Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Förderkennzeichen:	01NVF19026
Akronym:	ID ROLL OUT
Projekttitel:	Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern
Autorinnen und Autoren:	Giesen R. Först G. Allen R. Wimmesberger N. Farin-Glattacker E. Rieg S.
Förderzeitraum:	1. Januar 2021 - 30. Juni 2024
Ansprechperson:	Prof. Dr. Siegbert Rieg Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg

Das dieser Veröffentlichung zugrundliegende Projekt ID ROLL OUT wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01NVF19026 gefördert.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Zusammenfassung

Hintergrund: Die stationäre Krankenversorgung ist durch den verstärkten Einsatz von Immun- und Chemotherapeutika, Fremdmaterial-Implantationen und das Auftreten resistenter Erreger zunehmend mit infektionsmedizinischen Herausforderungen konfrontiert. Während andere Länder erfolgreich auf infektiologische Expertise durch klinische Infektiolog*innen und Antibiotic Stewardship (ABS)-Teams zurückgreifen, fehlen in deutschen nicht-universitären Krankenhäusern solche Strukturen weitgehend. Ziel des Projekts war es, die bestehende Versorgungslücke zu adressieren und damit die Versorgungsqualität von stationären Infektionspatient*innen zu verbessern. Hierfür wurde ein integratives Versorgungsmodell evaluiert, das infektiologische Beratungs- und Konsiliartätigkeit mit ABS-Maßnahmen in nicht-universitären Krankenhäusern kombinierte.

Methodik: Das ID ROLL OUT-Projekt war eine dreijährige, multizentrische, prospektive Interventionsstudie, durchgeführt in zehn nicht-universitären Krankenhäusern, die etwa 10% der Krankenhausbetten Baden-Württembergs repräsentieren. Die Krankenhäuser wurden zwei Studienarmen zugeordnet: (1) ABS-Maßnahmen mit infektiologischer Beratung (ABS+IB) und (2) ABS-Maßnahmen mit intensivierter infektiologischer Beratung und infektiologischem Konsiliarservice (ABS+IKS). Der primäre Endpunkt war die Versorgungsqualität bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP, gemessen mittels CAP-Score) und *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie (SAB, gemessen mittels SAB-Score). Sekundäre Endpunkte umfassten u.a. Mortalität, Krankenhaus-Verweildauer, Antiinfektiva-Verbrauchssdichte und -qualität (erhoben mittels Punktprävalenzanalysen) sowie eine Gesamtkosten-Kalkulation. Begleitend erfolgte eine qualitative Prozessevaluation der neuen Versorgungsform.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 1.352 CAP- und 470 SAB-Fälle analysiert. Während der Interventions-Phase verbesserte sich die Versorgungsqualität der Indikatorerkrankungen in allen teilnehmenden Krankenhäusern. Der CAP-Score stieg im Mittel von 49% auf 55% (bei 7 von 10 Krankenhäusern statistisch signifikant) und der SAB-Score steigerte sich von 61% auf 77% (bei 6 von 10 Krankenhäusern statistisch signifikant). Die Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz (in der Baseline-Phase 33%) konnte im Studienarm 2 (ABS+IKS) auf 31,7% gesenkt werden. Die Verordnungsqualität von 2862 Antiinfektiva-Therapien verbesserte sich bei 12 der 14 Qualitätsindikatoren (QI) über beide Studienarme hinweg (6/12 QI signifikant gebessert). Zudem reduzierte sich in beiden Studienarmen die Antiinfektiva-Verbrauchsdichte. Sämtliche Kennzahlen der Verbrauchsstruktur (u.a. Oralisierungsrate, Gebrauch von Reserve-Antibiotika) zeigten sich gebessert. Die Analyse von Krankenkassen-Routinedaten bei über 20.000 Patient*innen mit Infektionsdiagnosen zeigte einen Rückgang der Clostridioides difficile-Inzidenz, der Wiederaufnahmeraten und der Mortalität. Trotz Barrieren wie Zeitdruck durch Personalmangel, unzureichende Digitalisierung und Belastungen durch die Covid-19-Pandemie fand die neue Versorgungsform, insbesondere durch den fachlichen Austausch, eine hohe Akzeptanz.

Diskussion: In Übereinstimmung mit Ergebnissen internationaler Studien konnte durch die Intervention eine signifikante Verbesserung der infektiologischen Versorgungs- sowie der Antibiotika-Verordnungsqualität erreicht werden. Das Ausmaß der erzielten Effekte wurde durch standortspezifische Faktoren, Unterschiede in der Interventions-Intensität, Vorlaufzeit-Bias und ein grenzwertig niedriges Stellendeputat beeinflusst. Mehrere Endpunkte deuten auf

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

eine Überlegenheit des Studienarms 2 (ABS+IKS) hin. Angesichts ihrer fächerübergreifenden Bedeutung sollte die infektiologische Beratungs- und Konsiliartätigkeit in Kombination mit ABS-Aktivitäten als Standard in der stationären Krankenhausversorgung in Deutschland etabliert werden.

Schlagworte: Antibiotic Stewardship, Antimicrobial Stewardship, ABS, AMS, Infektiologie, Konsiliarservice, nicht-universitäre Krankenhäuser, Ambulant erworbene Pneumonie, CAP, S. aureus-Bakteriämie, SAB, Antiinfektiva, Verschreibungsqualität, Qualitätsindikatoren, Facharzt Innere Medizin und Infektiologie, infectious diseases consultation

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Inhaltsverzeichnis

I Abkürzungsverzeichnis 7

II Abbildungsverzeichnis 8

III Tabellenverzeichnis 8

1 Projektziele 10

1.1 Hintergrund 10

1.2 Ziele und Fragestellungen/Hypothesen 11

1.2.1 Projektziele 11

1.2.2 Darstellung der Hypothesen und Fragestellungen 11

1.2.3 Übersichtliche Darstellung der primären und sekundären Endpunkte in systematischer Reihenfolge 12

1.2.4 Weitergehende Analysen 13

1.2.5 Ziele der Prozessevaluation 13

2 Projektdurchführung 14

2.1 Projektbeteiligte 14

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts 15

2.2.1 Beschreibung der neuen Versorgungsform 15

2.2.2 Beschreibung der Zielgruppe 17

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts 18

2.3.1 Vorbereitungsphase 18

2.3.2 Baseline-Phase 18

2.3.3 Interventions-Phase 19

2.3.4 Auswertung der Daten 19

2.3.5 Änderungen am ursprünglichen Projektplan 19

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen 20

2.5 Rechtsgrundlage 20

3 Methodik 21

3.1 Darstellung des Studiendesigns 21

3.2 Primäre Endpunkte 22

3.2.1 Entwicklung des CAP-Scores 22

3.2.2 Entwicklung des SAB-Scores 25

3.2.3 Stichprobe, Ein-/Ausschlusskriterien und Fallzahlplanung 27

3.2.4 Datenerhebungen 28

3.2.5 Retrospektive Datenerhebungen SAB-Score 28

3.2.6 Datenauswertung 28

3.3 Sekundäre Endpunkte 30

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

3.3.1 Patientenbezogene (CAP/SAB-Fälle) sekundäre Endpunkte 30
3.3.2 Krankenhausbezogene sekundäre Endpunkte 30
3.4 Weitergehende Analysen 40
3.4.1 Quantifizierung der ABS-Strukturen und Voraussetzungen mittels ABS-GER-Score 40
3.4.2 Quantifizierung der ABS-Intensität der Intervention 41
3.4.3 Quantifizierung der Intensität der infektiologischen Beratungs- und Konsiliartätigkeit 42
3.5 Prozessevaluation 42
3.5.1 Design und Fragestellung 42
3.5.2 Stichprobe 43
3.5.3 Datenerhebung und –analyse 43

4 Projektergebnisse 43
4.1 Primäre Endpunkte 43
4.1.1 CAP-Score 44
4.1.2 SAB-Score 51
4.2 Sekundäre Endpunkte 61
4.2.1 CAP-Fälle: Patientenbezogene sekundäre Endpunkte 61
4.2.2 SAB-Fälle: Patientenbezogene sekundäre Endpunkte 64
4.2.3 Krankenhausbezogene sekundäre Endpunkte 67
4.3 Weitergehende Analysen 85
4.3.1 Quantifizierung der ABS-Strukturen und Voraussetzungen mittels ABS-GER-Score 85
4.3.2 Quantifizierung der ABS-Intensität der Intervention 88
4.3.3 Quantifizierung der Intensität des infektiologischen Beratungs- und Konsiliartätigkeit 89
4.4 Prozessevaluation 90
4.4.1 Studienpopulation 91
4.4.2 Umsetzung der Intervention nach Plan 91
4.4.3 Hinderliche Faktoren der Interventionsumsetzung und Bewältigungsstrategien 91
4.4.4 Förderliche Faktoren 93
4.4.5 Nutzen der Intervention 94
4.4.6 Vor- und Nachteile der personellen Umsetzung 95

5 Diskussion der Projektergebnisse 95
5.1 Interventionseffekte auf die primären Endpunkte 96
5.2 Patientenbezogene sekundäre Endpunkte der CAP- und SAB-Fälle 101
5.2.1 CAP-Fälle 101
5.2.2 SAB-Fälle 102

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

5.3 Krankenhausbezogene sekundäre Endpunkte (inkl. Gesamtkosten-Kalkulation) 103
5.3.1 Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung 103
5.3.2 Gesamtkosten-Kalkulation in der Infektionssubkohorte 105
5.3.3 Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz-qualität und -struktur 106
5.3.4 Antiinfektiva-Verbrauchsdaten 110
5.4 Prozessevaluation 114
5.5 Diskussion weitergehender Analysen 116
5.5.1 Quantifizierung der ABS-Strukturen und Voraussetzungen mittels ABS-GER-Score 116
5.5.2 Intensität der Intervention 117
5.5.3 Personelle Ressourcen 117
5.6 Limitationen 118
6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung 119
6.1 Ausgangslage/Bedarf 119
6.2 Interventionseffekte / Versorgungsverbesserung 120
6.3 Empfehlungen 121
6.3.1 Handlungsempfehlung 1 121
6.3.2 Handlungsempfehlung 2 122
6.4 Anpassungen für die Übernahme in die Regelversorgung 123
6.5 Ökonomische Betrachtung der Empfehlungen 124
6.6 Weitere Nutzung von Projektmaterialien 124
6.7 Geplante Fortführung des Projekts 124
6.8 Übertragbarkeit 125
7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen 125
IV Literaturverzeichnis 127
V Anlagen 136

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

I Abkürzungsverzeichnis

ABS:	Antibiotic Stewardship
ABS-GER:	Antibiotic Stewardship Germany
ADKA-if-DGI:	Nationales Surveillanceprojekt der drei Akteure Bundesverband der Deutschen Krankenhausapotheker (ADKA), Abteilung Infektiologie Uniklinik Freiburg (if), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
ATS:	American Thoracic Society
AWaRE:	Access, Watch, Reserve
CAP:	Community acquired pneumonia
CCL:	Clinical Complexity Level
CLES:	Common Language Effect Size
CMI:	Case Mix Index
C. difficile:	*Clostridioides difficile*
DDD:	Defined daily doses (Definition definierte Tagesdosis nach WHO)
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
DRG:	Diagnosis related groups
EBM:	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eCRF:	Electronic case report forms
FQ:	Fluorchinolon
G-BA:	Gemeinsamer Bundesausschuss
IA:	Innovationsausschuss
IB:	Infektiologische Beratung
ICC:	Intraclass correlation coefficient
IDSA:	Infectious Diseases Society of America
IKS:	Infektiologischer Konsiliardienst
M:	Mean (Mittelwert)
MRSA:	Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
MSSA:	Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*
NICE:	National Institute for Health and Care Excellence
PAP:	Perioperative Antibiotikaprophylaxe
PPA:	Punktprävalenzanalyse
PPS:	Point prevalence survey (Punktprävalenzanalyse)
QI:	Qualitätsindikator
Q1, 2, 3, 4:	Quartal 1, 2, 3, 4
RDD:	Recommended daily dose (Definition empfohlene Tagesdosis nach ADKA-if-DGI)
SAB:	*Staphylococcus aureus*-Bakteriämie
SOPs:	Standard Operating Procedure (Standardvorgehensweise)
SD:	Standard deviation (Standardfehler)
TEE:	Transösophageale Echokardiographie
TTE:	Transthorakale Echokardiographie
UKF:	Universitätsklinikum Freiburg
VRE:	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO:	World health organisation

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ID ROLL OUT Studiendesign und -ablauf....22
Abbildung 2: ID ROLL OUT CAP-Score....24
Abbildung 3: ID ROLL OUT SAB-Score....26
Abbildung 4: CAP-Schweregrad nach Studienarmen und Studienphase, quartalsweise....46
Abbildung 5: CAP-Scores der Krankenhäuser nach Studienarmen- und phase....47
Abbildung 6: CAP-Score: Verteilung nach Studienarmen und -phase....48
Abbildung 7: CAP-Score: Differenz Baseline- vs. Intervention nach CAP-Schweregrad....51
Abbildung 8: SAB-Scores der Krankenhäuser nach Studienarmen- und phase....55
Abbildung 9: SAB-Score: Verteilung nach Studienarmen- und phase....56
Abbildung 10: SAB-Scores der Krankenhäuser nach Studienarmen- und phase unter Berücksichtigung der retrospektiven Daten....59
Abbildung 11: SAB-Score: Differenz Baseline- vs. Intervention nach Hauptfokus....61
Abbildung 12: CAP-Score: Differenz Baseline vs. Intervention der Krankenhaus-Sterblichkeit nach CAP-Schweregrad....62
Abbildung 13: CAP-Score: Differenz Baseline vs. Intervention der Krankenhaus-Verweildauer nach CAP-Schweregrad....63
Abbildung 14: CAP-Score: Differenz Baseline vs. Intervention der stationären Wiederaufnahme nach CAP-Schweregrad....64
Abbildung 15: SAB-Score: Differenz Baseline vs. Intervention der Krankenhaus-Verweildauer nach Hauptfokus....66
Abbildung 16: Veränderung der Erfüllungsgrade der QI-Kategorien....74
Abbildung 17: Wichtige Aspekte der Antiinfektiva-Verordnungsstruktur....76
Abbildung 18: Messbare direkte Kosten [€] je Infektionsfall....83
Abbildung 19: ABS-GER-Score Baseline- vs. Interventions-Phase....86
Abbildung 20: Übersicht über den ABS-GER-Score incl. Unterkategorien....87
Abbildung 21: Quartalsweise Entwicklung der ABS-Interventions-Intensität....88
Abbildung 22: Überblick über hinderliche Faktoren der Umsetzung der Intervention....91
Abbildung 23: Überblick über die förderlichen Faktoren der Umsetzung der Intervention....93

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der primären und sekundären Endpunkte....12
Tabelle 2: Übersicht der Konsortial- und Kooperationspartner....14
Tabelle 3: Übersicht über die Interventionen & Vergleich der Interventionsbündel....17
Tabelle 4: Patientenbezogene sekundäre Endpunkte: Variablen und Maßeinheiten....30
Tabelle 5: Daten-Übersicht krankenhausbezogene sekundäre Endpunkte....31
Tabelle 6: Prozessqualitätsindikatoren (QI) mit Literaturgrundlage....36
Tabelle 7: Übersicht primäre Endpunkte....43
Tabelle 8: Charakteristika CAP-Fälle nach Studienphase und -armen....45
Tabelle 9: CAP-Score: Hedges' g mit 95 % CI und Common Language Effect Size....48
Tabelle 10: CAP-Score: Vergleich der Gruppenmittelwerte....49
Tabelle 11: Charakteristika SAB-Fälle nach Studienphase und -armen....53
Tabelle 12: SAB-Score: Hedges' g mit 95 % CI und Common Language Effect Size....57

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 13: SAB-Score: Vergleich der Gruppenmittelwerte 57
Tabelle 14: SAB-Fälle: Krankenhaus-Sterblichkeit gesamt, sowie nach Hauptfokus 65
Tabelle 15: SAB-Fälle: Verstorben im Rahmen der SAB gesamt, sowie nach Hauptfokus 65
Tabelle 16: SAB-Fälle: stationäre Wiederaufnahme (30d) gesamt, sowie nach Hauptfokus .. 66
Tabelle 17: Sekundären Endpunkte der Infektionskohorte: Variablen und Maßeinheiten 67
Tabelle 18: Sekundäre Endpunkte AOK-Infektionssubkohorte 68
Tabelle 19: Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz Gesamt und nach Stationsart 70
Tabelle 20: Veränderung der Erfüllungsgrade der QI 72
Tabelle 21: Veränderung der Erfüllungsgrade der übergeordneten QI-Kategorien je Studienarm 75
Tabelle 22: Antiinfektiva Verbrauchsdichte 77
Tabelle 23: Anteile oraler Antiinfektivatherapien 78
Tabelle 24: Verhältnis Penicilline/Cephalosporine 78
Tabelle 25: Anteil Carbapeneme am Gesamtbetalaktamverbrauch 79
Tabelle 26: Anteil Fluorchinolone an Gesamtantibiotikaverbrauch 79
Tabelle 27: Verhältnis Access- zu Watch-Antibiotika 80
Tabelle 28: Anteil Reserve-Antibiotika am Gesamtantibiotikaverbrauch 80
Tabelle 29: Personal-, Antiinfektiva- und mikrobiologische Diagnostikosten; Baseline-Phase 81
Tabelle 30: Personal-, Antiinfektiva- und mikrobiologische Diagnostikosten; Interventions-Phase 82
Tabelle 31: Kosten: Durchschnittliche Verweildauer der Infektionssubkohorte 84
Tabelle 32: ABS-Interventions-Intensitäten 89
Tabelle 33: Infektiologische Beratungs- und Konsiliartätigkeiten in der Interventions-Phase 90

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

1 Projektziele

1.1 Hintergrund

Der unkritische Einsatz von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin hat weltweit zu einer erheblichen Zunahme von Antibiotika-resistenten Bakterien geführt. Hieraus resultiert eine erhebliche Krankheitslast: 2019 wurden weltweit 4,95 Millionen Todesfälle mit Antibiotikaresistenzen in Verbindung gebracht (1). In Deutschland erlitten im Jahr 2015 ca. 55.000 Menschen eine Infektion mit Antibiotika-resistenten Bakterien, ca. 2.360 Patient*innen starben an diesen Infektionen (2).

Wenn auch aktuell die meisten Infektionen in Deutschland durch Antibiotika-empfindliche Erreger verursacht werden, gestaltet sich die Diagnostik und Therapie von Infektionserkrankungen zunehmend schwieriger (3). Neue, hochpotente Medikamente (Chemotherapie, Immunsuppressiva, Biologicals), die Durchführung anspruchsvoller, hoch-invasiver Operationen (Fremdkörper-Implantationen, temporäre Organersatzsysteme) sowie die erweitere Indikationsstellung für Organ- und Stammzell-Transplantationen tragen wesentlich zu dieser Komplexität bei.

Angesichts der zentralen Rolle von Antiinfektiva in der stationären Patient*innenversorgung – im Jahr 2022 erhielt mehr als jede*r vierte Patient*in in deutschen Krankenhäusern ein Antibiotikum (4) – stellen die beobachtbaren Resistenzentwicklungen und die zunehmende Schwierigkeit der zu behandelnden Infektionserkrankungen eine ernstzunehmende Herausforderung für die moderne Medizin dar. Um diesen Herausforderungen der modernen Infektionsmedizin zu begegnen, wird in anderen Ländern auf eine breite Verfügbarkeit infektiologischer Expertise durch Antibiotic Stewardship (ABS)-Teams sowie patient*innenspezifische Beratungs- und Konsiliartätigkeit klinischer Infektiologen gesetzt (5). Das Konzept des ABS umfasst koordinierte, interdisziplinäre Maßnahmen zur nachhaltigen Verbesserung des Antiinfektivaeinsatzes um Resistenzentwicklungen entgegenzuwirken. ABS-Maßnahmen werden hierbei in erster Linie systematisch eingesetzt, d.h. die Aktivitäten erfolgen krankenhausweit durch Entwicklung von Leitlinien oder die Implementierung von Schulungs- und Fortbildungsmaßnahmen. Wesentlich sind zudem regelmäßige ABS-Visiten, bei denen die Evaluation von antibiotischen Therapien bezüglich Indikation, Substanzwahl, Dosierung und Therapiedauer erfolgt. Durch die direkte Interaktion mit den Verordnenden im Sinne eines „*audit and feedback*“ ist eine nachhaltige Verordnungsverbesserung möglich (6). Komplementär soll durch die patient*innenspezifische infektiologische Beratungs- und Konsiliartätigkeit, idealerweise erbracht durch Fachärzt*innen für Innere Medizin und Infektiologie (im Folgenden Infektiolog*innen abgekürzt), die Versorgungsqualität verbessert werden. Durch die Einbeziehung klinischer Infektiolog*innen kann die infektionsbedingte Sterblichkeit und die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen reduziert werden (7,8). Auch die Liegedauer kann durch eine frühzeitige infektiologische Einbindung verkürzt werden, zudem lassen sich durch optimierte Antibiotika-Verordnungen Kosten senken (9).

In Deutschland ist die konsiliarische Tätigkeit von Infektiolog*innen fast ausschließlich im universitären Kontext vertreten und wird zunehmend nachgefragt. Häufig handelt es sich dabei um schwere und schwierige Fälle, bei denen die Konsiliarempfehlungen zu

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

therapeutisch relevanten Änderungen der antimikrobiellen Therapie und zu neuen oder geänderten Diagnosen führen (10). Allein im Kontext der *S. aureus*-Bakteriämie – einer schwierig zu behandelnden Infektion mit hoher Morbidität und Mortalität (ca. 25.000 Fälle in Deutschland pro Jahr, davon ca. 6.250 Todesfälle) - könnten durch eine regelhafte Einbindung klinischer Infektiolog*innen (nachgewiesene Reduktion der Sterblichkeit um 40%) jährlich 2.500 Todesfälle in Deutschland verhindert werden. Trotz klarer Evidenz für eine verbesserte Versorgungsqualität wird eine infektiologische Beratungs- und Konsiliartätigkeit in Deutschland in nicht-universitären Krankenhäusern bisher gar nicht oder in nur sehr geringem Maße genutzt. Auch die Umsetzung von ABS-Programmen in deutschen Krankenhäusern ist uneinheitlich und häufig begrenzt. Insbesondere in nicht-universitären Krankenhäusern scheint der Umsetzungsgrad von ABS geringer zu sein (11). Zudem sind Studien zu ABS in diesem Sektor im Vergleich zu großen, meist universitären tertiären Versorgungseinrichtungen unterrepräsentiert, obwohl sich die überwiegende Mehrheit der Krankenhausbetten in Deutschland (89 % der Akutbetten) im nicht-universitären Bereich befindet (12–14). Erste Studien deuten darauf hin, dass in der stationären Regelversorgung ein erhebliches Verbesserungspotential hinsichtlich der Verordnungsqualität von Antibiotika besteht. So wurde bei allen 17 untersuchten Qualitätsindikatoren in deutschen Akutkrankenhäusern Verbesserungsbedarf festgestellt (15). Dies verdeutlicht den Bedarf für strukturelle Verbesserungen durch ABS-Maßnahmen. Es ist unklar, wie ein infektiologischer Konsiliardienst oder eine infektiologische Beratungstätigkeit im nicht-universitären Sektor effektiv implementiert und mit ABS-Aktivitäten/Teams kombiniert werden sollte, sowie welche Intensität und personelle Ausstattung dafür erforderlich wären. Daher müssen umfassendere und integrative Versorgungsmodelle evaluiert werden, die infektiologische Expertise und ABS-Aktivitäten krankenhausweit in Kliniken unterschiedlicher Größe adressieren.

1.2 Ziele und Fragestellungen/Hypothesen

1.2.1 Projektziele

Das primäre Ziel des Projekts ist die Verbesserung der Versorgungsqualität bei stationären Infektionspatient*innen in nicht-universitären Krankenhäusern.

Die zu evaluierenden neuen Versorgungsformen umfassen:

- **Studienarm 1 (ABS+IB):** ABS-Maßnahmen in Kombination mit infektiologischer Beratung

im Vergleich zu

- **Studienarm 2 (ABS+IKS):** ABS-Maßnahmen in Kombination mit intensivierter infektiologischer Beratung und einem infektiologischen Konsiliardienst vor Ort

1.2.2 Darstellung der Hypothesen und Fragestellungen

Beide Studienarme werden in einer Prä-Post-Analyse mit der bisherigen Regelversorgung verglichen. Es ergibt sich hieraus die **zentrale Fragestellung**:

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

- Welche Effekte hat die neue Versorgungsform auf die Versorgungsqualität von stationären Infektionspatient*innen in nicht-universitären Krankenhäusern?

Zur Beantwortung dieser Frage wurden exemplarisch zwei infektiologische

Indikatorerkrankungen herangezogen:

- eine schwierig zu behandelnde Infektion: ***S. aureus*-Bakteriämie (SAB)**

und

- eine häufig auftretende Infektion: **Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)**

Aus der Fragestellung ergeben sich für die primären Endpunkte folgende Hypothesen:

Hypothese 1:

Die Intervention führt zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität (operationalisiert als Erhöhung der spezifischen Scores) für die beiden betrachteten Indikatorerkrankungen SAB und CAP.

Hypothese 2: Die Verbesserung der Versorgungsqualität fällt für die beiden Indikatorerkrankungen in Studienarm 2 (ABS+IKS) höher aus als in Studienarm 1 (ABS+IB).

Darüber hinaus ergeben sich zu den Auswirkungen der Einführung von ABS+IB/ABS+IKS weitere patienten- und krankenhausbezogene Fragestellungen (Mortalität, Krankenhaus-Verweildauer, *C. difficile*-Inzidenz und Antibiotika-Verordnungsqualität, Antibiotika-Verbrauchsdichte, Gesamtkosten-Kalkulation), die in den sekundären Endpunkten berücksichtigt wurden. Um einzuordnen, welche organisatorischen und personellen Ressourcen für eine erfolgreiche Implementierung notwendig sind und welche Barrieren hierfür bestehen, erfolgte eine begleitende qualitative **Prozessevaluation** der neuen Versorgungsform.

1.2.3 Übersichtliche Darstellung der primären und sekundären Endpunkte in systematischer Reihenfolge

Die Endpunkte der Studie sind sowohl patienten- als auch krankenhausbezogenen konzipiert. Während sich die patientenbezogenen Endpunkte auf die zwei infektiologischen Indikatorerkrankungen - die schwierig zu behandelnde *S. aureus*-Bakteriämie (SAB) und die häufig auftretende ambulant erworbene Pneumonie (CAP) - beziehen, spiegeln die krankenhausbezogenen Endpunkte die Auswirkungen der Maßnahmen auf alle Patient*innen der teilnehmenden Krankenhäuser in aggregierter Form wider. Im Folgenden wird eine tabellarische Übersicht der primären und sekundären Endpunkte sowie der weitergehenden Analysen und der Prozessevaluation gegeben, Einzelheiten dazu werden in den Abschnitten 3.2 ff. dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht der primären und sekundären Endpunkte

Primäre Endpunkte (patientenbezogen) Die Versorgungsqualität bei den Indikatorerkrankungen CAP und SAB gemessen anhand spezifischer Scores (siehe Abschnitt 3.2)
• CAP-Score

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

(Versorgungsqualität bei ambulant erworbener Pneumonie)
• SAB-Score (Versorgungsqualität bei *S. aureus*-Bakteriämie)
Patientenbezogene sekundäre Endpunkte (CAP- und SAB-Fälle) Outcome-Parameter der CAP- und SAB-Fälle (siehe Abschnitt 3.3.1)
• Krankenhaus-Sterblichkeit
• Krankenhaus-Verweildauer
• Wiederaufnahmen innerhalb 30 Tagen (in selbes Krankenhaus)
• *C. difficile*-Inzidenz (während stationären Aufenthalt)
Krankenhausbezogene sekundäre Endpunkte Outcome-Parameter aller Infektionspatient*innen (AOK versichert) (siehe Abschnitt 3.3.2.1)
• Krankenhaus-Sterblichkeit
• Sterblichkeit 30 Tage nach Krankenhausaufenthalt
• Krankenhaus-Verweildauer
• Wiederaufnahmen innerhalb von 30 Tagen (in selbes oder anderes Krankenhaus)
• *C. difficile*-Inzidenz (während stationären Aufenthalt und 30 Tage danach)
Weitere krankenhausweite Ergebnisse (siehe Abschnitt 3.3.2.2 und 3.3.2.4)
• Antiinfektiva-Verordnungsqualität
• Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz
• Antiinfektiva-Verbrauchsdichte
• Gesamtkosten-Kalkulation

1.2.4 Weitergehende Analysen

Ergänzend zu den Untersuchungen der oben genannten primären und sekundären Endpunkte, die im Studienprotokoll (16) festgelegt wurden, erfolgten weitergehende vertiefende Analysen. Diese ermöglichen eine genauere Beschreibung der einzelnen Krankenhäuser hinsichtlich der vorbestehenden und tatsächlichen Implementierung von ABS-Strukturen, Maßnahmen und Interventionen. Hierfür wurden die folgenden Parameter entwickelt und quantifiziert, welche unter Abschnitt 3.4 ausführlich beschrieben werden.

- Quantifizierung der ABS-Strukturen und Voraussetzungen mittels ABS-GER-Score
- Quantifizierung der Intensität der ABS-Interventionen
- Quantifizierung der Intensität der infektiologischen Beratungs- und Konsiliartätigkeit

1.2.5 Ziele der Prozessevaluation

Die Prozessevaluation beinhaltete eine Bewertung des Prozesses der Umsetzung der Intervention mit dem Ziel, Ergebnisse bereitzustellen, die für eine Optimierung der Intervention herangezogen werden können. Kernfragen waren hierbei:

- Konnte die Intervention so umgesetzt werden, wie es der Planung entsprach? Falls nicht:
- Welche Hürden und Barrieren traten auf? Wie könnten diese Probleme gelöst werden?

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

- Wie werden die Intervention und die Methodik ihrer Umsetzung von den wesentlichen Beteiligten im Hinblick auf Umsetzbarkeit, Nutzen und eventuelle Barrieren bewertet?

Eine detaillierte Darstellung der Prozessevaluation erfolgt in Kapitel 3.5.

2 Projektdurchführung

2.1 Projektbeteiligte

Im Folgenden wird eine tabellarische Übersicht der Konsortial- und Kooperationspartner incl. der ID ROLL OUT-Krankenhäuser gegeben:

Tabelle 2: Übersicht der Konsortial- und Kooperationspartner

Einrichtung	Besonderheiten bzgl. Projektstruktur und Verantwortlichkeiten	Institut	Projektleitung
Universitätsklinikum Freiburg	Projektleitung/Konsortial-führung	Abteilung Infektiologie/Klinik für Innere Medizin II	Prof. Dr. S. Rieg
Universitätsklinikum Freiburg	Kooperationspartner, Evaluierendes Institut	Sektion Versorgungsforschung u. Rehabilitationsforschung (SEVERA)	Prof. Dr. E. Farin-Glattacker
AOK Baden-Württemberg	Kooperationspartner	Versorgungsinnovationen & sektorübergreifende Versorgungslösungen	S. Treffert
Ostalb-Klinikum Aalen	Kooperationspartner		
Marienhospital Stuttgart	Kooperationspartner		
St. Josefskrankenhaus Freiburg	Kooperationspartner		
Stauferklinikum Schwäbisch Gmünd, Mutlangen	Kooperationspartner		
Klinikum Sindelfingen-Böblingen	Kooperationspartner		
Hegau-Bodensee-Klinikum Singen	Kooperationspartner		
Klinik am Eichert, Göppingen	Kooperationspartner		
Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen	Kooperationspartner		

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Klinikum Mittelbaden Rastatt	Kooperationspartner

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts

2.2.1 Beschreibung der neuen Versorgungsform

Ausgehend von der Struktur und Zielsetzung des Studiendesigns wurde eine vielschichtige ABS-Intervention auf struktureller, organisatorischer und personeller Ebene entwickelt und umgesetzt. Dieses ABS-Interventionsbündel integrierte sowohl edukative als auch restriktive Ansätze (17). Die Versorgungsformen in den beiden Studienarmen unterschieden sich hierbei wie folgt dargestellt:

Im Studienarm 1 (ABS+IB) erfolgte die Einführung dieses ABS-Interventionsbündels bestehend aus:

- Lokalen Leitlinien für infektiologische Krankheitsbilder und Antiinfektiva mit Dosierungsempfehlungen (erstellt durch die Studienteams vor Ort)
- Verordnungsbeschränkungen und Genehmigungen für Reserve-Antiinfektiva
- Regelmäßige Fortbildungen für Ärzt*innen und Pflegekräfte
- Intensität: 1 x 10 min Vorträge pro Abteilung und 1-2 x 45 min Workshops pro Krankenhaus
- Bereitstellung von Poster & Pocketcards als Fortbildungsmaterialien für Verordner
- Regelmäßige ABS-Visiten auf Intensivstationen und anderen Stationen mit hoher Antiinfektiva-Verschreibungsrate (1-2x wöchentlich)
- Punktprävalenzerhebungen zur Verschreibungsqualität (alle drei Monate)
- Telefonische infektiologische Beratung durch Infektiolog*innen des Universitätsklinikums Freiburg (UKF) im Bedarfsfall (Mo.–Fr., 8–17 Uhr)

Im Studienarm 2 (ABS+IKS) wurde das oben beschriebene ABS-Interventionsbündel eingeführt und um folgende Punkte erweitert:

- Häufigere Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte und Pflegekräfte
- Intensität: 3 x 10 min Vorträge pro Abteilung und >3-4 x 45 min Workshops pro Krankenhaus
- Häufigere ABS-Visiten/Infektionsvisiten (2-4x wöchentlich)
- Erweiterte Verfügbarkeit der telefonischen infektiologischen Beratung (7d/24h)

Der **Studienarm 2 (ABS+IKS)** verfügte im Gegensatz zum Studienarm 1 (ABS+IB) außerdem über einen infektiologischen Konsiliardienst. Dieser wurde durch einen vor Ort tätigen Arzt/Ärztin mit infektiologischer Expertise (Zusatzweiterbildung Infektiologie oder [gemäß neuer Weiterbildungsordnung] Facharzt-Status Innere Medizin und Infektiologie) angeboten und beinhaltete eine patient*innenspezifische Beratung bei schwierigen infektiologischen Fällen.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Gemäß der unterschiedlichen Intensität der beiden Studienarmen unterschieden sich die vorgehaltenen Personalressourcen, die für die Umsetzung der Interventionen geplant waren.

Für den **Studienarm 1 (ABS)** war folgender Stellenschlüssel vorgesehen:

Baseline-Phase:

- Krankenhaus mit <500 Betten: 0,2 Arzt/Ärztin-VK und 0,2 Apotheker/in-VK
- Krankenhaus mit >500 Betten: 0,3 Arzt/Ärztin-VK und 0,2 Apotheker/in-VK

Interventions-Phase:

- Krankenhaus mit <500 Betten: 0,4 Arzt/Ärztin-VK und 0,3 Apotheker/in-VK
- Krankenhaus mit >500 Betten: 0,6 Arzt/Ärztin-VK und 0,4 Apotheker/in-VK

Für den **Studienarm 2 (ABS+IKS)** war folgender Stellenschlüssel vorgesehen:

Baseline-Phase:

- Krankenhaus mit <500 Betten: 0,2 Arzt/Ärztin-VK und 0,2 Apotheker/in-VK
- Krankenhaus mit >500 Betten: 0,3 Arzt/Ärztin-VK und 0,2 Apotheker/in-VK

Interventions-Phase:

- Krankenhaus mit <500 Betten: 0,8 Arzt/Ärztin-VK und 0,4 Apotheker/in-VK
- Krankenhaus mit >500 Betten: 1 Arzt/Ärztin-VK und 0,5 Apotheker/in-VK

Ein direkter Vergleich des vielschichtigen Interventionsbündels zwischen den Studienarmen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 3: Übersicht über die Interventionen & Vergleich der Interventionsbündel

Studienarm 1 (ABS+IB)	**Studienarm 2 (ABS+IKS)**
• Personalmittel für ABS-Teammitglieder [in Vollzeitkräften (VK)]: ärztlich: *0,4 VK* (KH < 500 Betten) bzw. *0,6 VK* (KH > 500 Betten) pharmazeutisch: *0,3 VK* (KH < 500 Betten) bzw. *0,4 VK* (KH > 500 Betten)	• Personalmittel für ABS-Teammitglieder [in Vollzeitkräften (VK)]: ärztlich: *0,8 VK* (KH < 500 Betten) bzw. *1,0 VK* (KH > 500 Betten) pharmazeutisch: *0,4 VK* (KH < 500 Betten) bzw. *0,5 VK* (KH > 500 Betten)
• Hausinterne Leitlinien für häufige infektiologische Krankheitsbilder und Antiinfektiva incl. Dosisempfehlungen	• Hausinterne Leitlinien für häufige infektiologische Krankheitsbilder und Antiinfektiva incl. Dosisempfehlungen
• Beschränkung und Verordnungsgenehmigung für Reservesubstanzen; *Freigabe durch ABS-Team vor Ort*	• Beschränkung und Verordnungsgenehmigung für Reservesubstanzen, *Freigabe durch Infektiologie nach Rücksprache oder Konsil*
• Verschreibungsaudits (Punktprävalenzerhebung auf Krankenhausebene alle 3 Monate)	• Verschreibungsaudits (Punktprävalenzerhebung auf Krankenhausebene alle 3 Monate)
• Fortbildungsveranstaltungen für Verordner *(1 x 10 Min. Vortrag pro Abteilung; 1-2 x 45 Min. Workshops pro Krankenhaus)*	• Fortbildungsveranstaltungen für Verordner *(3 x 10 min Vortrag pro Abteilung; >3-4 x 45 min Workshops pro Krankenhaus)*
• Bereitstellung von Informationsmaterialien für Verordner (Poster & Pocketcards)	• Bereitstellung von Informationsmaterialien für Verordner (Poster & Pocketcards)
• ABS-Visiten (Intensivstationen, Stationen mit hoher Antiinfektiva-Verbrauchsdichte) *1-2 x wöchentlich*	• ABS-Visiten *und Infektiologische Visiten-* (Intensivstationen, Stationen mit hoher Antiinfektiva-Verbrauchsdichte) *2-4 x wöchentlich*
• Telefonische infektiologische Beratung (Mo.-Fr. 8-17h)	• Telefonische infektiologische Beratung *(uneingeschränkt 7d/24h)*
	• *Infektiologischer Konsiliardienst vor Ort*

Unterschiede zwischen den Studienarmen sind farblich hervorgehoben

2.2.2 Beschreibung der Zielgruppe

Die neue Versorgungsform adressiert eine bestehende Versorgungslücke bei Infektionspatient*innen in deutschen nicht-universitären Krankenhäusern und zielt auf eine Verbesserung der stationären Versorgungsqualität dieser Patient*innengruppe ab.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts

Der Studienablauf gliederte sich in zwei Hauptphasen: die **Baseline-Phase** im Jahr 2021 und die **Interventions-Phase** im Jahr 2022 (siehe auch Abbildung 1 Studiendesign und -ablauf). Vor Beginn der Studie erfolgte eine ausführliche Vorbereitungsphase.

2.3.1 Vorbereitungsphase

Die Vorbereitungsphase diente dazu, die formellen Voraussetzungen zur Durchführung der Studie an allen Standorten zu schaffen. In dieser Phase wurden zunächst die Verträge erstellt und geschlossen und die einzelnen Zuständigkeiten, Pflichten und Sicherheiten festgelegt.

Während der Vorbereitungsphase wurden zudem die Tools zur Datenerfassung durch das Studienteam erarbeitet.

2.3.2 Baseline-Phase

In der **Baseline-Phase** 2021 wurden noch keine systematischen ABS- oder infektiologischen Interventionen an den teilnehmenden Krankenhäusern durchgeführt, die Versorgung der Infektionspatient*innen erfolgte gemäß den bisherigen lokalen Krankenhausstandards. In dieser Phase wurden Fortbildungsmaterialien erstellt, Dateneingabeformulare und Auswertungsmethoden programmiert. Ein zweitägiger Workshop diente der Fortbildung und Projektvorbereitung des Studienpersonals. Im Rahmen des Workshops wurden Hilfsmittel und Materialien für die Intervention vorgestellt. Diese beinhalteten u.a.:

- Fachspezifische Vorträge
- Schulungsposter und Pocket-Cards zum Management spezifischer Infektionen oder ABS-Maßnahmen
- Checklisten zur Durchführung von Visiten oder Therapie-Reevaluationen
- Systematischer Patient*innenfragebogen bei anamnestisch berichteter Penicillinallergie

Im Anhang wird ein Überblick über die Schulungsmaßnahmen und -materialien gegeben („ID ROLL OUT Werkzeugkasten“, Anlage 1). Zudem werden weitere Schulungsmaterialien dargestellt (Anlagen 2-31). Die Workshops sollten zudem die praktischen und organisatorischen Grundlagen für die erfolgreiche Umsetzung der Maßnahmen vermitteln. Nachdem über die inhaltlichen und organisatorischen Aspekte der Studie ausreichend informiert war, begann die Datenerfassung für die Quartale 2-4 des Jahres 2021 (Baseline-Phase). Das teilnehmende Studienpersonal der zehn Kliniken dokumentierte die Daten, die zur Ermittlung der primären und sekundären Outcomes benötigt wurden. Die Bewertung der Daten und die Auswertung der Ergebnisse erfolgte anschließend durch die Mitarbeitenden am Universitätsklinikum Freiburg.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

2.3.3 Interventions-Phase

Die **Interventions-Phase** gliederte sich in zwei Abschnitte: eine Wash-in-Phase (Quartal 1 2022) und die eigentliche Intervention (Quartal 2–Quartal 4 2022).

- **Wash-in-Phase (Quartal 1 2022):**

Im ersten Quartal 2022 wurden die Maßnahmen zur Implementierung der Intervention in den teilnehmenden Krankenhäusern vorbereitet. Dies umfasste Fachvorträge für Klinikpersonal und Vorstände sowie die Etablierung des Interventionsbündels. Es wurden keine Daten erhoben, um Verzögerungen bei der Anpassung an die neuen Prozesse zu berücksichtigen.

- **Intervention (Quartal 2–Quartal 4 2022):**

In dieser Phase wurden die Interventionsmaßnahmen fortlaufend umgesetzt (siehe Tabelle 3: Übersicht über die Interventionen). Währenddessen erfolgte durch das teilnehmende Studienpersonal der zehn Krankenhäuser die Dokumentation der Daten, die zur Ermittlung der primären und sekundären Outcomes benötigt wurden. Die Bewertung der Daten und die Auswertung der Ergebnisse erfolgte anschließend durch die Mitarbeitenden am Universitätsklinikum Freiburg. Ein ergänzender Workshop im Quartal 2022 unterstützte die Studienteams bei der Anpassung der Interventionen an spezifische Herausforderungen vor Ort und bot erneut fachspezifischen Fortbildungsthemen. Zudem fanden regelmäßige Fallkonferenzen (2x/Monat) und monatliche Videokonferenzen zur organisatorischen Unterstützung und Klärung von Fragen statt.

2.3.4 Auswertung der Daten

An die Interventions-Phase schlossen sich umfassende Plausibilitätsprüfungen und die statistischen Auswertungen der erhobenen Daten an, die detailliert im Abschnitt 3 (Methodik) dargestellt werden.

2.3.5 Änderungen am ursprünglichen Projektplan

In der Planungsphase wurde, mit der Zustimmung des Projektträgers, eine veränderte Vorgehensweise bei der Zuteilung der Krankenhäuser in die Studienarme gewählt. Statt einer Cluster-Randomisierung wurde eine geschichtete Verteilung vorgenommen. Eine Randomisierung hätte den Vorteil, dass auch unbekannte Confounder berücksichtigt würden, hätte aber bei der kleinen Anzahl an Krankenhäusern (n=10) zu ungleichen Verteilungen führen können. Um die Krankenhäuser in den beiden Studienarmen bzgl. der für den Interventionseffekt relevanten Merkmale (Confounder, hier z.B. Bettenanzahl, medizinische Fachbereiche) möglichst ähnlich zu gestalten, wurde eine geschichtete Zuweisung vorgenommen, die Fachabteilungen und Bettenanzahl berücksichtigte. Aufgrund dieser Schichtung ist es unwahrscheinlich, dass gegenüber einer Randomisierung eine Reduktion der Aussagekraft der Studie entsteht.

Darüber hinaus kam es im Verlauf der Projektdurchführung zu Änderungen am ursprünglichen Projektplan, was vor allem durch verzögerte Datenerhebungen und –auswertungen bedingt war. Ursachen hierfür waren u.a. fehlende zeitliche Ressourcen des Studienpersonals, pandemiebedingte Ausfälle, technische Probleme bei der Datenübermittlung sowie ein datenschutzbedingter Exportstopp. Zudem wurde die ursprünglich geplante

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Prozessevaluation methodisch angepasst: Anstelle von Fokusgruppen wurden umfangreichere Einzelinterviews durchgeführt, was zu einem höheren Aufwand und einer Verschiebung im Zeitplan führte. Auch die Covid-19-Pandemie wirkte sich auf Schulungen, Fallrekrutierung und Studienabläufe aus. Die Auswertung der AOK-Daten verzögerte sich durch IT-Umstellungen und Schwierigkeiten bei der Standortzuordnung bei Standorten mit Klinikverbünden. Änderungen am ursprünglichen Plan wurden eng mit dem Projektträger abgestimmt und eine kostenneutrale Laufzeitverlängerung bis zum 30.06.2024 beantragt und bewilligt. So konnte die Zielerreichung des Projekts mit belastbaren und qualitativ hochwertigen Ergebnissen sichergestellt werden.

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen

Im Rahmen des ID ROLL OUT-Projekts erfolgte eine umfassende Prozessevaluation, die gezielt die Erfahrungen und Barrieren bei der Implementierung der neuen Versorgungsform analysierte. Detaillierte Darstellungen zu Methodik, Ergebnissen und der weiterführenden Einordnung finden sich in den nachfolgenden Abschnitten (3.5, 4.4 und 5.4).

2.5 Rechtsgrundlage

Die Durchführung der neuen Versorgungsform während der Förderphase basierte auf Kooperationsverträgen zwischen der Konsortialführung und den beteiligten Krankenhäusern. Ein Vertrag gemäß § 140a SGB V konnte aufgrund der spezifischen Gestaltung der Intervention nicht abgeschlossen werden. Dies liegt darin begründet, dass die Maßnahmen vorrangig auf der Ebene der ärztlichen Tätigkeit und nicht auf der individuellen Patient*innenversorgung ansetzten.

Zu den zentralen Elementen der Intervention gehörten Fort- und Weiterbildungen, Schulungen sowie konsiliarische Tätigkeiten. Da es sich bei diesen Maßnahmen um systemische Ansätze zur Verbesserung der Versorgungssituation handelt, die nicht als Einzelleistungen spezifischen Patient*innen zugeordnet werden können, war der Abschluss eines Selektivvertrages nicht zielführend. Ein solcher Vertrag wäre nur dann sinnvoll gewesen, wenn die erbrachten Leistungen einer klar definierten Patient*innengruppe hätten zugeordnet werden können, beispielsweise durch ein Einschreibesystem.

Ferner war im Rahmen der systematischen Aktivitäten im Bereich des ABS keine Differenzierung der Patient*innengruppen nach ihrer Krankenkassenzugehörigkeit möglich, da die stationäre Behandlung der Patient*innen gemäß § 39 SGB V erfolgt. Trotz dieser strukturellen Einschränkungen bleibt die neue Versorgungsform auf andere Kontexte übertragbar, da sie auf allgemein anwendbaren Prinzipien zur Verbesserung der Versorgungsqualität beruht.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

3 Methodik

3.1 Darstellung des Studiendesigns

Das ID ROLL OUT-Projekt umfasste eine dreijährige multizentrische, prospektive, zweiarmige Interventionsstudie mit einer Prä-Post-Analyse, die in zehn nicht-universitären Krankenhäusern in Baden-Württemberg durchgeführt wurde. Die teilnehmenden Krankenhäuser repräsentieren zusammen ca. 10 % aller Krankenhausbetten im Bundesland Baden-Württemberg. Durch ihre unterschiedliche Größe, Bettenzahl, Trägerschaft sowie der Verteilung über verschiedene Regionen des Bundeslands können die teilnehmenden Krankenhäuser als ausreichend repräsentativ für nicht-universitäre Krankenhäuser in Deutschland angesehen werden. Die Bettenkapazitäten der Krankenhäuser reichten von 260 bis 1075 (Mittelwert über alle Krankenhäuser: 499 Betten) mit vergleichbaren Bettenzahlen in den beiden Studienarmen (siehe Tabelle S1, Anlage 32). Das optimale Studiendesign für die Fragestellung würde drei Gruppen umfassen:

- eine Kontrollgruppe
- zwei Interventionsgruppen (ABS+IB und ABS+IKS)
- jeweils mit randomisierter Zuweisung vieler Krankenhäuser

Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten zur Randomisierung und personeller Rahmenbedingungen in den Krankenhäusern wurde jedoch ein alternativer Ansatz gewählt:

- **Design:** Die Kliniken wurden nicht randomisiert, sondern anhand vergleichbarer Merkmale (z. B. Bettenzahl, Fachabteilungen) den Interventionsgruppen zugeordnet.
- **Kontrollgruppe:** Die Kontrollgruppe basiert auf Patient*innendaten der Baseline-Phase vor der Intervention.
- **Vergleichbarkeit der Gruppen:** Wesentliche Einflussfaktoren (z. B. Bettenzahl, spezifische Fachabteilungen mit erhöhtem Beratungsbedarf) wurden gleichmäßig auf die beiden Studienarme verteilt. Beispielsweise gibt es in beiden Gruppen je zwei Abteilungen für Neurochirurgie und vier für Orthopädie/Unfallchirurgie.

Einer 3-monatigen Vorbereitungs- (Januar – März 2021) - und 9-monatigen Baseline-Phase (April – Dezember 2021) folgte ab dem zweiten Quartal (Q2) 2022 eine 12-monatige zweiarmige Interventions-Phase (Januar – Dezember 2022), in der die ersten drei Monate (Januar – März 2022) als Wash-in-Phase dienten:

- **Studienarm 1 (ABS+IB)**
- **Studienarm 2 (ABS+IKS)**

Auf die Studienarme wird detailliert im Abschnitt 2.2.1 (Beschreibung der neuen Versorgungsform) eingegangen. Der Studienablauf und das Studiendesign sind grafisch im Folgenden in Abbildung 1 dargestellt:

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

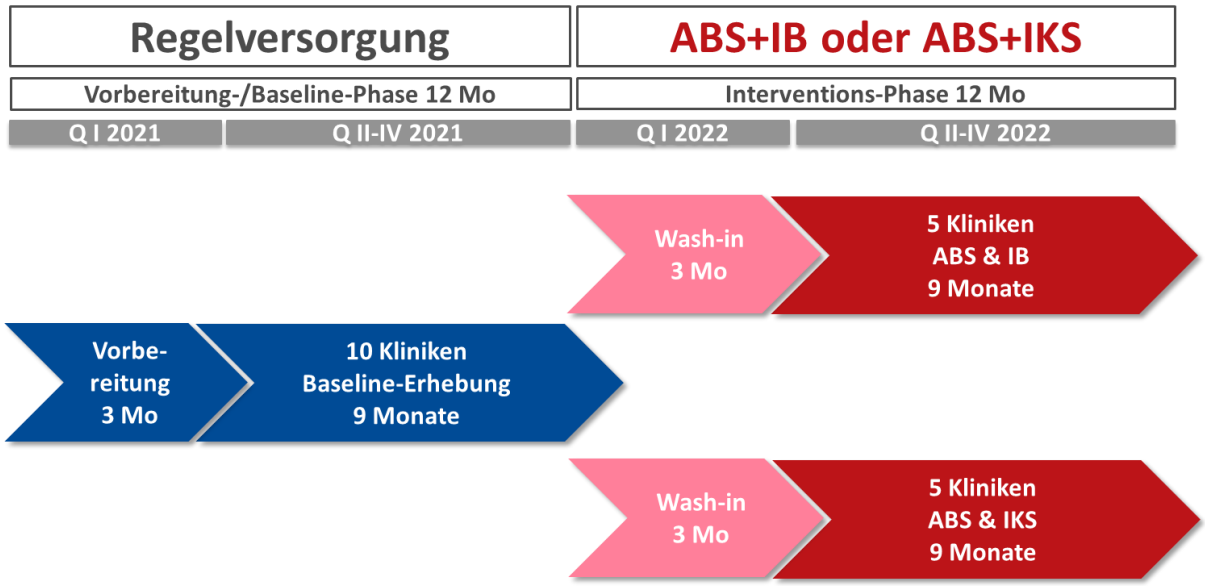


Abbildung 1: ID ROLL OUT Studiendesign und -ablauf

3.2 Primäre Endpunkte

Die primären Endpunkte wurden im Kontext der beiden Indikatorerkrankungen CAP und SAB erhoben. Im Folgenden wird die Operationalisierung, Entwicklung und Erfassung der für die Indikatorerkrankungen verwendeten Scores beschrieben und deren Analyse dargelegt.

Um die Versorgungsqualität für die beiden Indikatorerkrankungen zu objektivieren, wurden der CAP- und SAB-Score entwickelt.

3.2.1 Entwicklung des CAP-Scores

Als zentrale Grundlage für die Erstellung des CAP-Scores diente die deutsche S3-Leitlinie für ambulant erworbene Pneumonien (1). Weiterhin wurde für die Erstellung des CAP-Scores die gemeinsame CAP-Leitlinie der amerikanischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (ATS) und der amerikanischen Gesellschaft für Infektiologie (IDSA) sowie die evidenzbasierten Empfehlungen des britischen *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) zur CAP gesichtet (2,3).

Als Bewertungspunkte flossen folgende Aspekte in den CAP-Score ein:

- **Adäquate Diagnostik** (0,5 Punkte)
- **Adäquate Substanzauswahl** (jeweils auf den CAP-Schweregrad (leicht, mittelgradig, schwer) bezogen, 1 Punkt)
- **Adäquate Therapiedauer** (1 Punkt)
- **Adäquate Indikationsprüfung zu Impfungen** (Influenza & Pneumokokken) (je 0,5 Punkte)

Als Maximalpunktzahl konnten 3,5 Punkte beim CAP-Score erzielt werden. Die adäquate Diagnostik wurde hierbei mit 0,5 Punkten berücksichtigt. Für eine leitliniengerechte

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Substanzwahl und Therapiedauer wurde jeweils 1 Punkt vergeben und eine Impfempfehlung für Influenza und/oder Pneumokokken wurde mit je 0,5 Punkten bewertet. Der CAP-Score ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt, eine ausführliche Darstellung des Algorithmus des CAP-Scores ist in Anlage 33 aufgeführt.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

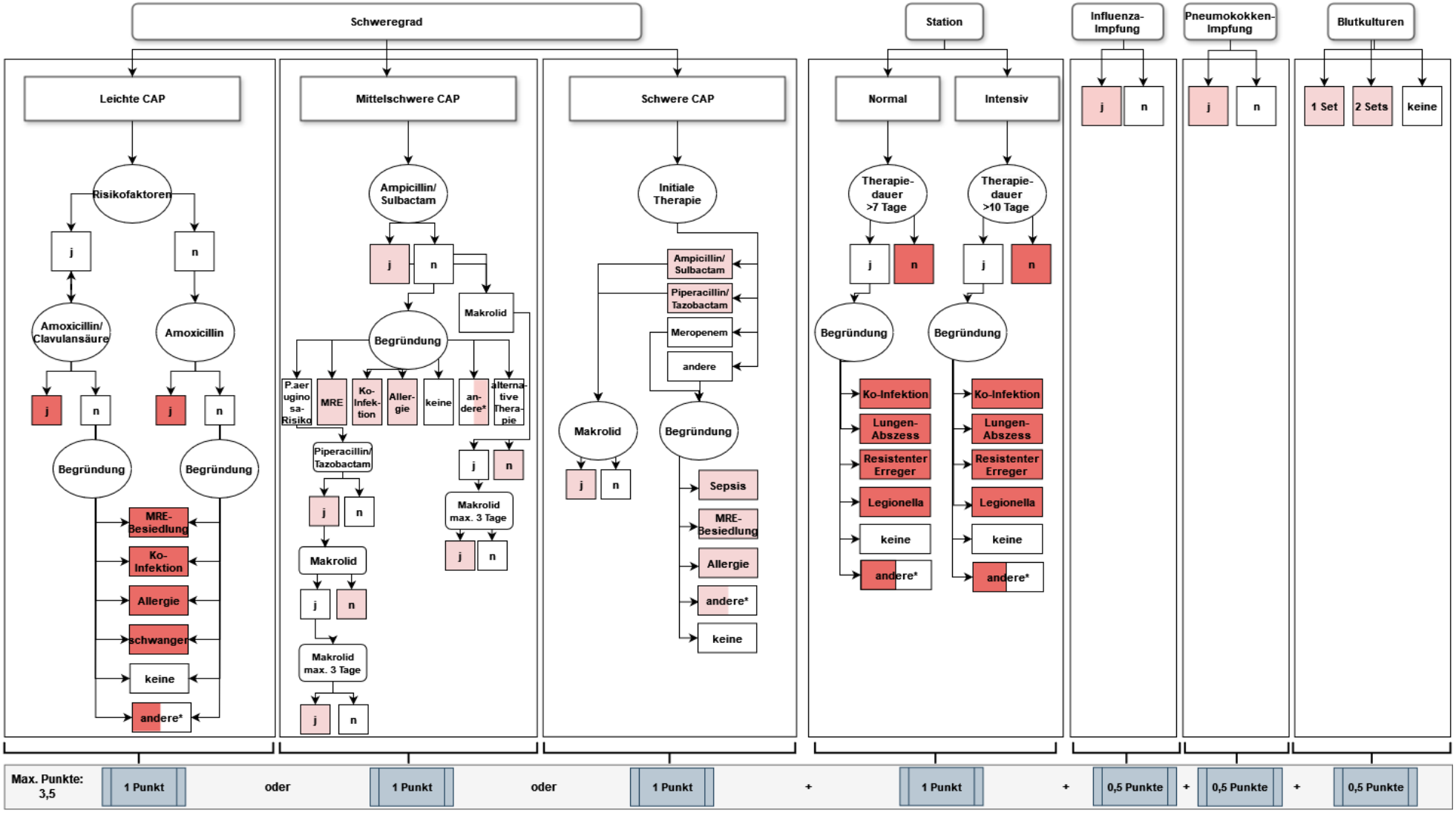


Abbildung 2: ID ROLL OUT CAP-Score

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

3.2.2 Entwicklung des SAB-Scores

Die Erstellung des SAB-Scores erfolgte anhand von etablierten und validierten Qualitätsindikatoren und Maßnahmenbündeln sowie internationalen Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der SAB (21–24). In einer Vielzahl von Studien konnte die Bedeutung dieser Maßnahmen für verbesserte Behandlungsergebnisse und ein höheres Überleben gezeigt werden (25,26).

Als Bewertungspunkte flossen folgende Aspekte in den SAB-Score ein:

- **Adäquate Diagnostik:**
  - **Echokardiographie** (max. 1 Punkt)
  - **Erweiterte Bildgebung** (0,5 Punkte)
  - **Folge-Blutkulturen** (max. 1 Punkt)
- **Adäquate Therapie:**
  - **Fokussanierung,** wenn möglich (0,5 Punkte)
  - **Substanzwahl** (0,5 Punkte)
  - **Dosierung** (0,5 Punkte)
  - **Therapiedauer** (1 Punkt)

Als Maximalpunktzahl konnten beim SAB-Score 5 Punkte erzielt werden. Die adäquate Diagnostik (Echokardiographie, Follow-Up-Blutkulturen, Fokussuche) wurde mit 2,5 Punkten berücksichtigt. Für die Therapie (Fokussanierung, *S. aureus*-optimierte Substanzwahl, adäquate Dosierung und Therapiedauer) wurden max. 2,5 Punkte vergeben. Der SAB-Score ist schematisch in Abbildung 3 dargestellt und eine ausführliche Darstellung des Algorithmus des SAB-Scores erfolgt in Anlage 34 (Anhang).

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

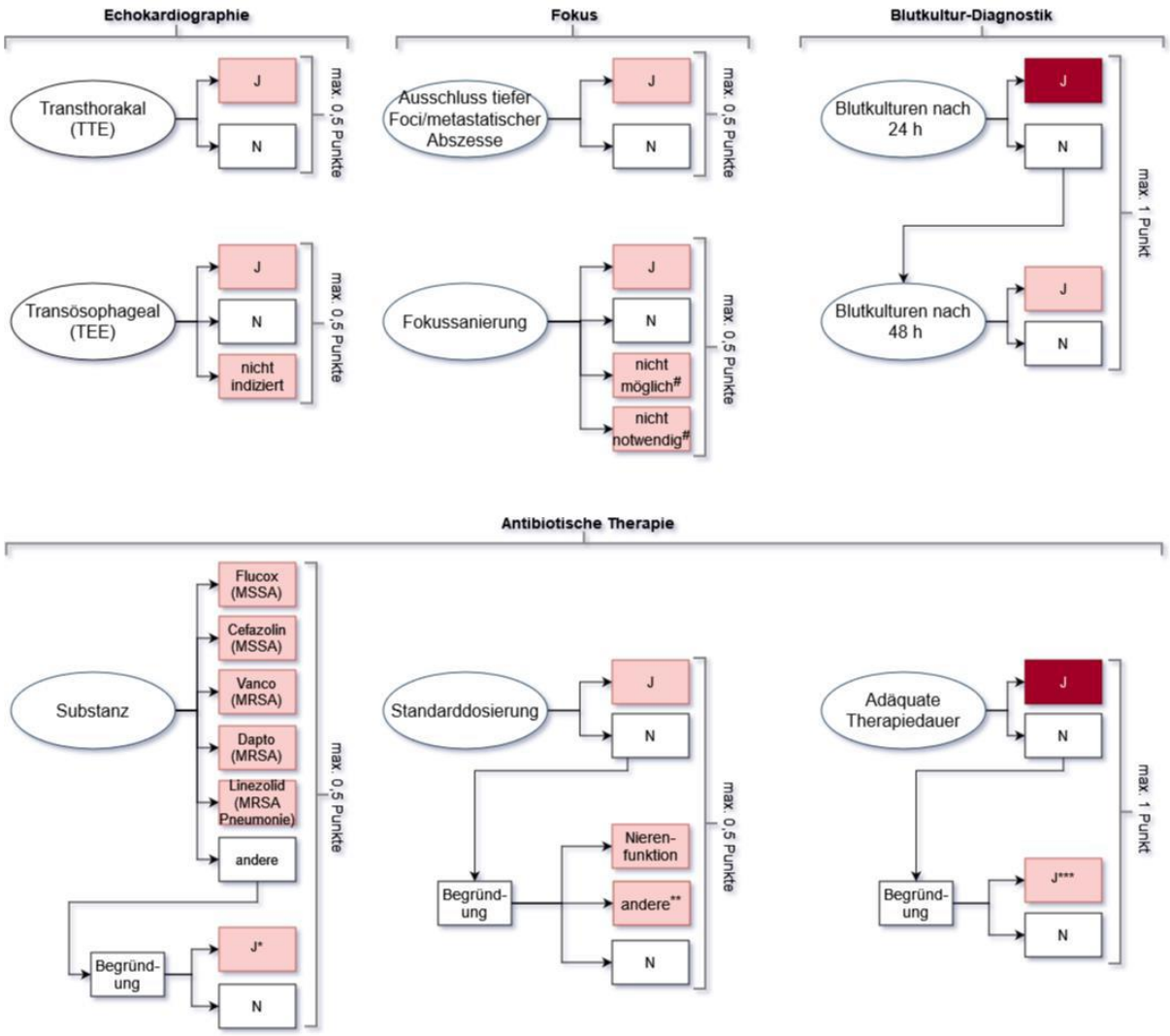


Abbildung 3: ID ROLL OUT SAB-Score

#Fokussanierung nicht möglich, z. B. aufgrund von Inoperabilität

##Fokussanierung nicht erforderlich, z. B. aufgrund eines oberflächlichen Fokus

*andere Substanz aufgrund von Sepsis, Ko-Infektion, Allergie oder aus einem anderen Grund (individuelle Beurteilung)

**andere Abweichung von Standarddosierung (individuelle Beurteilung)

***Abweichung von optimaler Behandlungsdauer z.B. aufgrund von Nebenwirkungen, Medikamenten-Interaktionen, Resistenzentwicklungen unter Therapie, Entlassung gegen ärztlichen Rat, Versterben, palliative Behandlungsintention oder aus einem anderen Grund (individuelle Beurteilung)

Die Ergebnisse beider Scores wurden als Prozentpunkte (0-100%) des je Fall maximal erreichbaren Scores dargestellt. Die Freitextantworten wurden von drei Expert*innen des Studienteams (zwei Infektiolog*innen, eine Apothekerin) analysiert und einzeln bewertet. Detaillierte Ausführungen zu den Freitextantworten sind in Abschnitt 3.2.4 zu finden.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

3.2.3 Stichprobe, Ein-/Ausschlusskriterien und Fallzahlplanung

Für die Erfassung der primären Endpunkte (Versorgungsqualität bei Patient*innen mit CAP bzw. SAB) wurden stationäre Patient*innen ab 18 Jahren, die im Studienzeitraum mit CAP- oder SAB-Diagnose behandelt wurden, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patient*innen der Kinderklinik und Psychiatrie. Eine ausführliche Darstellung aller Ausschlusskriterien ist in Tabelle Tab.S2 in Anlage 35 zu finden.

Die ursprüngliche Erwartung an die erreichbaren Fallzahlen (vgl. Evaluationskonzept) bestand darin, dass wir einen Dropout von 50% haben und die Analysestichproben in beiden Studienarmen bzw. Interventionsgruppen die Größe N_{SAB}=55 bzw. N_{Pneu}=167 erreichen.

Die zu Projektbeginn vorgenommene Fallzahlplanung referierte auf die Hypothese, dass der primäre, patientenbezogene Endpunkt SAB-Score bzw. CAP-Score, bezogen auf die Gruppe der Patient*innen mit den Indikatorerkrankungen, in der Interventions-Phase positiver als in der Baseline-Phase ausfällt. Unter Rückgriff auf Vorerfahrungen mit vergleichbaren Interventionen gingen wir davon aus, dass die Effekte im Studienarm 2 (ABS+IKS) im Bereich nahezu mittelhoher Effekte (f^2=0,12) und im Studienarm 1 (ABS+IB) im Bereich geringer bis mittelhoher Effekte (f^2=0,08) liegen. Wir legten entsprechend den üblichen Konventionen, eine Power von 0,80 und ein Alpha-Niveau von 5% zugrunde. Die unter diesen Annahmen für den Nachweis eines Unterschieds erforderlichen Fallzahlen wurden mit der Software „G*Power“ berechnet.

Aufgrund der Clusterung nach Krankenhäusern ist die Berechnung des Design-Effekts erforderlich. Für die Intra-Cluster-Korrelation wurde ein Wert von 0,01 angenommen; als Anzahl der Fälle pro Krankenhaus wurden (hier zunächst am Fall der Pneumonien) N=66 (in der Interventions- und Kontrollgruppe zusammen) zugrunde gelegt. Der Design-Effekt beträgt somit: DE=1+0.01×(66-1)=1.65.

In **Studienarm 1 (ABS+IB)** wurde ein geringer bis mittelhoher Effekt angenommen. Die Fallzahlberechnung führte hier bzgl. **ambulant erworbenen Pneumonien** zu dem Ergebnis, dass für den statistisch signifikanten Nachweis eines Unterschieds zwischen Interventions- und Baseline-Phase N=101 Fälle nötig wären. Unter Berücksichtigung des Design-Effekts werden also 101 * 1.65 = 167 Fälle mit vollständigen Daten erforderlich sein. Die vermutlich verfügbare Stichprobe erwies sich also als hinreichend.

Die Fallzahlberechnung führt bzgl. **ambulant erworbener Pneumonien und Studienarm 2 (ABS+IKS)** zu dem Ergebnis, dass für den statistisch signifikanten Nachweis eines Unterschieds zwischen Interventions- und Baseline-Phase N=68 Fälle nötig wären. Unter Berücksichtigung des Design-Effekts werden also 68 * 1.65 = 113 Fälle mit vollständigen Daten erforderlich sein. Die vermutlich verfügbare Stichprobe erwies sich also auch hier als hinreichend.

Bezüglich ***S. aureus*-Bakteriämien** war zu erwarten, dass uns weniger Fälle zur Verfügung stehen, die Häuser liefern hier aber auch weniger Fälle pro Cluster, so dass eine angepasste Fallzahlberechnung mit einem anderen Design-Faktor erforderlich ist: Das Ergebnis ist, dass unter Berücksichtigung des Design-Effekts in Interventions-Phase 2 68 * 1.21 = 83 Fälle nötig sind, in **Studienarm 1 (ABS+IB)** 101 * 1.21 = 123 Fälle. Bzgl. **Studienarm 2 (ABS+IKS)** ist die Fallzahl hinreichend, da vermutlich 110 Fälle zur Verfügung stehen.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Um fehlende Werte zu minimieren und unter 5 % zu halten, wurde eine Nachbearbeitungszeit für das Studienpersonal eingeplant. Die Gruppenzuordnung (ABS+IB vs. ABS+IKS) erfolgte nach den wichtigsten Krankenhausmerkmalen (Bettenanzahl, Fachabteilungen) geschichtet. Die Berechnungen der Fallzahlplanung erfolgten mit G*Power Version 3.1. Ein Flussdiagramm zur Übersicht über die Fallzahlplanung ist in Abb.S1 (Anlage 36) zu finden.

3.2.4 Datenerhebungen

Die Ärzt*innen und Apotheker*innen der zehn beteiligten Krankenhäuser erfassten nach Entlassung der Patient*innen aus der stationären Versorgung patient*innenbezogene klinische Informationen, die zur anschließenden Berechnung der Scores der primären Endpunkte verwendet wurden. Die Dateneingabe erfolgte in die Online-Datenbank REDCap unter Nutzung eines detaillierten Studienmanuals und standardisierter Variablen. Die Originaldokumente hierzu sind im Anhang des Evaluationsberichts hinterlegt. Die Daten wurden pseudonymisiert an das evaluierende Institut übermittelt. Die Vergabe der Punkte zur Berechnung des CAP- und SAB-Scores erfolgte durch das evaluierende Institut anhand der klinischen Parameter entsprechend den unter 3.2.1 bzw. 3.3.2 dargestellten Algorithmen. Bei einzelnen Variablen waren Freitexteingaben vorgesehen, etwa zur Begründung individueller Therapieentscheidungen. Diese Freitextangaben wurden durch ein Expertenteam bestehend aus einem klinisch tätigen Infektiologen und einer Krankenhausapothekerin des Studienteams geprüft und bewertet. Nur wenn eine plausible medizinische Begründung vorlag, die eine Abweichung vom Algorithmus rechtfertigte, wurden entsprechende Punkte vergeben. Bei nicht-übereinstimmender Einschätzung der Evaluierenden bzgl. der Freitextantworten wurde ein dritter unabhängiger Evaluierender (klinisch tätiger Infektiologe) hinzugezogen. Die Datenerhebung der Baseline-Phase erfolgte in den Quartalen 2, 3 und 4 des Jahres 2021 (April-Dezember) und für die Interventions-Phase in den Quartale 2, 3 und 4 des Jahres 2022 (April-Dezember).

3.2.5 Retrospektive Datenerhebungen SAB-Score

Vier Krankenhäuser hatten bereits vor Studienbeginn, während der relativ langen Antragsphase der Studie, spezifische infektiologische Maßnahmen wie SOPs, lokale Leitlinien, Fortbildungen und/oder verpflichtende Konsile bei SAB-Patient*innen eingeführt. Diese aus medizinischer Sicht nachvollziehbaren Entwicklungen waren aber für das Studiendesign besonders herausfordernd. In diesen teilnehmenden Krankenhäusern stieg die Versorgungsqualität von Patient*innen mit *S. aureus*-Bakteriämie dadurch bereits vor Beginn der Interventions-Phase der Studie an. Somit können die an diesen vier Krankenhäusern im Jahr 2021 erfassten SAB-Daten nur mit Einschränkung als „Baseline-Daten“ betrachtet werden. Um ein realistischeres Ausgangsniveau der Versorgungsqualität bei SAB bei den betroffenen Krankenhäusern zu ermitteln, wurden ergänzend retrospektiv Daten aus Zeiträumen vor der Einführung dieser Maßnahmen (zwischen 2017–2020, je nach Krankenhaus) erhoben.

3.2.6 Datenauswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit der Statistiksoftware R Version 4.2. Nach einer Plausibilitätsprüfung wurden nur vollständige Fälle (0 % fehlende Werte) einbezogen. Es

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

wurden deskriptive Statistiken für die Daten und Intraklassen-Korrelationen für Krankenhäuser analysiert.

Als standardisierte Effektgröße für Unterschiede zwischen den Studienarmen und -phasen wurde Hedges' g mit einem 95-prozentigen Konfidenzintervall angegeben, das mit dem Paket effect size und der Common Language Effect Size berechnet wurde (27). Die Stichprobenrekrutierung führte zu geclusterten Daten mit Teilnehmenden, die innerhalb der Studienphasen und in den Krankenhäusern geclustert waren. Lineare gemischte Modelle berücksichtigten diese geclusterten Daten.

Um die Hypothese 1 zu testen, wurde ein zweistufiges lineares gemischtes Effektmodell mit Krankenhäusern als Gruppenebene und Patient*innen als Ebene 1 verwendet. Als zentrale Prädiktoren wurden die Studienphase (Messzeitpunkt) als ein kategorialer Prädiktor auf Ebene 1 sowie der Studienarm als kategorialer Prädiktor auf Ebene 2 aufgenommen. Für die zu testende Hypothese 2 wurde eine Interaktion zwischen den Prädiktoren Studienphase und Studienarm in das Model aufgenommen. Alle metrischen Prädiktoren wurden auf den Gesamtmittelwert (Ebene 2) oder den Gruppenmittelwert (Ebene 1) zentriert. Das lineare gemischte Modell wurde mit dem R-Paket lme4 (28) berechnet, wobei die Sattertwaite-Methode der Freiheitsgrade im Paket lmerTest implementiert wurde (29).

Zusätzlich wurden zahlreiche Kovariaten in die Analysen einbezogen:

- Bettenanzahl der Krankenhäuser
- Clinical Complexity Level (CCL) der Krankenhäuser
- der Case Mix Index (CMI) der Krankenhäuser
- ABS-GER-Score (siehe Abschnitt 3.4.1)
- Alter der Patient*innen
- Geschlecht der Patient*innen

Ein gemischtes lineares Modell wurde verwendet, um Unterschiede zwischen Baseline- und Interventionsphase zu testen. Dieses Modell berücksichtigt die Messwiederholung der Krankenhäuser und schließt die genannten Kontrollvariablen ein. Aus dem Modell können Marginal Means extrahiert werden, die unabhängig von den Kontrollvariablen interpretierbar sind. Als Effektgröße wird Hedge’s g mit dem Paket effect size berechnet, um die Wirkung der Intervention sowie die Differenz zwischen den Werten vor und nach der Durchführung der Intervention zu analysieren. Die Interpretation der Effektgröße erfolgte anhand der folgenden Kategorien: g≥0.20g \geq 0.20g≥0.20 zeigt schwache Unterschiede, g≥0.50g \geq 0.50g≥0.50 mittlere Unterschiede und ab g≥0.80g \geq 0.80g≥0.80 große Unterschiede. Die explorative Analyse basierte auf den retrospektiven Daten (vgl. Abschnitt 3.2.5).

Quartalsweise Analysen erfassten zeitliche Entwicklungen des CAP- und SAB-Scores. Eine nach Schweregrad gewichtete Erhebung berücksichtigte Unterschiede in der Krankheitsschwere. Hierzu wurde auch der CRB-65-Score - ein gängiger Score zur Abschätzung des Pneumonie-Schweregrads – herangezogen (65).

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

3.3 Sekundäre Endpunkte

Im Rahmen der Studie wurden zusätzlich zu den primären Endpunkten CAP- und SAB-Score auch sekundäre Endpunkte erhoben. Diese dienen dazu, die Intervention im Hinblick auf weitere Zielgrößen zu evaluieren. In den folgenden Abschnitten wird das Vorgehen bzgl. der patientenbezogenen (CAP/SAB-Fälle) sekundären Endpunkte (Kapitel 3.3.1) sowie der krankenhausbezogenen sekundären Endpunkte (ab Kapitel 3.3.2) erläutert und dargestellt.

3.3.1 Patientenbezogene (CAP/SAB-Fälle) sekundäre Endpunkte

Die patientenbezogenen sekundären Endpunkte wurden ebenfalls im Kontext der beiden Indikatorerkrankungen CAP und SAB erhoben. Es handelt sich hierbei um dieselben Fälle, wie bei der Erfassung der CAP- und SAB-Scores. Tabelle 4 weist die erhobenen Variablen aus:

Tabelle 4: Patientenbezogene sekundäre Endpunkte: Variablen und Maßeinheiten

Patientenbezogene sekundäre Endpunkte (CAP- und SAB-Fälle) Outcome-Parameter der CAP- und SAB-Fälle	
Krankenhaus-Sterblichkeit	[%] verstorben
Krankenhaus-Verweildauer	Anzahl in Tagen
Wiederaufnahmen innerhalb von 30 Tagen	[%] wiederaufgenommen
C. difficile-Inzidenz	[%] mit *C. difficile*-assoziierter Erkrankung

Die Daten wurden, wie auch die primären Endpunkte, von den Studienteilnehmer*innen vor Ort in der gleichen einheitlichen, fallbezogenen Datenbank (REDCap) erfasst und pseudonymisiert an das evaluierende Institut des Universitätsklinikums Freiburg gesandt (vgl. Abschnitt 3.2.4).

3.3.2 Krankenhausbezogene sekundäre Endpunkte

Für die krankenhausbezogenen sekundären Endpunkte wurden Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung AOK analysiert, die Verordnungsqualität und -Prävalenz der Antiinfektiva zu drei Stichtagen je Studienphase mittels Punktprävalenzanalyse bestimmt, die Antibiotikaverbrauchsdichte des gesamten Studienzeitraums erfasst, sowie eine Gesamtkosten-Kalkulation der Studie durchgeführt. Die methodische Vorgehensweise wird in den kommenden Kapiteln näher beschrieben. In Tabelle 5 sind die krankenhausbezogenen Endpunkte nochmals zusammengefasst mit der zugrundeliegenden Maßeinheit.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 5: Daten-Übersicht krankenhausbezogene sekundäre Endpunkte

Kategorie	Parameter	Datenquellen	Messzeitpunkte	Erhebende	Fallzahlen/Therapiezahlen
3.3.2.1 Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung AOK	Krankenhaus-Sterblichkeit [%] Krankenhaus-Verweildauer [d] Wiederaufnahme innerhalb 30 Tagen [%] C. difficile Inzidenz [%]	Alle stationären AOK-versicherten Patient*innen (> 18 Jahre) mit Infektionsdiagnose von 9 Krankenhäusern** **Keine Daten aus einem Krankenhaus aufgrund lokaler Datenschutzbedenken	Quartalsweise 2,3,4 2021 (Baseline-Phase) und Quartalsweise 2,3,4 2022 (Interventions-Phase)	AOK-Baden-Württemberg	Baseline-Phase: 10.775 Patient*innen Interventions-Phase: 10.047 Patient*innen
3.3.2.1 Antiinfektiva-Verordnungsqualität und -prävalenz	Antiinfektiva Verordnungsprävalenz [%] Antiinfektiva Verordnungsqualität (14 Qualitätsindikatoren) Antiinfektiva Verordnungsstruktur (Penicilline/Cephalosporine und Aware/Watch-Antibiotika)	Ausführliche Punktprävalenzanalyse: Eingeschlossen wurden alle stationären Patient*innen (>18 Jahre) mit antiinfektiver Therapie zu definierten Zeitpunkten (ausgeschlossen Pädiatrie, Psychiatrie, Reha- und Tagesstationen)	An je einem Tag in den Quartalen 2,3,4 2021 (3 Tage der Baseline-Phase) sowie an je einem Tag in den Quartalen 2,3,4 2022 (3 Tage der Interventions-Phase)	Studienteilnehmer*innen (Ärzt*innen und Apotheker*innen)	Baseline-Phase: 2.861 Patient*innen und 3.500 Therapien Interventions-Phase: 2.852 Patient*innen 3.454 Therapien

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

3.3.2.3 Antiinfektiva-Verbrauchsdichte- und -struktur	Antiinfektiva Verbrauchsdichte [RDD/100 Pflegetage] Antiinfektiva Verbrauchsstruktur (Anteil oral Verhältnis Penicilline/Cephalosporine Anteil Carbapeneme/Betalaktame Anteil Fluorchinolone/Gesamt-Antibiotika Anteil Aware/Watch/Reserve)	Antiinfektivaverbrauch berechnet aus Apothekenabgabedaten; bezogen auf Belegungsdaten des Krankenhauses Für alle Normal- und Intensivstationen, sowie OP-Säle, ausgeschlossen wurden Pädiatrie, Psychiatrie, Reha- und Tagesstationen	Quartalsweise 2,3,4 2021 (Baseline-Phase) und Quartalsweise 2,3,4 2022 (Interventions-Phase)	Im Rahmen der regulären Antiinfektiva-Surveillance (ADKA-if-DGI)	Baseline-Phase: 357.980 recommended daily doses 803.894 Pflegetage Interventions-Phase: 364.236 recommended daily doses 801.027 Pflegetage
3.3.2.4 Gesamtkosten	Summe Antiinfektiva Kosten [€]	Antiinfektivaverbrauch verrechnet mit Apothekenabgabedaten; auf Basis der zum 01.01.2022 gültigen mg-Preise der ABDATA: ABDA-Datenbank	Quartalsweise 2,3,4 2021 (Baseline-Phase) und Quartalsweise 2,3,4 2022 (Interventions-Phase)	Im Rahmen der regulären Antiinfektiva-Surveillance (ADKA-if-DGI)	Baseline-Phase: 357.980 recommended daily doses Interventions-Phase: 364.236 recommended daily doses
	Summe Diagnostik Kosten [€]	Mikrobiologiedaten der Krankenhäuser für Blutkulturen, respiratorisches und invasiv gewonnenes Material; Verrechnung mit einer	Einmalig für gesamte Baseline- und Interventions-Phase	Lokale Mikrobiologie Abfrage durch Studienteilnehmer*innen (Ärzt*innen und Apotheker*innen)	Baseline-Phase: -Blutkulturflaschen: 82.492 -Respiratorisches Material: 6.630 -Invasiv gewonnenes Material: 14.187

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

		Kostenpauschale aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung			Interventions-Phase: -Blutkulturflaschen: 93.540 -Respiratorisches Material: 6.864 -Invasiv gewonnenes Material: 15.361
	Summe der zusätzlichen Personalkosten für die Interventions-Phase	Drittmittelabteilung Universitätsklinikum Freiburg	Einmalig für Interventions-Phase	Drittmittelabteilung Universitätsklinikum Freiburg	
	Kosten bzw. Einsparungen durch Unterschiede in der Krankenhaus-Verweildauer	Alle stationären Patient*innen (> 18 Jahre) mit Infektionsdiagnose der 10 Krankenhäuser*	Quartalsweise 2,3,4 2021 (Baseline-Phase) und Quartalsweise 2,3,4 2022 (Interventions-Phase)	Krankenhaus-Controlling	Baseline-Phase: 26.245 Patient*innen Interventions-Phase: 24.859 Patient*innen

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

3.3.2.1 Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung („AOK-Daten“)

Für die krankenhausbezogenen, sekundären Endpunkte, wurden Daten der gesetzlichen Krankenversicherung AOK herangezogen. Da in Baden-Württemberg etwa 40 % aller gesetzlich versicherten Personen bei der AOK-versichert sind, können diese Daten als ausreichend repräsentativ für das gesamte Patient*innenkollektiv der Studie angesehen werden. Der Einschlusszeitraum war der 01.04.2021-31.12.2021 bzw. 01.04.2022-31.12.2022. Es wurden nur Patient*innen berücksichtigt, die bis zum 31.12. des jeweiligen Jahres entlassen wurden.

Ferner wurden nur Erwachsene eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mindestens 18 Jahre alt waren. Alle im Einschlusszeitraum neu aufgenommenen AOK-Versicherten (erster Aufenthalt), die eine Infektionsdiagnose als Haupt- oder Nebendiagnose aufwiesen, wurden in die „Infektions-Subkohorte“ des Datensatzes aufgenommen (eine Mehrfacherfassung mit derselben Haupt- bzw. Nebendiagnose wurde ausgeschlossen). Die ausführlichen Spezifikationen der Abfrage sowie die ICD-Code-Liste Infektionssubkohorte sind im Evaluationsbericht hinterlegt. Zu einem Krankenhaus im Studienarm 1 (ABS+IB) konnten durch die AOK keine standortspezifischen Daten übermittelt werden, da dieses Krankenhaus Teil eines Klinikverbunds ist und aus lokalen Datenschutzgründen dieses Krankenhauses keine Fallnummernlisten an die AOK übermittelt werden konnten. Dieses Krankenhaus wurde daher von dieser Analyse ausgeschlossen.

Unterschiede zwischen den Fallzahlen wurden mittels eines Chi^2-Tests bestimmt. Dabei wurde jeweils die Anzahl der zutreffenden Ereignisse in der jeweiligen Gruppe bzw. des jeweiligen Messzeitpunktes durch die Gesamtfallzahl der jeweiligen Gruppe bzw. des jeweiligen Messzeitpunktes geteilt. Für die Krankenhaus-Verweildauer wurde hingegen ein t-Test für unabhängige Stichproben genutzt.

Es werden folgende Tests berechnet:

- Gesamtkohorte Baseline- vs. Interventions-Phase
- Studienarm 1 Baseline- vs. Interventions-Phase
- Studienarm 2 Baseline- vs. Interventions-Phase
- Vergleich Studienarm 1 (ABS+IB) vs. Studienarm 2 (ABS+IKS) Baseline- sowie Interventions-Phase

Da die beiden Studienarme Subgruppen der Gesamtkohorte sind, musste hierfür bei jedem Test eine Korrektur für multiples Testen angewendet werden. Als Korrekturmethode wurde die Bonferroni-Korrektur verwendet, bei der das Signifikanzniveau (5%) durch die Anzahl der Tests dividiert wird. Für jede Hypothese, welche Veränderungen zwischen Baseline- und Interventions-Phase (innerhalb eines Studienarmes oder Gesamt über die Zeit) formuliert, wurde eine Korrektur durchgeführt. Es fanden diesbezüglich insgesamt drei Tests statt, wodurch sich ein korrigiertes Signifikanzniveau von 0,05/3 = 0,01667 ergibt. Für jede Hypothese, welche Unterschiede zwischen beiden Studienarme zu einem festen Zeitpunkt (Baseline oder Intervention) formuliert, fanden insgesamt zwei Tests statt, daraus folgte als neue Grenze für Signifikanz 0,05/2 = 0,025.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

In Tabelle 5 sind die erfassten Parameter, zugehörigen Datenquellen und -erhebende, Messzeitpunkte und Fallzahlen nochmals zur besseren Übersicht dargestellt.

3.3.2.2 Antiinfektiva-Verordnungsqualität und -verordnungsprävalenz

Die Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz und die -Verordnungsstruktur stellen gängige Endpunkte von Studien zur Bewertung der Effektivität von ABS-Maßnahmen dar (6,30). Um nicht nur die Quantität der Antiinfektiva-Verordnungen zu berücksichtigen, sondern auch die Qualität der Verordnungen zu bewerten, haben sich Prozessqualitätsindikatoren (QI) als Messgrößen bewährt (6,31). Sowohl die Verordnungsprävalenz und -struktur, wie auch die Verordnungsqualität wurden im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie über Punktprävalenzanalysen (PPA) ermittelt.

Die erhobenen QIs zeichneten sich dadurch aus, dass sie in der Literatur gut validiert und/oder von der S3-Leitlinie: „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus empfohlen“ wurden (vgl. Tabelle 6). Die PPA wurde an jedem teilnehmenden Krankenhaus je drei Mal in der Baseline-Phase (Q2, 3, 4 2021) und drei Mal in der Interventionsphase (Q2, 3, 4 2022) durchgeführt. Die Datenerhebung im Rahmen der PPA erfolgte an jedem Studienstandort durch das lokale ABS-Team. Die Teams wurden vorab in der Methodik geschult. Ein Benutzerhandbuch wurde zur Verfügung gestellt und ein Testzeitraum für die Dateneingabe wurde angeboten. Die Daten wurden pseudonymisiert in eine Online-Datenbank (REDCap) eingeben. Alle Details zu den abgefragten Daten und das Benutzerhandbuch sind im Anhang des Evaluationsberichts hinterlegt. Eine Krankenhausapothekerin des Studienzentrums am Universitätsklinikum Freiburg führte eine Plausibilitätsprüfung der finalen PPA-Datensätze durch. Therapien, für die bestimmte QI nicht anwendbar waren oder für die Daten fehlten/unbekannt waren, wurden aus der jeweiligen Analyse ausgeschlossen. Die in den drei je Studienphase wiederholten PPA erhobenen Daten wurden in aggregierter Form ausgewertet.

In Tabelle 5 sind die erfassten Parameter, zugehörigen Datenquellen und -erhebende, Messzeitpunkte und Fallzahlen nochmals zur besseren Übersicht dargestellt.

3.3.2.2.1 Antiinfektiva-Verordnungsqualität

Anhand der erhobenen PPA-Daten wurde die Erfüllung [%] von 14 Prozessqualitätsindikatoren (QI) gemessen (siehe Tabelle 6). Der Erfüllungsgrad jedes QI wurde als prozentualer Anteil der Erfüllung eines Indikators dargestellt ([Häufigkeit erfüllt / Häufigkeit nicht erfüllt x 100]; ausgedrückt als Median des Erfüllungsgrades aller zehn Krankenhäuser]. Als Zielwert für jeden QI wurde eine Erfüllungsrate von 85% festgelegt (32–34).

Um einen zusätzlichen Überblick über die Qualität der Antiinfektiva-Verordnungen zu erhalten, wurden die QI in drei übergeordnete Kategorien unterteilt: Diagnostik, Therapie und Dokumentation. Die Performance einer Kategorie wurde für jede einzelne Therapie als prozentualer Anteil der Erfüllung aller anwendbaren QI der Kategorie berechnet [(N (Erfüllung aller anwendbaren QI der Kategorie)/N (anwendbare QI der Kategorie) x 100 %]. Anschließend wurden die einzelnen Erfüllungsgrade der Antiinfektiva-Therapien als Median der Erfüllungsgarde aller zehn Krankenhäuser pro Kategorie ausgedrückt.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 6: Prozessqualitätsindikatoren (QI) mit Literaturgrundlage

Kategorie Qualitätsindikator	Datenerfassung & Bewertung
Therapie	
Indikation gesichert (4,5)	je Wirkstoff bewertet am Erhebungstag
Infektion gesichert oder wahrscheinlich (4,6)	je Wirkstoff bewertet am Erhebungstag
Dosis korrekt (in Bezug auf Infektion) (7)	je Wirkstoff bewertet am Erhebungstag
Dosisanpassung an Nierenfunktion erfolgt (4,5,8,9)	je Wirkstoff bewertet am Erhebungstag
Wirksame Substanz (4,5,8–10)	je Patient*in bewertet am Erhebungstag
Keine weitere Deeskalation möglich (9,4,5,8,10)	je Patient*in bewertet am Erhebungstag
Adäquate Therapiedauer (bis Zeitpunkt Erhebung (4,5,7,9,11)	je Patient*in bewertet am Erhebungstag
Perioperative Antibiotikaprophylaxe max. 24 h (4,6,7)	je Wirkstoff retrospektive Bewertung
Keine Oralisierung möglich (bei parenteraler Therapie mit Substanz mit hoher oraler Bioverfügbarkeit) (4,5,8–10,12)	je Wirkstoff bewertet am Erhebungstag
Diagnostik	
Adäquate Blutkulturdiagnostik vor Therapiebeginn (4,5,8,10,12)	je Wirkstoff bewertet am Erhebungstag
Adäquate mikrobiologische Diagnostik (5–7,9,10,12)	je Wirkstoff bewertet am Erhebungstag
Dokumentation innerhalb 72 h	
Dokumentation geplante Therapiedauer (7,8,10)	je Wirkstoff retrospektive Bewertung
Dokumentation Art der Infektion (7,8,10)	je Wirkstoff retrospektive Bewertung
Dokumentierte Reevaluation (7,13)	je Patient*in retrospektive Bewertung

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Die Validität der erfassten QI wurde vorab im Studiensetting bestimmt. Hierzu bewerteten alle Datenerfasser*innen (teilnehmendes Studienpersonal der zehn Krankenhäuser) die Erfüllung der genannten QI für fünf standardisierte Beispielfälle. Die Übereinstimmung der Angaben wurde ausgewertet (*inter-rater reliability,* IRR). Alle QI wiesen eine gute bis sehr gute IRR (42) auf (Kappa $\kappa > 0{,}6$) und konnten somit im Rahmen des ID ROLL OUT-Projekts verwendet werden (43).

Um Unterschiede im Anteil der erfüllten QI zwischen den Krankenhäusern festzustellen, wurde ein zweiseitiger Pearson χ^2-Test durchgeführt. Da insgesamt 18 Tests durchgeführt wurden, wurde die Bonferroni-Korrektur verwendet, um multiples Testen zu berücksichtigen. Für die Tests wurde nach der Korrektur ein p-Wert von $< 0{,}00278$ (0,05/18) als signifikant angesehen. Die Analyse der Daten wurde mit R Version 4.2.0 durchgeführt.

