl 4):S2-S7. (IV)
- [188] Van Kasteren ME, Mannien J, Kullberg BJ, et al. Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis. *J Antimicrob Chemother* 2005 Dec;56(6):1094-102. (II)
- [189] von G, V, Troillet N, Beney J, et al. Impact of an interdisciplinary strategy on antibiotic use: a prospective controlled study in three hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2005 Mar;55(3):362-6. (II)
- [190] Buyle FM, Metz-Gercek S, Mechtler R, et al. Prospective multicentre feasibility study of a quality of care indicator for intravenous to oral switch therapy with highly bioavailable antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012 Aug;67(8):2043-6. (II)
- [191] Kern WV, Metz-Gercek S, Mechtler R, et al. Staphylococcus aureus blood-stream infection management indicators as quality indicators for hospital antibiotic stewardship: feasibility study by the ABS International Quality Indicators (ABS QI) team. *Clin Microbiol Infect.* 15[Suppl 4]. 2009. (IV)
- [192] Drew RH, White R, MacDougall C, Hermsen ED, Owens RC, Jr. 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 May;29(5):593-607. (IV)
- [193] Huttner B, Jones M, Rubin MA, et al. Double trouble: how big a problem is redundant anaerobic antibiotic coverage in Veterans Affairs medical centres? *J Antimicrob Chemother* 2012 Jun;67(6):1537-9. (III)
- [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 Jan;36(1):108-17. (I)
- [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 Dec;25(4):641-6.
- [196] Johnson SJ, Ernst EJ, Moores KG. Is double coverage of gram-negative organisms necessary? *Am J Health Syst Pharm* 2011 Jan 15;68(2):119-24. (IV)
- [197] Niederman MS, Soulountsi V. De-escalation therapy: is it valuable for the management of ventilator-associated pneumonia? *Clin Chest Med* 2011 Sep;32(3):517-34. (I)
- [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. *Clin Infect Dis* 2005 Jul 15;41(2):149-58. (I)
- [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 Mar 20;328(7441):668. (I)
- [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 Jun;37(6):491-503. (I)
- [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 Apr;27(2):e1-27. (I)
- [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 Nov;31(11):1073-84. (IV)
- [203] Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006;10(3):R78. (II)
- [204] Mettler J, Simcock M, Sendi P, et al. Empirical use of antibiotics and adjustment of empirical antibiotic therapies in a university hospital: a prospective observational study. *BMC Infect Dis* 2007;7:21. (III)

- [205] Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Bedos JP, Lepape A. Strategies of initiation and streamlining of antibiotic therapy in 41 French intensive care units. *Crit Care* 2011;15(1):R17. (II)
- [206] Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS. Antibiotic Streamlining from Combination Therapy to Monotherapy Utilizing An Interdisciplinary Approach. *Archives of Internal Medicine* 1988 Sep;148(9):2019-22. (III)
- [207] Schlueter M, James C, Dominguez A, Tsu L, Seymann G. Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia. *Infection* 2010 Oct;38(5):357-62. (IV)
- [208] 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 Aug;39(4):319-25. (IV)
- [209] Glowacki RC, Schwartz DN, Itokazu GS, Wisniewski MF, Kieszkowski P, Weinstein RA. Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance. *Clin Infect Dis* 2003 Jul 1;37(1):59-64. (II)
- [210] 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 May;125(5):1791-9. (I)
- [211] Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest* 2005 Oct;128(4):2706-13. (II)
- [212] Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007 Sep;33(9):1533-40. (II)
- [213] Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008 Mar;36(3):737-44. (II)
- [214] 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 May;66(5):1343-8. (III)
- [215] Amadeo B, Zarb P, Muller A, et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J Antimicrob Chemother* 2010 Oct;65(10):2247-52. (III)
- [216] Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998 Feb 4;279(5):365-70. (II)
- [217] Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001 Nov 1;33(9):1462-8. (II)
- [218] Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 2004 Mar;10(3):514-7. (III)
- [219] Zillich AJ, Sutherland JM, Wilson SJ, et al. Antimicrobial use control measures to prevent and control antimicrobial resistance in US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 Oct;27(10):1088-95. (III)
- [220] Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003 Sep 15;37(6):752-60. (I)
- [221] van NC, van't Wout JW, Assendelft WJ, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection (FUTIRST trial): a randomized placebo-controlled multicenter trial comparing short (7 days) antibiotic treatment with conventional treatment (14 days). *BMC Infect Dis* 2009;9:131. (I)
- [222] 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* 2011;(10):CD007577. (I)
- [223] Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15(6):R267. (I)
- [224] Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2013 May 21. (I)
- [225] Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2011 May;52(10):1232-40. (III)
- [226] Liew YX, Chlebicki MP, Lee W, Hsu LY, Kwa AL. Use of procalcitonin (PCT) to guide discontinuation of antibiotic use in an unspecified sepsis is an antimicrobial stewardship program (ASP). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 Jul;30(7):853-5. (III)
- [227] Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007498. (I)
- [228] Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2011 Aug;53(4):379-87. (I)
- [229] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010 Feb 6;375(9713):463-74. (I)

- [230] Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009 Mar;394(2):221-6. (I)
- [231] Kopterides P, Siempos II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010 Nov;38(11):2229-41. (I)
- [232] Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011 Jul;39(7):1792-9. (I)
- [233] Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Mar 1;177(5):498-505. (I)
- [234] Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2009 Dec;37(6):497-507. (I)
- [235] Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis* 2013;13:158. (III)