Um mögliche Trends in der Qualität der AB-Verschreibung zu identifizieren, wurde eine deskriptive Analyse der Unterschiede zwischen den Quartalen für jeden Qualitätsindikator mit Hilfe eines verallgemeinerten gemischten Modells (GLMM) durchgeführt. Die Zeitpunkte wurden innerhalb der medizinischen Zentren geschachtelt. Wir verwendeten einen Wald-χ^2-Test zur Prüfung auf Haupteffekte und führten paarweise Vergleiche mit Tukey-Korrektur für signifikante Haupteffekte durch. Die GLMM wurden mit dem R-Paket lme4 zusammen mit dem Paket car für den Wald-Test berechnet. Für paarweise Vergleiche wurde das R-Paket emmeans verwendet.

3.3.2.2.2 Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz

Die in den PPA ermittelte Prävalenz der Antiinfektivaverordnungen wurde auf Abteilungs- und Stationsebene zusammengefasst. Sie wurde an den Erhebungstagen für alle eingeschlossenen Patient*innen und Stationen berechnet als:

- Anzahl von Patient*innen mit Verordnung von Antiinfektiva/Anzahl aller Patient*innen x 100 [%]

3.3.2.2.3 Antiinfektiva-Verordnungsstruktur

Ergänzend wurde aus den in der PPA ermittelten Verordnungsdaten auch die Antiinfektiva-Verordnungsstruktur bestimmt. Dieser Ansatz ermöglicht eine indikationsbezogene Bewertung der Struktur des Antiinfektiva-Einsatzes, indem therapeutisch eingesetzte Mittel von prophylaktischen Anwendungen getrennt betrachtet werden können. Im Vergleich zu Apothekenabgabedaten bieten die PPA-Daten hier auch den Vorteil, ausschließlich tatsächlich applizierte Antiinfektiva zu analysieren. Allerdings beschränkt sich die Aussagekraft auf die erfassten PPA-Tage und erlaubt keinen Rückschluss auf den gesamten Zeitraum.

Um in diesem Rahmen die Verordnungsstruktur zu beschreiben, wurden zwei aus ABS-Sicht wichtige Kennzahlen herangezogen

- Das Verhältnis der Verordnungen von Penicillinen/Cephalosporinen
- Das Verhältnis der Verordnungen von Aware/Watch-Antibiotika

Penicilline gelten bei vielen Indikationen als Mittel der ersten Wahl und sollten Cephalosporinen vorgezogen werden. Sie weisen ein besseres Nutzen-Risiko-Profil im Hinblick auf antibiotika-assoziierte *Clostridioides difficile*-Infektionen auf (44), und ein übermäßiger Cephalosporineinsatz wurde mit der Zunahme von ESBL-Bildnern in Verbindung gebracht (45–

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

47). Die S3-Leitlinie empfiehlt daher, Substanzklassen ausgewogen und leitliniengerecht einzusetzen, wobei eine Dominanz von Cephalosporinen und Fluorchinolonen vermieden werden sollte (6). Der Quotient Penicilline/Cephalosporine dient daher als wichtige ABS-Kennzahl.

Eine weitere international verbreitete Kennzahl zur Bewertung von ABS-Programmen ist das Verhältnis der eingesetzten Access- zu Watch-Antibiotika gemäß der WHO AWaRe-Klassifikation (48). Diese Klassifikation soll die Antibiotikaverordnungen steuern und helfen, weitere Resistenzbildungen einzudämmen. Access-Antibiotika sind bevorzugt einzusetzen und sollten mindestens 60 % der verordneten Antibiotika ausmachen. Das Access/Watch Verhältnis dient als weitere häufig berichtete Kennzahl. Es sollte mindestens > 1/1 sein, optimalerweise > 1,5/1 (49).

Die Anzahlen der Verordnungen am Erhebungstag wurden als „Anzahl tatsächlich verordneter Tagesdoesen (*prescribed daily doses* PDD) ausgewertet. Unterschiede zwischen den Studienzeiträumen bei den beiden betrachten Kennzahlen wurden mittels Chi²-Test ermittelt (Signifikanzniveau 0,05).

3.3.2.3 Antiinfektiva-Verbrauchsdichte

Zur Evaluation von ABS-Maßnahmen wird routinemäßig der Antiinfektiva-Gesamtverbrauch analysiert (6). Seit 2011 sind Krankenhäuser gesetzlich verpflichtet, den Verbrauch von Antiinfektiva gemäß § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz kontinuierlich zu erfassen. Die Methodik und der Umfang der Erfassung sind detailliert geregelt (50).

Für die Berechnung des Verbrauchs wurden nach der ADKA-if-DGI-Methodik die von Krankenhausapotheken abgegebenen Mengen aller Antibiotika und Antimykotika in Gramm je Wirkstoff und Applikationsart herangezogen (50,51). Diese Mengen wurden in empfohlene Tagesdosen (*recommended daily doses*, RDD) umgerechnet.

Zusätzlich zum Gesamtverbrauch wurden folgende ABS-relevante Verbrauchskennzahlen ausgewertet:

- Verbrauchsdichte (RDD/100 Pflegetage)
- Anteil oral applizierter Tagesdosen
- Verhältnis RDD Penicilline/RDD Cephalosporine
- Anteil Carbapeneme/Gesamt-Betalaktame
- Anteil Fluorchinolone/Gesamtantibiotika
- Verhältnis der Access/Watch-Antibiotika (nach AWaRe)
- Anteil Reserveantibiotika/Gesamtantibiotika (nach AWaRe)

Die Verbrauchsdichte misst die Anzahl der verbrauchten Antiinfektiva-Tagesdosen pro 100 Pflegetage, was Vergleiche zwischen Zeiträumen oder Krankenhäusern ermöglicht.

Die Apothekenabgabedaten bieten den Vorteil einer kontinuierlichen Erfassung über den gesamten Studienzeitraum und ermöglichen nationale und internationale Vergleiche. Sie weisen jedoch Limitationen auf:

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

- Die RDD basieren auf standardisierten Kenngrößen für den stationären Einsatz in Deutschland, repräsentieren jedoch nicht immer die tatsächlich verabreichte Dosierung.
- Bevorratungen und Rückgaben werden nicht erfasst, was zu Abweichungen führt.
- Die Daten erlauben keine Rückschlüsse auf individuelle Indikationen, Dosierungen oder Therapiedauern.

Ergänzend wurden, wie in der S3 Leitlinie: „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (14) empfohlen, Verordnungsdaten aus der Punktprävalenzanalyse (PPA) ausgewertet (siehe vorhergehende Abschnitte von 3.3.2.2).

Die Verbrauchsdichten wurden wie oben beschrieben in RDD/100 Pflegetagen berechnet. Die ergänzenden ABS-relevanten Kennzahlen wurden ebenso auf Basis der Anzahl der RDD ermittelt. Auf mögliche Unterschiede der berechneten Kennzahlen zwischen den beiden Studien-Phasen wurde mittels Chi^2-Test geprüft (Signifikanzniveau 0,05).

In Tabelle 5 sind die erfassten Parameter, zugehörigen Datenquellen und -erhebende, Messzeitpunkte und Fallzahlen nochmals zur besseren Übersicht dargestellt.

3.3.2.4 Gesamtkosten-Kalkulation

Für die gesundheitsökonomische Analyse wurden die Gesamtkosten auf Ebene der zehn teilnehmenden Krankenhäuser ausgewertet. Berücksichtigt wurden Antiinfektivakosten, Kosten für die mikrobiologische Diagnostik, Personalkosten der Baseline- und Interventions-Phase sowie die Krankenhaus-Verweildauer. Zusätzliche Interventionskosten wie Workshops oder Studientreffen wurden nicht einbezogen, da diese nicht die reale Versorgungssituation widerspiegeln.

Antiinfektivakosten:

Die verbrauchten Mengen aller Antibiotika und Antimykotika wurden auf Basis der Abgabedaten der Krankenhausapotheken berechnet. Die Mengen wurden in mg umgerechnet und mit mg-Preisen (Stand: 01.01.2022) aus der ABDA-Datenbank multipliziert (52). Für parenterale Arzneimittel wurden die in der Datenbank angegebenen mg-Preise genutzt, für orale Präparate die Kosten einer N2-Packung (Apothekeneinkaufspreis zzgl. Mehrwertsteuer) in Standarddosierung für erwachsene Patient*innen herangezogen und auf mg je Wirkstoff umgerechnet. Sofern es unterschiedliche Hersteller der oralen Arzneimittel gab, wurde jeweils der günstigste Preis zugrunde gelegt. Eine Übersicht über die so festgelegten Preise findet sich im Anhang in Tabelle Tab.S3 (Anlage 37). Die Antiinfektivakosten wurden je Quartal und Klinik auf die Anzahl der Patient*innen mit Infektionsdiagnose normiert.

Mikrobiologische Diagnostikkosten:

Die Krankenhäuser berichteten quartalsweise die Anzahl mikrobiologischer Untersuchungen (Blutkulturen, respiratorisches Material, invasiv gewonnene Proben). Diese wurden mit EBM-Kostenpauschalen multipliziert (15). Die Positivitätsrate der jeweiligen Diagnostik wurde aus vergleichbaren Daten der Mikrobiologie des UKF approximiert (siehe Tabelle Tab.S4, Anlage 37). Die Diagnostikkosten wurden zur Vergleichbarkeit jeweils auf die Anzahl der Patient*innen mit Infektionsdiagnosen normiert.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Personalkosten:

Die Personalkosten für Ärzt*innen und Apotheker*innen basierten auf den bewilligten Personalmitteln.

Krankenhausverweildauer:

Die Daten zur Krankenhausverweildauer wurden von den Abteilungen für Medizin-Controlling der Krankenhäuser bereitgestellt. Die Kostendifferenz zwischen Baseline- und Interventions-Phase wurde berechnet, indem die Differenz der durchschnittlichen Verweildauer mit den durchschnittlichen Kosten pro Krankenhaustag (725,3 €) multipliziert wurde (16).

Kosten-Nutzen-Analyse:

Eine Kosten-Nutzen-Analyse wäre im Rahmen dieser Studie wünschenswert gewesen, um den wirtschaftlichen Nutzen der Intervention noch umfassender bewerten zu können. Allerdings war eine solche Analyse aufgrund methodischer und datenspezifischer Einschränkungen aktuell nicht durchführbar. Der Hauptgrund hierfür liegt in der Diskrepanz zwischen den verfügbaren klinischen und ökonomischen Daten.

Die klinischen Ergebnisse wurden patient*innenspezifisch erhoben (1352 CAP- und 470 SAB-Fälle), was eine detaillierte Analyse der primären Endpunkte erlaubte. Im Gegensatz dazu liegen die Kostendaten lediglich auf aggregierter Ebene vor, also für die gesamte Klinikpopulation mit Infektionsdiagnosen (insgesamt 13.035 Fälle). Da eine Verknüpfung zwischen den aggregierten Kostendaten und den individuellen klinischen Ergebnissen nicht vorliegt, kann keine korrekte, fallbezogene Kosten-Nutzen-Relation hergestellt werden.

Aufgrund der fehlenden Datenintegration beschränkt sich die Bewertung der Kosten auf eine deskriptive Analyse. Wir werden jedoch auch nach Ablauf der Förderphase der Studie weiterhin versuchen, patient*innenindividuelle Kostenfaktoren zu bestimmen, um diese wichtige Analyse zu ermöglichen.

3.4 Weitergehende Analysen

Zur besseren Einordnung der Studienergebnisse wurden folgende weitergehende Analysen vorgenommen:

- Quantifizierung der ABS-Strukturen und Voraussetzungen mittels ABS-GER-Score
- Quantifizierung der ABS-Intensität der Intervention
- Quantifizierung der Intensität des infektiologischen Konsiliardienstes

3.4.1 Quantifizierung der ABS-Strukturen und Voraussetzungen mittels ABS-GER-Score

Die teilnehmenden Krankenhäuser verfügten zur Baseline-Phase über ein unterschiedliches Maß an vorbestehenden ABS-Strukturen und Prozessen. Daher war es notwendig das Ausmaß der bereits existierenden ABS-Aktivitäten der teilnehmenden Krankenhäuser genauer zu beschreiben. Zur Quantifizierung der ABS-Rahmenbedingungen mit dem Schwerpunkt auf Strukturen und Ressourcen wurde ein bereits etablierter französischer Score an das Studiensetting adaptiert:

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie wurde der ICATB.2-Score (*l'indicateur composite de bon usage des antibiotiques*) (55) an die Empfehlungen der deutschen ABS-S3-Leitlinie angepasst (6) und ABS-GER-Score genannt (international bezeichnet als AMS-GER-Score für Antimicrobial Stewardship-Germany-Score (56). Der ABS-GER-Score wurde auf weitgehender Grundlage des ICATB.2-Scores entwickelt. Der ICATB.2 ist ein etablierter ABS-Score, der vom französischen Gesundheitsministerium konzipiert und erhoben wurde; im Jahr 2017 fand er beispielsweise bei einer landesweiten Umfrage an 2.059 Krankenhäusern in Frankreich Anwendung (55). Eine eigene formale Validierung des ABS-GER-Scores liegt zwar nicht vor, jedoch kann aufgrund der inhaltlichen und methodischen Nähe zum ICATB.2-Score von einer guten Übertragbarkeit und inhaltlichen Validität ausgegangen werden.

Der ABS-GER-Score umfasst fünf Unterkategorien und fragt Strukturen/Rahmenbedingungen, Ressourcen und konkrete ABS-Maßnahmen ab (siehe Abb. S2, Anlage 38) Die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 100 und wird in Prozent ausgedrückt. Jedes Krankenhaus wird entsprechend der Punktzahl und abhängig von der Größe des Krankenhauses einer ABS-Leistungsklasse (A bis E – A als sehr gut bis E als sehr schlecht) zugewiesen. Die Daten für den ABS-GER-Score wurden von den Studienteilnehmer*innen für jedes der beteiligten Krankenhäuser zum Ende der Baseline- und Interventions-Phase angegeben.

3.4.2 Quantifizierung der ABS-Intensität der Intervention

Durch unterschiedliche Schwerpunktsetzungen und standortspezifische Faktoren war die tatsächliche Intensität des ABS-Interventionsbündels an den Krankenhäusern unterschiedlich. Um diese Unterschiede detailliert aufzuzeigen, wurde zusätzlich zum ABS-GER-Score versucht, die Intensität der Intervention zu quantifizieren. Hierzu dokumentierten die Studienteilnehmer in beiden Studienphasen den Umfang der tatsächlich geleisteten Inhalte der ABS-Maßnahmen und der infektiologischen Konsiliartätigkeit (in Studienarm 2 (ABS+IKS) (vgl. Abschnitt 3.4.3). Zur Auswertung wurden die einzelnen ABS-Interventionen in vereinfachter Form zusammengefasst. Jeder Intervention wurde ein maximal zu erreichender Punktwert zugeteilt. Eine Gesamt-ABS-Intensität von 0 entspricht „keine ABS-Interventionen umgesetzt", eine Gesamt-ABS-Intensität von 90 entspricht „alle maximal möglichen ABS-Interventionen wurden vollständig implementiert".

Die Abfrage der Intensität des ABS-Interventionsbündels umfasste die folgenden ABS-Interventionen:

- Anzahl der lokalen infektiologischen Leitlinien (für verschiedene Schlüsselinfektionen)
- Verfügbarkeit einer Antiinfektiva-Hausliste
- Anzahl von Antiinfektiva mit Freigabe durch ABS-Team/Infektiologie/Apotheke
- Bereitstellung von Informationsmaterial für Verordner (Poster, Pocketcards)
- Häufigkeit und Dauer von ABS-Fortbildungsmaßnahmen für die Verordner
- ABS-Visiten bzw. infektiologische Visiten auf Normalstationen (Anteil der visitierten Stationen und Häufigkeit der Visiten)
- ABS-Visiten bzw. infektiologische Visiten auf Intensivstationen (Anteil der visitierten Stationen und Häufigkeit der Visiten)

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Die Gewichtung zur Bewertung der Intensität ist tabellarisch in Anlage 39 (Tabelle Tab.S5) dargestellt.

3.4.3 Quantifizierung der Intensität der infektiologischen Beratungs- und Konsiliartätigkeit

Auch die patient*innenspezifische, infektiologische Beratungs- und Konsiliartätigkeit unterlag krankenhausindividuellen Unterschieden. Daher wurde über beide Studienphasen eine Abfrage der erfolgten infektiologischen Beratungen/Konsiliartätigkeiten vorgenommen (Anzahl der telefonischen (fernmündlichen) Beratungen durch Infektiolog*innen des UKF bzw. Anzahl der bettseitigen infektiologischen Konsile vor Ort). Um eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Krankenhäuser zu gewährleisten, wurden diese Maßnahmen auf die Anzahl der Patient*innen mit einer Infektionsdiagnose (nach ICD-10) im jeweiligen Zeitraum normiert. Angaben wie die Anzahl der Patient*innen mit einer Infektionsdiagnose wurde von den Medizincontrolling-Teams der Krankenhäuser zur Verfügung gestellt.

3.5 Prozessevaluation

Um die Intervention und deren Umsetzung bewerten zu können, wurde eine Prozessevaluation mit halbstrukturierten Interviews sechs und 12 Monate nach Start der Interventions-Phase durchgeführt.

3.5.1 Design und Fragestellung

Die halbstrukturierten Telefoninterviews wurden mit den Studienteams eines jeden Krankenhauses, die jeweils aus einem*r Ärzt*in und einem* Apotheker*in bestanden, zu zwei Messzeitpunkten (Sommer 2022 (t1), und am Ende der Intervention, Winter 2022 (t2)) durchgeführt. Im Rahmen eines Studientreffens im April 2022 wurden alle Teilnehmer über die Datenschutzbedingungen der Interviews informiert und aufgeklärt.

Da sich qualitative Methoden besonders eignen, Interventionserfahrungen zu erfassen, haben wir uns für halbstrukturierte Interviews entschieden (57).

Es wurden literaturbasierte Interviewleitfäden für Ärzt*innen sowie Apotheker*innen (Details siehe Evaluationsbericht) entwickelt. Diese wurden dann in einem iterativen Prozess vorab getestet, diskutiert und finalisiert.

Jedes Interview begann mit einer kurzen Einführung, und die Forschenden stellten dann offene Fragen.

Die Prozessevaluation wurde durchgeführt, um die folgenden Forschungsfragen zu beantworten:

- Konnte die Intervention so umgesetzt werden, wie es der Planung entsprach? Falls nicht: Welche Hürden und Barrieren traten auf? Wie könnten diese Probleme gelöst werden?
- Wie werden die Intervention und die Modi ihrer Umsetzung von den wesentlichen Beteiligten im Hinblick auf Umsetzbarkeit, Nutzen und eventuelle unerwünschte Nebenwirkungen bewertet?

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Im Laufe der Projektumsetzung haben sich zwei weitere Themenbereiche ergeben, die ebenfalls zum Gegenstand der Prozessevaluation gemacht wurden:

- Welche Vor- und Nachteile weist die gewählte Form der personellen Umsetzung auf? (Das Personal ist am Universitätsklinikum Freiburg angestellt, wobei die externen Kliniken die primären Einsatzorte darstellen.) Hier ist z.B. an die Vorteile einer besseren Steuerung der Ärzt*innen-Qualifikation und an den Nachteil eines sehr hohen administrativen Aufwands für das Universitätsklinikum zu denken.
- Inwieweit kann das Krankenhausentgeltgesetz nach Laufzeitende für die nachhaltige Umsetzung der Projektziele genutzt werden kann und welche Barrieren gibt es bei dieser Nutzung?

3.5.2 Stichprobe

Für die Interviews im Rahmen der Prozessevaluation wurden je ein*e Arzt*in und ein*e Pharmazeut*in den zehn teilnehmenden Kliniken interviewt. Im Sinne der gezielten Stichprobenziehung (*purposeful sampling*) wurde je ein*e Person der beiden Berufsgruppen einbezogen, um die an der Intervention beteiligten Berufsgruppen angemessen zu berücksichtigen (58). Bei t2 wurden größtenteils dieselben Personen befragt – in einigen Fällen gab es jedoch Personalwechsel und Krankheitsausfälle.

3.5.3 Datenerhebung und –analyse

Die Auswertung konzentriert sich hauptsächlich auf hinderliche und förderliche Faktoren der Intervention sowie auf den wahrgenommenen Nutzen in Bezug auf das eigene Fachwissen, die Kolleg*innenen und die Patient*innen. Die Beteiligten wurden außerdem dazu befragt, wie sie mit diesen hinderlichen Faktoren umgangen waren. Die Interviews wurden von zwei Personen des Studienteams telefonisch durchgeführt, aufgezeichnet und wörtlich transkribiert. Nach Einholung der Datenschutzeinwilligung und einer kurzen Einführung folgten die Leitfadenfragen, gefolgt von soziodemografischen Fragen. Es wurde auf eine ruhige Umgebung geachtet. Die Datenanalyse basierte auf dem mehrstufigen Verfahren der qualitativen Inhaltsanalyse in Anlehnung an Kuckartz & Rädiker (2023) (59) unter Verwendung einer Mischung aus deduktiven und induktiven Ansätzen. Das detaillierte Verfahren ist in Tabelle Tab.S6 in Anlage 40 dargestellt. Darüber hinaus kann das Kategoriensystem in Anlage 55 (Tab. S24) nachvollzogen werden. Die Datenverwaltung wurde mit MAXQDA 2020 durchgeführt (60).

4 Projektergebnisse

4.1 Primäre Endpunkte

Die primären Endpunkte wurden im Kontext der beiden Indikatorerkrankungen CAP und SAB erhoben. Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse zu den primären Endpunkten dargestellt. Tabelle 7 bietet nochmals eine Übersicht über die primären Endpunkte.

Tabelle 7: Übersicht primäre Endpunkte

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Primäre Endpunkte (patientenbezogen) Die Versorgungsqualität bei den Indikatorerkrankungen CAP und SAB gemessen anhand spezifischer Scores
CAP-Score (Versorgungsqualität bei ambulant erworbener Pneumonie)
SAB-Score (Versorgungsqualität bei *S. aureus*-Bakteriämie)

4.1.1 CAP-Score

Ein ko-primärer Endpunkt der ID ROLL OUT-Studie ist die Versorgungsqualität bei der häufigen Indikator-Erkrankung CAP. Zur Quantifizierung der Versorgungsqualität wurde der CAP-Score entwickelt (vgl. Abschnitt 3.2.1) und für alle eingeschlossenen CAP-Fälle mit vollständigem Datensatz berechnet.

4.1.1.1 Stichprobenbeschreibung

In der Baseline-Phase (April bis einschließlich Dezember 2021) wurden insgesamt 672 CAP-Fälle eingeschlossen, während in der Interventions-Phase (April bis einschließlich Dezember 2022) 706 CAP-Fälle rekrutiert wurden. Im Rahmen der Studie wurden nach Plausibilitätsprüfung und Ausschluss unvollständiger Datensätze insgesamt 1.352 CAP-Fälle analysiert (Baseline-Phase: 659; Interventions-Phase: 693). Die Fallzahlen übertrafen somit in beiden Studienphasen die Fallzahlplanung.

Die Fälle waren gleichmäßig auf beide Studienarme verteilt. Demografische Charakteristika waren weitgehend vergleichbar (vgl. Tabelle 8 Bezüglich des CAP-Schweregrads zeigten sich Unterschiede zwischen den Studienarmen: In Studienarm 2 (ABS + IKS) waren leichte CAP-Fälle häufiger (Baseline: 45 %, Intervention: 29 %) als in Studienarm 1 (ABS + IB) (23 % bzw. 10 %). Mittelschwere CAP-Fälle dominierten in Studienarm 1 (Baseline: 66 %, Intervention: 72 %) im Vergleich zu Studienarm 2 (46 % bzw. 59 %). Schwere CAP-Fälle waren in beiden Armen ähnlich häufig vertreten. Abbildung 4 gibt einen Überblick über die unterschiedlichen CAP-Schweregrade nach Studienphase (quartalsweise) und Studienarmen. Zusätzlich wurde auch der CRB-65-Score - ein gängiger Score zur Abschätzung des Schweregrads - erhoben. Eine Übersicht über den CRB-65-Score der Patient*innen findet sich in Anlage 41 (Tabelle Tab.S7).

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 8: Charakteristika CAP-Fälle nach Studienphase und -armen

	Baseline gesamt	Intervention gesamt	Baseline Studienarm 1 ABS+IB	Intervention Studienarm 1 ABS+IB	Baseline Studienarm 2 ABS+IKS	Intervention Studienarm 2 ABS+IKS
CAP-Fälle (n)	659	693	344	334	315	359
Epidemiologie						
Alter (Mittelwert, IQR)	76.22 (68–86)	75.87 (68–86)	75.83 (68–86)	76.49 (69–86)	76.65 (69–86)	75.28 (67–85)
männlich n (%)	397 (60	394 (57)	218 (63)	188 (56)	179 (57)	206 (57)
weiblich n (%)	262 (40)	299 (43)	126 (37)	146 (44)	136 (43)	153 (43)
Schweregrad						
leicht n (%)	220 (33)	138 (20)	79 (23)	35 (10)	141 (45)	103 (29)
mittelschwer n (%)	372 (56)	453 (65)	226 (66)	241 (72)	146 (46)	212 (59)
schwer n (%)	67 (10)	102 (15)	39 (11)	58 (17)	28 (9)	44 (12)
Initiales SpO_2 <90% n (%)	243 (37)	331 (48)	123 (36)	171 (52)	120 (38)	160 (45)
Dekompensierte Komorbidität n (%)	323 (49)	405 (59)	178 (52)	203 (62)	145 (46)	202 (57)

SpO_2 = Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

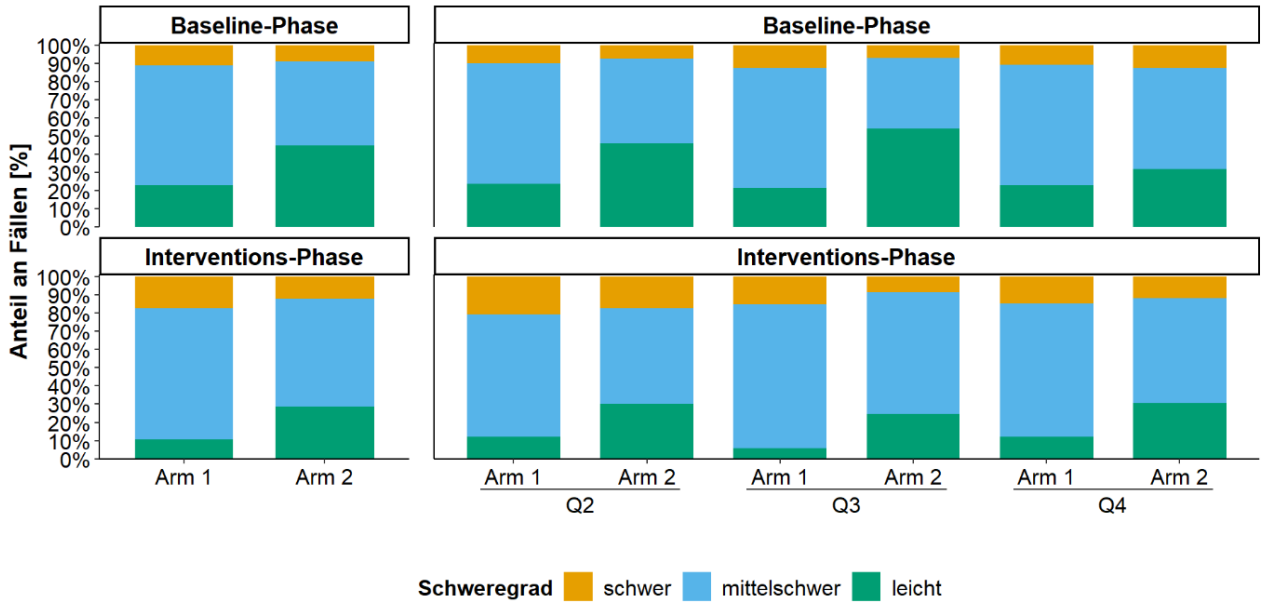


Abbildung 4: CAP-Schweregrad nach Studienarmen und Studienphase, quartalsweise

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

4.1.1.2 Veränderung des CAP-Scores im zeitlichen Verlauf

In allen teilnehmenden Krankenhäusern verbesserte sich der CAP-Score in der Interventions-Phase. Der Mittelwert des CAP-Scores verbesserte sich in der Interventions-Phase signifikant von 49 % auf 55 % (+6 %; Bereich: +0,9 % bis +13,7 %). In 7 von 10 Krankenhäusern war der Anstieg statistisch signifikant. Studienarm 1 (ABS + IB) zeigte eine mittlere Verbesserung von +5,5 % und Studienarm 2 (ABS + IKS) verbesserte sich um+6,9 % (vgl. Abbildung 5). Eine Übersicht der CAP-Score-Verteilung nach Studienphase und -armen ist im Boxplot in Abbildung 6 dargestellt.

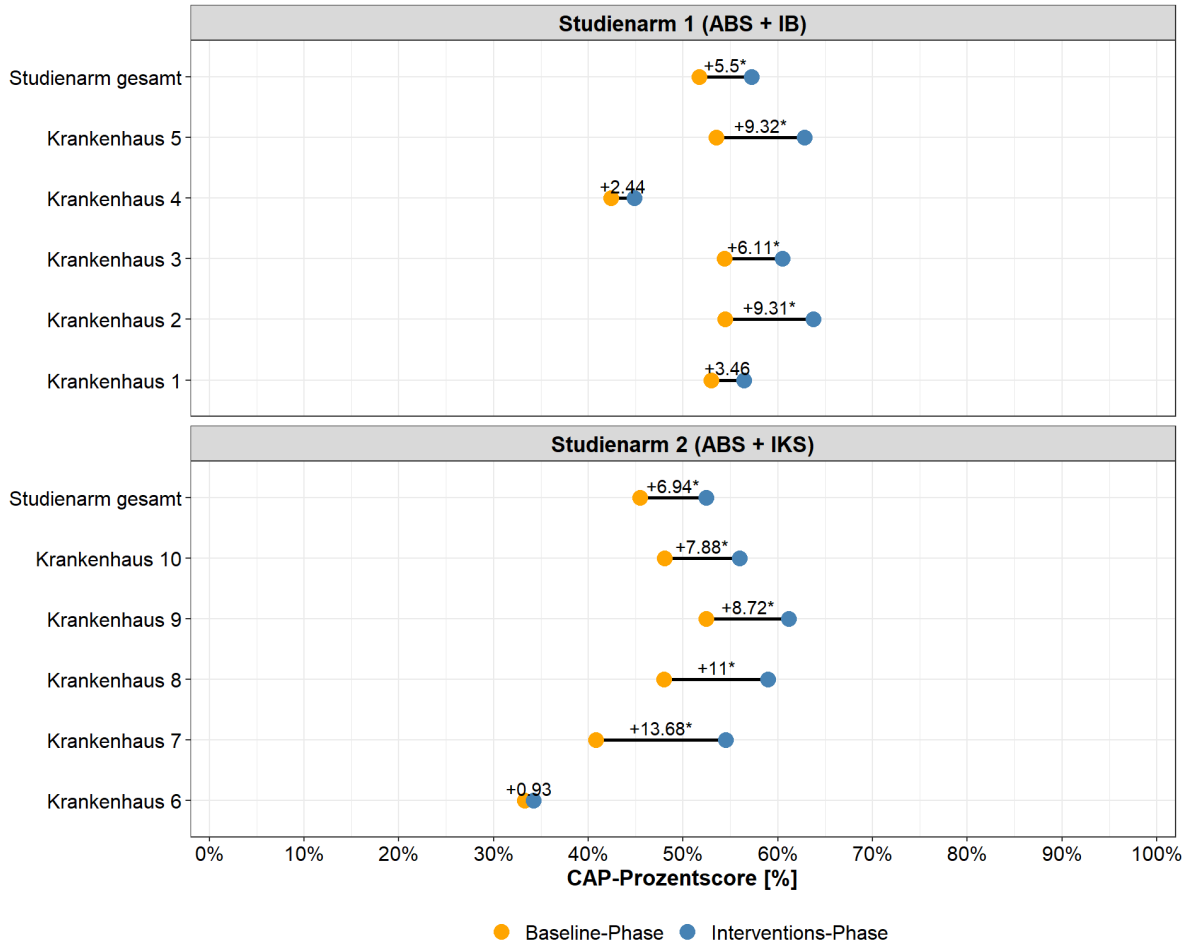


Abbildung 5: CAP-Scores der Krankenhäuser nach Studienarmen- und phase

Mittelwerte, signifikante Veränderungen mit * markiert

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

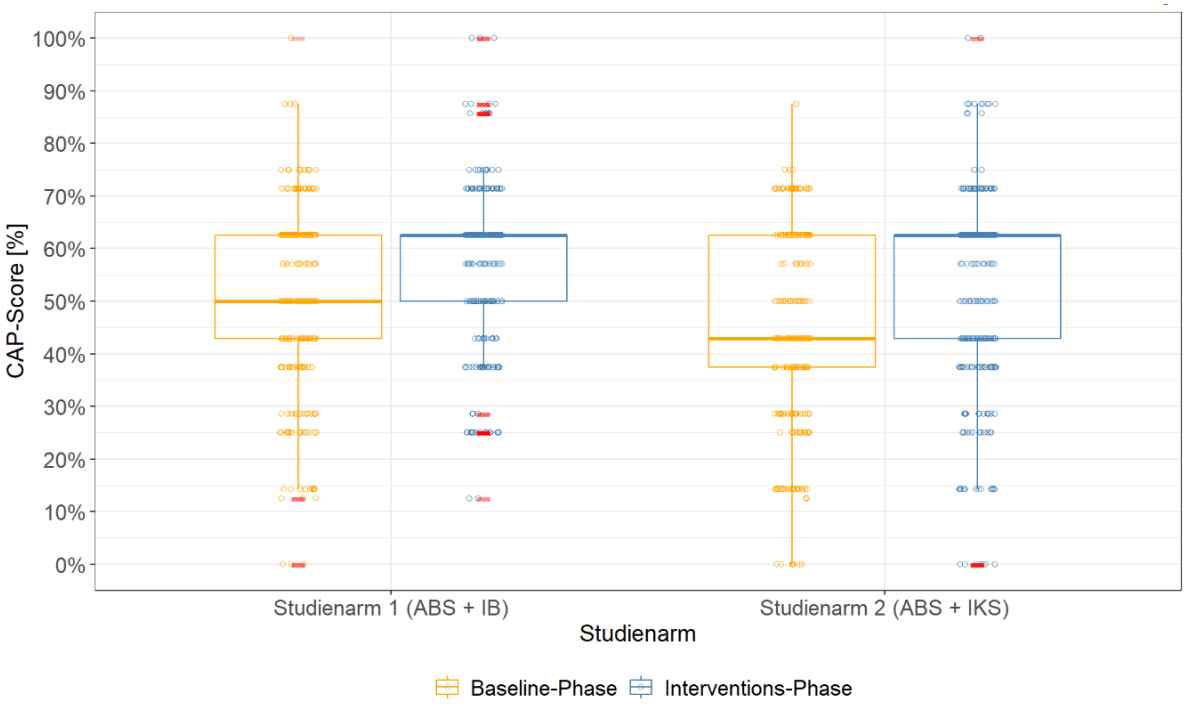


Abbildung 6: CAP-Score: Verteilung nach Studienarmen und -phase

Positionen von Ausreißern sind mit rotem Strich markiert

Die Analyse des CAP-Scores zeigte bereits in der Baseline-Phase eine leichte kontinuierliche Verbesserung in der gesamten Studienkohorte (Q2: 48,0 %, Q3: 48,0 %, Q4: 50,7 %). Die detaillierte Entwicklung des CAP-Scores über die Quartale und Studienarme ist grafisch in Anlage 42 (Abb. S3 und Abb. S4) dargestellt.

4.1.1.3 Effektmaße der Intervention

Die Effektmaße für die Intervention sind in Tabelle 9 visualisiert. Dargestellt werden die standardisierten Effektmaße Hedge's g (g: g>0,20 = geringer Unterschied, g>0,50 = mittlerer Unterschied, g>0,80 = großer Unterschied) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall sowie die *Common Language Effect Size* (CLES). Zusätzlich zu den standardisierten Effektmaßen wird auch die Differenz zwischen Interventions- und Baseline-Phase in Prozentpunkten angegeben.

Tabelle 9: CAP-Score: Hedges' g mit 95 % CI und Common Language Effect Size

		Hedges' g			
	%-Differenz	g	LLCI	ULCI	CLES
Beide Studienarme					
Alle Krankenhäuser	**6%**	**0,36**	**0,25**	**0,46**	**0,60**
Studienarm 1 (ABS + IB)					
Alle Krankenhäuser des Studienarms	**5,5%**	**0,36**	**0,21**	**0,52**	**0,60**
Krankenhaus 1	3,46%	0,26	-0,07	0,58	0,57
Krankenhaus 2	9,31%	0,84	0,43	1,24	0,72
Krankenhaus 3	6,11%	0,49	0,16	0,82	0,64
Krankenhaus 4	2,44%	0,14	-0,20	0,48	0,54

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

		Hedges' g			
	%-Differenz	g	LLCI	ULCI	CLES
Krankenhaus 5	9,32%	0,66	0,34	0,97	0,68
Studienarm 2 (ABS + IKS)					
Alle Krankenhäuser des Studienarms	**6,94%**	**0,39**	**0,23**	**0,54**	**0,61**
Krankenhaus 6	0,93%	0,05	-0,32	0,42	0,51
Krankenhaus 7	13,68%	0,86	0,50	1,22	0,73
Krankenhaus 8	11%	0,69	0,35	1,03	0,69
Krankenhaus 9	8,72%	0,60	0,24	0,95	0,67
Krankenhaus 10	7,88%	0,52	0,20	0,83	0,64

%-Differenz = Unterschied zwischen Interventions- und Baseline-Phase in Prozentpunkten Standardisierte Effektmaße: g = Hedges's g, LLCI = Untergrenze 95%-Konfidenzintervall, ULCI = Obergrenze 95%-Konfidenzintervall, CLES = Common Language Effect Size

Unter Anwendung von Hedges's g als Effektmaß waren die Veränderungen des CAP-Scores über alle Kliniken mit g=0,36 als geringer Effekt einzustufen (Studienarm 1 (ABS+IB): g=0,36; Studienarm 2 (ABS+IKS): g=0,39). Über alle Kliniken betrachtet waren die Veränderungen heterogen (Bereich: g=0,05 – 0,86).

4.1.1.4 Prä-Post-Testungen

Der CAP-Score stieg in beiden Studienarmen während der Interventionsphase signifikant an. In Studienarm 1 (ABS + IB) erhöhte sich der mittlere CAP-Score von 53,2 (SE = 3,11) auf 59,3 (SE = 3,11). Dieser Anstieg war statistisch signifikant; t(1338) = 5,23, p < 0,001.

Studienarm 2 (ABS + IKS) verzeichnete einen statistisch signifikanten Anstieg des CAP-Scores von 42,6 (SE = 3,13) auf 51,2 (SE = 3,11); t(1338) = 5,35, p < 0,001

Der Unterschied im CAP-Score zwischen den beiden Studienarmen war weder in der Baseline-Phase (t(4,22) = 2,10, p = 0,100) noch in der Interventions-Phase (t(4,18) = 1,60, p = 0,182) statistisch signifikant. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Das gesamte Regressionsmodell kann, in Anlage 43 (Tab.S8) nachvollzogen werden.

Tabelle 10: CAP-Score: Vergleich der Gruppenmittelwerte

	M (SE)	M (SE)	t	p
Baseline- vs. Interventions-Phase				
im Studienarm 1 (ABS + IB)	53,2 (3,11)	59,3 (3,11)	5,23	<0,001
im Studienarm 2 (ABS + IKS)	42,6 (3,13)	51,2 (3,11)	7,35	<0,001
Studienarm 1 vs. Studienarm 2				
verglichen in der Baseline-Phase	53,2 (3,11)	42,6 (3,13)	2,10	0,100
verglichen in der Interventions-Phase	59,3 (3,11)	51,2 (3,11)	1,60	0,182

Anmerkungen: Die Mittelwerte doppeln sich, da die gleichen Gruppenmittelwerte einmal genutzt werden, um innerhalb des jeweiligen Studienarms die Messzeitpunkte zu vergleichen und einmal beide Studienarme zu vergleichen. Alle Mittelwerte sind unter statistischer Kontrolle der im Modell vorhandenen Kovariaten bestimmt worden. M = Mittelwert, SE = Standardfehler, t = t-Teststatistik, p = p-Wert.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

4.1.1.5 Veränderung der Einzelkomponenten des CAP-Scores im zeitlichen Verlauf

Die CAP-Versorgungsqualität wurde durch den CAP-Score beurteilt. In den CAP-Score fließen als Einzelkomponenten ein (siehe auch Abschnitt 3.2.1):

- Adäquate Diagnostik
- Adäquate Substanzwahl
- Adäquate Therapiedauer
- Prüfungen indizierter Impfungen

Ergänzend zur Auswertung des gesamten CAP-Scores wurden auch die Einzelkomponenten ausgewertet, um Einblicke in spezifische Einflussfaktoren auf die Versorgungsqualität zu erhalten. Alle Einzelkomponenten des CAP-Scores verbesserten sich durch die Intervention, wobei die größte Optimierung in den Bereichen Substanzwahl und Therapiedauer erzielt wurde. Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten des CAP-Scores ließ sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Die Auswertung der Einzelkomponenten wird im Anhang (Anlage 44) detailliert dargestellt.

4.1.1.6 Berücksichtigung der Krankheitsschwere (CAP-Schweregrad)

Die Intervention verbesserte die Versorgungsqualität, gemessen durch den CAP-Score, über alle CAP-Schweregrade hinweg. Jedoch war das Ausmaß der Verbesserung der Versorgungsqualität, und somit der Verbesserung des CAP-Scores war abhängig vom CAP-Schweregrad (vgl. Abbildung 7):

- **Leichte CAP:** Über beide Studienarme stieg der Score leicht um +3,3 %. Während im Studienarm 2 (ABS + IKS) der Score weitestgehend unverändert blieb (-0,3 %), wies der Studienarm 1 (ABS + IB) eine deutliche Steigerung um +16,2 % auf.
- **Mittelschwere CAP:** Der Anstieg betrug insgesamt +3,7 %, wobei Studienarm 2 (ABS+IKS) (+6,8 %) eine stärkere Verbesserung zeigte als Studienarm 1 (ABS+IB) (+1,5 %).
- **Schwere CAP:** Fälle mit schwerer CAP zeigten in beiden Studienphasen die höchste Versorgungsqualität. Trotz der bereits hohen Ausgangswerte führte die Intervention in dieser Gruppe zu der größten Verbesserung (+6,4 %), wobei der Anstieg in beiden Studienarmen vergleichbar war.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

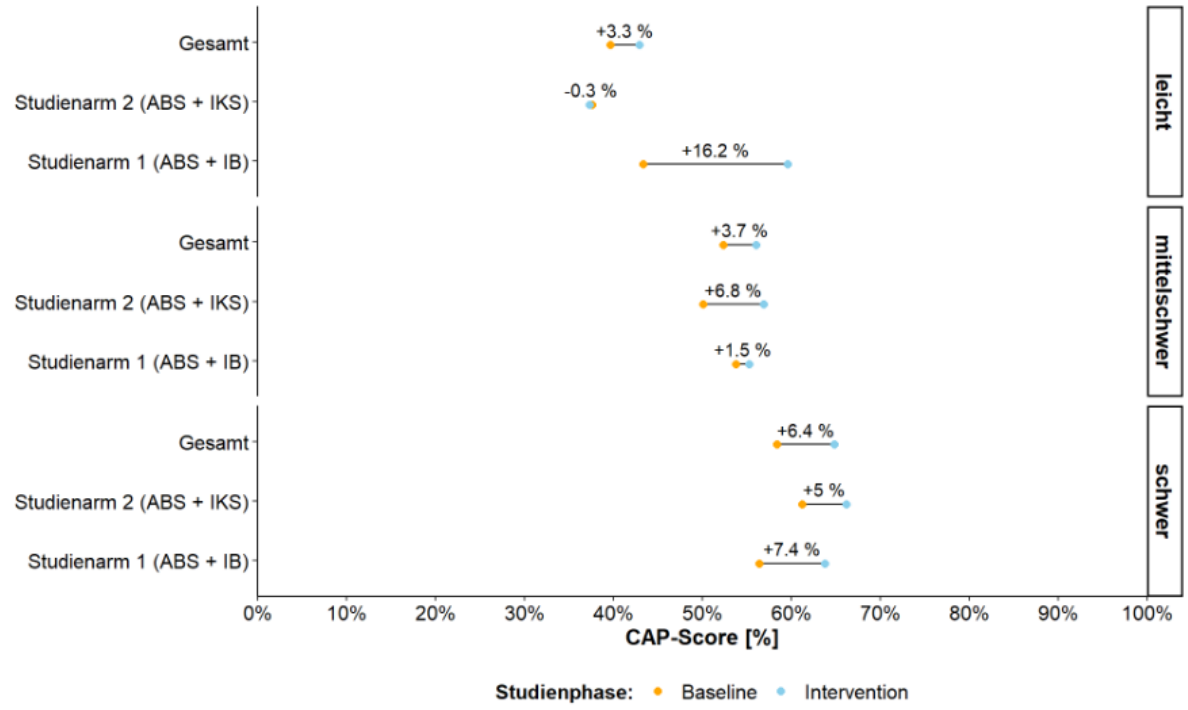


Abbildung 7: CAP-Score: Differenz Baseline- vs. Intervention nach CAP-Schweregrad

[Mittelwerte der CAP-Scores der Studienarme und -phasen [%]. Nummerische Angabe der Differenz Baseline- vs. Interventions-Phase]

4.1.2 SAB-Score

Der zweite primäre Endpunkt der ID ROLL OUT-Studie ist die Versorgungsqualität bei der schwerwiegenden Indikator-Erkrankung SAB (*S. aureus* Bakteriämie). Zur Quantifizierung der Versorgungsqualität bei SAB wurde der SAB-Score entwickelt (vgl. Abschnitt 3.2.2) und für alle eingeschlossenen SAB-Fälle mit vollständigem Datensatz berechnet.

4.1.2.1 Stichprobenbeschreibung

In der Baseline-Phase wurden insgesamt 236 SAB-Fälle eingeschlossen, während in der Interventions-Phase 248 SAB-Fälle rekrutiert wurden. Nach Plausibilitätsprüfungen und Ausschluss unvollständiger Datensätze standen 470 Fälle für die Analyse zur Verfügung (Baseline-Phase: 233; Interventions-Phase: 237). Die Fallzahlen übertrafen somit in beiden Studienphasen die Fallzahlplanung. Die Verteilung der Fälle auf die beiden Studienarme war ausgeglichen. Die SAB-Fälle waren hinsichtlich der demographischen Charakteristika sowie der Nierenfunktion miteinander vergleichbar.

Es gab jedoch Unterschiede zwischen den Studienphasen und -armen bei Faktoren, die den Krankheitsverlauf und -schwere beeinflussen: In der Interventions-Phase wurden mehr Fälle mit tiefsitzendem Fokus eingeschlossen (+14 %), insbesondere mit Endokarditis (+11 %). Diese Fälle sind mit einem schlechteren Krankheitsverlauf assoziiert.

Unterschiede zeigten sich auch zwischen den Studienarmen:

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

- **Baseline-Phase:** Studienarm 1 (ABS+IB) wies bei tiefsitzendem Fokus überwiegend osteoartikuläre Infektionen auf (48 %), während in Studienarm 2 (ABS+IKS) Endokarditis-Fälle dominierten (42 %).
- **Interventions-Phase:** Osteoartikuläre Infektionen waren in beiden Studienarmen ähnlich häufig. Studienarm 2 (ABS+IKS) verzeichnete jedoch einen höheren Anteil an Endokarditis-Fällen im Vergleich zu Studienarm 1 (ABS+IB) (51 % vs. 30 %).

Die SAB-Fallzahlen, demographische Charakteristika und weitere Kollektivbeschreibungen der eingeschlossenen SAB-Patient*innen sind in Tabelle 11 dargestellt. Die Verteilung der Lokalisation des Hauptfokus der *S. aureus*-Bakteriämie ist in Abb. S5 (Anlage 45) dargestellt und die zugrundeliegenden Krankheitsentitäten bei tiefem Fokus sind zusätzlich grafisch in Abb. S6 (Anlage 45) veranschaulicht.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 11: Charakteristika SAB-Fälle nach Studienphase und -armen

	Baseline gesamt	Intervention gesamt	Baseline Studienarm 1 ABS+IB	Intervention Studienarm 1 ABS+IB	Baseline Studienarm 2 ABS+IKS	Intervention Studienarm 2 ABS+IKS
SAB-Fälle (n)	233	237	117	116	116	121
Epidemiologie						
Alter (Mittelwert, IQR)	71,16 (62–82)	71,13 (64–82)	69,78 (62–82)	68,40 (62–80)	72,55 (63–82)	73,75 (67–83)
männlich n (%)	154 (66)	156 (66)	75 (64)	78 (67)	79 (68)	78 (64)
weiblich n (%)	79 (34)	81 (34)	42 (36)	38 (33)	37 (32)	43 (36)
Charakteristika						
Fremdmaterial n (%)	107 (46)	90 (38)	49 (42)	40 (34)	58 (50)	50 (41)
Hauptfokus n (%)						
oberflächlich	90 (39)	77 (33)	46 (39)	43 (37)	44 (39)	34 (28)
intravaskulärer Katheter	45 (51)	41 (54)	17 (38)	20 (47)	28 (64)	21 (64)
Haut-/Weichgewebe	43 (48)	31 (41)	27 (60)	21 (49)	16 (36)	10 (30)
urologischer Eingriff	1 (1)	4 (5)	1 (1)	2 (5)	-	2 (6)
tief	77 (33)	111 (47)	29 (25)	50 (43)	48 (42)	61 (51)
Endokarditis	23 (30)	45 (41)	6 (21)	15 (30)	17 (35)	30 (49)
Pneumonie/Pleuraempyem	15 (19)	14 (13)	4 (14)	8 (16)	11 (23)	6 (10)
Osteoartikulär	23 (30)	41 (37)	14 (48)	19 (38)	9 (19)	22 (36)
ZNS	-	1 (1)	-	1 (2)	-	-
Intramuskulär/Viszeralabszess	16 (21)	10 (9)	5 (17)	7 (14)	11 (23)	3 (5)
unbekannt	64 (28)	48 (20)	42 (36)	23 (20)	22 (19)	25 (21)
Eintrittspforte n (%)						
intravaskulär Katheter	60 (26)	62 (26)	23 (20)	26 (22)	37 (32)	36 (30)
Haut-/Weichgewebe	68 (29)	74 (31)	37 (32)	41 (35)	31 (27)	33 (27)
Injektion (i.v. Drogenkonsum, Infiltrationen)	11 (5)	7 (3)	5 (4)	5 (4)	6 (5)	2 (2)

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Operation	9 (4)	7 (3)	7 (6)	6 (5)	2 (2)	1 (1)
Intervention	4 (2)	8 (3)	4 (3)	4 (3)	0	4 (3)
Respirationstrakt	20 (9)	15 (6)	8 (7)	8 (7)	12 (10)	7 (6)
unbekannt	61 (26)	64 (27)	33 (28)	26 (22)	28 (24)	38 (31)

Fremdmaterial: Einliegendes intravaskuläres Fremdmaterial (Herzklappenprothesen, implantierte kardiale Devices, Gefäßprothesen-, patches, -shunts), Gelenkprothesen (Endoprothesen, Osteosynthesen), Interventionen: Interventionelle Verfahren z.B. PTCA, PTA, urologische Prozeduren

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

4.1.2.2 Veränderung des SAB-Scores im zeitlichen Verlauf

In allen teilnehmenden Krankenhäusern verbesserte sich der SAB-Score in der Interventions-Phase. Der Mittelwert des SAB-Scores verbesserte sich in der Interventions-Phase signifikant von 61,4 % auf 76,9 % (+15,5 %; Bereich: +2,3 % bis +30,9 %). In 6 von 10 Krankenhäusern war die Verbesserung statistisch signifikant. Studienarm 1 (ABS+IB) zeigte eine mittlere Verbesserung von +16,5 % und Studienarm 2 (ABS+IKS) von +14,7 % (siehe Abbildung 8). Eine Übersicht der SAB-Score- Verteilung nach Studienphase und -armen ist im Boxplot in Abbildung 9 dargestellt.

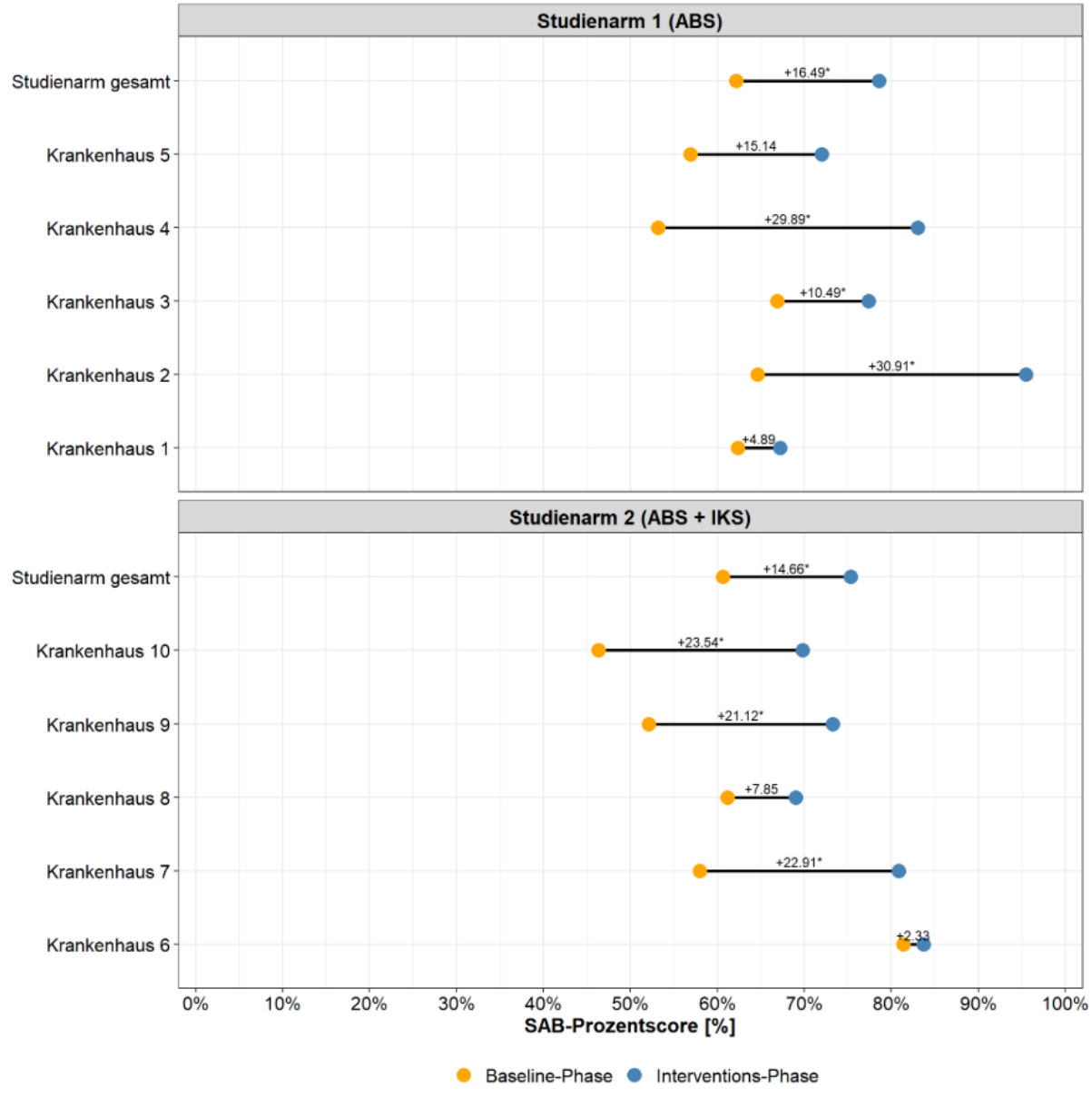


Abbildung 8: SAB-Scores der Krankenhäuser nach Studienarmen- und phase

Mittelwerte, Signifikante Veränderungen mit * markiert

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

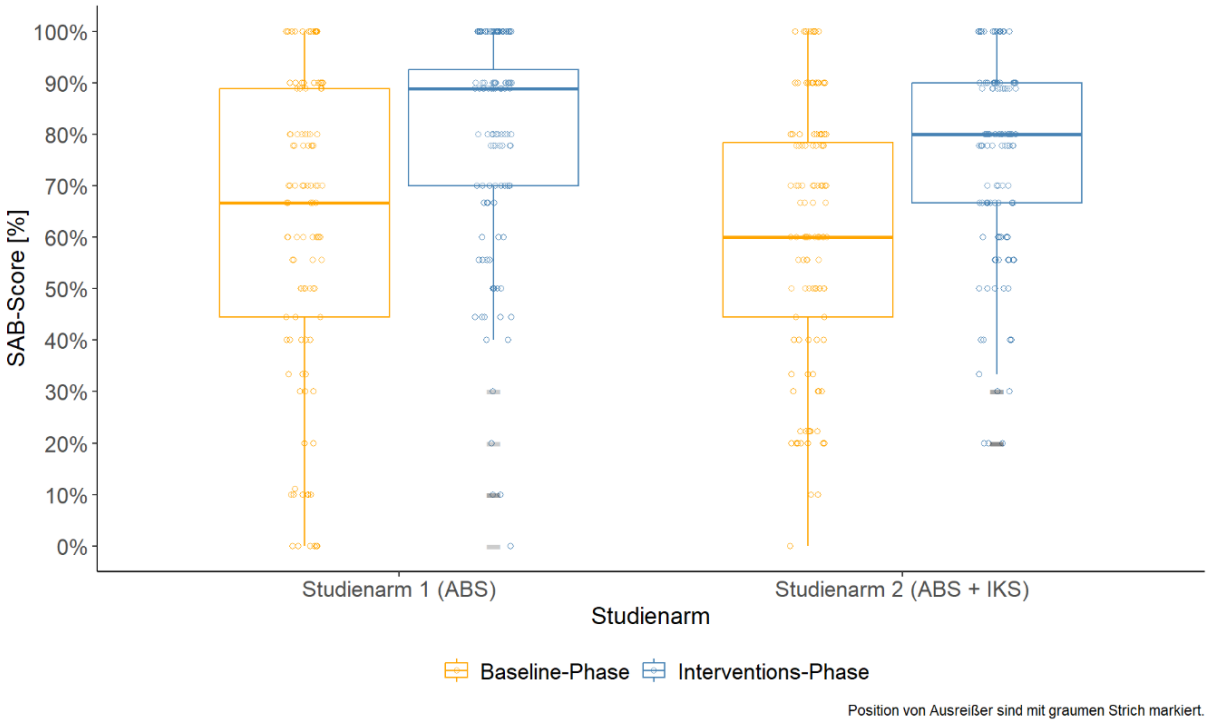


Abbildung 9: SAB-Score: Verteilung nach Studienarmen- und phase

Die Analyse des SAB-Scores zeigte bereits in der Baseline-Phase eine kontinuierliche Verbesserung in der gesamten Studienkohorte (Mittelwerte: Q2: 58,3 %, Q3: 62,7 %, Q4: 63,6 %). Die kontinuierliche Verbesserung des SAB-Scores in der Baseline-Phase fiel in Studienarm 2 (ABS+IKS) prominenter aus. Die quartalsweisen Änderungen des SAB-Scores sind graphisch in Anlage 45 (Abb. S7) dargestellt.

4.1.2.3 Effektmaße der Intervention

Die Effektmaße für die Intervention sind in Tabelle 12 visualisiert. Dargestellt werden die standardisierten Effektmaße Hedge's g (g: g>0,20 = geringer Unterschied. g>0,50 = mittlerer Unterschied. g>0,80 = großer Unterschied) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall sowie die *Common Language Effect Size* (CLES). Zusätzlich zu den standardisierten Effektmaßen wird auch die Differenz zwischen Interventions- und Baseline-Phase in Prozentpunkten angegeben.

Unter Anwendung von Hedges's g als Effektmaß waren die Veränderungen des SAB-Scores über alle Kliniken mit g=0,65 als mittlerer Effekt einzuordnen (Studienarm 1 (ABS+IB): g=0,65; Studienarm 2 (ABS+IKS): g=0,66). Die Veränderung waren über alle Kliniken heterogen (Bereich: g=0,18 – 1,22).

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 12: SAB-Score: Hedges' g mit 95 % CI und Common Language Effect Size

		Hedges'g			
	%-Differenz	g	LLCI	ULCI	CLES
Beide Studienarme					
Alle Krankenhäuser	**15,54%**	**0,65**	**0,46**	**0,84**	**0,68**
Studienarm 1 (ABS + IB)					
Alle Krankenhäuser des Studienarms	**16,49%**	**0,65**	**0,38**	**0,91**	**0,68**
Krankenhaus 1	4,89%	0,20	-0,39	0,77	0,56
Krankenhaus 2	30,91%	1,22	0,54	1,89	0,81
Krankenhaus 3	10,49%	0,64	0,15	1,14	0,68
Krankenhaus 4	29,89%	0,92	0,27	1,55	0,75
Krankenhaus 5	15,14%	0,50	-0,17	1,16	0,64
Studienarm 2 (ABS + IKS)					
Alle Krankenhäuser des Studienarms	**14,66%**	**0,66**	**0,40**	**0,92**	**0,68**
Krankenhaus 6	2,33%	0,18	-0,37	0,72	0,55
Krankenhaus 7	22,91%	0,94	0,32	1,55	0,75
Krankenhaus 8	7,85%	0,36	-0,26	0,98	0,60
Krankenhaus 9	21,12%	1,11	0,53	1,68	0,79
Krankenhaus 10	23,54%	0,98	0,37	1,58	0,76

%-Differenz = Unterschied zwischen Interventions- und Baseline-Phase in Prozentpunkten Standardisierte Effektmaße: g = Hedges's g, LLCI = Untergrenze 95 %-Konfidenzintervall, ULCI = Obergrenze 95%-Konfidenzintervall, CLES = Common Language Effect Size

4.1.2.4 Prä-Post-Testungen

Der SAB-Score stieg in beiden Studienarmen während der Interventions-Phase signifikant an. In Studienarm 1 (ABS+IB) erhöhte sich der mittlere SAB-Score von 61,9 (SE = 5,41) auf 79,2 (SE = 5,44). Dieser Anstieg war statistisch signifikant; $t(457) = 5,72$, $p < 0,001$. Auch der Studienarm 2 (ABS + IKS) verzeichnete einen statistisch signifikanten Anstieg des SAB-Scores von 59,1 (SE = 5,12) auf 75,0 (SE = 5,12); $t(457) = 5,35$, $p < 0,001$.

Der Unterschied im SAB-Score zwischen den beiden Studienarmen war weder in der Baseline-Phase ($t(4,36) = 0,33$, $p = 0,757$) noch in der Interventions-Phase ($t(4,48) = 0,49$, $p = 0,647$) statistisch signifikant. Alle Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt. Das gesamte Regressionsmodell kann, in Anlage 43 unter Tabelle Tab.S9 nachvollzogen werden.

Tabelle 13: SAB-Score: Vergleich der Gruppenmittelwerte

	M (SE)	M (SE)	t	p
Baseline- vs. Interventions-Phase				
im Studienarm 1 (ABS + IB)	61,9 (5,41)	79,2 (5,44)	5,72	<0,001
im Studienarm 2 (ABS + IKS)	59,1 (5,13)	75,0 (5,12)	5,35	<0,001
Studienarm 1 vs. Studienarm 2				
verglichen in der Baseline-Phase	61,9 (5,41)	59,1 (5,13)	0,33	0,757
verglichen in der Interventions-Phase	79,2 (5,44)	75,0 (5,12)	0,49	0,647

Anmerkungen: Die Mittelwerte doppeln sich, da die gleichen Gruppenmittelwerte einmal genutzt werden, um innerhalb des jeweiligen Studienarms die Messzeitpunkte zu vergleichen und einmal beide Studienarme zu

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

vergleichen. Alle Mittelwerte sind unter statistischer Kontrolle der im Modell vorhandenen Kovariaten bestimmt worden. M = Mittelwert, SE = Standardfehler, t = t-Teststatistik, p = p-Wert.

4.1.2.5 Retrospektive Erhebung des SAB-Scores

Vier Krankenhäuser hatten bereits vor Beginn der Interventions-Phase spezifische infektiologische und ABS-Maßnahmen bei SAB-Patient*innen implementiert (siehe Abschnitt 3.2.5). Um die Effekte dieser möglicherweise vorweggenommenen Intervention an den Standorten zu ermitteln, wurden zusätzlich retrospektive Daten von insgesamt 87 SAB-Fällen erhoben und analysiert. Die retrospektiven SAB-Fälle waren gleichmäßig auf die vier Kliniken verteilt und zeigten eine vergleichbare Fallzahl wie die Baseline-Erhebung des Jahres 2021, bei der insgesamt 92 Fälle erfasst wurden. Die daraus berechneten retrospektiv erhobenen SAB-Scores zeigten bei allen vier Krankenhäusern einen signifikant niedrigeren SAB-Score im Vergleich zu den Baseline-Daten von 2021 (siehe Abbildung 10 und in Anlage 46, Tabelle Tab.S10).

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

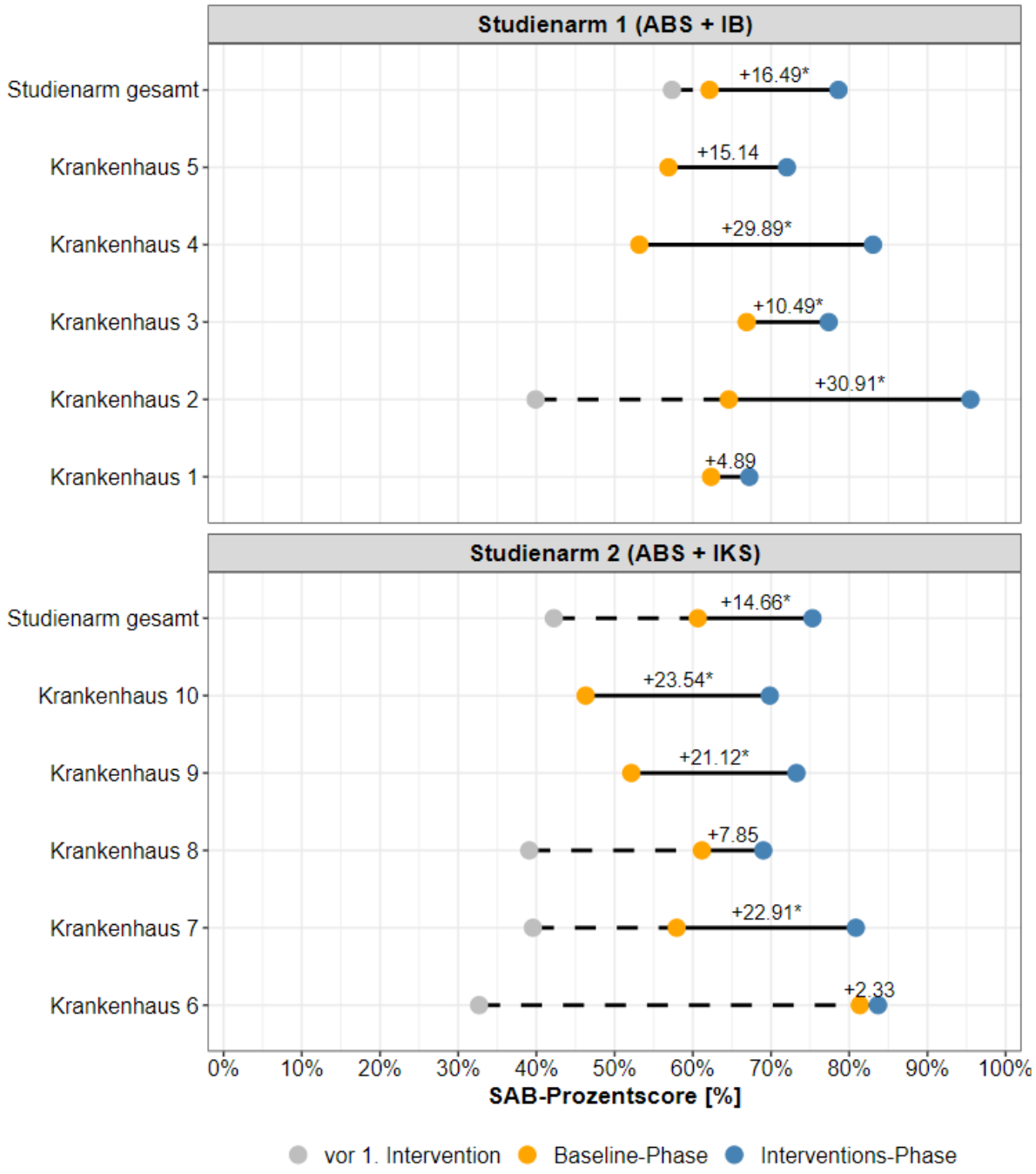


Abbildung 10: SAB-Scores der Krankenhäuser nach Studienarmen- und phase unter Berücksichtigung der retrospektiven Daten

*Mittelwerte, signifikante Veränderungen mit * markiert, "vor 1. Intervention" = retrospektive Daten*

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

4.1.2.6 Veränderung der Einzelkomponenten des SAB-Scores im zeitlichen Verlauf

Die Versorgungsqualität von SAB-Fällen wird im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie durch den SAB-Score beurteilt. In den SAB-Score fließen als Einzelkomponenten ein (siehe auch Abschnitt 3.2.2):

- **Adäquate Diagnostik:**
  - Echokardiographie
  - Erweiterte Bildgebung
  - Folge-Blutkulturen
- **Adäquate Therapie:**
  - Fokussanierung
  - Optimierte Substanzwahl
  - Therapiedauer
  - Dosierung

Ergänzend zur Auswertung des gesamten SAB-Scores wurden auch die Einzelkomponenten ausgewertet, um Einblicke in spezifische Einflussfaktoren auf die Versorgungsqualität zu erhalten. Nahezu alle Einzelkomponenten des SAB-Scores verbesserten sich durch die Intervention. Nur die Durchführung einer Echokardiographie (TEE oder TTE) erfolgte in beiden Studienphasen ähnlich häufig.

Die größten Verbesserungen wurden in den Bereichen Substanzwahl und Therapiedauer erzielt wurde. Bei der Betrachtung der Einzelkomponenten des SAB-Scores ließ sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen. Die größten Verbesserungen konnten bei der Durchführung einer erweiterten Fokussuche (+23 %), der korrekten Dosierung (+27 %) und der Einhaltung der adäquaten Therapiedauer (+22 %) erreicht werden. Die Auswertung der Einzelkomponenten wird im Anhang unter Anlage 47 detailliert dargestellt.

4.1.2.7 Berücksichtigung der Krankheitsschwere (Lokalisation des Hauptfokus)

Im Folgenden werden die Ergebnisse des SAB-Scores in Abhängigkeit von der Lokalisation des zugrundeliegenden Fokus (oberflächlich, tief, unbekannt) der SAB dargestellt. Die Intervention verbesserte die Versorgungsqualität, gemessen durch den SAB-Score über alle Manifestationen.

- **Oberflächlicher Fokus**: Über beide Studienarme zeigte sich eine deutliche Zunahme des SAB-Scores um insgesamt +12,8 % (Studienarm 1 (ABS + IB): + 17,3 %; Studienarm 2 (ABS + IKS): +7,3 %)
- **Tiefer Fokus:** Auch bei einem tiefen Fokus zeigte sich über beide Studienarme eine deutliche Zunahme des SAB-Scores um insgesamt +16,4 % (Studienarm 1 (ABS + IB): + 14,5 %; Studienarm 2 (ABS + IKS): +17 %)
- **Unbekannter Fokus:** Bei unbekanntem Fokus nahm der SAB-Score über beide Studienarme ähnlich zu wie bei einem tiefen Fokus (+16%) Studienarm 1 (ABS + IB): + 10,2 %; Studienarm 2 (ABS + IKS): +23,3 %). Der Studienarm 2 (ABS + IKS) zeigte bei unbekanntem Fokus die stärkste Verbesserung.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

In Tabelle Tab.S11 (Anlage 46) und Abbildung 11 sind die Ergebnisse nach Studienphasen und -armen detailliert dargestellt.

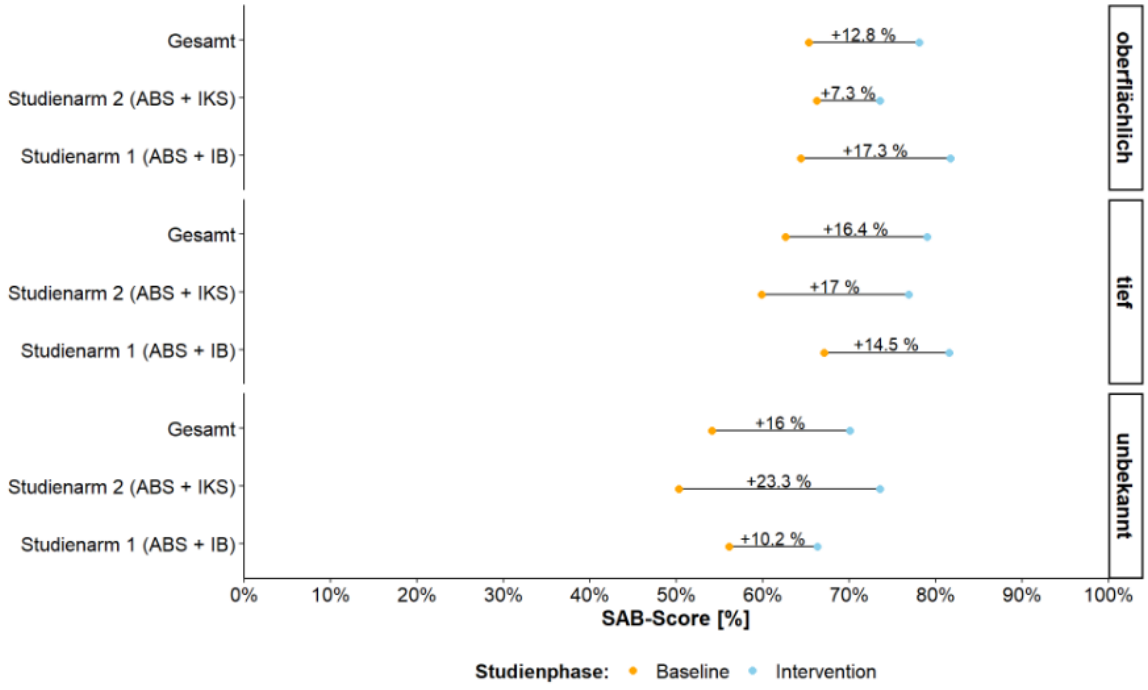


Abbildung 11: SAB-Score: Differenz Baseline- vs. Intervention nach Hauptfokus

Mittelwerte der SAB-Scores der Studienarme und -phasen [%]. Numerische Angabe der Differenz Baseline- vs. Interventions-Phase

4.1.2.8 Substanzwahl bei *S. aureus*-optimierter Therapie

Der korrekten Substanzwahl kommt bei der Therapie der SAB eine besondere Bedeutung zu. Daher wurde der Einfluss der Intervention auf die Auswahl der antibiotischen Therapie untersucht. In beiden Studienphasen wurden die SAB-Fälle am häufigsten mit Flucloxacillin, welches als Antibiotikum der ersten Wahl galt, therapiert. Der Anteil der Flucloxacillin-Therapien nahm in der Interventions-Phase über beide Studienarme leicht zu (Baseline: 81 %, Intervention 87 %). Alternativ kann eine MSSA-SAB ebenfalls mit Cefazolin, dem Antibiotikum der zweiten Wahl, behandelt werden. Diese Substanz wurde in 13 % bzw. 10 % der Fälle eingesetzt. Therapien mit Vancomycin, Daptomycin oder Linezolid sind bei SAB mit MRSA indiziert. Aufgrund der geringen MRSA-Inzidenz in Deutschland mussten diese Substanzen nur sehr selten eingesetzt werden. Die Substanzwahl bei *S. aureus*-optimierter Antibiotikatherapie ist in Abb. S8 (Anlage 45) grafisch dargestellt.

4.2 Sekundäre Endpunkte

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der patienten- und krankenhausbezogenen sekundären Endpunkte dargestellt.

4.2.1 CAP-Fälle: Patientenbezogene sekundäre Endpunkte

Zunächst werden im Folgenden die Ergebnisse der patientenbezogenen sekundären Endpunkte der CAP-Fälle berichtet:

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

- **Krankenhaus-Sterblichkeit*** auch unter Berücksichtigung des CAP-Schweregrads:

  Die Krankenhaus-Sterblichkeit war in der Baseline-Phase und in der Interventions-Phase vergleichbar (12 % vs. 11 %).

  Abbildung 12 gibt einen Überblick über die Krankenhaus-Sterblichkeit nach Studienarm und Studienphase bezogen auf den Schweregrad. Siehe hierzu auch die Tabelle Tab.S12 (Anlage 48).

* Es ist zu beachten, dass es sich um die Gesamtsterblichkeit handelt (jedwede Todesursache) und somit nicht um die CAP-attribuierbare Sterblichkeit

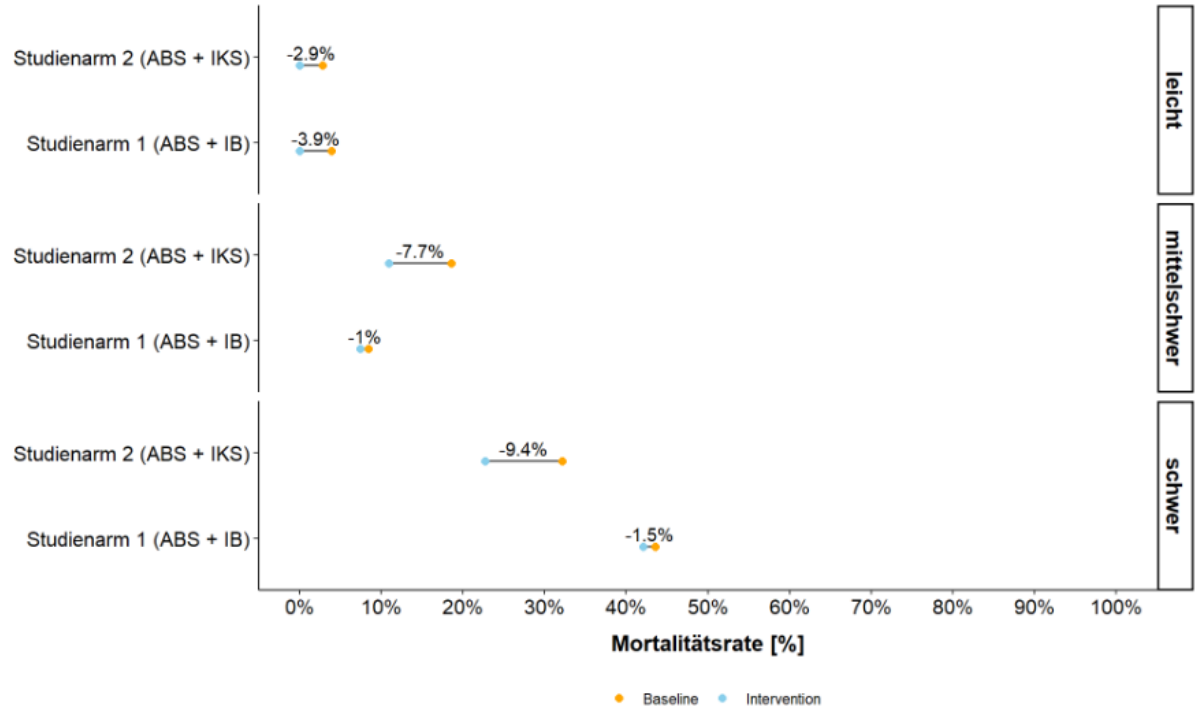


Abbildung 12: CAP-Score: Differenz Baseline vs. Intervention der Krankenhaus-Sterblichkeit nach CAP-Schweregrad

Jeweils repräsentierte Gesamtanzahl der CAP-Fälle: leichte CAP Studienarm 2 Baseline-Phase n= 141; Interventions-Phase n=103; Studienarm 1 Baseline-Phase n=79; Interventions-Phase n=35; mittelschwere CAP Studienarm 2 Baseline-Phase n= 146; Interventions-Phase n=212; Studienarm 1 Baseline-Phase n=226; Interventions-Phase n=241; schwere CAP Studienarm 2 Baseline-Phase n= 28; Interventions-Phase n=44; Studienarm 1 Baseline-Phase n=39; Interventions-Phase n=58;

- **Krankenhaus-Verweildauer** (in Tagen) auch unter Berücksichtigung des CAP-Schweregrads:

  Die Krankenhaus-Verweildauer der CAP-Fälle verringerte sich bei Betrachtung der gesamten Studienkohorte in der Interventions-Phase (Mittelwerte Baseline-Phase: 10,23 Tage [IQR 7–12] vs. Interventions-Phase 9,71 Tage [IQR 6–11]. Hierbei zeigte sich in Studienarm 2 (ABS+IKS) sich eine leicht stärkere Reduktion von 11,25 Tagen [IQR 7–14] in der Baseline-Phase auf 9.67 Tage [IQR 6–11] in der Interventions-Phase.

  Abbildung 13 gibt einen Überblick über die Krankenhaus-Verweildauer nach Studienarm und Studienphase. Details finden sich ergänzend in Anlage 48 (Tab.S13).

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

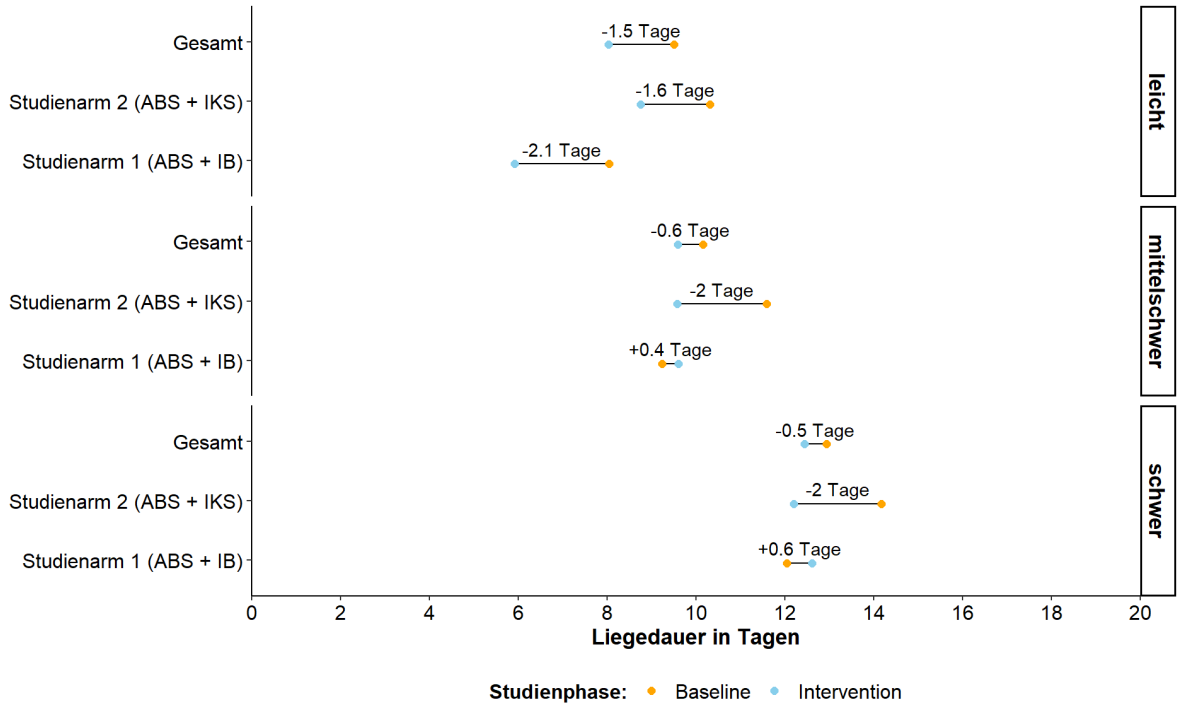


Abbildung 13: CAP-Score: Differenz Baseline vs. Intervention der Krankenhaus-Verweildauer nach CAP-Schweregrad

Jeweils repräsentierte Gesamtanzahl der CAP-Fälle: leichte CAP Studienarm 2 Baseline-Phase n= 141; Interventions-Phase n=103; Studienarm 1 Baseline-Phase n=79; Interventions-Phase n=35; mittelschwere CAP Studienarm 2 Baseline-Phase n= 146; Interventions-Phase n=212; Studienarm 1 Baseline-Phase n=226; Interventions-Phase n=241; schwere CAP Studienarm 2 Baseline-Phase n= 28; Interventions-Phase n=44; Studienarm 1 Baseline-Phase n=39; Interventions-Phase n=58;

- **Wiederaufnahme innerhalb 30 Tagen** auch unter Berücksichtigung des CAP-Schweregrads:

  Die Wiederaufnahmerate (Wiederaufnahme aufgrund jedweder Ursache am selben Krankenhaus) blieb bei der gesamten Studienkohorte unverändert stabil (12 % in beiden Studienphasen). Bei schwerer CAP wurde eine Zunahme der Wiederaufnahmerate in der Interventions-Phase in Studienarm 2 (ABS+IKS) (5 % auf 21 %) festgestellt. Die Interpretation erschwerend waren die absoluten Fallzahlen bei schwerer CAP sehr klein (Baseline-Phase: 1/28 Fällen; Interventions-Phase 7/44 Fällen).

  Abbildung 14 gibt einen Überblick über die stationäre Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen nach Studienarm und Studienphase. Weitere Details finden sich ergänzend in Anlage 48 (Tab.S14).

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

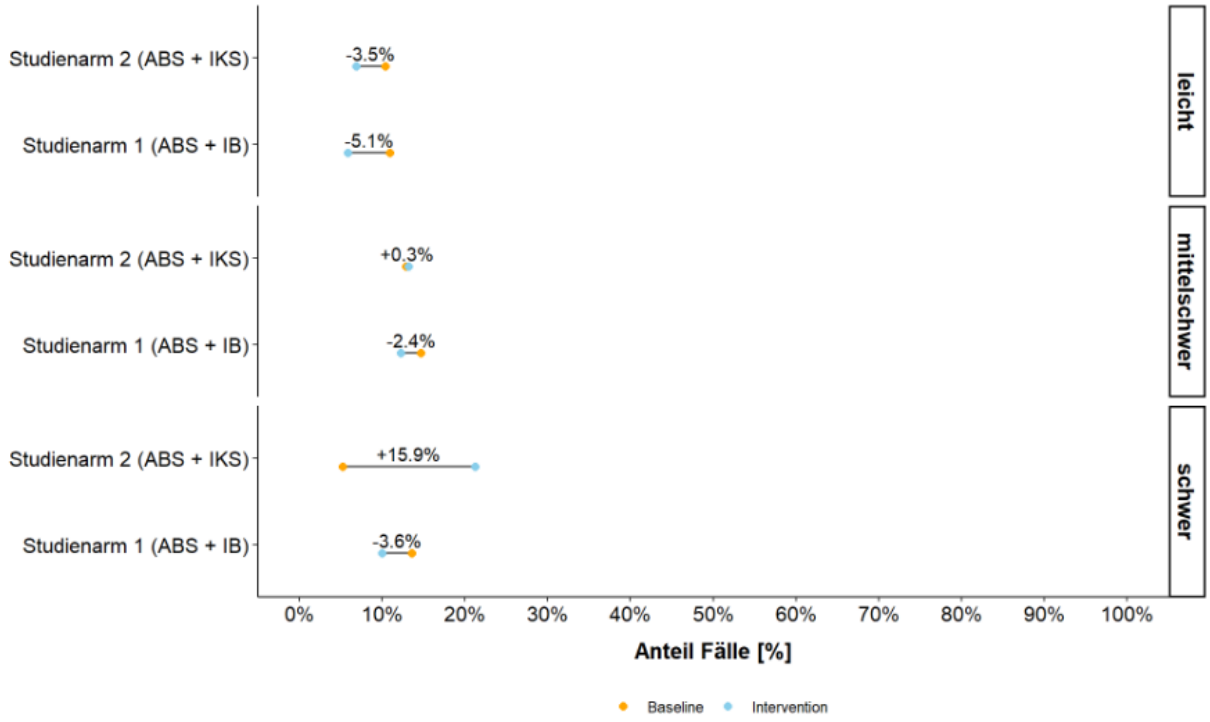


Abbildung 14: CAP-Score: Differenz Baseline vs. Intervention der stationären Wiederaufnahme nach CAP-Schweregrad

Jeweils repräsentierte Gesamtanzahl der CAP-Fälle; leichte CAP Studienarm 2 Baseline-Phase n= 141; Interventions-Phase n=103; Studienarm 1 Baseline-Phase n=79; Interventions-Phase n=35; mittelschwere CAP Studienarm 2 Baseline-Phase n= 146; Interventions-Phase n=212; Studienarm 1 Baseline-Phase n=226; Interventions-Phase n=241; schwere CAP Studienarm 2 Baseline-Phase n= 28; Interventions-Phase n=44; Studienarm 1 Baseline-Phase n=39; Interventions-Phase n=58;

- ***Clostridioides difficile (C. difficile)*-Inzidenz**:
  Die *C. difficile*-Inzidenz bei den CAP-Patient*innen während des Krankenhausaufenthalts reduzierte sich in der Gesamtkohorte bei insgesamt niedrigen Fallzahlen (Baseline-Phase: 6/659 Fällen, Interventions-Phase 1/693 Fällen).
  Ein detaillierter Überblick über die *C. difficile*-Inzidenz nach Studienarmen und Studienphase findet sich in Anlage 48 (Tab.S15).

4.2.2 SAB-Fälle: Patientenbezogene sekundäre Endpunkte

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenbezogenen sekundären Endpunkte der SAB-Fälle berichtet:

- **Krankenhaus-Sterblichkeit*** auch unter Berücksichtigung des SAB-Hauptfokus:

  Die Krankenhaus-Sterblichkeit der gesamten Studienkohorte nahm zwischen den Studienphasen um 6 % zu (18% (n= 43) vs. 24 % (n=56)). Bei oberflächlichem Fokus nahm die Mortalität ab (12 % vs. 6 %), während sie bei tiefem und unbekanntem Fokus anstieg (22 % vs. 32 % bzw. 23 % vs. 32 %).

  Tabelle 14 gibt einen detaillierten Überblick über die Krankenhaus-Sterblichkeit nach Studienarm und –phase sowie unter Berücksichtigung des Hauptfokus.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

* Es ist zu beachten, dass es sich um die Gesamtsterblichkeit handelt (jedwede Todesursache) und somit nicht um die SAB-attribuierbare Sterblichkeit.

Tabelle 14: SAB-Fälle: Krankenhaus-Sterblichkeit gesamt, sowie nach Hauptfokus

	Beide Studienarme		**Studienarm 1 (ABS + IB)**		**Studienarm 2 (ABS + IKS)**	
	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Alle Fälle	n=233 43 (18 %)	n=237 56 (24 %)	n=117 21 (18 %)	n=116 19 (16 %)	n=116 22 (19 %)	n=121 37 (31 %)
oberflächlich	n=90 11 (12 %)	n=77 5 (6 %)	n=46 6 (13 %)	n=43 2 (5 %)	n=44 5 (11 %)	n=34 3 (9 %)
tief	n=77 17 (22 %)	n=111 35 (32 %)	n=29 4 (14 %)	n=50 11 (22 %)	n=48 13 (27 %)	n=61 24 (39 %)
unbekannt	n=64 15 (23 %)	n=48 15 (31 %)	n=42 11 (26 %)	n=23 6 (26 %)	n=22 4 (18 %)	n=25 9 (36 %)

n=alle analysierten SAB-Fälle der jeweiligen Kategorie

- **Sterblichkeit in Folge der *S. aureus*-Bakteriämie**

  Der Anteil SAB-Patient*innen, die in direkter Folge einer SAB verstarben (SAB-attribuierbare Sterblichkeit), blieb in der gesamten Studienkohorte zwischen den beiden Studienphasen nahezu unverändert: 12 % (n = 29) vs. 16 % (n = 39). Im Studienarm 1 (ABS+IB) verstarben in der Baseline-Phase 13 % (n=15) der Patient*innen unmittelbar in Zusammenhang mit der SAB und in der Interventions-Phase 12 % (n=14). Im Studienarm 2 (ABS+IKS) waren in der Baseline-Phase 12 % (n=14) und in der Interventions-Phase 21 % (n=25) in Folge der SAB verstorben.

  In Tabelle 15 ist die der SAB-attribuierbare Sterblichkeit nach Studienphasen, -armen und SAB-Hauptfokus detailliert dargestellt.

Tabelle 15: SAB-Fälle: Verstorben im Rahmen der SAB gesamt, sowie nach Hauptfokus

	Beide Studienarme		**Studienarm 1 (ABS + IB)**		**Studienarm 2 (ABS + IKS)**	
	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Alle Fälle	n=233 29 (12 %)	n=237 39 (16 %)	n=117 15 (13 %)	n=116 14 (12 %)	n=116 14 (12 %)	n=121 25 (21 %)
oberflächlich	n=90 7 (8 %)	n=77 4 (5 %)	n=46 4 (9 %)	n=43 2 (5 %)	n=44 3 (7 %)	n=34 2 (6 %)
tief	n=77 11 (14 %)	n=111 24 (22 %)	n=29 3 (10 %)	n=50 7 (14 %)	n=48 8 (17 %)	n=61 17 (28 %)
unbekannt	n=64 11 (17 %)	n=48 11 (23 %)	n=42 8 (19 %)	n=23 5 (22 %)	n=22 3 (14 %)	n=25 6 (24 %)

n=alle analysierten SAB-Fälle der jeweiligen Kategorie

- **Krankenhaus-Verweildauer** (in Tagen) auch unter Berücksichtigung des SAB-Hauptfokus:

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Die mittlere Verweildauer der SAB-Fälle verringerte sich bei Betrachtung der gesamten Kohorte in der Interventions-Phase leicht (25,15 Tage vs. 24,14 Tage), wobei in Studienarm 2 (ABS+IKS) eine größere Reduktion der Verweildauer festgestellt wurde als in Studienarm 1 (ABS+IB) (Studienarm 1: -1,46 Tage; Studienarm 2: -3,49 Tage).

Abbildung 15 gibt einen Überblick über die Krankenhaus-Verweildauer nach Studienarm und Studienphase unter Berücksichtigung des Hauptfokus. Ergänzende Details finden sich in Tab.S16 (Anlage 49).

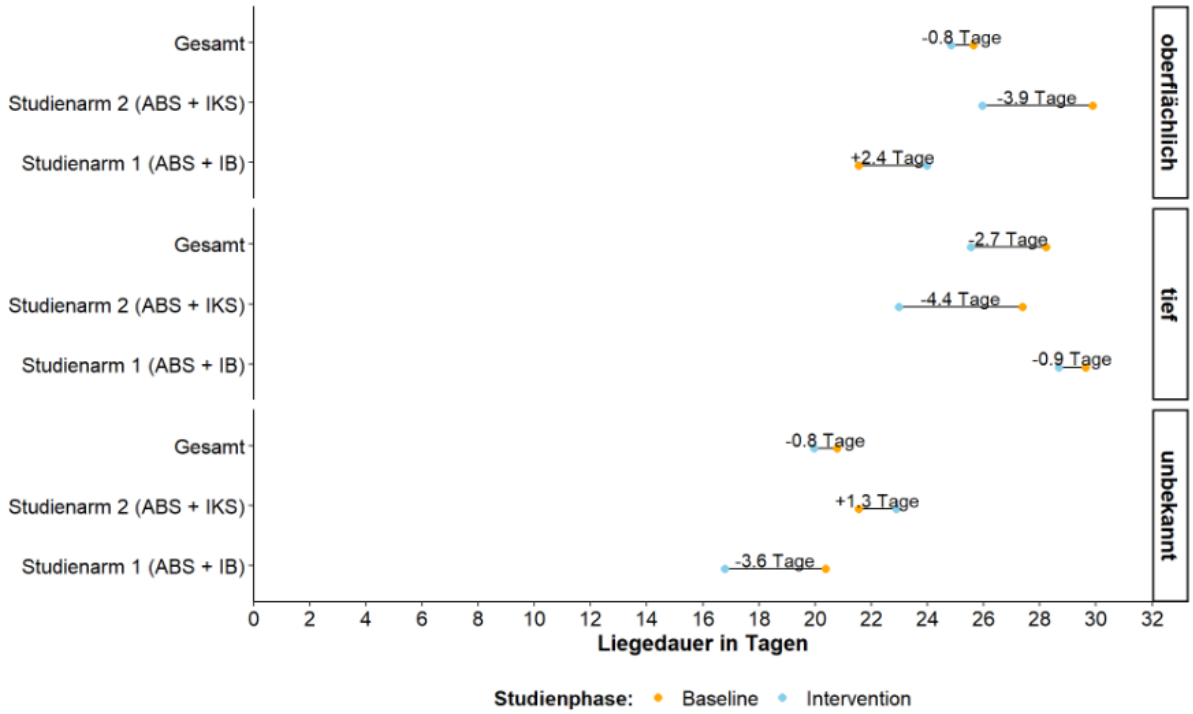


Abbildung 15: SAB-Score: Differenz Baseline vs. Intervention der Krankenhaus-Verweildauer nach Hauptfokus

- **Wiederaufnahme innerhalb 30 Tagen**

  Die Wiederaufnahme (Wiederaufnahme aufgrund jedweder Ursache am selben Krankenhaus) blieb bei Betrachtung der gesamten Studienkohorte über beide Studienphasen unverändert (14 % vs. 13 %). Auch zwischen den Studienarmen zeigte sich keine relevanten Unterschiede.

  In Tabelle 16 sind die Ergebnisse der stationären Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen nach Studienphasen und -armen und SAB-Hauptfokus detailliert dargestellt.

Tabelle 16: SAB-Fälle: stationäre Wiederaufnahme (30d) gesamt, sowie nach Hauptfokus

	Beide Studienarme		**Studienarm 1 (ABS + IB)**		**Studienarm 2 (ABS + IKS)**	
	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Alle Fälle	n=233 33 (14 %)	n=237 31 (13 %)	n=117 20 (17 %)	n=116 18 (16 %)	n=116 13 (11 %)	n=121 13 (11 %)
oberflächlich	n=90 15 (17 %)	n=77 10 (13 %)	n=46 10 (22 %)	n=43 6 (14 %)	n=44 5 (11 %)	n=34 4 (12 %)
tief	n=77 11 (14 %)	n=111 20 (18 %)	n=29 6 (21 %)	n=50 11 (22 %)	n=48 5 (10 %)	n=61 9 (15 %)

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

	Beide Studienarme		Studienarm 1 (ABS + IB)		Studienarm 2 (ABS + IKS)	
	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase
unbekannt	n=64 6 (9 %)	n=48 1 (2 %)	n=42 4 (10 %)	n=23 1 (4 %)	n=22 2 (9 %)	n=25 0

n=alle analysierten SAB-Fälle der jeweiligen Kategorie

- ***Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-Inzidenz:**

  Die *C. difficile*-Inzidenz während des Krankenhausaufenthalts reduzierte sich bei insgesamt niedrigen Fallzahlen (Baseline-Phase: 6/233 Fällen, Interventions-Phase 3/237 Fällen).

  Einen detaillierten Überblick über die *C. difficile*-Inzidenz nach Studienarm und Studienphase findet sich in Anlage 49 (Tab. S17).

4.2.3 Krankenhausbezogene sekundäre Endpunkte

Im Folgenden werden die Ergebnisse der sekundären krankenhausbezogenen Endpunkte berichtet. Diese umfassen:

- Sekundärdaten aller Infektionspatient*innen der gesetzlichen Krankenversicherung
- Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz
- Antiinfektiva-Verordnungsqualität
- Antiinfektiva-Verordnungsstruktur
- Antiinfektiva-Verbrauchsdichte
- Gesamtkosten-Kalkulation

4.2.3.1 Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung

Die Analyse umfasst Daten von 10.775 Fällen mit Infektionsdiagnosen in der Baseline-Phase und 10.047 in der Interventions-Phase (vgl. Abschnitt 3.3.2.1). Dies entspricht 41,1 % (Baseline-Phase) bzw. 40,4 % (Interventions-Phase) aller an den Krankenhäusern stationär versorgten Patient*innen mit Infektionsdiagnose. Folgende sekundäre Endpunkte wurden hierbei erhoben:

Tabelle 17: Sekundären Endpunkte der Infektionskohorte: Variablen und Maßeinheiten

Krankenhausbezogene sekundäre Endpunkte Outcome-Parameter aller Infektionspatient*innen (AOK versichert)	
Krankenhaus-Sterblichkeit	[%] verstorben
Sterblichkeit 30 Tage nach Krankenhausaufenthalt	[%] verstorben
Krankenhaus-Verweildauer	Anzahl Tage
Wiederaufnahmen innerhalb von 30 Tagen	[%] wiederaufgenommen
C. difficile-Inzidenz (während des stationären Aufenthalts und 30 Tage danach)	[%] mit *C. difficile*-assoziierter Erkrankung

Die Ergebnisse sind nach Studienphase und –armen in Tabelle 18 dargestellt.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 18: Sekundäre Endpunkte AOK-Infektionssubkohorte

	Baseline-Phase			**Interventions-Phase**		
	Gesamt (n=10775)	Studienarm 1 (ABS+IB) (n=5315)	Studienarm 2 (ABS+IKS) (n=5460)	Gesamt (n=10047)	Studienarm 1 (ABS+IB) (n=5072)	Studienarm 2 (ABS+IKS) (n=4975)
Krankenhaus-Verweildauer Mittelwert in Tagen	10,4	9,8	10,9	10,3	9,9	10,7
Krankenhaussterblichkeit, n (%)	899 (8,3)	447 (8,4)	452 (8,3)	845 (8,4)	446 (8,8)	399 (8,0)
Sterblichkeit 30 d nach Krankenhausaufenthalt, n (%)	556 (5,2)	281 (5,3)	275 (5,0)	486 (4,8)	258 (5,1)	228 (4,6)
Wiederaufnahme innerhalb 30 d (selbes Krankenhaus), n (%)	2500 (23,2)	1299 (24,4)	1201 (22,0)	2278 (22,7)	1184 (23,3)	1094 (22,0)
Wiederaufnahme innerhalb 30 d (anderes Krankenhaus), n (%)	1315 (12,2)	691 (13,0)	624 (11,4)	1140 (11,3)	637 (12,6)	503 (10,1)
C. difficile-Inzidenz (während Aufenthalt), n (%)	148 (1,4)	59 (1,1)	89 (1,6)	105 (1,0)	46 (0,9)	59 (1,2)
C. difficile-Inzidenz 30 d nach Krankenhausaufenthalt, n (%)	32 (0,3)	10 (0,2)	22 (0,4)	12 (0,2)	11 (0,2)	23 (0,2)

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Die Krankenhaus-Verweildauer in der Infektionssubkohorte blieb über alle Studienphasen und -arme hinweg unverändert. Die Krankenhaus-Sterblichkeit war insgesamt konstant bei etwa 8,3–8,4 % (Baseline-Phase vs. Interventions-Phase). In Studienarm 1 (ABS+IB) stieg sie leicht (8,4 % auf 8,8 %), während sie in Studienarm 2 (ABS+IKS) geringfügig sank (8,3 % auf 8,0 %). Die 30-Tage-Sterblichkeit nahm insgesamt ab (5,2 % auf 4,8 %), mit einem moderaten Rückgang in Studienarm 1 (ABS+IB) (5,3 % auf 5,1 %) und einer stärkeren Abnahme in Studienarm 2 (ABS+IKS) (5,2 % auf 4,6 %). Die 30-Tage-Wiederaufnahmen im selben Krankenhaus gingen leicht zurück (23,2 % auf 22,7 %), insbesondere in Studienarm 1 (ABS+IB) (24,4 % auf 23,3 %), während sie in Studienarm 2 (ABS+IKS) unverändert blieben (22,0 %). Wiederaufnahmen in andere Krankenhäuser sanken stärker (12,2 % auf 11,3 %), v. a. in Studienarm 2 (ABS+IKS) (11,4 % auf 10,1 %), während sie in Studienarm 1 (ABS+IB) nur geringfügig abnahmen (13,0 % auf 12,6 %). Die Inzidenz von *C. difficile* reduzierte sich insgesamt und war im Studienarm 2 (ABS+IKS) ausgeprägter rückläufig.

Alle genannten Veränderungen der sekundären Endpunkte waren statistisch nicht signifikant (Berechnungen siehe Tabelle S18,Anlage 50).

4.2.3.2 Antiinfektiva-Verordnungsqualität und -Verordnungsprävalenz

Im Rahmen der Punktprävalenzanalysen wurden Verordnungsprävalenz, -struktur und der Erfüllungsgrad von 14 Qualitätsindikatoren (QI) für je drei Stichtage pro Studienphase erfasst (vgl. Abschnitt 3.3.2.2)

4.2.3.2.1 Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz

Die Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz blieb durch die Intervention unverändert hoch bei insgesamt 33 %. Auf den Intensivstationen war die Verordnungsprävalenz deutlich höher (Baseline-Phase: 46 %; Interventions-Phase: 40 %) als auf den Normalstationen (Baseline-Phase: 32 %; Interventions-Phase: 32 %). Bei Betrachtung der beiden Studienarme war keine Veränderung der Verordnungsprävalenz in der Interventions-Phase feststellbar.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 19: Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz Gesamt und nach Stationsart

	Baseline-Phase			Interventions-Phase		
	Gesamt (n=2861)	Studienarm 1 (ABS+IB) (n=1488)	Studienarm 2 (ABS+IKS) (n=1373)	Gesamt (n=2852)	Studienarm 1 (ABS+IB) (n=1562)	Studienarm 2 (ABS+IKS) (n=1290)
Gesamt	33,0	32,8	33,2	32,9	37,3	31,7
Normalstationen	31,8	31,7	31,9	32,0	36,7	30,5
Intensivstationen	46,3	52,5	39,1	39,9	53,3	38,8
Notaufnahme	22,7	12,5	30,3	26,7	28,6	14,5

n=Anzahlen der Patient*innen mit antiinfektiver Therapie an den Erhebungstagen; dargestellt ist die Verordnungsprävalenz [%] als Mediane der 10 Krankenhäuser

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Die relative Anzahl der Verordnung von Kombinationstherapien reduzierte sich in der Interventions-Phase um 1,3 % (39 Therapien) von 19,8 % auf 18,5 % (Anlage 51, Tab.S19).

4.2.3.2.2 Antiinfektiva-Verordnungsqualität

In der Baseline-Phase erreichten nur vier der 14 Prozessqualitätsindikatoren (QI) den angestrebten Erfüllungsgrad von > 85 %. Diese bereits zufriedenstellend umgesetzten Prozesse waren:

- „Indikation gesichert“
- „Infektion gesichert oder medizinisch nachvollziehbar“
- „Korrekte Dosierung bezogen auf die Art der Infektion“
- „Dauer einer perioperativen Prophylaxe (PAP) max. 24 h“

Alle anderen Indikatoren wurden bei weniger als 85 % der Therapien erfüllt und wiesen somit ein erhebliches Verbesserungspotential auf. In der Interventionsphase konnten die Erfüllungsgrade fast aller QI gesteigert werden. Sechs QI wurden statistisch signifikant häufiger erfüllt (siehe Tabelle 20). Diese signifikant besser umgesetzten Prozesse waren:

- „Ausreichende Blutkulturdiagnostik vor Therapie“
- „Indikation gesichert“
- „Keine weitere De-Eskalation möglich“
- Dokumentation einer Therapie-Reevaluation,
- Dokumentation der geplanten Therapiedauer
- Dokumentation der Art der Infektion

Zwei QI wurden in der Interventions-Phase weniger häufig erfüllt. Dies war zum einen die „Dauer einer perioperativen Prophylaxe (PAP) max. 24 h“ (statistisch signifikant), zum anderen der QI „Adäquate Therapiedauer (bis Zeitpunkt Erhebung)“ (nicht signifikant verringert).

Zusätzlich zu den einzelnen Qualitätsindikatoren wurden die Erfüllungsgrade für die übergeordneten Kategorien:

- Diagnostik
- Therapie
- Dokumentation

berechnet. Dabei gilt eine Kategorie für eine Therapie als erfüllt, wenn alle QI der Therapie innerhalb dieser Kategorie erfüllt sind. Alle drei QI-Kategorien wurden in der Baseline-Phase bei weniger als 50 % der Therapien erfüllt. Die geringste Prozessqualität wurde in der Kategorie Dokumentation erreicht (15,8 %) (vgl. Abbildung 16).

Der Anteil der Therapien, die alle QI einer Kategorie (Therapie, Diagnostik, Dokumentation) erfüllten, war in der Interventions-Phase deutlich größer. Am stärksten verbesserte sich die Dokumentationsqualität (+15,8 %), die nach wie vor als QI-Kategorie mit dem geringsten Umsetzungsgrad erfasst wurde. Auch die Berechnung des Anteils der Therapien, bei denen sämtliche QI aller drei Kategorien erfüllt waren, nahm in der Interventions-Phase signifikant zu (+9.9%).

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 20: Veränderung der Erfüllungsgrade der QI

Qualitätsindikator	**Erfüllungsgrad [%] (Median)**		**Differenz [%]**	**Vergleichstest**		
(n=Anzahl Therapien/Fälle, für die der QI zutrifft)	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline vs. Intervention	Chi²	p	nach Bonferroni
Therapie						
Indikation gesichert (B: n=3341; I: n=3338)	86,53	91,11	*+4,58*	34,76	<0,001	*sig.
Infektion gesichert oder wahrscheinlich (B: n=2567; I: n=2539)	92,95	94,61	*+1,66*	5,74	0,017	n.s.
Dosis korrekt (in Bezug auf Infektion) (B: n=3487; I: n=3445)	89,41	89,93	*+0,52*	0,46	0,499	n.s.
Dosisanpassung an Nierenfunktion erfolgt (B: n=565; I: n=499)	63,16	70,30	*+7,13*	5,79	0,016	n.s.
Wirksame Substanz (B: n=2047; I: n=2089)	74,91	77,18	*+2,28*	3,59	0,058	n.s.
Keine weitere Deeskalation möglich (B: n=1576; I: n=1664)	43,93	57,41	*+13,47*	73,97	<0,001	*sig.
Adäquate Therapiedauer (bis Zeitpunkt Erhebung) (B: n=1576; I: n=1664)	78,17	76,74	*-1,43*	1,12	0,289	n.s.
Perioperative Antibiotikaprophylaxe max. 24 h (B: n=482; I: n=494)	87,45	80,34	*-7,11*	8,59	0,003	*sig.
Keine Oralisierung möglich (bei parenteraler Therapie mit Substanz mit hoher oraler Bioverfügbarkeit)	48,61	55,48	*+6,87*	2,98	0,084	n.s.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

(B: n=390; I: n=315)						
Diagnostik						
Adäquate Blutkulturdiagnostik vor Therapiebeginn (B: n=1924; I: n=1743)	44,63	56,53	*+11,91*	51,37	<0,001	*sig.
Adäquate mikrobiologische Diagnostik (B: n=2744; I: n=2607)	61,62	64,72	*+3,10*	5,37	0,02	n.s.
Dokumentation						
Dokumentation geplante Therapiedauer (B: n=2946; I: n=2867)	26,82	43,37	*+16,54*	174,10	<0,001	*sig.
Dokumentation Art der Infektion (B: n=2798; I: n=2679)	72,70	83,08	*+10,38*	87,77	<0,001	*sig.
Dokumentierte Reevaluation (B: n=2265; I: n=2230)	40,37	51,88	*+11,51*	73,99	<0,001	*sig.

Es wurden je Studienphase die Daten der drei Erhebungstage zusammengefasst. Die Erfüllungsgrade [%] entsprechen den medianen Erfüllungsgraden der 10 Krankenhäuser. P-Werte von < 0.00278 werden nach der Bonferoni-Korrektur als signifikant angesehen; (B = Baseline-Phase, I = Interventions-Phase)

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

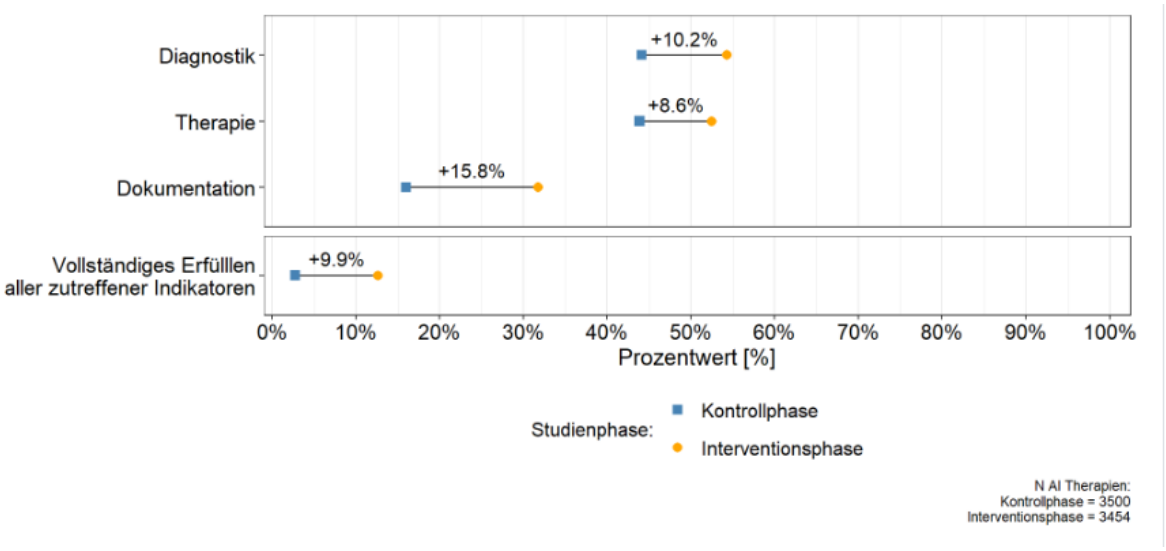


Abbildung 16: Veränderung der Erfüllungsgrade der QI-Kategorien

Es wurden je Studienphase die Daten der drei Erhebungstage zusammengefasst. Die Erfüllungsgrade [%] entsprechen den Medianen der Erfüllungsgrade der 10 Krankenhäuser.

Vergleich der Verordnungsqualität zwischen den Studienarmen

Der Anstieg der Erfüllungsgrade für alle übergeordneten Qualitätskategorien (Diagnostik, Therapie und Dokumentation) erwies sich insgesamt und in beiden Studienarmen als statistisch signifikant (Tabelle 21). In Studienarm 1 (ABS+IB) erzielte die Kategorie Diagnostik (+10,3 %) die stärkste Verbesserung, während in Studienarm 2 (ABS+IKS) die Kategorie Dokumentation (+15,5 %) die größte Steigerung erreichte.

Der Studienarm 2 (ABS+IKS) wies in der Interventions-Phase eine stärkere Verbesserung der QI-Erfüllungsgrade in allen Teilbereichen sowie insgesamt auf. Die Unterschiede in der Interventions-Phase zwischen den beiden Studienarmen in den QI-Teilbereichen Dokumentation und Therapie sowie auch die Gesamt-Adhärenz der Therapien waren signifikant (Anlage 51, Tab. S20).

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 21: Veränderung der Erfüllungsgrade der übergeordneten QI-Kategorien je Studienarm

Qualitätsindikator	Erfüllungsgrad [%] (Median)		Differenz [%]	Vergleichstest		
	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline vs. Intervention	Chi²	p	nach Bonferroni
Studienarm 1 (ABS+IB)						
Therapie	42,61	49,30	*+6,69*	16,55	<0,001	*sig.
Diagnostik	43,88	54,21	*+10,33*	32,49	<0,001	*sig.
Dokumentation	15,03	21,78	*+6,75*	24,10	<0,001	*sig.
Erfüllung aller QI	1,45	8,26	*+6,82*	74,99	<0,001	*sig.
Studienarm 2 (ABS+IKS)						
Therapie	45,11	57,20	*+12,09*	46,26	<0,001	*sig.
Diagnostik	44,39	54,44	*+10,05*	24,43	<0,001	*sig.
Dokumentation	16,86	32,43	*+15,57*	89,86	<0,001	*sig.
Erfüllung aller QI	3,02	12,78	*+9,76*	83,85	<0,001	*sig.

Es wurden je Studienphase die Daten der drei Erhebungstage zusammengefasst. Die Erfüllungsgrade [%] entsprechen den Medianen der 10 Krankenhäuser.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

4.2.3.2.3 Antiinfektiva-Verordnungsstruktur der PPA-Erhebungstage

Die an den PPA-Erhebungstagen verabreichten Substanzen wurden auch zur Beschreibung der Antiinfektiva-Verordnungsstruktur nach Indikationen herangezogen. Die Verordnungsstruktur unterschied sich zwischen Baseline- und Interventions-Phase:

Zwei zentrale Kennzahlen wurden zur Bewertung herangezogen:

- **Verhältnis von Penicillinen zu Cephalosporinen**, um zu prüfen, ob mehrheitlich aus ABS-Perspektive zu bevorzugende Penicilline eingesetzt wurden
- **Verhältnis von Access- zu Watch-Antibiotika** gemäß der WHO AWaRe-Klassifikation, um den bevorzugten Einsatz von Access-Antibiotika zu prüfen

Weitere Kennzahlen, die die Substanzwahl bei Antiinfektiva beschreiben, wurden nur für die deutlich umfangreicheren, aber mit methodischen Einschränkungen (siehe auch Abschnitt 3.3.2.3 Antiinfektivaverbrauch) zu betrachtenden Verbrauchsdaten aus den Apothekenabgabedaten berechnet.

Betrachtet man alle Antiinfektiva, die an den Erhebungszeitpunkten für therapeutische Indikationen eingesetzt wurden, so hat sich das Verhältnis der Access- und Watch-Antibiotika (AWaRe-Klassifikation der WHO) (siehe Abschnitt 3.3.2.3 & 3.3.2.2.3) signifikant von 0,72:1 auf 0,82:1 verbessert (p=0,03) Das Penicillin/Cephalosporin-Verhältnis stieg - wie aus ABS-Perspektive wünschenswert - signifikant von 2,68:1 auf 3,91:1 (p < 0.001) (Abbildung 17).

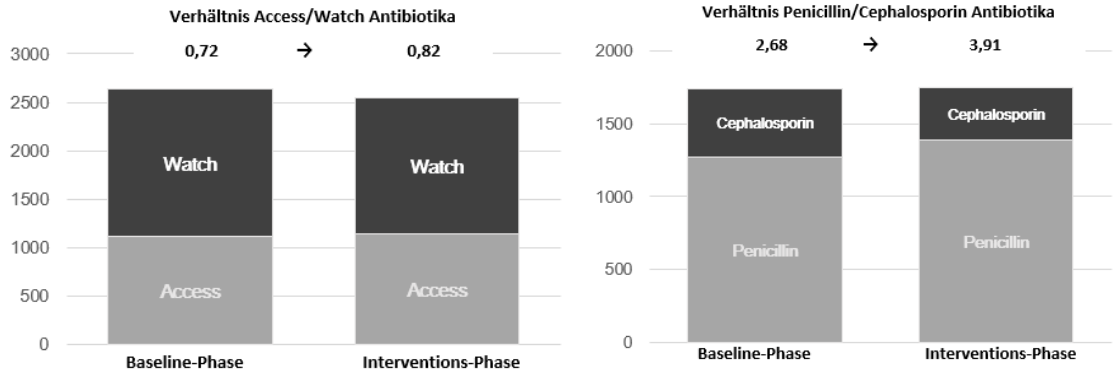


Abbildung 17: Wichtige Aspekte der Antiinfektiva-Verordnungsstruktur

Links: Verhältnis von Access- zu Watch-Antibiotika an den PPA-Erhebungstagen in der Baseline- und Interventions-Phase [Anzahl Verordnungen absolut] Rechts: Verhältnis von Penicillinen zu Cephalosporinen an den PPA-Erhebungstagen in der Baseline- und Interventionsphase [Anzahl Verordnungen absolut], *nur therapeutische Indikationen berücksichtigt*

4.2.3.3 Antiinfektiva-Verbrauchsdichte

Die Antiinfektiva-Verbrauchsdichte, die kontinuierlich aus den Apothekenabgabedaten der Krankenhausapotheken ermittelt wurden, lassen sehr umfassende Auswertungen für den gesamten Studienzeitraum, allerdings unabhängig von der Indikation, zu.

Die Kennzahlen, die hier zusätzlich zur Verbrauchsdichte berechnet wurden, beschreiben die Antiinfektiva-Verbrauchsstruktur und dienen der Beurteilung, in welchem Umfang bevorzugt

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

einzusetzende Antiinfektiva und in welchem Umfang restriktiv einzusetzende Antiinfektiva verwendet wurden.

Im Rahmen der Auswertung der Verbrauchsdaten wurden die folgenden Parameter berechnet:

- Verbrauchsdichte *[Anzahl RDD/100 Pflegetage]* (als Maß für die Anzahl verbrauchter Antiinfektiva mit Bezug auf die Anzahl der Pflegetage)
- Anteil oral applizierter Tagesdosen *[Anzahl RDD/Anzahl RDD x100 %]*
- Verhältnis RDD Penicilline/RDD Cephalosporine *[Anzahl RDD/Anzahl RDD]*
- Anteil Carbapeneme/Gesamt-Betalaktame *[Anzahl RDD/Anzahl RDD x100 %]*
- Anteil Fluorchinolone/Gesamtantibiotika *[Anzahl RDD/Anzahl RDD x100 %]*
- Verhältnis der Access/Watch-Antibiotika (nach AWaRe) *[Anzahl RDD/Anzahl RDD]*
- Anteil Reserveantibiotika/Gesamtantibiotika *[Anzahl RDD/Anzahl RDD x100 %]*

4.2.3.3.1 Antiinfektiva-Verbrauchsdichte

Die aus den Apothekenabgabedaten berechnete Gesamt-Antiinfektiva-Verbrauchsdichte verringerte sich in der Interventions-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase an den teilnehmenden Krankenhäusern wie in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Antiinfektiva Verbrauchsdichte

	Studienarm 1 (ABS + IB)	Studienarm 2 (ABS + IKS)
Baseline-Phase	48,06	41,20
Interventions-Phase	44,48	38,34
Differenz	**-3,58**	**-2,86**

[Anzahl RDD/100 Pflegetage], Mediane der Krankenhäuser

4.2.3.3.2 Anteil oral applizierter Tagesdosen

Der Anteil der oral applizierten Tagesdosen der Antiinfektiva nahm in der Interventions-Phase – wie aus ABS-Sicht wünschenswert – zu. Diese Zunahme der Oralisierungsrate wurde in beiden Studienarmen festgestellt (im Median: Studienarm 1 (ABS+IB): +2,16 %, Studienarm 2 (ABS+IKS): +2,44 %; vgl. Tabelle 23)

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 23: Anteile oraler Antiinfektivatherapien

	Studienarm 1 (ABS + IB)	Studienarm 2 (ABS + IKS)
Baseline-Phase	28,03 %	31,83 %
Interventions-Phase	30,19 %	34,27 %
Differenz	**+2,16 %**	**+2,44 %**

[%] (Anzahl RDD/Anzahl RDD x100 %), Mediane der Krankenhäuser

4.2.3.3.3 Verhältnis RDD Penicilline/RDD Cephalosporine

Aus ABS-Sicht wird ein Verhältnis von > 70 Anteilen Penicilline :30 Anteilen Cephalosporine (also > 2,33:1) angestrebt (61). Insgesamt (unabhängig von der Indikation und über alle im Zeitraum abgegebenen Antiinfektiva hinweg) hat sich das Verhältnis des Einsatzes von Penicillinen zu Cephalosporinen in der Interventions-Phase signifikant zugunsten der Penicilline verbessert (Studienarm 1 (ABS + IB): + 0,66:1; Studienarm 2 (ABS + IKS): +0,28:1, vgl. Tabelle 24).

Tabelle 24: Verhältnis Penicilline/Cephalosporine

	Studienarm 1 (ABS + IB)	Studienarm 2 (ABS + IKS)
Baseline-Phase	1,92:1	2,19:1
Interventions-Phase	2,58:1	2,47:1
Differenz	**+0,66:1**	**+0,28:1**

[RDD/RDD] (Zielwert > 2,33:1), Mediane der Krankenhäuser

4.2.3.3.4 Anteil Carbapeneme/Gesamtbetalaktame

Die Apothekenverbrauchsdaten zeigen eine wünschenswerte Reduktion des Einsatzes von Carbapenemen (Reservesubstanzen). Der relative Carbapenemeinsatz bezogen auf den gesamten Betalaktamverbrauch reduzierte sich in der Interventions-Phase signifikant. Die Reduktion erfolgte in beiden Studienarmen, wobei im Studienarm 2 (ABS+IKS) ein stärkerer Rückgang erzielt wurde (im Median Studienarm 1 (ABS + IB): -0,65; Studienarm 2 (ABS + IKS): -0,81, vgl. Tabelle 25)

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 25: Anteil Carbapeneme am Gesamtbetalaktamverbrauch

	Studienarm 1 (ABS + IB)	Studienarm 2 (ABS + IKS)
Baseline-Phase	8,63 %	6,38 %
Interventions-Phase	7,97 %	5,57 %
Differenz	**-0,65 %**	**-0,81 %**

[RDD/RDD x 100%], Mediane der Krankenhäuser

4.2.3.3.5 Anteil Fluorchinolone/Gesamtantibiotika

Auch der relative Fluorchinolonverbrauch (Fluorchinolon = FQ) (Anteil FQ am Gesamtantibiotikaverbrauch [%]) ist in der Interventions-Phase verglichen zur Baseline-Phase insgesamt über alle Krankenhäuser hinweg im Median signifikant zurückgegangen (-0,16 %). Bei Betrachtung der einzelnen Studienarmen konnte durch die große Heterogenität der Krankenhäuser in den Medianen kein Rückgang des relativen Fluorchinolonverbrauchs festgestellt werden (vgl. Tabelle 26).

Tabelle 26: Anteil Fluorchinolone an Gesamtantibiotikaverbrauch

	Gesamt	Studienarm 1 (ABS + IB)	Studienarm 2 (ABS + IKS)
Baseline-Phase	7,63	8,55	6,35
Interventions-Phase	7,47	9,31	6,58
Differenz	**-0,16**	**+0,76**	**+0,23**

[%], RDD Fluorchinolone/RDD Antibiotika x100%) (Mediane der Krankenhäuser)

4.2.3.3.6 Verhältnisse des Antibiotikaeinsatzes nach AWaRe Klassifikation der WHO

Eine hohe Access/Watch-Ratio nach der AWaRe Klassifikation der WHO sollte angestrebt werden. Wie auch in der PPA ersichtlich wurde, ist die Access/Watch-Ratio in der Baseline-Phase zu niedrig. Die Access/Watch-Ratio stieg an allen teilnehmenden Krankenhäusern in der Interventions-Phase signifikant (Median +0,06) an. Das Ausmaß der Verbesserung des Access/Watch-Verhältnisses war in Studienarm 1 (ABS+IB), auch bedingt durch den niedrigeren Ausgangswert, größer als in Studienarm 2 (Studienarm 1 (ABS + IB): +0,19:1; Studienarm 2 (ABS + IKS): +0,01:1) (vgl. Tabelle 27)

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 27: Verhältnis Access- zu Watch-Antibiotika

	Studienarm 1 (ABS + IB)	Studienarm 2 (ABS + IKS)
Baseline-Phase	0,73:1	0,89:1
Interventions-Phase	0,92:1	0,90:1
Differenz	**+0,19:1**	**+0,01:1**

RDD Access/RDD Watch) (Mediane der KH)

Anteil Reserve Antibiotika/Gesamtantibiotika nach AWaRe Klassifikation der WHO

Der relative Einsatz von Reserveantibiotika ist in der Interventions-Phase an 8 von 10 Krankenhäusern zurückgegangen. Über alle 10 Krankenhäuser hinweg konnte im Median ein signifikanter Rückgang des Reserveantibiotika-Anteils von -0,59 % erzielt werden. Der Rückgang war in Studienarm 2 (ABS + IKS) stärker ausgeprägt (-0,89 %) als in Studienarm 1 (ABS + IB) (-0,48 %) (vgl. Tabelle 28).

Tabelle 28: Anteil Reserve-Antibiotika am Gesamtantibiotikaverbrauch

	Studienarm 1 (ABS + IB)	Studienarm 2 (ABS + IKS)
Baseline-Phase	1,75 %	2,49 %
Interventions-Phase	1,27 %	1,59 %
Differenz	**-0,48 %**	**-0,89 %**

[%], (RDD Reserve- Antibiotika/RDD Antibiotika x100%), (Mediane der KH)

4.2.3.4 Gesamtkosten-Kalkulation in der Infektionssubkohorte

Die Ergebnisse der ökonomischen Einordnung der neuen Versorgungsformen wird im Folgenden dargestellt.

4.2.3.4.1 Direkte Kosten je Infektionsfall

Zur Gesamtkosten-Kalkulation wurden zum einen krankenhausweit die direkten Kosten für Antiinfektiva, mikrobiologische Diagnostik und zusätzliches Personal beider Studienphasen betrachtet. Die so berechneten direkten Kosten wurden jeweils auf die durch das Krankenhauscontrolling gemeldete Anzahl an Fällen mit einer Infektionsdiagnose bezogen, um die Kosten je Infektionsfall abschätzen. Die Aufstellung der messbaren direkten Kosten je Studienphase sind in und dargestellt.

Wie in nachzuvollziehen, gaben die zehn Krankenhäuser in der Baseline-Phase im Durchschnitt zwischen 218,23 € und 839,69 € pro Infektionsfall für mikrobiologische Diagnostik, Antiinfektiva und zusätzliches Fachpersonal (ABS-Team/klinische Infektiologie) aus. In der Interventions-Phase lagen die Kosten für die genannten Kostenpositionen zwischen 267,21 € und 987,69 € pro Infektionsfall.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 29: Personal-, Antiinfektiva- und mikrobiologische Diagnostikosten; Baseline-Phase

Baseline-Phase

	Antiinfektivakosten	Diagnostikkosten	Personalkosten (Ärzteschaft)	Personalkosten (Apotheke)	Anzahl Fälle (Infektions-subkohorte)	**Kosten Baseline pro Fall**
KH 1	510.783,85 €	85.461,97 €	21.317,38 €	13.556,62 €	1.768	**356,97 €**
KH 2	845.048,75 €	116.728,15 €	21.317,38 €	13.556,62 €	2.176	**458,02 €**
KH 3	1.529.788,59 €	206.442,45 €	31.976,07 €	20.334,93 €	2.130	**839,69 €**
KH 4	2.588.505,27 €	363.607,71 €	31.976,07 €	20.334,93 €	5.532	**543,10 €**
KH 5	979.143,89 €	94.129,26 €	21.317,38 €	13.556,62 €	1.577	**702,69 €**
KH 6	1.501.690,44 €	140.119,12 €	31.976,07 €	20.334,93 €	3.579	**473,35 €**
KH 7	1.202.524,05 €	209.170,47 €	21.317,38 €	13.556,62 €	2.768	**522,60 €**
KH 8	575.788,98 €	132.177,89 €	21.317,38 €	13.556,62 €	3.404	**218,23 €**
KH 9	676.816,71 €	137.697,50 €	21.317,38 €	13.556,62 €	1.825	**465,42 €**
KH 10	573.968,50 €	86.553,12 €	21.317,38 €	13.556,62 €	1.486	**467,96 €**

Studienarm 1 (ABS+IB): weiß hinterlegt; Studienarm 2 (ABS+IKS): grau hinterlegt

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 30: Personal-, Antiinfektiva- und mikrobiologische Diagnostikosten; Interventions-Phase

Interventions-Phase

	Antiinfektivakosten	Diagnostikkosten	Personalkosten (Ärzteschaft)	Personalkosten (Apotheke)	Anzahl Fälle (Infektions-subkohorte)	**Kosten Intervention pro Fall**
KH 1	442.121,03 €	90.651,18 €	42.634,76 €	20.334,93 €	1.617	**368,42 €**
KH 2	741.782,35 €	152.057,75 €	42.634,76 €	20.334,93 €	2.135	**448,15 €**
KH 3	1.727.416,10 €	235.920,98 €	63.952,14 €	27.113,24 €	2.080	**987,69 €**
KH 4	2.367.666,90 €	383.022,00 €	63.952,14 €	27.113,24 €	5.170	**549,66 €**
KH 5	916.424,91 €	118.534,95 €	42.634,76 €	20.334,93 €	1.593	**689,22 €**
KH 6	1.463.487,64 €	142.046,41 €	106.586,90 €	33.891,55 €	3.162	**552,19 €**
KH 7	1.100.390,45 €	222.190,85 €	85.269,52 €	27.113,24 €	2.711	**529,31 €**
KH 8	590.410,30 €	106.332,76 €	85.269,52 €	27.113,24 €	3.028	**267,21 €**
KH 9	597.919,45 €	168.652,27 €	85.269,52 €	27.113,24 €	1.728	**508,65 €**
KH 10	597.518,58 €	137.511,44 €	85.269,52 €	27.113,24 €	1.635	**518,30 €**

Studienarm 1 (ABS+IB): weiß hinterlegt; Studienarm 2 (ABS+IKS): grau hinterlegt

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

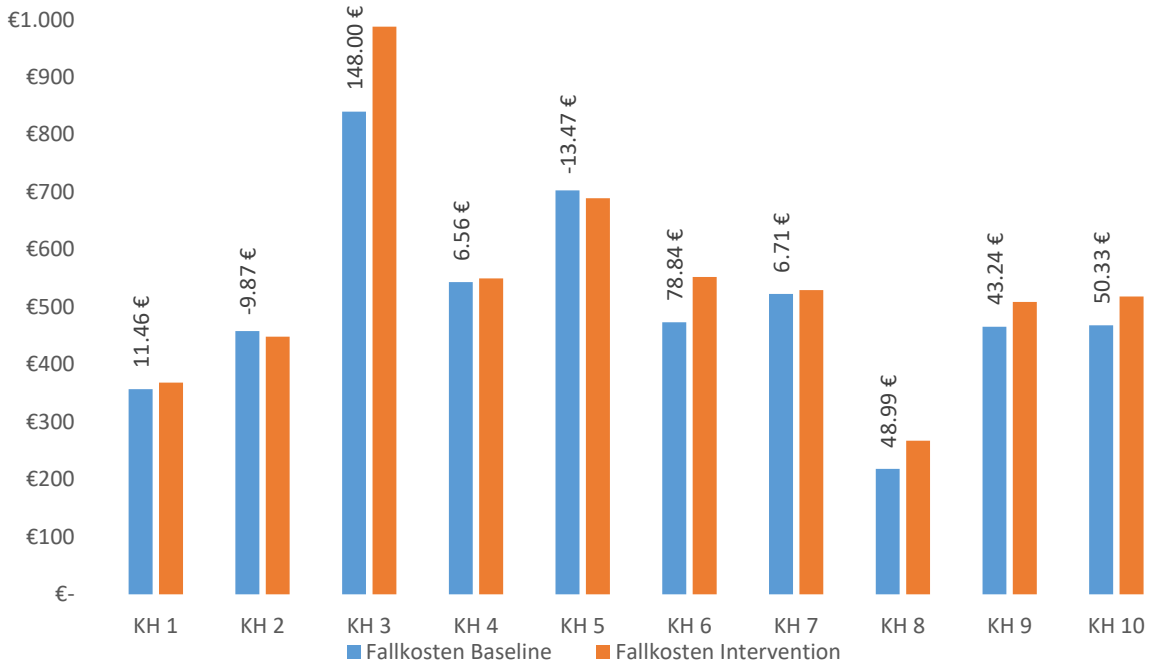


Abbildung 18: Messbare direkte Kosten [€] je Infektionsfall

Datenbeschriftungen geben die Kostendifferenz zwischen Interventions-Phase und Baseline-Phase in € an.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Die Summe der direkten Kosten pro Infektionsfall wie auch die Differenzen dieser Kosten zwischen Baseline- und Interventions-Phase waren zwischen den zehn Kliniken sehr heterogen. Die Differenzen betrugen zwischen -13,74 € (Einsparung in der Interventions-Phase) und 148,00 € (Mehrausgaben in der Interventions-Phase) (). Über alle Krankenhäuser hinweg ergaben sich im Durchschnitt Mehrkosten von 37,08 € pro Infektionsfall bzw. 28,54 € für den Studienarm 1 (ABS+IB) und 45,62 € für den Studienarm 2 (ABS+IKS)

4.2.3.4.2 Kosten bzw. Einsparungen durch Veränderungen der Krankenhausverweildauer

Ein weiterer Faktor, der Gesamtkosten-Kalkulation war die Berechnung der Mehrkosten bzw. der Kostenreduktion in Bezug auf die Krankenhausverweildauer. Auch diese Werte wurden zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit jeweils auf die Anzahl der Fälle mit Infektionsdiagnose bezogen (siehe Tabelle 31). Die leicht reduzierte durchschnittliche Krankenhaus-Verweildauer je Infektionsfall in der Interventions-Phase führte über beide Studienarme hinweg zu einer Einsparung von durchschnittlich 37 € pro Fall der Interventions-Phase.

Bei einzelner Betrachtung dieses Kostenpunktes für die beiden Studienarme ergab sich, dass in Studienarm 1 (ABS+IB) aufgrund leicht verlängerter Krankenhausaufenthalte durchschnittlich 112 € mehr Kosten in der Interventions-Phase anfielen, während in Studienarm 2 (ABS+IKS) hingegen durch kürzere Krankenhaus-Verweildauern durchschnittlich 185 € weniger Kosten in der Interventions-Phase anfielen.

Tabelle 31: Kosten: Durchschnittliche Verweildauer der Infektionssubkohorte

Krankenhaus/Studienarm	**Mittlere Verweildauer** [Tage/Infektions-Fall] **Baseline-Phase**	**Mittlere Verweildauer** [Tage/Infektions-Fall] **Interventions-Phase**	**Differenz Kosten [€]** Interventions- vs. Baseline pro Infektions-Fall
KH 1	6.622,05 €	6.705,77 €	83.72 €
KH 2	6.939,01 €	7.484,01 €	544.99 €
KH 3	7.360,94 €	6.961,14 €	-399.81 €
KH 4	7.716,87 €	8.044,66 €	327.79 €
KH 5	6.001,55 €	6.002,73 €	1.19 €
Studienarm 1 (ABS+IB)	**6.928,09 €**	**7.039,66 €**	**111.58 €**
KH 6	8.626,79 €	8.203,09 €	-423.70 €
KH 7	7.668,06 €	7.997,03 €	328.97 €
KH 8	6.854,77 €	6.768,43 €	-86.34 €
KH 9	16.586,12 €	14.172,31 €	-2,413.81 €
KH 10	8.089,58 €	9.760,28 €	1,670.69 €
Studienarm 2 (ABS + IKS)	**9.565,06 €**	**9.380,23 €**	**-184.84 €**
MW über beide Studienarme	**8.246,57 €**	**8.209,94 €**	**-36.63 €**

Studienarm 1 (ABS+IB): weiß hinterlegt; Studienarm 2 (ABS+IKS): grau hinterlegt

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

4.2.3.4.3 Gesamtbetrachtung der Kosten je Infektionsfall

Betrachtet man nun die anfallenden direkten Kosten, gemeinsam mit den finanziellen Einsparungen bzw. Mehrausgaben für die verkürzten bzw. verlängerten Krankenhaus-Verweildauern, so ergibt sich folgendes: In der Interventions-Phase ergaben sich durchschnittlich um 37,08 € höhere direkte Kosten pro Infektionsfall, wohingegen aufgrund durchschnittlich kürzerer Verweildauern im Mittel 36,63 € pro Infektionsfall eingespart werden konnten. Somit wurden in der Gesamtbetrachtung (alle Kosten, die erfasst werden konnten) keine relevanten Mehrkosten pro Infektionsfall durch die Intervention generiert. Dies gilt über alle Krankenhäuser hinweg.

4.3 Weitergehende Analysen

Zur besseren Einordnung der Studienergebnisse wurden folgende weitergehende Analysen vorgenommen:

- Quantifizierung der ABS-Strukturen und Voraussetzungen mittels ABS-GER-Score
- Quantifizierung der ABS-Intensität der Intervention
- Quantifizierung der Intensität des infektiologischen Konsiliardienstes

4.3.1 Quantifizierung der ABS-Strukturen und Voraussetzungen mittels ABS-GER-Score

Die teilnehmenden Krankenhäuser wiesen zu Studienbeginn unterschiedlich ausgeprägte ABS-Strukturen auf. Daher wurde ein etablierter französischer Score (62) an die Empfehlungen der deutschen ABS-Leitlinie (6) und an das Studiensetting angepasst, um bestehende ABS-Aktivitäten zu erfassen (vgl. Abschnitt 3.4.1.). Der angepasste Score wurde als ABS-GER-Score bezeichnet. Er umfasst fünf Unterkategorien und bildet Strukturen/Rahmenbedingungen, Ressourcen und grundlegende ABS-Voraussetzungen ab (Abbildung 20).

Am Ende der Baseline-Phase lag der mediane ABS-GER-Score der teilnehmenden Krankenhäuser bei 37 % (Range: 20–60 %). Dies entsprach bei 9 von 10 Krankenhäusern der schlechtesten Leistungsklasse E. Ein Krankenhaus erreichte die Leistungsklasse D. In der Interventions-Phase verbesserte sich der ABS-GER-Score und damit die entsprechende Leistungsklasse in allen Krankenhäusern. Vier Krankenhäuser erreichten nun die höchste Leistungsklasse A. Fünf Krankenhäuser wiesen die Leistungsklasse B und ein Krankenhaus die Leistungsklasse D auf. Der mediane ABS-GER-Score verbesserte sich auf 76 % (Range: 62–86 %), was der Leistungsklasse B entspricht. Der Wert verbesserte sich signifikant zur Baseline-Phase (+39 % (Bereich: 26–57 %, $p<0,001$)) (Abbildung 19). Im Vergleich beider Studienarme wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

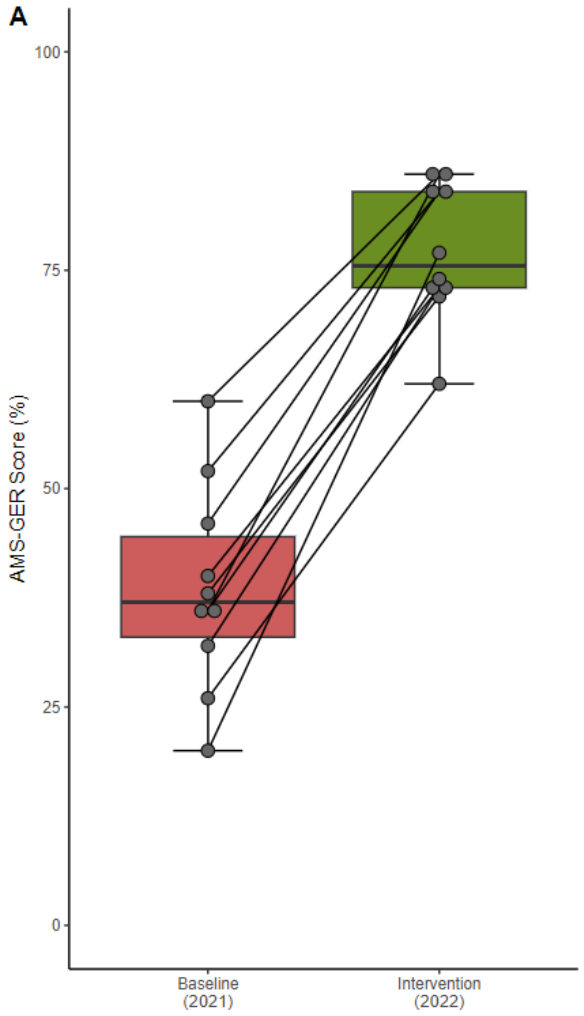


Abbildung 19: ABS-GER-Score Baseline- vs. Interventions-Phase

ABS-GER-Score zur Quantifizierung der vorbestehenden ABS-Strukturen und Voraussetzungen; Mediane der Baseline- Phase (rot) und der Interventions-Phase (grün) (Datenpunkte repräsentieren die Werte der 10 teilnehmenden Krankenhäuser; die Verbindungslinien verdeutlichen die Entwicklung des Scores an den einzelnen Krankenhäusern)

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Bereich	Frage	Punkte	Baseline (Mittelwert)	Intervention (Mittelwert)
Rahmen-bedingungen	Ist ein ABS Programm vorhanden (mit Festlegung von Zielen und Prozessen)	4	3.6	3.6
	Ist ein ABS und/oder Infektiologischer Konsildienst vorhanden?	4	2	4
	Ist die Zusammenarbeit des ABS Team für Infektiologie/Apotheke/Mikrobiologie definiert (bsp. Organigramm oder Geschäftsordnung) ?	4	2.8	3.2
Strukturen	Ist ein automatisches Meldesystem für ausgewählte Infektionenund/oder bei Verordnung ausgewählter Antiinfektiva vorhanden?	4	0.4	3.6
	Sind die Daten von Mibi, Labor/Visiten-Doku/ für alle Verordner/Infektiologen/MiBiMitarbeiter/Apotheker/ABS Team (klinikweit) elektronisch verfügbar?	6	4.2	4.8
	Ist ein elektronisches Verordnungssystem implementiert? (klinikweit = 6 Punkte; abteilungsweise = 3 Punkte)	6 / 3	2.4	3.3
	Ist min 1 ABS Beauftragter für Krankenhaus vorhanden und benannt?	4	4	4
	Ist der ABS-Beauftragte ABS-Experte/ Infektiologe? (wenn es keinen ABS Beauftragten gibt, dann hier "nein")	2	1.6	2
	Wird der ABS-Beauftragte wird regelmäßig fortgebildet? (wenn es keinen ABS Beauftragten gibt, dann hier "nein")	2	1.4	2
	Gibt es min. 1 VK/500 Betten für ABS?	8	0	1.6
	Werden ABS Schulungen für Verordner (intern) mindestens 1x/Jahr durchgeführt?	10	3	10
Resourcen	Gibt es AI Hausliste mit Definition (Standard und) Reserve Substanzen?	4	1.2	4
	Gibt es Therapieempfehlung für first-line Therapien für mindestens folgende Infektionen: HWI, Pneumonie, abdominelle Infetkionen, Sepsis ohne Fokus?	4	3.2	3.2
	Ist die Angabe der Indikation für jede AB Therapie verpflichtend? (festgelegt in SOP und/oder Pflichtfeld in Verordnungsdokumentation)	5	0	2
	Gibt es SOP oder Checkliste zur Reevaluation von AB Therapien?	3	0	0.6
	sind in Notaufnahme Infektiologische Schnelltests/ POC Tests (Influenza, Streptokokken, U-stix, HIV, Covid19,...) verfügbar?	2	1.8	1.8
Voraussetzungen (Surveillance & Verorndungsanalysen)	Wird AI Verbrauchssurveillance am KH (in DDD/100, RDD/100 oder PDD/100) min 1x/Jahr durchgeführt?	2	2	2
	Nimmt min1x/Jahr KH externer Verbrauchssurveillance (in DDD/100, RDD/100 oder PDD/100) (Vergleichsreport) teil?	2	1.6	2
	Werden AI Verbrauchssurveillance und Resistenzstatistik am KH min. 1x/Jahr im Zusammenhang betrachtet?	2	1.2	1.6
	Wird der AI Verbrauch an alle beteiligte Abteilungen min. 1x/Jahr berichtet?	2	0.8	1.6
	Wird der AI Verbrauch in der Hygienekomission und/oder Arzneimittelkomission min 1x/Jahr vorgestellt?	2	1.2	1.6
	Werden Verordnungsanalysen PPS (leitliniengerechte Substanzwahl) min 1 Station/Jahr durchgeführt?	2	0	2
	Werden Verordnungsanalysen PPS (Dosis) min. 1 Station/Jahr durchgeführt?	2	0	2
	Werden Verordnungsanalysen PPS (Dauer) min. 1 Station/Jahr durchgeführt?	2	0.2	2
	Werden Verordnungsanalysen PPS Reevaluation/Therapieanpassung (Deeskalation empirischer Therapie etc.) min 1 Station/Jahr durchgeführt?	3	0	2.7
	Werden die Ergebnisse der PPS/Analysen in den betreffenden Abteilungen (min 1 Station/Jahr) präsentiert?	5	0	3.5
	Werden die Ergebnisse der PPS/Analysen in in der Hygienekomission und/oder Arzneimittelkomission (min 1 x/Jahr) präsentiert?	4	0	2.4
	Punkte gesamt	100	38.6	77.1
	Entspricht ABS-Leistungsklasse		E	B

Abbildung 20: Übersicht über den ABS-GER-Score incl. Unterkategorien

Mittelwerte der Baseline- Phase (orange) und der Interventions-Phase (blau)

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

4.3.2 Quantifizierung der ABS-Intensität der Intervention

ABS-Strukturen und Prozesse waren vor Beginn der Studie und auch während der Baseline-Phase nicht an allen 10 teilnehmenden Kliniken in gleichem Ausmaß implementiert. Auch bei der praktischen Umsetzung in der Interventions-Phase wurden krankenhaus-individuell unterschiedliche Schwerpunkte gesetzt. Daher wurde in beiden Studienphasen die Intensität der ABS-Interventionen erfasst und analysiert (vgl. Abschnitt 3.4.2.). In dieser Datenerfassung zur Intensität der Intervention wurde ein Schwerpunkt auf die umgesetzten Prozesse und Maßnahmen gelegt. Im Gegensatz dazu umfasst der unter 4.3.1 dargestellte ABS-GER Score Strukturen, Ressourcen und Voraussetzungen für ABS (vergleiche auch Abschnitte 3.4.1 & 3.4.2). Die Abfrage der ABS-Intensität der Intervention wurde anhand der im Rahmen der Studie zu implementierenden ABS-Maßnahmen entwickelt. Es konnten hier maximal 90 Punkte je Krankenhaus erreicht werden.

Abbildung 21 zeigt die krankenhausindividuellen ABS-Intensitäten im Verlauf der Studie. Die ABS-Intensitäten zu Beginn der Studie betrugen zwischen 0 Punkten (Krankenhaus 9) und 58 Punkten (Krankenhaus 1).

Im Rahmen der Studie wurde ein ABS-Interventionsbündel an allen Kliniken eingeführt. (siehe Abschnitt 2.2). Die ABS-Intensität nahm durch die Intervention an allen Standorten zu. Die ABS-Intensitäten in der Interventionsphase betrugen zwischen 29 Punkten (Krankenhaus 5) und 82 Punkten (Krankenhaus 7)

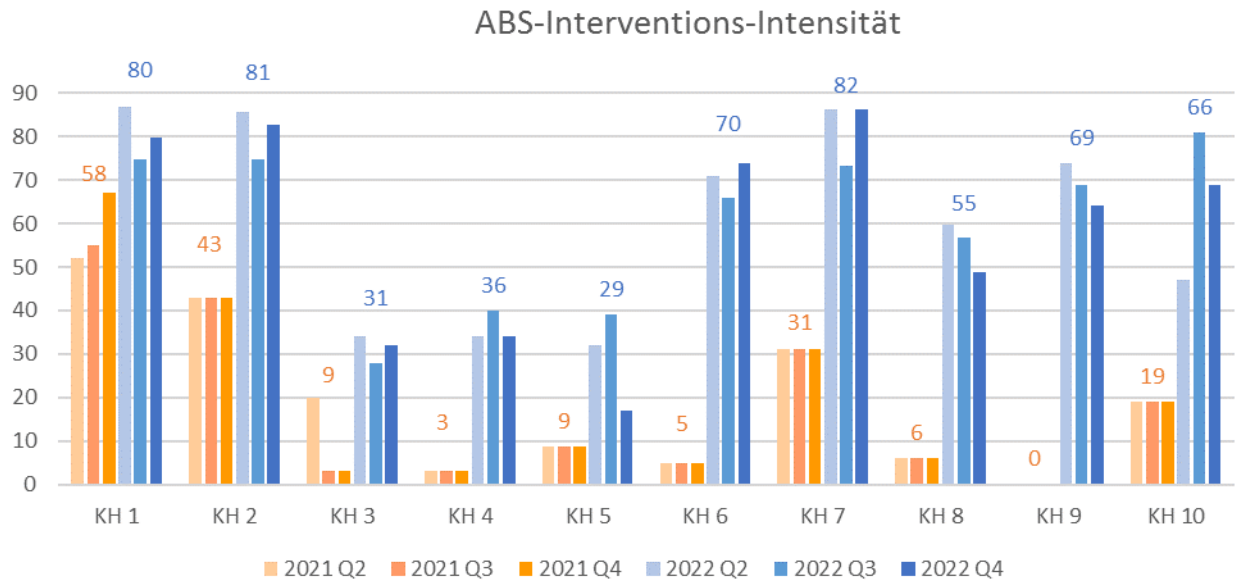


Abbildung 21: Quartalsweise Entwicklung der ABS-Interventions-Intensität

ABS-Interventions-Intensität der zehn Krankenhäuser je Quartal in der Baseline-Phase (orange) und Interventionsphase (blau). Die Zahlenwerte geben jeweils die mittlere ABS-Interventions-Intensität der Studienphase je Krankenhaus an [maximal erreichbarer Wert: 90 Punkte]

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Für die Beurteilung der ABS-Interventions-Intensität im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie ist auch die jeweilige Differenz der Intensitäten an den einzelnen Krankenhäusern relevant. Anhand der Differenzen können die studienbedingten Interventionen von den bereits an einigen Standorten vorweggenommenen Interventionen abgegrenzt werden. Es zeigt sich, dass die Veränderung der ABS-Interventions-Intensität an den zehn Standorten unterschiedlich groß ist (Abbildung 21).

Die ABS-Intensität stieg in den Krankenhäusern des Studienarms 2 in Abhängigkeit von den geplanten Interventionen signifikant stärker an als in Studienarm 1 (p=0.00256), (Tabelle 32).

Tabelle 32: ABS-Interventions-Intensitäten

	Studienarm 1 (ABS + IB)	Studienarm 2 (ABS + IKS)
Baseline-Phase	24	12
Interventions-Phase	52	68
Differenz	**+28**	**+56**

Mittelwerte der Krankenhäuser

4.3.3 Quantifizierung der Intensität der infektiologischen Beratungs- und Konsiliartätigkeit

Die Kenntnis des Umfangs der zusätzlich erbrachten infektiologischen Leistungen ist für die Bewertung der Studienergebnisse ebenfalls von wesentlicher Bedeutung.

Die konsiliarische infektiologische Tätigkeit hat im Interventionszeitraum wie erwartet zugenommen. Der Anstieg war - interventionsbedingt - in Studienarm 2 (ABS+IKS) höher als in Studienarm 1 (ABS+IB), in dem kein infektiologischer Konsiliardienst vor Ort vorgesehen war. Die Krankenhäuser des Studienarm 1 (ABS+IB) hatten während der Interventions-Phase in dieser Hinsicht ausschließlich die Möglichkeit einer telefonischen Beratung durch externe Infektiolog*innen, wohingegen im Studienarm 2 (ABS+IKS) zusätzlich Infektiolog*innen vor Ort patient*innenspezifische Konsile am Krankenbett durchführten.

Auch innerhalb der Studienarme variierte der Umsetzungsgrad der infektiologischen Leistungen stark. Die Daten werden hier nur für die Interventions-Phase dargestellt, da vorher mit Ausnahme des Krankenhauses 10 (Baseline-Phase: Konsile bei 0.6 % der Infektionspatient*innen) keine Konsile und keine telefonische Beratung durchgeführt wurden (Tabelle 33).

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Tabelle 33: Infektiologische Beratungs- und Konsiliartätigkeiten in der Interventions-Phase

	Telefonische infektiologische Beratungen		**Infektiologische Konsile**	
	Anzahl	[%] bezogen auf Anzahl Infektionsfälle	Anzahl	[%] bezogen auf Anzahl Infektionsfälle
Krankenhaus 1	17	1,05	-	-
Krankenhaus 2	5	0,23	-	-
Krankenhaus 3	6	0,29	-	-
Krankenhaus 4	18	0,35	-	-
Krankenhaus 5	0	0	-	-
Mittelwert Studienarm 1 (ABS + IB)		**0,4**	**-**	**-**
Krankenhaus 6	2	0,06	259	8,20
Krankenhaus 7	5	0,18	214	7,90
Krankenhaus 8	43	1,42	219	7,23
Krankenhaus 9	33	1,91	375	21,70
Krankenhaus 10	4	0,24	52	3,18
Mittelwert Studienarm 2 (ABS + IKS)		**0,8**		**9,6**

(Mittelwerte der Krankenhäuser)

4.4 Prozessevaluation

Um die Interventionsumsetzung vollständig bewerten zu können, wurden die Ärzt*innen und Apotheker*innen der 10 Krankenhäuser zu diversen Aspekten befragt: unter anderem waren die Fragen zu Hindernissen sowie förderlichen Faktoren bei der Umsetzung zentral. Die wichtigsten Ergebnisse dieser semistrukturierten Interviews finden sich in diesem Abschnitt. Die Zitate zu den jeweiligen Ergebnispunkten sind im Anhang (Anlage 52) zu finden.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

4.4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden N = 35 (t1 = 18, t2 =17) Interviews geführt. 13 der Teilnehmenden waren weiblich und 7 (t2 = 8) männlich. Ihre Berufserfahrung reichte von knapp einem Jahr bis zu 33 Jahren. Im Durchschnitt waren sie 41 Jahre alt. Die beiden Berufsgruppen waren hinsichtlich der Berufsgruppen gleichmäßig verteilt (t1 = 9 Ärztin*innen und 9 Apotheker*innen; t2 = 9 Ärzt*innen und 8 Apotheker*innen). Eine vollständige Beschreibung der teilnehmenden Personen ist in Anlage 53 (Tab.S21) zu finden. Die Dauer der Interviews betrug im Mittel 31 Minuten.

4.4.2 Umsetzung der Intervention nach Plan

Die Rückmeldungen der Teilnehmenden zu der Frage, ob die Intervention wie geplant umgesetzt werden konnte, waren insgesamt heterogen: Einige Studienteams berichteten von erheblichen Verzögerungen, die vor allem durch die unten beschriebenen Hürden (Hinderliche Faktoren, Abschnitt 4.4.3) bedingt waren. Diese Teams mussten ihre Zeitpläne entsprechend anpassen, um die Intervention dennoch durchführen zu können. Andere Studienteams hingegen konnten den ursprünglichen Zeitplan einhalten.

Gegen Ende der Intervention zeigte sich eine positive Entwicklung: Die Mehrheit der Befragten gab an, dass es ihnen letztlich gelungen sei, die Intervention erfolgreich umzusetzen. Dabei wiesen sie darauf hin, dass dies häufig mit einem erheblichen zusätzlichen Aufwand verbunden war.

4.4.3 Hinderliche Faktoren der Interventionsumsetzung und Bewältigungsstrategien

Im Rahmen der Interviews konnten vier prominent wahrgenommene Hindernisse für die Umsetzung der Intervention identifiziert werden. Diese sind in Abbildung 22 dargestellt und werden im Folgenden ausführlich beschrieben. Die Teilnehmenden waren meist (aber nicht immer) in der Lage, diese wahrgenommenen Hindernisse zu überwinden.

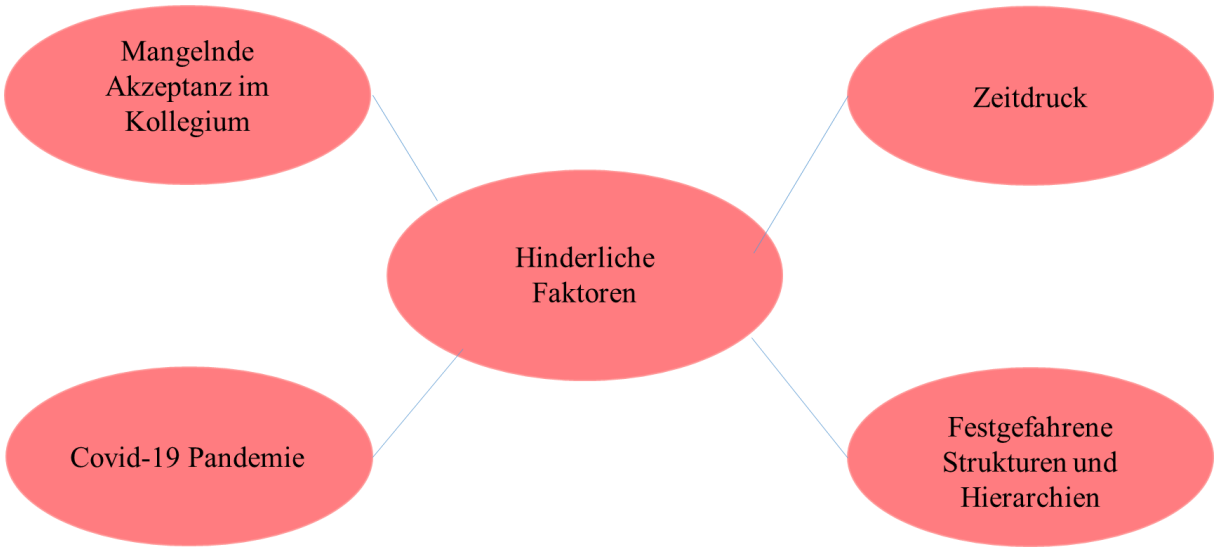


Abbildung 22: Überblick über hinderliche Faktoren der Umsetzung der Intervention

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

4.4.3.1 Mangelnde Akzeptanz der Kolleg*innen

Ein großes Hindernis bei der Umsetzung der Intervention war die mangelnde Akzeptanz unter den Mitarbeiter*innen der Krankenhäuser. Die Befragten bezogen sich hierbei nicht auf die Akzeptanz des Studienteams, sondern auf die der anderen Kolleg*innen ihres jeweiligen Krankenhaus. Dies galt insbesondere für Ärzt*innen aus chirurgischen Abteilungen sowie für Kolleg*innen, die in der Hierarchie höher standen.

Nicht immer konnte die mangelnde Akzeptanz als Hindernis überwunden werden. Einige Teilnehmenden berichteten, dass es in internen Diskussionen hilfreich war, auf die Kooperation mit dem Universitätsklinikum Freiburg zu verweisen.

4.4.3.2 Zeitdruck

Zeitdruck durch Personalmangel

Die Teilnehmenden berichteten in den Interviews häufig von hohem Zeitdruck durch Personalmangel sowie krankheitsbedingte Ausfälle. Zwar waren sie für die Studie zumindest teilweise freigestellt, mussten jedoch häufig Kolleg*innen vertreten, um die Patient*innenversorgung weiter zu gewährleisten. Diese Hürde wurden meist durch Mehrarbeit kompensiert.

Zeitdruck durch mangelnde Digitalisierung

Die Studienteams ohne elektronische Patient*innenakten schilderten einen erheblichen zeitlichen Mehraufwand bei der Datenerfassung oder der Vorbereitung von Visiten. Das Fehlen der digitalisierten Patient*innendaten wurde auch hier durch einen höheren zeitlichen Arbeitseinsatz kompensiert.

Darüber hinaus erschwerte an einigen Standorten die unzureichende Digitalisierung die Durchführung von Schulungen der Verordnenden per Videokonferenz. Dies war besonders während der Hochphase der Covid-19-Pandemie problematisch.

4.4.3.3 Festgefahrene Strukturen und Hierarchien

Nach Ansicht der Teilnehmenden waren festgefahrene, hierarchische Strukturen eine besonders schwer zu überwindende Hürde für die Umsetzung der Interventionen. Vor allem wenn die Teilnehmenden weniger Berufserfahrung aufwiesen oder weniger Dienstjahre in ihrem Krankenhaus hatten, war es schwierig, erfahrenere Kolleg*innen auf Station von den ABS-Maßnahmen zu überzeugen.

Die betroffenen Personen berichteten, dass es in einigen Fällen hilfreich, sich auch diesbezüglich auf das Universitätsklinikum Freiburg als koordinierende Einheit der Studie zu beziehen. Eine weitere Herangehensweise wurde als „Hartnäckigkeit“ beschrieben. Die Ärzt*innen und Apotheker*innen setzten auf Kontinuität und darauf, ranghöhere Ärzt*innen durch sachliche Argumentation und Überzeugungsarbeit für das Vorhaben zu gewinnen.

4.4.3.4 Covid-19-Pandemie

Die pandemiebedingten Kontaktbeschränkungen führten dazu, dass die Intervention weniger beworben werden konnte, worunter die rasche Bekanntmachung litt.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Kontaktbeschränkungen erschwerten den Austausch und führten zu Verzögerungen bei Schulungen und Auftaktveranstaltungen.

4.4.4 Förderliche Faktoren

Aus den Interviews konnten fünf wesentliche Faktoren abgeleitet werden, die als besonders förderlich für die Umsetzung der Intervention wahrgenommen wurden. Diese sind in Abbildung 23 visualisiert und werden im Folgenden detailliert erläutert.

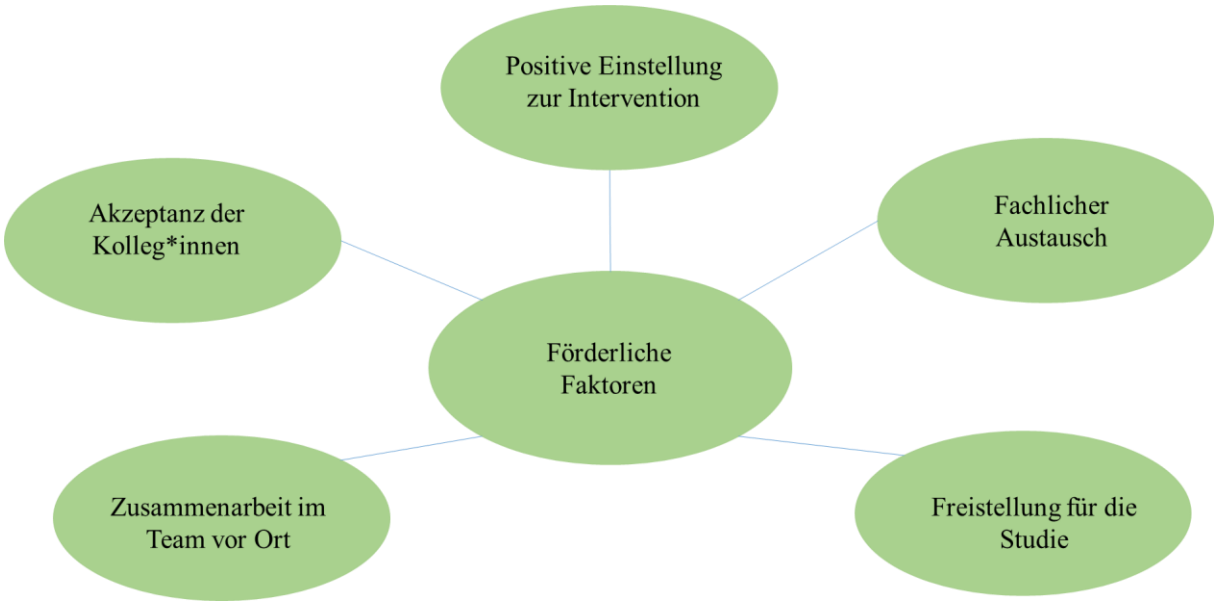


Abbildung 23: Überblick über die förderlichen Faktoren der Umsetzung der Intervention

4.4.4.1 Akzeptanz der Kolleg*innen

Die Akzeptanz erwies sich in geringer Ausprägung als hinderlicher Faktor, während sie gleichzeitig in hoher Ausprägung zu den wichtigsten förderlichen Faktoren für die Umsetzung der Maßnahmen zählte. Auf vielen Stationen zeigte sich, dass die Mitarbeiter*innen die ABS-Maßnahmen nicht als zusätzlichen Arbeitsaufwand, sondern als wertvolle Unterstützung empfanden. Diese Akzeptanz gegenüber den Maßnahmen förderte nicht nur die Bereitschaft zur Teilnahme an der Intervention, sondern auch eine schnelle Integration der neuen Methoden in die bestehenden Abläufe.

4.4.4.2 Positive Einstellung zur Intervention

Die Befragten berichteten, dass das Interesse und die wahrgenommene Notwendigkeit der Interventionsmaßnahmen förderliche Faktoren waren, insbesondere bei jüngeren Kolleg*innen bzw. Berufsanfänger*innen.

4.4.4.3 Fachlicher Austausch

Der fachliche Austausch zu ABS- und infektionsmedizinisch relevanten Themen wurde als sehr gewinnbringend bewertet. Hierbei wurde neben dem interdisziplinären Austausch zwischen Apotheker*innen und Ärzt*innen innerhalb der Studienteams auch der Erfahrungsaustausch mit den Studienteams anderer Krankenhäuser hervorgehoben.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

4.4.4.4 Freistellung für die Studie

In den Interviews wurde mehrfach betont, dass die Freistellung von der regulären Patient*innenversorgung für die Durchführung der Intervention entscheidend gewesen sei. Ohne die dezidierte Freistellung hätte die Intervention in der geplanten Form nicht umgesetzt werden können. Durch die explizite Zuordnung eines Stellenanteils für die ID ROLL OUT-Studie hatten die Teammitglieder im Bedarfsfall (z.B. außerplanmäßige Vertretungen) die Möglichkeit, sich auf ihre Freistellung zu berufen. Diese Maßnahme erwies sich als zentral, um die geplante Intervention trotz der angespannten Personalsituation erfolgreich durchzuführen.

4.4.4.5 Zusammenarbeit im Team vor Ort

Durch die Intervention, die einen engen Austausch zwischen Apotheker*innen und Ärzt*innen vorsah, wurde eine verbesserte interprofessionelle Zusammenarbeit geschaffen. Die Zusammenarbeit innerhalb des Studienteams wurde als erleichternd für die Umsetzung des Projekts aber auch als Ergebnis wahrgenommen. Des Weiteren wurde berichtet, dass die beiden Berufsgruppen innerhalb des Studienteams auch fachlich voneinander profitierten.

4.4.5 Nutzen der Intervention

Im Rahmen der Prozessevaluation sollten nicht nur die Barrieren und Förderfaktoren der Umsetzung der Intervention untersucht werden, sondern auch der spezifische Nutzen der Intervention aufgezeigt werden:

- **Wissenserwerb**

Ein herausragender Vorteil für die Teilnehmenden bestand darin, dass sie ausnahmslos angaben, ihr Wissen und Verständnis im Bereich Antiinfektiva erheblich erweitert zu haben. Dieses erweiterte Fachwissen wirkte sich positiv auf ihre Kompetenzen und auf die Umsetzung der Intervention aus

- **Mehr Selbstvertrauen**

Beide Berufsgruppen berichteten, dass sie sich durch die Intervention im Umgang mit Antiinfektiva sicherer fühlten und diesbezüglich mehr Selbstvertrauen für sich gewinnen konnten. Dies wirkte sich positiv auf den Umgang mit kritischen ärztlichen Kolleg*innen aus, da die Teilnehmenden fundiertere Argumente für die Interventionsmaßnahmen hatten und diese auch selbstbewusster vertreten konnten

- **Nutzen für das Kollegium**

Mehrfach wurde in den Interviews berichtet, dass das Feedback aus dem Kollegium durchweg sehr positiv war. Die Teilnehmenden erhielten häufig die Rückmeldung, dass auch nicht an der Studie beteiligte Kolleg*innen vom Wissenszuwachs durch die Intervention profitierten. Dies lag vor allem an Schulungen für das gesamte Kollegium und an der Möglichkeit sich bei infektionsmedizinisch relevanten Fragestellungen jederzeit an das Studienteam wenden zu können

- **Nutzen für die Patient*innen**

Auf die Frage nach dem Nutzen für die Patient*innen berichteten die Teilnehmenden häufig, von einer wahrgenommenen Verbesserung der Versorgungsqualität und fallabhängig kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauern.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

4.4.6 Vor- und Nachteile der personellen Umsetzung

Die Studienteams vor Ort waren für die Tätigkeit im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie am Universitätsklinikum Freiburg angestellt, wobei die externen Kliniken die primären Einsatzorte darstellen. Die Befragten berichteten diesbezüglich sowohl über Vorteile als auch Nachteile. Ein wesentlicher Vorteil war, dass die Intervention ohne oben aufgeführte Beschäftigungsverhältnisse nicht möglich gewesen wäre. Lediglich die Freistellung ermöglichte die Intervention in voller Form zu realisieren. Ein wesentlicher Nachteil hingegen war der hohe organisatorische Aufwand, der notwendig war, um die Freistellungen zu koordinieren und die Intervention reibungslos umzusetzen. In einigen Fällen führte die Freistellung zudem zu steuerlichen Nachteilen für die Beteiligten, was sich als persönlicher Nachteil herausstellte.

5 Diskussion der Projektergebnisse

Das ID ROLL OUT-Projekt hat wesentliche Erkenntnisse zur Versorgungsqualität und zur Optimierung des Antiinfektiva-Einsatzes bei stationären Infektionspatient*innen in nicht-universitären Krankenhäusern erbracht. Als wichtigste Ergebnisse sind zu nennen:

Für die Versorgungssituation vor der Implementierung der Intervention bzw. der bisher bestehenden Regelversorgung:

- **Niedriges Ausgangsniveau vorbestehender ABS-Strukturen und -Voraussetzungen**

  Die Quantifizierung von vorbestehenden ABS-Strukturen und Voraussetzungen anhand eines modifizierten etablierten französischen Scores deutet auf eine sehr begrenzte Integration von ABS-Programmen in der bisherigen Routineversorgung hin.

- **Verbesserungswürdige Umsetzung infektiologischer Versorgungs- und Leitlinien-Empfehlungen**

  Die Umsetzung leitlinien-gerechter diagnostischer und therapeutischer Standards war sowohl bei der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) als auch bei *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie (SAB) verbesserungswürdig.

- **Deutlicher Optimierungsbedarf bei Antiinfektiva-Verordnungen**

  In der Baseline-Phase bestand sowohl hinsichtlich der Qualität von Antiinfektiva-Verordnungen als auch der hohen Antiinfektiva-Verbrauchsdichte relevantes Verbesserungspotential.

Für die Effekte nach der Intervention:

- **Signifikante Verbesserung der Versorgungsqualität von stationären Infektionspatient*innen**

  Die primären Endpunkte bilden als CAP- bzw. SAB-Score die Adhärenz an Leitlinienempfehlungen und Qualitätsindikatoren im Kontext einer häufigen Infektion (ambulant erworbene Pneumonie, CAP) sowie bei einer schwierig zu behandelnden Entität (*Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie, SAB) ab. Für beide Indikatorerkrankungen konnte eine signifikante Verbesserung der Versorgungsqualität gezeigt werden.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

- **Verbesserung der Antiinfektiva-Verordnungsqualität**

  Die Intervention führte zu einer signifikanten Verbesserung der Verordnungsqualität von Antiinfektiva im Vergleich zur Baseline-Phase.

- **Reduktion der Antiinfektiva-Verbrauchsdichte**

  Es konnte ein Rückgang der Antiinfektiva-Verbrauchsdichte während der Interventions-Phase erzielt werden. Insbesondere der Anteil unerwünschter Reservesubstanzen wurde signifikant reduziert.

- **Betrachtung der Infektionssubkohorte der gesetzlichen Krankenversicherung**

  Es zeigte sich ein deutlicher Rückgang der *C. difficile*-Inzidenz durch die Intervention sowie eine statistisch nicht signifikant reduzierte Mortalität und stationäre Wiederaufnahmerate.

- **Bedeutung von Implementierungsbarrieren**

  Trotz hinderlicher Faktoren, die teilweise zu Verzögerungen bei der Implementierung und einem erheblichen Mehraufwand für die Studienteams führten, konnte die Intervention mit wenigen Ausnahmen umgesetzt werden und fand eine hohe Akzeptanz.

- **Ökonomische Implikationen**

  Die direkten Kosten pro Infektionsfall (Diagnostik- und Antiinfektiva-Kosten und Kosten für zusätzliches Personal), betrugen in der Interventions-Phase im Mittel über alle Krankenhäuser 37,08 € mehr als in der Baseline-Phase. Demgegenüber wurden durch die Verweildauer-Verkürzungen im Mittel 36,63 € pro Infektionsfall eingespart.

Eine detaillierte Einordnung und Diskussion der jeweiligen Ergebnisse wird in den folgenden Unterkapiteln dargestellt.

5.1 Interventionseffekte auf die primären Endpunkte

Im Folgenden werden die Auswirkungen der Intervention auf die primären Endpunkte - die Versorgungsqualität bei der häufigen Indikator-Erkrankung CAP und der schwierig zu behandelnden SAB - diskutiert.

5.1.1.1 Versorgungsqualität bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP)

Die ambulant erworbene Pneumonie ist eine häufige und schwerwiegende Erkrankung. Fast die Hälfte der CAP-Patient*innen in Deutschland benötigen eine Behandlung im Krankenhaus und die Krankenhaussterblichkeit dieser Patient*innen ist mit ca. 13 % erheblich (63,64). Vor diesem Hintergrund sind Maßnahmen zur Optimierung der Versorgungsqualität essentiell. Der CAP-Score wurde entwickelt, um die Versorgungsqualität bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP) zu bewerten und basiert auf den evidenzbasierten Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zur CAP (18). Weiterhin wurden für die Erstellung des CAP-Scores die gemeinsame CAP-Leitlinie der amerikanischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (ATS) und der amerikanischen Gesellschaft für Infektiologie (IDSA) (19) sowie die evidenzbasierten Empfehlungen des britischen *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) zur CAP

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

berücksichtigt (20). Der CAP-Score berücksichtigt vier Aspekte: die adäquate Diagnostik, eine leitliniengerechte Substanzauswahl, abgestimmt auf den Schweregrad der Pneumonie, die Einhaltung der empfohlenen Therapiedauer sowie die Prüfung auf Impfempfehlungen gegen Influenza und Pneumokokken (vgl. Abschnitt 3.2.1). Der CAP-Score bietet somit ein einheitliches Bewertungsinstrument, das im Rahmen der Studie bei 1.352 CAP-Fällen (Baseline: 659, Intervention: 693) Anwendung fand. Die Rekrutierungsziele für die CAP-Fälle wurden trotz der erschwerenden Umstände durch die Covid-19-Pandemie erfüllt. Die leicht unterschiedlichen Verteilungen der CAP-Schweregrade in den beiden Studienarmen – leichtere CAP-Fälle häufiger in Studienarm 2 (ABS+IKS), mittelschwere häufiger in Studienarm 1 (ABS+IB) – sind möglicherweise durch Dokumentationsvariabilität bedingt, da sich bei Betrachtung des CRB-65-Scores, eines gängigen Scores zur Abschätzung der Pneumonieschwere (65), keine Unterschiede in den Studienarmen zeigt, was die Vergleichbarkeit der Studienarme untermauert. Die Stichprobe bietet aufgrund ihrer Größe eine solide Grundlage (vgl. 3.2.3 Fallzahlplanung) für weitere Analysen.

Über beide Studienarme verbesserte sich der CAP-Score während der Interventions-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase signifikant um durchschnittlich 6 %. Der Studienarm 2 (ABS+IKS) erreichte eine etwas stärkere Verbesserung (+6,9 %) im Vergleich zu Studienarm 1 (ABS+IB; +5,5 %), wobei der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant war. In allen teilnehmenden Krankenhäusern konnte eine Verbesserung des CAP-Scores beobachtet werden, wobei dies bei 7 von 10 Krankenhäusern statistisch signifikant war.

Diese Ergebnisse belegen eine relevante Verbesserung der Versorgungsqualität im Sinne einer leitliniengerechten Diagnostik und Therapie bei Patient*innen mit ambulant erworbener Pneumonie im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie. Das heterogene Abschneiden der Krankenhäuser in beiden Studienarmen beim CAP-Score deutet auf standortspezifische Faktoren hin, die die Ergebnisse beeinflussten. So wiesen die teilnehmenden Krankenhäuser zu Studienbeginn unterschiedlich ausgeprägte ABS-Strukturen und Voraussetzungen auf. Es wurde versucht, diese strukturellen Unterschiede über einen an das Studiensetting adaptierten ABS-Score zu quantifizieren (vgl. Abschnitte 3.4.1 und 4.3.1.). Für die Baseline-Phase konnte über den ABS-GER-Score erhebliche Schwankungen (20–60 %) des strukturellen Ausgangsniveaus der Krankenhäuser für ABS aufgezeigt werden. Eine Erfassung von Aktivitäten und Voraussetzungen die spezifisch im Kontext der Versorgung von CAP-Patient*innen bestanden (vorbestehende SOPs, bereits implementierte CAP-Leitlinien, -Behandlungspfade oder anderweitige CAP-Expertise z.B. durch ABS-Expert-Arbeiten) konnte auf diesem Wege nicht erfolgen.

Als ein entscheidender Faktor für die unterschiedliche Ausprägung des CAP-Scores der Krankenhäuser ist auch die erhebliche Variabilität der Intensität der durchgeführten ABS-Maßnahmen anzunehmen. Auffallend war, dass die mit Abstand größten an der Studie teilnehmenden Krankenhäuser (4 und 6) in ihren Studienarmen jeweils den deutlich niedrigsten CAP-Score in der Baseline- und Interventionsphase aufwiesen. Bei beiden Krankenhäusern verbesserte sich der durchschnittliche CAP-Score um lediglich 0,9% bzw. 2,4%. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Intervention in größeren Krankenhäusern trotz vergleichbarer Interventions-Intensität nicht ausreichte, um die Versorgungsqualität bei CAP-Patient*innen deutlicher zu verbessern. Ursächlich hierfür können die höheren Fallzahlen und komplexeren Strukturen der größeren Krankenhäuser sein. Ein weiterer wichtiger Aspekt, der

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

die begrenzte Verbesserung erklären könnte, ist das vorgesehene Stellendeputat im Projekt. Dieses lag bei acht von zehn Krankenhäusern unterhalb der in der deutschen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ empfohlenen Personalmittel für ABS im Krankenhaus (vgl. Abschnitt 5.5.3). Im Vergleich zu weiteren nationalen (6,66) und internationalen Empfehlungen ist die personelle Ausstattung im Rahmen des ID ROLL OUT-Projekts an den meisten Standorten als zu gering einzuschätzen (67–69). Besonders bei den größeren Krankenhäusern ist das fehlende ABS-Stellendeputat sehr ausgeprägt, was die oben beschriebenen Unterschiede des CAP-Scores bei größeren Krankenhäusern ebenfalls erklären kann.

Insbesondere im Studienarm 2 (ABS+IKS) könnten das begrenzte Stellendeputat und die zusätzlichen Anforderungen, einen infektiologischen Konsiliarservice neben den ABS-Strukturen zu etablieren und zu unterhalten, dazu beigetragen haben, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich der Verbesserungen des CAP-Scores zwischen den Studienarmen zu beobachten war. Darüber hinaus war die Interventionszeit möglicherweise zu kurz, um den vollen Effekt von Studienarm 2 (ABS+IKS) adäquat zu bewerten, da die erforderlichen Strukturen zunächst aufgebaut werden mussten. Die Gesamtinterventionsdauer war mit insgesamt neun Monaten begrenzt, zudem wurde die dreimonatige *Wash-in*-Phase aufgrund der Einschränkungen durch die Covid-19-Pandemie nicht in der geplanten Intensität durchgeführt. Einige Krankenhäuser berichteten im Rahmen der Prozessevaluation auch davon, dass relevante Maßnahmen der Intervention pandemiebedingt erst verzögert begonnen wurden. Im Abschnitt 5.1.2 wird dieser wesentliche Aspekt, der sich auch auf den zweiten primären Endpunkt SAB-Score bezieht, noch weitergehender eingeordnet.

In Bezug auf die beobachtete Effektstärke der Interventionsmaßnahme ist zu berücksichtigen, dass bereits innerhalb der Baseline-Phase eine leichte, aber kontinuierliche Verbesserung des CAP-Scores beobachtet werden konnte. Hierdurch war die Differenz zwischen der Baseline- und der Interventions-Phase weniger stark ausgeprägt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass wesentliche Elemente des Interventionsbündels bereits in der Baseline-Phase ihre Wirkung entfalten konnten. So könnten die vorbereitenden Maßnahmen schon zu einer frühzeitigen Verhaltensänderung bei den Mitarbeitenden geführt haben, die durch das Studienpersonal aktiv an die Standorte weitergetragen wurde. Dieser sogenannte Lead-in oder Vorlaufzeit-Bias basiert auf Effekten, die bereits während der Einführungs- oder Vorbereitungsphase einer Studie auftreten und nicht ausschließlich der Interventions-Phase zugerechnet werden können. So wurden beispielsweise durch die Erstellung und Einführung von Fortbildungsmaterialien wie Poster und Pocket-Cards sowie durch Workshops zur Schulung des Studienpersonals bereits in der Baseline-Phase wichtige Kompetenzen vermittelt. Es wäre ethisch nicht vertretbar gewesen, den Studienbeteiligten bei ihrer Einbindung in klinische Fälle in der Baseline-Phase zu untersagen, ihre neu erworbenen Kompetenzen zur Verbesserung der Versorgungsqualität in Form von Empfehlungen an ihre Kolleg*innen weiterzugeben. Gleichzeitig ist sowohl beim unmittelbar beteiligten Studienpersonal als auch krankenhausweit eine generelle Sensibilisierung für infektiologische Themen bereits durch die Studienankündigung und mehr noch durch die Baseline-Datenerhebung anzunehmen.

Auch bei der Betrachtung der Einzelkomponenten des CAP-Scores lassen sich Hinweise auf eine Vorwegnahme von Interventionseffekten in der Baseline-Phase erkennen. Bei der

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Blutkulturdiagnostik beispielsweise lag der Erfüllungsgrad in der Baseline-Phase über beide Studienarme bereits bei überdurchschnittlichen 75%. Zum Vergleich konnte bei einer Erhebung bei CAP-Fällen in 8 Krankenhäusern in den Niederlanden (35), obwohl indiziert, nur in 15 % der Antibiotikatherapien eine vorangehende ausreichende Blutkulturdiagnostik beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse zeigte mit 28 % eine multizentrische Studie aus Deutschland (32).