- [236] Gysens IC, Geerligs IE, Dony JM, et al. Optimising antimicrobial drug use in surgery: an intervention study in a Dutch university hospital. *J Antimicrob Chemother* 1996 Dec;38(6):1001-12. (II)
- [237] Burke JP. Maximizing appropriate antibiotic prophylaxis for surgical patients: An update from LDS Hospital, Salt Lake City. *Clinical Infectious Diseases* 2001 Sep 1;33:S78-S83. (II)
- [238] Hosoglu S, Aslan S, Akalin S, Bosnak V. Audit of quality of perioperative antimicrobial prophylaxis. *Pharm World Sci* 2009 Feb;31(1):14-7. (II)
- [239] Burkitt KH, Mor MK, Jain R, et al. Toyota production system quality improvement initiative improves perioperative antibiotic therapy. *Am J Manag Care* 2009 Sep;15(9):633-42. (III)
- [240] Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, et al. Implementation of a hospital-wide project for appropriate antimicrobial prophylaxis. *J Infect Chemother* 2010 Dec;16(6):418-23. (II)
- [241] Meyer E, Schwab F, Pollitt A, Bettolo W, Schroeren-Boersch B, Trautmann M. Impact of a change in antibiotic prophylaxis on total antibiotic use in a surgical intensive care unit. *Infection* 2010 Feb;38(1):19-24. (III)
- [242] Sun TB, Chao SF, Chang BS, Chen TY, Gao PY, Shyr MH. Quality improvements of antimicrobial prophylaxis in coronary artery bypass grafting. *J Surg Res* 2011 May 15;167(2):329-35. (III)
- [243] Haynes K, Linkin DR, Fishman NO, et al. Effectiveness of an information technology intervention to improve prophylactic antibacterial use in the postoperative period. *J Am Med Inform Assoc* 2011 Mar;18(2):164-8. (II)
- [244] Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009 Oct;64 Suppl 3:iii1-55. (I)
- [245] Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Neth J Med* 2012 Mar;70(2):90-101. (I)
- [246] Hoffken G, Lorenz J, Kern W, et al. [S3-guideline on ambulant acquired pneumonia and deep airway infections]. *Pneumologie* 2005 Sep;59(9):612-64. (I)
- [247] Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient IV antibiotics for community-acquired pneumonia - The optimal duration of therapy. *Chest* 1996 Oct;110(4):965-71. (I)
- [248] 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):2469-81. (I)
- [249] Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006 Dec 9;333(7580):1193. (I)
- [250] 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 Mar 12;161(5):722-7. (I)
- [251] Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001 Oct 1;111(5):367-74. (I)
- [252] 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. (I)
- [253] Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, Clancy L, Feely J. Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. *BMJ* 1995 May 27;310(6991):1360-2. (I)
- [254] Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respiratory Medicine* 1998 Aug;92(8):1032-9. (I)

- [255] Manuel O, Burnand B, Bady P, et al. Impact of standardised review of intravenous antibiotic therapy 72 hours after prescription in two internal medicine wards. *J Hosp Infect* 2010 Apr;74(4):326-31. (II)
- [256] Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999 Nov 8;159(20):2449-54. (II)
- [257] Lee RW, Lindstrom ST. Early switch to oral antibiotics and early discharge guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2007 Jan;12(1):111-6. (II)
- [258] Mertz D, Koller M, Haller P, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother* 2009 Jul;64(1):188-99. (II)
- [259] Nathan RV, Rhew DC, Murray C, Bratzler DW, Houck PM, Weingarten SR. In-hospital observation after antibiotic switch in pneumonia: a national evaluation. *Am J Med* 2006 Jun;119(6):512-7. (IV)
- [260] Bocquet N, Sergent AA, Jais JP, et al. Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children. *Pediatrics* 2012 Feb;129(2):e269-e275. (I)
- [261] Klastersky J, Paesmans M. Risk-adapted strategy for the management of febrile neutropenia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007 May;15(5):477-82. (IV)
- [262] Bachur R, Pagon Z. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood. *Clin Pediatr (Phila)* 2007 Jan;46(1):30-5. (II)
- [263] Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006 Feb 15;42(4):533-40. (I)
- [264] van NC, van't Wout JW, Spelt IC, et al. Prospective cohort study of acute pyelonephritis in adults: safety of triage towards home based oral antimicrobial treatment. *J Infect* 2010 Feb;60(2):114-21. (II)
- [265] Jagodzinski NA, Kanwar R, Graham K, Bache CE. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop* 2009 Jul;29(5):518-25. (III)
- [266] Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001 Oct;1(3):175-88. (I)
- [267] Cenizal MJ, Skiest D, Lubner S, et al. 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 Jul;51(7):2628-30. (I)
- [268] Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003772. (I)
- [269] Neuhaus TJ, Berger C, Buechner K, et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. *Eur J Pediatr* 2008 Sep;167(9):1037-47. (I)
- [270] 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 Dec;24(12):3423-34. (I)
- [271] Hom J. Are oral antibiotics equivalent to intravenous antibiotics for the initial management of pyelonephritis in children? *Paediatr Child Health* 2010 Mar;15(3):150-2. (I)
- [272] Kuti JL, Le TN, Nightingale CH, Nicolau DP, Quintiliani R. Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route from i.v. to oral. *Am J Health Syst Pharm* 2002 Nov 15;59(22):2209-15. (II)
- [273] Rigaud B, Malbranche C, Pioud V, et al. [Good clinical practices and inpatient antibiotics: optimization of fluoroquinolone switch therapy]. *Presse Med* 2007 Sep;36(9 Pt 1):1159-66. (II)
- [274] Lorgelly PK, Atkinson M, Lakhanpaul M, et al. Oral versus i.v. antibiotics for community-acquired pneumonia in children: a cost-minimisation analysis. *Eur Respir J* 2010 Apr;35(4):858-64. (I)
- [275] Przybylski KG, Rybak MJ, Martin PR, et al. A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion. *Pharmacotherapy* 1997 Mar;17(2):271-6. (II)
- [276] Vogtlander NP, Van Kasteren ME, Natsch S, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JW. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med* 2004 Jun 14;164(11):1206-12. (II)