5.1.1.2 Versorgungsqualität bei *S. aureus*-Bakteriämien (SAB)

Staphylococcus aureus löst ein breites Spektrum an Infektionserkrankungen aus, wobei die Bakteriämie als disseminierte Blutstrominfektion besonders schwerwiegend und aufgrund des hohen Risikos für Komplikationen schwer zu behandeln ist. Bei ca. 25.000 Fälle in Deutschland pro Jahr mit einer Mortalität von ca. 25 % ist die Relevanz einer optimierten Versorgung evident. Der SAB-Score wurde entwickelt, um die Versorgungsqualität in Bezug auf Diagnostik und Therapie zu bewerten und fußt auf etablierten Qualitätsindikatoren und Maßnahmenbündeln sowie internationalen Leitlinien zur optimierten Versorgung der SAB (22–24,69). In einer Vielzahl von Studien konnte durch die zugrundeliegenden Empfehlungen und Maßnahmen verbesserte Behandlungsergebnisse und ein höheres Überleben bei SAB-Patient*innen gezeigt werden (25,26) (vgl. Abschnitt 3.2.2). Der SAB-Score konnte im Rahmen der Studie bei 470 SAB-Fällen ausgewertet werden (Baseline-Phase: 233 SAB-Fälle; Interventions-Phase: 237 SAB-Fälle). Die Rekrutierungsziele für die SAB-Fälle wurden trotz der erschwerenden Umstände durch die Covid-19-Pandemie erfüllt. Insgesamt ist durch die Größe der Stichprobe der SAB-Fälle eine solide Grundlage für weiterführende Analysen gegeben.

Blutstrominfektionen können verschiedene Krankheitsentitäten zugrunde liegen, die mit einer unterschiedlichen Prognose einhergehen. Auch hinsichtlich der Lokalisation des Infektionsfokus ergeben sich prognostische Implikationen. Ein oberflächlicher Fokus ist mit einem besseren Outcome assoziiert als ein tiefsitzender oder unbekannter Fokus mit dann häufig prolongierter Bakteriämie (18). Bei Betrachtung der zugrundeliegenden Krankheitsentitäten der SAB fiel auf, dass in Studienarm 2 (ABS+IKS) Endokarditiden häufiger waren. Die SAB mit Endokarditis ist mit einer besonders hohen Mortalität und Morbidität verbunden und erfordert eine intensive Behandlung, einschließlich längerer Antibiotikatherapie und oft chirurgischer Interventionen. So lag die 30-Tage-Sterblichkeit in einer prospektiven, multizentrischen Studie bei SAB-Patient*innen mit Endokarditis bei 31 % im Vergleich zu 21 % bei Patient*innen mit Bakteriämie ohne Endokarditis (19). Der erhöhte Anteil von Patient*innen mit Endokarditis in Studienarm 2 (ABS+IKS) weist darauf hin, dass in diesem Studienarm Patient*innen mit schwerwiegenderen Krankheitsverläufen eingeschlossen wurden. In der Interventions-Phase zeigte sich zudem über beide Studienarme hinweg eine auffällige Veränderung in der Verteilung des Hauptfokus. Die Häufigkeit unbekannter Foci nahm ab, während tiefe Foci zunahmen. Es ist anzunehmen, dass die Intervention dazu beitrug, durch vermehrte Durchführung erforderlicher Diagnostik zuvor unbekannte Foci zu erkennen. Da insbesondere unbekannte Foci mit einer schlechten Prognose einhergehen ist der Anteil von Fällen mit unbekanntem Fokus von klinischer Relevanz.

Über beide Studienarme verbesserte sich der SAB-Score während der Interventions-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase signifikant um durchschnittlich 15,5 %. Der Studienarm 1 (ABS+IKS) erreichte eine etwas stärkere Verbesserung (+16,5 %) im Vergleich zu Studienarm 2

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

(ABS+IKS) mit 14,7 %. Die Analyse der Einzelkomponenten des SAB-Scores zeigte deutliche Verbesserungen in nahezu allen Bereichen. Die unterschiedliche Ausprägung dieser Verbesserungen lässt sich teilweise durch die variierende inhaltliche Gewichtung von Schulungen und Fortbildungen erklären: Die Schulungsmaterialien und Fortbildungsinhalte waren im Rahmen der Studie nicht einheitlich standardisiert, sondern wurden von den lokalen Studienteams angepasst, um eine höhere Akzeptanz vor Ort zu erreichen. Diese fehlende Standardisierung könnte zu unterschiedlichen Schwerpunkten in den Fortbildungsinhalten geführt haben.

Zusätzlich ergeben sich, wie schon beim CAP-Score, auch bei den Einzelkomponenten des SAB-Scores deutliche Hinweise auf eine Vorwegnahme von Interventionseffekten bereits in der Baseline-Phase. So lag der Erfüllungsgrad für die zeitgerechte Abnahme von Folgeblutkulturen innerhalb von 48 Stunden in beiden Studienarmen in der Baseline-Phase bei 53 %. Im Vergleich dazu zeigte eine Studie in einem kommunalen Krankenhaus (200 Betten) im Süden Deutschlands vor der Einführung eines SAB-Maßnahmenbündels eine erheblich niedrigere Adhärenz in Bezug auf eine adäquate Blutkulturdiagnostik. Dort wurde prä-interventionell bei nur 15 % und post-interventionell bei 65 % der SAB-Patient*innen eine adäquate Blutkulturdiagnostik durchgeführt (20). Bemerkenswert ist, dass in dieser Analyse sogar eine Blutkulturdiagnostik bis zu 96 Stunden nach Diagnosestellung als adäquat gewertet wurde, während in der ID ROLL OUT-Studie ein ambitionierter Zeitraum von maximal 48 Stunden nach Diagnosestellung gefordert wurde. Trotz anscheinend in der Baseline-Phase bereits optimierter Blutkulturdiagnostik steigerte sich in der Interventions-Phase die adäquate Blutkulturdiagnostik-Rate um weitere 19 %.

Auch die in der Baseline-Phase durchgeführte echokardiographische Diagnostik erscheint im Vergleich überdurchschnittlich. Eine indizierte transösophageale Echokardiographie wurde über beide Studienarme bereits vor der Intervention bei 59% der SAB-Fälle durchgeführt. In der oben zitierten Studie konnte die TEE-Diagnostik post-interventionell auf 55 % angehoben werden, lag aber prä-interventionell bei erheblich niedrigeren 13 %. Interessanterweise wurde bereits in der Baseline-Phase eine indizierte TEE-Untersuchung häufiger in Studienarm 2 durchgeführt (Studienarm 1 (ABS+IB): 51% vs. Studienarm 2 (ABS+IKS): 67%). Eine Verbesserung der echokardiographischen Diagnostik in der Interventions-Phase wurde – wahrscheinlich durch das schon hohe Ausgangsniveau - nicht festgestellt. Auch die Betrachtung der einzelnen Qualitätsindikatoren im Zusammenhang mit der SAB-Therapie zeigen ein relativ hohes Ausgangsniveau. So war bereits vor der Intervention in beiden Studienphasen eine sehr gute Adhärenz bezüglich einer *S. aureus*-optimierten antibiotischen Therapie erkennbar: 81 % der Patient*innen erhielten in der Baseline-Phase mit Flucloxacillin - das Antibiotikum der Wahl für SAB. Dieser Anteil stieg in der Interventionsphase auf 87 %. Der Anteil der mit der gleichwertigen Alternative Cefazolin behandelten Patient*innen blieb weitgehend konstant (Baseline 13 %, Intervention 10 %). Durch die hohe Ausgangsadhärenz bei der Substanzwahl ist anzunehmen, dass eine vergleichsweise einfache Verhaltensänderung - die Umstellung auf eine Substanz der Wahl - durch gezielte Schulungen bereits in der Baseline-Phase umgesetzt wurde. Die Festlegung einer adäquaten Therapiedauer bei SAB ist hingegen inhaltlich anspruchsvoller und stellt eine besondere Herausforderung in der Schulung dar, da sie differenziert unter Berücksichtigung möglicher komplizierender Faktoren im klinischen Kontext entschieden werden muss. Passend zu diesen

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

inhaltlichen Unterschieden konnte durch die Intervention eine Verbesserung der optimalen Therapiedauer um 22 % erreicht werden. Diese Ergebnisse korrespondieren mit den Daten einer spanischen Studie, die fünf nicht-universitäre Krankenhäuser und ein tertiäres universitäres Zentrum umfasste. Auch dort zeigte sich bereits vor Einführung eines SAB-Maßnahmenbündels eine hohe Adhärenz bei zahlreichen Qualitätsindikatoren. Dennoch konnte in dieser Studie die adäquate Therapiedauer bei komplizierter SAB um 16% gesteigert werden (21).

Die Lokalisation des Hauptfokus (tief, oberflächlich, unbekannt) ist bei der SAB – wenn auch nicht als alleiniger Faktor - prognostisch relevant. Die Analyse des SAB-Scores in Bezug auf die Lokalisation des Hauptfokus zeigte eine allgemeine Verbesserung in beiden Studienarmen über alle Lokalisationen hinweg. Dabei war die Verbesserung des SAB-Scores bei SAB mit oberflächlichen Foci in Studienarm 1 (ABS+IB) stärker ausgeprägt. In Studienarm 2 (ABS+IKS) wurde bei SAB-Fällen mit unbekanntem Fokus eine signifikante Verbesserung des Scores erzielt. Ein unbekannter Fokus ist, wie bereits erwähnt, mit dem schlechtesten Outcome assoziiert, weshalb die frühzeitige Einbindung infektiologischer Expertise entscheidend ist. Vor diesem Hintergrund ist die Verbesserung des SAB-Scores bei unbekanntem Fokus in Studienarm 2 (23,3 %) im Vergleich zu Studienarm 1 (10,2 %) besonders hervorzuheben.

5.2 Patientenbezogene sekundäre Endpunkte der CAP- und SAB-Fälle

Nachfolgend erfolgten die Diskussion und Einordnung der Ergebnisse zu den patientenbezogenen sekundären Endpunkten der CAP- und SAB-Fälle.

5.2.1 CAP-Fälle

Die patientenbezogene Krankenhaus-Sterblichkeit der CAP-Fälle in der gesamten Studienkohorte von 12 % in der Baseline-Phase und 11 % in der Interventions-Phase deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen Krankenhaus-Sterblichkeit dieser Patient*innen (63). Signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen und –phasen konnten bei der Krankenhaus-Sterblichkeit nicht beobachtet werden. Allerdings ist hervorzuheben, dass in beiden Studienarmen in der Interventions-Phase – im Gegensatz zur Baseline-Phase – keine Patient*in mit einer leichten Pneumonie verstarb. Zusätzlich war bei schwerer CAP im Studienarm 2 (ABS+IKS) eine deutlichere Abnahme der Krankenhaus-Sterblichkeit festzustellen, obwohl hier bereits ein niedriger Ausgangswert vorlag. Dies könnte auf die erhöhte Intensität der Intervention, i.e. eine Involvierung des infektiologischen Konsiliardienstes im Studienarm 2 (ABS+IKS) insbesondere bei schweren CAP-Fällen hinweisen, allerdings ist diese Interpretation aufgrund der kleinen Fallzahlen und der "*mortality due to any cause*" als Endpunkt limitiert.

Die Krankenhaus-Verweildauer reduzierte sich in der gesamten Studienkohorte um durchschnittlich 0,5 Tage, wobei es in Studienarm 2 (ABS+IKS) zu einer Reduktion um 1,6 Tage kam und in Studienarm 1 (ABS+IB) zu einem leichten Anstieg von 0,5 Tagen. Die absoluten Werte der beiden Studienarme unterschieden sich in der Interventions-Phase nicht wesentlich. In der differenzierten Analyse zeigte sich eine Reduktion der Krankenhaus-Verweildauer über alle Schweregrade hinweg. Die 30-Tage-Wiederaufnahmeraten zeigten

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

weder zwischen den Studienarmen noch zwischen den Studienphasen Unterschiede. Da auch kein signifikanter Unterschied in der Gesamt-Mortalität festgestellt wurde (siehe oben), unterstreichen die Ergebnisse die ökonomisch vorteilhaften Effekte bei gleichbleibender Patient*innensicherheit. Bei der Betrachtung der CAP-Schweregrade fiel im Studienarm 2 (ABS+IKS) ein Anstieg der Wiederaufnahmeraten bei schwerer CAP auf. Dieses Ergebnis ist jedoch angesichts der sehr geringen Fallzahlen und der breiten Definition der Wiederaufnahmen *(„due to any cause")* nur von begrenzter Aussagekraft. Auch die *Clostridioides difficile*-Fälle reduzierten sich wie aus ABS-Perspektive wünschenswert, doch die sehr geringe Fallzahl schränkt auch hier die Interpretation ein. Da nur stationäre *Clostridioides difficile*-Fällen erfasst wurden, ist zudem eine Unterschätzung der Fallzahlen aufgrund ev. nicht erfasster nachfolgender ambulanter Fälle nicht auszuschließen.

5.2.2 SAB-Fälle

Die patientenbezogene Krankenhaus-Sterblichkeit der SAB-Fälle in der gesamten Studienkohorte (18 % in der Baseline-Phase und 24 % in der Interventions-Phase) deckt sich mit den Angaben der aktuellen Literatur. So berichten Bai et al. in einer Metaanalyse unter Berücksichtigung von 103 Studien von einer durchschnittlichen Krankenhaus-Sterblichkeit bei SAB von 24,1 % (73). Die Krankenhaus-Sterblichkeit war bei Betrachtung der Studienarme und –phasen im Studienarm 2 (ABS+IKS) zunehmend. Bei der Bewertung ist jedoch zu beachten, dass hier die Gesamtsterblichkeit (jedwede Todesursache) berichtet wurde. Die SAB-attribuierbare Sterblichkeit zeigte hingegen zwischen den Studienarmen keine signifikanten Unterschiede.

Die Krankenhaus-Verweildauer reduzierte sich in der gesamten Studienkohorte durch die Intervention um durchschnittlich 1,1 Tage. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei der SAB-attribuierbaren Sterblichkeit oder der Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen zwischen den Gruppen. Damit konnten keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Behandlungssicherheit festgestellt werden. Eine detaillierte Analyse zeigte Unterschiede zwischen den Studienarmen und der Lokalisation des Hauptfokus. Im Studienarm 2 (ABS+IKS) konnte bei tiefem Fokus eine deutlichere Reduktion der Liegedauer um 4,4 Tage gegenüber dem Studienarm 1 (ABS+IB) mit einer Verringerung um 0,9 Tage beobachtet werden. Die Verkürzung der Krankenhaus-Verweildauer bei tiefem Hauptfokus im Studienarm 2 (ABS+IKS) könnte ein Hinweis auf eine frühere Oralisierungstrategie durch die Einbeziehung von klinisch-infektiologischer Expertise sein. Auch im Kontext schwerer Infektionen wie Endokarditis und osteoartikulären Infektionen haben sich mittelweile frühzeitige Oralisierungsstrategien bei ausgewählten Patient*innen als sicher erwiesen (74,75). Passend hierzu wies der Studienarm 2 (ABS+IKS) bei der Betrachtung der gesamten Antiinfektiva-Verbrauchsdichte eine höhere Oralisierungsquote auf (vgl. Abschnitt 5.3.4). Bei der Liegedauer bei Fällen mit unbekanntem Hauptfokus zeigte sich hingegen ein konträres Bild. Im Studienarm 2 (ABS+IKS) nahm sie leicht um 1,3 Tage zu, wohingegen sie sich im Studienarm 1 (ABS+IB) um 3,6 Tage reduzierte. Die absolute Differenz der mittleren Krankenhaus-Verweildauer zwischen den Studienarmen bei unbekannten Fokus nach der Intervention betrug 6,1 Tage. Dies könnte auf eine intensivere Diagnostik und Therapie durch infektiologische Expertise bei Patient*innen mit schlechterem Ausgangszustand hindeuten. Außerdem wurde, wie bereits bei den CAP-Fällen, eine wünschenswerte Reduktion von *Clostridioides difficile*-Fällen in der Interventions-Phase

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

beobachtet. Auch hier schränkten die geringe Fallzahl und die Erfassung von lediglich stationären Fällen die Interpretation ein.

5.3 Krankenhausbezogene sekundäre Endpunkte (inkl. Gesamtkosten-Kalkulation)

Im folgenden Abschnitt werden die krankenhausbezogenen sekundären Endpunkte auf der Basis von Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung, Antiinfektivaverordnungs- und -verbrauchsdaten sowie ökonomische Implikationen der ID ROLL OUT-Studie diskutiert und eingeordnet.

5.3.1 Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung

In dieser Auswertung wurden die Sekundärdaten aller AOK-versicherten Patient*innen mit einer kodierten Infektionsdiagnose innerhalb des Studienzeitraums berücksichtigt. Diese Daten geben daher einen Überblick über relevante klinische Ergebnisindikatoren, auch nach Entlassung oder Verlegung aus dem Krankenhaus.

Die Krankenhaus-Sterblichkeit aller Infektionsfälle zeigte keine signifikanten Veränderungen im Gesamtvergleich Baseline- vs. Interventions-Phase. Innerhalb der Studienarme kam es zu nicht-signifikanten Veränderungen der Krankenhaussterblichkeit: Während in Studienarm 1 (ABS + IB) eine Zunahme der Krankenhaus-Sterblichkeit um 2 % zu beobachten war, kam es in Studienarm 2 (ABS + IKS) zu einem Rückgang um 4 %.

Zusätzlich war es durch die Daten der gesetzlichen Krankenversicherung möglich, auch poststationär die 30-Tage-Sterblichkeit der Infektionspatient*innen auszuwerten, welche bei einer durchschnittlichen Krankenhaus-Verweildauer von 10,4 Tagen zusätzlich Aufschluss über das poststationäre Überleben gibt. Es kam in der Interventions-Phase zu einer (nicht signifikanten) Reduktion der 30-Tage-Sterblichkeit insgesamt (-0,4 %). Da im Rahmen von ABS-Interventionen sowie infektiologischer Beratungs- und Konsiliartätigkeit oftmals Antibiotika-Therapien mit kürzerer Dauer, schmalerem Wirkspektrum sowie oraler (anstatt intravenöser) Applikationsart empfohlen werden, darf dies als wichtiger Hinweis auf die Sicherheit der ID ROLL OUT-Interventionsmaßnahmen gelten. Dass sowohl die Krankenhaussterblichkeit als auch die 30-Tage Mortalität in Studienarm 2 (ABS + IKS) niedriger waren als in Studienarm 1 (ABS + IB), kann als positive Tendenz zur intensiveren infektiologischen Mitbetreuung sowie Inanspruchnahme des Konsiliarservice gesehen werden. Die genannten Unterschiede waren statistisch nicht signifikant, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, dass die Power der Analyse aufgrund der Auswertung der *all-cause mortality* und der Begrenzung auf AOK-Versicherte limitiert war. Es muss beachtet werden, dass zahlreiche Faktoren einen Einfluss auf die Mortalität haben und die gleichbleibende bzw. positive Entwicklung nicht allein auf die Interventionen im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie zurückgeführt werden kann.

Im Gegensatz zur Sterblichkeit zeigte sich die Krankenhaus-Verweildauer über die Studienphasen und -arme hinweg unverändert. Obwohl ein Effekt von ABS-Programmen und infektiologischer Konsiliartätigkeit (26) auf eine reduzierte Liegedauer nachgewiesen wurde blieb in der ID ROLL OUT-Studie ein Effekt auf diesen Parameter aus. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Verweildauer in den beteiligten Kliniken primär durch andere Faktoren wie strukturelle Rahmenbedingungen oder Schwere der Erkrankungen bestimmt wurde.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Insbesondere eine mögliche Veränderung der Krankenhausverweildauer von Infektionspatient*innen im Zusammenhang mit den strukturellen Gegebenheiten während der Covid-19-Pandemie können die Aussagekraft der Ergebnisse in der ID ROLL OUT-Studie in diesem Punkt beeinflussen. Die mittlere Verweildauer aller stationärer Patient*innen lag in den Jahren 2021 und 2022 in Deutschland bei 7,2 Tagen (76). Die in der ID ROLL OUT-Studie berichtete Verweildauer der Infektionskohorte liegt mit 10,4 bzw. 10,3 Tagen deutlich höher. Dies ist darauf zurückzuführen, das Infektionspatient*innen komplexere Verläufe haben, die mit längeren Liegedauern assoziiert sind als zum Beispiel für eine elektive Operation aufgenommene Patient*innen ohne weitere Komplikationen.

Ergänzend zu den Liegedauern bietet die Analyse der 30-Tage-Wiederaufnahmeraten weitere Einblicke in die Versorgungssituation von Infektionspatient*innen. Die 30-Tage Wiederaufnahmerate am gleichen Krankenhaus muss dabei gemeinsam mit der 30-Tage-Wiederaufnahmerate an anderen Krankenhäusern betrachtet werden, um die vollständige Entwicklung eines Patient*innenfalls zu zeigen. Die 30-Tage Wiederaufnahmerate am gleichen Krankenhaus zeigte eine moderate Reduktion in Studienarm 1 (ABS + IB) (24,4 % auf 23,3 %) und blieb in Studienarm 2 (ABS + IKS) unverändert (22 %). Die 30-Tage-Wiederaufnahmerate in anderen Krankenhäusern wurde in Studienarm 2 (ABS+IKS) stärker reduziert (11,4 % auf 10,1 %) als in Studienarm 1 (ABS+IB) (13,0 % auf 12,6 %). Die gesamte Reduktion der 30-Tage Wiederaufnahmeraten war daher in beiden Studienarmen miteinander vergleichbar.

Die Kombination aus geringerer Wiederaufnahmerate, niedrigerer Mortalität und unveränderter Krankenhausverweildauer in der Infektionskohorte der zehn Krankenhäuser ist trotz fehlender statistischer Signifikanz als positiv zu bewerten. Dies liefert, wie oben dargelegt, einen wesentlichen Hinweis auf die Sicherheit der ID ROLL OUT-Interventionen. Es ist zu berücksichtigen, dass die ABS-Teams und die Infektiolog*innen der ID ROLL OUT-Studie aufgrund personeller Einschränkungen (vgl. Abschnitt 5.5.2) nur einen begrenzten Einfluss auf alle Infektionspatient*innen eines Krankenhauses haben konnten. Die Interventionen konzentrierten sich vorwiegend auf definierte Krankenhausbereiche oder spezifische Patient*innengruppen. Andere Bereiche oder Patient*innen wurden zum großen Teil während Interventions- und Baseline-Phase unverändert behandelt.

Es muss bei der Bewertung der Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung berücksichtigt werden, dass die Zuordnung zur Infektionssubkohorte auf der Kodierung der Patient*innen durch das jeweilige Krankenhaus erfolgte. Die Kodierung der Infektionsfälle ist abhängig von der Einordnung individueller Kodierfachkräfte und der Bewertung von Verdachtsdiagnosen und bestätigten Diagnosen an den Krankenhäusern. Darüber hinaus gestaltete sich die Datenerhebung der Controlling-Daten schwierig, da die Erhebung die freiwillige Kooperation der zehn Kliniken erforderte, die nicht immer in der erhofften Intensität gegeben waren. Die Übermittlung der Controlling-Daten erschwerte sich u.a. durch Personalwechsel und Umstellungen von IT-Systemen. Ausblickend sind für detaillierte und belastbarere Aussagen zum Effekt von ABS-Maßnahmen und infektiologischer Beratungs- und Konsiliartätigkeiten Studien mit mehr teilnehmenden Krankenhäusern über einen längeren Zeitraum notwendig. Zudem sollten, im Sinne eines Benchmarkings, Vergleichsdaten aus anderen Regionen und von nicht-universitären Krankenhäusern ohne Studienaktivitäten herangezogen werden.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

5.3.2 Gesamtkosten-Kalkulation in der Infektionssubkohorte

Die Gesamtkosten-Kalkulation berücksichtigte die direkten Kosten für zusätzliches Personal-, Antiinfektiva- und mikrobiologischen Diagnostik. Zudem wurden die Mehrkosten bzw. Einsparungen durch Veränderungen der Krankenhaus-Verweildauer von Infektionsfällen innerhalb der Infektionssubkohorte der gesetzlichen Krankenversicherung einbezogen.

- **Erfasste direkte Kosten**

Die messbaren direkten Kosten für die Behandlung von Infektionspatient*innen unter Berücksichtigung von Personal-, Diagnostik- und Antiinfektiva-Kosten in den zehn teilnehmenden Krankenhäusern variierten während der Baseline- und Interventions-Phase. Sie betrugen in der Baseline-Phase zwischen 218,23 € und 839,69 €, während sie in der Interventions-Phase zwischen 267,21 € und 987,69 € lagen. Die Differenz dieser Kosten pro Infektionsfall zwischen den beiden Studienphasen war an den zehn Krankenhäusern uneinheitlich und variierte zwischen einer Einsparung von -13,74 € bis zu Mehrausgaben von 148,00 €. Diese Varianz deutet auf unterschiedliche Kosten-Auswirkungen der Interventionen in den Krankenhäusern hin. Über alle Krankenhäuser hinweg ergaben sich in der Interventions-Phase bezüglich der direkten Kosten Mehrkosten in Höhe von 37,08 € pro Infektionsfall. Diese Mehrausgaben waren in den beiden Studienarmen unterschiedlich ausgeprägt: Im Studienarm 1 (ABS+IB) fielen zusätzlich 28,54 € direkte Kosten für Personal-, Diagnostik- und Antiinfektiva-Kosten pro Infektionsfall an, während diese Mehrkosten im Studienarm 2 (ABS+IKS) 45,62 € pro Infektionsfall betrugen.

- **Mehrkosten bzw. Einsparungen durch Veränderung der Krankenhaus-Verweildauer**

Die Analyse der durchschnittlichen Krankenhaus-Verweildauer je Infektionsfall ergab, dass über beide Studienarme in der Interventions-Phase durchschnittlich 37 € pro Fall eingespart wurden. Die Ergebnisse der beiden Studienarme waren diesbezüglich unterschiedlich: Im Studienarm 2 (ABS+IKS) reduzierten sich die Kosten pro Infektionsfall durch die kürze Verweildauer um -184,84 € wohingegen sie im Studienarm 1 (ABS+IB) um 111,58 € anstiegen. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Interventionen zu einer verkürzten Verweildauer und damit zu Kosteneinsparungen führten. Auffallend ist, dass – im Gegensatz zu den Kosten für Diagnostik, Antiinfektiva und Fachpersonal – die Verweildauerkosten zwischen den Krankenhäusern (auch innerhalb eines Studienarms) relevant streuten. Der Mittelwert ist deshalb nur begrenzt aussagekräftig. In der Interventions-Phase kam es in einigen Krankenhäusern (z.B. Krankenhaus 9) zu einer deutlichen Kostenreduktion, während dies in anderen Krankenhäusern (z.B. Krankenhaus 10), keine solchen Effekt zeigte.

Die auf eine Verkürzung der Verweildauer hinweisenden Ergebnisse und eine damit verbundene Kostenreduktion sind konsistent zu Ergebnissen eines systematischen Reviews, welcher die klinischen und wirtschaftlichen Folgen von ABS-Programmen betrachtete (77). Hierbei war der Hauptgrund für Kosteneinsparungen die Verringerung von Liegezeiten. Je umfassender die ABS-Programme gestaltet waren (incl. Therapieüberprüfung und Antibiotikabeschränkungen), desto höher fielen die Einsparungen aus.

- **Gesamtbetrachtung der anfallenden/eingesparten Kosten**

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass es in der Interventions-Phase in den Krankenhäusern zu unterschiedlichen Auswirkungen auf die Kosten kam. Im Mittelwert ergaben sich jedoch keine relevanten Mehrkosten- oder Einsparungen in der Interventions-

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Phase. Es ist wichtig zu beachten, dass die Kostendifferenz zwischen den beiden Studienphasen pro Infektionsfall nicht einheitlich war und weitere Analysen erforderlich wären, um die Gründe für diese Unterschiede zu verstehen. Zahlreiche Einflussfaktoren auf die Krankenhauskosten von Infektionsfällen sind bekannt (78,79). Durch die Interventionen im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie konnte nur auf einen Teil dieser Kostenfaktoren Einfluss genommen werden.

Es sollten Anschlussuntersuchungen durchgeführt werden, um die Langzeitwirkungen der Interventionen auf die Kosten und die Patient*innenergebnisse zu untersuchen. Gerade im Kontext von ABS-Programmen und infektiologischer Beratung ist es entscheidend, die Kontinuität der Programme zu gewährleisten, um anhaltende Effekte zu beobachten (80).

Insgesamt können die Ergebnisse als Beitrag zur Diskussion über die Kosteneffektivität von Interventionen in Krankenhäusern gesehen werden. In der Gesamtbetrachtung aller Kosten, die erfasst werden konnten, wurden in der Interventions-Phase keine relevanten Mehrkosten pro Infektionsfall generiert.

5.3.3 Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz-qualität und -struktur

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz, -qualität und -struktur der Baseline- und Interventions-Phase eingeordnet und diskutiert.

5.3.3.1 Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz

In der Baseline-Phase wurde eine Verordnungsprävalenz von 33 % für systemische Antiinfektiva festgestellt, wobei auf Intensivstationen 46,3 % und auf Normalstationen 31,8 % der Patient*innen eine antiinfektive Therapie erhielten. Die Gesamtverordnungsprävalenz unterschied sich zwischen den beiden Studienarmen kaum. Es zeigte sich jedoch eine deutlich niedrigere Verordnungsprävalenz auf den Intensivstationen in Studienarm 2 (39,1 %) als in Studienarm 1 (52,5 %).

Die Gesamtverordnungsprävalenz in der Baseline-Phase war mit 33 % vergleichsweise hoch, d.h. jede*r dritte Patient*in erhielt in den beteiligten nicht-universitären Krankenhäusern ein Antiinfektivum. Wiederholte PPA-Erhebungen in Deutschland mit gleicher Methodik an 218 Krankenhäusern im Jahr 2016 und 250 Krankenhäusern im Jahr 2022 im Rahmen der „ECDC-PPS“ ergaben eine durchgängig niedrigere Verordnungsprävalenz von 26 % (4,81). Auch im gesamteuropäischen Vergleich ist die Verordnungsprävalenz in unserer Kohorte höher. Bei weltweit durchgeführten PPA-Erhebungen („global PPS“) wiesen westeuropäische Länder eine Verordnungsprävalenz von 28 % auf (82). Ein Einflussfaktor auf die Verordnungsprävalenz könnte die Covid-19-Pandemie sein, da die Daten der Baseline-Phase im Jahr 2021 erfasst wurden. Eine Studie, die den Antiinfektiva-Verbrauch von 2019 bis 2022 in 279 deutschen Akutkrankenhäusern (18 % aller Allgemeinkrankenhäuser in Deutschland) untersuchte, zeigte einen nur leichten Anstieg der stationären Antibiotikaverordnungen bezogen auf die Patiententage während der Pandemiejahre (83). Die Verordnungsprävalenz in unserer Kohorte liegt mit sieben Prozentpunkten deutlich über dem nationalen Durchschnitt und lässt sich nicht ausschließlich durch die Auswirkungen der Covid-19-Pandemie erklären. Im Unterschied zu den oben genannten Studien, die verschiedene Krankenhausarten einbezogen, konzentrierte sich das ID ROLL OUT-Projekt ausschließlich auf nicht-universitäre Krankenhäuser. Die relativ häufige Antiinfektiva-Anwendung in diesem

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Sektor ist besorgniserregend. Bei der oben erwähnten ECDC-PPS-Studie, die eine deutlich niedrigere Verordnungsprävalenz in deutschen Krankenhäusern feststellte, verfügten mindestens 28 % der Krankenhäuser über ABS- oder infektiologisches Fachpersonal. Ein strukturelles Element, das in der Baseline-Phase der ID ROLL OUT-Studie nicht umfassend vorhanden war (siehe Abschnitte 3.4.1 und 4.3.1). Dies verdeutlicht den dringenden Bedarf an nachhaltigen, strukturellen Maßnahmen zur Optimierung der Antiinfektivaanwendung im nicht-universitären Krankenhaussektor in Deutschland.

Auch in der Interventions-Phase lag die Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz insgesamt weiterhin nahezu unverändert hoch bei 32,9 %. Im Vergleich der Studienarme zeigte sich eine leichte Abnahme der Verordnungsprävalenz der Krankenhäuser in Studienarm 2 (31,7 %), wohingegen die Verordnungsprävalenz in Studienarm 1 im Interventionszeitraum angestiegen ist (37,3 %). Der Unterschied der Antiinfektivaverordnungsprävalenz auf den Intensivstationen der Studienarme blieb auch in der Interventions-Phase bestehen. Nun konnte zudem ein Unterschied der Verordnungsprävalenz auf den Normalstationen festgestellt werden (Studienarm 1: 36,7 %, Studienarm 2: 30,5 %).

Es gab einen deutlichen Unterschied der ABS-Interventionsintensitäten (vgl. Abschnitt 4.3.2) zwischen den beiden Studienarmen. Dieser Unterschied bei der Durchführung der grundlegenden ABS-Maßnahmen (wie zum Beispiel bei der Implementierung von lokalen infektiologischen Leitlinien, der Schulung der Verordnenden oder der Durchführung von ABS-Visiten) wird zu den Unterschieden bei der Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz beigetragen haben. Zudem zeigt sich, dass die Unterstützung des programmatischen ABS-Ansatzes durch intensivere infektiologische Beratungs- und Konsiliartätigkeit (Studienarm 2 (ABS+IKS)) auch einen Einfluss auf alle Patient*innen mit antiinfektiven Verordnungen haben kann.

Interessant wäre ein Vergleich der Verordnungsprävalenz der Jahre 2021 und 2022 im nationalen Vergleich, besonders aufgrund der strukturellen Veränderungen im Verlauf der Covid-19-Pandemie. Die Daten zur nationalen Verordnungsprävalenz für diese Zeiträume liegen noch nicht vor. Jedoch wurde für diese Zeiträume eine leichte, aber signifikante Zunahme der stationären Antibiotikaverbrauchsdichte (auf Basis der Apothekenabgabedaten) an deutschen Akutkrankenhäusern beschrieben (83). Daher lässt sich auch eine allgemeine leichte Zunahme der Verordnungsprävalenz vermuten. Somit kann die insgesamt gleichbleibende Verordnungsprävalenz und besonders die Reduktion der Antiinfektiva-Verordnungsprävalenz in Studienarm 2 (ABS+IKS) im Vergleich als Erfolg der ID ROLL OUT-Studie gewertet werden. Auch auf die Verordnungsprävalenz können weitere Faktoren neben den Interventionseffekten und den Auswirkungen der Covid-19-Pandemie einen Einfluss genommen haben.

5.3.3.2 Antiinfektiva-Verordnungsqualität

Nicht nur die Verordnungsprävalenz, auch die Verordnungsqualität wies in der Baseline-Phase in zahlreichen Punkten relevantes Verbesserungspotential auf. Lediglich vier von 14 Qualitätsindikatoren erfüllten bereits den wünschenswerten Zielerreichungsgrad von über 85 %. Gleichzeitig zeigten die zehn weiteren QI ein deutliches Verbesserungspotenzial, insbesondere bei der Blutkulturdiagnostik vor Therapiebeginn (44,6 %) und der Dokumentation der geplanten Therapiedauer (26,8 %). Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse der Verordnungsqualität der Baseline-Phase sowohl eine heterogene Umsetzung

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

an den zehn Standorten als auch ein erhebliches Verbesserungspotenzial, besonders in den Bereichen Diagnostik und Dokumentation. Dass dies auch im europäischen Kontext als sehr relevantes Ergebnis mit entsprechendem Optimierungsbedarf eingeordnet wird, verdeutlicht die erfolgreiche Veröffentlichung der PPA-Daten der ID ROLL OUT Baseline-Phase im ECDC-Fachjournal *Eurosurveillance* (43).

In der Interventions-Phase wurden sehr deutliche Verbesserungen in nahezu allen Punkten der Verordnungsqualität in beiden Studienarmen erzielt. Besonders hervorzuheben sind die Steigerungen in der Dokumentationsqualität, bei der Diagnostik (z. B. eine Erhöhung der indizierten Blutkultur-Abnahmen um 12 %) sowie bei der Substanzwahl, bei der eine 13 %-ige Verbesserung erzielt wurde. Auch die drei übergeordneten Qualitätskategorien (Therapie, Diagnostik und Dokumentation) wurden bei einem signifikant größeren Anteil der Therapien erfüllt. Diese positiven Entwicklungen spiegeln die Effektivität der Maßnahmen der ID ROLL OUT-Studie in Bezug auf die Verordnungsqualität wider. Systematische ABS-Interventionen können zur Verbesserung von Prozessqualität führen. Zur Optimierung der Verordnungsqualität kommen offenbar besonders solche Maßnahmen zum Tragen, die nicht nur auf patient*innenindividueller Ebene durchgeführt werden, sondern krankenhausweit oder stationsweit implementiert werden (Leitlinien, Restriktionen, Fortbildungen) (84).

Einziger QI mit einer signifikanten Verschlechterung der Verordnungsqualität in der Interventions-Phase war das zeitgerechte Absetzen der perioperativen Antibiotikaprophylaxe, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass dieser Prozess bereits vor der Intervention in über 90 % der Fälle korrekt umgesetzt wurde. Der erfreulich hohe Erfüllungsgrad dieses QI während der Baseline-Phase führte wahrscheinlich dazu, dass dieser Aspekt von den ABS-Teams nicht prioritär adressiert wurde, da der Fokus auf anderen Bereichen mit initial niedrigeren Qualitätsniveaus lag. Dies verdeutlicht die Bedeutung kontinuierlicher Schulungen um die Nachhaltigkeit von erfolgreich implementierten ABS-Maßnahmen zu gewährleisten. Hervorzuheben ist auch der Vergleich zwischen den Studienarmen: Im Studienarm 2 (ABS+IKS), in dem die ABS-Maßnahmen und die infektiologische Beratung im Vergleich zu Studienarm 1 (ABS+IB) intensiviert und durch einen infektiologischen Konsiliardienst vor Ort ergänzt wurde, wurde eine signifikant größere Verbesserung der Prozessqualitätsindikatoren (QI) erzielt als in Studienarm 1. Dies unterstreicht die Bedeutung der Intensität von ABS-Programmen, der notwendigen Ergänzung durch Infektiolog*innen und einer besseren personellen Ausstattung für die Erreichung substantieller Verbesserungen.

Die detaillierte und aufwändige Analyse der Verordnungsqualität zeigt eindrücklich, dass die ID ROLL OUT-Interventionen schon nach kurzer Zeit einen signifikanten Effekt auf die Prozessqualität der Antiinfektiva-Verordnung haben können. Die Ergebnisse belegen zudem am Beispiel des verschlechterten QI zum zeitgerechten Absetzen der perioperativen Antibiotikaprophylaxe, dass ABS- sowie infektiologische Beratungs- und Konsiliaraktivitäten kontinuierliche Maßnahmen darstellen sollten und einmal erreichte Erfolge immer wieder neu adressiert werden müssen. In der Gesamtschau zeigte sich die Prozessqualität sehr dynamisch, hierbei gut durch die Intervention beeinflussbar und über die QI messbar.

Eine verbesserte Prozessqualität ist ein wichtiges Ziel von ABS-Interventionen und infektiologischer Beratung. Insbesondere zeigt sich die Bedeutung der Prozessqualitätsindikatoren vor dem Hintergrund, dass Ergebnisqualitätsindikatoren, wie zum

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Beispiel die Mortalität oder die Wiederaufnahmerate, welche als Endpunkte in klinischen Studien angestrebt werden, häufig wenig sensitiv und schwer auswertbar sind, da sie von vielfältigen Faktoren beeinflusst werden (85,86).

5.3.3.3 Antiinfektiva-Verordnungsstruktur der PPA-Erhebungstage

Aus den Daten der PPA konnten auch Details zur Verordnungsstruktur berechnet werden. Der Vorteil dieser Auswertung ist, dass es sich um tatsächliche Anwendungsdaten bei allen stationären, erwachsenen Patient*innen an den jeweils drei Erhebungstagen der Baseline- und Interventions-Phase handelt, und nicht um Annäherungen auf Basis der Apothekenabgabedaten. Diese PPA-Daten geben einen spezifischeren Einblick in die Antiinfekttiva-Verordnungen, beispielsweise im Hinblick auf Indikationen, Substanzwahl, Dosierungen und dienen somit als wertvolle Ergänzung zu den berechneten Verbrauchsdichten aus den Apothekenabgabedaten, welche zwar sehr umfassend sind, jedoch nur eine Annäherung an den tatsächlichen Antiinfektiva-Einsatz darstellen.

Es wurden an den Erhebungstagen in der Baseline-Phase vergleichsweise häufig Kombinationstherapien verordnet (19,8 %). Für therapeutische Indikationen wurden in der Baseline-Phase nicht alle Zielwerte zum Einsatz verschiedener Substanzklassen bei therapeutischen Indikationen erreicht:

- Das Verhältnis von Penicillinen zu Cephalosporinen (2,68:1) erreichte an den Erhebungstagen der PPA bei therapeutischen Indikationen den anzustrebenden Wert von min. 2,3:1 (Verhältnis > 70 : 30; Zielwert für das Verhältnis des Einsatzes Penicillinen zu Cephalosporinen gesamt, unabhängig von der Indikation) (61)
- Im Hinblick auf die AWaRe-Klassifikation zeigte sich ein ungünstiges Access/Watch-Verhältnis von 0,72:1 (Ziel: >1; optimal > 1,5, entsprechend dem WHO-Ziel von mindestens 60 % Access Antibiotika) (49).
- Der Anteil der Carbapeneme als relevante Reservesubstanzen an den Gesamt-Betalaktamverordnungen betrug 11,1 %. Für diesen Parameter gibt es keinen Zielwert in der Literatur. Eine aktuelle europäische PPA berichtet für therapeutische Indikationen einen Carbapenemanteil von 13,1 % (87). Im nationalen Vergleich betrug der Anteil der Verbrauchsdichte (berechnet aus Apothekenabgabedaten 2021/22) der Carbapeneme am Gesamt-Betalaktameinsatz 8 % (61). Dass in den untersuchten Krankenhäusern mehr als jedes zehnte eingesetzte Betalaktam ein Carbapenem war, ist vor dem Hintergrund zunehmender Resistenzentwicklungen besorgniserregend und sollte Maßnahmen zur Reduktion des Carbapenemeinsatzes zur Folge haben.

In der Interventions-Phase verbesserte sich in allen genannten Bereichen die Antiinfektiva-Verordnungsstruktur. So nahm der Anteil der Kombinationstherapien um 1,3 % ab. Darüber hinaus verbesserten sich die Zielwerte zum Einsatz bestimmter Substanzgruppen bei therapeutischen Indikationen an den Erhebungstagen signifikant:

- Das Verhältnis von Penicillinen zu Cephalosporinen stieg signifikant auf 3,91:1 an.
- Auch das Access/Watch-Verhältnis nahm signifikant zu (0,82:1) und nähert sich damit dem Zielwert weiter an.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

- Der relative Einsatz von Carbapenemen im Verhältnis zum Gesamt-Betalaktameinsatz sank auf 9,1 %.

Auch die Antiinfektiva-Verordnungsstruktur, der dritte zentrale Aspekt, der im Rahmen der PPA ermittelt wurde, verbesserte sich in der Interventions-Phase deutlich. Die rationale, der klinischen Situation angemessene, wenn mögliche gezielte Substanzwahl, stellt ein wesentliches Grundprinzip von ABS dar („So breit wie nötig, so schmal wie möglich“). Die angemessene Substanzwahl kann als Teil der Prozessqualität betrachtet werden. Die Analyse der berechneten Parameter zur Verordnungsstruktur zeigt auch in diesem Teilaspekt, dass die im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie implementierten Maßnahmen bereits nach kurzer Zeit einen signifikanten Effekt auf die Prozessqualität der Antiinfektiva-Verordnung erzielt haben.

5.3.4 Antiinfektiva-Verbrauchsdaten

Zusätzlich zu den Verordnungsstrukturen an den PPA-Erhebungstagen wurde eine umfassende Auswertung des gesamten Antiinfektiva-Verbrauchs der Krankenhäuser während des Studienzeitraums auf Basis der Apothekenabgabedaten vorgenommen. Die Daten umfassen sämtliche Antiinfektiva, die von den Stationen über die Krankenhausapotheke bezogenen wurden. Die für die Stationen „gebuchten“ Antiinfektiva werden bei dieser Auswertungsmethodik mit den „verbrauchten“ Antiinfektiva gleichgesetzt. Für eine Vergleichbarkeit verschiedener Standorte und Zeiträume werden die Abgabedaten auf die Anzahl der Pflegetage der Stationen bezogen und als sogenannte „Verbrauchsdichte“ [Anzahl Tagesdosen/100 Pflegetage] ausgewertet.

5.3.4.1 Antinfektiva-Verbrauchsdichte

In der Baseline-Phase lag die Antiinfektiva-Verbrauchsdichte in Studienarm 1 (ABS + IB) mit 48,6 RDD/100 Pflegetagen vergleichsweise sehr hoch. Die Verbrauchsdichte in Studienarm 2 (ABS + IKS) entsprach mit 41,2 RDD/100 PT der Verbrauchsdichte anderer deutscher nicht-universitärer Krankenhäuser im gleichen Zeitraum (nicht-universitäre Krankenhäuser < 400 Betten: 39,0 RDD/100; 400-800 Bette: 42,8 RDD/100; > 800 Betten: 43,3 RDD/100) (61).

In der Interventions-Phase konnte in beiden Studienarmen ein Rückgang der Antiinfektiva-Verbrauchsdichten erzielt werden. Dies ist als sehr positives Ergebnis, auch aus ökonomischer Perspektive, zu werten und bestätigt die Ergebnisse einer Vielzahl von Studien, die einen Rückgang der Antiinfektiva-Verbrauchsdichte durch die Implementierung von ABS-Maßnahmen feststellen konnten (88,89).

Die Antiinfektiva-Verbrauchsdichte wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Während die Covid-19-Pandemie deutschlandweit zu moderat steigenden Verbrauchsdichten geführt hat (Zunahme auf 39,8 -44,0 RDD/100 in nicht-universitären Krankenhäusern im Zeitraum 2021/22), hebt sich der in unserer Studie beobachtete Rückgang der Verbrauchsdichte besonders hervor (83). Neben der pandemiebedingten Gesamtlage spielen weitere Faktoren wie die Zusammensetzung das Patient*innenkollektivs eine entscheidende Rolle für die Antiinfektiva- Verbrauchsdichte. Das Ausmaß der Veränderung der Verbrauchsdichte war dabei zwischen den zehn Krankenhäusern sehr heterogen. Lokale Gegebenheiten, wie der sehr unterschiedliche Implementierungsgrad der Interventionen trugen wesentlich zur Heterogenität bei.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Neben der Analyse der Antiininfektiva-Verbrauchsdichte wurden aus den Apothekenabgabedaten weitere relevante Kennzahlen zum Antiinfektiva-Verbrauch berechnet. Diese Kennzahlen umfassen die Oralisierungsrate und den relativen Einsatz verschiedener Substanzgruppen (jeweils als Verhältnis Penicilline/Cephalosporine, Carbapeneme/Betalaktame, Fluorchinolone/Gesamtantibiotika, Access/Watch-Antibiotika, Reserve-/Gesamtantibiotika). Bereits in der Baseline-Phase wiesen nahezu alle in diesem Zusammenhang erfassten Kennzahlen im Studienarm 2 (ABS+IKS) bessere Werte als im Studienarm 1 (ABS+IB) auf, sodass auch bei den Antiinfektiva-Verbräuchen der oben beschriebene Lead-in-Bias zu berücksichtigen ist. Hervorzuheben ist, dass sich jede erhobene Kennzahl in der Interventions-Phase verbesserte. Besonders relevant ist, dass sich der relative Einsatz der Carbapeneme und dadurch begründet auch der relative Einsatz der WHO AWaRe-Gruppe der Watch-Antibiotika signifikant reduzierte.

5.3.4.2 Anteil oral applizierter Tagesdosen

Die orale Applikation von Antiinfektiva bietet gegenüber der intravenösen Therapie zahlreiche Vorteile: Das Risiko katheterassoziierter Infektionen und Thrombosen wird reduziert, eine schnellere Mobilisierung der Patient*innen wird ermöglicht und durch verkürzte Krankenhaus-Verweildauern lassen sich Kosten reduzieren. Daher sollte, sofern möglich, bevorzugt oral therapiert werden. Als Voraussetzungen muss gegeben sein, dass die Schwere der Infektion und der klinische Zustand der Patient*innen dies erlauben. Zudem muss eine gute orale Bioverfügbarkeit des Antiinfektivums bei ausreichender gastrointestinaler Resorption und entsprechende Adhärenz der Patient*innen sichergestellt sein (90,91).

Wie bereits oben beschrieben verbesserte sich der Qualitätsindikator zu einer möglichen Oralisierung- sofern medizinisch vertretbar –durch die Intervention (Baseline-Phase: 48,6 %, Interventions-Phase: 55,5 %) bei noch bestehenden Verbesserungspotential.

Passend zu diesem QI verbesserte sich ebenso die aus den Verbrauchsdaten ermittelte Oralisierungsrate aller Antiinfektiva. Die Oralisierungsrate aller Antiinfektiva, die in der Baseline-Phase von den Stationen angefordert wurden, betrug im Median 28 % (Studienarm 1 (ABS+IB)) bzw. 31,8 % (Studienarm 2 (ABS+IKS)). In beiden Studienarmen wurde in der Interventions-Phase eine signifikante Verbesserung dieses Parameters erzielt. Die Krankenhäuser in Studienarm 2 (ABS + IKS) konnten die Oralisierungsrate noch deutlicher (+2,44 %), auf insgesamt mehr als ein Drittel der verbrauchten Antiinfektiva (34,27 %), steigern als die Krankenhäuser in Studienarm 1 (ABS + IB) (+2,16 %). Auch hinsichtlich des relativen Einsatzes ausgewählter Substanzgruppen konnten relevante Verbesserungen erzielt werden auf die im Folgenden eingegangen wird.

5.3.4.3 Verhältnis RDD Penicilline/RDD Cephalosporine

Das Verhältnis des Einsatzes von Penicillinen zu Cephalosporinen lag in der Baseline-Phase in beiden Studienarmen (Mediane) unterhalb des angestrebten Wertes (Zielwert min. 70:30 = min. 2,33:1). Dass sich an dieser Stelle Unterschiede zu den unter 5.3.3.3 berichteten Verordnungsstrukturen, der PPA ergeben, beruht zum einen auf den methodischen Unterschieden der Erhebungen, zum anderen werden in den Verbrauchsstrukturauswertungen der Apothekenabgabedaten auch Antiinfektiva berücksichtigt, die für eine perioperative Prophylaxe (PAP) verwendet werden. Für eine PAP werden in der S3-Leitlinie (92), abhängig von der Art und Lokalisation des Eingriffs, in vielen

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Fällen Cephalosporine als Antibiotika der ersten Wahl empfohlen. Bereits hierdurch ergibt sich aus den Apothekenabgabedaten ein ungünstigeres Penicillin/Cephalosporin-Verhältnis als bei der patient*innengenauen Verordnungsanalyse in der PPA. Im Rahmen der PPA (Abschnitt 5.3.3) wurden die Verordnungsstrukturen nur für die therapeutischen Indikationen ausgewertet, da sich hier durch ABS-Maßnahmen die größten Unterschiede bewirken lassen.

Im Vergleich mit nationalen Verbrauchsdaten (Verhältnis = 2,17:1 (61)) war das Verhältnis der verbrauchten Penicilline zu Cephalosporinen in Studienarm 1 (ABS+IB) mit 1,92:1 etwas ungünstiger, während die Krankenhäuser in Studienarm 2 (ABS+IKS) etwas bessere Werte (2,19:1) erzielten.

Die Ergebnisse der einzelnen Krankenhäuser der Baseline-Phase waren auch bei Betrachtung dieser Kennzahl sehr heterogen. Drei Krankenhäuser (KH 3 (Studienarm 1) und KH 8 & 10 (Studienarm 2)) erreichten bereits in der Baseline-Phase den Zielwert, während ein Krankenhaus (KH 5) in der Baseline-Phase sogar mehr Cephalosporine als Penicilline verbrauchte, was aus ABS-Gesichtspunkten ungünstig ist, da Resistenzentwicklungen hierdurch begünstigt werden (93).In der Interventions-Phase verbesserte sich das Verhältnis von Penicillinen zu Cephalosporinen in beiden Studienarmen (Studienarm 1 (ABS+IB): +0,66:1; Studienarm 2 (ABS+IKS): +0,28:1). Beide Studienarme erreichten in der Interventions-Phase den Zielwert und lagen damit auch oberhalb des Vergleichswerts anderer deutscher Krankenhäuser. Besonders hervorzuheben ist die Veränderung in Krankenhaus 10, wo trotz bereits sehr hoher Ausgangswerte die größte Verbesserung erreicht wurde. Auch das Krankenhaus, das in der Baseline-Phase das niedrigste Penicillin/Cephalosporin- Verhältnis aufwies, konnte sich deutlich verbessern und verbrauchte in der Interventions-Phase wie angestrebt mehr Penicilline als Cephalosporine. Allerdings lag das Verhältnis an diesem Krankenhaus mit einem Wert von 1,24:1 noch immer deutlich unterhalb des Zielwertes.

5.3.4.4 Anteil Carbapeneme/Gesamtbetalaktame

Carbapeneme sind eine klinisch sehr relevante Gruppe von Reserve-Antibiotika. Sie zählen zur pharmakologischen Klasse der Betalaktame. In der WHO-AWaRe-Klassifikation sind sie den Watch-Antibiotika zugeordnet. Sie sind aufgrund ihres breiten Wirkspektrums nur bei Infektionen einzusetzen, in denen andere Antibiotika nicht wirksam sind.

In der Baseline-Phase war der Einsatz von Carbapenemen im Verhältnis zum Gesamtverbrauch von Betalaktamen in etwa so hoch wie im nationalen Vergleich der nicht-universitären Krankenhäuser (8 % (61)) bzw. in Studienarm 2 (ABS+IKS) niedriger. Die Diskrepanz zu den Verbrauchsanalysen im Rahmen der PPA beruht wie beim Penicillin/Cephalosporin-Verhältnis auf den oben beschriebenen unterschiedlichen Erhebungsmethoden.

In der Interventions-Phase ging der relative Anteil an Carbapenemen in beiden Studienarmen zurück (Median Studienarm 1: -0,65 %; Studienarm 2: -0,81 %). Neun von zehn Krankenhäusern konnten ihren Carbapenemanteil reduzieren. In lediglich einem Krankenhaus nahm der relative Carbapenemverbrauch um 0,13 % zu (KH 4). Abgesehen von Krankenhaus 5, dessen relativer Carbapenemverbrauch bezogen auf den Gesamt-Betalaktamverbrauch von 10,1 % auch in der Interventions-Phase weiterhin sehr hoch ist, verbrauchten alle anderen Krankenhäuser in der Interventions-Phase weniger Carbapeneme als die nationale Vergleichsgruppe (bei gleicher Methodik der Datenerfassung und Auswertung). Der verminderte Einsatz von Reservesubstanzen und damit die Verminderung weiterer

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

antimikrobieller Resistenzentwicklungen gegen diese wichtigen Wirkstoffe ist von zentraler Bedeutung. Die Heterogenität der Ergebnisse der Krankenhäuser unterstreicht die Bedeutung der krankenhausindividuellen Voraussetzungen und der unterschiedlichen Implementierungsintensitäten der ABS-Maßnahmen. An dieser Stelle ist zu empfehlen, die Fachabteilungen mit hohem Antiinfektiva-Verbrauch durch detaillierte Verordnungsauswertungen zu identifizieren und in diesen Abteilungen nochmals gezielte ABS-Maßnahmen zu implementieren.

5.3.4.5 Anteil Fluorchinolone/Gesamtantibiotika

Unabhängig von den Interventionen der ID ROLL OUT-Studie ist der Fluorchinoloneinsatz in Deutschland in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen. Hauptursache sind die relevanten Risiken unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die wiederholt in Form von Rote-Hand-Briefen kommuniziert wurden und Änderungen in den Fachinformationen nach sich zogen. (61). Fluorchinolone besitzen ein breites Wirkspektrum und kommen insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen zum Einsatz. Durch das ungünstige Nebenwirkungsprofil wurde das Risikobewertungsverfahren auf europäischer Ebene neu bewertet. Fluorchinolone sollten explizit nur noch für Infektionen verwendet werden, bei denen andere Antibiotika nicht eingesetzt werden können. In allen anderen Fällen sind alternative Substanzen zu bevorzugen.

Ein weiterer Rückgang des Einsatzes von Fluorchinolonen auf ein Minimum ist somit wünschenswert. Trotz des bereits relativ niedrigen Ausgangsniveaus konnte der Anteil an verwendeten Fluorchinolonen in der Interventions-Phase weiter auf 7,47 % gesenkt werden. Auch beim Fluorchionolon-Einsatz zeigten sich sehr deutliche Unterschiede zwischen den teilnehmenden Krankenhäusern. Den in der Baseline-Phase (14,51 %) wie auch in der Interventions-Phase (12,81 %) höchsten anteiligen Verbrauch von Fluorchinolonen wies Krankenhaus 1 auf. Den niedrigsten Verbrauch in beiden Studienphasen wies Krankenhaus 9 auf. Dieser betrug lediglich 3,70 % (Baseline-Phase) bzw. 3,64 % (Interventions-Phase). Unter Berücksichtigung des Patient*innenkollektivs und des Erregerspektrums sind also an einigen teilnehmenden Krankenhäusern vermutlich noch weitere Verbesserungen hinsichtlich des Fluorchinolon-Einsatzes möglich.

5.3.4.6 Verhältnisse des Antibiotikaeinsatzes nach AWaRe Klassifikation der WHO

Die Access/Watch-Ratio gemäß der WHO AWaRE-Klassifikation bewertet, ob die bevorzugt einzusetzenden Antibiotika der Access-Gruppe, auch die tatsächlich am häufigsten eingesetzten Antibiotika sind. Die bereits diskutierten Carbapeneme zählen in dieser Klassifikation zu den sogenannten „Watch“ Antibiotika. Angestrebt wird eine Access/Watch-Ratio von >1:1. Optimal wäre sogar ein Wert von > 1,5:1, da dies dem WHO-Ziel von min. 60 % Access-Antibiotika (bei vernachlässigbar geringem Verbrauch von Reserve-Antibiotika) entspräche (49).

In der Baseline-Phase lag die Access/Watch-Ratio nach der WHO AWaRE-Klassifikation in 8 von zehn Krankenhäusern unterhalb des angestrebten Werts. Ein Krankenhaus (KH 5) zeigte dabei einen deutlich niedrigeren Wert (0,39:1) als alle anderen teilnehmenden Krankenhäuser. Für stationäre Patient*innen weltweit, sowie auch in Deutschland, wurde im Rahmen der Global PPS eine Auswertung zum Einsatz der Antibiotika eingeteilt in die drei AWaRe-Kategorien publiziert (94). Die Access/Watch-Ratio in der deutschen Vergleichsgruppe lag hier bei 0,73:1. Dies entspricht dem Wert von Studienarm 1 (ABS+IB) in der Baseline-Phase.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Die Krankenhäuser im Studienarm 2 (ABS+IKS) erreichten einen höheren und somit besseren Wert in der Baseline-Phase (0,89:1).

In der Interventions-Phase verbesserte sich die Access/Watch-Ratio signifikant und näherte sich in beiden Studienarmen dem Zielwert an. Hierbei gab es eine stärkere Verbesserung in Studienarm 1 (+0,19:1) im Vergleich zu Studienarm 2 (+0,01:1). Vier Krankenhäuser erreichten in der Interventions-Phase den Zielwert >1:1, wobei kein Krankenhaus den Wert von 1,5:1 erreichte. Krankenhaus 5 blieb trotz starker Verbesserung weiterhin klar unterhalb des Zielwerts.

Auch der Einsatz von Antibiotika aus der Reserve-Gruppe der AWaRe-Klassifizierung zeigte in der Baseline-Phase ein deutliches Verbesserungspotential. 2,49 % (Studienarm 2) bzw. 1,75 % (Studienarm 1) der verwendeten Antibiotika in der Baseline-Phase zählten zu den Reserve-Antibiotika. Dieser Anteil liegt deutlich über dem nationalen Vergleich (1,4 %) (94).

In der Interventions-Phase ist es gelungen, den Anteil der Reserveantibiotika in beiden Studienarmen deutlich zu reduzieren. In Studienarm 2 (ABS+IKS) gelang, vermutlich auch aufgrund des höheren Ausgangswertes, eine stärkere Reduktion (-0,89 %) als in Studienarm 1 (ABS+IB) (-0,48 %).

Auch die Verbesserung der Access/Watch-Ratio sowie die Abnahme des Anteils der Reserve-Antibiotika spiegelt den zunehmend rationaleren Antibiotikaeinsatz in der Interventions-Phase wider. Es wurden im Verhältnis weniger restriktiv einzusetzende Antibiotika verwendet. Dies ist aus ABS-Gesichtspunkten ein sehr positiv hervorzuhebendes Ergebnis. Weitere Optimierungen bei der Substanzwahl sollten an allen teilnehmenden Krankenhäusern vorangebracht werden.

5.4 Prozessevaluation

In den Interviews, die im Rahmen der Prozessevaluation durchgeführt wurden, zeigte sich, dass die Umsetzung der Intervention und die damit verbundenen Implementierungsprobleme recht unterschiedlich wahrgenommen wurden. Während einige Teams aufgrund verschiedener hinderlicher Faktoren erhebliche Verzögerungen erfuhren und ihre Zeitpläne anpassen oder durch Überstunden kompensieren mussten, konnten andere den ursprünglichen Zeitplan einhalten. Gegen Studienende jedoch berichtete die Mehrheit der Befragten von einer erfolgreichen Umsetzung der Intervention, die allerdings häufig mit erhöhtem zeitlichem Aufwand verbunden war. Trotz der Herausforderungen konnten die meisten der geplanten Maßnahmen umgesetzt werden.

Die Interventionsumsetzung wurde durch mehrere hinderliche Faktoren erschwert: wie auch in der Literatur beschrieben (95), stellte die mangelnde Akzeptanz im Kollegium eine bedeutende Hürde dar, da nicht alle Kolleg*innen von der Notwendigkeit oder dem Nutzen der Maßnahmen überzeugt waren. Starre Organisationsstrukturen und Hierarchie-Ebenen (z.B. Ober- vs. Assistenzarzt*ärztin) innerhalb der Kliniken erwiesen sich ebenfalls als Hindernisse, die die Umsetzung der ABS-Maßnahmen erschwerten (96–98).

Darüber hinaus hatte die Covid-19-Pandemie einen erheblichen Einfluss durch krankheitsbedingte Ausfälle und Kontaktbeschränkungen, was besonders das Angebot an

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Schulungen für die Studienteams betraf. Eine wenig überraschende, aber weitere genannte Hürde im Hinblick auf die sorgfältige Umsetzung der Intervention war der Zeitdruck, der zum einen auf die Personalnot zurückzuführen war (97,98) (durch vakante Stellen, aber auch durch krankheitsbedingte Ausfälle) (99), aber auch – zumindest in einzelnen Kliniken – auf die mangelnde Digitalisierung, und hier insbesondere auf die Nicht-Verfügbarkeit bzw. fehlende Ausreifung der elektronischen Patientenakte (97,98).

Im Rahmen der Interviews wurden auch förderliche Faktoren der Interventionsumsetzung hervorgehoben: Ähnlich wie bereits von Wisdom et al. (2014) beschrieben, wurde auch in dieser Befragung die positive Einstellung zur Intervention als unterstützender Aspekt betont. Des Weiteren erwies sich der fachliche Austausch als wertvoller Faktor, was sowohl die Teams vor Ort als auch alle anderen Teilnehmenden der Studie betraf. Außerdem spielte die Freistellung für die Studie eine zentrale Rolle, da sie den nötigen Raum und die Zeit für die Umsetzung schuf (98). Die Teilnehmenden wiesen in Zuge dessen auch darauf hin, dass ohne diese Freistellung eine Umsetzung nicht möglich gewesen wäre.

Die enge Zusammenarbeit in den Teams vor Ort trug ebenfalls wesentlich zur erfolgreichen Umsetzung der Studieninhalte bei. Die Interviewbefragung bestätigte die in der Fachliteratur hervorgehobene Erkenntnis, dass die Akzeptanz im Kollegium einen entscheidenden Faktor für den Erfolg darstellt (95). Interessanterweise wurde dieser Aspekt bereits bei der Frage nach hinderlichen Faktoren von den Teilnehmenden genannt. Dies unterstreicht nochmals die Rolle der kollegialen Akzeptanz: Einerseits kann sie – sofern vorhanden – einen signifikant positiven Einfluss auf den Erfolg haben. Andererseits kann ihr Fehlen eine erhebliche Barriere für die erfolgreiche Umsetzung darstellen. Somit stellen Aktivitäten, die auf breiter Ebene der Mitarbeiterschaft zur Sensibilisierung für das Thema und zur Veränderungsbereitschaft beitragen, wichtige förderliche Maßnahmen dar.

Auf die Frage nach dem Nutzen der Intervention nannten die Teilnehmenden den Wissenserwerb im Bereich Antiinfektiva, mehr Selbstvertrauen im Umgang mit Antiinfektiva, Nutzen für das Kollegium (auch die Kolleg*innen außerhalb der Studienteams profitierten von der Umsetzung der Intervention) sowie Nutzen für die Patient*innen, die von der optimierten Versorgungsqualität profitierten und z.B. durch Oralisierungen schneller entlassen werden konnten.

Die personelle Umsetzung zeigte Vor-, aber auch Nachteile für die Teilnehmenden: zum einen war die Freistellung essentiell für die Umsetzung der Intervention, zum anderen – hiervon waren primär die Apotheker*innen betroffen – führte dies zu mehr Bürokratie und teilweise zu finanziellen Nachteilen.

- **Stärken und Schwächen des prozessevaluativen Ansatzes**

Mit N = 35 Interviews (zu zwei Zeitpunkten) hat diese qualitative Studie einen relativ großen Stichprobenumfang. Dennoch weist das Studiendesign einige Einschränkungen auf. Zum einen wurden ausschließlich medizinisches Personal befragt, das direkt Teil des Studienteams war. Andere Mitarbeitende der Klinik, die ebenfalls in erheblichem Maße von der Intervention betroffen waren, wurden nicht interviewt, ebenso wenig wie Patient*innen selbst. Die Befragung der weiteren Mitarbeitenden hätte unter Umständen einen detaillierteren Einblick in die Integration der Intervention in die Arbeitsroutine der örtlichen Krankenhäuser ermöglicht und zu einem genaueren Bild potenzieller Hindernisse sowie förderlicher Faktoren

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

beigetragen. Eine Stärke der Studie war, dass sowohl junge als auch erfahrenere Ärzt*innen und Apotheker*innen teilnahmen, was die Realität des Krankenhausalltags widerspiegelt. Eine weitere Stärke unseres Studiendesigns sind die Einzelinterviews: Diese ermöglichten es den Teilnehmer*innen, in einem geschützten, anonymen Rahmen offen über potentielle Probleme zu sprechen, die während der Implementierungsphase auftraten.

- **Schlussfolgerungen des prozessevaluativen Ansatzes**

Von den Teilnehmenden wurden verschiedene Barrieren beschrieben, die sich zum Teil auflösen würden, wären ABS-Programme und infektiologische Beratungs- und Konsiliarservices feste und finanzierte Bestandteile der Routineversorgung. Die identifizierten hinderlichen und förderlichen Faktoren sind von großer Bedeutung, um vergleichbare Interventionen in Zukunft gezielt und erfolgreich umsetzen zu können. Interne Strukturen, organisationale Veränderungsbereitschaft und eine hinreichende Digitalisierung sollten dabei berücksichtigt werden.

5.5 Diskussion weitergehender Analysen

5.5.1 Quantifizierung der ABS-Strukturen und Voraussetzungen mittels ABS-GER-Score

Die teilnehmenden Krankenhäuser wiesen zu Studienbeginn unterschiedlich ausgeprägte ABS-Strukturen und -Voraussetzungen auf. Um das vorbestehende ABS-Niveau zu erfassen, wurde ein etablierter französischer Score an die Empfehlungen der deutschen ABS-Leitlinie und das Studiensetting angepasst (vgl. Abschnitt 3.4.1). Der adaptierte Score wurde als ABS-GER-Score bezeichnet und umfasst fünf ABS-Unterkategorien: Strukturen/Rahmenbedingungen, Ressourcen und konkrete praktische Voraussetzungen.

In der Baseline-Phase lag der mediane ABS-GER-Score der teilnehmenden Krankenhäuser bei 37 % (Bereich: 20–60 %), wobei 9 von 10 Krankenhäusern die schlechteste Leistungsklasse E erreichten. Diese Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die ABS-Rahmenbedingungen, -Ressourcen und -Maßnahmen in der Routineversorgung bislang nur in geringem Umfang implementiert waren. Aufgrund der großen Stichprobe von nicht-universitären Krankenhäusern (ca. 10% der Krankenhausbetten in Baden-Württemberg) ist von einem strukturellen gesamtdeutschen Problem auszugehen. Im internationalen Vergleich ist die Implementierung von ABS-Strukturen hingegen deutlich weiter fortgeschritten. So erfüllten im Jahr 2021 in den USA 95 % der Akutkrankenhäuser die ABS-Kernelemente der CDC. Dieselbe Erhebung im Jahr 2014 zeigte hingegen lediglich einen Erfüllungsgrad von 41 % der ABS-Kernelemente der CDC in US-amerikanischen Akut-Krankenhäusern. Dies belegt eine deutliche Verbesserungstendenz der ABS-Strukturen in den USA im letzten Jahrzehnt. Auch im europäischen Vergleich wird das Verbesserungspotential in Deutschland evident. Eine landesweite Umfrage aus dem Jahr 2016 an der 2108 Krankenhäuser in Frankreich teilnahmen, zeigte ein hohes Maß an ABS-Implementierung. Der mediane ICATB.2-Score (auf diesem Score basiert der hier dargestellte ABS-GER-Score) der Krankenhäuser betrug 84 %.

Insgesamt unterstreicht der internationale Vergleich die dringende Notwendigkeit, ABS-Strukturen in deutschen nicht-universitären Krankenhäusern auszubauen. Die im Rahmen der ID ROLL OUT Studie implementierte und evaluierte Interventionen erwies sich in dieser Hinsicht als sehr erfolgreich: Der mediane ABS-GER-Score stieg von vormals 37 % auf 76 %

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

(Bereich: 62–86 %). Vier Krankenhäuser erreichten in der Interventions-Phase die höchste Leistungsklasse A, fünf die Leistungsklasse B, und ein Krankenhaus verblieb bei Leistungsklasse D.

5.5.2 Intensität der Intervention

Neben den im vorherigen Abschnitt diskutierten Unterschieden der Krankenhäuser in Bezug auf vorbestehende ABS-Strukturen und –Voraussetzungen bestanden auch relevante Unterschiede in der praktischen Umsetzung der Intervention zwischen den Krankenhäusern. Daher wurde im Rahmen der Studie zusätzlich auch die praktische Umsetzung der Intervention als ABS-Interventions-Intensität und infektiologischen Beratungs- und Konsiliartätigkeit quantifiziert (vgl. Abschnitt 3.4.2 & 3.4.3). Die teilweise heterogenen Studienergebnisse der zehn teilnehmenden Krankenhäuser mit Schwankungen innerhalb der Studienarme lassen sich unter anderem auf die variierende Umsetzung der Intervention zurückführen. Die mittleren ABS-Interventions-Intensität variierte nämlich erheblich, von 29 Punkten in Krankenhaus 5 bis zu 82 Punkten in Krankenhaus 7, bei maximal 90 erreichbaren Punkten.

Ein zentraler Aspekt, der die variierenden Intensitäten der Interventionen beeinflusste, ist der für die Umsetzung der Interventionen sehr knapp bemessene Personalschlüssel. Diese limitierte personelle Ausstattung stellt eine wesentliche Hürde dar und bedarf einer kritischen Betrachtung, um die Wirksamkeit und Konsistenz künftiger Interventionen zu verbessern.

5.5.3 Personelle Ressourcen

Die deutsche S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (6) empfiehlt mindestens 1 Vollzeitarbeitskraft (VK) je 500 Betten als Basisbedarf vorzuhalten. Darüber hinaus ist weiterer Personalbedarf in Abhängigkeit von den fachspezifischen Schwerpunkten des Krankenhauses erforderlich. Dies entspricht auch den neueren Empfehlungen im Bundesgesundheitsblatt zur personellen Ausstattung von ABS-Teams. Der theoretische Gesamtbedarf für nicht-universitäre Krankenhäuser liegt laut Empfehlungen zwischen 0,5 VK/500 Betten (kleines Allgemeinkrankenhaus < 250 Betten ohne Schwerpunkte) und 2,4 VK/500 Betten (großes Allgemeinkrankenhaus > 700 Betten mit besonderen Fachabteilungen und -schwerpunkten) (66).

In unserer Studienkohorte erreichten in der Interventions-Phase unter Berücksichtigung des zusätzlichen Stellenbedarfs aufgrund von fachspezifischen Schwerpunkten nur zwei Krankenhäuser den berechneten Bedarf an ABS-Vollzeitarbeitskräften. Beide betreffende Krankenhäuser befanden sich im Studienarm 2 (ABS + IKS). In Anlage 54 in Tab.S22 werden die im Kontext der ID ROLL OUT-Studie zur Verfügung gestellten Vollzeitarbeitskräfte im ABS-Team sowie der Stellenschlüssel unter Berücksichtigung von zusätzlichen fachspezifischen Schwerpunkten den Empfehlungen des Bundesgesundheitsblatts gegenübergestellt. In Tabelle Tab.S23 (Anlage 54) ist die Grundlage der Berechnung dieser Stellendeputate nachvollziehbar dargelegt. Bei der Betrachtung des Personalschlüssels für die Interventions-Phase sind zwei weitere Punkte zu bedenken:

Zusätzlich zur Umsetzung der Interventionen haben die Mitglieder des ABS-Teams, die an dieser Studie in den einzelnen Krankenhäusern teilgenommen haben, auch die Erfassung der

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Daten für die primären und einen großen Teil der sekundären Endpunkte dieser Studie verantwortet. Für die Datenerfassung wurde kein zusätzliches Studienpersonal zur Verfügung gestellt. Somit wurden diese sehr zeitintensiven Tätigkeiten zusätzlich zu den klinischen Tätigkeiten umgesetzt. Hierfür hätte weiteres Personal zur Verfügung stehen müssen, um die Umsetzung der Interventionen nicht zu vernachlässigen.

Das ID ROLL OUT Studienpersonal in Studienarm 2 (ABS + IKS) musste neben den programmatischen ABS-Interventionen und der Datenerfassung zusätzlich die intensivierten infektiologischen Interventionen umsetzen. Besonders der Aufbau und die Durchführung eines umfassenden infektiologischen Konsiliarservice erforderen erhebliche personelle Ressourcen, die nicht im Personalschlüssel der Studie abgebildet sind. Auch infektiologische Visiten erfordern einen höheren Zeitbedarf als reine ABS-Visiten. Eine direkte Korrelation von Personalschlüssel und ABS-Interventions-Intensität konnte nicht festgestellt werden. Zu den sehr heterogenen Umsetzungen der Interventionen (siehe Abschnitt 4.3.2) an den teilnehmenden Krankenhäusern hat die relativ gesehene unterschiedliche personelle Ausstattung sicherlich beigetragen, es sind jedoch weitere Standortfaktoren zu berücksichtigen, wie sie im Kontext der Prozessevaluation (Abschnitt 5.4) bereits diskutiert wurden. Die Vernetzung und Hierarchieebene der beteiligten Akteure ist genauso herauszustellen wie die individuelle Abstimmung in der Zusammenarbeit zwischen Ärzt*innen und Apotheker*innen.

5.6 Limitationen

Ein limitierender Faktor, der im Studien-Design begründet ist, liegt in der nicht vorgenommenen Randomisierung der teilnehmenden Krankenhäuser. Bei einer Gesamtanzahl von zehn Krankenhäusern, die auf zwei Interventionsarme aufgeteilt werden mussten, war jedoch eine zufällige Zuweisung aufgrund der ausgeprägten Heterogenität der Einrichtungen nicht praktikabel und hätte zu methodischen Nachteilen führen können. Um dennoch eine möglichst hinreichende Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde ein Schichtungsverfahren eingesetzt, bei dem relevante Merkmale wie Krankenhausgröße und vorgehaltene Fachabteilungen berücksichtigt wurden. Dieses Vorgehen ermöglichte es vergleichbare Studienarme zu bilden, auch wenn damit nicht die Evidenzstärke eines randomisierten Designs erreicht wird. Zudem hätte ein Studien-Design mit einer parallelen Vergleichsgruppe, die die Regelversorgung repräsentiert die methodisch optimale Lösung dargestellt. Allerdings war dies aufgrund praktischer und struktureller Rahmenbedingungen leider nicht zu realisieren. Daher haben wir uns für die u.E. bestmögliche Alternative entschieden, dass die Kontrollgruppe aus den Patienten der beteiligten Krankenhäuser in einer Baseline-Phase vor Interventionsimplementierung besteht.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie, die mit der oben genannten Limitation verknüpft ist, lag in der begrenzten Anzahl der Krankenhäuser innerhalb der beiden Interventionsarme: Mit zwei Interventionsarmen (ABS+IB und ABS+IKS), die jeweils nur fünf Krankenhäuser umfassten, war die statistische Power für eine Multilevel-Analyse erheblich eingeschränkt. Diese geringe Clusterzahl auf der höheren Ebene (Krankenhausebene) reduziert die Wahrscheinlichkeit, statistisch signifikante Effekte zu detektieren, selbst wenn tatsächlich praktisch bedeutsame Unterschiede zwischen den Interventionsarmen bestünden.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Folglich ist bei der Interpretation der Ergebnisse Vorsicht geboten, da die begrenzte Stichprobengröße auf Krankenhausebene die Generalisierbarkeit der Befunde einschränkt und möglicherweise relevante Interventionseffekte unterschätzt werden könnten. Auch die Interviewbefragung für die Prozessevaluation weist einzelne Schwächen auf: Zum einen beschränkte sich die Befragung ausschließlich auf die Studienteams in den Kliniken vor Ort, wodurch andere betroffene Mitarbeitende und Patient*innen nicht berücksichtigt wurden. Deren Einbeziehung hätte möglicherweise zusätzliche Erkenntnisse zur Implementierung der Intervention und zu Hindernissen sowie förderlichen Faktoren liefern können.

Zudem wurden der SAB- und CAP-Score bislang nicht extern validiert. Diese Limitierung wird jedoch durch die breite Evidenzbasis ausgeglichen, auf der beide Scores beruhen (siehe Ausführungen in Abschnitt 3.2.1 & 3.2.2). Somit stellen sie ein hinreichend valides Instrument dar, um die Versorgungsqualität bei den Indikatorerkrankungen einzuordnen.

Eine weitere Limitation ist die geografische Begrenzung auf ein Bundesland (Baden-Württemberg). Diese könnte die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf nationaler Ebene einschränken. Allerdings repräsentieren die teilnehmenden Krankenhäuser zusammen ca. 10 % aller Akut-Krankenhausbetten in Baden-Württemberg und zeichnen sich durch ihre unterschiedliche Größe, Bettenzahl, Trägerschaft sowie die Verteilung über verschiedene Regionen des Bundeslands aus. Darüber hinaus weisen die nicht-universitären Krankenhäuser in Deutschland unabhängig von Ihrer Bettenzahl eine vergleichbare Antibiotikaverbrauchsdichte auf (83). Erhebungen der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) zur Vorhaltung von Fachärzt*innen mit Zusatzweiterbildung Infektiologie erbrachten zudem keine Hinweise auf substantielle Unterschiede im Hinblick auf die infektiologische Versorgungslage zwischen Baden-Württemberg und dem Bundesgebiet. Vor diesem Hintergrund ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des ID ROLL OUT-Projekts auf das gesamte Bundesgebiet auszugehen.

6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

6.1 Ausgangslage/Bedarf

Im Kontext der stationären Krankenversorgung nehmen die infektionsmedizinischen Herausforderungen zu. Der vermehrte Einsatz von Immun- und Chemotherapeutika, Organ- und Stammzell-Transplantationen, Fremdmaterial-Implantation sowie resistente Erreger gehen mit schwierig zu behandelnden Infektionen einher. Um diesen Herausforderungen zu begegnen, wird in den meisten Ländern auf eine breite Verfügbarkeit infektiologischer Expertise durch Beratungs- und Konsiliartätigkeit klinischer Infektiolog*innen und Antibiotic Stewardship (ABS)-Teams gesetzt. Trotz klarer Evidenz für eine verbesserte Versorgungsqualität werden Infektiolog*innen und ABS-Teams in nicht-universitären Krankenhäusern in Deutschland bisher nur in sehr geringem Maße vorgehalten.

Die vorliegenden Ergebnisse der ID ROLL OUT-Studie belegen eindrücklich den relevanten Optimierungsbedarf der infektiologischen Versorgung in nicht-universitären Krankenhäusern, welche ~85-90% der (Akut-)Krankenhausbetten in Deutschland ausmachen. Die in der Baseline-Phase erhobene Versorgungs- und Antibiotikaverordnungs-Qualität der

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Regelversorgung ist auch mit Blick auf Untersuchungen aus anderen europäischen Ländern oder multinationale Vergleichsstudien deutlich verbesserungswürdig.

Angesichts der zunehmenden Komplexität und Bedeutung infektionsmedizinischer Fragen wurde in Deutschland im Jahr 2021 die Einführung eines Facharztes für Innere Medizin und Infektiologie beschlossen. Von politischer Seite wurden mit dem Krankenhaus-Entgeltgesetz darüber hinaus Maßnahmen ergriffen, um die erforderlichen Fortbildungs- und Weiterbildungsmaßnahmen zu unterstützen. Während Fachärzte/Fachärztinnen (FA/FÄ) für Innere Medizin und Infektiologie für die individualisierte patientenspezifische Beratung und Therapie auf Infektions-/Isolierstationen, im infektiologischen Konsiliarservice sowie in (Spezial)Ambulanzen zuständig sind, komplementieren ABS-Teams die infektiologische Versorgung durch systematische Beratung im Rahmen von ABS-Visiten und klinikweite Schulungs- und Fortbildungsmaßnahmen. Entsprechende Empfehlungen zur Etablierung von ABS-Teams und zur personellen Ausstattung sind in der 2018 erschienenen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (AWMF-Registernummer 092/001) enthalten, werden aber bislang nur sehr unzureichend oder gar nicht umgesetzt. Dies wurde durch die Erhebungen der Baseline-Phase in der ID ROLL OUT-Studie erneut bestätigt.

6.2 Interventionseffekte / Versorgungsverbesserung

Die ID ROLL OUT-Studie hat gezeigt, dass durch die Implementierung infektiologischer Beratungs- und Konsiliartätigkeit in Kombination mit ABS-Maßnahmen eine bedeutsame Verbesserung der Versorgung erreicht werden kann. Eine erhöhte Versorgungsqualität konnte im Kontext zweier Indikatorerkrankungen, die auch heute noch mit hoher Sterblichkeit einhergehen, demonstriert werden – der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) als häufige Infektion, sowie der *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie (SAB) als schwierig zu behandelnde Infektion. Die beiden adressierten Krankheitsentitäten können dabei stellvertretend für eine Vielzahl stationär behandlungspflichtiger Organinfektionen sowie generalisierter Infektionen (wie Bakteriämie/Sepsis) betrachtet werden.

Die Intervention führte darüber hinaus zu einer relevanten Verbesserung der Verordnungsqualität von Antiinfektiva, zu einer Reduktion der Antiinfektiva-Verbrauchsdichte sowie zu einer Verbesserung sämtlicher Kennzahlen zur Verbrauchsstruktur (höhere Oralisierungsrate, signifikant geringerer Gebrauch von Reserve-Antibiotika) – Interventionseffekte, die langfristig als entscheidend im Kampf gegen die Entstehung und Verbreitung bakterieller Multiresistenz gelten. Die Analyse von Krankenkassen-Routinedaten bei über 20.000 Patient*innen mit Infektionsdiagnosen zeigte einen Rückgang der *Clostridioides difficile*-Inzidenz, der Wiederaufnahmeraten und der Mortalität. Mehrere Endpunkte deuten auf eine Überlegenheit des Studienarms hin, der ABS-Aktivitäten mit intensivierter infektiologischer Beratung und Etablierung eines infektiologischen Konsiliarservice kombinierte.

Die Gesamtergebnisse stellen gewichtige Argumente für ein Vorhalten infektiologischer Expertise in Form von klinisch tätigen Infektiolog*innen nicht nur an universitären Zentren oder Kliniken der Maximalversorgung dar. In Anbetracht der Bedeutung nicht-universitärer

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Krankenhäuser, die 85 - 90 % der stationären Patient*innen in Deutschland versorgen, gilt es eine entsprechende Personalausstattung vor Ort flächendeckend zu sichern – in Analogie zur (verpflichtenden) Vorhaltung krankenhaushygienischen Fachpersonals, welche im Infektionsschutzgesetz über entsprechende Vorgaben festgelegt ist.

Während nach Ansicht der ID ROLL OUT-Projektgruppe der grundsätzliche Bedarf an infektiologischer Expertise mit hoher Sicherheit gezeigt werden konnte, ist die exakte Stellenausstattung aus den Ergebnissen der Studie nicht abschließend abzuleiten. Die im folgenden Abschnitt abgeleitete Empfehlung darf deshalb als Mindestempfehlung gelten. Eine Anpassung des Stellenschlüssels an die Krankenhausgröße/Bettenzahl sowie an das Vorhandensein spezifischer Fachabteilungen erscheint geboten. Weitere Studien sollten eine Klärung des optimalen Stellenschlüssels herbeiführen.

6.3 Empfehlungen

Ausgehend von den Ergebnissen der ID ROLL OUT-Studie empfehlen wir

- **die Implementierung von Standards zur Vorhaltung infektiologischer Expertise in Abhängigkeit von der Größe des Krankenhauses**

sowie

- **die Benennung verbindlicher Struktur-, Prozess- und Ergebnisindikatoren zur infektiologischen Versorgung und zu ABS-Maßnahmen an deutschen Krankenhäusern im Rahmen der externen Qualitätssicherung**

6.3.1 Handlungsempfehlung 1

Implementierung nationaler Personal-Standards zur Vorhaltung von Infektiolog*innen und ABS-Teams an deutschen Krankenhäusern

Die **Mindest-Personalausstattung sollte 1 ärztliche Vollzeitstelle pro 500 Betten** betragen, je nach Schwerpunkten (wie Transplantationsmedizin, Gelenkersatzzentrum etc.) sollte die Personalausstattung sachgerecht ergänzt werden. Die Stellen sollten durch Fachärzte/Fachärztinnen (FA/FÄ) für Innere Medizin und Infektiologie besetzt werden (Mindestbesetzung 1 FA/FÄ für Innere Medizin und Infektiologie pro Krankenhaus) und können durch FA/FÄ mit Zusatzweiterbildung Infektiologie ergänzt werden. Der FA/FÄ für Innere Medizin und Infektiologie ist zugleich Leiter des einzurichtenden ABS-Teams, das zur Sicherstellung der notwendigen weiteren Antibiotic Stewardship-Aktivitäten etabliert werden soll.

Das ABS-Team soll interdisziplinär arbeiten und als Teammitglieder speziell qualifizierte Ärzt*innen und Apotheker*innen umfassen, die aus FA/FÄ mit Zusatzweiterbildung Infektiologie oder ABS-Fortbildung, Fachapotheker*innen mit der Bereichsweiterbildung Infektiologie, ABS-fortgebildeten Apotheker*innen, FA/FÄ für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie oder FA/FÄ für Krankenhaushygiene rekrutiert werden (gemäß der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“) und je nach Freistellung auf die geforderte Personalausstattung angerechnet werden können.

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

6.3.2 Handlungsempfehlung 2

Benennung verbindlicher Struktur-, Prozess- und Ergebnisindikatoren zur infektiologischen Versorgung und zu ABS-Maßnahmen an deutschen Krankenhäusern

Ausgewählte Struktur-, Prozess- und Ergebnisindikatoren sollten von deutschen Krankenhäusern verbindlich erhoben und in standardisiertem Format für sämtliche Akteure im Gesundheitswesen sowie Patient*innen berichtet bzw. verfügbar gemacht werden.

Strukturindikatoren:

- **Anzahl FA/FÄ für Innere Medizin und Infektiologie** absolut sowie in Vollzeitstellen-Äquivalent pro 500 Betten:
  - Mindestwerte
    - 1 FA/FÄ Innere Medizin und Infektiologie pro Krankenhaus
    - 1 VZÄ FA/FÄ Innere Medizin und Infektiologie pro 500 Betten
- **Vollzeitstellen-Äquivalent für ABS-Team (Ärzt*innen und Apotheker*innen) pro 500 Betten**, nur Stellenanteile mit dezidierter ABS-„Freistellung“ werden angerechnet:
  - Mindestwert:
    - 1 VZÄ ABS-Stelle pro 500 Betten
  - Angabe des nach der S3-Leitlinie errechneten Soll-VZÄ-Stellenanzahl des ABS-Teams unter Berücksichtigung von Bettenzahl und Schwerpunkten (siehe S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ [AWMF-Registernummer 092/001])
- **Mandat der Ärztlichen Leitung für das ABS-Team** und Freistellung gemäß Ausstattungsbedarf für alle ABS-Team-Mitglieder
- **Multidisziplinarität des ABS-Teams**
  - Mindestens 3 Disziplinen
    - FA/FÄ Innere Medizin und Infektiologie und
    - Apotheker*in und
    - Mikrobiolog*in oder Hygieniker*in
- Vorhandensein einer **ABS-Team-Geschäftsordnung** mit Regelung der Aufgaben und Verantwortlichkeiten zwischen klinischen Fachabteilungen, Hygiene- und Arzneimittelkommission
- **Verfügbarkeit lokaler (fachabteilungskonsentierter) Leitlinien** zur Antiinfektiva-Therapie mit letztem Aktualisierungsdatum

Prozess- und Ergebnisindikatoren:

- Im Kontext ‚**Ambulant erworbene Pneumonie**‘
  - **Krankenhaus-Sterblichkeit# (ID 50778, QS CAP)**

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

- Antibiotikatherapie-Dauer (Anteil Pneumonie-Patient*innen mit Therapiedauer ≤ 5 Tage)

- Im Kontext ‚**Blutstrominfektion/Sepsis**‘
  - **Krankenhaus-Sterblichkeit bei Staphylococcus aureus-Blutstrominfektion** (Risiko-adjustiert)
  - Qualitätsindikator „Blutkulturen vor Beginn der antimikrobiellen Therapie der Sepsis“ # (aus IQTIG Machbarkeitsprüfung Indikatorenset Sepsis V2.1)
  - Qualitätsindikator „Krankenhaus-Letalität nach Sepsis“ # (Risiko-adjustiert, aus IQTIG Machbarkeitsprüfung Indikatorenset Sepsis V2.1)
- Im Kontext **ABS-Aktivitäten**
  - Jährlicher Bericht zum Antiinfektiva-Verbrauch mit Nennung der Kennzahlen:
    - **Empfohlene Tagesdosen/RDD (Recommended daily doses)/100 Pflegetage (Gesamt, Normal- und Intensivstationen gruppiert)**
    - Verhältnis Penicilline/Cephalosporine
    - Anteil Carbapeneme und weitere Betalaktam-Reserve-Antibiotika am Gesamt-Betalaktam-Verbrauch
    - Anteil Linezolid/Glykopeptide am Gesamtverbrauch

Eine Integration ausgewählter Struktur-, Prozess- und Ergebnisindikatoren (fett gedruckt) in den Bundes-Klinik-Atlas wird empfohlen. Die mit # markierten Indikatoren werden von nicht-universitären Krankenhäusern im Rahmen etablierter Qualitätssicherungsmaßnahmen bereits erhoben oder wurden in einer Machbarkeitsstudie (Indikatorenset Sepsis V2.1) des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) vor kurzem geprüft. Ebenso werden Kennzahlen zum Antibiotika-Verbrauch nach den Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes als kontinuierliche Surveillance erhoben, jedoch bisher nicht öffentlich und für Patient*innen einfach zugänglich berichtet.

6.4 Anpassungen für die Übernahme in die Regelversorgung

Die in der ID ROLL OUT-Studie erreichte Verbesserung der infektiologischen Versorgungsqualität war zwar in unterschiedlichem Ausmaß, jedoch konsistent in allen teilnehmenden nicht-universitären Krankenhäusern zu beobachten. Dies darf als starker Hinweis für eine breite Anwendbarkeit der neuen Versorgungsform gelten – substantielle Anpassungen für eine Übernahme in die Regelversorgung sind nach Ansicht der ID ROLL OUT-Studiengruppe nicht erforderlich.

Aus den Ergebnissen der Prozessevaluation lassen sich jedoch förderliche Faktoren für eine möglichst rasche und wirksame Implementierung der neuen Versorgungform ableiten:

- Zur Auflösung von festgefahrenen Strukturen und Hierarchien – Erteilung eines starken und breit kommunizierten Mandats durch die Klinikleitung

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

- Zur Steigerung der Effizienz der neuen Versorgungsform – Sicherung einer hinreichenden Digitalisierung, insbesondere im Kontext der digitalen Patientenakte
- Zur Schaffung von Synergien – Nachhaltige und strukturierte Vernetzung von Infektiolog*innen und ABS-Expert*innen, welche eine Zusammenarbeit sowie einen fachlichen und organisatorischen Austausch mit Fachkolleg*innen von anderen universitären und nicht-universitären Krankenhäusern ermöglicht

6.5 Ökonomische Betrachtung der Empfehlungen

Die Gesamtkosten-Kalkulation mit Berücksichtigung von Personal-, Diagnostik- und Antiinfektiva-Kosten sowie der Krankenhausverweildauer ergab über beide Studienarme hinweg eine weitgehende Kostenneutralität. Bei Betrachtung des Studienarms mit intensivierter infektiologischer Beratungs- und Konsiliartätigkeit in Kombination mit ABS-Maßnahmen stellte sich, bei großer Streuung zwischen den teilnehmenden Krankenhäusern, eine mittlere Kostenreduktion um 184 € pro Infektionsfall dar. Dass die Kostenreduktion in erster Linie auf eine Verkürzung der Verweildauer zurückzuführen ist, bestätigt Ergebnisse gleichartiger Studien aus anderen Ländern bzw. Gesundheitssystemen. In der Gesamtbetrachtung führte die Intervention somit zu einer höheren Versorgungsqualität bei mindestens Kostenneutralität, vermutlich jedoch Kosteneinsparung. Es bleibt zudem offen, inwiefern aufgrund der relativ kurzen Interventionsdauer sowie des beobachteten Vorlaufzeit-Bias die erreichbaren Effekte überhaupt vollständig ausgeschöpft wurden.

6.6 Weitere Nutzung von Projektmaterialien

Im Rahmen des Projekts ist eine große Anzahl an Fortbildungsmaterialien entwickelt worden. Zudem wurden Poster, Checklisten und Pocketcards zu verschiedenen praxisrelevanten Themen erstellt (siehe Anlagen 1 - 31). Alle genannten Materialien können – nach jeweiliger lokaler Konsentierung – auch deutschlandweit an anderen Krankenhäusern verwendet werden. Hierbei ist zu beachten, dass sich lokale Therapieempfehlungen und Resistenzmuster unterschieden können. Des Weiteren gilt es vor einer Übernahme der Materialien aktuelle Änderungen nationaler und internationaler Leitlinien zu überprüfen. Diagnostische und therapeutische Algorithmen müssen sich immer an der sich kontinuierlich verändernden Datenlage zum jeweiligen Fach- und Krankheitsgebiet orientieren. Diese Faktoren machen individuelle Anpassungen und Aktualisierungen der Materialien notwendig.

6.7 Geplante Fortführung des Projekts

Um abzuschätzen, inwieweit die Standorte die Interventions-Maßnahmen auch nach Ende der Förderperiode aufrechterhalten konnten, wurde der ABS-GER-Score, der dazu dient die ABS-Ressourcen, -Strukturen und -Voraussetzungen zu quantifizieren, im Jahr nach der Intervention erneut erhoben. Es zeigte sich, dass der ABS-GER-Score nach der Interventions-Phase an allen Standorten wieder absank. In den Krankenhäusern, in denen auch nach der Interventions-Phase Infektiolog*innen und ABS-Stellen vorgehalten wurden, war ein weniger starker Rückgang des Scores zu verzeichnen. Dies unterstreicht nochmals eindrücklich, dass

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

infektiologische Expertise und ABS-Aktivitäten dauerhaft vorgehalten und strukturell verankert werden müssen. Zentral ist hierbei die Bereitstellung und Freistellung von Fachpersonal. Wie im Abschnitt 6.2 bereits ausgeführt sind Folgeprojekte zur Klärung des optimalen Stellenbedarfs in diesem Kontext wünschenswert.

6.8 Übertragbarkeit

Aufgrund der Anzahl und Größe der beteiligten Kliniken bzw. Studienzentren (10 % der Krankenhausbetten Baden-Württembergs) und gemäß vergleichender Abfragen im Bundes-Klinik-Atlas Deutschland bspw. hinsichtlich Bettenzahl und Pflegepersonalquotient dürfen die Ergebnisse als hinreichend repräsentativ für eine große Mehrheit der nicht-universitären Krankenhäuser in Deutschland gelten. Auch bei Betrachtung infektionsmedizinisch relevanter Parameter ergeben sich keine Hinweise auf eine substantiell andere Versorgungslage in Baden-Württemberg. So weisen nicht-universitäre Krankenhäuser in Deutschland unabhängig von ihrer Bettenzahl eine vergleichbare Antibiotikaverbrauchsdichte auf. Ebenso finden sich in Erhebungen der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) zur Vorhaltung von Fachärzt*innen mit Zusatzweiterbildung Infektiologie keine wesentlichen Unterschiede zwischen Baden-Württemberg und dem Bundesgebiet. Vor diesen Hintergründen ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des ID ROLL OUT-Projekts auf das gesamte Bundesgebiet auszugehen.

7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Erfolgte Publikationen:

- Zimmermann, N., Allen, R., Fink, G., Först, G., Kern, W. V., Farin-Glattacker, E., & Rieg, S. (2021). Antimicrobial stewardship with and without infectious diseases specialist services to improve quality-of-care in secondary and tertiary care hospitals in Germany: study protocol of the ID ROLL OUT study. Infectious Diseases and Therapy, 1-12.https://doi.org/10.1007/s40121-021-00552-

- Först, G., Giesen, R., Fink, G., Sehlbrede, M., Wimmesberger, N., Allen, R., Meyer, K., Müller, S., Niese, H., Polk, S., Reistle, B., Schuhmacher, C., Ameln-Meyerhofer, A., Winter, K., Wirth, D., Kern, W., Farin, E., Rieg, S.R., & the ID ROLL OUT Study group. (2024). An in-depth analysis of antimicrobial prescription quality in 10 non-university hospitals, in southwest Germany, 2021. Eurosurveillance, 29(46), 2400156.

Vorträge/Kongressbeiträge:

- 15. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (17.06.2021), digital
  SY20 Neue Therapiekonzepte und Digitalisierung
  Vortrag G. Fink „ID ROLL OUT– Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship (ABS)-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern- Studienprotokoll einer prospektiven, zweiarmigen Interventionsstudie“

- 20. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2021 (6.-8.10.2021), digital
  SP10: Interventionen und Implementierung
  Science Pitch R. Allen, N. Zimmermann „Im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen: Intensivierte Antibiotic Stewardship-Aktivitäten mit infektiologischer Beratung in nicht-universitären Krankenhäusern – ein Studienprotokoll“

Gefördert durch: Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

- 14. European Public Health Conference (10.-12.11.2021), digital
  Poster-Vortrag
  N. Zimmermann, R. Allen „Intensive specialist's consultation combined with antibiotic stewardship programmes"

- 33. European Congress of Microbiology and Infectious Diseases (15.-18.04.2023), Kopenhagen, Dänemark
  Posterpräsentation
  R. Giesen „Antimicrobial Stewardship in 10 non-university hospitals in Germany – an evaluation of core elements and processes"

- 33. European Congress of Microbiology and Infectious Diseases (15.-18.04.2023), Kopenhagen, Dänemark
  Posterpräsentation
  G. Först „Quality of in-patient antimicrobial use in 10 non-university hospitals in Germany A multicentre point prevalence study"

- 16. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (14.-17.06.2023), Leipzig
  Vortrag
  R. Giesen "Antibiotic Stewardship (ABS) an zehn nicht-universitären Krankenhäusern in Baden-Württemberg - ein Vorher-Nachher Vergleich im Rahmen der ID ROLL OUT-Interventionsstudie"

- 16. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (14.-17.06.2023), Leipzig
  Vortrag
  G. Först "Erfassung der Antibiotika-Verordnungsqualität an 10 nicht-universitäten Krankenhäusern in Baden-Württemberg - eine multizentrische Punkt-Prävalenz-Studie"

- 22. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2023 (4.-6.10.2023), Berlin
  VS47: Förderfaktoren und Barrieren der Implementierung innovativer Versorgung (1) Vortragssession
  R. Allen „Determinanten einer Interventionsimplementierung zum adäquaten Einsatzvon Antiinfektiva und Optimierung der infektiologischen Versorgung: Ergebnissequalitativer Interviews"

- DPhG Jahrestagung 2023 (7.-10.10.2023), Tübingen
  Posterpräsentation
  G. Först „Quality improvement of in-patient antimicrobial use in 10 non-university hospitals in Germany"

- 16th European Public Health Conference (11.11.2023), Dublin, Ireland
  Posterpräsentation
  N. Wimmesberger „Determinants of implementation of antimicrobial stewardship interventions: qualitative results"

- 34. European Congress of Microbiology and Infectious Diseases (27.-30.04.2024), Barcelona, Spanien
  Posterpräsentation & Vortrag
  R. Giesen „Impact of the ID ROLL-OUT intervention study on Antimicrobial Stewardship in non-university hospitals in Germany over time"

- 34. European Congress of Microbiology and Infectious Diseases (27.-30.04.2024), Barcelona, Spanien
  Posterpräsentation

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

R. Giesen „Implementing Antimicrobial Stewardship and Infectious Diseases Specialist activities in non-university hospitals in Germany – the multicentre, clustered, two-arm interventional ID ROLL-OUT study"

- 34. European Congress of Microbiology and Infectious Diseases (27.-30.04.2024), Barcelona, Spanien
  Posterpräsentation
  G. Först „Improving antibiotic prescribing quality - impact of AMS measures and Infectious Diseases specialist services in non-university hospitals in Germany"

- 13. ABS-Netzwerktreffen (15.11.2024), digital
  Vortrag
  G. Först„Ergebnisse der ID Roll-out-Studie"

Geplante Publikationen:

- Giesen R., Först G., Fink G., Wimmesberger, N., Allen, R, Mathé P., Farin-Glattacker E., Rieg S. "Antimicrobial Stewardship (AMS) in German non-university hospitals: Baseline status, impact and sustainability during and after of a multifaceted AMS intervention within the prospective ID ROLL OUT study" – Manuscript erstellt, Einreichung bei Infection geplant

- Publikation zur Wirksamkeit der Interventionen im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie auf die primären Endpunkte CAP-Score und SAB-Score – Manuskript in Vorbereitung

- Publikation zur Veränderung der Antiinfektiva-Verordnungsqualität durch Implementierung eines ABS-Maßnahmenbündels – Manuskript in Vorbereitung

- Publikation Ergebnisse Prozessevaluation – Manuskript in Vorbereitung

- Publikation(en) zur Wirksamkeit der Interventionen im Rahmen der ID ROLL OUT-Studie in Bezug auf die sekundären Endpunkte – geplant

IV Literaturverzeichnis

1. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, u. a. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet. Februar 2022;399(10325):629–55.

2. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, u. a. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. The Lancet Infectious Diseases. Januar 2019;19(1):56–66.

3. Gastmeier P, Geffers C, Herrmann M, Lemmen S, Salzberger B, Seifert H, u. a. Nosokomiale Infektionen und Infektionen mit multiresistenten Erregern – Häufigkeit und Sterblichkeit. Dtsch med Wochenschr. 16. März 2016;141(06):421–6.

4. Aghdassi SJS, Hansen S, Pena Diaz LA, Gropmann A, Saydan S, Geffers C, u. a. Healthcare-Associated Infections and the Use of Antibiotics in German Hospitals. Dtsch Arztebl International. 2024;121(9):277–83.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

5. O'Leary EN, Neuhauser MM, McLees A, Paek M, Tappe J, Srinivasan A. An Update From the National Healthcare Safety Network on Hospital Antibiotic Stewardship Programs in the United States, 2014-2021. Open Forum Infect Dis. Februar 2024;11(2):ofad684.

6. de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, u. a. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. Infection. Juni 2016;44(3):395–439.

7. Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, u. a. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. Clin Infect Dis. 29. November 2017;65(12):1992–9.

8. Vogel M, Schmitz RPH, Hagel S, Pletz MW, Gagelmann N, Scherag A, u. a. Infectious disease consultation for Staphylococcus aureus bacteremia - A systematic review and meta-analysis. J Infect. Januar 2016;72(1):19–28.

9. Borde JP, Kaier K, Steib-Bauert M, Vach W, Geibel-Zehender A, Busch H, u. a. Feasibility and impact of an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a tertiary care university medical center. BMC Infectious Diseases. 15. April 2014;14(1):201.

10. Rieg S, Hitzenbichler F, Hagel S, Suarez I, Kron F, Salzberger B, u. a. Infectious disease services: a survey from four university hospitals in Germany. Infection. Februar 2019;47(1):27–33.

11. Först G, Fellhauer M, Hug MJ, Probst W, Ranft D. Antibiotic Stewardship in -deutschen Krankenhäusern. Krankenhauspharmazie. 2018;39(7):304–10.

12. Statistisches Bundesamt. Statistischer Bericht - Grunddaten der Krankenhäuser 2022 [Internet]. 2023 [zitiert 3. Dezember 2024]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/statistischer-bericht-grunddaten-krankenhaeuser-2120611227005.html

13. Surat G, Vogel U, Wiegering A, Germer CT, Lock JF. Defining the Scope of Antimicrobial Stewardship Interventions on the Prescription Quality of Antibiotics for Surgical Intra-Abdominal Infections. Antibiotics (Basel). 14. Januar 2021;10(1).

14. Walker SV, Steffens B, Sander D, Wetsch WA. Implementation of Antibiotic Stewardship Improves the Quality of Blood Culture Diagnostics at an Intensive Care Unit of a University Hospital. J Clin Med. 25. Juni 2022;11(13).

15. Först G, Kern W, Weber N, Querbach C, Kleideiter J, Knoth H. Analysis of selected quality indicators for antibiotic use in hospitals. In Amsterdam; 2019.

16. Zimmermann N, Allen R, Fink G, Först G, Kern WV, Farin-Glattacker E, u. a. Antimicrobial Stewardship with and without Infectious Diseases Specialist Services to Improve Quality-of-Care in Secondary and Tertiary Care Hospitals in Germany: Study Protocol of the ID ROLL OUT Study. Infect Dis Ther. Februar 2022;11(1):617–28.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

17. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, u. a. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 9. Februar 2017;2(2):CD003543.

18. Ewig S, Kolditz M, Pletz M, Altiner A, Albrich W, Drömann D, u. a. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI), der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), der Gesellschaft für Virologie (GfV), des Kompetenznetzwerks CAPNETZ, der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP), der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT), der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP) und der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SGInf). Pneumologie. September 2021;75(09):665–729.

19. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, u. a. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 1. Oktober 2019;200(7):e45–67.

20. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline: Pneumonia (community acquired): antimicrobial prescribing [Internet]. 2019 [zitiert 7. Februar 2025]. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/ng138/resources/pneumonia-communityacquired-antimicrobial-prescribing-pdf-66141726069445

21. Ten Oever J, Jansen JL, van der Vaart TW, Schouten JA, Hulscher MEJL, Verbon A. Development of quality indicators for the management of Staphylococcus aureus bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 1. November 2019;74(11):3344–51.

22. Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, Kirby A, Tilley R, Török ME, u. a. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteraemia. Lancet Infect Dis. März 2011;11(3):208–22.

23. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, u. a. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. Clin Infect Dis. 1. Februar 2011;52(3):e18-55.

24. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, u. a. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to Staphylococcus aureus. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. November 2015;33(9):625.e1-625.e23.

25. Lopez-Cortes LE, del Toro MD, Galvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Farinas MC, Sanz-Franco M, u. a. Impact of an Evidence-Based Bundle Intervention in the Quality-of-Care Management and Outcome of Staphylococcus aureus Bacteremia. Clinical Infectious Diseases. 1. November 2013;57(9):1225–33.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

26. Rieg S, Küpper MF. Der Einfluss eines infektiologischen Konsiliardienstes auf die Versorgungsqualität und das Überleben von Patienten mit Infektionskrankheiten. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen. 2015;109(7):500–10.

27. Ben-Shachar MS, Lüdecke D, Makowski D. effectsize: Estimation of Effect Size Indices and Standardized Parameters. Journal of Open Source Software. 2020;5(56):2815.

28. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. Journal of Statistical Software. 2015;67(1):1–48.

29. Kuznetsova A, Brockhoff PB, Christensen RHB. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. Journal of Statistical Software. 2017;82(13):1–26.

30. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. Current Treatment Options in Infectious Diseases. 1. Juni 2014;6(2):101–12.

31. Monnier AA, Schouten J, Le Maréchal M, Tebano G, Pulcini C, Stanić Benić M, u. a. Quality indicators for responsible antibiotic use in the inpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. Juni 2018;73(suppl_6):vi30–9.

32. Först G, Kern WV, Weber N, Querbach C, Kleideiter J, Knoth H, u. a. Clinimetric properties and suitability of selected quality indicators for assessing antibiotic use in hospitalized adults: a multicentre point prevalence study in 24 hospitals in Germany. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1. Dezember 2019;74(12):3596–602.

33. Monnier AA, D'Onofrio V, Willemsen I, Kluytmans-van den Bergh MFQ, Kluytmans JAJW, Schuermans A, u. a. Practice testing of generic quality indicators for responsible antibiotic use in nine hospitals in the Dutch-Belgian border area. J Hosp Infect. November 2022;129:153–61.

34. van den Bosch CMA, Hulscher MEJL, Natsch S, Wille J, Prins JM, Geerlings SE. Applicability of generic quality indicators for appropriate antibiotic use in daily hospital practice: a cross-sectional point-prevalence multicenter study. Clinical Microbiology and Infection. Oktober 2016;22(10):888.e1-888.e9.

35. Schouten JA, Hulscher MEJL, Wollersheim H, Braspennning J, Kullberg BJ, van der Meer JWM, u. a. Quality of antibiotic use for lower respiratory tract infections at hospitals: (how) can we measure it? Clin Infect Dis. 15. August 2005;41(4):450–60.

36. 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. April 2014;42(2):351–62.

37. Arcenillas P, Boix-Palop L, Gómez L, Xercavins M, March P, Martinez L, u. a. Assessment of Quality Indicators for Appropriate Antibiotic Use. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(12):e00875-18.

38. Hermanides HS, Hulscher MEJL, 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. 1. März 2008;46(5):703–11.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

39. van den Bosch CMA, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher MEJL. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. Clin Infect Dis. 15. Januar 2015;60(2):281–91.

40. Farida H, Rondags A, Gasem MH, Leong K, Adityana A, van den Broek PJ, u. a. Development of quality indicators to evaluate antibiotic treatment of patients with community-acquired pneumonia in Indonesia. Trop Med Int Health. April 2015;20(4):501–9.

41. Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R, Gruhler H, Monnet DL, Weber JT. A Concise Set of Structure and Process Indicators to Assess and Compare Antimicrobial Stewardship Programs Among EU and US Hospitals: Results From a Multinational Expert Panel. Infection Control & Hospital Epidemiology. 2016/07/15 Aufl. 2016;37(10):1201–11.

42. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. März 1977;33(1):159–74.

43. Först G, Giesen R, Fink G, Sehlbrede M, Wimmesberger N, Allen R, u. a. An in-depth analysis of antimicrobial prescription quality in 10 non-university hospitals, in southwest Germany, 2021. Eurosurveillance [Internet]. 2024;29(46). Verfügbar unter: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.46.2400156

44. Price J, Cheek E, Lippett S, Cubbon M, Gerding DN, Sambol SP, u. a. Impact of an intervention to control Clostridium difficile infection on hospital- and community-onset disease; an interrupted time series analysis. Clinical Microbiology and Infection. 1. August 2010;16(8):1297–302.

45. Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Thabet H, Amamou M, Lahdhiri S, u. a. Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. Journal of Infection and Chemotherapy. 1. Januar 2006;12(4):190–4.

46. Knudsen JD, Andersen SE, Group for the BI. A Multidisciplinary Intervention to Reduce Infections of ESBL- and AmpC-Producing, Gram-Negative Bacteria at a University Hospital. PLOS ONE. Januar 2014;9(1):1–11.

47. Tängdén T, Eriksson BM, Melhus Å, Svennblad B, Cars O. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum β-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. März 2011;66(5):1161–7.

48. World Health Organisation. WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Verfügbar unter: https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification

49. WHO. The Global Health Observatory. 2025 [zitiert 27. Januar 2025]. Target ≥60% of total antibiotic use being Access group antibiotics (GPW13 target 4b). Verfügbar unter: https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/5767

50. Schweickert B, Kern WV, de With K, Meyer E, Berner R, Kresken M, u. a. Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 1. Juli 2013;56(7):903–12.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

51. Kern WV; F M; Hug, M; Hoppe Tichy, T; Först, G; Steib Bauert, M; de With, K. Antibiotika-Anwendung 2012/13 in 109 deutschen Akutkrankenhäusern. Dtsch Med Wochenschr. 19. November 2015;140(23):e237–46.

52. ABDATA Pharma-Daten-Service. ABDA-Datenbank. Eschborn: Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH [Internet]. 2024. Verfügbar unter: https://abdata.de/

53. Der Einheitliche Bewertungsmaßstab [Internet]. 2025. EBM 2025/Q1. Verfügbar unter: https://ebm.kbv.de/

54. Bock JO, Brettschneider C, Seidl H, Bowles D, Holle R, Greiner W, u. a. Ermittlung standardisierter Bewertungssätze aus gesellschaftlicher Perspektive für die gesundheitsökonomische Evaluation. Gesundheitswesen. Januar 2015;77(1):53–61.

55. data.gouv.fr [Internet]. 2018. Indicateurs de qualité et de sécurité des soins - Infections associées aux soins - recueil 2018. Verfügbar unter: https://www.data.gouv.fr/en/datasets/indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-infections-associees-aux-soins-recueil-2018/

56. Giesen R, Fink G, Först G, Allen R, Zimmermann N, Hornuss D, u. a. Antimicrobial Stewardship of 10 non-university hospitals in Germany - an evaluation of core elements and processes. ECCMID 2023. P2377.

57. Moore GF, Audrey S, Barker M, Bond L, Bonell C, Hardeman W, u. a. Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. BMJ. 19. März 2015;350:h1258.

58. Marshall MN. Sampling for qualitative research. Family practice. 1996;13(6):522–6. 59. Kuckartz U, Rädiker S. Qualitative Content Analysis: Methods, Practice and Software. SAGE; 2023.

60. MAXQDA. VERBI Software [Internet]. 14.1.0. 2024; Verfügbar unter: maxqda.com

61. Kern WV; SB Michaela; Fellhauer, Matthias; Baumann, Jürgen; Först, Gesche; Kramme, Evelyn; Dörje, Frank; de With, Katja. Antibiotikaanwendung 2012/13 bis 2021/22 in deutschen Akutkrankenhäusern. Dtsch Med Wochenschr. 29. November 2024;150(03):e1–10.

62. Haute Autorite´ de sante´. Fiche descriptive 2018. Théme Infections Associeés aux Soins (IAS) [Descriptive sheet 2018. Healthcare-associated infec- tions (HAI) theme] [Internet]. 2018 [zitiert 7. Juni 2024]. Verfügbar unter: https://www. has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-04/ 2016_has_fiche_descriptive_icatb_2.pdf.

63. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, u. a. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. Thorax. 2009;64(12):1062–9.

64. Kolditz M, Tesch F, Mocke L, Höffken G, Ewig S, Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. Respiratory Medicine. 1. Dezember 2016;121:32–8.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

65. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, u. a. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. Mai 2003;58(5):377–82.

66. Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V. (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e. V. (DGKH), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V. (DGPI), Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (Kommission ART) beim Robert Koch-Institut, u. a. Strukturelle und personelle Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivaverordnung in Krankenhäusern: Positionspapier der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (Kommission ART) beim Robert Koch-Institut mit Beratung durch Fachgesellschaften. Bundesgesundheitsbl. Juni 2020;63(6):749–60.

67. Le Coz P, Carlet J, Roblot F, Pulcini C. Human resources needed to perform antimicrobial stewardship teams' activities in French hospitals. Médecine et Maladies Infectieuses. 1. Juni 2016;46(4):200–6.

68. Owens Jr. RC, Fraser GL, Stogsdill P. Antimicrobial Stewardship Programs as a Means to Optimize Antimicrobial Use Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 1. Juli 2004;24(7):896–908.

69. ten Oever J, Harmsen M, Schouten J, Ouwens M, van der Linden PD, Verduin CM, u. a. Human resources required for antimicrobial stewardship teams: a Dutch consensus report. Clinical Microbiology and Infection. 1. Dezember 2018;24(12):1273–9.

70. Minejima E, Mai N, Bui N, Mert M, Mack WJ, She RC, u. a. Defining the Breakpoint Duration of Staphylococcus aureus Bacteremia Predictive of Poor Outcomes. Clinical Infectious Diseases. April 2019;70(4):566–73.

71. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JEJ, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, u. a. A Prospective Multicenter Study of Staphylococcus aureus Bacteremia: Incidence of Endocarditis, Risk Factors for Mortality, and Clinical Impact of Methicillin Resistance. Medicine [Internet]. 2003;82(5). Verfügbar unter: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2003/09000/a_prospective_multicenter_study_of_staphylococcus.4.aspx

72. Escrihuela-Vidal F, Chico C, Borjabad González B, Vázquez Sánchez D, Lérida A, De Blas Escudero E, u. a. Effect of a bundle intervention on adherence to quality-of-care indicators and on clinical outcomes in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia hospitalized in non-referral community hospitals. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. August 2024;79(11):2858–66.

73. Bai AD, Lo CKL, Komorowski AS, Suresh M, Guo K, Garg A, u. a. Staphylococcus aureus bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection. 2022;28(8):1076–84.

74. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, u. a. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. New England Journal of Medicine. 2019;380(5):415–24.

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

75. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, u. a. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. New England Journal of Medicine. 2019;380(5):425–36.

76. Statistisches Bundesamt (Destatis). Einrichtungen, Betten und Patientenbewegung [Internet]. 2025. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/gd-krankenhaeuser-jahre.html

77. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. Dezember 2019;8(1):35.

78. Asegu LM, Kitschen A, Neuwirth MM, Sauerland D. The economic burden of nosocomial infections for hospitals: evidence from Germany. BMC Infectious Diseases. 13. November 2024;24(1):1294.

79. Arefian H, Heublein S, Scherag A, Brunkhorst FM, Younis MZ, Moerer O, u. a. Hospital-related cost of sepsis: A systematic review. J Infect. Februar 2017;74(2):107–17.

80. Del Fabro G, Venturini S, Avolio M, Basaglia G, Callegari A, Bramuzzo I, u. a. Time is running out. No excuses to delay implementation of antimicrobial stewardship programmes: impact, sustainability, resilience and efficiency through an interrupted time series analysis (2017–2022). JAC-Antimicrobial Resistance. Mai 2024;6(3):dlae072.

81. Aghdassi SJS, Schwab F, Hansen S, Peña Diaz LA, Behnke M, Gastmeier P, u. a. The quality of antimicrobial prescribing in acute care hospitals: results derived from a national point prevalence survey, Germany, 2016. Eurosurveillance [Internet]. 14. November 2019 [zitiert 30. August 2023];24(46). Verfügbar unter: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.46.1900281

82. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, u. a. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. The Lancet Global Health. 1. Juni 2018;6(6):e619–29

83. Kern WV, Steib-Bauert M, Baumann J, Kramme E, Först G, de With K. Impact of the COVID-19 Pandemic on Inpatient Antibiotic and Antifungal Drug Prescribing Volumes in Germany. Antibiotics [Internet]. 2024;13(9). Verfügbar unter: https://www.mdpi.com/2079-6382/13/9/837

84. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, u. a. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases. 1. Juli 2016;16(7):847–56.

85. O'Riordan F, Shiely F, Byrne S, Fleming A. Quality indicators for hospital antimicrobial stewardship programmes: a systematic review. J Antimicrob Chemother. 12. Mai 2021;76(6):1406–19.

86. Akpan MR, Ahmad R, Shebl NA, Ashiru-Oredope D. A Review of Quality Measures for Assessing the Impact of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals. Antibiotics [Internet]. 2016;5(1). Verfügbar unter: https://www.mdpi.com/2079-6382/5/1/5

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

87. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2022-2023. [Internet]. LU: Publications Office; 2024 [zitiert 9. Juni 2024]. Verfügbar unter: https://data.europa.eu/doi/10.2900/88011

88. Graber CJ, Jones MM, Goetz MB, Madaras-Kelly K, Zhang Y, Butler JM, u. a. Decreases in Antimicrobial Use Associated With Multihospital Implementation of Electronic Antimicrobial Stewardship Tools. 2020;

89. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. Antimicrob Agents Chemother. August 2016;60(8):4840–52.

90. Sendi P, Nelson SB, Soriano A, Spellberg B. Early switch from intravenous to oral anti-microbial therapy in infectious diseases. Clinical Microbiology and Infection. 1. September 2023;29(9):1117–9.

91. Wald-Dickler N, Holtom PD, Phillips MC, Centor RM, Lee RA, Baden R, u. a. Oral Is the New IV. Challenging Decades of Blood and Bone Infection Dogma: A Systematic Review. The American Journal of Medicine. 2022;135(3):369-379.e1.

92. AWMF. S3-Leitlinie: Klassen-Upgrade Perioperative und Periinterventionelle Antibiotikaprophylaxe [Internet]. 2024 [zitiert 6. Februar 2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/067-009l_S3_PAP_2025-01_1._01.pdf

93. Cassier P, Lallechère S, Aho S, Astruc K, Neuwirth C, Piroth L, u. a. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-M β-lactamase-producing Escherichia coli: a case–control study in a French teaching hospital. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17(11):1746–51.

94. Pauwels I, Versporten A, Drapier N, Vlieghe E, Goossens H. Hospital antibiotic prescribing patterns in adult patients according to the WHO Access, Watch and Reserve classification (AWaRe): results from a worldwide point prevalence survey in 69 countries. J Antimicrob Chemother. 12. Mai 2021;76(6):1614–24.

95. Sekhon M, Cartwright M, Francis JJ. Acceptability of healthcare interventions: an overview of reviews and development of a theoretical framework. BMC Health Serv Res. 26. Januar 2017;17(1):88.

96. Janssen RME, Oerlemans AJM, Bos N, van der Hoeven JG, Oostdijk EAN, Derde LPG, u. a. Duration of antibiotic therapy in the intensive care unit: factors influencing decision-making during multidisciplinary meetings. BMJ Quality & Safety [Internet]. 2025; Verfügbar unter: https://qualitysafety.bmj.com/content/early/2025/01/09/bmjqs-2024-017796

97. Charani E, Smith I, Skodvin B, Perozziello A, Lucet JC, Lescure FX, u. a. Investigating the cultural and contextual determinants of antimicrobial stewardship programmes across low-, middle- and high-income countries-A qualitative study. PLoS One. 2019;14(1):e0209847.

98. Harun MdGD, Sumon SA, Hasan I, Akther FM, Islam MdS, Anwar MdMU. Barriers, facilitators, perceptions and impact of interventions in implementing antimicrobial

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

stewardship programs in hospitals of low-middle and middle countries: a scoping review. Antimicrobial Resistance & Infection Control. 23. Januar 2024;13(1):8.

99. Deutsches Ärzteblatt. Personalnot in Krankenhäusern nimmt weiter zu [Internet]. 2019. Verfügbar unter: https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/108418/Personalnot-in-Krankenhaeusern-nimmt-weiter-zu

100. Wisdom JP, Chor KHB, Hoagwood KE, Horwitz SM. Innovation adoption: a review of theories and constructs. Adm Policy Ment Health. Juli 2014;41(4):480–502.

V Anlagen

Anlage 1:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Übersicht
Anlage 2:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Checkliste „ABS-Visitendokumentation“
Anlage 3:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Checkliste „Reevaluation der empirischen Therapie“
Anlage 4:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „CAP“
Anlage 5:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Gezielte Therapie bei Erregernachweis“
Anlage 6:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Intraabdominelle Infektionen“
Anlage 7:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Katheterinfektionen“
Anlage 8:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Knochen-und Gelenkinfektionen“
Anlage 9:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Oralisierung“
Anlage 10:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Penicillinallergie“
Anlage 11:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Reserveantibiotika“
Anlage 12:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „*S.aureus*-Bakteriämie“
Anlage 13:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Zystitis“
Anlage 14:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Wann frage die Infektiologie Arm 1“
Anlage 15:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Wann frage die Infektiologie Arm 2“
Anlage 16:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Poster „ABS in Notaufnahme“
Anlage 17:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Poster „ABS-Strategien“
Anlage 18:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Poster „Top 10 Infektionen“

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Anlage 19:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Poster „Adäquates Sampling Urin“
Anlage 20:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Poster „Blutkulturentnahme“
Anlage 21:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Allgemeine ABS-Strategien“
Anlage 22:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Antibiotika-Steckbriefe“
Anlage 23:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Resistenztestung: Das neue I“
Anlage 24:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Harnwegsinfektionen“
Anlage 25:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Pneumonie“
Anlage 26:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Katheterinfektionen“
Anlage 27:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Intraabdominelle Infektionen“
Anlage 28:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Knochen- und Gelenksinfektionen“
Anlage 29:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „*S.aureus*-Bakteriämie“
Anlage 30:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag: „Penicillinallergie“
Anlage 31:	ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: “ID ROLL OUT-Antibiogramm”
Anlage 32:	Tab.S1: Übersicht Bettenzahl
Anlage 33:	Ausführlicher Algorithmus CAP-Score
Anlage 34:	Ausführlicher Algorithmus SAB-Score
Anlage 35:	Tab.S2: Ausschlusskriterien primäre Endpunkte
Anlage 36:	Abb.S1: Fallzahlplanung
Anlage 37:	Tab.S3: Übersicht Antiinfektiva-Preise und Tab.S4: Kostenpauschalen der mikrobiologischen Diagnostik
Anlage 38:	Abb.S2: ABS-GER-Score
Anlage 39:	Tab.S5: Intensität des ABS-Interventionsbündels
Anlage 40:	Tab.S6: Inhaltsanalyse der Prozessevaluation
Anlage 41:	Tab.S7: CAP-Fälle nach CRB-65
Anlage 42:	Abb.S3 und Abb.S4: CAP-Scores Studienarm 1 (ABS+IB) und Studienarm 2 (ABS+IKS) quartalsweise
Anlage 43:	Kovariaten: Tab.S8: CAP-Score und Tab.S9: SAB-Score
Anlage 44:	CAP-Score: Ergebnisse Einzelkomponenten

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

Anlage 45:	Abb.S5: SAB: Lokalisation und Hauptfokus, Abb.S6: SAB: Entitäten bei tiefem Fokus, Abb.S7: SAB-Scores quartalsweise und Abb.S8: Substanzwahl bei *S.aureus*-optimierter AB-Therapie
Anlage 46:	Tab.S10: SAB-Score retrospektiv und Tab.S11: SAB-Score nach Hauptfokus
Anlage 47:	SAB-Score: Ergebnisse Einzelkomponenten
Anlage 48:	Sekundäre Endpunkte (CAP): Tab.S12: Mortalität, Tab.S13: Verweildauer, Tab.S14: Wiederaufnahme, Tab.S15: C. diff.
Anlage 49:	Sekundäre Endpunkte (SAB): Tab.S16: Wiederaufnahme und Tab.S17: C. diff.
Anlage 50:	Tab.S18: Signifikanztestung Infektions-Subkohorte
Anlage 51:	Tab.S19: Kombinationstherapien in PPA und Tab.S20: Differenz QI-Erfüllungsgrade Kategorien Studienarme
Anlage 52:	Prozessevaluation: Zitate
Anlage 53:	Tab.S21: Stichprobenübersicht Prozessevaluation
Anlage 54:	Tab.S22: Anzahl Vollzeitarbeitskräfte vs. Stellenschlüssel und Tab.S23: Personalbedarf für ABS
Anlage 55:	Tab. S24: Kategoriensystem Projektevaluation

Gefördert durch:
Gemeinsamer Bundesausschuss Innovationsausschuss

ID ROLL OUT

Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten i nicht-universitären Krankenhäusern

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Überblick ID Rollout Werkzeugkasten

Vorträge (jeweils in 1 Kurz-und 1 Langversion. Ausnahmen sind markiert)
Allgemeine ABS-Strategien (incl. Oralisierung und Therapiedauer)
Antibiotika Steckbriefe incl. Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (Vortrag bzw. Nachschlagewerk) *nur Langversion*
Resistenztestung (incl. "Das neue I") *nur Kurzversion*
Harnwegsinfektionen , asymptomatische Bakteriurie, Prostatitis, sexuell übertragbare Erkrankungen *Nur Langversion*
Pneumonie
Katheterassoziierte Infektionen
Intraabdominelle Infektionen
Knochen-/Gelenk-/Fremdkörperinfektionen *nur Langversion*
S. aureus-Bakteriämie
Vorgehen bei (vermeintlicher) Penicillinallergie

Poster
ABS-Strategien allgemein (*2 Versionen)*
TOP10 Infektionen auf einen Blick (Empirische Therapie: Substanzwahl, Therapiedauer)
ABS in der Notaufnahme
Adäquates Sampling (HWI)
Antibiotika/ Erregertabelle kommt in Kürze

Pocket Karten, Listen, Nachschlagewerke, sonstiges	
Harnwegsinfektionen und asymptomatische Bakteriurie (ABU)	– Pocket Card
Pneumonie	– Pocket Card
Katheterinfektionen	– Pocket Card
Intraabdominelle Infektionen	– Pocket Card
Knochen-/Gelenkinfektionen	– Pocket Card
S. aureus Bakteriämie	– Pocket Card
Vorgehen bei (vermeintlicher) Penicillinallergie	– Pocket Card

Gezielte Therapie bei Erregernachweis	– Pocket Card
Blutkulturentnahme (Vacutainer)	– Pocket Card
Blutkulturentnahme (Spritze))	– Pocket Card
Antibiotika Steckbriefe incl. Pharmakokinetik/Pharmakodynamik	(Vortrag bzw. Nachschlagewerk)
Oralisierungsempfehlungen	- Übersicht
Reserveantibiotika	- Übersicht
„Wann frage ich die Infektiologie??“ (ArmABS /Arm Infektiologie)	- Übersicht
Penicillin Allergie	- Patientenfragebogen
Reevaluation der empirischen Therapie nach 72h	Checkliste
Dokumentation ABS Visiten	Checkliste/Dokumentationsbogen

Anlage 2: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Checkliste „ABS-Visitendokumentation“

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

ABS-Konsil

Station	Datum

Patientenname		Geschlecht ○ Weiblich ○ Männlich	Alter
Geburtsdatum / Patienten- ID			

Qualität Dokumentation

○ Indikation ○ Reevaluation d3 — Adäquate Diagnostik, Geplante Therapiedauer — ○ Ja O nein

Infektionsdiagnose

	Verdacht ○ Gesichert ○
	Verdacht ○ Gesichert ○

Erregernachweis

Relevante Befunde, Co-Medikation, Dialyse

Antinfektiva-Therapie

Antiinfektivum	Dosierung	Startdatum	Enddatum	Therapietag

Empfehlung

○ Infektiologiekonsil	○ Therapieeskalation	○ Therapieende
○ Dosisanpassung	○ Therapieumstellung	○ andere
○ Oralisierung	○ Therapiedeeskalation	

Empfohlene-Therapie

Antiinfektivum	Dosierung	Dauer	sonstiges

PatientIn:_____ Datum:_____

Platz für eigenes Logo

AntiBiotic Stewardship Checkliste

Reevaluation der empirischen Therapie nach 72h

Infectious Disease Service RollOUT

1. Ist die Diagnose/ Indikation der antiinfektiven Therapie 72h nach Therapiestart gesichert?

☐Ja, die Diagnose/ Indikation ist gesichert ODER es besteht ein medizinisch begründeter Verdacht.

Diagnose/ Indikation für antiinfektive Therapie: _____

☐Nein, die Diagnose/ Indikation zur Antibiotika-Therapie konnte in den letzten 72h nicht bestätigt werden und es besteht kein weiterer, medizinisch begründeter Verdacht auf eine Infektion.

➥Bei fehlender Diagnose/ Indikation soll die empirische antiinfektive Therapie beendet werden.

2. Konnte in dem (vor Therapiebeginn) asservierten Material ein Erreger nachgewiesen werden?

☐Nein, es konnte kein Erreger in dem bisher asservierten Material nachgewiesen werden.

➥Prüfen ob erweiterte Diagnostikmaßnahmen zur erweiterten Fokussuche möglich sind. ☐

Folgende diagnostische Maßnahmen werden zur weiteren Erregersicherung durchgeführt:

☐ TEE ☐CT/MRT ☐ Sono ☐ infektiologisches Konsil

☐ Sono ☐ Andere: : _____

Kontakt Infektiologisches Konsil

E-Mail: xxx@xxx.de

Ansprechpartner: XXX

PatientIn:_____ Datum:_____

☐Ja, innerhalb der letzten 72h konnte in dem asservierten Material ein Erreger nachgewiesen werden:

Probe (Art, Datum):_____

Erreger:_____

3. Kann die empirische Therapie anhand der bisherigen Befunde (Erreger, Antibiogramm, klinischer Zustand des Patienten) angepasst werden?

↳ Ist eine Deeskalation der empirischen Therapie möglich?

☐Ja, eine Umstellung der empirischen Breitband-Therapie auf eine Schmalspektrum-Therapie und/ oder eine Umstellung einer Kombinations- auf eine Monotherapie ist möglich.

☐Nein, der nachgewiesene Erreger ist resistent oder kein klinisches Ansprechen des Patienten.

☐Nein, bereits Therapie mit optimaler Substanz

Angepasste Therapie/Weiterführung der Therapie

Substanz (ab__.__.__):_____
Dosierung:_____i.v.☐ p.o.☐
Geplante Therapiedauer:_____ Tage

Möglichkeit zur Oralisierung ab:_____

↳ Ist eine Eskalation der empirischen Therapie notwendig?

☐Ja, die empirische Therapie muss auf eine Kombinationstherapie und/ oder die Umstellung auf ein Breitspektrum- oder Reserve-Antibiotikum ist aufgrund des vorliegenden Befundes notwendig.

Angepasste Therapie

Substanz (ab__.__.__):_____
Dosierung:_____i.v.☐ p.o.☐
Geplante Therapiedauer:_____ Tage

Möglichkeit zur Oralisierung ab:_____

Kontakt Infektiologisches Konsil | E-Mail: xxx@xxx.de | Ansprechpartner: XXX

AntiBiotic Stewardship Pocket Card

ambulant erworbene Pneumonie

Infectious Disease Service RollOUT

Platz für Ihr Logo/
Kontaktinformation

Klinik: Husten, Fieber, Dyspnoe, Auskultatorisch feinblasige RG

Diagnostik

- **Bildgebung:** Infiltrat im Röntgen Thorax. Liegendthorax unzureichend. CT Thorax (nativ) ist zum Infiltratnachweis überlegen - bei Immunsuppression immer CT
- Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, Temp.
- **Labor:** kl. BB, BGA, CRP, Crea

Schweregrad Einteilung nach CRB 65 Score:

jeweils 1 Punkt für…

- **C**onfusion
- **R**espiratory Rate > 30 /min
- **B**loodpressure < 90 mmHg sys oder < 60 dia
- Alter > **65** Jahre

CRB 65 0 Pt: Leichte Pneumonie

CRB 65 1-2 Pt: Mittelschwere Pneumonie

CRB 65 3-4 Pt: Schwere Pneumonie

Mikrobiologie (Abnahme VOR Therapiebeginn)

- 2 Sets (= 4 Flaschen) Blutkulturen
- Atemwegssekret
- Legionellen Antigen im Urin, SARS-CoV-2 PCR, saisonal Influenza-1+2 PCR; Multiplex-PCR für Respiratorische Erreger bei Immunsuppression

Antibiotikatherapie

Grundsätze der empirischen Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie

- ✓ *Immer* Pneumokokken-wirksames Betalaktam, bevorzugt Penicillinderivat
- ✓ Betalactamse-Inhibitor hierfür nicht notwendig
- ✓ Keine Oral-Cephalosporine wegen ungenügender Bioverfügbarkeit
- ✓ Empirisch Makrolid ohne anamnestischen Hinweis auf atyp. Erreger nur bei schwerer CAP indiziert
- ✓ Therapiedauer der empirischen Therapie 5 (bis 7) Tage
- ✓ Reevaluation der Therapie Tag 2-3 und Tag 5; Check MiBi täglich

Leichte Pneumonie CRB65 = 0 + SaO2>90% + keine instabilen Komorbiditäten: **→ Ambulante Therapie;**		**Mittelschwere Pneumonie**		**Schwere Pneumonie**	
ohne Komorb. und RF	Amoxicillin 3 x 1 g p.o. Alternativ: Clarithromycin 2 x 500 mg	Keine RF für MRE	Ampi/Sulb 4 x 3 g i.v.	Keine RF für MRE	Ampi/Sulb 4 x 3 g i.v. + Clarithromycin 2 x 500 mg i.v.
Mit Komorb. oder RF	Amoxi/Clav 3 x 875/125 mg p.o.	Bei RF für Pseudomonas	Pip/Taz 4 x 4,5 g i.v.	Bei RF für Pseudomonas	Pip/Taz 4 x 4,5 g i.v. + Clarithromycin 2 x 500 mg i.v.
				RF für MRGN	Meropenem 3 x 1 g i.v. + Clarithromycin 2 x 500 mg i.v.
		Oralisierung auf Amoxi/Clav, wenn möglich frühzeitig anstreben		Indikation Makrolid bis Tag 3 reevaluieren	

ID ROLL OUT

Gezielte antibakterielle Therapie bei Erregernachweis

LOGO

Nach Vorliegen des Resistogramms ggf. Anpassung der Therapie erforderlich

Erreger	Therapie der Wahl	Alternative Substanzen
Acinetobacter baumannii	*MEROPENEM*	*COLISTIN, CEFIDEROCOL*
Actinomyces spp.	*PENICILLIN G*	*AMOXICILLIN* *DOXYCYCLIN* *CLINDAMYCIN*
Aeromonas spp.	*PIPERA-TAZO*	*MEROPENEM* *GENTAMICIN* *DOXYCYCLIN*
Bacillus cereus	*VANCOMYCIN*	*CLINDAMYCIN*
Bacteroides fragilis	*AMPICILLIN-SULB*	*IMIPENEM* *METRONIDAZOL*
Bartonella henselae/quintana	*Makrolide*	*DOXYXCYCLIN*
Borrelia burgdorferi	*DOXYCYCLIN*	*PENICLLIN G* *AMOXICILLIN*
Brucella sp.	*DOXYCYCLIN + GENTAMICIN*	*CIPROFLOXACIN +* *RIFAMPICIN*
Burkholderia cepacia	*COTRIMOXAZOL*	*CEFTA-AVIBAC* *CEFIDEROCOL*
Burkholderia pseudomallei	*CEFTAZIDIM*	*MEROPENEM*
Campylobacter fetus	*IMIPENEM*	*Aminoglykoside*
Campylobacter jejuni	*Makrolide*	*AMOXI-CLAV* *CIPROFLOXACIN* *DOXYCYCLIN*
Chlamydia spp.	*DOXYCYCLIN*	*Makrolide*
Citrobacter freundii	*PIPERA-TAZO*	*MEROPENEM*
Citrobacter koseri	*PIPERA-TAZO*	*MEROPENEM*
Clostridium difficile	*VANCOMYCIN p.o.*	*METRONIDAZOL* p.o. *FIDAXOMYCIN p.o.*
Clostridium perfringens	*PENICILLIN G + CLINDAMYCIN*	*DOXYCYCLIN*
Corynebacterium diphtheriae	*Makrolide*	*PENICILLIN G*
Corynebacterium jeikeium	*VANCOMYCIN*	*DAPTOMYCIN*
Coxiella burnetii	*DOXYCYCLIN*	*Makrolide* *Fluorchinolone*
Cutibacterium (Propionibacterium) acnes	*PENICILLIN G* *(+ RIFAMPICIN)*	*CLINDAMYCIN*
Elizabethkingia meningoseptica	*PIPERA-TAZO*	*COTRIMOXAZOL*
***Enterobacter* spp.**	*MEROPENEM*	*COTRIMOXAZOL* *Fluorchinolone*
Enterococcus faecalis *- Vancomycin-empfindlich*	*AMPICILLIN*	*VANCOMYCIN*
- Vancomycin-resistent	*LINEZOLID*	*TIGECYCLIN* *DAPTOMYCIN*
Enterococcus faecium *- Vancomycin-empfindlich*	*VANCOMYCIN*	*LINEZOLID*
- Vancomycin-resistent	*DAPTOMYCIN*	*LINEZOLID* *TIGECYCLIN*
Erysipelothrix rhusiopathiae	*PENICILLIN G*	*CLINDAMYCIN*
Escherichia coli *- Ampicillin-resistent*	*AMPICILLIN-SULB/PIPERA-TAZO*	*CEFOTAXIM, COTRIM*
- Cefotaxim- und Pipera/Tazo-resistent	*MEROPENEM/ ERTAPENEM*	*LEVOFLOXACIN*
- 4MRGN	*CEFTA-AVIBAC, FOSFOMYCIN*	*COLISTIN*
Francisella tularensis	*DOXYCYCLIN*	*LEVOFLOXACIN*
Fusobacterium sp.	*METRONIDAZOL*	*AMPICILLIN-SULB*
Gardnerella vaginalis	*METRONIDAZOL*	*CLINDAMYCIN*

	Gram positiv		Gram negativ		Sonstige/Atypisch/Anaerobier

ID ROLL OUT

Gezielte antibakterielle Therapie bei Erregernachweis

LOGO

Nach Vorliegen des Resistogramms ggf. Anpassung der Therapie erforderlich

Erreger	Therapie der Wahl	Alternative Substanzen
Haemophilus influenzae	*AMPICILLIN/AMOXICILLIN* *AMPICILLIN-SULB*	*DOXYCYCLIN* *CEFTRIAXON* *LEVOFLOXACIN*
***Klebsiella* spp.** *- Ampicillin-resistent*	*AMPI-SULB/PIPERA-TAZO*	*CEFOTAXIM, COTRIM*
- Cefotaxim- und Pipera/Tazo-resistent	*MEROPENEM/ ERTAPENEM*	*LEVOFLOXACIN*
- 4MRGN	*CEFTA-AVIBAC* *FOSFOMYCIN*	*COLISTIN*
L*actobacillus* spp.	*PENICILLIN G*	*CLINDAMYCIN*
Legionella pneumophila	*LEVOFLOXACIN*	*AZITHRO- /CLARITHROMYCIN* *DOXYCYCLIN*
L*eptospira interrogans*.	*PENICILLIN G*	*DOXYCYCLI, CEFOTAXIM*
Listeria monocytogenes	*AMPICILLIN*	*COTRIMOXAZOL* *MEROPENEM*
M*oraxella catarrhalis*	*AMOXI-CLAV*	*DOXYCYLCIN, COTRIM*
M*organella* spp.	*PIPERA-TAZO*	*MEROPENEM* *Fluorchinolone*
Mycoplasma pneumoniae	*DOXYCYCLIN*	*Makrolide, LEVOFLOXACIN*
Neisseria meningitidis	*PENICILLIN G*	*CEFTRIAXON*
Neisseria gonorrhoeae	*CEFTRIAXON* *AZITHROMYCIN*	*IMIPENEM* *DOXYCYCLIN*
***Nocardia* spp.**	*IMIPENEM +COTRIMOXAZOL*	*LINEZOLID*
P*antoea (Enterob.) agglomerans*.	*MEROPENEM*	*COTRIMOXAZOL* *PIPERA-TAZO*
Pasteurella multocida	*PENICILLIN G*	*DOXYCYCLIN, CIPRO*
P*eptostreptococcus*	*PENICILLIN G*	*CLINDAMYCIN*
P*orphyromonas/Prevotella* (Oropharynx)	*CLINDAMYCIN*	*AMPI-SULB* *METRONIDAZOL*
Proteus mirabilis	*AMOXI-CLAV* *PIPERA-TAZO*	COTRIMOXAZOL
Proteus vulgaris	*PIPERA-TAZO*	*COTRIMOXAZOL, CEFOTAXIM*
Pseudomonas aeruginosa *- keine Resistenz*	*PIPERACILLIN*	*CEFTAZIDIM, CIPRO*
- 3MRGN	*MEROPENEM*	*CEFTA-AVIBAC*
- 4MRGN	*CEFTOLOZAN-TAZO*	*CEFTA-AVIBAC, COLISTIN, CEFIDEROCOL*
Salmonella typhi/ paratyphi	*LEVOFLOXACIN* *CEFOTAXIM*	*AZITHROMYCIN*
S*erratia* *- keine Resistenz*	*PIPERA-TAZO*	*COTRIMOXAZOL*
- ESBL	*MEROPENEM*	*Fluorchinolone*
- Carbapenemase	*CEFTA-AVIBAC*	*CEFIDEROCOL*
Shigella	*CEFOTAXIM*	*COTRIMOXAZOL* *LEVOFLOXACIN*
***Staphylococcus* sp.** *- Penicillin /Oxacillin-empfindlich*	*FLUCLOXACILLIN*	*CEFAZOLIN, LINEZOLID*
- Oxacillin-resistent	*DAPTOMYCIN, VANCOMYCIN*	*LINEZOLID*
S*tenotrophomonas maltophilia*	*COTRIMOXAZOL*	*LEVOFLOXACIN* *CEFIDEROCOL*
***Streptococcus* spp.**	*PENICILLIN G* *(± CLINDAMYCIN)*	*CEFAZOLIN* *VANCOMYCIN*
T*reponema pallidum*	*PENICILLIN G*	*DOXYCYCLIN, Makrolide*
Y*ersinia sp*	*LEVOFLOXACIN*	*COTRIMOXAZOL* *DOXYCYCLIN*

	Gram positiv		Gram negativ		Sonstige/Atypisch/Anaerobier

AntiBiotic Stewardship

Intraabdominellle Infektionen

Infectious Disease Service RollOUT

Ihr Logo

Peritonitis; Parazentese (Zellzahl, Direktpräparat, Kultur)

- Bildgebende Verfahren: Sono, CT, Endoskopie
- Risikofaktoren: Immunsuppression? Anamnese, Keimspektrum und Resistenzsituation
- **Beachte: AB-Therapie ist meist über 3-5 Tage postoperativ erforderlich, SOFERN Fokus ausreichend saniert wurde. Persistierende Entzündungszeichen deuten auf einen nicht ausreichend sanierten Fokus hin!**

Diagnose	Wirkstoff	Dosis/Dauer
Candida-Ösophagitis	FLUCONAZOL	1x 200mg 1h oder p.o. (Erstgabe 1x 400mg) 14d
CMV-Ösophagitis	GANCICLOVIR	2x 5mg/kg KG 1h individuell
Pyogene Leberabszesse	AMPICILLIN/SULB oder CEFOTAXIM + METRONIDAZOL	3x 3g 2-4h >14d 3x 2g 2-4h +3x 500mg 1h oder p.o. > 14d
Akute Cholezystitis/ Cholangitis	AMPICILLIN/SULB oder CEFOTAXIM + METRONIDAZOL	3x 3g 2-4h 7d 3x 2g 2-4h+ 3x 500mg 1h oder p.o. 7d
Akute Pankreatitis	Antibiotische Therapie nur bei infizierten Nekrosen	
Pankreas-Abszesse/infizierte Nekrosen	PIP-TAZ oder MEROPENEM	3-4x 4,5g 2-4h individuell 3x 1g 2-4h individuell
Spontan bakterielle Peritonitis	PIP/TAZ oder CEFOTAXIM	3x 4,5g 2-4h 7d 3x 2g 2-4h 7d
Sekundäre Peritonitis (postop., nach Perforation)	PIP-TAZ oder MEROPENEM	3-4x 4,5g 2-4h 3-5d 3x 1g 2-4h 3-5d
Appendizitis	Keine alleinige primäre antibiotische Therapie	
Divertikulitis -unkompliziert -kompliziert (Perforation, Abszess)	engmaschige Verlaufskontrolle PIP-TAZ	Alternativ Amoxicillin/Clavulansäure 3x 1g p.o.7-10d 4x 4,5g 2-4h 3-5d nach Fokussanierung, sonst 7-10d

Kontakt ABS-Team: **Telefon:** 0123456789123 **Email:** abs.team@xxxyyy-klinik.de
Ansprechpartner: xxxyyy

AntiBiotic Stewardship
Katheterassoziierte Blutstrominfektionen (CABSI)

Infectious Disease Service RollOUT

Ihr Logo

Positive BK aus Katheter und peripher ohne weiteren Fokus

CABSI möglich

Kathetererhalt notwendig?

nein

Katheter entfernen, Therapie nach Antibiogramm für **7 Tage**
Kontrollblutkulturen spätestens 72h nach Katheterzug

Sonderfall: **SAB/Candida**: siehe entsprechende SOPs
Sonderfall: **Staph. epi.**, bei **stabilem**, **immun-kompetentem** Pat: Therapiedauer **1 Tag**

ja

Staph. aureus oder Candida?

ja

nein

Taschen-/Tunnelinfekt?

ja

nein

Therapie nach Antibiogramm für (10-)14 Tage+ ALT für 14 (-28) Tage, anschließend Kontroll-Blutkulturen!

Weiter positive BK

Kontakt ABS-Team: **Telefon:** 0123456789123
Email: abs.team@xxxyyy-klinik.de **Ansprechpartner:** xxxyyy

Antibiotic-Lock-Therapy (ALT)

MSSA/MSSE	Cefazolin	5 mg/ml
MRSA/MRSE, Enterokokken, Betalaktamallergie	Vancomycin *oder* Daptomycin	5 mg/ml 5 mg/ml
Gramneg. Erreger	Gentamicin *oder* Ciprofloxacin *oder* Ceftazidim	2,5-5 mg/ml 2 mg/ml 5 mg/ml

- 3-5 ml Lösung in Katheter spritzen, alte Lösung zuvor aspirieren und Katheter durchspülen
- Täglicher Wechsel der Lösung
- Therapiedauer 14(-28) Tage
- Kombination mit systemischer antibiotischer Therapie
- Die „Standzeit“ im Katheter sollte mindestens 8h betragen, dazwischen kann der Katheter verwendet werden
- RS mit Apotheke ob Einzeldosen hergestellt werden können, ansonsten Verwurf der übrigen Lösung

Kontakt ABS-Team: **Telefon:** 0123456789123
Email: abs.team@xxxyyy-klinik.de **Ansprechpartner:** xxxyyy

AntiBiotic Stewardship

Knochen-+Gelenkinfektionen

Infectious Disease Service RollOUT

Septische Arthritis (*Notfall!*)

Blutkulturen, Gelenkpunktat (Zellzahl; > 50 Tsd Leukos/µl), ggf. Biopsien

Frühzeitige Gelenkspülung!

Spondylodiszitis

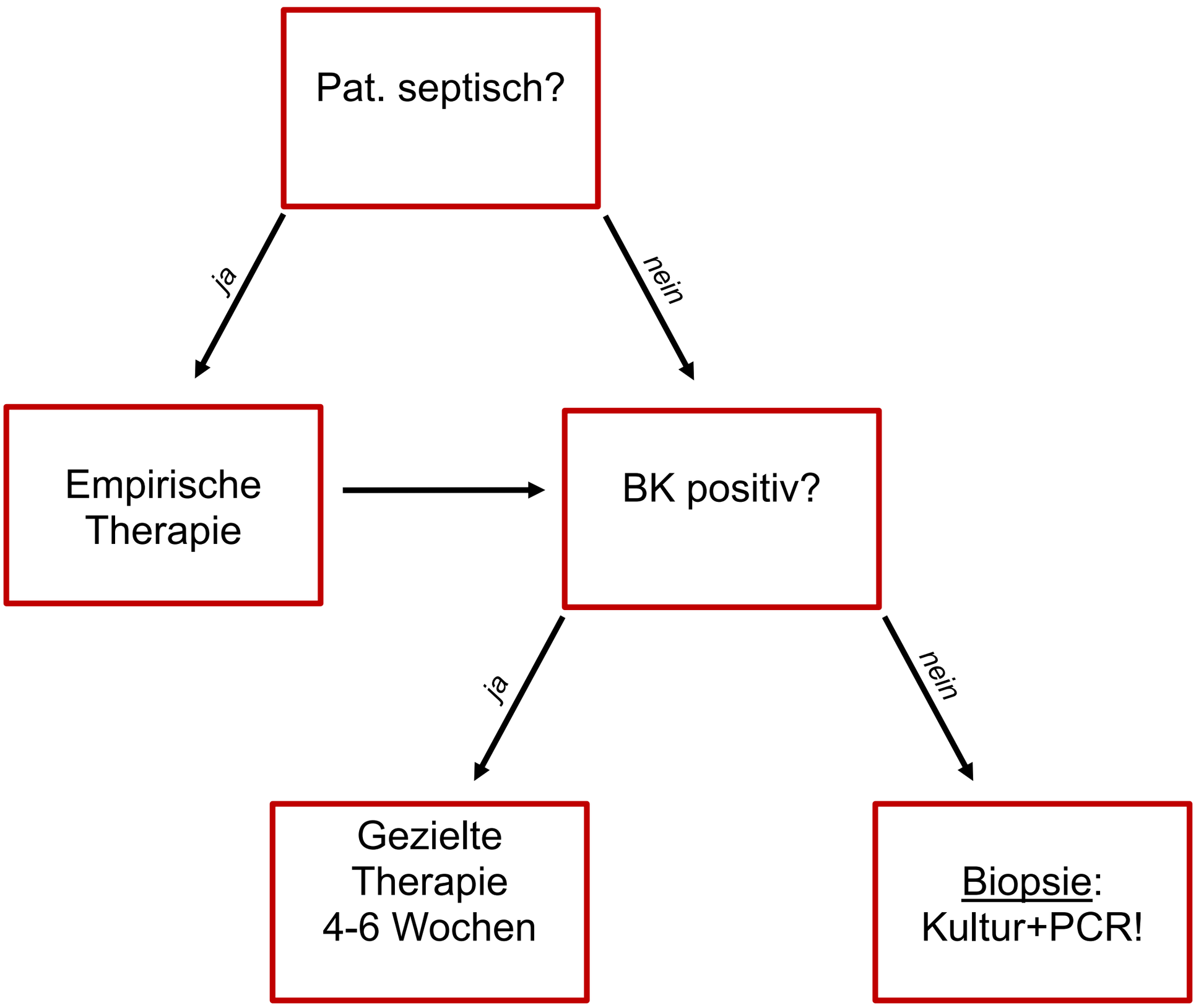
Blutkulturen, Erregerdiagnostik (Biopsie!) sofern hämodyn.+neurol. stabil

Bei fokaler Neurologie, epiduralem/paravertebralem Abszess: frühzeitige OP

Endoprothesen-Infektionen

Blutkulturen, Gelenkpunktat, Biopsie (OP), Sonfikationsflüssigkeit, expl. ^

TEP/Teile



Bei Fragen Kontakt ABS-Team

AntiBiotic Stewardship

Knochen-+Gelenkinfektionen

Infectious Disease Service RollOUT

Empirische Therapie (nur in Notfällen) **Grundsätzlich primäre Erregersicherung anstreben**	**Wirkstoff**	**Dosis / Dauer**
	FLUCLOXACILLIN	4 x 2 g i.v. 2-4h
Bei Pencillinallergie	CEFAZOLIN	3 x 2 g i.v. 2-4h
Nur bei akuter schwerer Erkrankung oder Risikofaktoren für Gram-negative (Blutstrom-) Infektionen	PIPERA-TAZO	3 x 4,5 g i.v. 2-4h
Bei MRSA-Besiedlung oder – Infektion in d. Vorgeschichte und aktuer schwerer Erkrankung	*zusätzlich* VANCOMYCIN	2 x 15 mg/kg 2 h (bis zur Erregeridentifizierung)
Spezifische Therapie	**Wirkstoff**	**Dosis/Dauer**
Staphylococcus aureus (MSSA)	FLUCLOXACILLIN + RIFAMPICIN#	4 x 2 g i.v. 2-4h
Oxacillin-resistente *Staphylococcus spp.* inkl. MRSA	VANCOMYCIN *oder* DAPTOMYCIN *jeweils zusätzlich* RIFAMPICIN#	2 x 15 mg/kg 2 h 6 Wochen *oder* 1 x 8-10 mg/kg i.v. 1h *jeweils zusätzlich* 2 x 450 mg p.o.
Streptococcus spp.	PENICILLIN G	4 x 5 Mio IE i.v. 2-4 h
Propionibacterium spp.	PENICILLIN G *plus* RIFAMPICIN#	4 x 5 Mio IE i.v. 2-4 h 2 x 450 mg p.o.
Gram-neg. Enterobakterien	CIPROFLOXACIN	3 x 400 mg i.v. bzw. 2 x 750 mg p.o.
Sequenz-Therapie		
Staphylococcus aureus (MSSA)	LEVOFLOXACIN *Plus* RIFAMPICIN#	1 x 750 mg p.o. 2 x 450 mg p.o.
Streptococcus spp.	AMOXICILLIN	3 x 1000 mg p.o.

Vielfältige Medikamenten-Interaktionen beachten

Bei Fragen Kontakt ABS-Team

AntiBiotic Stewardship

Oralisierung

Infectious Disease Service RollOUT

Anlage 9: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Oralisierung“

Allgemeine Regeln

- ✓ Vorzugsweise p.o. behandeln
- ✓ Rasche Umstellung von i.v.-Applikation auf p.o. (meist nach 24-72 h möglich)
- ✓ i.v.-Therapie > 72 h nur, wenn Kontraindikation für p.o.

Medizinische Gründe für i.v.-Therapie:

Schwere Sepsis, Endokarditis, Kurzdarmsyndrom, Resorptionsstörungen, Erbrechen / Diarrhoe, Unfähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme

Vorteile Oralisierung

Senkung infusionsbedingte Reaktionen, schnellere Mobilisierung des Patienten, kürzere Krankenhausverweildauer, Kostenersparnis (Arzneimittelkosten, Personalkosten)

Gut oral bioverfügbare Stoffe

Antibiotikum / Antimykotikum	Bioverfügbarkeit	Standard Dosierung i.v.	Standard Dosierung p.o.	p.o./i.v. Serumspiegel bei Standarddosierung / Bemerkungen
Clindamycin	90 %	3 x 600 mg	4 x 300 mg oder 3 x 600 mg	90 %
Doxycyclin	> 90 %	200 mg, dann 1 x 100-200 mg	200 mg, dann 1 x 100-200 mg	> 90%
Cotrimoxazol	100 %	2 x 960 mg	2 x 960 mg	100%
Metronidazol	100 %	3 x 400-500 mg	3 x 400-500 mg	100%
Ciprofloxacin	70-80 %	3 x 400 mg	2 x 500 mg	60 – 65 %
Levofloxacin	99-100 %	1 x 750 mg	1-2 x 500 mg	100%
Moxifloxacin	90 %	1 x 400 mg	1 x 400 mg	90%
Linezolid	100 %	2 x 600 mg	2 x 600 mg	100%
Rifampicin	63-93 %	2 x 450-mg	1-2 x 450-600 mg	Ca. 95%; 93% BV (einmalige Gabe), 68% (dreiwöchige Gabe) → Enzyminduktion
Fluconazol	> 90 %	1 x 200-400 mg	1 x 200-400 mg	> 90 %
Isavuconazol	98 %	3 x 200 mg, dann 1 x 200 mg	3 x 200 mg, dann 1 x 200 mg	98%
Itraconazol	absolut 55 %	2 d 2 x 600 mg, dann 2 x 200 mg	1-2 x 100-200 mg	Einnahme nach Mahlzeit BV↑
Posaconazol	8-54 % (Tab > Susp)	2 x 300 mg, dann 1 x 300 mg	2 x 300 mg, dann 1 x 300 mg	Einnahme nach fettreicher Mahlzeit BV um ca 50 % ↑
Voriconazol	96 %	2 x 6 mg/kg KG, dann 2x 4 mg/kg KG	2 x 400 mg, dann 2 x 200 mg	90 % (für 70 kg KG)

Eingeschränkt zur Oralisierung geeignete Antibiotika

Antibiotikum	Bioverfügbarkeit	Standard Dosierung i.v.	Standard Dosierung p.o	p.o./i.v. Serumspiegel bei Standarddosierung / Bemerkungen
Penicillin G i.v./ Penicillin V p.o.	Bis 60 %	4 x 5 Mio IE	3 x 1,5 Mio IE	14 %
Ampicillin i.v. / Amoxicillin p.o.	72-94 %	4 x 2000 mg	3 x 1000 mg	27-35 %
Amoxicillin + Clavulansäure	70 % (Amoxi) 60-70 % (Clav)		3 x 875/125 mg	
Cefazolin i.v. / Cefalexin p.o.	> 90 %	3 x 2000 mg	3 x 1000 mg	45 %
Erythromycin	25-50 %	4 x 500-1000 mg	4 x 500-1000 mg	25-50 %
Clarithromycin	50 %	2 x 500 mg	2 x 500 mg	50 %
Azithromycin	37 %	1 x 500 mg 3d	1 x 500 mg (3d) oder 1 x 500 mg d1, d2-4 1 x 250 mg	37%; Gewebekonzentration >>> Plasmakonzentration

Nicht zur Oralisierung geeignete Antibiotika

Antibiotikum	Bioverfügbarkeit	Standard Dosierung i.v.	Standard Dosierung p.o	p.o./i.v. Serumspiegel bei Standarddosierung / Bemerkung, Alternativen
Ampicillin + Sulbactam / Sultamicillin	80-85 % (jeweils)	3 x 2000 mg / 1000 mg	2 x 750 mg Sultam. (= 2 x 441 mg Ampi)	12 %; (Ampi) Alternative: Amoxiclav
Flucloxacillin	50 %	3-4 x 2000 mg (max. 12 g / d)	3 x 1000 mg	20-25% Alternative: Clindamycin, Cotrimoxazol, Doxycyclin, Levofloxacin
Cefuroxim / Cefuroximaxetil	40 %	4 x 1500 mg	2 x 500 mg	10%; Alternativen: Cefadroxil, Cefaclor, Cefalexin, Amoxiclav, Clindamycin
Fosfomycin	40 %	4 x 3000 mg	1 x 3000 mg	Nur bei unkompliziertm HWI, da hierfür hohe Konz. im Urin und nicht im Serum relevant
Vancomycin	0 %	2 x 15 mg/kg	4 x 125 mg	**Keine** Resorption p.o. nur bei CDI, da hierfür hohe Konz im GIT und nicht im Serum relevant

➔ **Umstellung auf andere Substanzgruppe mit höherem p.o./i.v. Serumspiegel**

Quellenangaben:
Jeweilige Fachinformationen; ABDA-Datenbank jeweilige Wirkstoffdossiers;
https://www.adka.de/index.php?eID=dumpFile&t=f&f=243&token=f94335330327eef169b00b7294698ded290595b6;; https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-422015/antibiotika-an-der-schnittstelle/; https://physicians.northernhealth.ca/sites/physicians/files/physician-resources/antimicrobial-stewardship/documents/intravenous-to-oral-conversion.pdf; http://www.rimed.org/rimedicaljournal/2018/06/2018-06-31-antimicrobial-cunha.pdf

AntiBiotic Stewardship Pocket Card
Vorgehen bei anamnestischer
Penicillin Allergie

Infectious Disease Service RollOUT

Anlage 10: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Penicillinallergie“

Ca. 10% aller Patienten geben eine Penicillin-Allergie an; hiervon sind jedoch 4 von 5 komplikationslos mit Penicillinen behandelbar. Penicilline sollten wegen ihrer sehr guten Wirksamkeit, Reduktion der Verwendung von Breitspektrum-Antibiotika, Reduktion der Inzidenz von Clostridien-Enteritis und VRE-Besiedlung sowie der Kosteneffektivität gegenüber anderen Antibiotikaklassen bevorzugt werden

1. Patientenfragebogen „Penicillin Allergie“ aushändigen

2. Reexpositionsversuch entsprechend des Risikos für eine tatsächlich vorliegende Penicillin-Allergie

Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
• Isolierte, allergie-untypische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Magengrimmen, Diarrhoe usw. • Juckreiz ohne Hautausschlag • Viele Jahre zurückliegendes, unklares Ereignis • Positive Familienanamnese • Unbekannte Reaktionen ohne IgE-typisches Muster	• Isolierte Urtikaria • andere juckende Ausschläge • IgE-typische Reaktionen ohne Anaphylaxie • Isoliertes makulo-papulöses Exanthem, keine Blasenbildung, kaum Juckreiz (Beginn innerhalb von Tagen nach Exposition)*	*Minuten bis 1 h (6h) unter Exposition:* • **Anaphylaxie:** Flush, Urtikaria, Übelkeit & Erbrechen, Diarrhoe, Bronchospasmus, Schock • Reaktionen auf mehrere Betalaktame • Positiver Hauttest *Tag 1 bis Woche 8 nach Exposition:* • Stevens-Johnson-Syndrom • Toxisch-Epidermale-Nekrolyse • Bildung von Pusteln, Blasen, Desquamation, Organbeteiligungen, Blutbildveränderungen
➢ **Reexposition unter Aufsicht ohne vorherige Testung**	**Reexposition erwägen** Hauttest und Penicillintestung unter Aufsicht falls Hauttest negativ, ggf. Allergologen konsultieren	➢ **Keine Reexposition ohne vorherige Abklärung!** ➢ Vorstellung beim Allergologen und Desensibilisierung

* Wenn eindeutig benignes, isoliertes Arzneimittelexanthem, bei Subgruppe von Patienten auch ohne Hauttestung Exposition erwägen (zuvor RS Infektiologie oder Allergologie in Hautklinik)

Praktisches Vorgehen bei Reexpositionsversuch:
Unter ärztlicher Überwachung, zu Kernarbeitszeit, sicherer IV-Zugang. Amoxicillin 250 mg per os oder 1/10 der Zieldosis IV. Überwachung für 1 h. Bei guter Verträglichkeit Gabe der Rest-Dosis. Weiter gute Verträglichkeit: Therapie mit allen Penicillinen möglich.

Nicht vergessen: Wenn Penicilline gut vertragen wurden: „Penicillin-Allergie“ aus Diagnosen Liste entfernen und ggf. Vermerk über Reexposition / erfolgte Therapie einfügen.

AntiBiotic Stewardship

Infectious Disease Service RollOUT

Übersicht Reserveantibiotika

Anlage 11: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Reserveantibiotika“

Für alle Reserve Antibiotika gilt:

Strenge Indikationsstellung! Nur einsetzen, wenn andere Antibiotika (AB) nicht geeignet sind

Hinweis: „I“ im Resistogramm bedeutet „sensibel bei erhöhter Dosierung; Ein „I“ stellt keine Indikation für den Einsatz eines Reserveantibiotikums dar

Reserve AB für GramNEGATIVE Erreger

	Indikationen, Relevante sensible Erreger	Hinweise
Aminoglycoside **Amikacin** **Gentamicin** **Tobramycin**	• Schwere Infektionen mit Enterobacterales, auch Pseudomonas, Nocardien, Mycobacterien • In Kombination mit Betalaktamen auch bei einigen grampositiven Erregern z.B. Enterokokken	• Keine Aktivität gegen u.a. Streptokokken, Heamophilus, Anaerobier • Talspiegelkontrolle ab 3. Dosis! • Tobramycin: auch inhalative Anwendung bei gramnegativen Infekten bei zystischer Fibrose
Aztreonam	• Infektionen mit Enterobacterales, Pseudomonas	• Keine Aktivität gegen grampositive Bakterien, Anaerobier und ESBL-bildner
Cefiderocol	• Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern • Besonders bei Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern	• Keine Aktivität gegen grampositive Bakterien und Anaerobier
Ceftazidim-Avibactam	• Infektionen mit 4MRGN Enterobacterales	• Keine Aktivität gegen u.a. Anaerobier, Erreger mit Metallo-Beta-Lactamasen • Keine Aktivität gegen Enterokokken und Mycoplasmen
Ceftolozan-Tazobactam	• Infektionen mit multiresistenten Pseudomonas (auch 4MRGN), E. coli und Klebsiellen	• Keine Aktivität gegen Erreger mit Carbapenemasen • Keine Aktivität gegen grampositive Bakterien
Colistin	• Infektionen mit multiresistenten Pseudomonas, Acinetobacter, 4MRGN-Enterobacterales (inkl. Metallo-Betalaktamasen-Bildner)	• Keine Aktivität gegen grampositive Bakterien • Keine Aktivität gegen Serratia, Proteus, Morganella • In Kombination anwenden (Vermeidung Resistenzbildung) • auch inhalative Anwendung bei gramnegativen Infekten bei zystischer Fibrose



Reserve AB für GramPOSITIVE Erreger

	Indikationen, Relevante sensible Erreger	Hinweise
Ceftarolin	• problematische gram-positive Erreger: z.B. MRSA, Penicillin- und Ceftriaxon-resistente Pneumokokken , S. pyogenes, • Auch gegen viele (nicht-multiresistente) gramnegative Erreger wirksam (z.B. E. Coli, Haemophilus, Klebsiella) hier gibt es jedoch meist zahlreiche bessere Alternativsubstanzen!	• Keine Aktivität gegen Acinetobacter, Pseudomonas, Stenotrophomonas, Enterokokken, Bacteroides
Daptomycin	• Infektionen mit MRSA, VRE	• Keine Aktivität gegen gramnegative Erreger • nicht wirksam bei Pneumonien
Linezolid	• MRSA, VRE, Staphylokokken, Streptokokken, Bacillus, Corynebakterien, Listerien, Clostridium perfringens Mykobakterien	• Keine Aktivität gegen gramnegative Erreger • Bakteriostatisch wirksam (bakterizid gg. Streptokokken)
Teicoplanin	• MRSA, Enterokokken, Streptokokken	• Keine Aktivität gegen gramnegative Erreger • Keine Aktivität gegen (VanA)-VRE
Vancomycin	• i.v. bei Infektionen mit MRSA, Enterokokken, Streptokokken, • p.o. Anwendung bei C.difficile	• Keine Aktivität gegen gramnegative Erreger • Blutspiegelkontrollen bei i.v. Therapie

Weitere Reserve AB - breit einsetzbar

	Indikationen, Relevante sensible Erreger	Hinweise
Carbapeneme **Ertapenem** **Imipenem** **Meropenem**	• Sehr breites Wirkungsspektrum einschließlich ESBL – 3-MRGN, Anaerobier • Infektionen mit V.a. Pseudomonas • schwere Infektionen, bei denen breite Abdeckung notwendig ist (z.B. Sepsis, febrile Neutropenie)	• Keine Aktivität gegen MRSA, MRSE, E. faecium, Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, S.maltophilia, Legionellen • Ertapenem zusätzlich keine Aktivität gegen: Acinetobacter, E.faecalis, Proteus, P.aeruginosa • Meropenem nicht bei Knochen/Gelenk Infektionen
Tigecyclin	• Breites Wirkspektrum; grampositive. (inkl. MRSA & VRE), gramnegative (Enterobacterales, auch MRGN), Anaerobier, Mycoplasmen, Clamydien, Legionellen • Besonders geeignet bei komplizierten Intraabdominellen Infektionen und komplizierten Haut-Weichgewebsinfektionen mit multiresistenten Erregern	• Nicht bei Bakteriämien und Pneumonien! • Keine Aktivität gegen Pseudomonas und Proteus • Bakteriostatisch wirksam
Fosfomycin i.v.	• Breites Wirkspektrum; grampositive. (inkl. MRSA & VRE), gramnegative (Enterobacterales, auch MRGN) • Osteomyelitis, Protheseninfektionen, ZNS-Infektionen, ESBL-, 4MRGN-Infektionen	• Keine Aktivität gegen Acinetobacter, Listerien, S.pyogenes, S. saprophyticus, Legionellen, Morganella, S. maltophilia, Bacteroides, Chlamydien, Mycoplasmen • In Kombination anwenden (Vermeidung Resistenzbildung)

Diese Substanzen nur nach Rücksprache mit dem ABS Team oder der Infektiologie einsetzen!

AntiBiotic Stewardship Pocket Card
S. aureus Bakteriämie

Infectious Disease Service RollOUT

Anlage 12: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten:
Pocketcard „S.aureus-Bakteriämie“

Definition:	Nachweis von S. aureus via Blutkultur in ≥ 1 Blutkulturflasche, Sonderfall: S. aureus-Bakteriurie →Suche nach Bakteriämie
Klinik:	breites Spektrum: unkompliziert katherassoziiert bis hin zu septischem Schock
Epidemiologie:	Häufig 22-32/100.000 Einwohner, Letalität 20- 40% !, zweithäufigster Erreger von Blutstrominfektionen (BSI) nach E. coli
Besonderheit:	Biofilmbildner, Bildung von Small colony variants → erfordert eine lange Therapie

kompliziert:
- Endokarditis nach DUKE (siehe SOP)
- tief-sitzende metastatische Absiedlungen
- Fremdmaterial (implantierte Langzeitkatheter, iv. Fremdmaterial, osteoartikuläre Prothesen)
- persistierende Bakteriämie 48-96h nach Beginn einer effektiven Antibiotikatherapie
- persistierendes Fieber ≥ 72h nach Therapiebeginn
- ambulant erworben ohne klaren Fokus/ Eintrittspforte

unkompliziert:
- keine Kriterien für komplizierte B.
- oberflächliche, einfach sanierbare Infektfoci (z.B. Thrombophlebitis)
- Gefäßkatheterinfektionen (PVK, ZVK)

FOKUS- bzw. EINTRITTSPFORTENSUCHE bei jeder S. aureus Bakteriämie

(bspw.: Abszess, Spondylodiszitis, Osteomyelitis, septische Arthritis)

Obligate bildgebende Diagnostik:	**Erweiterte bildgebende Diagnostik nach Klinik/ Verlauf:**
TTE/ bzw. TEE: Endokarditis Sono-Abdomen: sept. Streuherde Milz, Nieren	CT Thorax-Abdomen, MRT Wirbelsäule, ggf. Zweiphasenszintigraphie oder PET-CT

→ die Fokussanierung ist die Voraussetzung für eine effektive Therapie
(Entfernung von Fremdmaterial, Abszessdrainage, operatives Debridement, etc.)

Antimikrobielle Therapie

initial nur i. v., orale Sequenztherapie in Abstimmung mit dem infektiologischen Konsildienst

Diagnose	Erreger	1. Wahl	2. Wahl	Dauer
unkompliziert	**MSSA**	**Flucloxacillin 4x 2g i.v./d**	**Cefazolin 3x 2g i.v./d**	**14 Tage**
	MRSA	**Vancomycin * 2x15mg/kg/d**	**Daptomycin 1x 8- 10mg/kg i.v./d**	**14 Tage**
kompliziert	**MSSA**	**Flucloxacillin 4x 3g i.v./d**	**Cefazolin 4x 2g i.v./d**	**28- 42 Tage**
	MRSA	**Vancomycin * 2x15mg/kg/d**	**Daptomycin 1x 8- 10mg/kg i.v./d**	**28- 42 Tage**
Fremdmaterial	**Resistenztestung**	**+ Rifampicin ** 2x 450mg p.o./d**	**+ Fosfomycin 3x 5g i.v./d**	**28- 42 Tage**

* Talspiegel: 15-20mg/l, ** bei verbliebenem, noch nicht entferntem Fremdmaterial, Therapiebeginn 3 Tage nach Beginn einer Therapie mit Fluclox, Cefazolin, Vanco, CAVE: hepatotoxisch, CYP 450 Interaktionen: Konsil Apotheke

AntiBiotic Stewardship Pocket Card
Zystitis

Infectious Disease Service RollOUT

Anlage 13: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Zystitis“

- **Diagnose** **Zystitis:** Typische Symptome mit Leukozyturie und Nachweis eines typischen Uropathogens
  Asymptomatische Bakteriurie: Leukozyturie, Nitrit+, Nachweis Uropathogen OHNE Beschwerden
- **Klinik** Dysurie, Pollakisurie, suprapubische Schmerzen, Harnverhalt (Männer)
  Faustregel: keine Zystitis ohne Symptome! Ausnahme: Demenz, Paraparese, Neoblase
  Fieber: siehe Pyelonephritis / Urosepsis. Beim Mann DD Prostatitis erwägen
- **U-Status** erwägen z. Nachweis Leukozyten/ Nitrit. CAVE: beide Parameter können sowohl falsch pos. als auch falsch neg. sein
- **Urinkultur** rascher Versand (<2h) oder gekühlt lagern. Kein Katheterurin (Ausnahme: frischer BDK)
  Verzichtbar bei jungen Frauen mit unkomplizierter Zystitis (<2 HWI-Episoden in 6 Mo)
- **Mikrobiol.** Darmbakterien: E.coli, Klebsiella, Proteus (alle Nitrit-bildend).
  Meist keine kausalen Pathogene: Candida (Kolonisation), Enterokokken, Streptokokken
- **Risikofakt.** Harnabflussstörung (Anomalien, Konkremente, Nieren-Tx, Prostatahyperpl.Schwangersch.),
  Fremdkörper (DJ-Katheter, Stents, Blasendauerkatheter)
  Immunsuppression

Zystitis

Erkrankung	Substanz	Dosis	Dauer	Bemerk.
Asymptomatische Bakteriurie	Keine Antibiotikatherapie			
Unkomplizierte Zystitis der Frau	Fosfomycin-Trometamol oder Pivmecillinam oder Nitrofurantoin ret.	3g po 3 x 400mg po 2 x 100mg po	Einmalgabe 3 Tage 5 Tage	
Unkomplizierte Zystitis in der Schwangerschaft	Fosfomycin-Trometamol oder Pivmecillinam oder Cefpodoxim Proxetil	3g po 3 x 400mg po 2 x 200mg po	Einmalgabe 3 Tage 3 bis 5 Tage	Therapie-anpassung nach Antibiogramm
Komplizierte Zystitis Zystitis beim Mann	Pivmecillinam oder Nitrofurantoin ret. (nicht bei Prostatitis)	3 x 400mg po 2 x 100mg po	3 bis 5 Tage 7 Tage	Therapie-anpassung nach Antibiogramm
Katheterträger	*Pivmecillinam* *oder* *Nitrofurantoin ret.* *(nicht bei Prostatitis)*	*3 x 400mg po* *2 x 100mg po*	*3 bis 5 Tage* *7 Tage*	Katheterwechsel meist ausreichend.

Therapiereevaluation nach Erhalt Antibiogramm

Ausnahme: unkomplizierte Zystitis der jungen Frau

Bei Fragen Kontaktaufnahme ABS-Team

AntiBiotic Stewardship Pocket Card

Pyelonephritis/ Urosepsis

Infectious Disease Service RollOUT

- **Diagnose** Aszendierende Harnwegsinfektion
- **Klinik** Fieber, Flankenschmerzen, Krankheitsgefühl, Übelkeit, Erbrechen. Zystitissymptome (Dysurie, Pollakisurie etc.)
- **Labor** Entzündungskonstellation (Leukozytose, CRP)
- **U-Status** erwägen z. Nachweis Leukozytenesterase / Nitrit. CAVE: beide Parameter können sowohl falsch pos. als auch falsch neg. sein
- **Urinkultur** Immer abnehmen bei V.a. Pyelonephritis. Rascher Versand (<2h) oder gekühlt lagern. Kein Katheterurin (Ausnahme: frischer BDK)
- **Mikrobiol.** Darmbakterien: E.coli, Klebsiella, Proteus (alle Nitrit-bildend).
  Meist keine kausalen Pathogene: Candida (Kolonisation), Enterokokken, Streptokokken
- **Risikofakt.** Harnabflussstörung (Anomalien, Konkremente, Nieren-Tx, Prostatahyperpl.Schwangersch.), Fremdkörper (DJ-Katheter, Stents, Blasendauerkatheter)
  Immunsuppression
- **Therapie** **Initial empirische Therapie. IMMER gezielte Therapie /Therapieanpassung nach Erregernachweis!**
- **Komplik.** Perinephritischer Abszess, Spondylodiszitis nach Urosepsis

Pyelonephritis

Erkrankung	Empirische Therapie	Dosis	Dauer	Bemerk.
Unkomplizierte Pyelonephritis ambulant	Ciprofloxacin	2 x 500mg po (2 x 750 mg/d po KG>80 kg)	7 Tage	gezielte Therapie nach Erregernachweis
Unkomplizierte Pyelonephritis stationär	Ampicillin/Sulb ± Tobramycin oder Cefotaxim	3 x 3g iv ± 5mg/kg iv 3 x 2g iv	7 bis 10 Tage Einmalgabe 7 bis 10 Tage	gezielte Therapie nach Erregernachweis
Kritisch kranker Patient V.a. komplizierte Pyelonephritis/ Urosepsis	Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem	3-4 x 4,5g iv 3 x 1g iv über	7 bis 14 Tage 7 bis 14 Tage	gezielte Therapie nach Erregernachweis
Pyelonephritis in der Schwangerschaft	Cefotaxim oder Ceftriaxon	3x2g 1x2g	10 Tage	gezielte Therapie nach Erregernachweis

Therapiereevaluation nach Erhalt Antibiogramm

Bei Fragen Kontaktaufnahme ABS-Team:

AntiBiotic Stewardship

Infectious Disease Service RollOUT

Wann frage ich die Infektiologie?

Anlage 14: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Wann frage die Infektiologie Arm 1“





SOLL

- Staph. Aureus Bakteriämie
- Endocarditis
- Knochen-/Gelenk-Infektion
- Hirnabszess
- Leberabszess
- Seltene Erreger (Listerien, Nocardien, Actinomyceten,…)
- Tuberkulose
- Reise/Tropenerkrankungen

KANN

- Nach 3-5 Tagen ohne klinische Besserung
- Bakterielle Superinfektion bei Covid19
- Nachweis von multiresistenten Erregern
- Katheter Infektionen
- Komplikationsreiche Verläufe (z.B. einschmelzende Pneumonie)
- Meningitis
- Sexuell übertragbare Infektionen
- Dosisanpassung

Und gern jederzeit bei Unsicherheiten und Rückfragen



Kontakt Infektiologe*in in House:
Tel:
Ansprechpartner*in:
Erreichbarkeit:

Kontakt Infektiologie Freiburg:
Tel: 0761 270 34010
Nach Infektiologie fragen („1818Funk“)

Erreichbarkeit: Mo – Fr 08:00 – 17:00

AntiBiotic Stewardship

Infectious Disease Service RollOUT

Wann frage ich die Infektiologie?

Anlage 15: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Pocketcard „Wann frage die Infektiologie Arm 2“





SOLL

- Staph. Aureus Bakteriämie
- Endocarditis
- Knochen-/Gelenk-Infektion
- Hirnabszess
- Leberabszess
- Seltene Erreger (Listerien, Nocardien, Actinomyceten,…)
- Tuberkulose
- Reise/Tropenerkrankungen

KANN

- Nach 3-5 Tagen ohne klinische Besserung
- Bakterielle Superinfektion bei Covid19
- Nachweis von multiresistenten Erregern
- Katheter Infektionen
- Komplikationsreiche Verläufe (z.B. einschmelzende Pneumonie)
- Meningitis
- Sexuell übertragbare Infektionen
- Dosisanpassung

Und gern jederzeit bei Unsicherheiten und Rückfragen



Kontakt Infektiologe*in in House:
Tel:
Ansprechpartner*in:
Erreichbarkeit:

Kontakt Infektiologie Freiburg:
Tel: 0761 270 34010
Nach Infektiologie fragen („1818Funk“)

Erreichbarkeit: 24/7

AntiBiotic Stewardship in der Notaufnahme

Infectious Disease Service RollOUT

Anlage 16: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Poster „ABS in Notaufnahme“

Patient*in mit Verdacht auf Infektion???

Cave: Sepsis?

- bei septischem Schock Start Antibiotika in ≤1h
- MiBi Sampling VOR Start Therapie, **wichtig:** keine Verzögerung Therapiebeginn!
- Therapie der Hypotonie, wiederholte Serum-Laktatmessung

Diagnostik

➢ MiBi Sampling VOR Therapiebeginn

- **Blutkulturen:** bei V.a. systemische Infektion, **optimal: immer 2 Paar** BK, bei V.a. Endokarditis: **3-5** Paar BK
- **Trachealsekret o. Sputum** bei V.a. Pneumonie
- **Urinkultur**: **nur bei** klinischem V.a. Harnwegsinfekt
- **Punktat** (Pleura, Aszites): Zellzahl (inkl. Differenzierung), pH-Wert, ggf. Zytologie
- **Point of Care** Tests: Covid? Influenza?



Diagnose & Doku

➢ **Dokumentation** (Verdachts)Diagnose

- Art der Infektion?
- Ambulant oder Nosokomial?
- Schweregrad? Risikofaktoren?
- Jeweilige Leitlinien beachten



AI Therapie

- Substanzwahl, Dosierung & Applikationsart nach LL (s. Poster „TOP Infektionen“)
- so schmal wie möglich, so breit wie nötig
- Beachte: Infusionsgeschwindigkeit/-Dauer
- **„Penicillin Allergie“?** (s. Patientenfragebogen)



ABS-Strategien

AntiBiotic Stewardship Strategien

Infectious Disease Service RollOUT

Anlage 17: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Poster „ABS-Strategien“

Grundsätze

Sorgfältige **Indikationsstellung**
vor AB Therapie

MiBi **Diagnostik**
wenn immer möglich VOR Therapie

Richtige **Substanzwahl**
so schmal wie möglich, so breit wie nötig

Richtige **Dosierung**
Nierenfunktion? Hochdosis nötig?

Richtige **Applikation**
Infusionsdauer? p.o. möglich?

Richtige **Therapiedauer**
so kurz wie möglich, so lang wie nötig

Reevaluation
empirischer Therapien nach 2-4 d



Teamwork

Umsetzung

Lokale Therapieleitlinien

Antiinfektiva Hausliste

Freigaberegelungen

Audit & Feedback

ABS-Visiten

Infektiologisches Konsil

Fortbildung und Schulung

Ziel: rationaler Einsatz von Antiinfektiva, Verbesserung der Behandlungsergebnisse, Verhinderung Resistenzbildung

TOP 10 INFEKTIONEN

Sepsis

Ambulant ohne Fokus	Amp./Sulb.	4x3 g i.v.
Nosokomial ohne Fokus	Pip./Taz.	4x4.5 g i.v.
+ Schock	+ Tobramycin	1x5-7 mg/kg

Akute bakterielle Meningitis

	Ceftriaxon	2x2 g i.v.
+	+ Ampicillin	4x4 g i.v.
+	+ Ggf. Aciclovir	3x10 mg/kg

Neutropenes Fieber

Hochrisiko Stabil	Pip./Taz.	3x4.5 g i.v.
Mit Sepsis	Meropenem + Tobramycin + Vancoymcin	3x1 g + 1x7mg/kg + 2x15mg/kg

Ambulant erworbene Pneumonie

leicht	Amoxicillin	3x1000 mg p.o.
mittel	Amp./Sulb.	3-4x3 g i.v.
schwer	Pip./Taz. + Clarithromycin	4x4.5 g i.v.+ 2x500 mg i.v.