- [277] Waagsbo B, Sundoy A, Paulsen EQ. Reduction of unnecessary i.v. antibiotic days using general criteria for antibiotic switch. *Scand J Infect Dis* 2008;40(6-7):468-73. (II)
- [278] Shindo Y, Sato S, Maruyama E, et al. Implication of clinical pathway care for community-acquired pneumonia in a community hospital: early switch from an intravenous beta-lactam plus a macrolide to an oral respiratory fluoroquinolone. *Intern Med* 2008;47(21):1865-74. (IV)
- [279] Buyle F, Vogelaers D, Peleman R, Van MG, Robays H. Implementation of guidelines for sequential therapy with fluoroquinolones in a Belgian hospital. *Pharm World Sci* 2010 Jun;32(3):404-10. (II)
- [280] Dryden M, Saeed K, Townsend R, et al. Antibiotic stewardship and early discharge from hospital: impact of a structured approach to antimicrobial management. *J Antimicrob Chemother* 2012 Sep;67(9):2289-96. (II)
- [281] Metjian TA, Prasad PA, Kogon A, Coffin SE, Zaoutis TE. Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Feb;27(2):106-11. (II)

- [282] Hoefel HH, Lautert L, Schmitt C, Soares T, Jordan S. Vancomycin administration: mistakes made by nursing staff. *Nurs Stand* 2008 Jun 4;22(39):35-42. (IV)
- [283] Magnotti LJ, Schroepel TJ, Fabian TC, et al. Reduction in inadequate empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: impact of a unit-specific treatment pathway. *Am Surg* 2008 Jun;74(6):516-22. (III)
- [284] Dalley AJ, Lipman J, Venkatesh B, Rudd M, Roberts MS, Cross SE. Inadequate antimicrobial prophylaxis during surgery: a study of beta-lactam levels during burn debridement. *J Antimicrob Chemother* 2007 Jul;60(1):166-9. (III)
- [285] Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006 Jan;27(1):158-64. (III)
- [286] Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother* 2003 Nov;52(5):764-71. (I)
- [287] Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003 May;9(5):412-8. (III)
- [288] McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother* 2011 Apr;66 Suppl 2:ii25-ii31. (IV)
- [289] Cordova MA, Generali JA, White SJ, Godwin HN. The effects of two pharmacy intervention methods on cefazolin dosing interval for surgical prophylaxis. *Hospital pharmacy* 1986 May;21:405-14. (II)
- [290] Avorn J, Soumerai SB, Taylor W, Wessels MR, Janousek J, Weiner M. Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form. *Arch Intern Med* 1988 Aug;148(8):1720-4. (II)
- [291] Burton ME, Ash CL, Hill DP, Jr., Handy T, Shepherd MD, Vasko MR. A controlled trial of the cost benefit of computerized bayesian aminoglycoside administration. *Clin Pharmacol Ther* 1991 Jun;49(6):685-94. (I)
- [292] Destache CJ, Meyer SK, Bittner MJ, Hermann KG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides: a cost-benefit analysis. *Ther Drug Monit* 1990 Sep;12(5):419-26. (I)
- [293] McNabb JJ, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Cost-effectiveness of ceftazidime by continuous infusion versus intermittent infusion for nosocomial pneumonia. *Pharmacotherapy* 2001 May;21(5):549-55. (II)
- [294] Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2002 Apr;22(4):471-83. (II)
- [295] Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice. *Int J Antimicrob Agents* 2002 Apr;19(4):349-53. (III)
- [296] Kaufman SE, Donnell RW, Hickey WS. Rationale and evidence for extended infusion of piperacillin-tazobactam. *Am J Health Syst Pharm* 2011 Aug 15;68(16):1521-6. (I)
- [297] Duszynska W, Taccone FS, Switala M, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Kubler A. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in ventilator-associated pneumonia: a pilot study on efficacy and costs. *Int J Antimicrob Agents* 2012 Feb;39(2):153-8. (III)
- [298] DeRyke CA, Lee SY, Kuti JL, Nicolau DP. Optimising dosing strategies of antibacterials utilising pharmacodynamic principles: impact on the development of resistance. *Drugs* 2006;66(1):1-14. (IV)
- [299] Owens RC, Jr., Shorr AF. Rational dosing of antimicrobial agents: pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies. *Am J Health Syst Pharm* 2009 Jun 15;66(12 Suppl 4):S23-S30. (IV)
- [300] Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther* 2008 Jan;30(1):143-51. (II)
- [301] Daikos GL, Lolans VT, Jackson GG. First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 Jan;35(1):117-23. (III)
- [302] Gumbo T, Louie A, Deziel MR, Parsons LM, Salfinger M, Drusano GL. Selection of a moxifloxacin dose that suppresses drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, by use of an in vitro pharmacodynamic infection model and mathematical modeling. *J Infect Dis* 2004 Nov 1;190(9):1642-51. (III)
- [303] Henderson-Begg SK, Livermore DM, Hall LM. Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on mutation frequency in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2006 May;57(5):849-54. (III)
- [304] Olofsson SK, Geli P, Andersson DI, Cars O. Pharmacodynamic model to describe the concentration-dependent selection of cefotaxime-resistant *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Dec;49(12):5081-91. (III)
- [305] Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 Dec;49(12):4920-7. (III)
- [306] Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD002009. (I)

- [307] 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. *Ann Intensive Care* 2012;2(1):35. (I)
- [308] Roberts JA, Joynt GM, Choi GY, Gomersall CD, Lipman J. How to optimise antimicrobial prescriptions in the Intensive Care Unit: principles of individualised dosing using pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents* 2012 Mar;39(3):187-92. (IV)
- [309] Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol* 2012 Jan;73(1):27-36. (IV)
- [310] Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009 Jun;37(6):2071-8. (I)
- [311] Blondiaux N, Wallet F, Favory R, et al. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010 May;35(5):500-3. (II)
- [312] van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999 Feb;21(1):63-73. (I)
- [313] Leon-Djian CB, Bourguignon L, Spath HM, Maire P. [Cost-effectiveness analysis of active TDM in elderly patients treated with aminoglycosides]. *Therapie* 2011 Sep;66(5):445-52. (IV)
- [314] Duszynska W. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of antibiotic therapy in severe sepsis. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2012 Jul;44(3):158-64. (IV)
- [315] Hennessy S, Leonard CE, Localio AR, et al. Prescriber adherence to pharmacokinetic monitoring service recommendations for aminoglycoside dosing and the risk of acute kidney injury. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011 Sep;49(9):536-44. (III)
- [316] Mueller EW, Boucher BA. The use of extended-interval aminoglycoside dosing strategies for the treatment of moderate-to-severe infections encountered in critically ill surgical patients. *Surg Infect (Larchmt)* 2009 Dec;10(6):563-70. (I)
- [317] Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998 Jan;26(1):1-10. (IV)
- [318] Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 2004 Apr;2(4):289-300. (IV)
- [319] Kasiakou SK, Lawrence KR, Choulis N, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Drugs* 2005;65(17):2499-511. (I)
- [320] Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005 Sep;5(9):581-9. (I)
- [321] Tamma PD, Putcha N, Suh YD, Van Arendonk KJ, Rinke ML. Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis* 2011;11:181. (I)
- [322] McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008 Apr;31(4):345-51. (III)
- [323] Pelkonen T, Roine I, Cruzeiro ML, Pitkaranta A, Kataja M, Peltola H. Slow initial beta-lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011 Aug;11(8):613-21. (I)
- [324] Dandekar PK, Maglio D, Sutherland CA, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. *Pharmacotherapy* 2003 Aug;23(8):988-91. (III)
- [325] Yost RJ, Cappelletty DM. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy* 2011 Aug;31(8):767-75. (III)
- [326] Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP, et al. Prolonged infusion antibiotics for suspected gram-negative infections in the ICU: a before-after study. *Ann Pharmacother* 2013 Feb;47(2):170-80. (II)
- [327] Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013 Jan;56(2):236-44. (I)
- [328] Chytra I, Stepan M, Benes J, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care* 2012 Jun 28;16(3):R113. (I)
- [329] Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, et al. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic-resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002 Oct;110(4):707-11. (II)
- [330] de CC, 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 Nov;28(3):219-29. (II)
- [331] Martinez JA, Nicolas JM, Marco F, et al. Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. *Critical Care Medicine* 2006 Feb;34(2):329-36. (III)

- [332] Martinez JA, Delgado E, Marti S, et al. Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. *Intensive Care Med* 2008 Oct 21. (III)
- [333] Cadena J, Taboada CA, Burgess DS, et al. Antibiotic cycling to decrease bacterial antibiotic resistance: a 5-year experience on a bone marrow transplant unit. *Bone Marrow Transplant* 2007 Jul;40(2):151-5. (IV)
- [334] 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 Apr;39(8):477-82. (III)
- [335] de Araujo OR, da Silva DC, Diegues AR, et al. Cefepime restriction improves gram-negative overall resistance patterns in neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2007 Apr;11(2):277-80. (II)
- [336] Francetic I, Kalenic S, Huic M, et al. Impact of aminoglycoside cycling in six tertiary intensive care units: prospective longitudinal interventional study. *Croat Med J* 2008 Apr;49(2):207-14. (IV)
- [337] Hedrick TL, Schulman AS, McElearney ST, et al. Outbreak of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections during a quarterly cycling antibiotic regimen. *Surg Infect (Larchmt)* 2008 Apr;9(2):139-52. (IV)
- [338] Bonhoeffer S, Lipsitch M, Levin BR. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997 Oct 28;94(22):12106-11. (III)
- [339] Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004 Sep 7;101(36):13285-90. (III)
- [340] Bal AM, Kumar A, Gould IM. Antibiotic heterogeneity: from concept to practice. *Ann N Y Acad Sci* 2010 Dec;1213:81-91. (IV)
- [341] Erdeljic V, Francetic I, Bosnjak Z, et al. Distributed lags time series analysis versus linear correlation analysis (Pearson's r) in identifying the relationship between antipseudomonal antibiotic consumption and the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in a single Intensive Care Unit of a tertiary hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2011 May;37(5):467-71. (III)
- [342] Miliani K, L'Heriteau F, Lacave L, Carbonne A, Astagneau P. Imipenem and ciprofloxacin consumption as factors associated with high incidence rates of resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in northern France. *J Hosp Infect* 2011 Apr;77(4):343-7. (III)
- [343] Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, et al. Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect* 2010 May;75(1):28-32. (II)
- [344] Pluss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Muhlemann K, Zanetti G. Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity? *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Apr;57(4):1709-13. (III)
- [345] 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 Sep;140(3):643-51. (II)
- [346] Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum beta-lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2013 Feb;41(2):137-42. (II)
- [347] Lee J, Pai H, Kim YK, et al. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. *J Antimicrob Chemother* 2007 Sep;60(3):629-37. (II)
- [348] Petrikos G, Markogiannakis A, Papaparaskevas J, et al. Differences in the changes in resistance patterns to third- and fourth-generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates following a restriction policy in a Greek tertiary care hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2007 Jan;29(1):34-8. (II)
- [349] Wen Z, Wei X, Xiao Y, et al. Intervention study of the association of antibiotic utilization measures with control of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria. *Microbes Infect* 2010 Sep;12(10):710-5. (II)
- [350] 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 Sep;47(9):785-8. (III)
- [351] Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004 Apr 15;38(8):1150-8. (II)
- [352] Gatermann SG, Fünfstück R, Handrick W, et al. MiQ 2 Harnwegsinfektionen. 2. Auflage. 2005. München, Urban & Fischer. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ).