Nosokomiale Pneumonie

Früh/ ohne MRE-Risiko	Amp./Sulb.	3-4x3 g i.v.
Spät oder mit MRE-Risiko	Pip./Taz.	4x4.5 g i.v.

Infectious Disease Service RollOUT

Akute Cholezystitis

	Amp./Sulb.	3-4x3 g i.v.
Sek. Peritonitis	Pip./Taz.	3x4.5 g i.v.

Divertikulitis

Unkompliziert	Keine AB!	
Kompliziert	Pip./Taz.	3-4x4.5 g i.v.

Anlage 18: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Poster „Top 10 Infektionen“

Haut- und Weichteilinfektionen

Erysipel begrenzt	Penicillin V	3x1Mio IE p.o.
Erysipel ausgedehnt	Penicillin G	4-6x5Mio IE i.v
Phlegmone	Clindamycin oder Amp/Sulb	3x600mg i.v. 3-4x3 g i.v.

Reevaluation innerhalb von 3 Tagen!

Harnwegsinfektionen/Bakteriurie

Asympt. Bakt.	Keine AB!	
Unkompl. HWI *nur bei Frauen*	Pivmecillinam *Fosfomycin	3x400mg p.o. *1x3 g p.o.
Pyelonephritis unkompliziert	Ciprofloxacin	2x500mg p.o.
Pyleonephritis schwer/nosok.	Pip./Taz.	3-4x4.5g i.v.
Urosepsis	Pip./Taz.	3-4x4.5g i.v.

HNO-Infektionen

Sinusitis	Keine AB!	
A. Tonsillaris + V.a. Strept.	Penicillin V	3x1.5Mio IE
Otitis Media	Leicht: keine AB Schwer: Amox.	3x1g p.o.

Therapiedauer festlegen!

Probengewinnung Harnwege

Anlage 19: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten:
Poster „Adäquates Sampling Urin“

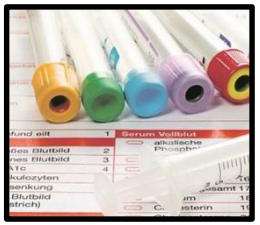
♀ Probengewinnung Harnwege Frau



1. Genitale gründlich waschen und Schamlippen spreizen



2. Nachdem der Harnstrahl ca. 3 Sekunden in Gang gekommen ist 10-20 ml in Einwegbecher auffangen (30 ml bei V.a. TBC)



3. Genaue klinische Angaben (z.B. Spontanurin, V.a. Urogenitaltuberkulose, Neutropenie, etc.), Antibiotikatherapie



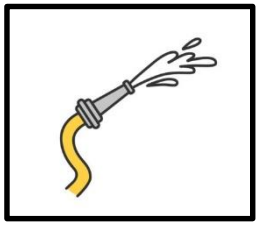
4. Urin <1 h ins Labor, bei Lagerung oder Transport > 1 h muss der Urin gekühlt werden (2-8°C)



♂ Probengewinnung Harnwege Mann



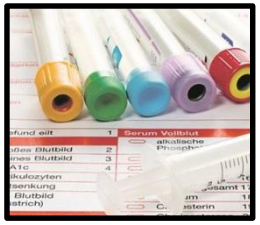
1. Genitale gründlich waschen und Vorhaut zurückstreifen



2. Harnstrahl in Gang kommen lassen und erste Urinprobe verwerfen



3. Urinprobe in Einwegbecher auffangen und anschließend in Probengefäß überführen



4. Genaue klinische Angaben (z.B. Spontanurin, V.a. Urogenitaltuberkulose, Neutropenie, etc.), Antibiotikatherapie



5. Urin <1 h ins Labor, bei Lagerung oder Transport > 1 h muss der Urin gekühlt werden (2-8°C)

Quelle: MiQ 02, Harnwegsinfektionen, 2020

AntiBiotic Stewardship Pocket Card
Blutkulturentnahme

Infectious Disease Service RollOUT

Anlage 20: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Poster „Blutkulturentnahme“

1

Material vorbereiten

Mindestens **2 Sets Blutkulturen** aus 2 verschiedenen Punktionsstellen abnehmen

1 Set = 2 Flaschen (1 **aerob**, 1 **anaerob**)





2

Patientenetikett auf die dafür vorgesehene Stelle aufkleben

Entnahmeort vermerken (ZVK, Arm links...)







3

Hände desinfizieren

Flaschenverschluss entfernen

Wischdesinfektion der Gummimembran







4

Stauschlauch anlegen

Geeignete Vene palpieren / aufsuchen

2x Sprü-/Wischdesinfektion





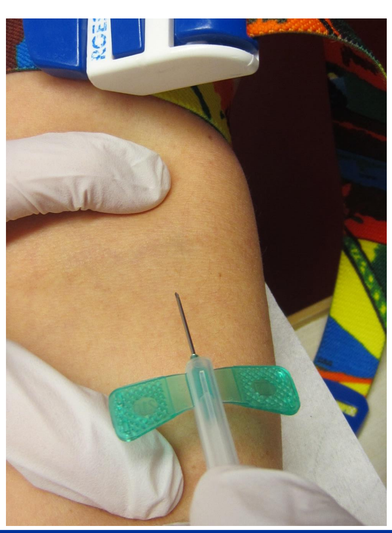


5

Nach der 2. Desinfektion nicht mehr Tasten

20 ml Blut / Entnahmestelle entnehmen







6

Flaschen mit je 10ml Blut befüllen

Aufziehkanüle (18G) verwenden

Spritzgefahr beim Befüllen!
Flaschen stehen unter Sog

Anaerobe Flasche zuerst



Bei Fragen: Kontakt ABS-Team

ID ROLL OUT

Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Anlage 21: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Allgemeine ABS-Strategien“

Antibiotic Stewardship Strategien

ABS Grundprinzipien

Antibiotic Stewardship zielt darauf ab, Antiinfektiva korrekt einzusetzen

- Zunahme von resistenten Erregern zu verhindern
- optimierte Therapien zu implementieren
  - bessere Wirksamkeit
  - und/oder günstigere Nebenwirkungen
  - (ggf. geringere Kosten)



ABS … für uns relevant???

Verordnungsstärkste Arzneimittel 2019

Rang	Arzneimittelgruppe	Mio Verordnungen
1	Angiotensinhemmstoffe	63,50
2	Analgetika	50,88
3	Psychopharmaka	48,92
4	Betarezeptorenblocker	42,66
5	Antiphlogistika	38,81
6	**Antibiotika**	**33,55**
7	Ulkustherapeutika	31,23
8	Antidiabetika	30,83
9	Antiasthmatika	26,30
10	Dermatika	24,64

In deutschen Kliniken erhalten **25,5 % aller Patienten** ein Antibiotikum

Daten: ECDC PPS 2016; www.ecdc.europa.eu

ABER:

50 % der antibiotischen Therapien sind inadäquat

(Review von 66 Studien)

Davey P et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.

Arzneiverordnungsreport 2020

ABS Grundprinzipien

- Sorgfältige Diagnostik
- Diagnosestellung
- korrekte Substanzwahl
- korrekte Applikation
- korrekte Dosierung
- adäquate Therapiedauer
- Reevaluation an Tag 3
- Dokumentation



ABS Grundprinzipien

ausreichende Diagnostik




z.B.

- Blutkulturen **vor** Therapiestart (2 paar)
- Urinkultur **vor** Therapiestart
- Atemwegssekret **vor** Therapiestart
- Intraoperatives Sampling



Für Sampling beachten:

- evtl. bestehende antiinfektive Therapie vermerken
- diagnostische Fragestellung (z.B. V.a. Endokarditis)
- Entnahmeort und Zeitpunkt
- geeignete Transportbehälter/bedinungen

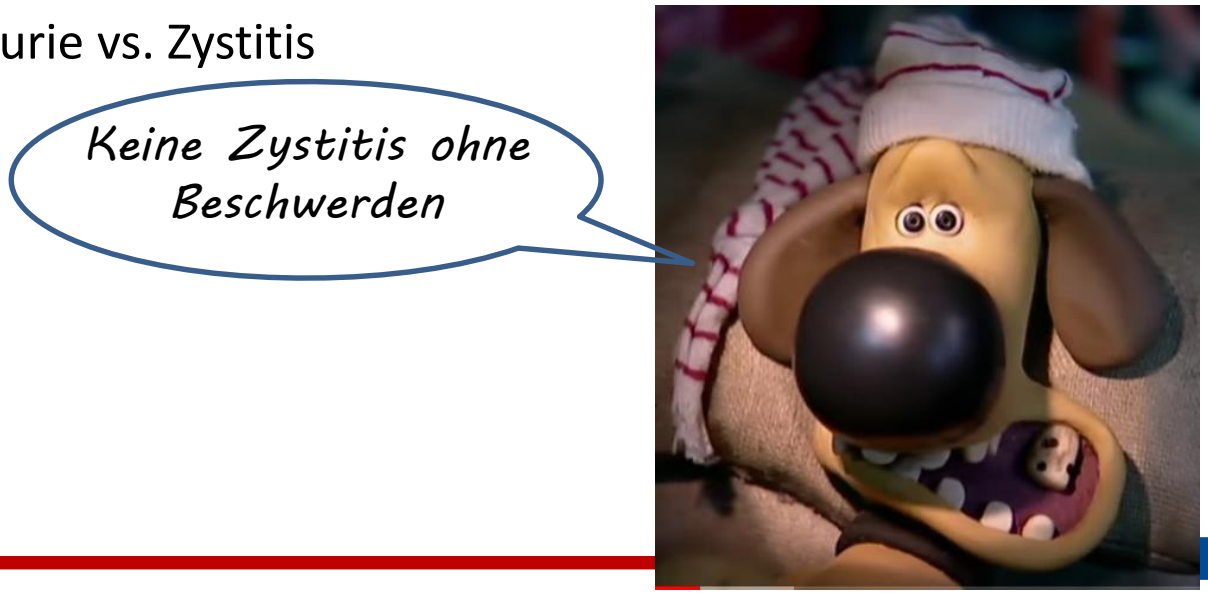


ABS Grundprinzipien

<u>sorgfältige Diagnosestellung</u>

- Kolonisation vs. Infektion?
- Entzündung vs. Infektion?

z.B.
asympt. Bakteriurie vs. Zystitis



ABS Grundprinzipien

korrekte **Substanzwahl**

so schmal wie möglich – so breit wie nötig!

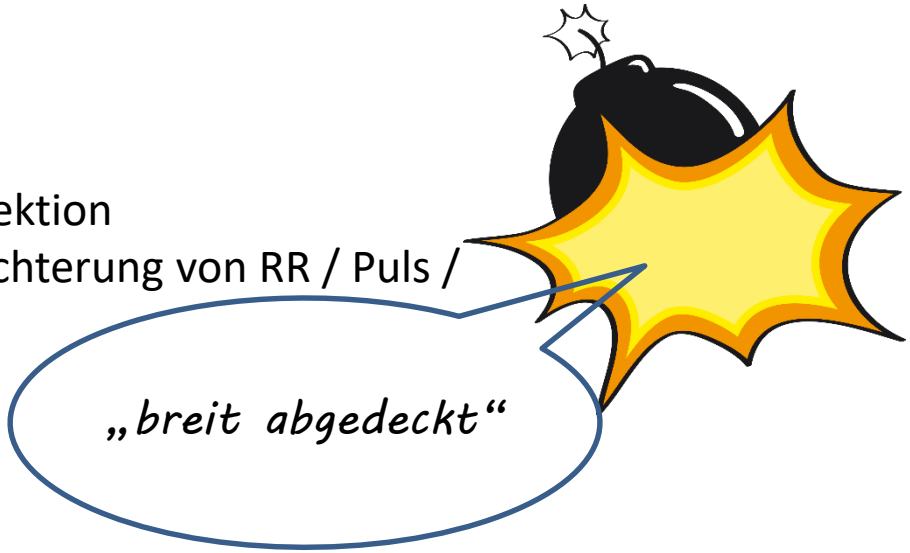
Welche Erreger sind am Infektionsort wahrscheinlich?
Gelangt das Antibiotikum zum Wirkort?

empirisch:

- ohne eindeutigen Fokus
- bei klinisch schlechtem Zustand mit V.a. Infektion

(Fieber, Inflammatorische Biomarker, Verschlechterung von RR / Puls / Katecholaminbedarf / SO_2 / BGA)

z.B.
Septischer Schock
Fieber bei Neutropenie < 200 /µl



ABS Grundprinzipien

korrekte **Substanzwahl**



kalkuliert:

- bei vermutetem oder bekannten klinischen Fokus
- Meist noch keine MiBi Befunde vorliegend

z.B.
Ampicillin/Sulb. bei mittelschw. CAP ohne Erregernachweis (ohne RF)



gezielt:

- bei bekanntem Erreger

z.B.
Schmalspektrumpenicillin bei S. aureus-Infektion

ABS Grundprinzipien

korrekte **Dosierung**

z.B.

- erhöhte Dosis bei Pseudomonas,
- erhöhte Dosis bei „I“ im Resistogramm
- 24 h volle Dosis bei Sepsis auch bei eingeschränkter Nierenfunktion
- sonst: Anpassung an eingeschränkte NKFT beachten (siehe: Liste Dosisanpassung)
- Blutspiegelkontrolle bei Vancomycin und Aminoglycosiden

ABS Grundprinzipien

korrekte **Applikation**

Infusionsdauer

- 30 min Infusion bei Tobramycin
- verlängerte Infusion (2-4 h) bei fast allen Betalaktamen
- min 1 h Infusion bei Vancomycin

Bei oraler Therapie: korrekte Einnahme beachten
Fluorchinolone und Tertracycline nicht zusammen mit mehrwertigen Kationen (z.B. Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} …) einnehmen
Entsprechende Nahrungsmittel mit zeitlichem Abstand einnehmen (2 h VOR oder 4 h NACH AB-Einnahme)

ABS Grundprinzipien



korrekte **Applikationsart**

Oralisierung möglich??

- ✓ Wenn möglich p.o. behandeln
- ✓ Rasche Umstellung von i.v.-Applikation auf p.o. (meist nach 24-72 h möglich)
- ✓ i.v.-Therapie > 72 h nur, wenn Kontraindikation für p.o.

Medizinische Gründe für i.v.-Therapie:

Schwere Sepsis, Endokarditis, Kurzdarmsyndrom, Resorptionsstörungen, Erbrechen/ Diarrhoe, Unfähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme

Siehe auch „Liste Oralisierung“

ABS Grundprinzipien

korrekte **Applikation** - Oralisierung möglich??



Gut oral bioverfügbare Antibiotika

Antibiotikum	Bioverfügbarkeit
Clindamycin	90 %
Doxycyclin	> 90 %
Cotrimoxazol	100 %
Metronidazol	100 %
Ciprofloxacin	70-80 %
Levofloxacin	99-100 %
Moxifloxacin	90 %
Linezolid	100 %
Rifampicin	63-93 %

Eingeschränkt oral bioverfügbare Antibiotika

Antibiotikum	Bioverfügbarkeit
Penicillin G i.v./ Penicillin V p.o.	Bis 60 %
Ampicillin i.v. / Amoxicillin p.o.	72-94 %
Amoxicillin + Clavulansäure	70 % (amoxi) 60-70 % (Clav)
Cefazolin i.v. / Cefalexin p.o.	> 90 %
Erythromycin	25-50 %
Clarithromycin	50 %
Azithromycin	37 %

ABS Grundprinzipien



korrekte **Applikation** - Oralisierung möglich??

Nicht zur Oralisierung geeignete Antibiotika

Antibiotikum	Bioverfügbarkeit	Standard Dosierung i.v.	Standard Dosierung p.o	p.o./i.v. Serumspiegel bei Standarddosierung / Bemerkung, Alternativen
Ampicillin + Sulbactam / Sultamicillin	80-85 % (jeweils)	3 x 2000 mg / 1000 mg	2 x 750 mg Sultam. (= 2 x 441 mg Ampi)	12 %; (Ampi) Alternative: Amoxiclav
Flucloxacillin	50 %	3-4 x 2000 mg (max. 12 g / d)	3 x 1000 mg	20-25% Alternative: Clindamycin, Cotrimoxazol, Doxycyclin, Levofloxacin
Cefuroxim / Cefuroximaxetil	40 %	4 x 1500 mg	2 x 500 mg	10%; Alternativen: Cefadroxil, Cefaclor, Cefalexin, Amoxiclav, Clindamycin
Fosfomycin	40 %	4 x 3000 mg	1 x 3000 mg	Nur bei unkompliziertm HWI, da hierfür hohe Konz. im Urin und nicht im Serum relevant
Vancomycin	0 %	2 x 15 mg/kg	4 x 125 mg	**Keine** Resorption p.o. nur bei CDI, da hierfür hohe Konz im GIT und nicht im Serum relevant

ABS Grundprinzipien

Adäquate **Therapiedauer**

So kurz wie möglich, so lang wie nötig!



z.B.:

Ambulant erworbene Pneumonie:	5 – 7 Tage
Nosokomiale Pneumonie:	~ 7 Tage
Osteomyelitis/Spondylodiszitis:	6 Wochen
Endokarditis	4 – 6 Wochen
Pyelonephritis:	7 Tage
Bakterielle Meningitis:	7 – 10 Tage
Erysipel:	7 – 10 Tage
H. Pylori Infektion:	14 Tage
Unkomplizierte Zystitis (W):	1 – 5 Tage (abh. von Therapieregime)

Allgemein Lange Therapien nötig bei:
Kompartiment schlecht zugänglich, Abszesse / nicht sanierte Herde, Fremdkörper / Biofilme

Reevaluation an Tag 3

Reevaluation einer empirischen Therapie 48-72h nach Therapiestart

- Indikation/Infektion
- Substanz
- Dosis
- Dauer



Siehe auch „Checkliste Reevaluation“!

Reevaluation an Tag 3

Berücksichtigung von mikrobiol. Befunden

- Erreger konsistent mit Krankheitsbild?
- Deeskalation auf gezielte Therapie möglich?
- Eskalation notwendig/sinnvoll (z.B. Kombinationstherapie bei Endokarditis)?
- Beendigung einer empirischen Therapie bei fehlendem Erregernachweis (z.B. Linezolid)



Kein empirisches Linezolid / Vancomycin >3 Tage

Wer empirisch startet, kann auch empirisch absetzen



Patientenfaktoren

- Allergien (Siehe Poster und Patientenfragebogen Penicillinallergie)
- Niereninsuffizienz (Siehe Tabelle Dosisanpassung NFKT)
- fehlende orale Resorption bei Kurzdarm
- Therapieadhärenz



Überprüfe immer eine anamnestische Penicillinallergie

Potentielles Missverständnis

rationale Antibiotikatherapie bedeutet **nicht**,

- dass Substanzen (z.B. Chinolone, Carbapeneme) generell nicht verwendet werden dürfen

- oder dass kurze Therapiedauern immer besser sind (z.B. sind 6-wöchige Therapien bei Endokarditis oder Leberabszessen indiziert, da Rezidive sehr häufig sind)



Weitere Faktoren

- Schwere der Erkrankung

(rasche empirische Therapie bei kritisch Kranken vs. gezielte Therapie bei Endokarditis oder Protheseninfektionen)

- Fokus

zu erwartendes Erregerspektrum, mögliche Fokussanierung

- Resistenzen

(ESBL-Träger, UKF: erhöhte Cotrimresistenz bei E.coli)

Dokumentation



- Indikation & Infektionsdiagnose
- Reevaluation (inkl. Schlussfolgerungen)
- Geplante Therapiedauer
- ...
-

nicht-infektiöse Fieberursachen

Embolien /Blutung /Ischämie

- **Thrombembolien** (TBVT, LAE)
- Ischämie (Stroke, Darm, Myokardinfarkt)
- Hypovolämie
- Resorptionsfieber (nach **Blutung** ins Gewebe)



Inflammation

- Vaskulitisch-rheumatisch (SLE, RA, Vaskulitis, Sarkoidose)
- Chronisch entzündliche Darmerkrankung
- Malignome (Lymphome, solide Tumore)

Postoperativ (bis 50% Pat 24 h post-OP bis 38,5°C)



nicht-infektiöse Fieberursachen

Medikamentenfieber

- Antiinfektiva (z.B. **Antimykotika, Linezolid,** selten Penicilline, selten **Vancomycin**)
- Zytostatika, Antikonvulsiva
- Andere (z.B.NSAID, Allopurinol, Cimetidin, Jodid, Digoxin)

Allergische Reaktion

- **Blutprodukte**
- Allergische Reaktion



Sonstiges

- Endokrinologisch (Hyperthyreose, Thyreoiditis)
- Fam. Mittelmeerfieber, andere Fiebersyndrome
- Alkoholische Hepatitis

Die 10 ABS-Gebote

1. erst die Diagnose, dann die Therapie (Fieber und CRP sind keine Indikation für Antibiotika per se …)
2. Infektionsdiagnosen sind immer A+B: klinische Diagnose + Erreger-sicherung, aber: Nachweis von Mikroorganismen ist nicht immer gleich Erregersicherung
3. chirurgische Infektionstherapiekomponenten (incl. Fremdkörperent-fernung) nicht vergessen ! Inokulum-Reduktion !
4. so schmal wie möglich, so breit wie nötig (… *streamlining* anstatt *never change a winning team* … oder … wer empirisch startet, darf auch empirisch stoppen …) Reevaluation Tag 3, Reevaluation Tag 7, Reevaluation Tag …
5. so «spät» wie (für Probengewinn, Indikationsprüfung) nötig, so früh wie (bei kritisch Kranken) möglich
6. den negativen prädiktiven Wert von Diagnostik ausnutzen
7. kürzer anstatt länger (wenn möglich)
8. Kombination nur in Ausnahmefällen
9. warum parenteral, wenn es auch oral geht ?
10. *up-to-date* bleiben



Weitere Informationen

Hier auf lokale Strukturen verweisen

Infektiologische Leitlinien
Intratent

Verfügbarkeit von Pocket Cards, Postern, Listen

Ankündigung weiterer Schulungen

…

Kontakt



ABS Team:
Herr/Frau xx
Telefon
Email
…

Infektiologie:
…

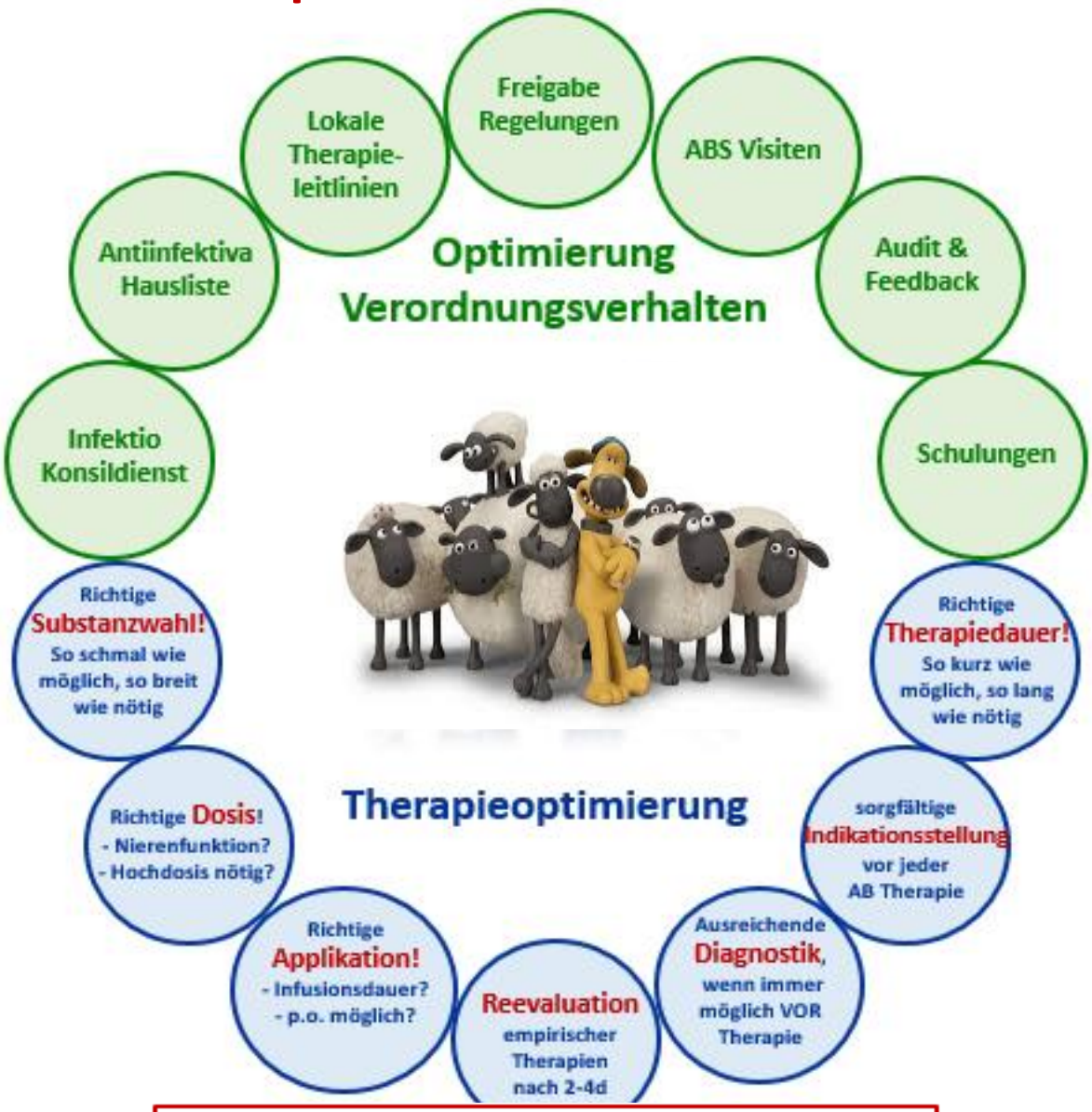
Intranet
…

Fragen?





Antibiotic Stewardship



Ziel: korrekter Einsatz von Antiinfektiva, Verbesserung Outcome der Patienten, Verhinderung weiterer Resistenzbildungen

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Back up

Häufige Fehler der AB Therapie

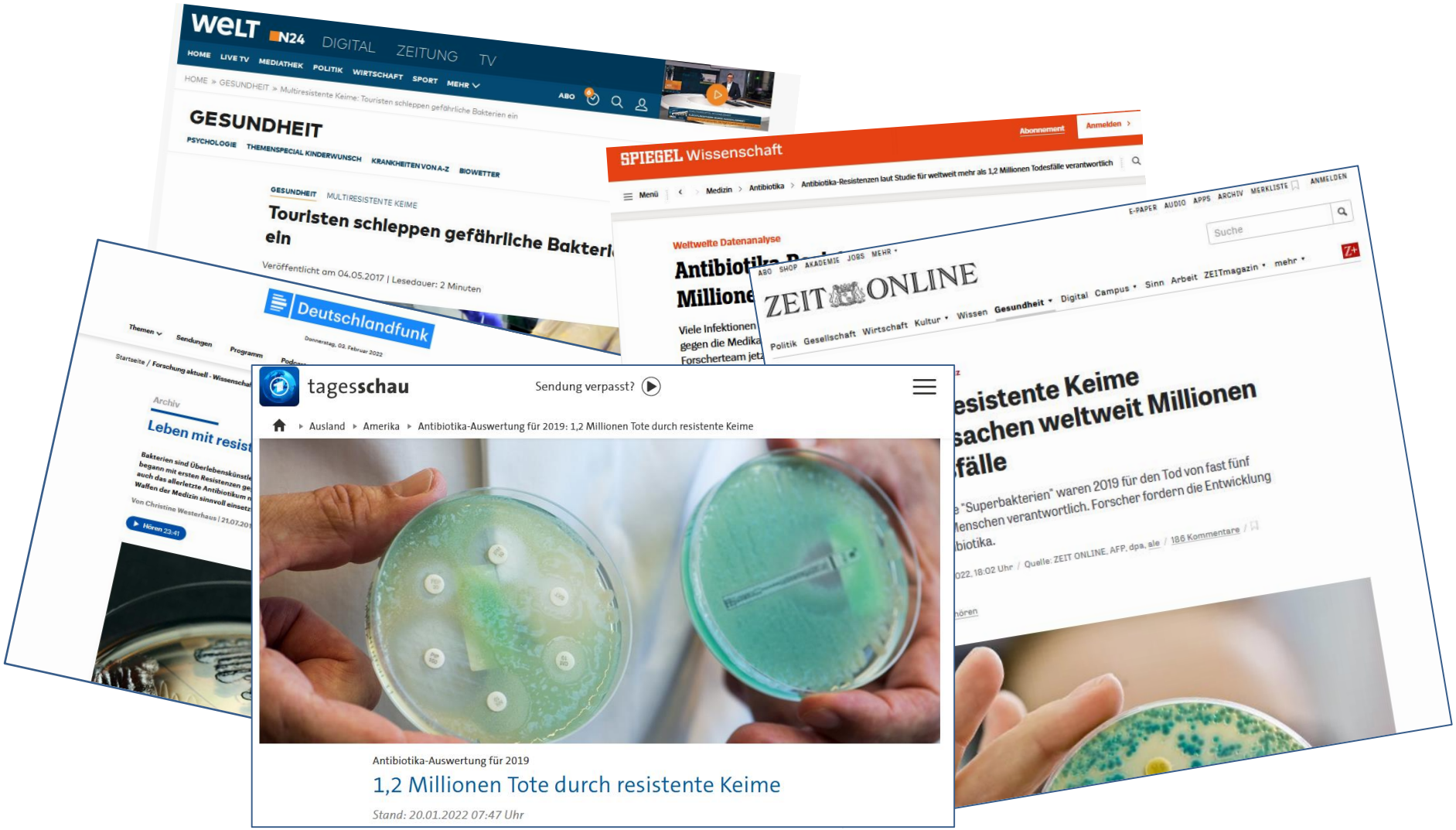
Häufige Fehler in der AB-Therapie
Therapie viraler Erkrankung (obere Atemwegsinfektion)
Doppelte Anaerobierbehandlung(Piperacillin/Tazobactam+ Metronidazol)
Fortführung einer begonnenen Therapie bei fehlender Besserung

Therapie von Kolonisationen(Candida oder Enterokokken in respiratorischen Sekreten)

"… There may be a danger, though, in underdosage. It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body. The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant. Here is a hypothetical illustration. Mr. X. has a sore throat. He buys some penicillin and gives himself, not enough to kill the streptococci but enough to educate them to resist penicillin. He then infects his wife. Mrs. X gets pneumonia and is treated with penicillin. As the streptococci are now resistant to penicillin the treatment fails. Mrs. X dies. Who is primarily responsible for Mrs. X's death? Why Mr. X whose negligent use of penicillin changed the nature of the microbe. Moral: If you use penicillin, use enough…"

Sir Alexander Flemming
1945
Acceptance Speach Nobel Prize

ABS … für uns relevant???



ID ROLL OUT

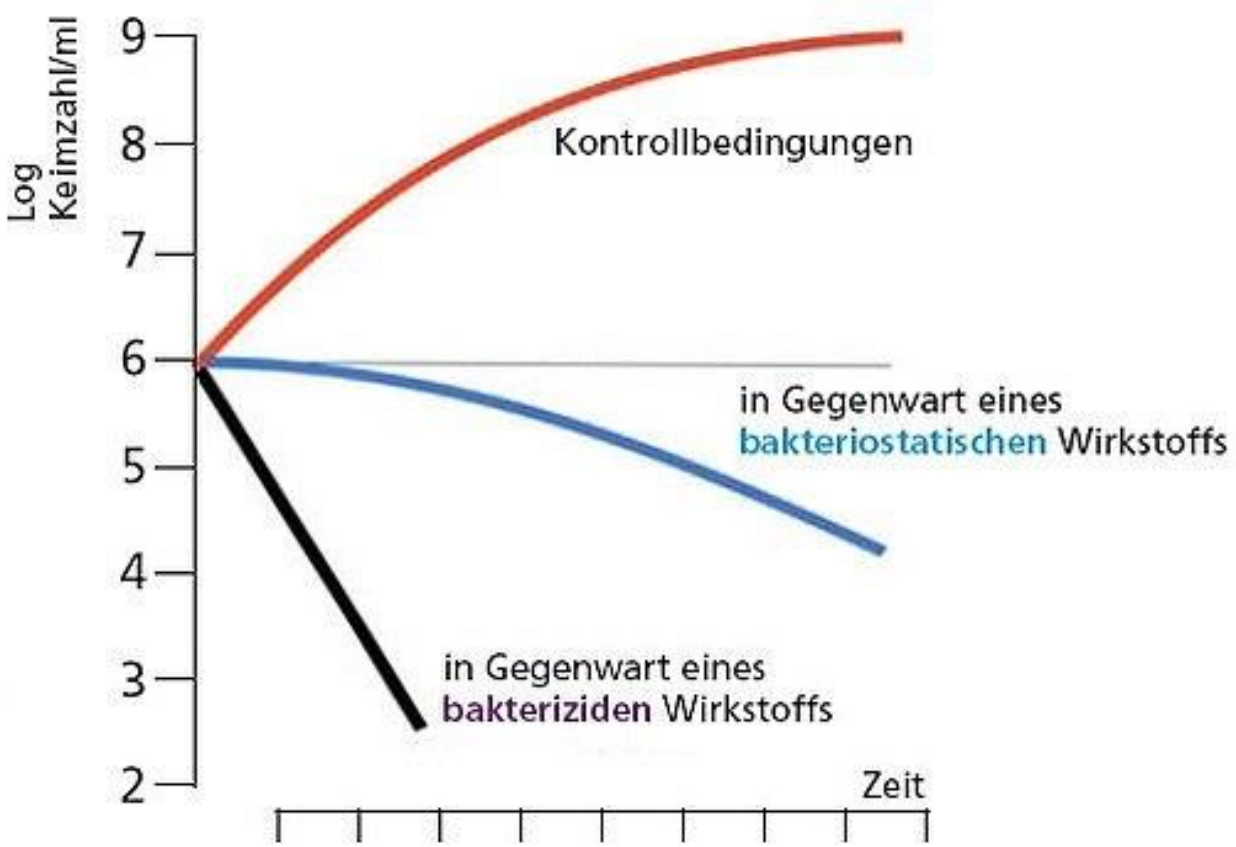
Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Anlage 22: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Antibiotika-Steckbriefe“

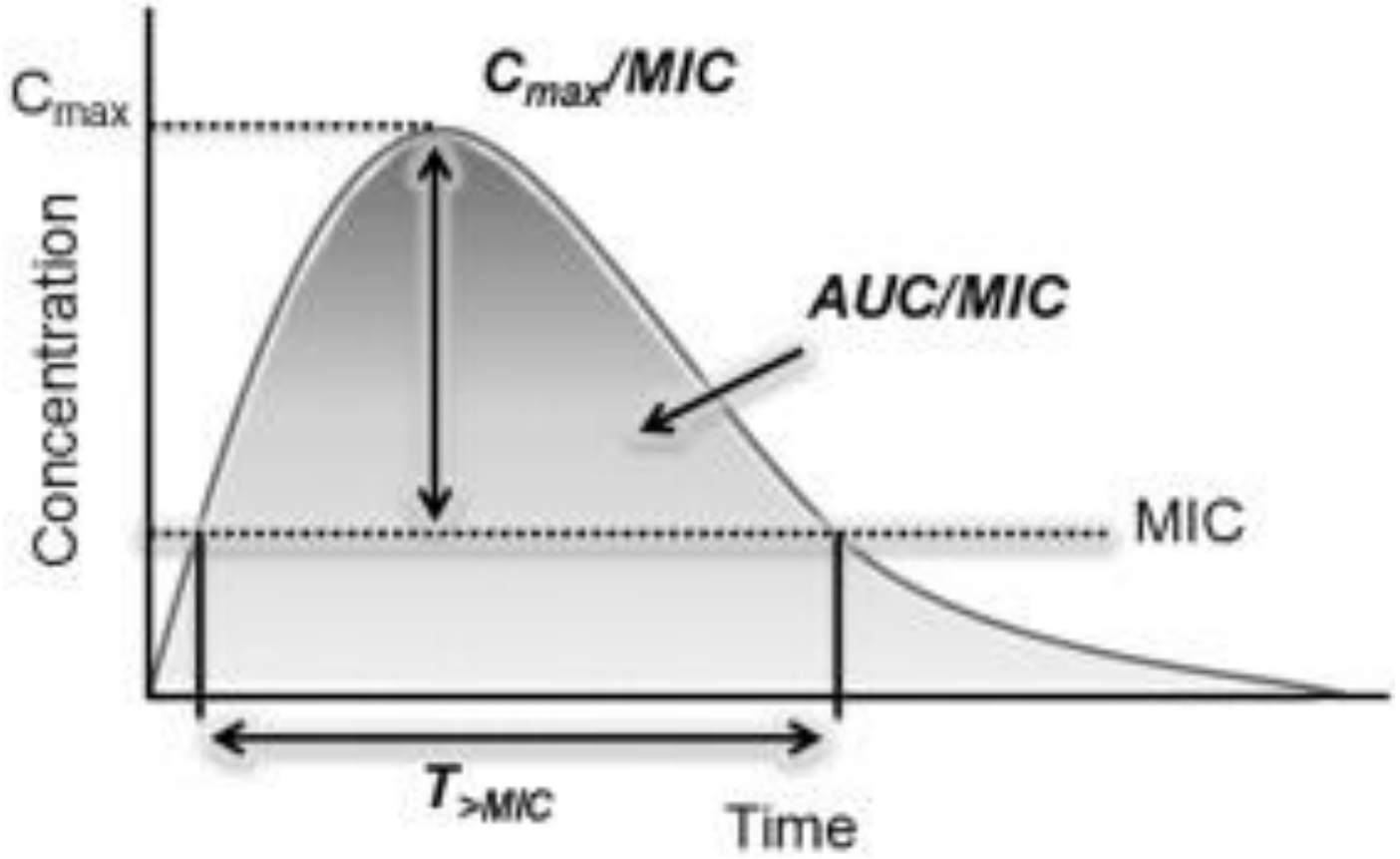
Antibiotika-Steckbriefe

Bakterizide und bakteriostatische Wirkung



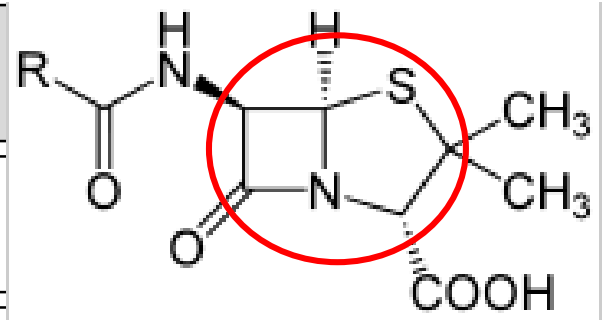
www.zmk-aktuell.de: F. Halling, Update der zahnärztlichen Pharmakologie 2015

Zusammenhang Blutspiegel und Wirkung



= Minimale Hemmkonzentration (MHK)

Betalaktam-Antibiotika



bakterizid auf proliferierende Keime, Hemmung der Zellwandsynthese
PK/PD: t > MHK

Mögliche Resistenzmechanismen:
Bildung von Betalaktamasen, Veränderung der Penicillin-Bindungsproteine, Veränderung der Zellwandpermeabilität

	Penillline	Cephalosporine	Carbapeneme
Schmalspektrum	Penicillin G und V Ampicillin/Amoxicillin Flucloxacillin Pivmecillinam		
Intermediärspektrum	Ampicillin/Sulbactam Amoxicillin/Clavulansäure	1. Generation 2. Generation	
Breitspektrum	Piperacillin Piperacillin/Tazobactam	3.-5. Generation	Carbapeneme

Schmalspektrumpenicilline

Penicillin G = Benzylpenicillin (z.B. Infectocillin® parenteral Inf.)

Penicillin V = Phenoxymethylpenicillin (z.B. Penicillin V-ratio® Tbl., Infectocillin® Saft)

Stärkste Aktivität gg. grampositive Bakterien (nicht Betalaktamase-bildende)
1. Wahl bei Streptokokken, auch sensible Pneumokokken, Meningokokken, Spirochäten, Borrelien, meist resistent: Staphylokokken

Indikation: Monoinfektionen mit Streptokokken (Erysipel, Endokarditis), Borreliose, Syphilis, Diphtherie

Dosis:
i.v. 1 – 60 Mio IE / Tag in 4 – 6 Einzeldosen, häufig 4 - 6 x 5 Mio IE, Höchstdosis bis 60 Mio IE
(1 Mio IE = 0,6 g Benzylpenicillin)
p.o. 3 – 4 x 0,5-1,5 Mio IE / Tag
Nüchterneinnahme 1 h vor Mahlzeit: 60% Resorption
Ausschließlich renale Ausscheidung, Anpassung an Nierenfunktion ab GFR 45 ml/min bei parenteraler Gabe
Halbwertszeit: 30-40 Min.

Gewebegängigkeit:
Gut: Niere, Lunge, Leber, Haut, Schleimhäute
Schlecht: Muskulatur, Knochen, Nervengewebe, Gehirn (außer Meningitis)

Nebenwirkungen: allergische Reaktionen, neurotoxische Effekte wie Krampfanfälle bei hohen Dosen

Schmalspektrumpenicilline: Aminopenicilline

Ampicillin i.v. Amoxicillin p.o.
wie Penicillin G, zusätzlich 1. Wahl bei Enterokokken und Listerien, einige gramneg. Bakterien
Indikation: Enterokokken-Infektionen, Meningitis in Kombination, Helicobacter-Eradikation, Endokarditisprophylaxe
Dosis: Ampicillin 1,5 – 6 – 15 (ggf. höher) g / Tag i.v. in 3 – 4 Dosen, Standarddosis 4 x 2 g/Tag i.v., Hochdosis 4 x 4 g/Tag i.v. bei Endokarditis oder Meningitis 4 x 4 g oder 6 x 2 g /Tag i.v. (Ampicillin oral: schlechte Bioverfügbarkeit) Amoxicillin 3 x 1 g (bis 6 g) / Tag p.o.: Resorption 70 – 90 % Halbwertszeit 50-60 Min. Ausscheidung überwiegend renal Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl < 30 ml/min Gewebegängigkeit gut, Liquorgängigkeit gering (außer bei Meningitis)
Nebenwirkungen: makulöses Exanthem (5-20%), gehäuft mit Allopurinol, Warnhinweis: infektiöse Mononukleose, CLL

Schmalspektrumpenicilline: Isoxazolylpenicilline

Flucloxacillin (z.B. Fluclox Stragen® Inj., Staphylex® Inj., Kps.)

Gleiches Spektrum wie Oxacillin, Dicloxacillin, Methicillin

1. Wahl bei penicillinasebildenden Staphylokokken

Indikation: Staphylokokkeninfektionen (MSSA)

Dosis Flucloxacillin:
i.v. 4 – 6 x 2 g/Tag (Bakteriämie, Spondylodiscitis), Hochdosis 6 x 2 oder 4 x 3 g/Tag (Endokarditis, ZNS-Inf., Meningitis)

p.o. 3 – 4 g/Tag in 3 - 4 Einzeldosen (keine Oralisierung bei schweren St. aureus-Infektionen!)
Resorption ca. 50 % bei nüchterner Einnahme
p.o. Gabe nur bei nicht-schweren St. aureus-Infektionen (z.B. oberflächliche Haut-/Weichteilinfektionen)
Halbwertszeit 45-65 Min.

Elimination überwiegend renal, auch Galle
Anpassung an Nierenfunktion ab GFR 30 ml/min bei parenteraler Gabe

Gewebegängigkeit: geringer als andere Penicilline
Hohe Plasmaeiweißbindung (> 90%)

Nebenwirkungen: Cholestatische Hepatitis, auch nach Therapieende, auch Nierentoxizität (Alternative Cefazolin)

Schmalspektrumpenicilline: Pivmecillinam

Pivmecillinam (z.B. Pivmelam® Tbl., X-Systo® Tbl.)

Prodrug: Hydrolyse zu Mecillinam (Angabe auf Antibiogramm)

Stärkste Aktivität gg. gramnegative Bakterien wie E. coli, Klebsiella spp., Proteus spp. Enterobacter spp. (z.T. auch ESBL); durch hohe Spiegel im Urin auch wirksam gg. Staph. saprophyticus

Indikation: akute unkomplizierte Zystitis
1. Wahl in S3-Leitlinie Unkompl. ambulant erworbene Harnwegsinfektionen 2017

Dosis:
p.o. 3 x 400 mg täglich für 3 Tage
Anpassung an Nieren- und Leberfunktion nicht notwendig
Bioverfügbarkeit 60 – 80%
Halbwertszeit: 60 Min., Ausscheidung v.a. über Nieren

Gewebegängigkeit: gut in Niere, Leber, Lunge

Nebenwirkungen: häufig vulvovaginale Pilzinfektionen, Durchfälle, Übelkeit

Intermediärspektrumpenicilline: Aminopenicilline + BLI

Ampicillin/Sulbactam i.v. (z.B. Unacid® Inf.)
Amoxicillin/Clavulansäure p.o. (z.B. Amoclav® Tbl., Trockensaft)

Erweiterung auf Betalaktamase-bildende Erreger wie Staphylokokken, E. coli, Haemophilus infl., Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris und einige Anaerobier

Indikation: exacerbierte COPD, ambulant erworbene Pneumonie, ambulant erworbene Aspirationspneumonie, postoperative Pneumonie, Haut-/Weichteilinfekte, ambulant erw. Sepsis, u.a.

Dosis:
Ampicillin/Sulbactam 3 x 3 g/ Tag i.v., Hochdosis 4 x 3 g/Tag i.v.
3 g enthalten: 2 g Ampicillin + 1 g Sulbactam

Amoxicillin/Clav. 2 - 3 x 875/125 mg p.o. zu Beginn einer Mahlzeit: Resorption ca. 70% (zu bevorzugen gegenüber Sultamicillin (orale Form von Ampicillin/Sulbactam, nicht empfohlen!))
Halbwertszeit ca. 1 h

Ausscheidung überwiegend renal
Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl 30 ml/min

Gewebegängigkeit gut

Nebenwirkungen: Leberenzymerhöhung, intrahepatische Cholestase (Amox./Clav.)

Breitspektrumpenicilline: Acylaminopenicilline + BLI

Piperacillin/Tazobactam i.v. (z.B. Tazobac® Inf.)

Piperacillin: Verbesserung im gramnegativen Bereich, gute Wirksamkeit gg. meiste Enterobakterien und gute Pseudomonas-Wirksamkeit, auch Enterokokken, nicht Betalaktamase-stabil
Piperacillin/Tazobactam: Erweiterung auf Betalaktamase-bildende Staphylokokken, Haemophilus influenzae, E. coli, Pseudomonas und auf Anaerobier

Piperacillin/Tazobactam: Indikation: Infektionen mit V.a. Pseudomonas, schwere Infektionen, bei denen breite Abdeckung notwendig ist (z.B. febrile Neutropenie, schwere intraabdominelle Inf., nosokomiale Inf.)

Dosis:
Piperacillin/Tazobactam 3 – 4 x 4,5 g i.v., Hochdosis 4 x 4,5 g/Tag
4,5 g enthalten: 4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam
Piperacillin mono bis 24 g i.v. / Tag
Halbwertszeit ca. 1 h

Ausscheidung hauptsächlich renal, Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl < 40 ml/min
Krea-Cl 20-40 ml/min : max. 3 x 4,5 g
Krea-Cl < 20 ml/min: max. 2 x 4,5 g

Gewebegängigkeit gut

Nebenwirkungen: Exanthem seltener als bei Aminopenicillinen, seltene zentralnervöse Störungen, Leberwerterhöhung

Penicilline

Vorteile:

Bakterizide Wirkung

Gute Verträglichkeit, hohe therapeutische Breite

Große Dosierungsspanne

Wirkungserweiterung durch Betalaktamase-Hemmer

Geringes Interaktionspotential

Nachteile:

Erschöpfung der Betalaktamase-Hemmer möglich

Sensibilisierungsgefahr

Kurze Halbwertszeit, häufige Gabe

Cephalosporine:

Gen. 1	Cefazolin i.v. Cefaclor p.o., Cefalexin p.o., Cefadroxil p.o.
Gen. 2	Cefuroxim i.v., p.o. (z.B. Zinacef® i.v.)
Gen. 3a	Ceftriaxon i.v. Cefotaxim i.v. Cefpodoxim p.o.
Gen. 3b	Ceftazidim i.v. (z.B. Fortum® i.v.)
Gen. 3b + BLI	Ceftazidim + Avibactam i.v. (Zavicefta®) ESBL-Bildner, z.T. Carbapenemasen-Bildner
Gen. 3c	Ceftolozan + Tazobactam i.v. (Zerbaxa® i.v.): auch ESBL
Gen. 4	Cefepim i.v. (z.B. Maxipime® i.v.)
Gen. 1-4	Enterokokken-Lücke, Listerien-Lücke
Gen. 5	Ceftarolin i.v. (Zinforo® i.v.): auch MRSA, z.T. Enterokokken Ceftobiprol i.v. (Zevtera® i.v.): auch MRSA, z.T. Enterokokken

Intermediärspektrumcephalosporine: Generation 1

Cefazolin i.v.

Cefaclor p.o., Cefalexin p.o., Cefadroxil p.o.

Gut bei Staphylokokken (Oxacillin-empfindliche, auch Betalaktamase-bildende), Streptokokken, teilweise auch gramnegative Erreger

Indikation:
Cefazolin: perioperative Prophylaxe
Cefazolin bei Staphylokokkeninfektionen als Alternative zu Flucloxacillin (Therapieversagen beschrieben bei hohem Inokulum, nicht adäquat bei ZNS-Infektionen)

Dosis:
Cefazolin 3 x 2 g i.v., maximal 12 g/d, Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl 55 ml/min
Halbwertszeit ca. 2 h (ggf. Wiederholung der Gabe nach 3-4 h bei perioperativen Prophylaxe)

Cefaclor 3 x 500 mg p.o. bis 4 g/Tag: Bioverfügbarkeit 75-92%, keine Anpassung an Nierenfunktion
Cefalexin 3 x 500 -1000 mg p.o., max. 4 g/Tag: Bioverfügbarkeit > 90%, Dosisreduktion ab Krea-Cl < 30 ml/min
Cefadroxil 2 x 1000 mg p.o., max.. 4 g/Tag: Bioverfügbarkeit > 90%, Dosisreduktion ab Krea-Cl < 50 ml/min

Gewebegängigkeit gut

Intermediärspektrumcephalosporine: Generation 2

Cefuroxim i.v. (z.B. Zinacef® Inf.)

Cefuroxim-axetil p.o.

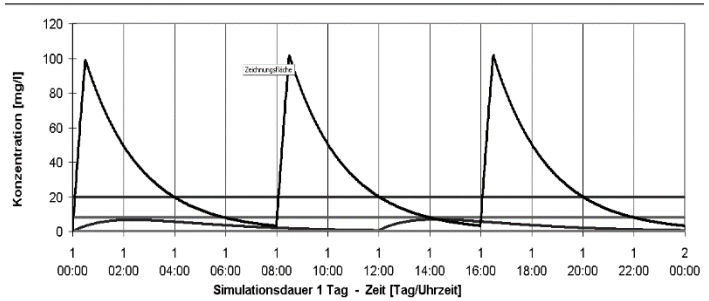
Erweiterung im gramnegativen Bereich, gut bei Haemophilus influenzae, E. coli, Klebsiellen, nicht bei schweren Staph. aureus-Infektionen

Indikation i.v.: perioperative Prophylaxe, abd. Infektionen
Zurückhaltende Verwendung wegen hohem Risiko für C. diff.

Dosis:
Cefuroxim 3 - 4 x 1,5 g i.v.
Cefuroxim-axetil p.o. nicht empfohlen wegen unzureichender Spiegel (Bioverfügbarkeit ca. 50% mit Mahlzeit)
Halbwertszeit 70 Min. (ggf. Wiederholung der i.v.-Gabe nach 3-4 h bei perioperativen Prophylaxe)

Ausscheidung hauptsächlich renal
Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl < 20-30 ml/min

Gewebegängigkeit gut



Plasmaspiegel von Cefuroxim 3 x 1,5 g i.v. und 2 x 500 mg p.o.

Breitspektrumcephalosporine: Generation 3a

Cefotaxim i.v., Ceftriaxon i.v.

Cefpodoxim-proxetil p.o.

Erweiterung im gramnegativen Bereich, gut bei Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Borrelien, Gonokokken, Meningokokken, schwächer bei Staphylokokken

Dosis:
Ceftriaxon 1 x 2 g i.v. (bei Meningitis Hochdosis 2 x 2 g i.v.)($t_{1/2}$ 7-8 h, hohe Plasmaeiweißbindung)
Ceftriaxon: Ausscheidung großer Teil mit Galle, i.d.R. keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
Ceftriaxon: zurückhaltende Verwendung wegen hohem Risiko für C. diff.

Cefotaxim 3 x 2 g i.v. (Halbwertszeit ca. 50-80 Min.), Hochdosis 4 x 2 g i.v., max. 12 g i.v. / Tag
Cefotaxim: Ausscheidung v.a. renal, Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl < 50 ml/min

Cefpodoxim 2 x 100 – 200 mg p.o.: Resorption ca. 40-50%, mit Nahrung verbessert

Gewebegängigkeit gut

Nebenwirkungen: reversible Ceftriaxon-Calcium-Ausfällung in Galle, intravasale Ceftriaxon-Calcium-Ausfällung bei Koadministration, Ceftriaxon kontraindiziert bei Früh- und Neugeborenen

Breitspektrumcephalosporine: Generation 3b

Ceftazidim i.v. (z.B. Fortum® Inf.)

Wie Cephalosporine Gen. 3a, zusätzlich Pseudomonas-wirksam, unzureichend gegen Staphylokokken und Streptokokken

Dosis:
Ceftazidim 3 x 2 g i.v.
Halbwertszeit ca. 2 h
Ausscheidung renal, Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl < 50 ml/min

€ Ceftazidim/Avibactam i.v. (Zavicefta® Inf.) - Reserveantibiotikum

Wirksam gegen Pseudomonas, E. coli, Klebs. pneumoniae, die ESBL-Enzyme, AmpC-Beta-Lactamase und Carbapenemasen wie KPS oder OXA-48 produzieren
Nicht wirksam gegen Mehrheit grampositiver Erreger und Anaerobier, Metallo-Beta-Lactamasen
Indikation: kompl. intraabdominelle Inf., kompl. HWI, nosokomiale Pneumonie inkl. VAP, Inf. mit aeroben gramnegativen Erregern mit begrenzten Behandlungsoptionen

Dosis:
Ceftazidim/Avibactam 3 x 2 g/0,5 g i.v. über 2 h
Halbwertszeit ca. 2 h
Ausscheidung renal, Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl < 50 ml/min

Breitspektrumcephalosporine: Generation 3c

€ Ceftolozan/Tazobactam i.v. (Zerbaxa® Inf.)

Verbesserte Wirkung gg. gramnegative Erreger, v.a. Pseudomonas, E. coli und Klebsiellen (auch ESBL-produzierend)
Keine Wirkung gg.: Enterokokken und Staphylokokken, teilweise Anaerobier

Indikation: kompl. intraabdominelle Inf. (in Kombination mit Metronidazol), akute Pyelonephritis, kompl. HWI, im Krankenhaus erworbene Pneumonie (einschl. beatmungsassoziierter Pneumonie)

Dosis:
Ceftolozan/Tazobactam 3 x 1 g/0,5 g i.v., bei nosokomialer Pneumonie 3 x 2 g/1 g i.v.
Infusionsdauer 1 h
Halbwertszeit ca. 3 h Ceftolozan, ca. 1 h Tazobactam
Ausscheidung renal, Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl < 50 ml/min

Nebenwirkungen: Thrombozytose, Hypokaliämie, erhöhte Transaminasen

Cephalosporine

Vorteile:

Bakterizide Wirkung

Gute Verträglichkeit, große therapeutische Breite

Stabiler gegen Batalaktamasen als Penicilline

Weniger allergische Reaktionen als bei Penicillinen

Nachteile:

z.T. geringe orale Bioverfügbarkeit

Meist kurze Halbwertszeit, häufige Gabe

Kollateralschaden: Risikofaktor für ESBL, Clostridium difficile-assoziierte Colitis, auch MRSA, VRE, Carbapenemasen-Bildner

Breitspektrumbetalaktame: Carbapeneme

Meropenem i.v. (z.B. Meronem® Inf.)

Imipenem/Cilastatin i.v. (z.B. Zienam® Inf.)(Cilastatin zum Schutz vor enzymatischem Abbau von Imipenem in Niere)

Sehr breites Wirkspektrum gg. grampositive (Imipenem stärker), gramnegative (auch ESBL-Bildner, Meropenem stärker) und anaerobe Erreger
nicht wirksam gg. MRSA, MRSE, E. faecium, Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Stenotrophomonas maltophilia
Resistenzentwicklung von Pseudomonas aer. möglich unter Therapie

Indikation Meropenem: Infektionen mit V.a. Pseudomonas, schwere Infektionen, bei denen breite Abdeckung notwendig ist (einschl. ESBL – 3-MRGN)(z,B. Sepsis, febrile Neutropenie)

Dosis: Halbwertszeit ca. 1 h
Meropenem 3 x 500 – 1000 mg/d i.v. (bis 6 g/d z.B. bei Meningitis), Hochdosis 3 x 2 g/d über 3 h
Imipenem 3-4 x 500 mg/d bis 3-4 x 1000 mg/d i.v. (bez. auf Imipenem), Hochdosis 4 x 1g/d

Anpassung an Nierenfunktion:
Imipenem: ab Krea-Cl < 80 ml/min 4 x 500 mg i.v (> 80 ml/min 3 x 1 g i.v.)
Meropenem: ab Krea-Cl < 50 ml/min

Gewebegängigkeit gut

Carbapeneme

Nebenwirkungen

Allergie: seltener als bei Penicillinen
Hämatologische Nebenwirkungen
Zentralnervöse Störungen, dosisabhängige Krampfanfälle (v.a. Imipenem)
Selten Nierenfunktionsstörungen
Interaktion: Reduktion der Valproinsäurespiegel um 60-100%!

Vorteile:
Bakterizide Wirkung
Gute Verträglichkeit
Relativ große Dosierungsspanne
Stabiler gegen Betalaktamasen als Penicilline und Cephalosporine
Sehr breites Wirkungsspektrum einschließlich ESBL – 3-MRGN

Nachteile:
Kurze Halbwertszeit, häufige Gabe
Kollateralschaden: erhöhtes Risiko für MRSA-Kolonisation, Ciprofloxacin-resistente Pseudomonas, VRE, Stenotrophomonas maltophilia

Fluorchinolone:

Ciprofloxacin p.o., i.v. (z.B. Ciprobay®)
Levofloxacin p.o. i.v. (z.B. Tavanic®)
Moxifloxacin p.o., i.v. (z.B. Avalox®)

Wirkspektrum:
Ciprofloxacin: hohe Aktivität gg. gramnegative Erreger, höchste Pseudomonas-Aktivität
Levofloxacin: verbesserte Wirksamkeit gg. grampositive und atypische Erreger
Moxifloxacin: breite Wirksamkeit gg. grampositive und gramnegative Aerobier und Anaerobier und atypische Erreger, keine ausreichende Pseudomonas-Aktivität
Alle: atypische Erreger

Nicht zur Monotherapie von Staphylokokken empfohlen, bei Notwendigkeit einer längerer oralen Therapie Kombination von Levofloxacin mit Rifampicin bevorzugen
bakterizide Wirkung
PK/PD: Cmax > MHK und AUC:MHK
Gute Gewebegänigkeit

Indikation:
Ciprofloxacin: Inf. mit gramnegativen Erregern, Kombinationspartner bei Ps. aer.-Infektionen, Pyelonephritis (ambulant)
Levofloxacin: u.a. CAP bei Penicillinallergie, 1. Wahl bei Legionellen-Pneumonie
Moxifloxacin: u.a. MDR-Tuberkulose, ambulant erworbene Pneumonie mit Penicillinallergie

Fluorchinolone:

Präparat	Dosierung	Bioverfügbarkeit	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz
Ciprofloxacin i.v. Ciprofloxacin p.o. Hochdosis	2-3 x 400 mg (1 h) 2 x 250-750 mg 3x400mg iv, 2x750mg po	70 -80 %	Krea-Cl < 60 ml/min (vorwiegend renale Elimination)
Levofloxacin i.v. Levofloxacin p.o. Hochdosis	1 x 250 – 2 x 500 mg (1 x 750 mg*) 1 x 250 – 2 x 500 mg (1 x 750 mg*) 2 x 500 mg iv (1 h), po	100 %	Krea-Cl < 50 ml/min (vorwiegend renale Elimination)
Moxifloxacin i.v. Moxifloxacin p.o.	1 x 400 mg (1 h) 1 x 400 mg	91 %	Keine Anpassung (vorwiegend Elimination über Faeces)

* Dosierung nicht in D zugelassen, aber z.B. in USA

Wechselwirkungen:
Erhöhung des Tizanidinspiegels (10-fach, Sirdalud®) und des Theophyllinspiegels durch Ciprofloxacin (CYP1A2-Hemmung)
Resorptionsverminderung mit mehrwertigen Kationen
Erhöhtes Risiko mit anderen QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln

Fluorchinolone

Nebenwirkungen
gastrointestinale NW: erhöhtes Risiko für Clostridium difficile Photosensitivität ZNS-Toxizität: erhöhte Erregbarkeit, Unruhe, Schlafstörungen, Benommenheit, Schwindel, Verwirrtheit, Halluzinationen, Psychosen – auch nach Einmalgabe periphere Neuropathie: auch nach kurzer Behandlungsdauer – sofort absetzen QT-Zeit-Verlängerung: Vorsicht bei Kombination mit anderen Arzneimitteln Arthropathien, Sehnenentzündung: Vorsicht bei Kombination mit Corticoiden (v.a. bei längerer Anwendung) Leberschädigung Erhöhtes Risiko für Aortenaneurysma
Vorteile: Bakterizide Wirkung Gute Gewebegängigkeit Gute orale Resorption Alternative bei Betalaktam-Allergie Nachteile: Erhebliche Nebenwirkungen Interaktionspotential Kollateralschaden: Risiko für chinolonresistente Erreger, für MRSA, ESBL, Clostridium difficile

Aminoglykoside:

Gentamicin i.v., außerdem Augentropfen, -salben, Knochenzement, Implantate
Tobramycin i.v. (z.B. Gernebcin® Amp.), außerdem Augentropfen, -salben
Amikacin i.v.

Wirksam gg. u.a. Enterobacteriaceae, auch Pseudomonas aer. (bei gram-negativen Erregern Tobramycin gegenüber Gentamicin bevorzugen), einige Gram-positive Erreger (bei systemischen Infektionen immer in Kombination)
zur Wirkungsverstärkung von Betalaktamen bei Enterokokken (bei high-level-Sensibilität)

Indikation: schwere Infektionen in Kombination i.d.R. mit Betalaktamen, i.d.R. Therapie über wenige Tage (3-5 Tage)

Dosis: PK/PD: Cmax > MHK, bakterizide Wirkung
keine Resorption nach oraler Gabe!
Gentamicin/Tobramycin: je nach Ind. 3-6 mg/kg/Tag i.v. (off-label bis 7 mg/kg, bei Übergewicht Dosiergewicht verwenden)
i.d.R. 1-mal tägliche Gabe (Talspiegel deutlich < 1 mg/l, postantibiotischer Effekt), auch 2-3-mal tgl. Gabe (z.B. Enterokokken-Endokarditis)
Dosisindividualisierung, Spiegelmessung bei Therapie > 3 Tage, Anpassung an Nierenfunktion!
Tobramycin auch zur Inhalation
Gewebegängigkeit variabel (gut in Niere, Prostata)

Nebenwirkungen: Nephrotoxizität (meist reversibel), erhöht in Kombination mit anderen nephrotox. Arzneimitteln
Ototoxizität (Vestibular- und Akustikschädigung)(meist irreversibel), erhöht in Kombination mit Schleifendiuretika
Neuromuskuläre Blockade (KI Myasthenia gravis)

Makrolide

Erythromycin p.o., i.v. (z.B. Erycinum® Inf., Infectomycin® Saft)
Clarithromycin p.o., i.v. (z.B. Klacid® Tbl., Inf.)
Azithromycin p.o., i.v. (z.B. Zithromax®)
Roxithromycin p.o. (z.B. Roxi-Hexal® Tbl., Rulid® Tbl.)

Gut wirksam gg. Streptokokken, Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Bordetella pertussis, Moraxella, Helicobacter (v.a. Clarithromycin); evtl. immunmodulatorischer Effekt
PK/PD: t > MHK, bakteriostatische Wirkung, gute Gewebegängigkeit

Indikation: Infektionen mit atypischen Erregern, Kombination bei CAP, Helicobacter-Eradikation mit Clarithromycin

Präparat	Dosierung	Bioverf.	$t_{1/2}$	Dosisanpassung bei Niereninsuff.
Erythromycin i.v. Erythromycin p.o.	3-4 x 0,5-1 g (1h) (Hochdosis 4 x 1 g) 3-4 x 0,5-1 g (Hochdosis 4 x 1 g)	25-50 %	2 h	Krea > 2 mg/dl, Krea-Cl < 80 ml/min max. 3 g/Tag
Clarithromycin i.v. Clarithromycin p.o.	2 x 500 mg (1h) 2 x 250-500 mg (Hochdosis 2 x 500 mg)	50 %	5-7 h	Krea-Cl < 30 ml/min
Azithromycin i.v., p.o.	1 x 500 mg i.v. (mind. 1 h), p.o.	30-50 %	70 h	Keine Anpassung
Roxithromycin p.o.	1 x 300 mg od. 2 x 150 mg	60 %	10 h	i.d.R. keine Anpassung

Nebenwirkungen: gastrointestinale NW, Anstieg Leberenzyme
QT-Zeit-Verlängerung (evtl. Erythromycin, Clarithromycin > Roxithromycin > Azithromycin)
Interaktionspotential durch Hemmung von CYP3A4 und PGP (Erythr. = Clarithro. > Roxithromycin > Azithromycin)

Lincosamide

Clindamycin p.o., i.v. (z.B. Sobelin® Kps., Granulat, Amp.)

Gut wirksam gg. Streptokokken, Staphylokokken, meiste Anaerobier
Vorwiegend bakteriostatisch (bis bakterizid abhängig von Konzentration am Ort der Infektion und Empfindlichkeit der Erreger)
Hemmung der Toxinproduktion bei Staphylokokken und Streptokokken

Indikation: Anaerobier-Infektionen, v.a. Kopf-Hals-Bereich und Lunge, in Kombination bei schweren Staphylokokken-, Streptokokkeninfektionen (z.B. nekrotisierende Fasziitis), grampositive Infektionen bei Betalaktamallergie

Dosis: PK/PD: t > MHK
0,6 - 1,8 g/d p.o. in 3-4 Gaben: Resorption ca. 90%
1,2 - 1,8 - 2,7 g (- max. 4,8g)/d i.v. in 2-4 Gaben, Hochdosis 3 x 900 mg/d i.v. (Toxic Shock Syndrom, nektrotis. Fasziitis)
Streptokokken: 4 x 300 mg p.o. oder i.v., sonst (z.B. Staphylokokken, Anaerobier) 3-4 x 600 mg p.o. oder i.v.
Halbwertszeit ca. 3 h
i.d.R. keine Anpassung an Nierenfunktion
Gewebegängigkeit gut

Nebenwirkungen:
häufig gastrointestinale NW, erhöhtes Risiko für C. difficile Colitis
vorübergehende Leberwerterhöhung, Neuromuskuläre Blockade (Vorsicht bei Myasthenia gravis)
Keine Kombination mit Makroliden (gegenseitige Behinderung)

Tetrazykline/Glycylcycline:

Doxycyclin i.v., p.o.

Tigecyclin i.v. (z.B. Tygacil® Inf.)

Gut wirksam gg. Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Borrelien, Gonokokken, auch z.T. MRSA
Tigecyclin wirksam gg. MRSA, VRE, 4-MRGN, ggf. Stenotrophomonas maltopilia (bei Resistenz gg. Cotrimoxazol)
bakteriostatisch

Indikation: Doxycyclin: Borreliose, Syphilis, Chlamydien-Infektionen, Adnexitis, Bissverletzungen
Tigecyclin Reserveantibiotikum bei resistenten Erregern (ggf. höhere Dosierung off label), nicht bei Blutstrominfektionen

Dosis: PK/PD: AUC/MHK
Doxycyclin 1 x 100-200 mg/d i.v. oder p.o.: Resorption > 90% (Halbwertszeit ca. 16 h)
Tigecyclin initial 100 mg, dann 2 x 50 mg i.v. (keine Resorption)(Halbwertszeit ca. 42 h)
Keine Anpassung an Nierenfunktion
Gewebegängigkeit gut

Nebenwirkungen:
gastrointestinale NW
Doxycyclin: Photosensibilisierung, irreversible Zahnverfärbung, reversible Knochenwachstumsverzögerung (Schwangerschaft, Kinder < 8 Jahre), Resorptionsverminderung mit mehrwertigen Kationen
Tigecyclin: Anstieg Transaminasen, akute Pankreatitis, Koagulopathie

Folsäureantagonisten:

Cotrimoxazol (Trimethoprim + Sulfamethoxazol) p.o., i.v.
Gut wirksam gg. Stenotrophomonas maltophilia, Nocardia spp., Staph. aureus (auch z.T. MRSA), z.T. Enterobacteriaceae, in hoher Dosierung gg. Pneumocystis jiroveci Teilweise bakterizid
Indikation: u.a. Prophylaxe von Pneumocystis jiroveci bei Neutropenie und Therapie
Dosis: PK/PD: t > MHK Standarddosis 2 x 960 mg/Tag p.o. oder i.v.: Resorption 80-100% Hochdosis 2 x 1920 mg/Tag p.o. oder i.v. (Stenotrophomonas malt., Nocardia spp.) Pneumocystis-Pneumonie 75-100 mg (Sulfamethoxazol) + 15-20 mg (Trimethoprim) /kg/Tag i.v. in 3-4 Gaben Pneumocystis-Pneumonie-Prophylaxe 3 x 960 mg/Woche p.o. Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl < 30 ml/min, ab 15 ml/min kontraindiziert Gewebegängigkeit gut
Nebenwirkungen: häufig Magenbeschwerden Verschlechterung der Nierenfunktion Hyperkaliämie bei längerer Anwendung Knochenmarksdepression schwere NW an der Haut

Nitroimidazole

Metronidazol i.v., p.o.

Gut wirksam gg. meiste Anaerobier, gg. Protozoen, gg. Campylobacter fetus, Helicobacter pylori, Gardenerella vaginalis, Clostridien
Stark bakterizid, konzentrationsabhängig

Indikation: Infektionen mit Anaerobiern (abdominelle, z.T. gynäkologische, Leber-Inf.), Clostridium difficile, Bissverletzungen in Kombination, Hirnabszess, perioperative Prophylaxe bei Abdominalchirurgie, z.T. Gynäkologie

Dosis:
3 x 500 mg/d i.v. (oder 1 x 1500 mg über 1 h)
3 x 400 mg/d (max. 2 g/d) p.o.: Resorption 100%
Höhere Dosen evtl. nötig bei Organabszessen
Halbwertszeit ca. 8 h, keine Anpassung an Nierenfunktion
Gewebegängigkeit sehr gut

Nebenwirkungen:
gastrointestinale NW
Metallgeschmack, rotbraune Urinverfärbung (harmlos)
bei längerer Therapie periphere Neuropathie und ZNS-Störungen
Alkoholintoleranz

Fosfonsäure-Epoxid:

Fosfomycin i.v. (z.B. Infectofos® Inf.)
Fosfomycin-Trometamol p.o. (z.B. Monuril® Granulat)

Gut wirksam gg. Staphylokokken (auch MRSA), Gonokokken, Haemophilus infl., E.coli (auch ESBL), Proteus mirabilis, Salmonellen, Shigellen, z.T. Pseudomonas aeruginosa
Bakterizid, schnelle Resistenzentwicklung (keine Monotherapie außer HWI!)

Indikation:
Oral unkomplizierter HWI bei Frauen (Einmalgabe)
Parenteral Reserveantibiotikum in Kombination, z.B. bei Osteomyelitis, Protheseninfektion, ZNS-Inf., ESBL-, 4MRGN-Infektionen (keine Oralisierung)

Dosis: PK/PD: t > MHK
Oral 1 x 3000 mg Fosfomycin einmalig, Einnahme 2 h nach Mahlzeit z. Nacht (Resorption ca. 40%)
ab Krea-Cl < 20 ml/min kontraindiziert
Parenteral 6 – 15 – 20 g/Tag i.v. in 2-4 Einzeldosen, Hochdosis 3 x 8 g i.v. (z.B. bei ZNS-Inf.)
Renale Elimination: Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl < 45 ml/min
Gewebegängigkeit sehr gut, gut in Knochen und Liquor

Nebenwirkungen:
gastrointestinale NW
vorübergehende Erhöhung von alk. Phosphatase, Transaminasen
hohe Natriumbelastung bei i.v.-Gabe – NW: Hypernatriämie und Hypokaliämie

Nitrofurane:

Nitrofurantoin p.o. (z.B. Furadantin retard® Kps.)

Wirksam gg. E. coli, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Enterokokken, Staphylokokken
Meist bakteriostatisch

Indikation:
unkomplizierter HWI bei Frauen, bei jüngeren Männern ohne Prostatitis
rezidivierende HWI

Dosis:
akute Zystitis 2 x 100 mg retard (vollständige Resorption)
Rezidivprophylaxe 1 x 50-100 mg retard abends
Kontraind.: Niereninsuffizienz GFR < 45 ml/min (keine ausreichende Urinspiegel, erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen)
Gewebegängigkeit schlecht, ausreichende Spiegel nur im Urin (renale Ausscheidung)

Nebenwirkungen: gastrointestinale NW
Leberschäden
Polyneuropathie (v.a. bei Langzeittherapie)
allergisches Lungenödem, interstitielle Pneumonie, Lungenfibrose (i.d.R. nach Langzeittherapie) – beim Auftreten von Lungenreaktionen Therapie sofort abbrechen, ggf. Corticoide
Blutbildveränderungen
mutagenes Potenzial nicht auszuschließen
Regelmäßige Überwachung Nieren-, Leberfunktion, Blutbild

Glykopeptide

Vancomycin i.v. (p.o. nur bei Clostridioides difficile)

Teicoplanin i.v. (z.B. Targocid® Inf.)

Wirksam gg. grampositive Erreger, Staphylokokken (inkl. MRSA und Oxacillin-resistente KNS), Streptokokken, Enterokokken, mäßig bakterizide Wirkung (Resistenzen möglich: VISA, VRE)
Clostridioides difficile

Indikation Vancomycin parenteral: Infektionen mit grampositiven Erregern bei Resistenz gg. Betalaktame (bzw. V.a.) oder Betalaktam-Allergie (bei MSSA Betalaktame bevorzugen)
Vancomycin oral: bei Clostridioides difficile

Dosis: PK/PD: AUC > MHK (Soll > 400 mg*h/l)
Vancomycin: keine Resorption nach oraler Gabe!
Initial üblich Vancomycin 2 x 1 g i.v. (Halbwertszeit 4-6 h bei normaler Nierenfunktion), bei schwerer Infektion Ladedosis
Dosisindividualisierung, Spiegelmessung (Talspiegel Ziel 10-15-20 mg/l), Anpassung an Nierenfunktion!
Oral Vancomycin 4 x 125 (-500) mg (Trinken der Infusionslösung oder Kapseln)
Gewebegängigkeit gering bis mäßig

Nebenwirkungen Vancomycin:
Nephrotoxizität (erhöht in Kombination mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln), Ototoxizität, Blutbild-Veränderungen
Red-Man-Syndrom bei zu schneller Infusion (mind. 60 Min. bzw. 10 mg/min)

Lipopetid-Antibiotikum

Daptomycin i.v. (z.B. Cubicin® Inf.)
Stark bakterizid: wirksam gg. grampositive Erreger inkl. MRSA, Oxacillin-resistente KNS Enterokokken-Wirksamkeit (auch VRE) schwächer als gegen MRSA
Indikation: Infektionen durch MRSA, VRE, einschließlich Endokarditis, Gelenk-, Knocheninfektionen Reserveantibiotikum bei resistenten Erregern Nicht wirksam bei Pneumonien (Inaktivierung durch Surfactant)
Dosis: PK/PD: Cmax > MHK 1 x 4 – 6 mg/kg i.v. (off-label bis 8-10-12 mg/kg) Keine Oralisierung (keine Resorption) Vorsicht bei Krea-Cl < 80 ml/min Anpassung an Nierenfunktion ab Krea-Cl < 30 ml/min (bei 4-6 mg/kg/Tag)
Nebenwirkungen: gastrointestinale NW häufig Anstieg Muskelenzyme und Myopathie: Überwachung Kreatinphosphokinase-Werte, Vorsicht bei Kombination mit Statinen (evtl. pausieren) ZNS-NW, periphere Neuropathie Erhöhung Leberwerte eosinophile Pneumonie

Oxazolidinone

Linezolid p.o., i.v. (z.B. Zyvoxid® Inf., Tbl.)

Wirksam gg. grampositive Erreger, auch MRSA, MRSE, VRE, auch Mycobacterium tuberculosis
Reserveantibiotikum bei resistenten Erregern
Bakteriostatisch, bakterizid gg. Streptokokken

Indikation: Infektionen mit MRSA, MRSE, VRE, Reserve bei multiresistenter Tuberkulose

Dosis: PK/PD: AUC/MHK
2 x 600 mg i.v. oder p.o.: Resorption 100% (Halbwertszeit 5-7h)
Therapiedauer 10-14 Tage, max. 28 Tage
Interindividuelle Spiegel sehr variabel, ggf. Spiegelmessung
Anpassung an Nierenfunktion nicht erforderlich, Vorsicht bei Krea-Cl < 30 ml/min
Gewebegängigkeit gut

Nebenwirkungen und Interaktionen:
gastrointestinale NW, Erhöhung Leberwerte
reversible Myelosuppression (Blutbildkontrolle)
periphere und optische Neuropathie, ZNS-NW (inkl. Krampfanfälle)
Blutdrucksteigerung, Hyperthermie
Verfärbung der Zunge
Laktazidose
Reduzierte Spiegel durch Komedikation mit Rifampicin
Serotonin-Syndrom durch Interaktion mit serotoninergen Arzneimitteln

Ansamycine

Rifampicin p.o., i.v. (z.B. Eremfat® Inf., Tbl.)
Bakterizid wirksam gg. Tuberkulose-Erreger, grampositive Bakterien Rasche Resistenzentwicklung (Einstufenresistenz) – immer in Kombination
Indikation: Tuberkulose in Kombination, Fremdkörperinfektionen mit Staphylokokken und grampositiven Anaerobier in Kombination (Biofilmwirksamkeit)
Dosis: PK/PD: AUC/MHK Tuberkulose 1 x 10 mg/kg/Tag p.o. oder i.v. (450 – 600 mg) Staphylokokkeninfektion 2 x 450 mg/Tag p.o. oder i.v. (2 x 300 mg bei KG < 60 kg, hohem Alter), Hochdosis 2 x 600 mg Resorption 93%, nach 3 Wochen 68% (Einnahme möglichst nüchtern) Bei leichter Leberinsuffizienz initial niedriger dosieren Bei starker Leberinsuffizienz kontraindiziert, keine Anpassung an Nierenfunktion Gewebegängigkeit gut
Nebenwirkungen: gastrointestinale NW Transaminasenanstieg bis schwere Hepatotoxizität (regelmäßige Leberenzyme, Bilirubin) Blutbildstörungen ZNS-NW, interstitielle Nephritis Orangefärbung von Speichel, Sputum, Tränenflüssigkeit, Schweiß, Stuhl, Harn Risiko eines Flu-Syndroms bei Wiederaufnahme einer Therapie (einschleichende Dosierung) hohes Interaktionsrisiko (u.a. DOAK, Opiate, Psychopharmaka)

Polymyxin-Antibiotikum:

Colistin i.v., Inhalation (Colistimethat-Natrium)
Bakterizid wirksam gg. gramnegative Erreger, inkl. multiresistente Ps. aer., A. baumanii, 4MRGN-Enterobacteriaceae (inkl. Metallo-Betalaktamasen-Bildner) Resistenzentwicklung v.a. unter Monotherapie, Kombinationstherapie empfohlen
Indikation: schwere Infektionen durch best. gramnegative Erreger, sofern nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen Zur Inhalation bei Ps. aer.-Infekten bei zystischer Fibrose Reserveantibiotikum bei resistenten Erregern
Dosis: PK/PD: AUC/MHK Evtl. Aufsättigungsdosis 9(-12) Mio. I.E. i.v., dann 9 Mio I.E./d i.v. in 2-3 Dosen 1 Mio I.E. = 34 mg Colistin-Base = 80 mg Colistimethat-Natrium Dosisanpassung ab Krea-Cl < 50 ml/min
Nebenwirkungen: ausgeprägte Nephrotoxizität und Neurotoxizität (Parästhesien im Gesicht und Mund, Kopfschmerzen, Muskelschwäche) neuromuskuläre Blockade Inhalation: Bronchospasmus, Dyspnoe

ID ROLL OUT

Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Logo eigene Klinik

Das neue „I“



BMW i8

EUCAST – MHK-Verteilung – Mikrobiologie:

HEUTE:

***Pseudomonas* spp.**

Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

An MIC breakpoint of S ≤ 0.001 mg/L is an arbitrary, "off scale" breakpoint (corresp mechanisms to the agent) as "Susceptible, increased exposure" (I). For these orga

MIC determination (broth microdilution according to ISO standard 20776-1 except f where agar dilution is used)
Medium: Mueller-Hinton broth (for cefiderocol, see http://www.eucast.org/guidance_doc
Inoculum: $5x10^5$ CFU/mL
Incubation: Sealed panels, air, 35±1°C, 18±2h
Reading: Unless otherwise stated, read MICs at the lowest concentration of the agent th inhibits visible growth.
Quality control: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. For agents not covered by this control of the inhibitor component of beta-lactam inhibitor combinations, see EUCAST Q

***Pseudomonas aeruginosa* is the most frequent species of this genus. Other less f**

Penicillins	MIC breakpoints (mg/L)			
	S ≤	R >	ATU	
Benzylpenicillin	-	-		
Ampicillin	-	-		
Ampicillin-sulbactam	-	-		
Amoxicillin	-	-		
Amoxicillin-clavulanic acid	-	-		
Piperacillin	0.001	16		
Piperacillin-tazobactam	0.001[1]	16[1]		
Ticarcillin	0.001	16		
Ticarcillin-clavulanic acid	0.001[2]	16[2]		
Temocillin	-	-		
Phenoxymethylpenicillin	-	-		
Oxacillin	-	-		
Cloxacillin	-	-		
Dicloxacillin	-	-		
Flucloxacillin	-	-		
Mecillinam oral (pivmecillinam) (uncomplicated UTI only)	-	-		

Beispiel: Pip-Taz

Neue EUCAST breakpoint - Definition

=> *„das neue I“*

=> MHK ≤ 0,001 mg/l „S“ **<= ???**
=> MHK ≤ 16 mg/l „I“
=> MHK > 16 mg/l „R“

Bisher (2002-2018) war (durch die EUCAST) S – I – R definiert als:

S = sensibel

I = intermediär sensibel

R = resistent

EUCAST definitions of clinical breakpoints and epidemiological cut-off values

Clinical resistance and clinical breakpoints

Clinically Susceptible (S)

- a micro-organism is defined as susceptible by a level of antimicrobial activity associated with a high likelihood of therapeutic success
- a micro-organism is categorized as susceptible (S) by applying the appropriate breakpoint in a defined phenotypic test system
- this breakpoint may be altered with legitimate changes in circumstances

Clinically Intermediate (I)

- a micro-organism is defined as intermediate by a level of antimicrobial agent activity associated with uncertain therapeutic effect. It implies that an infection due to the isolate may be appropriately treated in body sites where the drugs are physically concentrated or when a high dosage of drug can be used; it also indicates a buffer zone that should prevent small, uncontrolled, technical factors from causing major discrepancies in interpretations.
- a micro-organism is categorized as intermediate (I) by applying the appropriate breakpoints in a defined phenotypic test system
- these breakpoints may be altered with legitimate changes in circumstances

Clinically Resistant (R)

- a micro-organism is defined as resistant by a level of antimicrobial activity associated with a high likelihood of therapeutic failure.
- a micro-organism is categorized as resistant (R) by applying the appropriate breakpoint in a defined phenotypic test system
- this breakpoint may be altered with legitimate changes in circumstances

Clinical breakpoints are presented as S≤x mg/L; I>x, ≤y mg/L; R>y mg/L

Bisher (2002-2018) war (durch die EUCAST) S – I – R definiert als:
S = sensibel
I = intermediär sensibel
R = resistent

NEU (ab 2019):
S = sensibel
I = sensibel bei erhöhter Exposition
R = resistent

- Es gab eine Diskussion zur Beibehaltung vs. Änderung der Abkürzungen
- Mehrheit für Beibehaltung von „I“
- Hersteller von Laborsoftware und Geräten sind aufgefordert zu prüfen,

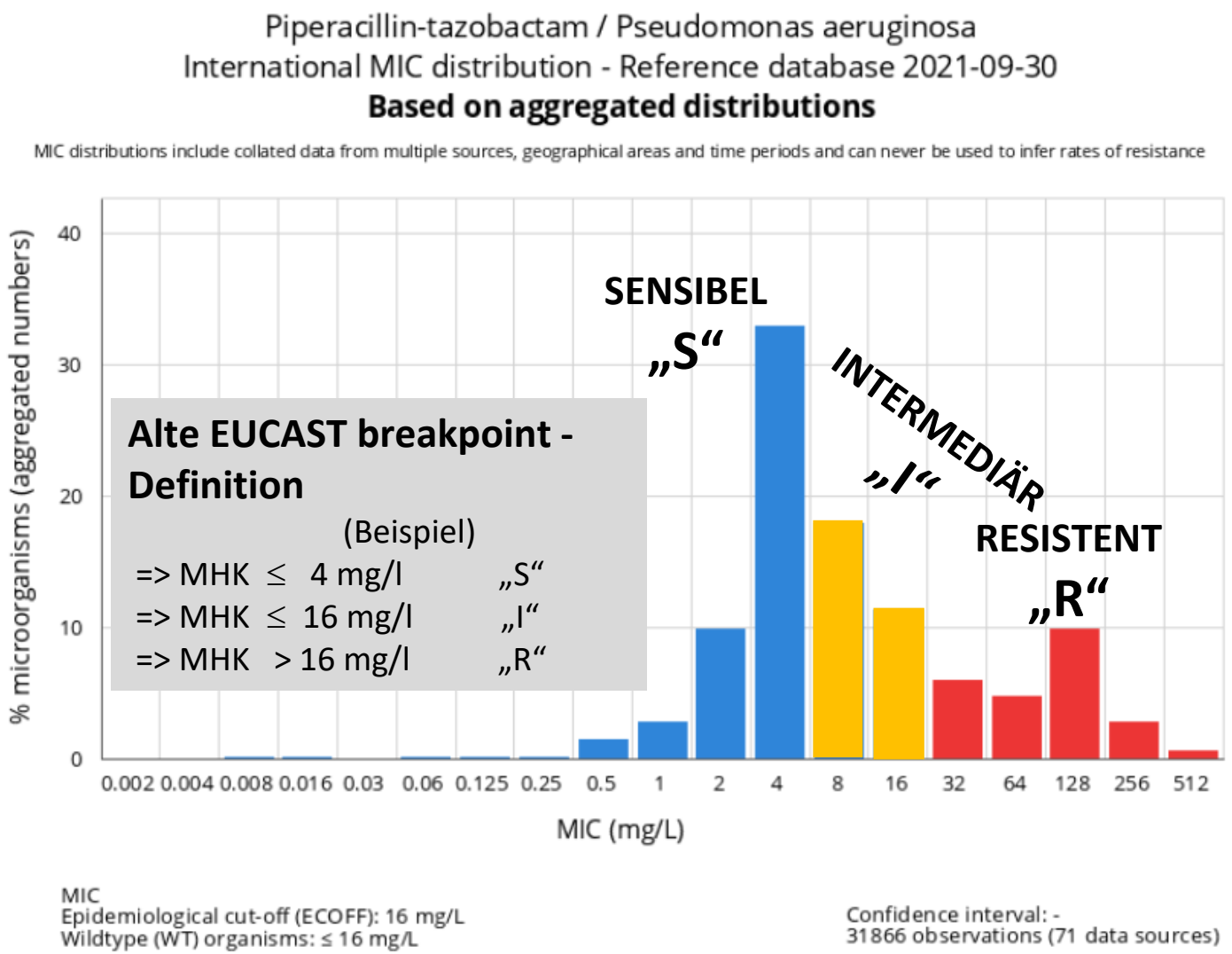
ob man sich individuell auf neue Abkürzung einigen kann / Settings ändern kann

u.U. wird aber noch nachgeändert…

EUCAST – MHK-Verteilung – Mikrobiologie:

Beispiel: Pip-Taz

ALT bis 2018



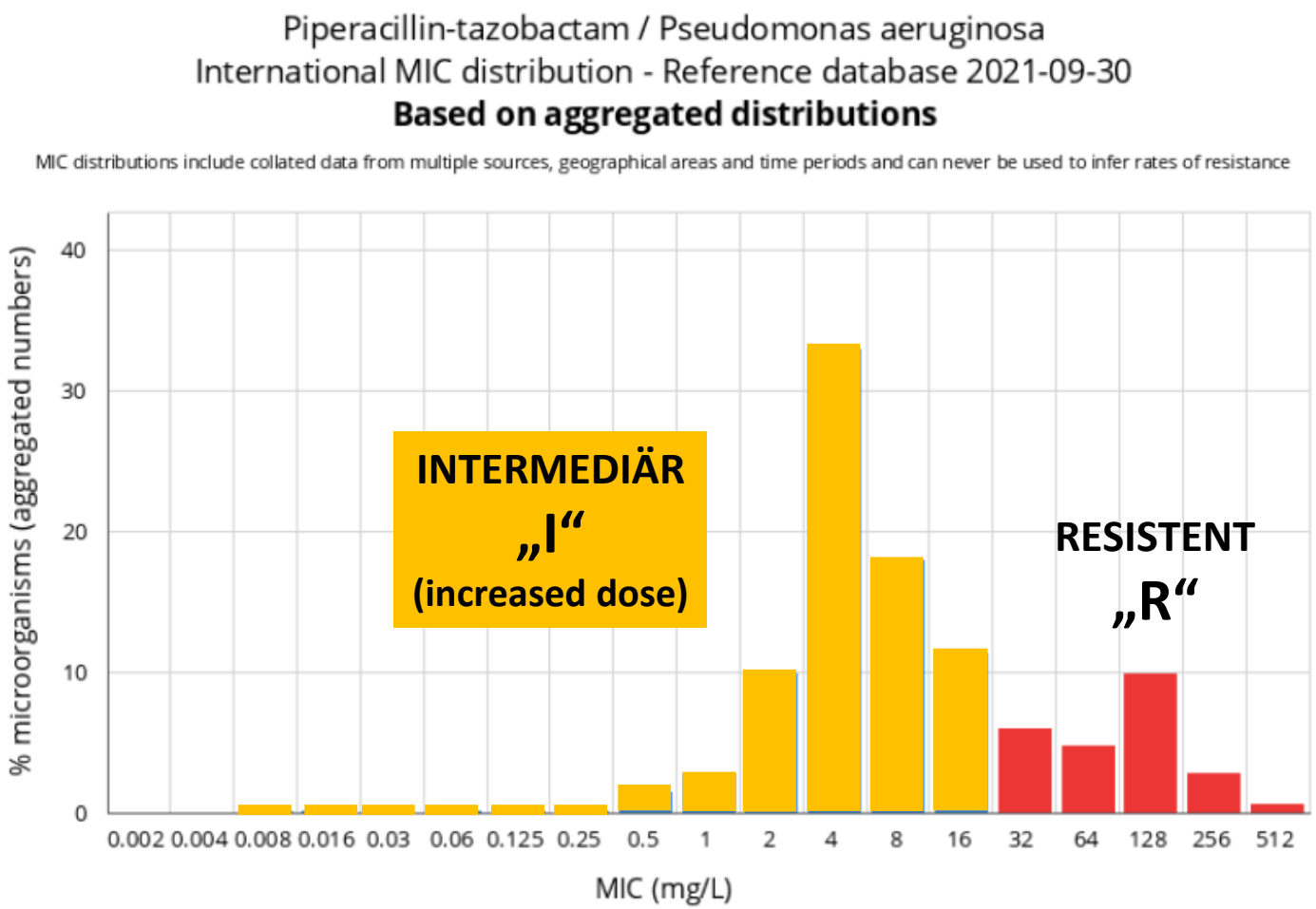
EUCAST – MHK-Verteilung – Mikrobiologie:

Beispiel: Pip-Taz

NEU 2019

SENSIBEL

„S“



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 16 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 16 mg/L

Confidence interval: -
31866 observations (71 data sources)

EUCAST – MHK-Verteilung – Mikrobiologie:

HEUTE:

***Pseudomonas* spp.**

Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

An MIC breakpoint of S ≤ 0.001 mg/L is an arbitrary, "off scale" breakpoint (corresp
mechanisms to the agent) as "Susceptible, increased exposure" (I). For these orga

MIC determination (broth microdilution according to ISO standard 20776-1 except f
where agar dilution is used)
Medium: Mueller-Hinton broth (for cefiderocol, see http://www.eucast.org/guidance_doc
Inoculum: $5x10^5$ CFU/mL
Incubation: Sealed panels, air, 35±1°C, 18±2h
Reading: Unless otherwise stated, read MICs at the lowest concentration of the agent th
inhibits visible growth.
Quality control: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. For agents not covered by this
control of the inhibitor component of beta-lactam inhibitor combinations, see EUCAST Q

***Pseudomonas aeruginosa* is the most frequent species of this genus. Other less f**

Penicillins	MIC breakpoints (mg/L)			co
	S ≤	R >	ATU	
Benzylpenicillin	-	-		
Ampicillin	-	-		
Ampicillin-sulbactam	-	-		
Amoxicillin	-	-		
Amoxicillin-clavulanic acid	-	-		
Piperacillin	0.001	16		
Piperacillin-tazobactam	0.001[1]	16[1]		
Ticarcillin	0.001	16		
Ticarcillin-clavulanic acid	0.001[2]	16[2]		
Temocillin	-	-		
Phenoxymethylpenicillin	-	-		
Oxacillin	-	-		
Cloxacillin	-	-		
Dicloxacillin	-	-		
Flucloxacillin	-	-		
Mecillinam oral (pivmecillinam) (uncomplicated UTI only)	-	-		

Beispiel: Pip-Taz

Neue EUCAST breakpoint - Definition

=> *„das neue I“*

=> MHK ≤ 0,001 mg/l „S“

=> MHK ≤ 16 mg/l „I“ => erhöht dosieren

=> MHK > 16 mg/l „R“

EUCAST – MHK-Verteilung – Mikrobiologie:

HEUTE:

***Pseudomonas* spp.**

Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

Carbapenems	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Doripenem	0.001	2	
Ertapenem	-	-	
Imipenem	0.001	4	
Imipenem-relebactam, *P. aeruginosa*	2[1]	2[1]	
Meropenem (indications other than meningitis)	2	8	
Meropenem (meningitis)	2	2	
Meropenem-vaborbactam, *P. aeruginosa*	8[2]	8[2]	

Beispiel: Meropenem

Neue EUCAST breakpoint - Definition

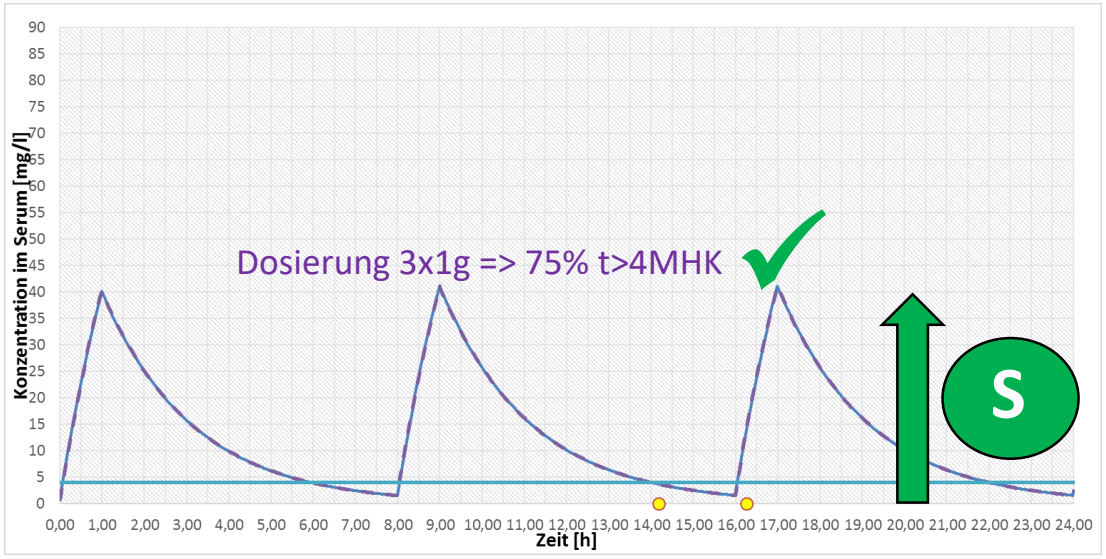
Meropenem:

=> MHK ≤ 2 mg/l „S“ **=> 3 x 1g i.v.**

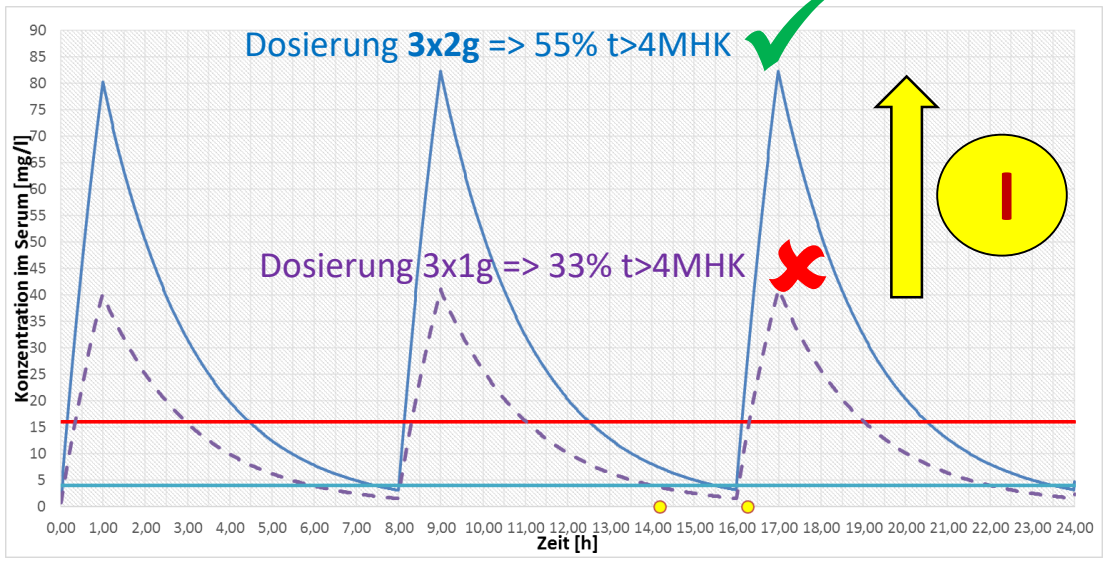
=> MHK ≤ 8 mg/l „I“ **=> 3 x 2g i.v.**

=> MHK > 8 mg/l „R“

Bsp.: MHK 1 mg/l => Ziel$_{(50\%t>4MHK)}$ 4 mg/l



Bsp.: MHK 1 mg/l => Ziel$_{(50\%t>4MHK)}$ 4 mg/l



ID ROLL OUT

Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

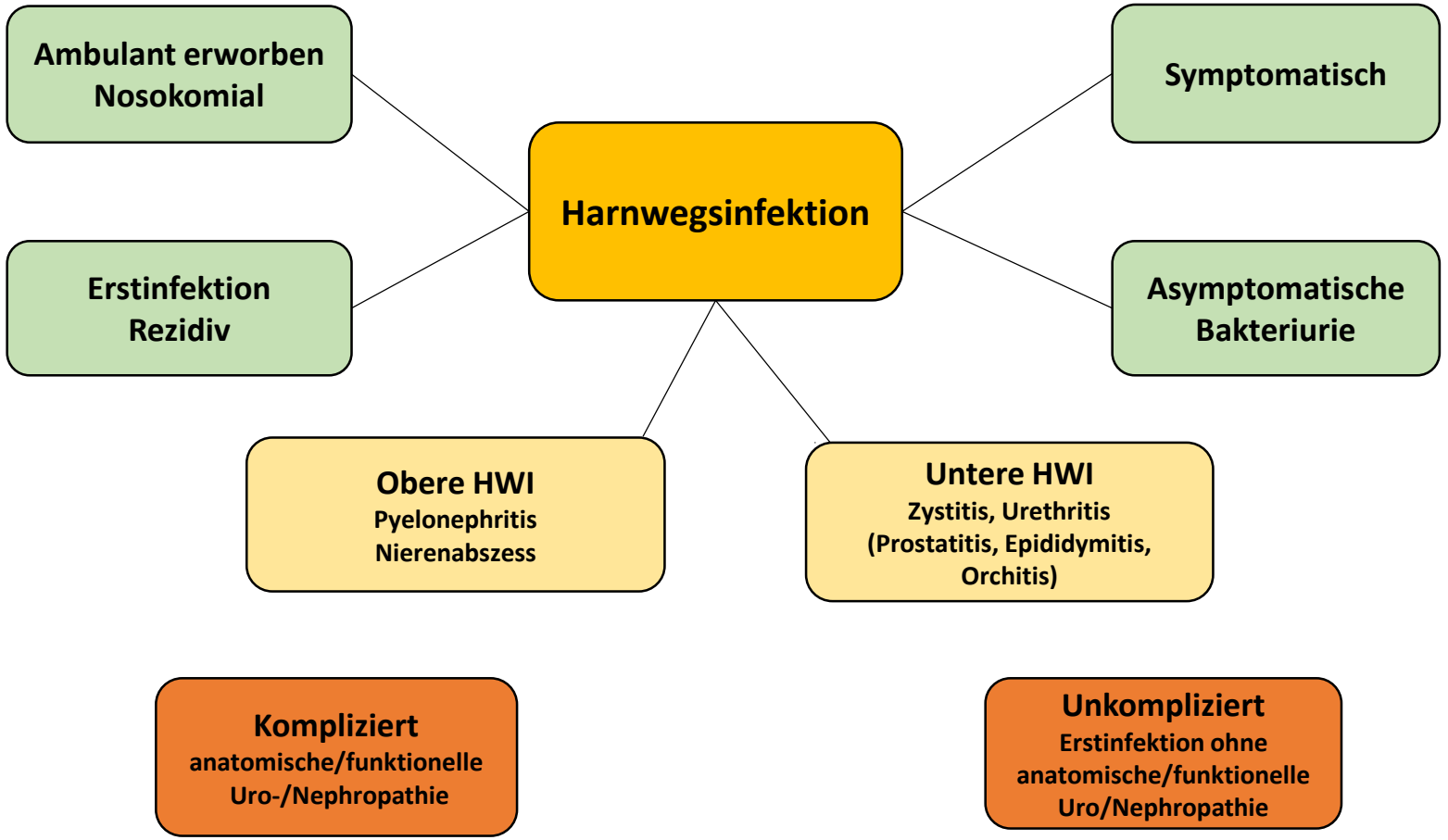
Logo eigene Klinik

Anlage 24: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Harnwegsinfektionen“

Harnwegsinfektionen
und
Asymptomatische Bakteriurie

Harnwegsinfektionen (HWI)

Einteilung



Definition:

Unkomplizierte HWI:

- **Erstmalige Infektion, ohne anatomische oder funktionelle Nephro-/Uropathie**

Komplizierte HWI:

- **Anatomische Veränderungen (Ureterstenosen, Blasendivertikel, Phimose, Steine, Tumoren, BPH, Schwangerschaft, Folgen nach OP oder Bestrahlung, Restharn)**
- **Funktionelle Veränderungen (NI, Störungen des Harntransportes oder der Blasenentleerung)**
- **Immunsupprimierter Status (Diabetes mellitus, Leberinsuffizienz, HIV, med. Immunsuppression)**
- **Fremdkörper (Katheter, Nephrostoma, DJ-splints, Stents)**

Erregerspektrum:

Ambulant erworbene und unkomplizierte HWI:

- E. coli (75%), P. mirabilis, K. pneumoniae, Enterobacter spp. und Citrobacter spp. (zusammen 10%)

Nosokomiale und komplizierte HWI:

- E. coli (50%), andere Enterobakterien und P. aeruginosa, Cave vermehrt Resistenzen
  - Candida spp. häufig in nosokomialen Urin-Isolaten, fast immer Kolonisation (= asymptomatische Candidurie), selten echte Infektion. Sekundäre Candidurie bei Candidämie möglich

Oft Kontaminanten in Mischkulturen:

- Enterokokken, B-Streptokokken, KNS ➡ meist keine Erreger von HWI
- HWI durch S. aureus allenfalls im Rahmen urogenitaler Eingriffe
- Aber Nachweis von S. aureus im Urin kann Hinweis auf eine S. aureus Bakteriämie sein!