- [353] Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *J Infect* 2009 Aug;59(2):83-9. (II)
- [354] Barenfanger J, Drake C, Leon N, Mueller T, Troutt T. Clinical and financial benefits of rapid detection of respiratory viruses: an outcomes study. *J Clin Microbiol* 2000 Aug;38(8):2824-8. (III)

- [355] Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E, Mauch H, Rüssmann H. MiQ 7 Infektionen der tiefen Atemwege - Teil I. [2. Auflage]. 2010. München, Urban & Fischer . Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ).
- [356] Roson B, Carratala J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000 Oct;31(4):869-74. (II)
- [357] Gleckman R, DeVita J, Hibert D, Pelletier C, Martin R. Sputum gram stain assessment in community-acquired bacteremic pneumonia. *J Clin Microbiol* 1988 May;26(5):846-9. (II)
- [358] Tenover FC. Potential impact of rapid diagnostic tests on improving antimicrobial use. *Ann N Y Acad Sci* 2010 Dec;1213:70-80. (I)
- [359] 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. *Clin Infect Dis* 2010 Nov 1;51(9):1074-80. (II)
- [360] Kerremans JJ, Verboom P, Stijnen T, et al. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use. *J Antimicrob Chemother* 2008 Feb;61(2):428-35. (I)
- [361] Bouza E, Torres MV, Radice C, et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007 Feb 1;44(3):382-7. (I)
- [362] Doern GV, Vautour R, Gaudet M, Levy B. Clinical impact of rapid in vitro susceptibility testing and bacterial identification. *J Clin Microbiol* 1994 Jul;32(7):1757-62. (I)
- [363] Forrest GN, Roghmann MC, Toombs LS, et al. Peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization for hospital-acquired enterococcal bacteremia: delivering earlier effective antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Oct;52(10):3558-63. (II)
- [364] Lucignano B, Ranno S, Liesenfeld O, et al. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol* 2011 Jun;49(6):2252-8. (III)
- [365] Frye AM, Baker CA, Rustvold DL, et al. Clinical impact of a real-time PCR assay for rapid identification of staphylococcal bacteremia. *J Clin Microbiol* 2012 Jan;50(1):127-33. (III)
- [366] Buchan BW, Riebe KM, Ledebner NA. Comparison of the MALDI Biotyper system using Sepsityper specimen processing to routine microbiological methods for identification of bacteria from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2012 Feb;50(2):346-52. (III)
- [367] Falguera M, Ruiz-Gonzalez A, Schoenenberger JA, et al. 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 Feb;65(2):101-6. (I)
- [368] Sorde R, Falco V, Lowak M, et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Arch Intern Med* 2011 Jan 24;171(2):166-72. (II)
- [369] Arbo MD, Snyderman DR. Influence of blood culture results on antibiotic choice in the treatment of bacteremia. *Arch Intern Med* 1994 Dec 12;154(23):2641-5. (II)
- [370] 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. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 15;39(8):1161-9. (I)
- [371] 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. *J Clin Microbiol* 2011 Apr;49(4):1581-2. (II)
- [372] Nathwani D. Antimicrobial prescribing policy and practice in Scotland: recommendations for good antimicrobial practice in acute hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006 Jun;57(6):1189-96. (IV)
- [373] Steffee CH, Morrell RM, Wasilaukas BL. Clinical use of rifampicin during routine reporting of rifampicin susceptibilities: a lesson in selective reporting of antimicrobial susceptibility data. *J Antimicrob Chemother* 1997 Oct;40(4):595-8. (III)
- [374] McNulty CA, Lasseter GM, Charlett A, et al. Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J Antimicrob Chemother* 2011 Jun;66(6):1396-404. (II)
- [375] Hsu J, Abad C, Dinh M, Safdar N. Prevention of endemic healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: reviewing the evidence. *Am J Gastroenterol* 2010 Nov;105(11):2327-39. (I)
- [376] Wilcox MH, Planche T. *Clostridium difficile* infection. *BMJ* 2009;338:b2528. (IV)
- [377] Debast SB, Vaessen N, Choudry A, Wieggers-Ligtvoet EA, van den Berg RJ, Kuijper EJ. Successful combat of an outbreak due to *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 and recognition of specific risk factors. *Clin Microbiol Infect* 2009 May;15(5):427-34. (III)
- [378] Wilcox MH, Freeman J, Fawley W, et al. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004 Jul;54(1):168-72. (II)

- [379] Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, et al. Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. *J Infect Chemother* 2006 Aug;12(4):190-4. (II)
- [380] Lipworth AD, Hyle EP, Fishman NO, et al. 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 Mar;27(3):279-86. (II)
- [381] 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 May;66(5):1161-7. (II-III)
- [382] 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 Aug;25(2):230-9. (II)
- [383] Bamberger DM, Dahl SL. Impact of Voluntary Vs Enforced Compliance of 3Rd-Generation Cephalosporin Use in A Teaching Hospital. *Archives of Internal Medicine* 1992 Mar;152(3):554-7. (II)
- [384] 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*. *Archives of Internal Medicine* 1997 May 26;157(10):1132-6. (II)
- [385] 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 Sep;14(3):259-64. (II)
- [386] 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. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2004 May;25(5):380-3. (IV)
- [387] de Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000 Mar 18;355(9208):973-8. (II)
- [388] Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, et al. Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant Gram-negative rods in a pediatric intensive care unit. *Critical Care Medicine* 1998 Nov;26(11):1893-9. (II)
- [389] Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Glass restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1998 Oct 14;280(14):1233-7. (II)
- [390] Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, et al. 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 Jul;55(1):41-8. (III)
- [391] 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 May;28(5):1062-6. (II)
- [392] Leverstein-van Hall MA, Fluit AC, Blok HE, et al. Control of nosocomial multiresistant Enterobacteriaceae using a temporary restrictive antibiotic agent policy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 Nov;20(11):785-91. (III)
- [393] 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. *Clinical Infectious Diseases* 1996 Nov;23(5):1020-5. (II)
- [394] 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. *Clinical Infectious Diseases* 2003 Feb 15;36(4):440-6. (II)
- [395] Zhou JJ, Patel SJ, Jia H, et al. Clinicians' knowledge, attitudes, and practices regarding infections with multidrug-resistant gram-negative bacilli in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013 Mar;34(3):274-83. (III)
- [396] Pearson SA, Moxey A, Robertson J, et al. Do computerised clinical decision support systems for prescribing change practice? A systematic review of the literature (1990-2007). *BMC Health Serv Res* 2009;9:154. (I)
- [397] Linder JA, Schnipper JL, Tsurikova R, et al. Documentation-based clinical decision support to improve antibiotic prescribing for acute respiratory infections in primary care: a cluster randomised controlled trial. *Inform Prim Care* 2009;17(4):231-40. (I)
- [398] Haux R, Swinkels W, Ball M, Knaup P, Lun KC. Transformation of health care through innovative use of information technology: challenges for health and medical informatics education. *Int J Med Inform* 1998 Jun;50(1-3):1-6. (IV)
- [399] Haux R, Knaup P, Bauer AW, et al. Information processing in healthcare at the start of the third Millennium: potential and limitations. *Methods Inf Med* 2001 May;40(2):156-62. (IV)
- [400] Haux R. Health care in the information society: what should be the role of medical informatics? *Methods Inf Med* 2002;41(1):31-5. (IV)
- [401] Haux R, Ammenwerth E, Herzog W, Knaup P. Health care in the information society. A prognosis for the year 2013. *Int J Med Inform* 2002 Nov 20;66(1-3):3-21. (IV)

- [402] Haux R. Health information systems - past, present, future. *Int J Med Inform* 2006 Mar;75(3-4):268-81. (IV)
- [403] Cunningham TR, Geller ES, Clarke SW. Impact of electronic prescribing in a hospital setting: a process-focused evaluation. *Int J Med Inform* 2008 Aug;77(8):546-54. (III)
- [404] 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. (I)
- [405] Di Pentima MC, Chan S, Eppes SC, Klein JD. Antimicrobial prescription errors in hospitalized children: role of antimicrobial stewardship program in detection and intervention. *Clin Pediatr (Phila)* 2009 Jun;48(5):505-12. (II)
- [406] Kazemi A, Ellenius J, Pourasghar F, et al. The effect of Computerized Physician Order Entry and decision support system on medication errors in the neonatal ward: experiences from an Iranian teaching hospital. *J Med Syst* 2011 Feb;35(1):25-37. (II)
- [407] Cox ZL, Nelsen CL, Waitman LR, McCoy JA, Peterson JF. Effects of clinical decision support on initial dosing and monitoring of tobramycin and amikacin. *Am J Health Syst Pharm* 2011 Apr 1;68(7):624-32. (II)
- [408] Traugott KA, Maxwell PR, Green K, Frei C, Lewis JS. Effects of therapeutic drug monitoring criteria in a computerized prescriber-order-entry system on the appropriateness of vancomycin level orders. *Am J Health Syst Pharm* 2011 Feb 15;68(4):347-52. (II)
- [409] Kim JY, Sohn JW, Park DW, Yoon YK, Kim YM, Kim MJ. Control of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use. *J Antimicrob Chemother* 2008 Aug;62(2):416-21. (II)
- [410] Yong MK, Buising KL, Cheng AC, Thursky KA. Improved susceptibility of Gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *J Antimicrob Chemother* 2010 May;65(5):1062-9. (II)
- [411] Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 2005 Mar 9;293(10):1223-38. (I)
- [412] McKinley BA, Moore LJ, Sucher JF, et al. Computer protocol facilitates evidence-based care of sepsis in the surgical intensive care unit. *J Trauma* 2011 May;70(5):1153-66. (III)
- [413] Thursky K. Use of computerized decision support systems to improve antibiotic prescribing. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006 Jun;4(3):491-507. (I)
- [414] Sintchenko V, Coiera E, Gilbert GL. Decision support systems for antibiotic prescribing. *Curr Opin Infect Dis* 2008 Dec;21(6):573-9. (I)