Zystitis

- Infektion auf die Harnblase beschränkt ohne systemische Symptome (Fieber)
  - Zystitis-Symptome mit Fieber als oberen HWI werten, beim Mann DD Prostatitis
- Symptome: Algurie/Dysurie, Pollakisurie, Harndrang, Enuresis/Inkontinenz, Harnverhalt (Männer), ggf. suprapubischer (Druck-)Schmerz
- Cave schwer evaluierbare bzw. fehlende klinische Symptome u.U. bei Demenz (Delir?), BDK, Paraparese, Neoblase oder schwerer Neutropenie
  - Ein Delir ist kein Zeichen einer Zystitis
- DD Urethritis (Sexualanamnese)
- Komplikation: Rezidivierende Zystitis
  - Erweiterte Diagnostik, bei Frauen Steigerung der Trinkmenge, postkoitale Miktion, ggf. postkoitale Einmal-AB-Prophylaxe, AB-Dauerprophylaxe sehr zurückhaltend, ultima ratio

Pyelonephritis

Entzündung des Nierenbeckens und des Nierenparenchyms

Symptome: Fieber, Flankenschmerz, Klopfschmerz über Nierenlager, oft vorausgehend oder begleitend Zeichen einer Zystitis, Übelkeit und Erbrechen

Komplikationen:

- **Persistierende Infektion**
- **Nierenabszess**
- **Emphysematöse Pyelonephritis (lebensbedrohliche nekrotisierende Infektion, Notfall-Nephrektomie, selten), infizierte Nierenzyste (selten)**

Erreger bei Zystitis und Pyelonephritis:

- **E. coli (> 50%), Proteus spp., bei Zystitis der jungen Frau auch Staphylococcus saprophyticus**
- **Klebsiella spp., Enterobacter spp., M. morganii, P. aeruginosa**
- **Oft Kontaminanten in Mischkulturen: Enterokokken, B-Streptokokken**

Diagnostik:

1. **Anamnese und klinische Zeichen für eine Zystitis oder Pyelonephritis**

2. **Labor:**
   - **<u>Urinstatus/Urinstix</u> (positiv bei Leukozyturie, Nitritnachweis, +/- Erythrozyturie (sensitiv aber sehr unspezifisch))**
   - **<u>Urinkultur</u> (vor Therapiebeginn bei kompliziertem HWI, Schwangerschaft und bei stationären Patienten, Kontroll-Urinkultur bei Symptompersistenz >14 Tage)**
   - **Bei passender Klinik spricht jeder Nachweis eines typischen Uropathogens für eine Zystitis/Pyelonephritis**
     - **Ausnahmen: asymptomatische Bakteriurie; Punktionsurin -> jede KBE signifikant**
   - **<u>Blutkultur</u> bei fieberhaftem HWI/ V.a. Urosepsis**

3. **Apparative Diagnostik:**
   - **Sonographie, CT-Abdomen, ggf. spezielle urologische Diagnostik**

Empirische Therapie bei Zystitis und Pyelonephritis:

Empirische Therapie von Harnwegsinfektionen			
Erkrankung	Substanz	Dosis	Therapiedauer
Unkomplizierte Zystitis der Frau	Fosfomycin-Trometamol oder Pivmecillinam oder Nitrofurantoin ret. (alternativ)	3g po 3 x 400mg po 2 x 100mg po	Einmalgabe 3 Tage 5 Tage
Unkomplizierte Zystitis in der Schwangerschaft	Fosfomycin-Trometamol oder Pivmecillinam oder Cefpodoxim Proxetil	3g po 3 x 400mg po 2 x 200mg po	Einmalgabe 3 Tage 3 bis 5 Tage
Komplizierte Zystitis	Pivmecillinam oder Nitrofurantoin ret.	3 x 400mg po 2 x 100mg po	3 bis 5 Tage 7 Tage
Unkomplizierte Pyelonephritis	Ambulant: Ciprofloxacin Stationär: Ampicillin/Sulb ± Tobramycin oder Cefotaxim	2 x 500mg po (2 x 750 mg/d po KG>80 kg) 3 x 3g iv ± 5mg/kg iv 3 x 2g iv	7 Tage 7 bis 10 Tage Einmalgabe 7 bis 10 Tage
Kritisch kranker Patient V.a. komplizierte Pyelonephritis/ Urosepsis	Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem	3-4 x 4,5g iv über 2-4h 3 x 1g iv über 2-4h	7 bis 14 Tage 7 bis 14 Tage

Empirische Therapie bei ambulant erworbener Pyelonephritis:

- **Bei Erbrechen, schwerer Pyelonephritis und V.a. komplizierte Pyelonephritis sowie Urosepsis mit i.v.-Therapie beginnen**

- **Bei Pyelonephritis in der Schwangerschaft (stationäre Behandlung empfohlen)**
  - **Leichte Verlaufsform: Cefpodoxim Proxetil 2 x 200mg po für 10 Tage**
  - **Schwere Verlaufsform: Cefotaxim 3 x 2g iv für 7 bis 10 Tage**

Gezielte Therapie bei Zystitis und Pyelonephritis:

- **Nach Erregeridentifizierung!**
- **Deeskalation sollte angestrebt werden mit z.B. Cotrim, Pivmecillinam oder Amoxicillin/Clavulansäure**
  - **Einsatz von Chinolonen und Cephalosporinen nur wenn keine gleichwertige Alternative vorhanden**
- **Bei unkomplizierter Zystitis der Frau:**
  - **Symptomorientierter Therapieversuch (hohe Trinkmenge, ggf. NSAID)**
  - **Längerer symptomatischer Verlauf als mit AB zu erwarten**
  - **Progress zu kompliziertem HWI (Pyelonephritis) ca. 5%.**
  - **Keine empirische Therapie mit Chinolonen, Cephalosporinen, Cotrimoxazol!**

Katheter-assoziierte Harnwegsinfektion

Definition:

- **HWI bei liegendem Urinkatheter oder innerhalb von 48 h nach Katheterentfernung**

Diagnostik:

- **Hohe Kolonisationsrate, ⇒ steigt um 3-5% pro Katheterliegetag**
- **Positiver Urinstatus/Urinstix praktisch wertlos (falsch positiv), negativer U-Stix schließt Kolonisation oder Infektion nicht aus (häufiger falsch negativ, z.B. unter AB-Therapie)**
- **Urinkultur: vorher den Urinkatheter wechseln (bei > 14 Tage Liegedauer) wegen Biofilm**
- **Blutkultur : bei V.a. Pyelonephritis oder Urosepsis**

Katheter-assoziierte Harnwegsinfektion

Therapie:

- **Bakteriurie /Candidurie mit unklarer Relevanz:**
  - **Wechsel des Katheters oft ausreichend**
- **Zystitis innerhalb 48h nach DK ex:**
  - **Wie unkomplizierte, nosokomiale Zystitis (Fosfomycin-Trometamol, Pivmecillinam oder alternativ Nitrofurantoin ret.)**
- **Pyelonephritis/Urosepsis:**
  - **Wie nosokomiale Pyelonephritis/Urosepsis**
- **Gezielte Therapie bei Vorliegen des Erregers /Resistogramms**

Prostatitis

Symptome:

- **Perinealer Schmerz, z.T. Unterbauch- oder tiefer Rückenschmerz**
- **Akute bakterielle Prostatitis:**
  - **Patient sehr krank, hohes Fieber, gleichzeitig bestehende Zystitis /Dysurie, Prostata bei rektaler Untersuchung sehr schmerzhaft**
- **Chronische bakterielle Prostatitis:**
  - **rezidivierende HWI, im Intervall beschwerdefrei**
- **Abakterielle Prostatitis /chronisches pelvines Syndrom:**
  - **häufig, Miktions/Ejakulationsstörungen, Schmerzen, keine Indikation zur Antibiotikatherapie**

Prostatitis

Komplikationen:

- **Akuter Harnverhalt**
- **Prostatabszess (selten), Urosepsis, chronisch-bakterielle Prostatitis**

Erreger:

- **Akute Prostatitis:**
  - **Enterobakterien (E. coli circa 50%), seltener Pseudomonas aeruginosa, selten Tuberkulose**
- **Chronische Prostatitis:**
  - **Breiteres Spektrum, auch atypische Erreger wie Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, selten Viren, Pilze**

Prostatitis

Diagnostik:

1. **Anamnese und klinische Untersuchung**
2. **Labor:**
   - **Akute Prostatitis:**
     - **Urinkultur, Blutkulturen, bei urethralem Ausfluss zusätzlich Diagnostik auf eine sexuell übertragbare Infektion (STI-Erreger)/wie bei Urethritis**
   - **Chronische Prostatitis:**
     - **Urinkultur aus 4-Gläser-Probe (4 Urinportionen: Erst-, Mittelstrahlurin, Prostataexprimat, Urin nach Prostatamassage) ⇨ gesicherte Diagnose bei 10-fach höherer Erregerkonzentration aus Prostatamaterial**
3. **Apparative Diagnostik:**
   - **Transrektale Sonographie (Abszess?)**

Empirische Therapie bei Prostatitis:

Empirische Therapie der Prostatitis			
Erkrankung	Substanz	Dosis	Therapiedauer
Akute Prostatitis Bei schwer krankem Patienten und keine orale Therapie möglich	Levofloxacin Ciprofloxacin oder Cefotaxim	1 x 750mg po 3 x 400mg iv 3 x 2g iv	14 Tage, dann Reevaluation selten länger als 4-6 Wochen Reevaluation nach 48h, ob orale Therapie möglich
Chronische Prostatitis	Levofloxacin	1 x 750mg po	14 Tage, selten länger als 4-6 Wochen

- **Gezielte Therapie bei Vorliegen des Erregers /Resistogramms**

Akute Epididymitis und Orchitis

Akute Epididymitis

- **Symptome:**
  - **Zumeist einseitige Schmerzen, Schwellung und Rötung dorsal am Skrotum, oft zusätzlich Dysurie und/oder urethraler Ausfluss. Auftreten im Rahmen einer akuten/chron. bakteriellen Prostatitis, nach urologischen Eingriffen oder bei STI**

Orchitis

- **Symptome:**
  - **Schmerzhafte Schwellung des Hodens, Epididymorchitis bei auf den Hoden übergreifender Epididymitis**

Komplikationen:

- **Abszedierungen, Urosepsis, Chronifizierung, Fournier-Gangrän, Infarzierung des Hodens, selten Infertilität nach Mumps-Orchitis**

Erreger:

- **Bei akuter Epididymitis am häufigsten Chlamydophila trachomatis, Enterobakterien (E. coli circa 50%) und Neisseria gonorrhoeae**
- **Bei Orchitis Mumps- und Enteroviren**

Diagnostik:

1. **Klinische Diagnose**
2. **Labor:**
   - **Urinkultur, Blutkulturen**
   - **bei urethralem Ausfluss zusätzlich PCR-Diagnostik (Urin, Urethraabstrich) auf eine sexuell übertragbare Infektion (STI-Erreger), bei Orchitis virusspezifische Antikörper**
3. **Apparative Diagnostik:**
   - **Sonographie (Abszess? Hodentorsion?)**

Empirische Therapie bei Epididymitis/Epididymorchitis:

Empirische Therapie der Epididymitis/Epididymorchitis			
Erkrankung	Substanz	Dosis	Therapiedauer
Epididymitis	Levofloxacin bei sex. aktiven Pat. ggf. + Azithromycin oder Doxycyclin	1 x 750mg po bei sex. aktiven Pat. ggf + 1 x 1,5g po oder 2 x 100mg po	10-14 Tage Einmalgabe 7 Tage
V.a. Gonokokken-Epididymitis/ Orchitis	Ceftriaxon + Azithromycin + Doxycylin	1g iv 1,5g po 2 x 100mg po	Einmalgabe Einmalgabe 10-14 Tage

- **Keine Therapie der viralen Orchitis**
- **Bei STI-Erregern Screening nach weiteren STI, Mitbehandlung des Sexualpartners**
- **Gezielte Therapie sobald möglich**

Urethritis und Zervizitis

Urethritis:

- **Entzündung der distalen Urethra des Mannes durch sexuell übertragene Erreger**
- **Symptome: Algurie und Dysurie, eitriger urethraler Ausfluss (häufig am Morgen)**

Zervizitis:

- **Infektion der Zervix, häufig asymptomatisch**

Erreger:

- **N. gonorrhoeae, Ch. trachomatis und Mycoplasma genitalum. Seltener Trichomonas vaginalis und Herpes simplex Virus, Ureaplasma urealyticum mit fraglicher Pathogenität**

Diagnostik:

1. **Anamnese mit typischer Klinik, Risikopatient**
2. **Labor:**
   - **Urinstatus (Leukozyturie), Urinmikroskopie (> 10 Leukozyten/ Gesichtsfeld)**
   - **PCR aus Erststrahlurin bei Männern, Zervixabstrich bei Frauen, intrarektaler oder pharyngealer Abstrich abhängig von Sexualpraktik**
   - **Mögliche Koinfektionen Serologie auf HIV, Lues und Hepatitiden**

Therapie bei Urethritis und Zervizitis:

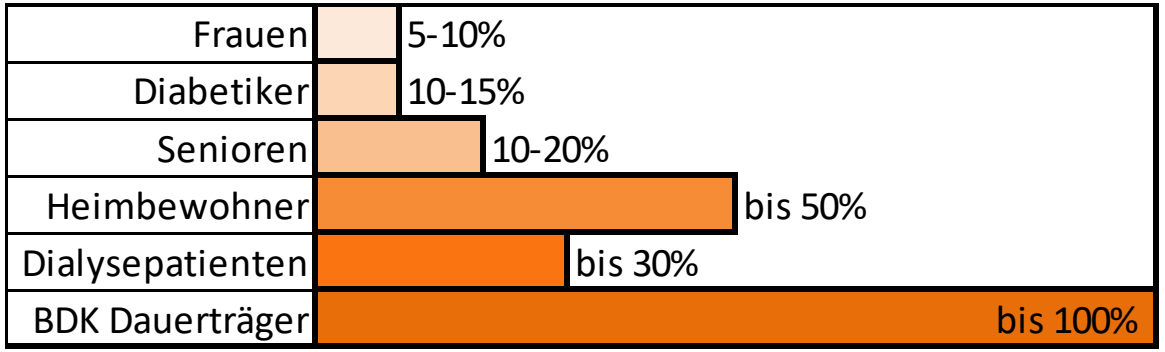
Therapie der Urethritis und Zervizitis			
Erkrankung	Substanz	Dosis	Therapiedauer
Empirisch: Bei ausgeprägter Klinik. Bei nicht vorliegender Chlamydiendiagnostik und fraglicher Therapieadhärenz Kombinationstherapie mit Azithromycin	Ceftriaxon + Azithromycin	1g iv 1,5g po	Einmalgabe Einmalgabe
Gezielt bei bek. Erreger: N. gonorrhoeae	 Ceftriaxon	 1-2g im oder iv	 Einmalgabe
C. trachomatis (Serotypen D-K)	Doxycyclin alternativ Azithromycin	2 x 100mg 1,5g po	7 Tage (KI in der Schwangerschaft) Einmalgabe
Mycoplasma genitalum (PCR nach 6 Wochen) Bei Therapieversagen	Azithromycin Moxifloxacin	1g po 500mg po 1 x 400mg po	Tag 1 Tag 2 bis Tag 3 10 Tage
Trichomonas vaginalis	Metronidazol	2 x 500mg po	7 Tage

Asymptomatische Bakteriurie = Kolonisation der Harnwege

Definition:

- **Nachweis von einer oder mehreren Bakterienspezies ≥ 10^5 CFU/ml ohne klinische Beschwerden oder Zeichen einer Harnwegsinfektion und unabhängig vom Vorhandensein einer Leukozyturie**

Häufigkeit:



ISDA 2019 Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria . CID 2019;68 (10): e83-75

Urinstatus und Urinstix

- **Diagnostischer Wert:**
  - **Kann eine HWI stützen oder unwahrscheinlich machen, ohne Klinik aber nicht sichern**

- **Positiver Befund:**
  - **Leukozyturie (sensitiv aber unspezifisch)**
  - **Nitritnachweis (weniger sensitiv, spezifischer)**
    - **Nitritbildung nur durch Enterobakterien und nur ausreichend bei Urin > 4h in der Harnblase**
    - **CAVE: Nitritnachweis oft auch bei asymptomatischer Bakteriurie (>70%)**

- **Negativer Befund:**
  - **Fehlende Leukozyturie spricht stark gegen eine Harnwegsinfektion**

ISDA 2019 Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria . CID 2019;68 (10): e83-75

Kein Risiko durch eine asymptomatische Bakteriurie/Candidurie bei:

- Nicht schwangeren Frauen in der Prämenopause
- Frauen (und Männer) mit Diabetes mellitus und stabiler Stoffwechsellage
- Ältere Personen, die zu Hause oder in Heimen leben
- Patienten mit Rückenmarksverletzungen
- Patienten mit Dauerkatheter in situ
- Patienten vor orthopädischen Eingriffen
- Patienten nach Organtransplantation (außer Niere)

Keine Indikation für ein screening oder eine Antibiotikatherapie

ISDA 2019 Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria . CID 2019;68 (10): e83-75

Asymptomatische Bakteriurie/Candidurie

➡ **Keine Indikation für eine empirische Antibiotikatherapie**

- Infektionen werden nicht verhindert
- Förderung von Resistenzen
- Nebenwirkungen
- Hauptgrund für unsachgemäßen AB-Verbrauch in KH

ISDA 2019 Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria . CID 2019;68 (10): e83-75

Asymtomatische Bakteriurie als Risiko

- Bei operativen Eingriffen an den Harnwegen (TURP, hohem Blutungsrisiko, cave Urosepsis)

  ⇨ Hier sollte eine antibiotische Therapie erfolgen

- Bei Risikoschwangerschaft (Z.n. später Fehlgeburt, Z.n. Frühgeburt)
- Nach Nierentransplantation in den ersten 1 bis 2 Monaten

  ⇨ Hier kann eine antibiotische Therapie erwogen werden

- Schwellenwerte:
  - Antibiotische Therapie bei Risikopatienten erst ab ≥ 10^5 CFU/ml aus Mittelstrahlurin (bei Frauen Bestätigung durch zweite Kultur) oder ≥ 10^2 CFU/ml aus Katheterurin
  - Wahl des Antibiotikums abhängig vom Resistogramm

ISDA 2019 Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria . CID 2019;68 (10): e83-75

Fragen?

DANKE für Ihre Aufmerksamkeit.

ID ROLL OUT

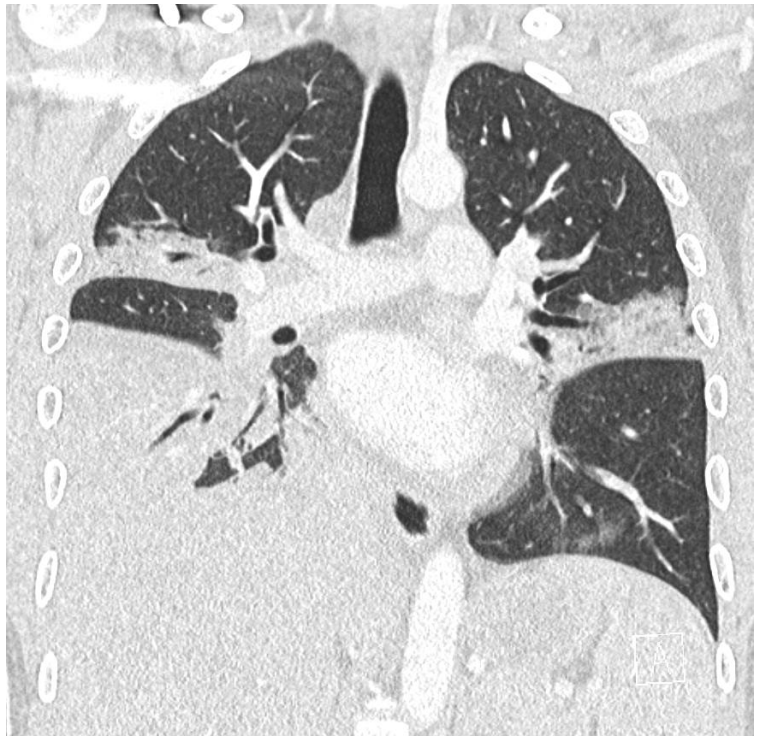
Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Logo eigene Klinik

Anlage 25: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Pneumonie“

Pneumonie



Pneumonie

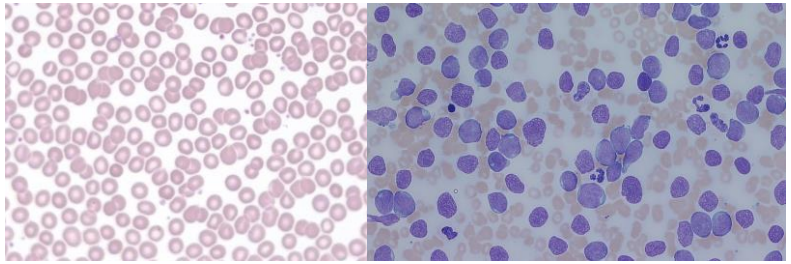


Die Pneumonie-Triade und ihre Kriterien.		
Pneumonie	Ort des Erwerbs	Immunstatus
ambulant erworben (community-acquired pneumonia, CAP)	außerhalb des Krankenhauses	immunkompetent
nosokomial erworben (hospital-acquired pneumonia, HAP)	im Krankenhaus (> 48h nach Krankenhausaufnahme)	immunkompetent
unter Immunsuppression (pneumonia in the immunosuppressed host)	außerhalb des Krankenhauses oder im Krankenhaus erworben	schwere Immunsuppression

S3 - Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021
S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017

Ambulant erworbene Pneumonie

Typische Konditionen mit schwerer Immunsuppression



Neutropenie Leukämie

Tumorerkrankung

- mit Neutropenie (< 1000/µl Neutrophile)
- aktive hämatologische Neoplasie

Iatrogen-medikamentöse Immunsuppression

- z. B. systemische Steroide (≥ 20 mg Prednison täglich über ≥14
- Organtransplantation
- Stammzelltransplantation

HIV-Infektion bzw. CD4 < 200/ µL

Immundefekte (Antikörpermangelsyndrome, Angeborene Immundefekte)

Ambulant erworbene Pneumonie



i.d.R. <u>keine</u> schwere Immunsuppression:

schwere Nephro- oder Hepatopathie

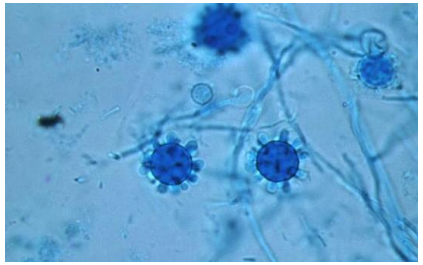
Diabetes mellitus

strukturelle Lungenerkrankungen ohne systemische Steroidtherapie

Tumorerkrankungen ohne Neutropenie

Ambulant erworbene Pneumonie

Subgruppen





CAP mit erhöhtem Risiko für nosokomiale bzw. multiresistente Erreger :

Pat., die innerhalb der letzten 6 Monate vor Pneumonieereignis stationär behandelt worden – individuelle Evaluation

CAP des jüngeren Patienten

Funktionalität selten eingeschränkt, einige Besonderheiten im Erregermuster

Aspirations- und Retentionspneumonie

Raritäten nach Fernreisen

Bsp.: Histoplasmen (USA – entlang Mississippi und Missouri und St. Lawrence River),Mittelamerika

Bsp.: Burkholderia pseudomallei – Südostasien (Meloidose)

S3 - Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021

CDC – Center for Disease Control and Prevention

Ambulant erworbene Pneumonie
Klinik

Atemwegssymptomatik:

Husten +/- Auswurf, Dyspnoe, atemabhängige thorakale Schmerzen

Allg. Symptomatik

Fieber/Hypothermie

allg. Krankheitsgefühl, „grippale“ Symptome

Myalgie, Athralgie, Cephalgien, Diarrhöen

Neurologische Symptomatik

Desorientiertheit (confusion) – v.a. ältere Patienten

Merke:

KEINE Pneumonie ohne respiratorische Symptomatik

S3 - Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021

Ambulant erworbene Pneumonie
Untersuchungsbefund

Inspektion -> **Atemfrequenz messen**

Hf und RR (Tachykardie, Hypotonie – möglicherweise beginnender Septischer Schock?)

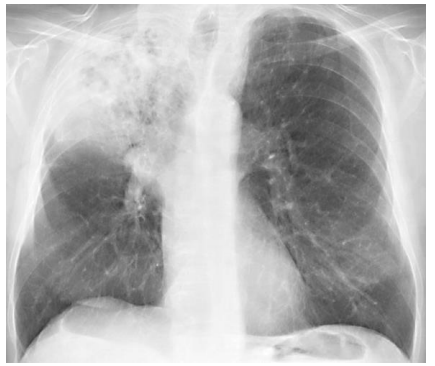
Perkussion (gedämpfter Klopfschall bei PLE, ausgedehntem Infiltrat)

Auskultation – inspiratorisches Rasselgeräusche bzw. Bronchialatmen

S3 - Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021

Ambulant erworbene Pneumonie

Diagnostik bei hospitalisierten Patienten



Klin.U, Erhebung des CRB-65-Scores

Anamnese

Rö-Thorax in 2 Ebenen

Labor (inkl. Diff.-BB, Leber- und Nierenwerte, CRP/PCT)

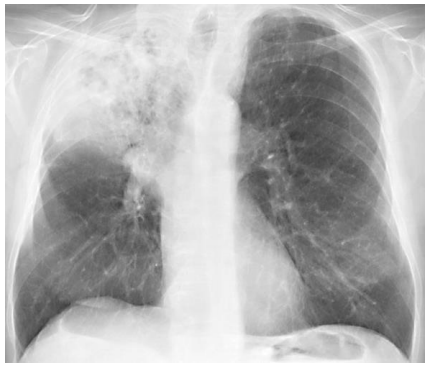
Mind. SpO2, ggfs. kapilläre/arterielle BGA



ZWEI Paar Blutkulturen

Optional:
Legionellen-AG i.U., Mikrobiologie bei purulentem Sputum

Ambulant erworbene Pneumonie



Diagnose

Thorakale Bildgebung:
Rö-Thx - möglichst in 2 Ebenen -> Nachweis eines neu aufgetretenen Infiltrates

Cave: 21% der Patienten im Verlauf gesicherter CAP inital kein Infiltrat!

DIAGNOSE:

mind. **2 respiratorische Symptome** (Husten, Dyspnoe, Auswurf) **UND**
neuer Auskultationsbefund ODER
Nachweis eines vorher nicht bekannten Infiltrates im Röntgenbild

Ambulant erworbene Pneumonie

	Patientenmerkmal	CRB-65 Punktwert
C – Confusion	Neu aufgetretene pneumonieassoziierte Bewusstseinstrübung	1 Punkt
R - Respiratory Rate	Atemfrequenz ≥ 30/min	1 Punkt
B - Blood Pressure	RR systolisch < 90 mmHg, diastolisch ≤ 60 mmHg	1 Punkt
65	Alter ≥ 65 Jahre – ja/nein	1 Punkt

Risikostratifizierung – CRB-65 (0-4 Punkte):
Schweregrad: leicht [CRB 0-$1_{\text{Alter} \geq 65}$] – ambulante Therapie
mittelschwer [CRB 1-2] – ambulante Therapie möglich, wenn stationär, dann Normalstation,
schwer [CRB >3] – stationäre Therapie empfohlen, ggfs. Intensivstation

Ambulant erworbene Pneumonie

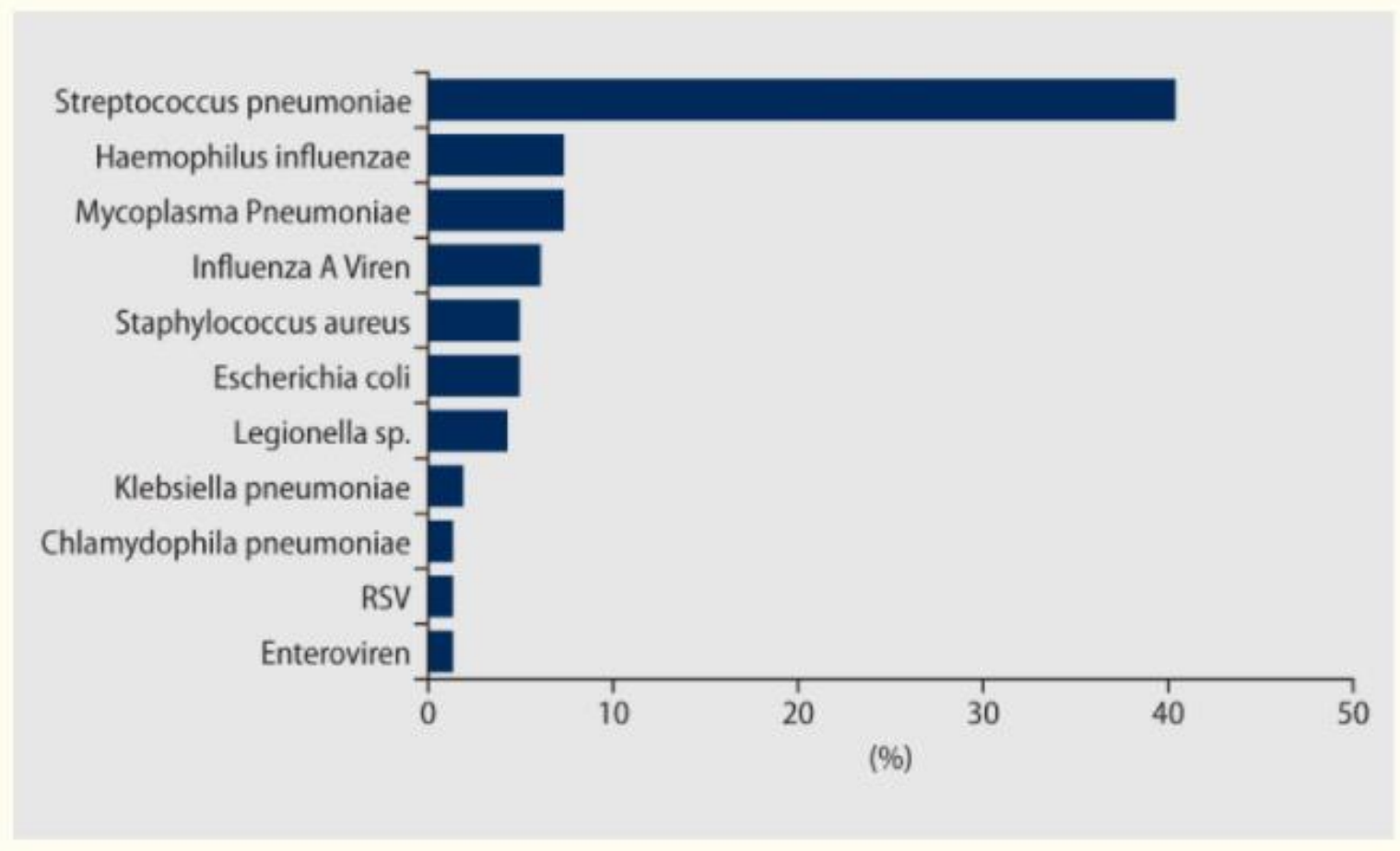
typische Erreger

Interpretation von Sputumkulturen. Häufige und seltene Erreger ambulant erworbener Pneumonien bei Diagnostik aus dem Sputum.		
Häufige und mögliche Erreger	Seltene Erreger	Keine Erreger
• Streptococcus pneumoniae • Haemophilus influenzae • Staphylococcus aureus	• Enterobakterien (E. coli, K. pneumoniae, Proteus mirabilis) • Pseudomonas aeruginosa	• vergrünend wachsende Streptokokken • Staphylococcus epidermidis und andere koagulase-negative Staphylokokken • Enterokokken • Corynebakterien • Neisserien (außer (sehr selten) N. meningitidis) • Haemophilus spp. (außer H. influenzae)1 • Candida spp.

S3 - Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021; Deutsche Atemwegsliga e.V.

Ambulant erworbene Pneumonie

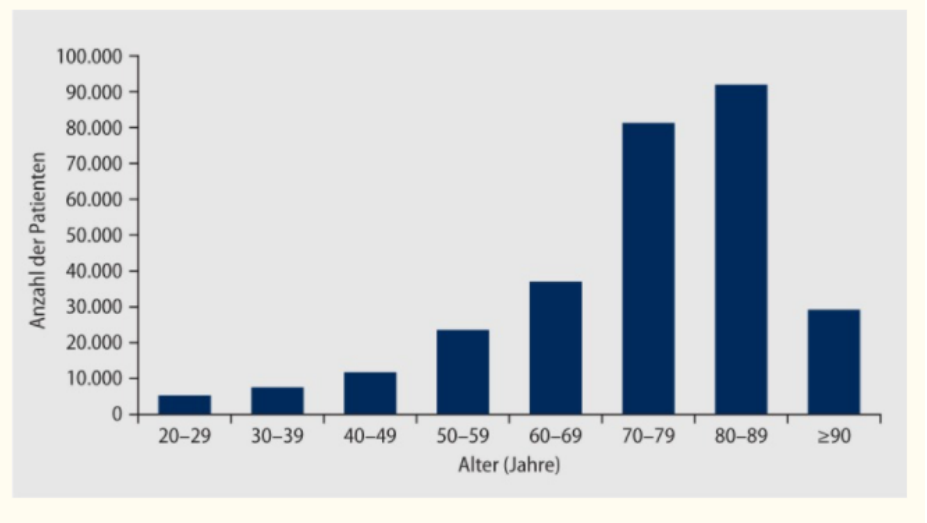
Typische Erreger



S3 - Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021; Deutsche Atemwegsliga e.V.

Ambulant erworbene Pneumonie bei Erwachsenen (nih.gov) K. Dalhoff 2017; CAPNETZ

Ambulant erworbene Pneumonie



Gruppeneinteilung

Patient mit ambulant erworbener Pneumonie

Gruppe 1a

Gruppe 1b

Kuratives Therapieziel

kuratives Therapieziel

palliatives Therapieziel

Gr.1a: gute bis ausreichende Funktionalität, Bettlägrigkeit < 50% am Tag

Gr.1b: NHAP u/o schlechte Funktionalität, Bettlägrigkeit ≥ 50% des Tages, CRB-65 zur Schweregradbestimmung, regelmäßige Reevaluation des Therapieziels!

Gr.2: schwere Komorbidität mit infauster Prognose

S3 - Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021
Ambulant erworbene Pneumonie bei Erwachsenen (nih.gov) – K.Dalhoff

Ambulant erworbene Pneumonie



Risikostratifizierung in der Notaufnahme

Evaluation akute Dysfunktion | Definition individuelles Therapieziel

Beatmung oder septischer Schock

ja

nein

> 2 Minor-kriterien

Minorkriterien
- Atemfrequenz ≥ 30/min
- paO_2 ≤ 55 mmHg / ≤ 7kPa bei Raumluft
- multilobuäre Infiltrate
- neu aufgetretene Bewusstseinsstörung
- Blutdruck <90/ ≤ 60mmHg
- akutes Nierenversagen
- Leukozyten< 4.000/mm^3
- Thrombozyten ≤ 100.000/mm^3
- Körpertemperatur < 36° C

nein

- Instabile Komorbidität (inbes. kardial)
- Laktat > 2 mmol/l

1-2 Kriterien

nein

1-2 Minorkriterien

Schwere Pneumonie: Notfall

Mittelschwere Pneumonie

Pneumonie ohne Notwendigkeit eines intensivierten Monitorings

S3 - Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021

Ambulant erworbene Pneumonie

Therapie leichte Pneumonie

Schweregrad/Einteilung	Komorbiditäten / Risikofaktoren	Empirische Therapie	Dosierung	Alternative	Dosierung	Bemerkungen
Leichte Pneumonie - ambulante Therapie (CRB-65 = 0) ohne Risikofaktoren	Keine	Amoxicillin	3 x1g p.o.	Doxycyclin	Loadingdose: 200 mg , dann 1 x 200 mg p.o.	Therapiedauer: 5 Tage
Leichte Pneumonie - ambulante Therapie (CRB-65 = 0) mit Risikofaktoren	• chron. Herzinsuffizienz • ZNS Erkrankung mit Schluckstörung • Moderate bis schwere COPD u/o häufige Exazerbationen • Moderate Bronchiek-tasienerkrankung • Chronische Bettlägrigkeit • PEG-Sonde	Amoxicillin/ Clavulansäure	2 x 875/ 125 mg p.o.	Moxifloxacin Levofloxacin	1x 400 mg p.o. 2 x 500 mg p.o.	Therapiedauer: 5 Tage

S3 - Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021

Ambulant erworbene Pneumonie

Therapie mittelschwere Pneumonie

Schweregrad/Einteilung	Komorbiditäten / Risikofaktoren	Empirische Therapie	Dosierung	Alternative	Dosierung	Bemerkungen
Mittelschwere Pneumonie – stationäre Therapie auf Normalstation (CRB-65 ≥ 1)		Ampicillin /Sulbactam ± Azithromycin	3 x 2/1g i.v. und 1x 500 mg p.o.	Ceftriaxon oder Cefotaxim ± Azithromycin Levofloxacin	1x 2 g 3-4x 2 g Und 1x 500 mg 2x 500 mg	<u>Therapiedauer:</u> 5**-7d bzw. nach Klinik/PCT-Verlauf Chinolon Beginn immer iv. Makrolid nach 3d absetzen bei ausbleibendem Nachweis von atypischen Erregern (v.a. Legionellen) ** 5 Tage ausreichend (laut aktueller S3-Leitlinie)
mit erhöhtem Risiko für MRE / Pseudomonas aeruginosa	Schwere COPD Schwere Bronchiek-tasienerkrankung Mukoviszidose Lungenfibrose bek. P.aeruginosa-Kolonisation wdh. Antibiotika-Vortherapien längerer KH-Aufenthalt in den letzten 3 Monaten	Piperacillin/ Tazobactam ± Azithromycin	4x 4/0,5g***** i.v. und 1x 500 mg p.o.	Levofloxacin	2x 500 mg	

S3 - Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021

Ambulant erworbene Pneumonie

Therapie schwere Pneumonie

Schweregrad/Einteilung	Komorbiditäten / Risikofaktoren	Empirische Therapie	Dosierung	Alternative	Dosierung	Bemerkungen
Schwere Pneumonie mit akuter resp. Insuffizienz +/- Sepsis **(IMC- / Intensivstation (CRB-65 ≥ 2))** Mit Risiko für MRE / Pseudomonas	Erfüllt, wenn 1 Major oder > 2 Minor-Kriterien: major • Vasopressorbedarf • Maschinelle Beatmung minor • Schwere akute resp. Insuff. (PaO_2 < 55mmHg bei RL) • f_b ≥ 30 /min. • Multilobuläre Infiltrate • Neue Bewusstseins-störung • System. Hypotension • Akutes Nierenversagen • Leukopenie • Thrombozytopenie • Hypothermie	Piperacillin/Tazobactam + Azithromycin	4x 4/0,5 g* i.v. und 1x 500 mg iv	Ceftriaxon oder Cefotaxim + Azithromycin Meropenem	1x 2 g 3-4x 2 g und 1x 500 mg 3x-1 g (Cave: Niereninsuffizienz)	<u>Therapiedauer:</u> 7d bzw. nach Klinik und PCT-Verlauf, keine Monotherapie bei septischem Schock, **Makrolid nach 3d** (nicht vorher) bei ausbleibendem Nachweis von atypischen Erregern wie Legionellen sowie klinischer Stabilisierung absetzen

***zur besseren Spiegel-Erreichung: 1 x 4,5 g als Bolus i.v., dann 4,5 g jeweils über 4-6 h als Perfusor**

S3 - Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021

Ambulant erworbene Pneumonie

Prävention

Allgemein: Nikotin STOP, Alkohol , Komorbiditäten therapieren

Pneumokokkenimpfung

Personen > 60 Jahre - Polysaccharid-Impfstoff, Wiederholung im Abstand von 6 Jahren

Kinder (ab 2.LM), Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung (ab 2. LJ Polysaccharid-IS einmalig, ab 2.LM.-2.LJ Konjugat-IS nach Schema)

- angeborene/erworbene Immundefekte (Hypogammaglobulinämie, Asplenie, HIV, Neoplastische KM-erkrankungen)
- chronische Krankheiten – z.B. Herz-Kreislauferkrankungen, Erkr. der Atmungsorgane (COPD…), Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz usw.

Influenzaimpfung

-> jährlich, vorzugsweise im Herbst (Antigen-Kombination nach Empfehlung der WHO)
Personen über 60 Jahre
Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens
Personen mit erhöhter Gefährdung, z. B. medizinisches Personal, Personen in Einrichtungen mit umfangreichem Publikumsverkehr

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2001/Ausgabenlinks/28_01.pdf?__blob=publicationFile

ID ROLL OUT

Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Logo eigene Klinik

Anlage 26: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Katheterinfektionen“

Katheterassoziierte Infektionen (CABSI)

Erkrankung

Blutstrominfektionen durch intravaskuläre Katheter

Je nach Katheter unterschiedliche Häufigkeit:

- am häufigsten bei ungetunnelten ZVKs
- PVKs seltener, aber durch häufigen Einsatz in Klinik dennoch relevant

Einteilung nach Erreger

- CAVE: Staphylococcus aureus und Candida spp. sind Sonderfälle

Epidemiologie

- Ca. **60 % der primären Sepsisepisoden** sind **katheterassoziiert**
  - davon ca. 80 % ZVK und 20 % PVK assoziiert
  - jährlich ca. 8400 katheterassoziierte Sepsisfälle auf ICU

- Nosokomiale, katheterassoziierte Sepsis:
  - 1,04/1000 Kathetertage für ZVK auf ICU
  - 1,96/1000 Kathetertage für ZVK auf Normalstation
  - 0,6/1000 Kathetertage CABSI für PVK (aber PVK>>ZVK)

Quellenangabe: Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016 Abschlussbericht Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut

Erreger

- **Staph. epidermidis und andere KNS**
- **Staph. aureus**
- **Enterokokken spp.**
- **Candida spp.**
- **Pseudomonas aeruginosa**

Tabelle 20: Die häufigsten Erreger bei Patienten mit primärer Sepsis

Primäre Sepsis	**Anzahl 2016**	**Anteil 2016 (%)**
Alle primären Sepsisfälle	157	100,0
mit Erregernachweis am Untersuchungstag	150	95,5
Alle Erreger	172	100,0
Die häufigsten Spezies		
Staphylococcus aureus	36	20,9
Staphylococcus epidermidis	26	15,1
Candida albicans	13	7,6
Escherichia coli	12	7,0
Enterococcus faecalis	11	6,4
Enterococcus faecium	9	5,2
Klebsiella pneumoniae	9	5,2
Staphylococcus haemolyticus	8	4,7
Klebsiella oxytoca	6	3,5
Pseudomonas aeroginosa	5	2,9

Quellenangabe: Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016 Abschlussbericht

Diagnostik

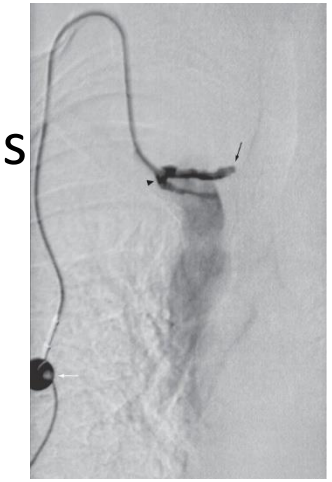
- Klinische Untersuchung: Rötung/Schmerzen/Sekretion an der Einstichstelle/Tunnel
- Oft Infekt, +/- Fieber ohne eindeutigen Fokus klinische Infektzeichen fehlen oft



Bei liegenden Kathetern und Fieber immer auch BK aus Kathetern!

wichtig: BK aus Katheter und peripher zeitgleich, korrekte Beschriftung und Abfrage DTP

- Vor allem bei S. aureus und Candida: Suche nach „metastatischen“ Herden mit TTE und Sono-Abdomen, weitere Diagnostik nach Klinik
- Bei entsprechendem Verdacht CT/Durchleuchtung oder Sono zum Ausschluss Thrombose



Therapie

- **Katheterentfernung!** *„in doubt take it out“*
  - Bei getunnelten Kathetern kann Erhalt erwogen werden (nicht bei S. aureus/Candida)
- Empirisch: i.d.R. nicht notwendig, da Diagnose auf Erregernachweis beruht
  - bei klinischem Verdacht und kritischem Zustand ausreichende Wirksamkeit im gram+ Bereich!
- **Kontrollblutkulturen** immer 72h nach Katheterentfernung oder Beginn effektiver Therapie, bei Kathetererhalt auch nach Abschluss der Therapie
- Bei **KNS-Nachweis** und **stabilem, nicht neutropenem** Patienten keine Fortsetzung der **antibiotischen Therapie notwendig** (Dauer 1 Tag nach Katheterentfernung)

Gezielte systemische Therapie nach Erregern

- **KNS:**
  - MSSE: **Flucloxacillin** 4x2 g
  - MRSE: **Vancomycin** nach KG/Nierenfunkt. (≈2x1 g, Ziel-Talspiegel: 12-15 µg/ml)
  - evtl. verkürzte Therapie im Falle einer Katheterentfernung (1 Tag), ansonsten 5-7 Tage nach Katheterentfernung bzw. bei Versuch des Erhalts 14 Tage + ALT
- **S. aureus:**
  - MSSA: **Flucloxacillin** 4x2-3 g
  - MRSA: **Vancomycin** nach KG/Nierenfunkt. (≈2x1 g, Ziel-Talspiegel: 12-15 µg/ml)
  - 14 tägige-Therapiedauer nach erster neg. BK oder bei komplizierter SAB länger
  - **Kathetererhalt nur in absoluten Ausnahmefällen**
  - Sonderfall: **S. aureus an Katheterspitze** nachgewiesen, **aber neg. Blutkulturen**:
    S. aureus-wirksame **systemische Therapie für 5-7 Tage**

Gezielte systemische Therapie nach Erregern

- **Gramnegative Erreger:**
  - je nach Antibiogramm **z.B. Ciprofloxacin** oder **Ceftazidim**
  - Therapiedauer: 5-7 Tage, bei Kathetererhalt 14 Tage (+ALT)
- **Candida:**
  - stabiler Pat ohne Immunsuppression: **Fluconazol** d1: 2x400 mg, dann 1x 400 mg (CAVE: Interaktionen)
  - instabiler Patient oder Immunsuppression: **Caspofungin** d1: 1x70mg, dann 1x50mg
  - Therapiedauer 14 Tage nach erster neg. BK
  - weitere Diagnostik analog SAB, zusätzlich augenärztl. Konsil z.A Endophthalmitis
  - **Kathetererhalt nur in absoluten Ausnahmefällen**

Antibiotic Lock Therapy (ALT)

- Substanzwahl nach Erreger/Antibiogramm
- **i.d.R. nicht bei S. aureus oder Candida**

Therapiedauer 14 (-28) Tage, 3-5ml Lösung in Katheter spritzen, Lösung 1x/Tag erneuern, davor Katheter aspirieren, durchspülen, bei ambulanten Patienten auch längere Standzeit möglich (RS Apotheke)

• **MSSA/MSSE:**	**Cefazolin** 5mg/ml oder
• **MRSA/MRSE, Enterokokken, Betalaktamallergie**:	**Vancomycin** 5mg/ml oder **Daptomycin** 5 mg/ml
• **Gram-neg. Erreger**:	**Ciprofloxacin** 2mg/ml oder **Ceftazidim** 5mg/ml oder **Gentamicin** 2,5-5mg/ml

- **Falls KNS und BK negativ evtl. nur ALT, ansonsten systemische Therapie für 14 Tage, je nach Erreger**

Prävention

Hygiene, Hygiene, Hygiene…

Danke für die Aufmerksamkeit! Fragen?



Empfehlungen

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:171–206
DOI 10.1007/s00103-016-2487-4
Online publiziert: 16. Januar 2017
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen

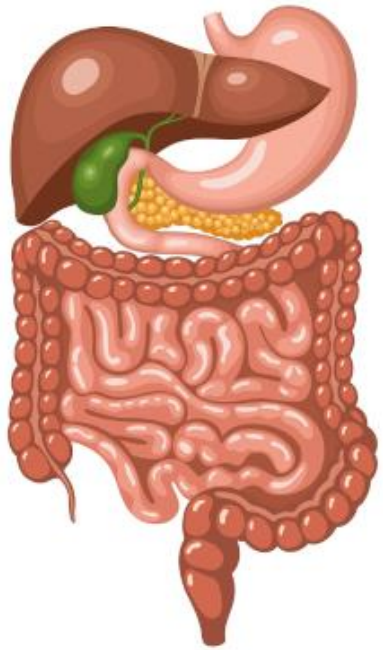
Teil 1 – Nichtgetunnelte zentralvenöse Katheter
Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut

ID ROLL OUT

Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Logo eigene Klinik



Intraabdominelle Infektionen

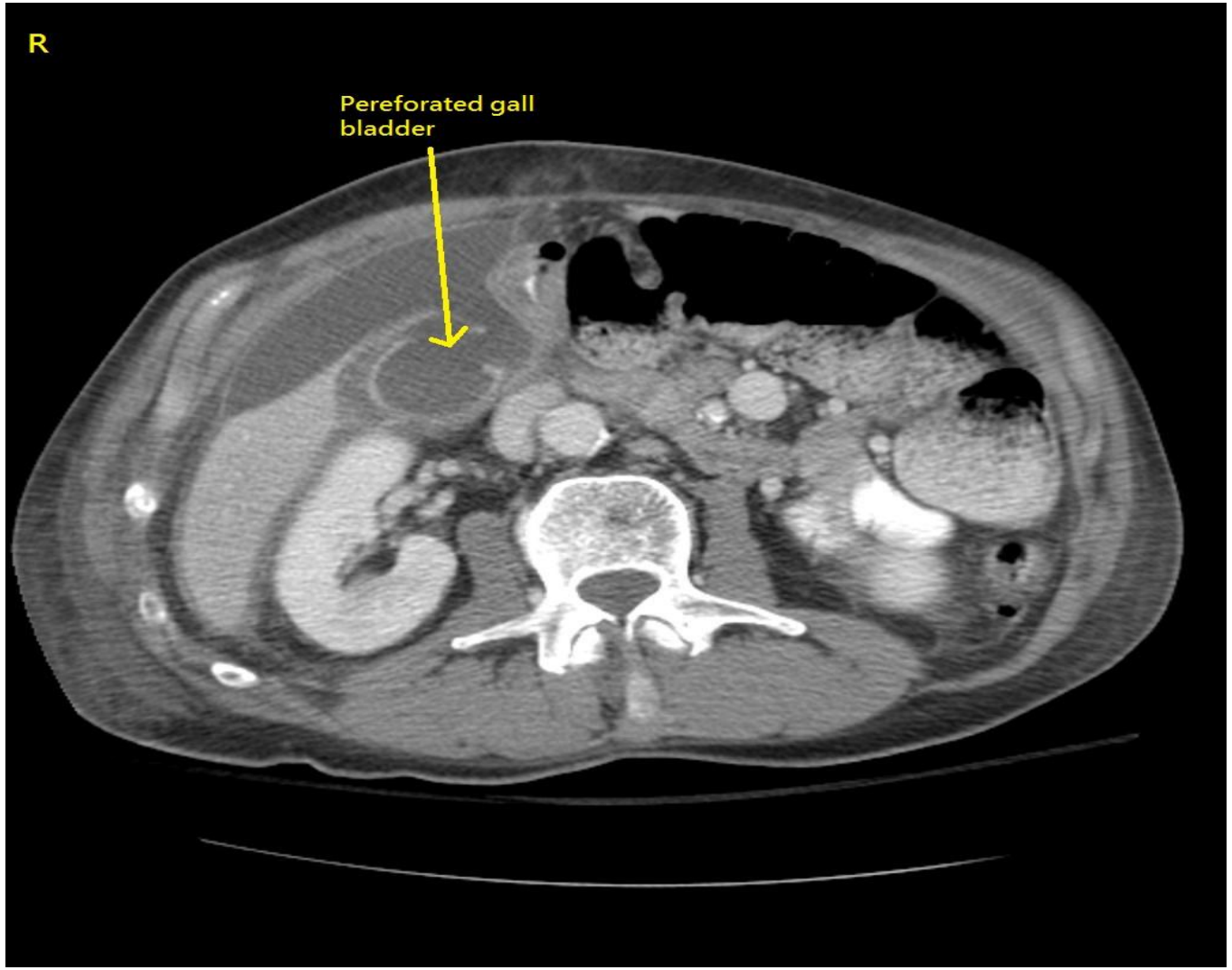
Inhalt

- Allgemein: Definition, Häufigkeit, Einteilung, Erreger, Diagnostik
- Cholezystitis/Cholangitis: Definition, Therapie
- Divertikulitis: Definition/Therapie
- Appendizitis
- Leberabszess
- Pankreatitis mit infizierten Nekrosen
- Peritonitis: Formen, Definition, Therapie

Erkrankung

- **Definition:** Infektionen, welche zum Teil die abdominalen Hohlorgane überschreiten und im Abdomen zu Peritonitis oder Abszessen führen. Bsp.: Peritonitis (primär, sekundär, tertiär,..), Abszess, Cholangitis/Cholezystitis, Pankreatitis, Divertikulitis, Appendizitis

- **Häufigkeit:** D: pro Jahr 150.000 Patienten wegen IAI behandelt(1), zweithäufigste Infektionsfokus bei Patienten mit schwerer Sepsis (25%)(2,3), zweithäufigste Ursache für die Mortalität an Intensivstationen (4)
- **Einteilung:** Organinfektionen, Kompliziert vs unkompliziert, Peritonitis (primär, sekundär, tertiär)


R
Pereforated gall bladder

Erreger

- physiologischerweise im Gastrointestinaltrakt vorkommend
- Häufigste Erreger: meistens polymikrobielle Infektion mit Enterobacteriaceae (v.a. E. coli, Klebsiella spp) Anaerobiern; Enterococcus spp.; SBP bei Leberzirrhose: monobakteriell
- unkomplizierte IAI vs ambulante cIAI vs nosokomiale cIAI

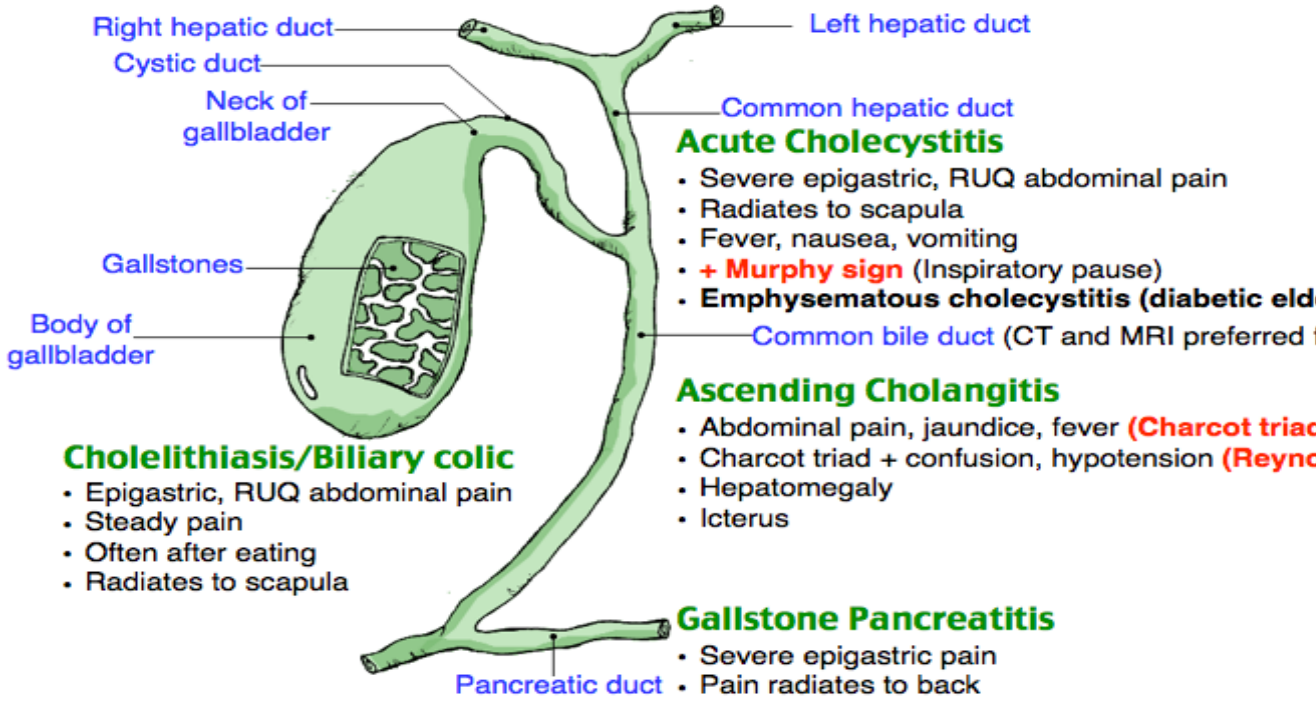
Diagnostik/Hinweise

- **Labor:** 2-3 Paare BK, Urinkultur, Kultur: Punktat/Biopsie, V.a. Peritonitis: Parazentese
- **Apparative Diagnostik:** Sono, CT, endoskop. Untersuchungen
- **Anamnese, Keimspektrum und Resistenzsituation**


Wenn Chirurgen eine Viertel
Stunde vor Feierabend nach
einem Anästhesisten suchen

Cholezystitis/Cholangitis

Biliary colic — Acute cholecystitis — Choledocholithiasis — Ascending cholangitis →



Cholelithiasis/Biliary colic
- Epigastric, RUQ abdominal pain
- Steady pain
- Often after eating
- Radiates to scapula

Acute Cholecystitis
- Severe epigastric, RUQ abdominal pain
- Radiates to scapula
- Fever, nausea, vomiting
- **+ Murphy sign** (Inspiratory pause)
- **Emphysematous cholecystitis (diabetic elderly male)**
- Common bile duct (CT and MRI preferred for imaging)

Ascending Cholangitis
- Abdominal pain, jaundice, fever **(Charcot triad)**
- Charcot triad + confusion, hypotension **(Reynolds pentad)**
- Hepatomegaly
- Icterus

Gallstone Pancreatitis
- Severe epigastric pain
- Pain radiates to back
- Nausea and vomiting
- Elevated lipase
- Elevated ALT
- **Elderly female**

Therapie

- Erreger: durch aufsteigende Darmbakterien, E.coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Anaerobier
- **Fokussanierung** (chirurgisch, interventionell) **entscheidend!**

1. Wahl bei unkomplizierten Infektionen:

- Cefotaxim/Ceftriaxon und Metronidazol oder Ampicillin/Sulbactam

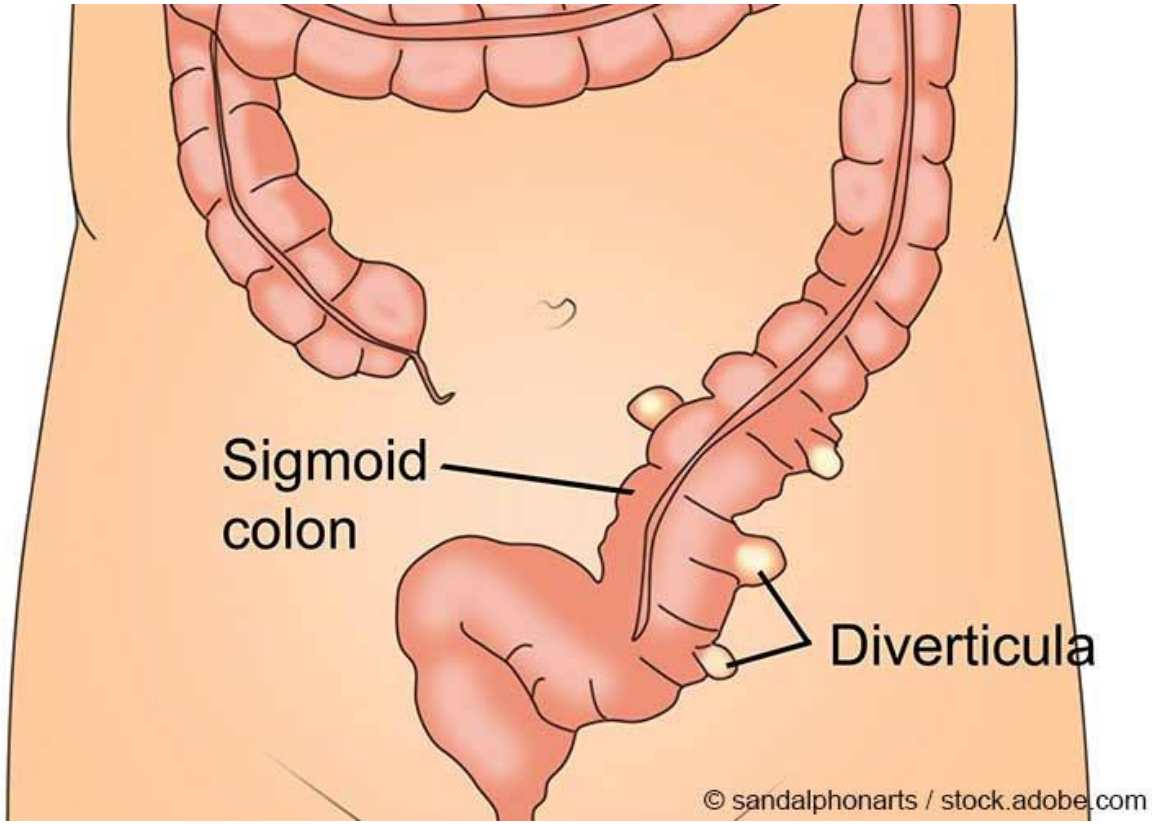
Bei Risikofaktoren/Anzeichen einer Sepsis:

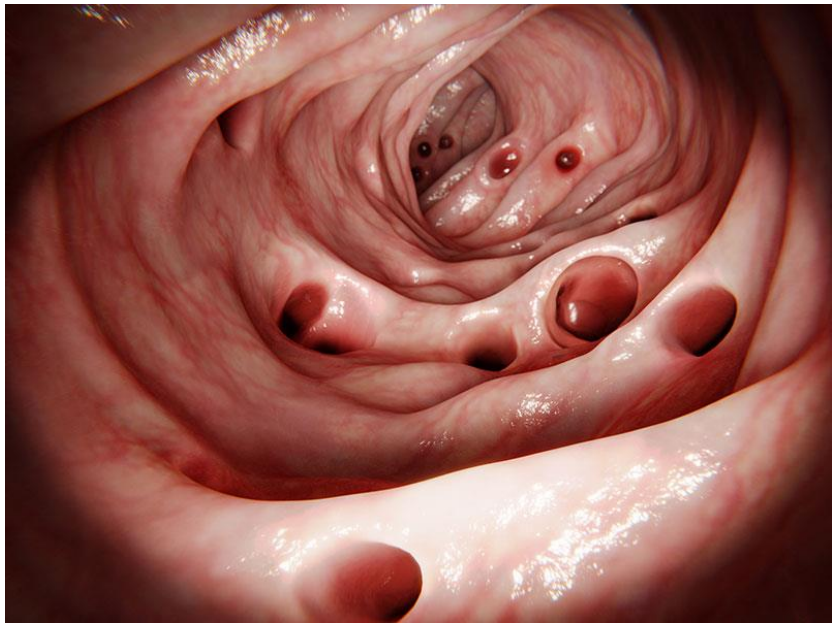
- Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem

Therapiedauer:

- Unkomplizierte Cholezystitis <24h, komplizierte Cholezystitis 5-7 d nach CHE
- Cholangitis 5-7d, bei Bakteriämie mit Stretokokken oder Enterokokken 14 d

Divertikulitis





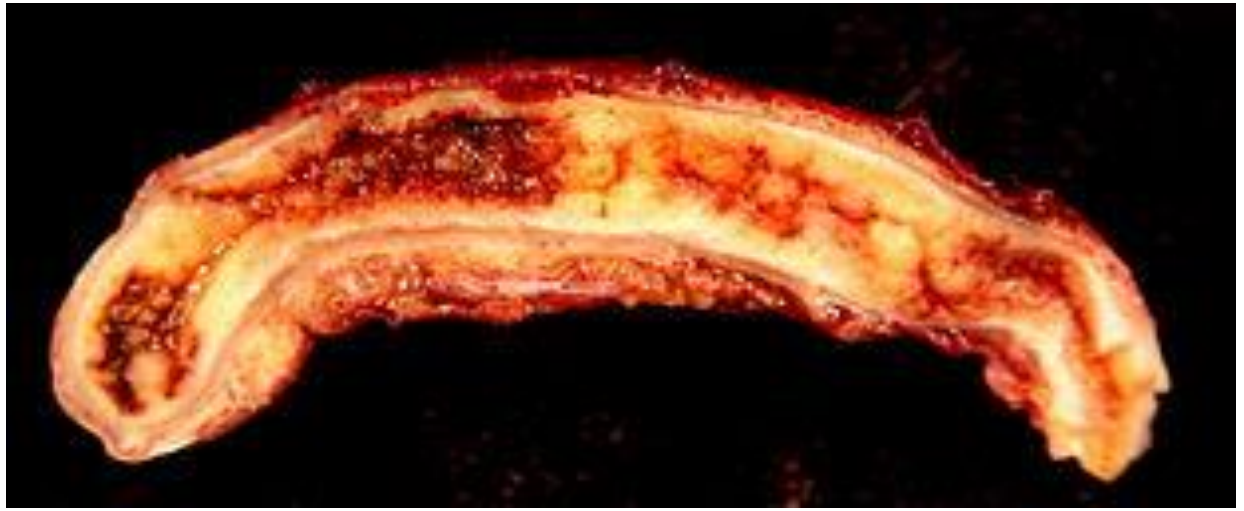
Quellenangabe:

Therapie

- Unkompliziert: keine antibiotische Therapie

- Kompliziert (freie Perforation, Abszess, Fistel etc.):
  - Operative Fokussanierung: Piperacillin/Tazobactam 3-5 Tage
    - Operationen nur bei Notfällen wie Stenosen und Fisteln
  - Konservativ: Piperacillin/Tazobactam 7-10 Tage

Appendizitis



- Klinik: Druckschmerzen (rechtsseitig), Leukozytose, Loslassschmerz, Abwehrspannung
- Therapie: Chir. Sanierung; keine primäre antibiotische Therapie

Leberabszess

- **pyogene Leberabszesse**:

  Ampicillin/Sulbactam
  oder

  Cefotaxim/Ceftriaxon + Metronidazol

  Therapiedauer: mind. 14 Tage,
  meist 4-6 Wochen

- **Amöben-Leberabszess**:

  Metronidazol

  Therapiedauer: 10 Tage



Nekrotisierende Pankreatitis mit infizierten Nekrosen

- Verdacht bei Fieber, Leukozytose, Anstieg der CRP-Werts und einer unerwarteten klinischen Verschlechterung
- Gaseinschlüssen innerhalb des nekrotischen Pankreasgewebes in der Abdomen-CT gilt als beweisend für infizierte Nekrosen
- interventionelle Behandlung (endoskopisch geführte transgastrale Drainage, CT-gesteuerte Ableitung) sowie eine operative Behandlung
- Antibiotische Therapie: Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem mit individueller Therapiedauer

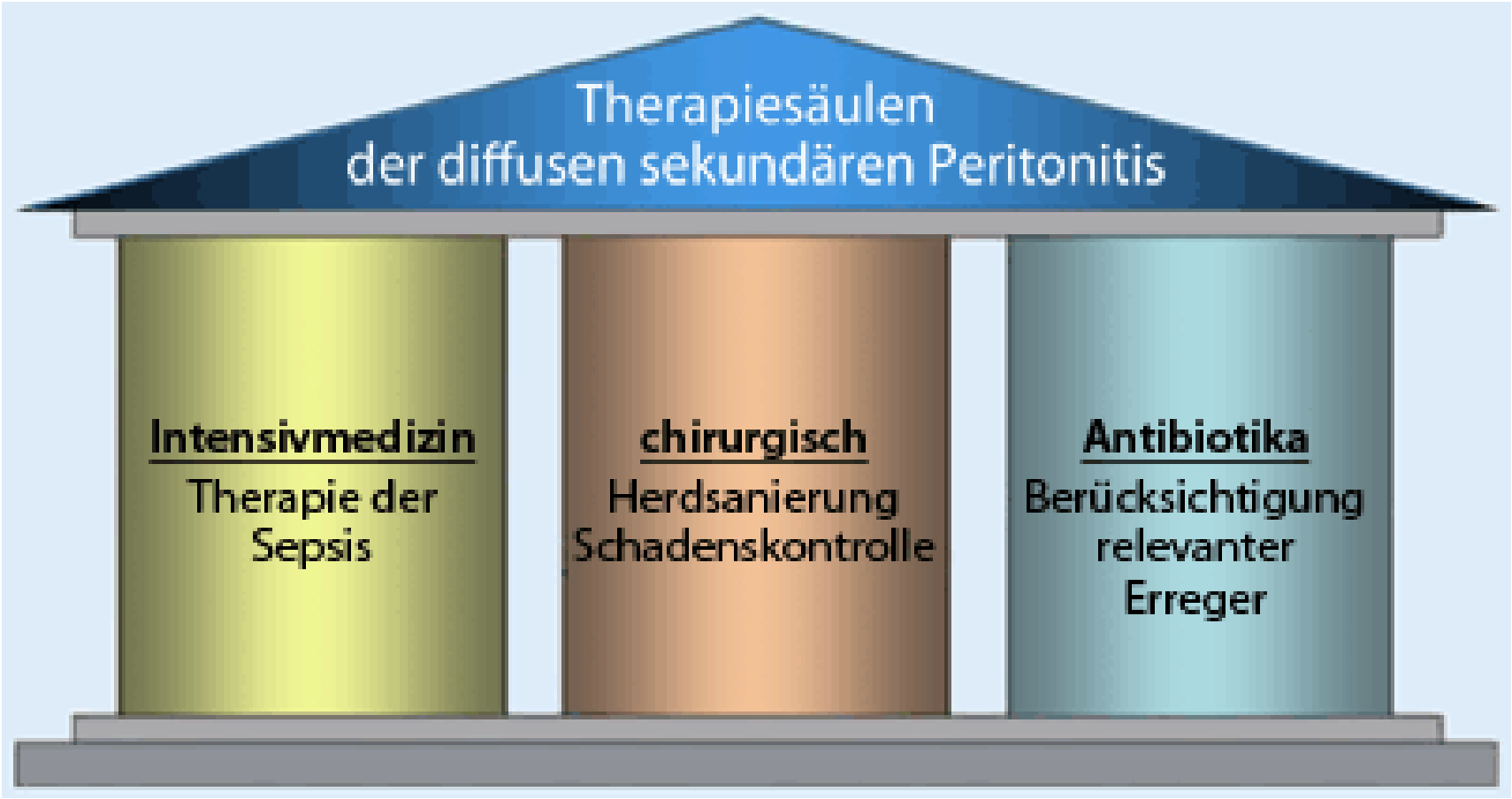
Primäre Peritonitis

- z.B.: Spontanbakterielle Peritonitis
- ca. 1 % aller Peritonitis-Fälle
- meist durch Translokation
- Erreger: Monoinfektionen, Escherichia coli, Enterokokken, Klebsiella spp., ESBL-Bildner
- Antibiotische Therapie:

Cefotaxim/Ceftriaxon oder Piperacillin/Tazobactam für 7 Tage

Sekundäre Peritonitis

- 80 % der Fälle
- Perforation intraabdomineller Hohlorgane, Eröffnung des Peritoneums, übergreifende Entzündungen
- Klinik: diffuse Bauchschmerzen, Fieber, paralyt. Ileus
- Erreger: Mischinfektionen, E.coli, Klebsiellen, Bacteroides spp., Fusobakterien, Enterokokken
- Chirurgische Sanierung
- Antibiotische Therapie: Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem für 3-5 Tage nach chirurg. Sanierung


Therapiesäulen
der diffusen sekundären Peritonitis
Intensivmedizin
Therapie der Sepsis
chirurgisch
Herdsanierung Schadenskontrolle
Antibiotika
Berücksichtigung relevanter Erreger

Tertiäre Peritonitis

- persistierende Infektion der Abdominalhöhle ohne chirurgisch sanierbaren Fokus, nach abgeschlossener chirurgischer Herdsanierung
- meist wenig virulente Erreger, die wegen der anhaltenden Immunsuppression des betroffenen Patienten zu einer anhaltenden Infektion führen
- Erreger: Enterokokken inkl. VRE, Staphylokokken inkl. MRSA, Enterobacteriaceae inkl. ESBL-Bildnern sowie Anaerobier, *Pseudomonas* spp. und *Candida* spp. häufig
- Therapie: wie bei sekundärer Peritonitis unter Beachtung multiresistenter Erreger

Fragen

DANKE für Ihre Aufmerksamkeit.

Literaturquellen

- *1.Paul-Ehrlich-Gesellschaft:Empfehlungenzurkalkuliertenpar- enteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2010. Adresse: http://tinyurl.com/34dg26r. Zuletzt aufgerufen 20.12.2010. 2.Bodmann KF: [Complicated intra-abdominal infections: pathogens, resistance. Recommendations of the Infectliga on antbiotic therapy]. Chirurg 2010;81(1):38- 49 3. Brunkhorst FM: [Epidemiology, economy and practice -- results of the German study on prevalence by the competence network sepsis (SepNet)]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2006;41(1):43-44 4. Solomkin JS et al.: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;50(2):133-164*
- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf
- Antimicrobial management of intra-abdominal infections: literature's guidelines., Sartelli M, Catena F, Coccolini F, Pinna AD.
- https://cme.medlearning.de/pfizer/infektionen_gramnegative_erreger_eins/pdf/cme1.pdf
- https://www.egms.de/static/de/journals/id/2020-8/id000057.shtml
- **Antibiotic stewardship for intra-abdominal infections: early impact on antimicrobial use and patient outcomes** **Yanina Dubrovskaya**, John Papadopoulos, Marco R Scipione, Jerry Altshuler, Michael Phillips, Sapna A Mehta
- Anästhesie, Intensivemedizin, Notfallmedizin, 8.Auflage, Hans Walter Striebel

Bildquellen

- 1: :https://www.gesundheit.gv.at/GenticsImageStore/335/auto/prop/r/krankheiten/verdauung/info/Magen_Darm_Basis_V2_273212870.png?qiwxgf&validation=d11b7604e4411cd9175f7ed338a8f300408a3caec0b323e24d169ae2fc8fa91f
- *2:* https://www.wikidoc.org/images/a/af/Perforated-gallbladder-with-bile-peritonitis.jpg
- 3: unbekannt, "meme"
- 4: https://media.gelbe-liste.de/pictures/anatomie/divertikel.jpg, https://www.chirurgie-josephinum.de/wp-content/uploads/GettyImages-1008436662.jpg
- 5: https://www.chirurgie-josephinum.de/wp-content/uploads/GettyImages-1008436662.jpg
- 6: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/6c/Acute_Appendicitis.jpg/310px-Acute_Appendicitis.jpg
- 7: https://www.google.de/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.medizin-kompakt.de%2Fleberabszess&psig=AOvVaw0Awg4G0bcWYd6ezVQkBwDb&ust=1638956693615000&source=images&cd=vfe&ved=0CAsQjRxqFwoTCKD2ztCz0fQCFQAAAAAdAAAAABAD
- 8: https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/art%3A10.1007%2Fs00104-015-0106-9/MediaObjects/104_2015_106_Fig1_HTML.gif

ID ROLL OUT

Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Logo eigene Klinik

Anlage 28: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag „Knochen- und Gelenksinfektionen“

Knochen- und Gelenksinfektionen (am Beispiel septische Arthritis)

Septische Arthritis

- **Definition:**

  Akut auftretende Entzündung im Gelenkraum und der Synovialmembran (medizinischer Notfall)

- **Unterscheidung zwischen akut und chronisch, sowie Mono- (80-90 %) und Polyarthritis**
- **Genese:**

  Hämatogen, direkte Inokulation, Bisse (Tier und Mensch)

- **Prädisponierende Faktoren:**
  - **Major: Rheumatoide Arthritis, Gicht, hohes Alter, i.v.-Drogenmissbrauch, Immunsuppression**
  - **Minor: chronische Systemerkrankungen (Kollagenose, Alkoholabhängigkeit, Sichelzellerkrankung), Gelenkinjektionen, Hauterkrankungen**

Stadieneinteilung

Nach Gächter und Stutz:

Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Synovitis, trübe Flüssigkeit, Rötung der Synovialmembran, petechiale Blutungen	Stark entzündliche Synovitis, Eiter, Fibrinablagerungen	Verdickung der Synovialmembran, Adhäsion mit Pouchbildung	Pannusbildung, Infiltration in Knorpel und Knochen

Erregerspektrum

- *S. aureus* (etwa 50%)
- KNS (koagulasenegative) Staphylokokken
- ß-hämolysierende Streptokokken Gr. A, B, C, G (12-14%)
- selten Enterobacterales (v.a. Diabetes mellitus)
- *P. aeruginosa* (2-5%)
- Enterokokken (1-2%)
- *selten Candida spp.*
- selten Gonokokken (sexuelle Risikokontakte)

Diagnostik

- **Klinische Untersuchung:**
  - **Schmerzen, Funktionsverlust, Schwellung, Überwärmung, Rötung**
  - **Fieber und Abgeschlagenheit in nur 50% der Fälle**
  - **Eintrittspforte in 50% der Fälle in der Nähe zum Gelenk**
- **Mikrobiologie:**
  - **Blutkulturen (10 Tage zu bebrüten u.a. wegen *Cutibacterium acnes*)**
  - **Gelenkspunktat**
    >50.000/µl Leukos gelten als cutoff (Grauzone aber 25.000 – 75.000/µl)
  - **ggf. Biopsien**
- **Labor**
  BSG, CRP, Leukos, PCT
- **Apparative Diagnostik**
  CT, MRT, PET-CT

Therapie I

- **Allgemein:**
  Schnelle Drainage (ggf. tgl) ggf. Debridement
  PLUS antiinfektive Therapie (initial i.v., dann p.o. nach Klinik)
- **Risikofaktoren für Therapieversagen:**
  - **Diabetes mellitus**
  - **Z.n. inflammatorischer Arthropathie**
  - **Schulter-, Hüft- oder Kniegelenksbeteiligung**
  - **Zellzahl im Punktat >85.000/µl**
  - ***S. aureus***
  - **>24 h bis zur ersten Punktion bzw. operativen Sanierung**

Therapie II

Empirisch (ohne Erregernachweis)

	Antibiotikum	Darreichung	Dosis	Dauer
Kein Risikopatient	Flucloxacillin oder Cefazolin	i.v. i.v.	4 x 2 g 3 x 2 g	bis Erregernachweis initial 3-5 Tage
Risikopatient[1] schwere Infektion/MRSA-Risiko	Piperacillin/Tazobactam + Vancomycin oder + Daptomycin oder + Linezolid	i.v. i.v. i.v. i.v. / p.o.	3 x 4,5 g 2 x 15 mg/kg KG 1 x 8-10 mg/kg KG 2 x 600 mg	

[1]Risikopatienten: >65 Jahre, gebrechliche Patienten mit Grunderkrankungen, rezidiverenden Harnwegsinfektionen, kürzlich durchgeführten abdominellen Eingriffen;

Therapie II

Nach Gramfärbung (ohne Erregernachweis)

	Antibiotikum	Dosis	Alternative	Dosis	Dauer
Grampositive Kokken	Vancomycin	2 x 15 mg/kg KG i.v.	Daptomycin oder Linezolid	1 x 8-10 mg/kg KG i.v. 2 x 600 mg i.v./p.o.	Bis Erregernachweis initial 3-5 Tage
Gramnegative Kokken	Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	Cefotaxim	3 x 2 g i.v.	
Gramnegative Stäbchen	Piperacillin-Tazobactam oder Ceftazidim	4 x 4,5 g i.v. 3 x 2 g i.v.	Meropenem oder Ciprofloxacin	3 x 1 g i.v. 3 x 400 mg i.v. oder 2 x 750 mg p.o.	
Gramfärbung negativ	Vancomycin + Piperacillin-Tazobaczam oder + Ceftazidim	2 x 15 mg/kg KG i.v. 4 x 4,5 g i.v. 3 x 2 g i.v.	Daptomycin oder Linezolid je + Meropenem oder + Ciprofloxacin	1 x 8-10 mg/kg KG i.v. 2 x 600 mg i.v./p.o. 3 x 1 g i.v. 3 x 400 mg i.v. oder 2 x 750 mg p.o.	

Therapie III

Gezielt (mit Erregernachweis)

Erreger	Antibiotikum	Darreichung	Dosis	Dauer (insgesamt)
S. aureus (MSSA)	Flucloxacillin oder Cefazolin + ggf. Rifampicin	i.v. i.v. p.o.	4 x 2 g 3 x 2 g 2 x 450 mg	2-4 Wo Gächter I,II 4-6 Wo Gächter III, IV
Penicillinallergie/MRSA	Vancomycin	i.v.	2 x 15 mg/kg	
orale Folgetherapie	Levofloxaxin+Rifampicin Alternativ Clindamycin oder Cotrimoxazol	p.o.	2 x 450 mg 3 x 600 mg 2-3 x 960 mg	
Streptokokken	Penicillin G	i.v.	20-24 Mio IE in 6 ED	2-4 Wochen Gächter I, II ≥ 4 Wochen Gächter III, IV
orale Folgetherapie	Amoxicillin	p.o.	3 x 1 g	

Therapie

Gezielt (mit Erregernachweis) Fortsetzung

Erreger	Antibiotikum	Darreichung	Dosis	Dauer (insgesamt)
Gonokokken	Ceftriaxon	i.v.	1 x 2 g	7 Tage
Enterobacterales	Ciprofloxacin Ceftriaxon Imipenem oder Meropenem	i.v. p.o. i.v. i.v. p.o.	3 x 400 mg 2 x 750 mg 1 x 2 g 3 x 1 g 3 x 1 g	2 Wo Gächter I, II 3-4 Wo Gächter III, IV
P. aeruginosa orale Folgetherapie	Piperacillin-Tazobactam Ciprofloxacin	i.v. p.o.	4 x 4,5 g 2 x 750 mg	4-6 Wochen 2 Wochen

Fragen?