- [415] Di Pentima MC, Chan S. Impact of antimicrobial stewardship program on vancomycin use in a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Aug;29(8):707-11. (II)
- [416] 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. *J Antimicrob Chemother* 2009 May;63(5):1058-63. (II)
- [417] Hulgán T, Rosenbloom ST, Hargrove F, et al. Oral quinolones in hospitalized patients: an evaluation of a computerized decision support intervention. *J Intern Med* 2004 Oct;256(4):349-57. (II)
- [418] McGregor JC, Weekes E, Forrest GN, et al. Impact of a computerized clinical decision support system on reducing inappropriate antimicrobial use: a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc* 2006 Jul;13(4):378-84. (I)
- [419] Shojania KG, Yokoe D, Platt R, Fiskio J, Ma'luf N, Bates DW. Reducing vancomycin use utilizing a computer guideline: results of a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc* 1998 Nov;5(6):554-62. (I)
- [420] Rubinstein E, Barzilai A, Segev S, et al. Antibiotic Cost Reduction by Providing Cost Information. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1988;35(3):269-72. (II)
- [421] Parrino TA. The nonvalue of retrospective peer comparison feedback in containing hospital antibiotic costs. *Am J Med* 1989 Apr;86(4):442-8. (II)
- [422] O'Reilly M, Talsma A, VanRiper S, Kheterpal S, Burney R. An anesthesia information system designed to provide physician-specific feedback improves timely administration of prophylactic antibiotics. *Anesth Analg* 2006 Oct;103(4):908-12. (II)
- [423] Nair BG, Newman SF, Peterson GN, Wu WY, Schwid HA. Feedback mechanisms including real-time electronic alerts to achieve near 100% timely prophylactic antibiotic administration in surgical cases. *Anesth Analg* 2010 Nov;111(5):1293-300. (II)
- [424] Zanetti G, Flanagan HL, Jr., Cohn LH, Giardina R, Platt R. Improvement of intraoperative antibiotic prophylaxis in prolonged cardiac surgery by automated alerts in the operating room. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 Jan;24(1):13-6. (II)
- [425] Burke JP, Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Stevens LE. The HELP system and its application to infection control. *J Hosp Infect* 1991 Jun;18 Suppl A:424-31. (IV)
- [426] Burke JP. Surveillance, reporting, automation, and interventional epidemiology. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 Jan;24(1):10-2. (IV)

- [427] Evans RS, Larsen RA, Burke JP, et al. Computer Surveillance of Hospital-Acquired Infections and Antibiotic Use. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1986 Aug 22;256(8):1007-11. (II)
- [428] Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *New England Journal of Medicine* 1998 Jan 22;338(4):232-8. (II)
- [429] Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Burke JP. Evaluation of a computer-assisted antibiotic-dose monitor. *Annals of Pharmacotherapy* 1999 Oct;33(10):1026-31. (II)
- [430] Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: Clinical and financial outcomes. *Annals of Internal Medicine* 1996 May 15;124(10):884-&. (II)
- [431] Mullett CJ, Evans RS, Christenson JC, Dean JM. Development and impact of a computerized pediatric antiinfective decision support program. *Pediatrics* 2001 Oct;108(4):art-e75. (II)
- [432] Mullett CJ, Thomas JG, Smith CL, Sarwari AR, Khakoo RA. Computerized antimicrobial decision support: an offline evaluation of a database-driven empiric antimicrobial guidance program in hospitalized patients with a bloodstream infection. *International Journal of Medical Informatics* 2004 Jun 15;73(5):455-60. (IV)
- [433] Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, et al. Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 2008 Sep;62(3):608-16. (II)
- [434] Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2006 Dec;58(6):1238-45. (I)
- [435] 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* 2013 Dec 11. (III)

V. Anhang

Tabelle 1 und 2 zu Qualitätsindikatoren (Kap. 2.4.)

ABS Strukturindikatoren
zu 1. Voraussetzungen
Personal/Team/Auftrag/Infrastruktur
<ul style="list-style-type: none"> • Multidisziplinäres ABS-Team/-Arbeitsgruppe von der Krankenhausleitung berufen und beauftragt, geleitet von einem Infektiologen [bzw. geschulten ABS-Experten] und Apotheker • ABS-Team vertreten in der Arzneimittelkommission • Mindestens 2 (protokollierte) ABS-Teamtreffen pro Jahr • ABS-Strategiebericht enthält quantitative Ziele mit Angaben der Indikatoren • Hausinterne Vorgaben zur Präanalytik (inkl. Rückweisungskriterien) für mikrobiologische Proben definiert
Antiinfektiva-Surveillance/Daten
<ul style="list-style-type: none"> • Antiinfektivaverbrauchszahlen (in DDD/RDD oder PDD pro 100 Pflage tage und/oder Fall) mindestens jährlich für mehrere Abteilungen/ Abteilungsgruppen (abteilungsbezogen und/ oder konservative vs operative Abteilungsgruppen und/oder Normal- vs Intensivstationen) gesamt und für die wichtigsten Antibiotikaklassen verfügbar • Rate orale vs parenterale Verordnung (% DDD/RDD oder PDD) mindestens jährlich für mehrere Abteilungen/Abteilungsgruppen (abteilungsbezogen und/oder konservative vs operative Abteilungsgruppen und/oder Normal- vs Intensivstationen) für die wichtigsten Antibiotika
Infektions- und Resistenz-Surveillance/Daten
<ul style="list-style-type: none"> • Sonstige Resistenz-Raten und zugehörige Inzidenzzahlen (klinische Isolate) mindestens jährlich klinikweit oder für mindestens eine Abteilung verfügbar • Inzidenzzahlen für C. difficile-assoziierte Diarrhoe mindestens jährlich für mehrere Abteilungen/Abteilungsgruppen (abteilungsbezogen und/oder Normal- vs Intensivstationen) verfügbar • Inzidenzdichte für nosokomiale Sepsis/ Bakteriämie mindestens jährlich klinikweit verfügbar
zu 2. ABS-Kernaktivitäten
Antiinfektiva-Hausliste und lokal konsentrierte Behandlungsleitlinien
<ul style="list-style-type: none"> • Antiinfektiva-Hausliste aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre) verfügbar • Freigabe der Verordnung von Reserve-Antiinfektiva aus einer definierten Liste ist nur patientenbezogen möglich • Lokal konsentrierte schriftlich verfügbare Behandlungsleitlinien (empirische Therapie) für die wichtigsten Indikationen und Infektionserkrankungen aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre) verfügbar • Lokal konsentrierte schriftliche verfügbare Leitlinien für die perioperative Prophylaxe aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre) verfügbar • Schriftlich verfügbare Empfehlungen zur Oralisierung von Antiinfektiva (Kriterien & Substanzen) aktualisiert (nicht älter als 2 Jahre)
Information, Fortbildung und Schulung
<ul style="list-style-type: none"> • Informationsveranstaltungen durch ABS-Team und/oder ABS-Beauftragte über lokal konsentrierte Leitlinien (abteilungsbezogen oder mindestens für konservative vs operative Fächer) mindestens alle 2 Jahre • Spezifische (interne und/oder externe) Fortbildungsmöglichkeiten zu Antiinfektivtherapie und Infektionsprophylaxe für mindestens 10% der ärztlichen Mitarbeiter, die nicht ABS-Beauftragte sind, mit Nachweis (mindestens 4 ABS-relevante CMEs pro Jahr) • Spezifische Fortbildungsmöglichkeiten für die ABS-Beauftragten mit Nachweis (mindestens 8 ABS-relevante CMEs pro Jahr)
Verordnungsanalysen und Verwendung von Qualitätsindikatoren
<ul style="list-style-type: none"> • Regelmäßige gemeinsame Visite durch ABS-Teammitglieder mit den behandelnden Ärzten (mindestens 3 Bereiche/Stationen je mindestens 3malig in den letzten 12 Monaten)
zu 3. ABS weitere Maßnahmen
<ul style="list-style-type: none"> • Verwendung selektiver Antibiotogramme (reduzierte, nach lokalen Leitlinien adaptierte Befundmitteilung) • Elektronisch verfügbare Leitlinien/Entscheidungshilfen (Arzt-PC oder -PDA oder -SmartPhone o.ä.) (entsprechend lokal konsentrierter Leitlinien)

ABS Prozessindikatoren
ambulant erworbene Pneumonie
<ul style="list-style-type: none"> • Initiale Therapie (Substanzen, Dosierung) nach lokaler/nationaler Leitlinie • Abnahme von Blutkulturen (2 Sets) am Tag des Therapiebeginns Antibiotikatherapie • Monotherapie bis Tag 4 (Patienten auf Normalstation) • Therapiedauer nicht länger als 7 Tage (Patienten auf Normalstation)
nosokomial erworbene Pneumonie
<ul style="list-style-type: none"> • Initiale Therapie (Substanzen) nach lokaler/nationaler Leitlinie • Abnahme von Blutkulturen (2 Sets) am Tag des Therapiebeginns • Therapiedauer nicht länger als 10 Tage
Bakteriämie/Fungämie
<ul style="list-style-type: none"> • TEE innerhalb von 10 Tagen nach erster positiver Blutkultur (Patienten mit Bakteriämie/Sepsis durch Staphylococcus aureus, Streptokokken, (nicht-nosokomiale) Enterokokken, HACEK) • Kontroll-Blutkulturen Tag 4-7 nach Abnahme der ersten später positiv geworden Blutkultur (Patienten mit Staphylococcus aureus-Bakteriämie/Sepsis und Patienten mit Fungämie)
Harnwegsinfektion
<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer positiven Urinkultur (signifikante Bakteriurie, keine Mischflora) • Initiale Therapie (Substanzen; Dosierung) nach lokaler/nationaler Leitlinie • Therapiedauer nicht länger als 10 Tage (Pyelonephritis, Patienten auf Normalstation) • Oralisierung bis Tag 5 (Pyelonephritis, Patienten auf Normalstation) • Keine Antibiotikatherapie bei asymptomatischer katheterassoziierter Bakteriurie
Oralisierung
<ul style="list-style-type: none"> • Orale Verabreichung von Substanzen mit oral sehr gut bis gut bioverfügbaren Medikamenten (Fluorchinolone [ohne Norfloxacin], Clindamycin, Doxycyclin, Linezolid, Metronidazol, Rifampicin, Fluconazol, Voriconazol) (Patienten ohne Resorptionsstörungen, Kurzdarmsyndrom, Erbrechen, schwere Sepsis/septischer Schock)
Empirische Antibiotikaauswahl
<ul style="list-style-type: none"> • Initiale empirische (vor/ohne Erregersicherung) Therapie (Substanzen) nach lokaler Leitlinie
Antiinfektiva-Dosierung, -applikation
<ul style="list-style-type: none"> • Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion innerhalb von 2 Tagen
perioperative Antibiotikaprophylaxe
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotikaprophylaxe (Substanzauswahl, Dosis) gemäß lokaler Leitlinie verabreicht • Antibiotikaprophylaxe innerhalb 1 h vor Inzision verabreicht • Antibiotikaprophylaxe innerhalb von einem Tag beendet (<24 h)
MRE-Management
<ul style="list-style-type: none"> • Nennung im Entlassarztbrief mit Angabe zu Kolonisation/Infektion