DANKE für Ihre Aufmerksamkeit.

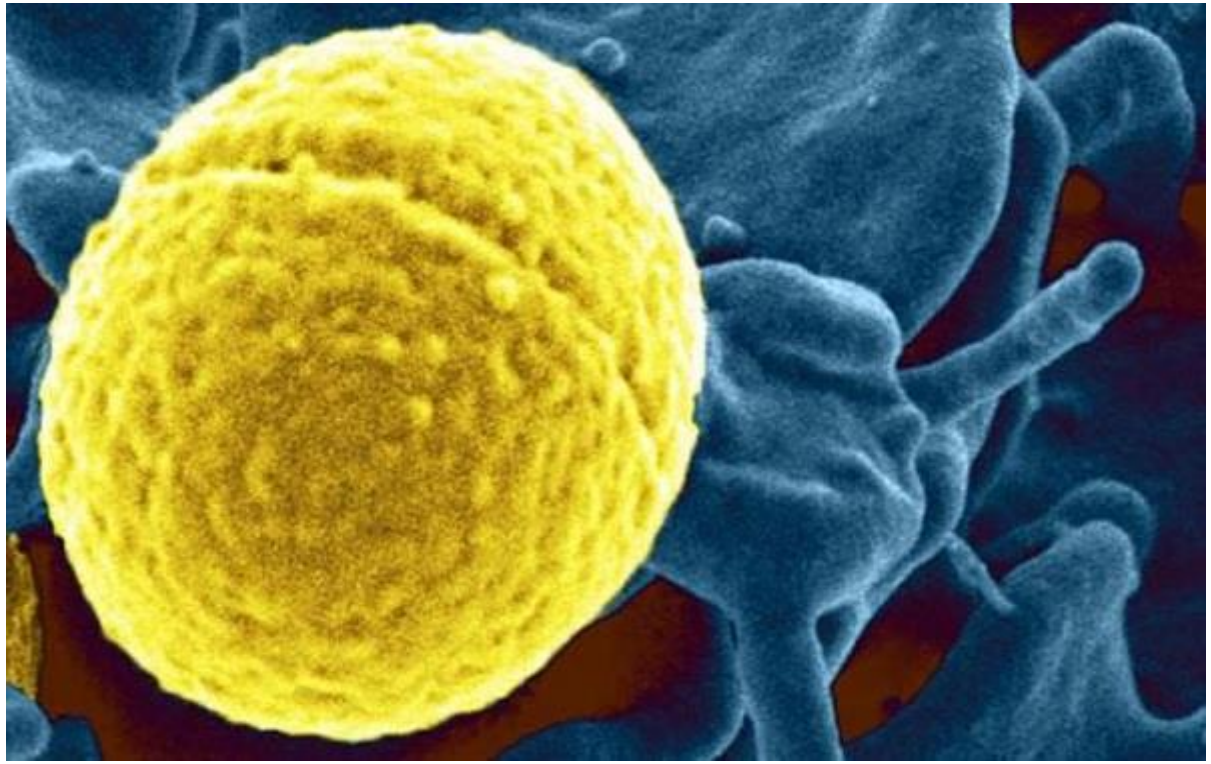
ID ROLL OUT

Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Logo eigene Klinik

S. aureus-Bakteriämie



Fallbeispiel

- Hr. Müller 65 Jahre, stationär wegen kardialer Dekompensation bei bekannter schwerer ischämischer Herzerkrankung. Z. n. mehrfacher PCI 2017, Implantation eines CRT-D-Systems, bei hochgradig eingeschränkter LVEF und LSB. Intravenöse Gabe eines Schleifendiuretikums und Anpassung der Herzinsuffizienzmedikation. An Tag 3 plötzlich Schüttelfrost und Fieber 39°C.
- Klinisch auffällig eine Phlebitis im Bereich der Venenverweilkanüle
- Was würden Sie tun?

Bakteriämie

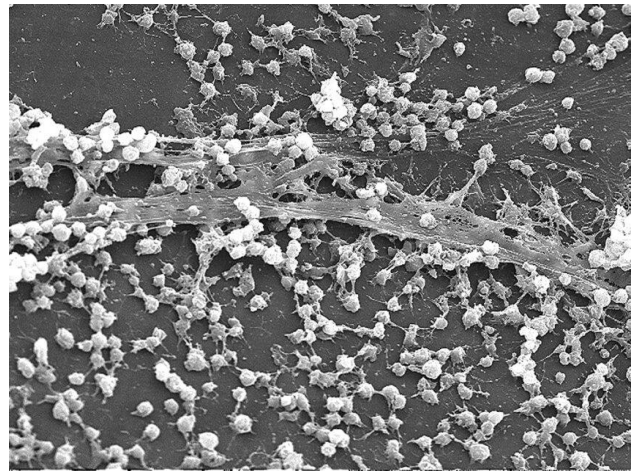
- **Definition:**
  - Nachweis von Erregern mittels Blutkultur
  - Bakteriämie ≠ Sepsis
- **Häufigkeit:**
  - nach E. coli der zweithäufigste Erreger von Blutstrominfektionen 20-30/100.000 Einwohner/Jahr
  - **Hohe Mortalität 15-40%**
- **Einteilung:**
  - Ambulant vs. nosokomial
  - intermittierend vs. kontinuierlich

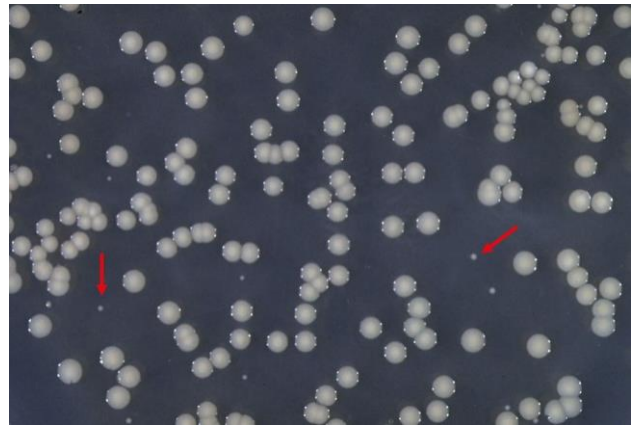
Bakteriämie

Obligat pathogene Erreger	Mögliche Pathogene	Meist Kontaminanten
• S. aureus/lugdunensis • S. pneumoniae • A-Streptokokken • Enterobacteriaceae • Haemophilus influenzae • Pseudomonas aeruginosa • Bacteroidaceae	• Enterococci • Viridans-Streptokokken	• Koagulase negative Staphylokokken (KNS) • S. epidermidis • S. haemolyticus • S. capitis • S. hominis, etc. • Corynebacterium species • Cutibacterium acnes • Bacillus species • Micrococcus species

Erreger

- **Gram + Kokken**
  - Bei ca. 20 % der Bevölkerung sind Nase, Rachen, Haut, permanent kolonisiert
- **Besonderheiten:**
  - Biofilm an intravaskulärem Fremdmaterial
  - Bildung von Small colonial variants (SCV). Aufgrund einer geringeren metabolischen Aktivität erhöhte Toleranz gegenüber Antibiotika





Fallbeispiel

Anruf aus dem Labor:

4 Blutkultur-Flaschen mit grampositiven Kokken a. e. …..

Was tun?

…aber Herr Müller wurde aufgrund von rascher Entfieberung auf Gabe von Ampicillin/Sulbactam und rekompensierter Herzinsuffizienz nach 3 weiteren Tagen entlassen. Empfehlung Amoclav 875/125 mg p.o. 1-0-1 für weitere 3 Tage.

Worst case scenario: Wiederaufnahme in 5 Tagen im septischen Schock

Diagnostik

- **Anamnese:**
  - Stationäre Aufenthalte vergangenen 3 Monate, medizinische Interventionen: Injektionen, Fremdmaterial (Port, Herzschrittmacher, Herzklappenersatz, Gefäßprothesen, Gelenkendoprothesen, Osteosynthesematerial)
- **Klinische Untersuchung**
  - Internistischer Status, Auskultation Herzgeräusche, Klopfschmerzen Wirbelsäule, periphere Embolien der Akren, subkonjunctivale Einblutungen?
- **Apparative Diagnostik:** von der einfachen zur komplexen Untersuchung
  - **Transthorakale Echokardiographie (TTE):** Vegetationen, Vitien (prädispositionierender Faktor), Perikarderguss
  - **Abdomensonographie:** intraabdomineller Verhalt, septische Embolien in Milz, Leber, Nieren-Infarkt?
  - **Transösophageale Echokardiographie (TEE):** Vegetationen, Vitien (prädispositionierender Faktor)
  - **Schnittbildgebung:** nach Klinik und vermutetem Fokus
  - **MRT-Wirbelsäule**: V. a. Spondylodiszitis
  - **PET-CT/Zweiphasenszitigraphie**

Risikostratifizierung

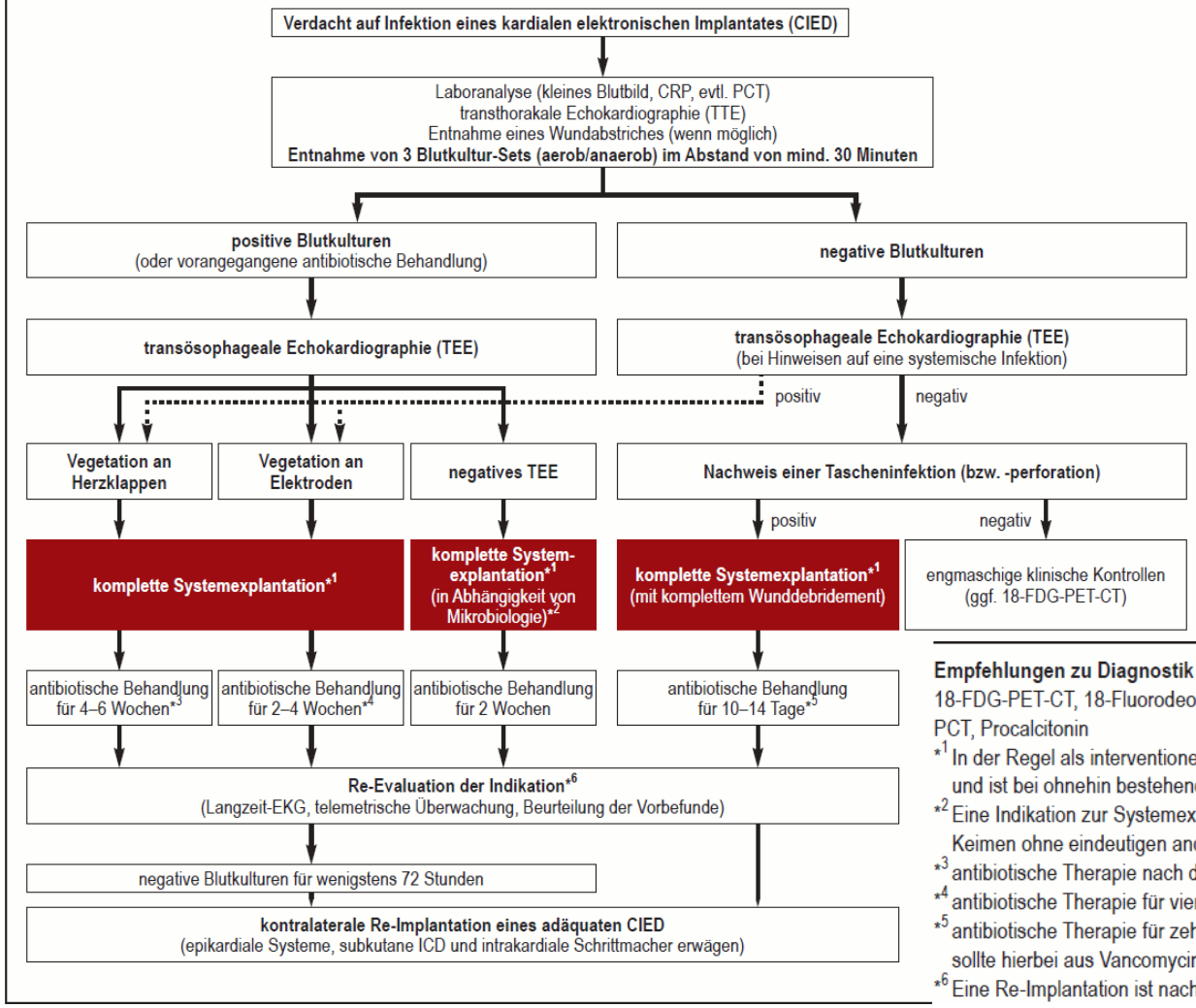
kompliziert:

- Endokarditis nach DUKE (siehe entsprechende SOP)
- tief-sitzende metastatische Absiedlungen
- Fremdmaterial (implantierte Langzeitkatheter, intravaskuläres Fremdmaterial, osteoartikuläre Prothesen)
- persistierende Bakteriämie 48-96h nach Beginn einer effektiven Antibiotikatherapie
- persistierendes Fieber ≥ 72h nach Therapiebeginn
- ambulant erworben ohne klaren Fokus/Eintrittspforte

unkompliziert:

- Bakteriämie ohne eines der Kriterien für komplizierte SAB
- oberflächliche, einfach sanierbare Infektfoci —Gefäßkatheterinfektionen (PVK, ZVK)

GRAFIK



Muss das CRT-D-System von Herrn Müller explantiert werden?

Empfehlungen zu Diagnostik und adäquater Behandlung der Device-assoziierten Infektionen (modifiziert nach [10, 26, 28, 40])

18-FDG-PET-CT, 18-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie; CRP, C-relatives Protein; ICD, implantierbarer Defillibrator; PCT, Procalcitonin

*1 In der Regel als interventionelle transvenöse Sondenextraktion. Ein offen chirurgisches Vorgehen kann bei Vegetationen > 2 cm an den Elektroden erwogen werden, und ist bei ohnehin bestehender Operationsindikation aufgrund einer Klappen-Endokarditis zwingend indiziert.

*2 Eine Indikation zur Systemexplantation besteht bei okkulter Bakteriämie mit grampositiven Erregern. Auch bei einer rezidivierenden Bakteriämie mit gramnegativen Keimen ohne eindeutigen anderen Fokus muss eine Systemexplantation in Betracht gezogen werden.

*3 antibiotische Therapie nach den Endokarditis-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (28)

*4 antibiotische Therapie für vier Wochen bei Nachweis von Staphylococcus aureus, bei allen anderen Erregern zwei Wochen

*5 antibiotische Therapie für zehn Tage bei trockener Taschenperforation, für 14 Tage bei Taschenінfektion. Die empirische antibiotische Therapie vor Erregernachweis sollte hierbei aus Vancomycin bestehen.

*6 Eine Re-Implantation ist nach erneuter kritischer Evaluation der Indikation nur bei 67–86 % der Patienten erforderlich.

Quellenangabe: Döring, Michael; **Diagnostik und Therapie von Infektionen kardialer elektronischer Implantate** Dtsch Arztebl Int 2018; 115(26): 445-52; DOI: 10.3238/arztebl.2018.0445

Therapie-Grundsätze

Fokussanierung ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie:

- Drainage: Abszess, Empyem
- Chirurgisches Debridement, Fremdmaterial-Entfernung

Gezielte antimikrobielle Therapie:

- 1. Wahl Staphylokokkenpenicillin
- Adäquate Dosierung (Anpassung an Nierenfunktion)
- Ausreichend lange Therapiedauer

Antimikrobielle Therapie

initial nur i. v., orale Sequenztherapie nur in Abstimmung mit dem infektiologischen Konsildienst				
Diagnose	**Erreger**	**1. Wahl**	**2. Wahl**	**Dauer**
unkompliziert	**MSSA**	**Flucloxacillin 4x 2g i.v./d**	**Cefazolin 3x 2g i.v./d**	**14 Tage**
	MRSA	**Vancomycin * 2x 15 mg/kg/d**	**Daptomycin 1x 8-10 mg i.v./d**	**14 Tage**
kompliziert	**MSSA**	**Flucloxacillin 4x 3g i.v./d**	**Cefazolin 4x 2g i.v./d**	**28- 42 Tage**
	MRSA	**Vancomycin * 2x 15 mg/kg/d**	**Daptomycin 1x 8-10 mg i.v./d**	**28- 42 Tage**
Fremdmaterial	**Resistenztestung**	**+ Rifampicin ** 2x 450mg p.o./d**	**+ Fosfomycin 3x 5g i.v./d**	**28- 42 Tage**
* Talspiegel: 15-20mg/l, **CAVE: hepatotoxisch, CYP 450 Interaktionen: Konsil Apotheke				

Fragen

DANKE für Ihre Aufmerksamkeit

ID ROLL OUT

Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

Logo eigene Klinik

Anlage 30: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: Vortrag: „Penicillinallergie“

Penicillin- und Beta-Laktam-Antibiotika (BLA)-Allergie

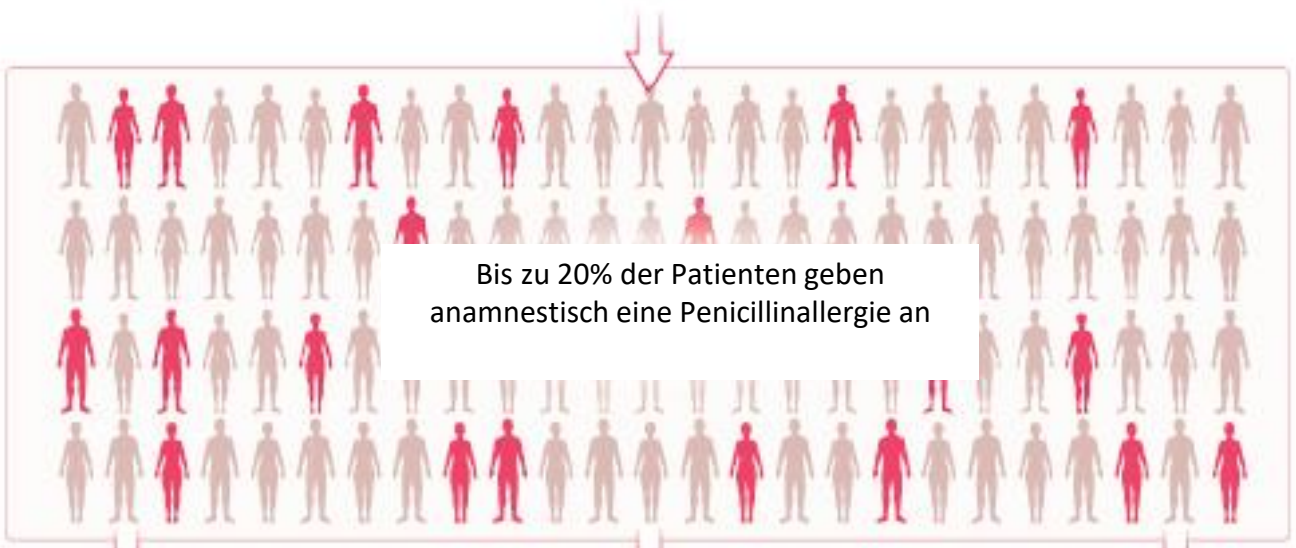
Vorgehen im Rahmen einer ABS-Tätigkeit

Penicillinallergie – Epidemiologie und Konsequenzen

- Ca. 32 Mio. US-Amerikaner mit dokumentierter Penicillinallergie[1]
- “Richtige” IgE-vermittelte Reaktionen sind selten
- 95% der Patienten mit bekannter Allergie könnten diese Medikamentengruppe gut vertragen
- Die meisten Personen mit Penicillinallergie unterziehen sich keiner weiteren Diagnostik
- Penicilline und andere Beta-Laktam-Antibiotika ‘(BLA) werden vermieden
- Antibiotika werden gar nicht eingesetzt (obwohl indiziert) oder falsche Substanzklassen herangezogen (Ineffektivität)
- Signifikant mehr Einsatz von Gyrasehemmern, Clindamycin und Vancomycin[2]
- Häufig werden nicht notwendige Breitband- oder Reserveantibiotika als Ersatz verwendet
- Dies ist vergesellschaftet mit einer höheren Nebenwirkungsrate, vermehrter Resistenzbildung wie MRSA (+14,1%)[2], VRE (+30,1)[2] oder vermehrte Clostridium difficile-Infektionen (+17[3] bzw. 23,4%[2])
- Deutliche Kostenmehrung um fast 30%[3] und Verlängerung der Liegedauer (ca. 0,6 Tage[2] bis hin zu 11 Tagen[3])

1 Evaluation and Management of Penicillin Allergy. A Review. E.Shenoy. JAMA. 2019;321(2):188-199
2 Macy E. et al Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin ‘‘allergy’’ in hospitalized patients: A cohort study. J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 133, NUMBER 3
3 Huang et al:The Impact of Reported Beta-Lactam Allergy in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies Requiring AntibioticsClinical Infectious Diseases 2018;67(1):27–33

Penicillinallergie – Epidemiologie und Konsequenzen



Patientenfolgen

Therapieoptionen eingeschränkt
Zunahme Toxizität durch Zweitlinientherapien
Mehr Breitspektrum-Antibiotika
Mehr Postoperative Wundinfektionen

Public-Health Folgen

Antibiotikaresistenz
Höhere C. difficile -Raten
Teurere Medikation
Längere Krankenhausaufenthalte

Allergietestung

<5% der Diagnosen Penicillinallergie bestätigen sich nach Testung

Abb modifiziert. Penicillin Allergy.. M. Castels NEJM 2019 381;24

Penicillinallergie - Empfehlung der deutschen S2k-Leitlinie

- Jede Überempfindlichkeitsreaktion auf ein BLA sollte in jeder Altersgruppe diagnostisch abgeklärt werden
- Auslöser soll identifiziert werden
- Ungerechtfertigte Vermeidung von BLA soll verhindert werden
- Kreuzreaktivität bei positivem Befunden soll nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden
- Untersuchung innerhalb eines Jahres (zügig nach Sofortreaktionen)

Penicillinallergie - Symptome

- Zeitliche Einteilung der Symptomatik
  - Sofortreaktion (innerhalb 60 Minuten), analog einer Anaphylaxie; häufig IgE-vermittelte Typ I-Reaktionen
  - Spätreaktion (60 Minuten bis hin zu Wochen), häufig T-Zell-vermittelte Typ IV-Reaktionen

Reaktion	**Zeitliches Intervall**
Urtikaria, Anaphylaxie	häufig bis 1 h, seltener bis 6 h
makulopapulöses Exanthem	4 bis 14 d
seltene Symptome wie DRESS*, SJS*	4 d bis 8 Wochen

- DRESS = drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; SJS = Steven-Johnson-Syndrom

Penicillinallergie - Hautreaktionen



https://de.wikipedia.org/wiki/Nesselsucht

Urtikaria



https://www.gelbe-liste.de/krankheiten/arzneimittelexanthem

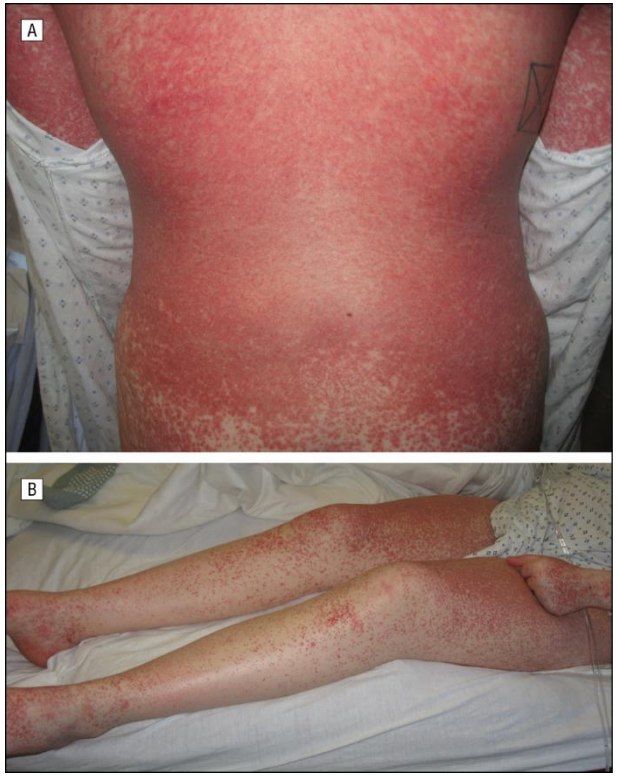
Makulopapulöses Exanthem

Penicillinallergie - Hautreaktionen



Stevens-Johnson-Syndrom

https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/inhalte/details/news/detail/News/dermatologie-highlighted.html



DRESS – Syndrom
Drug-**R**eaction with **E**osinophilia and **s**ystemic **s**ymptoms

https://www.medizin-kompakt.de/dress-syndrom

Penicillinallergie - Symptome

- 26% kennen ihre Symptome gar nicht
- 38% mit Ausschlägen/Exanthemen
- 18% mit Nesselsucht
- 9% mit Angioödemen
- 6% mit gastrointestinalen Beschwerden
- 5% mit Anaphylaxie
- 5% mit Juckreiz
- Häufig verspätet auftretender Ausschlag, ähnlich einer Typ IV-Reaktion. IgE-vermittelte Symptomatik verschwindet über die Zeit, >80% werden nach 10 Jahren tolerant; viele Patienten sind gar nicht allergisch sondern haben andere Gründe für ihre Symptomatik wie eine Virusinfektion.

Penicillinallergie - Risikostratifizierung

- **Wichtig ist eine detaillierte Anamneseerhebung (auch mit Patientenfragebögen)**
  - Welches Medikament in welcher Verabreichungsform und in welcher Dosierung?
  - Zeitraum zwischen Einnahme und Symptombeginn?
  - Welche Symptome?
  - Gibt es sog. Augmentationsfaktoren, wie Infektionserkrankungen oder körperliche Aktivität?
  - Bekannte Allergien?
  - Bisherige Einnahmen von BLA und Verträglichkeit?

- **Diagnostik**
  - Bestimmung der Serumtryptase innerhalb von 30-120 min sowie 24h nach Abklingen der Symptomatik
  - Bestimmung eines arzneimittelspezifischen IgE (jedoch nur begrenzt verfügbar) innerhalb von 2-26 Wochen nach Symptomatik
  - fakultative zelluläre Diagnostik (z.B. Basophilenaktivierungstest)

Penicillinallergie - Risikostratifizierung

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Anamnese	. Isolierte Reaktionen, die eher nicht Allergie-typisch erscheinen . Juckreiz ohne Ausschlag . Unbekannte Reaktionen ohne IgE-typisches Muster . vor mehr 10 Jahren . Familiäre Penicillinallergie-anamnese	. Urtikaria oder andere juckende Ausschläge . IgE-typische Reaktionen ohne Anaphylaxie	. Anaphylaxie . Positiver Hauttest . Sich wiederholende Symptomatik . Reaktionen auf verschiedene BLA
Handlung	Penicillinverschreibung, ggf. unter Aufsicht	Hauttest und Penicillintestung unter Aufsicht falls Hauttest negativ ggf. Allergologen konsultieren	Vorstellung beim Allergologen und Desensibilisierung

Penicillinallergie - Niedriges Risiko

- Falls nur positive Familienanamnese oder nicht Allergie-Symptome
  → Amoxicillingabe; alle weiteren Patienten Gabe unter Aufsicht

- Sollte nur eine Penicillinallergie vorbeschrieben sein,
  können nach positiver Toleranz alle Beta-Laktam-Antibiotika eingesetzt werden

Penicillinallergie - Moderates Risiko

- Hauttestung unter Aufsicht als erstes Diagnostiktool
  Bei negativem Hauttest sollte eine Penicillinexposition erfolgen
  Sollte diese eine Toleranz nachweisen, können alle Penicilline (auch Aminopenicilline) verwendet werden

- Bei positivem Befund haben Patienten eine Penicillinallergie und sollten keine weiteren Penicillingaben erhalten

- Ein negativer Hauttest hat einen prädiktiven Wert von 95-100% (in Kombination mit einer oralen Amoxicillintestung)

Penicillinallergie - Hohes Risiko

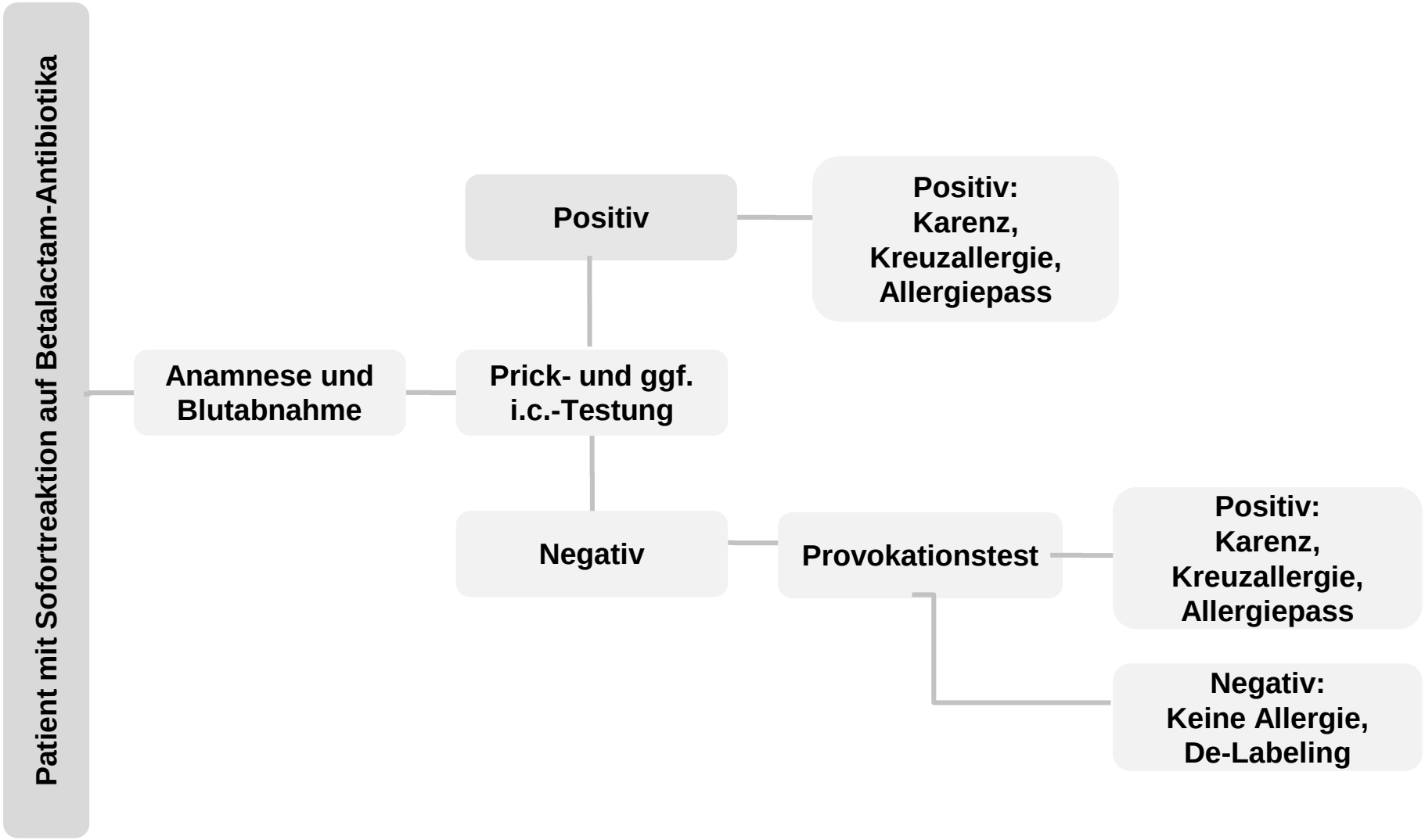
- Weitere Diagnostik durch Spezialisten
- Ggf. ist eine Desensibilisierung möglich (nur unter (intensiv-) medizinischer Überwachung)

Penicillinallergie - Hauttestung

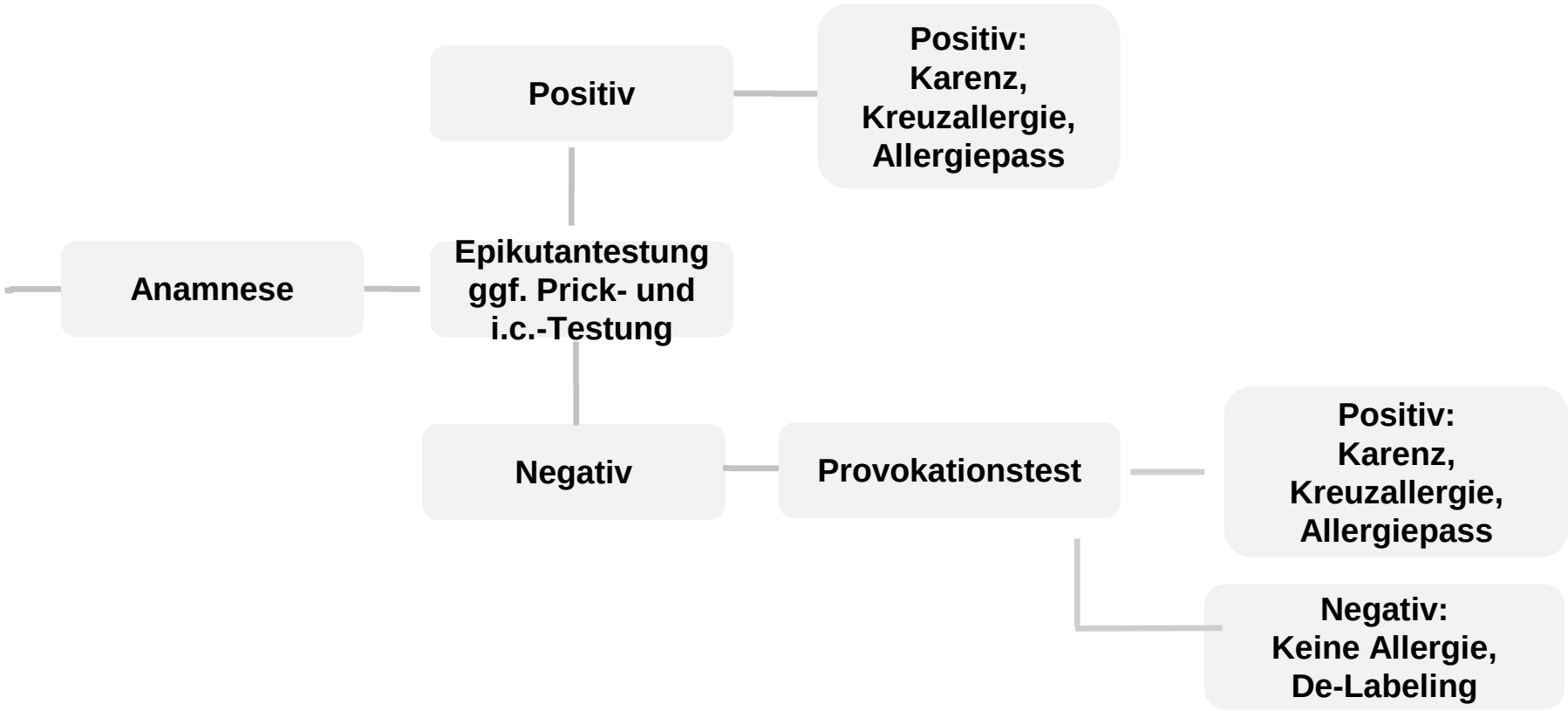
- Bei Sofortreaktionen Empfehlung zur Prick- bzw. insofern verfügbar Intrakutantestung (Prick immer vor i.c.)
- Bei Spätreaktion Empfehlung zur Epikutantestung bzw. insofern verfügbar Intrakutantestung (Prick vor i.c.)
- Testung einen Monat nach Symptomende
- Ärztliche Aufklärung obligat, ebenso eine vorhandene Überwachungsstrategie
- Testsubstanzen und Konzentrationen anhand der Leitlinie ersichtlich

Penicillinallergie - Provokationstestung

- Am Ende der allergologischen Testreihe
- Nicht bei eindeutig positiven Hauttestungen
- Provokationstestung anhand der Dosierungsvorschläge in der Leitlinie ersichtlich
- In Ausnahmefällen auch ohne vorherige Hauttestung


Patient mit Sofortreaktion auf Betalactam-Antibiotika
Anamnese und Blutabnahme
Prick- und ggf. i.c.-Testung
Positiv
Positiv: Karenz, Kreuzallergie, Allergiepass
Negativ
Provokationstest
Positiv: Karenz, Kreuzallergie, Allergiepass
Negativ: Keine Allergie, De-Labeling

Patient mit makulopapulösem Exanthem auf Betalactam-Antibiotika



Penicillinallergie - Kreuzreaktionen

- 2% mit Cephalosporinallergien
- Wenn Anaphylaxie auf Penicilline dann 40% Kreuzreaktion mit Cephalosporinen
- Penicilline “untereinander” haben hohes Risiko einer Kreuzreaktion, ebenso Cephalosporine untereinander
- Cefazolin mit der niedrigsten Rate an Kreuzreaktionen aufgrund von nur einer Seitenkette
- <1% Kreuzreaktionen zwischen Penicillinen und Carbapenemen und keine bei Monobactamen
- Bei fehlendem Hinweis auf eine Penicillinallergie kann die Möglichkeit einer Kreuzreaktion vernachlässigt werden

Tab. 2: Annahmen zur Wahrscheinlichkeit allergologischer Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen Betalaktamantibiotika*

geplantes Medikament / bekannte Allergie	Penicillin G und V	Amino-penicilline (Ampicillin, Amoxicillin)	Aminocephalo-sporine (Cefalexin, Cefadroxil, Cefaclor)	Cefuroxim, Ceftriaxon	Cefotaxim	Cefodizim	Ceftazidim	Carbapeneme	Aztreonam
Penicillin G und V		hoch	Daten gering, häufig Aminopenicillin-allergie, bei Anam-nese auf Penicillin	gering (49) (26) (53) (51)	gering			gering (65) (66) (67) (68) (69) (70) (51)	sehr gering (68) (51) (26)
Aminopenicillin	mittel (24) (45)		hoch (50) (26) (51)					Daten gering	Daten gering
Aminocephalo-sporine	Daten gering	hoch	(47)	Daten gering					
Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefodizim		Daten gering		hoch (47)				Daten gering	Daten gering
Ceftazidim									mittel (76)
Carbapeneme	Daten gering						Daten gering		Daten gering
Aztreonam							mittel	Daten gering	

*Die Annahmen hierzu beruhen vor allem auf Strukturähnlichkeiten beziehungsweise Strukturunterschieden in der R1-Seitenkette; die publizierten Daten sind gering oder fehlend.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

ID ROLL OUT

Infektiologische Konsiliar- und Beratungstätigkeit in Kombination mit Antibiotic Stewardship-Aktivitäten in nicht-universitären Krankenhäusern

Anlage 31: ID ROLL OUT-Werkzeugkasten: “ID ROLL OUT-Antibiogramm”

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

	PENICILLINE +/- Betalaktamase-inhibitor									CEPHALOSPORINE +/- Betalaktamase-inhibitor								CARBAPENEME			MONOBACTAM	FLUORCHINOLONE			AMINOGLYKOSIDE		MAKROLIDE		LINCOSAMID	TETRACYCLINE		GLYCOPEPTID		LIPOPEPTID	OXAZOLIDINON	POLYMYXIN	RIFAMYCIN	FOLSÄUREANTAGONIST	EPOXID		NITROIMIDAZOL	NITROFURAN
	Penicillin G	Flucloxacillin	Amoxicillin p.o.	Amoxi-Clav. p.o.	Ampicillin	Ampi-Sulbactam	Piperacillin	Pip-Tazobactam	Pivmecillinam p.o.	Cefazolin	Cefuroxim i. v.	Ceftriaxon	Ceftazidim	Cefotaxim	Cefiderocol (R)	Ceftolozan-Tazo. (R)	Ceftazidim-Avi. (R)	Imipenem (R)	Meropenem (R)	Ertapenem (R)	Aztreonam (R)	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin	Gentamicin (R)	Tobramycin (R)	Azithromycin	Clarithromycin	Clindamycin	Doxycyclin	Tigecyclin (R)	Vancomycin (R)	Teicoplanin (R)	Daptomycin (R)	Linezolid (R)	Colistin (R)	Rifampicin	Cotrimoxazol	Fosfomycin i.v. (R)	Fosfomycin p.o.	Metronidazol	Nitrofurantoin
Gram-negative Erreger																																										
Citrobacter freundii Komplex	–	–	–	–	–	–	–	1	+/-[2]	–	–	+/-	+/-	+/-	(+)	(+)	+/-	(+)	+	(+)	+/-	+	+	–	(+)	(+)	–	–	–	–	+/-	–	–	–	–	(+)	–	(+)	(+)	+ [2]	–	+/-[2]
Citrobacter koseri	–	–	–	+/-	–	+/-	+	1	+/-[2]	–	–	(+)	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+/-	(+)	(+)	–	(+)	(+)	–	–	–	–	(+)	–	–	–	–	(+)	–	+	(+)	+ [2]	–	+/-[2]
Enterobacter cloacae Komplex	–	–	–	–	–	–	+/-	+/-	+/-[2]	–	–	–	–	–	(+)	(+)	(+)	(+)	1	(+)	+/-	(+)	(+)	–	(+)	(+)	–	–	–	–	+/-	–	–	–	–	(+)	–	+	+/-	+/-[2]	–	+/-[2]
Enterobacter (Klebsiella) aerogenes	–	–	–	–	–	–	+/-	+/-	+/-[2]	–	–	–	–	–	(+)	(+)	(+)	(+)	1	(+)	+/-	(+)	(+)	–	(+)	(+)	–	–	–	–	+/-	–	–	–	–	(+)	–	+	+/-	+/-[2]	–	+/-[2]
Escherichia coli	–	–	+/-	+[1]	+/-	1[1]	+/-	1	+[2]	+/-	+/-	(+)	(+)	+	–	–	–	–	(+)	–	–	(+)	(+)	–	+[3]	+[3]	–	–	–	–	(+)	–	–	–	–	–	–	+/-	(+)	+[2]	–	+[2]
Escherichia coli / Klebsiella spp. 3MRGN	–	–	–	–	–	–	–	+/-	+[2]	–	–	–	–	–	(+)	+	(+)	+	+	+	–	–	–	–	+/-	+/-	–	–	–	–	(+)	–	–	–	–	–	–	+/-	(+)	+/-[2]	–	+/-[2]
Escherichia coli / Klebsiella spp. 4MRGN	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+/-	+/-	–	–	–	–	–	–	–	+/-	+/-	–	–	–	–	(+)	–	+	–	–	–	–	+/-	+/-[2]	–	+/-[2]
Klebsiella oxytoca	–	–	–	+[1]	–	1[1]	–	1	+/-[2]	+/-	+/-	(+)	(+)	+	–	–	–	(+)	(+)	(+)	+/-	(+)	(+)	–	+[3]	+[3]	–	–	–	–	+/-	–	–	–	–	–	–	+	(+)	+[2]	–	+/-[2]
Klebsiella pneumoniae	–	–	–	+[1]	–	1[1]	–	1	+[2]	+/-	+/-	(+)	(+)	+	–	–	–	(+)	(+)	(+)	+/-	+	+	–	+[3]	+[3]	–	–	–	–	+/-	–	–	–	–	–	–	+/-	(+)	+[2]	–	+/-[2]
Morganella morganii	–	–	–	–	–	–	+/-	1	+/-[2]	–	–	(+)	+	+	(+)	–	(+)	–	(+)	(+)	–	+	+	–	(+)	(+)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+/-	–	–	–	–
Proteus mirabilis	–	–	+/-	+[1]	+/-	1[1]	+/-	1	+[2]	+/-	+/-	(+)	(+)	+	–	–	–	–	(+)	–	–	+	+	–	(+)	(+)	–	–	–	–	(+)	–	–	–	–	–	–	+/-	(+)	+[2]	–	–
Proteus vulgaris	–	–	–	+/-	–	+/-	+/-	1	+/-[2]	–	–	(+)	+	+	(+)	(+)	(+)	–	(+)	(+)	–	+	+	–	(+)	(+)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+/-	+/-	+/-[2]	–	–
Salmonella spp.	–	–	+/-	+	+/-	+	–	+	–	–	–	+	–	1	–	–	–	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	–	(+)	(+)	+	–	–	–	+/-	–	–	–	–	–	–	+/-	–	–	–	–
Serratia marcescens	–	–	–	–	–	–	+/-	1	+/-[2]	–	–	(+)	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+/-	(+)	(+)	–	(+)	(+)	–	–	–	–	+/-	–	–	–	–	–	–	+	+ [5]	+/-[2]	–	–
Shigella spp.	–	–	–	+	–	+	–	+	–	–	–	+	–	+	–	–	–	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	–	(+)	(+)	1	–	–	–	+/-	–	–	–	–	–	–	+/-	–	–	–	–
Acinetobacter baumannii Komplex	–	–	–	–	–	+/-	–	+/-	–	–	–	–	+/-	–	(+)	–	–	+	1	–	–	+/-	+/-	–	–	–	–	–	–	–	+/-	–	–	–	(+)	–	+/-	–	–	–	–
Pseudomonas aeruginosa	–	–	–	–	–	–	1[4]	+[4]	–	–	–	–	+[4]	–	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	–	(+)	+/-	+/-	–	–	+[3]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(+)	–	–	+/-[5]	–	–	–
Stenotrophomonas maltophilia	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(+)	–	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	+/-	–	–	–	–	–	–	1[4]	–	–	–	–
Haemophilus influenzae	–	–	+/-	1	+/-	1	+	+	–	–	(+)	(+)	–	(+)	–	–	–	–	–	–	–	(+)	(+)	(+)	–	–	(+)	(+)	–	+	(+)	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–
Moraxella catarrhalis	–	–	–	1	–	1	–	+	–	–	(+)	(+)	–	(+)	–	–	–	–	–	–	–	(+)	(+)	(+)	–	–	+	+	–	+	+/-	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–
Neisseria gonorrhoeae	+/-	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	+	–	–	–	(+)	(+)	(+)	–	+/-	+/-	–	(+)	–	+	–	–	+/-	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Neisseria meningitidis	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–	+	–	–	–	(+)	(+)	(+)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Gram-positive Erreger																																									
Staphylococcus aureus (MSSA)	–	1	–	(+)	–	(+)	–	–	–	2	(+)	–	–	–	–	–	–	(+)	(+)	(+)	–	–	(+)	(+)	+ [8]	–	+/-	+/-	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)	–	+ [8]	+	+ [8]	–	–	–	–
Staphylococcus aureus (MRSA)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+/-	+/-	+/- [8]	–	–	–	+/-	+	(+)	+	+	1[6]	+ [7]	–	+ [8]	+	+ [8]	–	–	–
Staphylococcus lugdunensis	–	1	–	+	–	+	–	–	–	2	–	–	–	–	–	–	–	(+)	(+)	(+)	–	–	(+)	(+)	+ [8]	–	+	+	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)	–	+ [8]	+	+ [8]	–	–	–	–
Staphylococcus spp.	–	+/-	–	–	–	–	–	–	–	+/-	–	–	–	–	–	–	–	+/-	+/-	+/-	–	–	+/-	+/-	+/- [8]	–	+/-	+/-	+/-	+	(+)	1	(+)	(+)	(+)	–	+/- [8]	+/-	+ [8]	–	–	–	–
Streptococcus pneumoniae	1	–	+	+	+	+	(+)	(+)	–	+/-	+/-	(+)	–	+	–	–	–	(+)	(+)	(+)	–	–	(+)	(+)	–	–	+/-	+/-	+	+	+/-	(+)	(+)	(+)	(+)	–	–	+/-	–	–	–	–
Streptokokken Gruppe A (S. pyogenes)	1	+	+	+	+	+	(+)	(+)	–	+	(+)	(+)	–	+	–	–	–	(+)	–	–	–	–	(+)	(+)	–	–	+/-	+/-	+	+	+/-	(+)	(+)	–	(+)	(+)	–	–	+/-	(+)	–	–	–
Streptokokken Gruppe B (S. agalactiae)	1	+	+	+	+	+	(+)	(+)	–	+	(+)	(+)	–	+	–	–	–	(+)	–	–	–	–	(+)	(+)	–	–	+/-	+/-	+/-	+/-	(+)	(+)	–	(+)	(+)	–	–	+/-	(+)	–	–	+/-[2]
Streptokokken Gruppe C/G (S. dysgalactiae)	1	+	+	+	+	+	(+)	(+)	–	+	(+)	(+)	–	+	–	–	–	(+)	–	–	–	–	(+)	(+)	–	–	+/-	+/-	+	+/-	(+)	(+)	–	(+)	(+)	–	–	+/-	(+)	–	–	–
Vergrünende (Viridans-) Streptokokken	1	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	–	+/-	+/-	(+)	–	+	–	–	–	(+)	–	–	–	–	(+)	(+)	–	–	+/-	+/-	+	+/-	+/-	(+)	(+)	(+)	(+)	–	–	+/-	–	–	–	–
Enterococcus faecalis	–	–	+	(+)	1	(+)	+	(+)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(+)	–	–	–	+/-[2]	+/-[2]	–	–	–	–	–	–	–	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	–	–	–	–	–	–	+/-[2]
Enterococcus faecium	–	–	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+/-[2]	+/-[2]	–	–	–	–	–	–	–	(+)	1	+	(+)	(+)	–	–	–	–	–	–	–
Enterococcus VRE	–	–	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+/-[2]	+/-[2]	–	–	–	–	–	–	–	(+)	–	+/-	+	1	–	–	–	–	–	–	–
Anaerobier/Atypische Erreger																																									
Clostridium difficile (Therapie p.o.!)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(+)	1	+	–	–	–	–	–	–	+	–
Bacteroides fragilis	–	–	–	+	–	1[9]	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	(+)	(+)	(+)	–	–	–	–	–	–	–	–	+/-	+/-	(+)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–
Mycoplasma pneumoniae	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	2	+	–	–	+	+	–	1	(+)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Legionella spp.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	2	+	–	–	1	1	–	+	(+)	–	–	–	–	+ [8]	–	–	–	–	–	–

ANTIBIOGRAMM

© Inhaltlich: S. Rieg, G. Först, C. Beisert-Carneiro, Universitätsklinikum Freiburg. Stand 07/2022. Grafische Gestaltung ALB FILS KLINIKEN GmbH

Antibiotikum der 1. Wahl (aus ABS-Perspektive bevorzugte Substanzen)	1	1	1
Antibiotikum der 2. Wahl (Verwendung, wenn Antibiotikum der 1. Wahl nicht einsetzbar)	2	2	2
gut wirksam (Verwendung, wenn Antibiotikum der 1. und 2. Wahl nicht einsetzbar)	+	+	+
gut wirksam, nur bei fehlender Alternative einsetzen (häufig Reserve-Antibiotikum)	(+)	(+)	(+)
variierend, nur einsetzbar wenn sensibel getestet	+/-	+/-	+/-
nicht/nicht sicher wirksam oder bessere Alternative einsetzen	–	–	–

1 bei ambulanten erworbenen unkomplizierten Infektionen
2 bei Zystitis
3 als Kombinationspartner, nur bei HWI als Monotherapie
4 immer hochdosiert, Standarddosis bei HWI möglich
5 als Kombinationspartner, nur bei HWI oder unkompl. Urosepsis als Monotherapie
6 nicht einzusetzen bei Pneumonie
7 bei MRSA-Pneumonie 1. Wahl
8 nur als Kombinationspartner
9 nur bei polymikrobiellen Infektionen 1. Wahl
R Reserve-Antibiotikum

Tabelle S1: Bettenanzahl der teilnehmenden Krankenhäuser nach Studienarmen

	Bettenanzahl		**Bettenanzahl**
Krankenhaus 1	400	Krankenhaus 6	375
Krankenhaus 2	401	Krankenhaus 7	761
Krankenhaus 3	639	Krankenhaus 8	465
Krankenhaus 4	1075	Krankenhaus 9	282
Krankenhaus 5	335	Krankenhaus 10	260
Studienarm 1		**Studienarm 2**	
ABS+IB		**ABS+IKS**	
Mittelwert (Range)	570	Mittelwert (Range)	429
	(400 – 1075)		(260 – 761)

Ausführlicher Algorithmus des CAP-Score

Als Bewertungspunkte flossen folgende Aspekte in den CAP-Score ein:

- **Adäquate Diagnostik**:
    - Erfolgte vor Therapiebeginn eine Blutkulturdiagnostik (1 oder 2 Sets)?
- **Adäquate Substanzauswahl**:
    - Leichte CAP:
        - Erfolgte eine Therapie mit Amoxicillin bei fehlenden Riskofaktoren bzw. Amoxicillin/Clavulansäure bei vorliegenden Risikofaktoren?
        - Falls eine Therapie mit einer anderen Substanz erfolgte, gab es eine medizinisch begründete Erklärung?
            - Allergie
            - Schwangerschaft
            - Bekannte Besiedlung mit multiresistentem Erreger (MRE-Besiedlung)
            - Ko-Infektion
            - Andere medizinische Begründung (individuelle Prüfung durch Studienteam)
    - Mittelschwere CAP:
        - Erfolgte eine Therapie mit Ampicillin/Sulbactam?
        - Falls eine Therapie mit einer anderen Substanz erfolgte, gab es eine medizinisch begründete Erklärung?
            - Allergie
            - Bekannte MRE-Besiedlung
            - Ko-Infektion
            - Piperacillin/Tazobactam bei relevanten Risiko für *P. aeruginosa*
            - Andere medizinische Begründung (individuelle Prüfung durch Studienteam)
        - Falls eine zusätzliche Makrolid-Therapie erfolgte, wurde diese nach 3 Tagen beendet?
    - Schwere CAP:
        - Erfolgte eine Therapie mit Ampicillin/Sulbactam oder Piperacillin/Tazobactam?

        - Falls eine Therapie mit einer anderen Substanz erfolgte, gab es eine medizinisch begründete Erklärung?
            - Koinfektion/Sepsis
            - Allergie
            - Bekannte MRE-Besiedlung
            - Andere medizinische Begründung (individuelle Prüfung durch Studienteam)
        - Erfolgte zusätzliche eine Makrolid-Therapie?
- **Adäquate Therapiedauer**:
    - Erfolgte eine Therapiedauer von <7 Tagen (Normalstation) bzw. <10 Tagen (Intensivstation)
        - Falls eine längere Therapiedauer erfolgte, gab es eine medizinisch begründete Erklärung?
            - Koinfektion
            - Lungenabszess/-empyem
            - Legionellose
            - Resistenter Erreger
            - Andere medizinische Begründung (individuelle Prüfung durch Studienteam)
- **Adäquate Impfempfehlungen**:
    - Wurde eine Impfempfehlung für Influenza bzw. Pneumokokken ausgesprochen?

Als Maximalpunktzahl konnten 3,5 Punkte beim CAP-Score erzielt werden. Die adäquate Diagnostik, wurde hierbei mit 0,5 Punkten berücksichtigt. Für eine leitliniengerechte Substanzwahl und Therapiedauer wurde jeweils 1 Punkt vergeben und eine Impfempfehlung für Influenza und/oder Pneumokokken wurde mit je 0,5 Punkten bewertet. Die Ergebnisse des CAP-Scores wurden als Prozentsätze (0-100%) des je Fall maximal erreichbaren Scores dargestellt. Die Freitextantworten wurden von drei Expert*innen aus dem Studienteam (zwei Ärzte, ein Apotheker) analysiert und einzeln bewertet. So gilt: Je höher die erreichte Punktzahl, desto höher der prozentuale Wert und umso besser die Versorgungsqualität.

Anlage 34: Ausführlicher Algorithmus SAB-Score

Ausführlicher Algorithmus des SAB-Score

Als Bewertungspunkte flossen folgende Aspekte in den SAB-Score ein:

- **Adäquate Diagnostik**:
    - **Echokardiographie:**
        - Erfolgte eine transthorakale Echokardiographie (TTE) und wenn indiziert eine transösophageale Echokardiographie (TEE)?
    - **Erweiterte Bildgebung**:
        - Wurden tiefen Foci bzw. metastatische Absiedlungen ausgeschlossen?
    - **Blutkulturen**:
        - Wurden Folgeblutkulturen nach 24h bzw. 48h abgenommen?
- **Adäquate Therapie**:
    - **Fokussanierung**:
        - Erfolgte eine Fokussanierung sofern möglich?
    - **Substanzwahl**:
        - Erfolgte eine *S. aureus*-optimierte antibiotische Therapie mit einer der folgenden Substanzen?
            - Flucoxacillin bei Methicillin-sensitivem Staphylococcus aureus (MSSA)
            - Cefazolin (MSSA)
            - Vancomycin bei Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus (MRSA)
            - Daptomycin (MRSA)
            - Linezolid (MRSA-Pneumonie)
            - Andere Substanzwahl bei guter medizinischer Begründung (Sepsis, Ko-Infektion, Allergie, anderer Grund (individuelle Prüfung durch Studienteam))
    - **Dosierung**:
        - Erfolgte eine Standarddosierung?
        - Falls keine Standarddosierung verwendet wurde, war dies gut medizinisch begründet (Niereninsuffizienz, andere Gründe (individuelle Prüfung durch Studienteam))?
    - **Therapiedauer**:
        - Erfolgte eine angemessene Therapiedauer

- Gab es bei Abweichung von der angemessenen Therapiedauer eine gute medizinische Begründung? (Nebenwirkungen, Arzneimittelinteraktionen, unter Therapie erworbene Resistenzen, Entlassung gegen ärztlichen Rat, palliative Situation, andere Gründe (individuelle Prüfung durch Studienteam)

Als Maximalpunktzahl konnten beim SAB-Score 5 Punkte erzielt werden. Die adäquate Diagnostik (Echokardiographie, Follow-Up-Blutkulturen, Fokussuche) wurde mit 2,5 Punkten berücksichtigt. Für die Therapie (Fokussanierung, *S. aureus*-optimierte Substanzwahl, adäquate Dosierung und Therapiedauer) wurden max. 2,5 Punkte vergeben. Die Ergebnisse des SAB-Scores wurden als Prozentsätze (0-100%) des je Fall maximal erreichbaren Scores dargestellt. Die Freitextantworten wurden von drei Expert*innen aus dem Studienteam (zwei Ärzte, ein Apotheker) analysiert und einzeln bewertet. So gilt: Je höher die erreichte Punktzahl, desto höher der prozentuale Wert und umso besser die Versorgungsqualität.

Tabelle S2: Übersicht über die Ausschlusskriterien der beiden Indikatorerkrankungen

Ausschlusskriterien CAP	Ausschlusskriterien SAB
- <18 Jahre - Kein neues oder bekanntes Infiltrat in der Bildgebung - Symptombeginn >48 Stunden nach Krankenhauseinweisung (nosokomial erworbene Pneumonie) - Pneumoniediagnose >48 Stunden nach endotrachealer Intubation (ventilator associated pneumonia) - COVID-19-Infektion - Hospitalisierung innerhalb der letzten 30d - Neutropenie (<500 Neutrophile/µl) - Tägliche Steroiddosis (>20 mg Prednisonäquivalent) - Kürzlich erfolgte Organtransplantation incl. autologer oder allogener Stammzellentransplantation - HIV-Infektion (Viruslast >20Cop/ml) - Aufenthalt auf psychiatrischer Station	- <18 Jahre - Innerhalb von 48 Stunden nach der Krankenhauseinweisung verstorben - Palliativmedizinisches Konzept - Aufenthalt auf psychiatrischer Station

Abb. S1: Flussdiagramm für die Fallzahlplanung, bezogen auf die Stichprobe, in der patientenbezogene Endpunkte erfasst werden (SAB = S. aureus-Bakteriämien, CAP = ambulant erworbene Pneumonien)

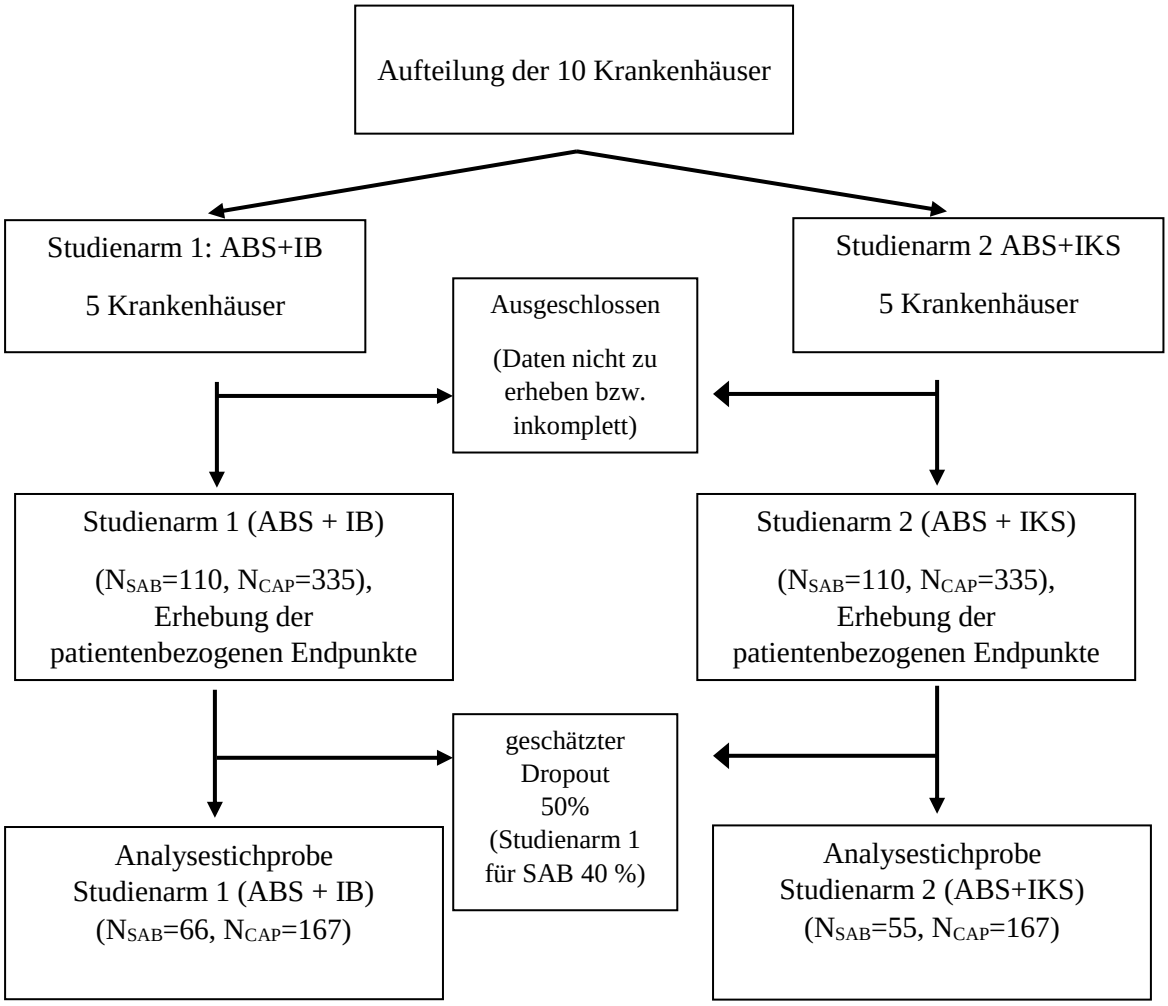


Tabelle S3: Übersicht über die zugrunde gelegten mg-Preise aller innerhalb der Studie angewendeten Antiinfektiva je Arzneistoff und Applikationsart [Cent/mg]

Antiinfektivum	***Applikation***	***verwendender Preis je mg [cent]***
Amikacin	iv	6.4655
Amoxicillin	oral	0.0268
Amoxicillin/Clavulansäure	oral	0.1674
Amphotericin B	iv	172.2882
Amphotericin B liposomal	iv	533.8816
Ampicillin	iv	0.2259
Ampicillin/Sulbactam	iv	0.3632
Anidulafungin	iv	387.4878
Azithromycin	iv	3.7390
Azithromycin	oral	0.1833
Caspofungin	iv	781.5240
Cefaclor	oral	0.1101
Cefadroxil	oral	0.1186
Cefalexin	oral	0.0781
Cefazolin	iv	0.3261
Cefepim	iv	1.4649
Cefiderocol	iv	17.8500
Cefixim	oral	0.4395
Cefotaxim	iv	0.7590
Cefpodoxim	oral	0.5055
Ceftarolin	iv	11.0075
Ceftazidim	iv	0.6402
Ceftazidim/Avibactam	iv	6.8425
Ceftobiprol	iv	15.7804
Ceftolozan/Tazobactam	iv	10.8885
Ceftriaxon	iv	0.7069
Cefuroxim	iv	0.2351

Cefuroxim	oral	0.1219
Ciprofloxacin	iv	3.8015
Ciprofloxacin	oral	0.0810
Clarithromycin	iv	3.2963
Clarithromycin	oral	0.0827
Clindamycin	iv	0.9673
Clindamycin	oral	0.0966
ColistinmethansulfonatNa	inh	21.1225
Cotrimoxazol	iv	0.6295
Cotrimoxazol	oral	0.0119
Daptomycin	iv	21.1953
Doxycyclin	iv	3.1892
Doxycyclin	oral	0.1136
Ertapenem	iv	5.7905
Erythromycin	iv	1.1143
Erythromycin	oral	0.0191
Ethambutol	iv	0.2832
Ethambutol	oral	0.0892
Flucloxacillin	iv	0.4794
Flucloxacillin	oral	0.3393
Fluconazol	iv	13.5482
Fluconazol	oral	2.6573
Fosfomycin	iv	0.8603
Fosfomycin	oral	0.1936
Gentamicin	iv	2.7013
Imipenem/Cilastatin	iv	3.1333
Isavuconazol	iv	318.9319
Isavuconazol	oral	63.6395
Isoniazid	iv	1.3873
Isoniazid	oral	0.2435
Itraconazol	oral	1.5351

Levofloxacin	iv	5.7894
Levofloxacin	oral	0.0923
Linezolid	iv	8.7889
Linezolid	oral	6.0960
Meropenem	iv	3.0854
Metronidazol	iv	0.8697
Metronidazol	oral	0.0760
Micafungin	iv	542.1521
Minocyclin	oral	0.5242
Moxifloxacin	iv	7.7076
Moxifloxacin	oral	0.4843
Nitrofurantoin	oral	0.1458
Nitroxolin	oral	0.3420
Norfloxacin	oral	0.1175
Paromomycin	oral	1.1045
Penicillin benzathin	im	0.0017
Penicillin G	iv	0.1388
Penicillin V	oral	0.0242
Piperacillin	iv	0.4607
Piperacillin	iv	0.4607
Piperacillin/Tazobactam	iv	0.4845
Pivmecillinam	oral	0.2663
Posaconazol	iv	155.3505
Posaconazol	oral	17.4801
Pyrazinamid	oral	0.0444
Rifampicin	iv	1.8405
Rifampicin	oral	0.4979
Rifaximin	oral	1.2462
Roxithromycin	oral	0.1603
Sultamicillin	oral	0.3967
Teicoplanin	iv	18.2275

Tigecyclin	iv	127.8250
Tobramycin	iv	14.1134
Trimethoprim	oral	0.3314
Vancomycin	iv	2.2113
Vancomycin	oral	5.4633
Voriconazol	iv	60.4282
Voriconazol	oral	5.1329

Quelle: ABDA Datenbank, gültige Preise zum 01.01.2022

Tabelle S4: Kostenpauschalen der mikrobiologischen Diagnostik

Kulturdiagnostik	Untersuchung	EBM-Nummer	Kosten (€)	Neg. Diagnostik	Pos. Diagnostik
Blutkulturen (Kosten je einzelne Flasche! , **Positivrate: 10%**)					
	Kulturelle Untersuchung	32724	11,70	x	x
	Gramfärbung + Mikroskopie	32050	0,40		x
	Differenzierung (MALDI-TOF)	32759	6,59		x
	MHK-Bestimmung	32768	18,70		x
Blutkultur Gesamtkosten negativ			**11,70**		
Blutkultur Gesamtkosten positiv			**37,39**		
Respiratorische Materialien (Sputum, Trachealsekret, Bronchialsekret, Bronchiallavage) **Positivrate: 40%**					
	Kulturelle Untersuchung	32721	7,20	x	x
	Gramfärbung + Mikroskopie	32050	0,40		x
	Differenzierung (MALDI-TOF)	32759	6,59		x
	MHK-Bestimmung	32768	18,70		x
Respiratorische Materialien Gesamtkosten negativ			**7,20**		
Respiratorische Materialien Gesamtkosten positiv			**32,89**		
Punktate/Flüssigkeiten (Aszites, Pleura, Perikard, Abszess, Gelenk, Liquor) UND **invasiv gewonnenes Gewebe** (Knochen, Weichgewebe, Lymphknoten, Organbiopsien (z.B. Leber, Gehirn)) **Positivrate: 40%**					
	Kulturelle Untersuchung	32725	9,40	x	x
	Gramfärbung + Mikroskopie	32050	0,40		x
	Differenzierung (MALDI-TOF)	32759	6,59		x
	MHK-Bestimmung	32768	18,70		x
Punktate/Gewebe Gesamtkosten negativ			**9,40**		
Punktate/Gewebe Gesamtkosten positiv			**35,09**		

Abb. S2: ABS-GER-Score

Level	Question	Value
framework	Has an AMS programme with defined aims and processes been established?	4
	Is a consultation service availabile (AMS team or ID specialist)?	4
	Has the collaboration of the AMS team been defined?	4
	Does an automatic reporting system for selected pathogens and/or for prescription exsist?	4
resources	Is AMS relevant data clinic-wide electronically available?	6
	Has an electronic prescription system been implemented? (clinic-wide = 6 points; departmental = 3 points)	6 / 3
	Has at least one responsible AMS ("ABS-Beauftrage/er") been named?	4
	Is the responsible AMS ("ABS-Beauftrage/er") an 'ABS expert' or ID specialist? (in case there is no responsible AMS , then insert "no" here)	2
	Are regular training courses for the responsible AMS ("ABS-Beauftrage/er") held? (in case there is no responsible AMS, then insert "no" here)	2
	Is there at least one AMS full-time employee per 500 hospital beds?	8
	Are AMS training courses held for intern prescribers at least once a year?	10
action (prevention)	Is there a local perscribing guideline defining standard and reserve substances?	4
	Is there a local recommendation for first-line therapies for at least the following infections: UTI, pneumonia, abdominal infections, sepsis without focus?	4
	Is it mandatory to state an indication for every anti-infective therapy?	5
	Is a re-evaluation of the anti-infective therapy embedded in the prescription process (e.g. SOP or checklist)?	3
	Are POC tests for infectious diseases (e.g. Influenza, SARS-CoV-2) available at the emergency department?	2
action (surveillance)	Is a surveillance of anti-infective consumption carried out? - at least once a year -	2
	Does the hospital participate in an external anti-infective consumption surveillance system? - at least on one ward once a year -	2
	Are anti-infective consumption surveillance and microbiobial resistance statistics considered in connection? - at least once a year -	2
	Is the anti-infective consumption surveillance reported to all departments involved? - at least once a year -	2
	Is the anti-infective consumption surveillance presented to the hygiene committee and/or drug committee? -at least once a year-	2
action (evaluation/PPS)	Are PPS carried out considering the guideline-based choice of anti-infectives? - at least on one ward once a year -	2
	Are PPS carried out regarding the adequate dosing of anti-infectives? - at least on one ward once a year -	2
	Are PPS carried out regarding the adequate duration of anti-infectives? - at least on one ward once a year -	2
	Are PPS carried out regarding adequate de-escalation of empiric anti-infectives? - at least on one ward once a year -	3
	Are the results of the PPS presented to the relevant departments? - at least once a year -	5
	Are the results of the PPS presented at the hygiene committee and/or drug committee? - at least once a year -	4
	total	**100**
	AMS-GER score	

classification	E	D	C	B	A
	very poor	poor	interm.	good	very good
< 300 beds	< 47	47 - < 59	59 - < 70	70 - < 80	≥ 80
≥ 300 beds	< 57	57 - < 64	64 - < 73	73 - < 81	≥ 81

Tabelle S5: Quantifizierung der Intensität der Umsetzung des ABS-Interventionsbündels

Interventionskategorie	Einzelne Interventionen	Maximal Punktzahl für einzelne Intervention	Σ Maximalpunktzahl der Kategorie
Strukturelle Voraussetzungen	Vorhandensein von lokalen infektiologischen Kennleitlinien	7	10
	Vorhandensein einer lokalen Antiinfektiva Hausliste	2	
	Sonderanforderungen für Reserveantbiotika	1	
Fortbildungen & Information	Informationsmaterialien für Verordner	5	20
	Gesamtdauer der ABS-Fortbildungen für Verordner	15	
Visiten	Anteil visitierter Normalstationen & Häufigkeit dieser Visiten	25	60
	Anteil visitierter Intensivstationen & Häufigkeit dieser Visiten	35	

Tabelle S6: Vorgehen der qualitativen Inhaltsanalyse der Prozessevaluation

Schritte der qualitativen Inhaltsanalyse	Detailliertes Verfahren der qualitativen Inhaltsanalyse
Entwicklung eines Kodiersystems	Zunächst wurde ein erstes Kodierungssystem auf der Grundlage der ID ROLL OUT-Intervention entwickelt, um das Konzept der Intervention und ihre Ergebnisse deduktiv zu ermitteln.
Erste Analyse	Anschließend analysiert das Studienteam die ersten drei Interviews unabhängig voneinander, indem sie das erste Kodierungssystem verwendeten und die Ergebnisse verglichen.
Anpassung des Kodiersystems durch konsensuelle Kodierung	Das Studienteam passt das Kodierungssystem an die Ergebnisse an, um die wahrgenommene Bedeutung der Themen durch die Teilnehmer widerzuspiegeln, und diskutierten die Ergebnisse. Dieser Prozess wurde dreimal wiederholt, bevor das endgültige Kodierungssystem erstellt wurde.
Kodierung des restlichen Datenmaterials	Das Studienteam kodierten dann die restlichen Interviews mit dem endgültigen Kodiersystem.
Kontinuierliche Diskussion der Ergebnisse	Die Ergebnisse wurden dem Projektteam in verschiedenen Phasen der Datenanalyse konsequent präsentiert und mit ihm diskutiert, um eine intersubjektive Verständlichkeit zu gewährleisten.

Anlage 41: Tab.S7: CAP-Fälle nach CRB-65

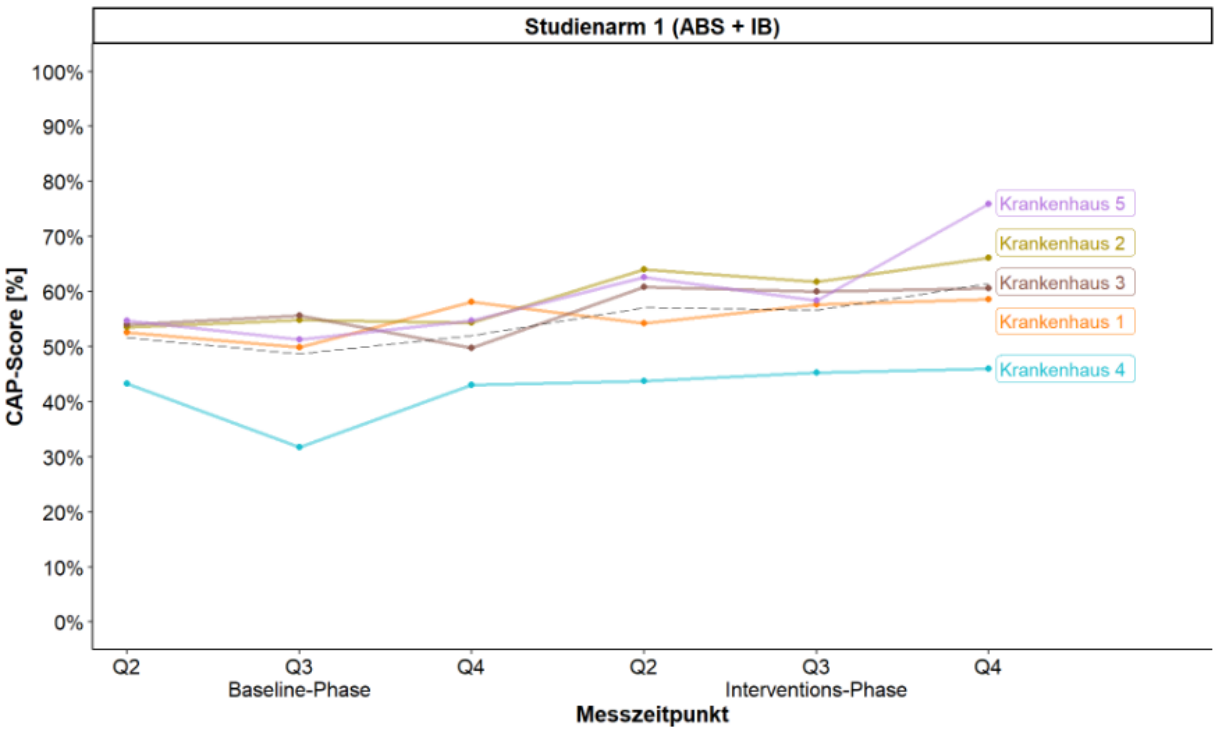
Tabelle S7: CRB-65-Score der CAP-Fälle

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
0.00		
Beide Arme	86 (13%)	85 (12%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	48 (14%)	39 (12%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	38 (12%)	46 (13%)
1.00		
Beide Arme	354 (54%)	351 (51%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	192 (56%)	169 (51%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	162 (51%)	182 (51%)
2.00		
Beide Arme	177 (27%)	199 (29%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	75 (22%)	92 (28%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	102 (32%)	107 (30%)
3.00		
Beide Arme	39 (6%)	50 (7%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	26 (8%)	29 (9%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	13 (4%)	21 (6%)
4.00		
Beide Arme	3 (0%)	8 (1%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	3 (1%)	5 (1%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)		3 (1%)

Tabelle S9: CRP bei Therapiebeginn der CAP-Fälle in beiden Studienphasen

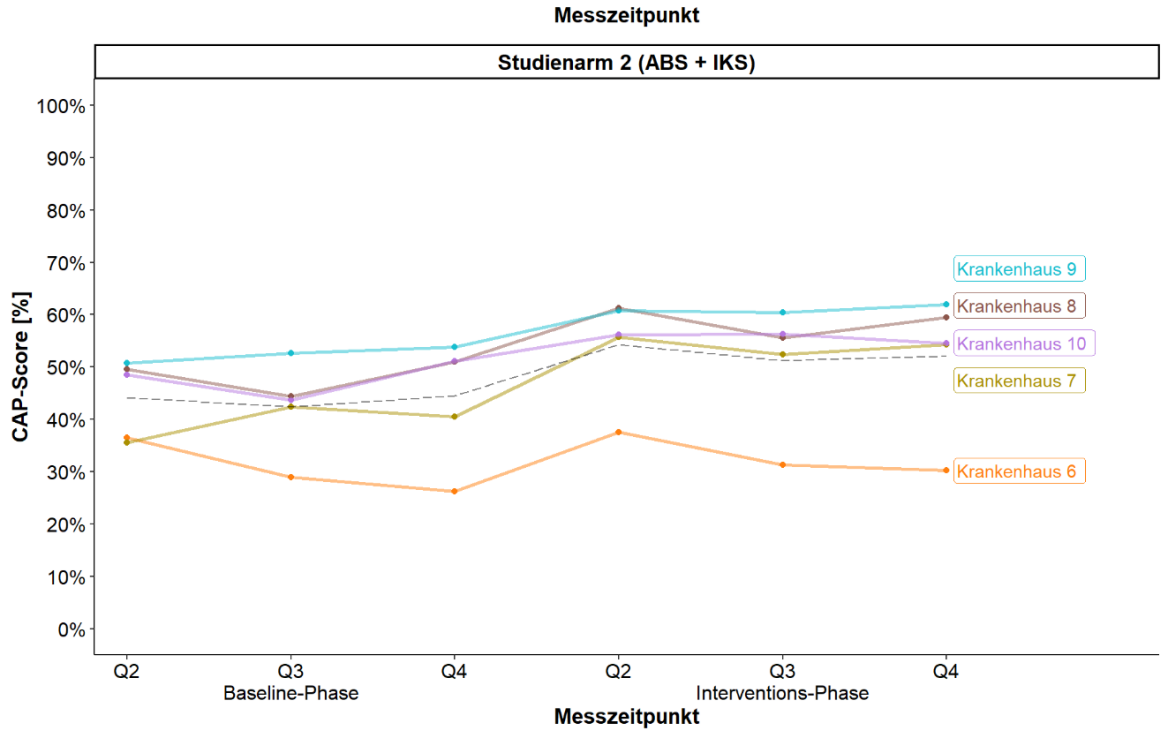
Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
< 5mg/l		
Beide Arme	60 (9%)	45 (7%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	47 (14%)	36 (11%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	13 (4%)	9 (3%)
6-49mg/l		
Beide Arme	191 (29%)	171 (25%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	101 (30%)	88 (26%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	90 (29%)	83 (23%)
50-99mg/l		
Beide Arme	107 (16%)	107 (15%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	46 (14%)	48 (14%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	61 (19%)	59 (16%)
100-149mg/l		
Beide Arme	99 (15%)	102 (15%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	42 (12%)	37 (11%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	57 (18%)	65 (18%)
150-200mg/l		
Beide Arme	73 (11%)	89 (13%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	37 (11%)	42 (13%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	36 (12%)	47 (13%)
> 200mg/l		
Beide Arme	122 (19%)	177 (26%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	66 (19%)	82 (25%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	56 (18%)	95 (27%)

Abb. S3: Veränderungen des CAP-Scores der Krankenhäuser des Studienarms 1 (ABS+IB) über alle Quartale der Studienphasen



Die farbigen Linien zeigen den zeitlichen Verlauf des CAP-Scores je Krankenhaus, während die gestrichelte Linie den Mittelwert des CAP-Scores aller fünf Krankenhäuser im Studienarm 1 (ABS+IB) darstellt.

Abb. S4: Veränderungen des CAP-Scores der Krankenhäuser des Studienarm 2 (ABS+IKS) über alle Quartale der Studienphasen



Die farbigen Linien zeigen den zeitlichen Verlauf des CAP-Scores je Krankenhaus, während die gestrichelte Linie den Mittelwert des CAP-Scores aller fünf Krankenhäuser im Studienarm 2 (ABS+IKS) darstellt.

Tabelle S8: Kovariaten CAP-Score

Table 9: CAP: Testung auf Interventionseffekt und Unterschiede im Untersuchungsarm

	Modell ohne Studienarm				Modell mit Studienarm			
Predictors	*Estimates*	*std. Error*	*CI*	*p*	*Estimates*	*std. Error*	*CI*	*p*
(Intercept)	49.35	2.51	44.43 – 54.28	**<0.001**	54.52	3.32	48.00 – 61.04	**<0.001**
Phase [Intervention]	7.34	0.83	5.72 – 8.96	**<0.001**	6.09	1.16	3.80 – 8.37	**<0.001**
Bettenzahl cgm	-1.07	3.06	-7.08 – 4.94	0.726	-4.67	3.18	-10.92 – 1.57	0.142
CM cgm	-4.08	2.97	-9.91 – 1.76	0.171	-0.64	3.06	-6.65 – 5.36	0.833
CCL cgm	-0.32	2.54	-5.30 – 4.67	0.901	1.59	2.32	-2.96 – 6.13	0.494
ABS cgm	-1.66	3.07	-7.68 – 4.37	0.590	-2.41	2.55	-7.41 – 2.59	0.344
Alter cwc	-0.03	0.03	-0.09 – 0.03	0.310	-0.03	0.03	-0.09 – 0.03	0.341
Sex	-0.94	0.84	-2.60 – 0.71	0.265	-0.88	0.84	-2.54 – 0.77	0.295
Arm [2]					-10.60	5.08	-20.55 – -0.64	**0.037**
Phase [Intervention] * Arm [2]					2.54	1.65	-0.70 – 5.79	0.125
Random Effects								
σ^2	227.97				227.74			
τ_{00}	45.39 Krankenhaus				30.07 Krankenhaus			
ICC	0.17				0.12			
N	10 Krankenhaus				10 Krankenhaus			
Observations	1352				1352			
Marginal R^2 / Conditional R^2	0.148 / 0.289				0.181 / 0.277			

Anmerkungen. Dargestellt wird das vollständige Ergebnis für die Veränderung des CAP-Scores; mit Trennung nach Studienarm (rechts) und ohne Trennung nach dem Studienarm (links). Bedeutung / Interpretation der Prädiktoren im Modell:

1) **Beide Modelle:**
   Bettenzahl, *CM*, *CCL*, *ABS* (ABS-GER-Score), *Alter* und *Sex* (Geschlecht) sind Kontrollvariablen (Kovariaten). Alle Kennwerte sind als „unter Kontrolle von" der jeweiligen Kovariate zu verstehen.
   Random Effects:
   σ^2 = Fehlervarianz. Dies ist die Abweichung von der Regression, die nicht durch andere Komponenten erklärt werden kann
   τ_{00} = Fehlervarianz auf Ebene der Clustervariable (hier: Krankenhäuser). Dies ist die Varianz, also die Abweichung der einzelnen Krankenhäuser vom mittleren Wert über alle Krankenhäuser.

ICC = Intraklassen-Korrelation. Gibt an, wie hoch zwei zufällig gewählte Fälle aus einem Cluster miteinander korrelieren. Ist der Wert deutlich größer als Null, muss man die Daten als geclustert ansehen. Messwiederholungsdaten (hier: Messwiederholungen in den Krankenhäusern) sind i.d.R. immer geclustert.
N = Anzahl der Cluster (hier: Krankenhäuser)
Observation: Anzahl der Fälle insgesamt (hier: Patient*innen)
Marginal R^2 = Anteil der durch die Prädiktoren im Modell erklärten Varianz in der abhängigen Variable. Kann als %-Wert interpretiert werden (Wertebereich 0-1).
Conditional R^2 = Anteil der durch alle Prädiktoren sowie der Fehlervarianz der Cluster (Random Effects) erklärten Varianz in der abhängigen Variable. Kann als %-Wert interpretiert werden (Wertebereich 0-1). Im vorliegenden Fall nicht relevant, da keine spezifischen Random-Effekte modelliert wurden.

2) Modell ohne Studienarm (links):
Intercept = Mittelwert der Referenzgruppe (hier: Baseline-Phase)
Phase = Unterschied im Score der Interventions-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase

3) Modell mit Studienarm (rechts):
Intercept = Mittelwert der Referenzgruppe (hier: Studienarm 1 in der Baseline-Phase)
Arm = Unterschied im Score zwischen Studienarm 2 und Studienarm 1 in der Baseline-Phase
Phase = Unterschied im Score zwischen Baseline- und Interventionsphase für Studienarm 1
*Phase * Arm* = Unterschied im Score zwischen Baseline- und Intervention im Unterschied zwischen Studienarm 1 und Studienarm 2.

Tabelle S9: SAB Testung auf Interventionseffekt einschließlich aller Kovariaten

	Modell ohne Studienarm				Modell mit Studienarm			
Predictors	*Estimates*	*std. Error*	*CI*	*p*	*Estimates*	*std. Error*	*CI*	*p*
(Intercept)	65.05	4.16	56.88 – 73.22	**<0.001**	66.46	6.19	54.29 – 78.63	**<0.001**
Phase [Interventions-Phase]	16.58	2.12	12.42 – 20.75	**<0.001**	17.31	3.02	11.37 – 23.25	**<0.001**
Bettenzahl cgm	1.11	3.73	-6.21 – 8.44	0.765	-0.25	5.15	-10.37 – 9.87	0.962
CM cgm	1.39	3.80	-6.07 – 8.86	0.714	2.72	5.19	-7.47 – 12.91	0.600
CCL cgm	-0.53	3.19	-6.80 – 5.74	0.868	0.20	3.88	-7.43 – 7.83	0.959
ABS cgm	2.54	3.86	-5.05 – 10.14	0.511	2.29	4.28	-6.12 – 10.70	0.593
Alter cwc	-0.12	0.08	-0.27 – 0.03	0.104	-0.12	0.08	-0.27 – 0.03	0.106
Sex	-3.08	2.23	-7.47 – 1.31	0.169	-3.05	2.24	-7.45 – 1.35	0.174
Arm [Studienarm 2 (ABS + IKS)]					-2.78	8.43	-19.34 – 13.78	0.742
Phase [Interventions-Phase] × Arm [Studienarm 2 (ABS + IKS)]					-1.38	4.24	-9.72 – 6.96	0.745
Random Effects								
σ^2	518.63				519.63			
τ_{00}	60.22 $_{\text{Krankenhaus}}$				74.60 $_{\text{Krankenhaus}}$			
ICC	0.10				0.13			
N	10 $_{\text{Krankenhaus}}$				10 $_{\text{Krankenhaus}}$			
Observations	470				470			
Marginal R^2 / Conditional R^2	0.132 / 0.222				0.131 / 0.240			

Anmerkungen. Dargestellt wird das vollständige Ergebnisse für die Veränderung des SAB-Scores; mit Trennung nach Studienarm (rechts) und ohne Trennung nach Studienarm (links) Bedeutung / Interpretation der Prädiktoren im Modell:

1) **Beide Modelle:**

Bettenzahl, *CM*, *CCL*, *ABS* (ABS-GER-Score), *Alter* und *Sex* (Geschlecht) sind Kontrollvariablen (Kovariaten). Alle Kennwerte sind als „unter Kontrolle von" der jeweiligen Kovariate zu verstehen.

Random Effects:

σ^2 = Fehlervarianz. Dies ist die Abweichung von der Regression, die nicht durch andere Komponenten erklärt werden kann

τ_{00} = Fehlervarianz auf Ebene der Clustervariable (hier: Krankenhäuser). Dies ist die Varianz, also die Abweichung der einzelnen Krankenhäuser vom mittleren Wert über alle Krankenhäuser.

ICC = Intraklassen-Korrelation. Gibt an, wie hoch zwei zufällig gewählte Fälle aus einem Cluster miteinander korrelieren. Ist der deutlich größer als Null, muss man die Daten als geclustert ansehen. Messwiederholungsdaten (hier: messwiederholte Krankenhäuser) sind i.d.R. immer geclustert.

N = Anzahl der Cluster (hier: Krankenhäuser)

Observation: Anzahl der Fälle insgesamt (hier: Patient*innen)

Marginal R^2 = Anteil der durch die Prädiktoren im Modell erklärten Varianz in der abhängigen Variable. Kann als %-Wert interpretiert werden (Wertebereich 0-1).

Conditional R^2 = Anteil der durch alle Prädiktoren sowie der Fehlervarianz der Cluster (Random Effects) erklärten Varianz in der abhängigen Variable Kann als %-Wert interpretiert werden (Wertebereich 0-1). Im vorliegenden Fall nicht relevant, da keine spezifischen Random-Effekte modelliert wurden.

2) **Modell ohne Studienarm (links):**

Intercept = Mittelwert der Referenzgruppe (hier: Baseline-Phase)

Phase = Unterschied im Score der Interventions-Phase im Vergleich zur Baseline-Phase

3) **Modell mit Studienarm (rechts):**

Intercept = Mittelwert der Referenzgruppe (hier: Studienarm 1 in der Baseline-Phase)

Arm = Unterschied im Score zwischen Studienarm 2 und Studienarm 1 in der Baseline-Phase

Phase = Unterschied im Score zwischen Baseline- und Interventionsphase für Studienarm 1

*Phase * Arm* = Unterschied im Score zwischen Baseline- und Intervention im Unterschied zwischen Studienarm 1 und Studienarm 2.

Ergebnisse der Einzelkomponenten des CAP-Scores:

- **Diagnostik**: Eine adäquate Diagnostik vor Therapiebeginn wurde in der Interventions-Phase deutlich häufiger umgesetzt (+7 %)

Adäquate Diagnostik vor Therapiebeginn nach Studienphase und –armen (CAP)

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	491 (75 %)	570 (82 %)
Studienarm 1 (ABS + IB)	248 (72 %)	272 (81 %)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	243 (77 %)	298 (83 %)

- **Substanzwahl**: Eine leitlinienkonforme Substanzwahl stieg in der Interventions-Phase über beide Studienarme hinweg um 13 %

Adäquate leitlinienkonforme Substanzwahl nach Studienphase und –armen (CAP)

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	368 (56 %)	481 (69 %)
Studienarm 1 (ABS + IB)	208 (60 %)	256 (77 %)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	160 (51 %)	225 (63 %)

- **Therapiedauer**: Die empfohlene maximale Therapiedauer von 7 Tagen auf Normalstation und 10 Tagen auf Intensivstation wurde – unter Berücksichtigung begründeter Ausnahmen – deutlich häufiger eingehalten (+12 %).

Adäquate leitlinienkonforme Therapiedauer nach Studienphase und –armen (CAP)

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	409 (62 %)	512 (74 %)
Studienarm 1 (ABS + IB)	231 (67 %)	241 (72 %)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	178 (57 %)	271 (75 %)

- **Indikationsprüfung und Dokumentation von Impfungen**: Die Indikationsprüfung und Dokumentation von Impfungen (Pneumokokken, Influenza) erfolgte häufiger in der Interventions-Phase wobei die Fallzahlen insgesamt niedrig waren

Indikationsprüfung und Dokumentation Influenza-Impfung nach Studienphase und –armen (CAP)

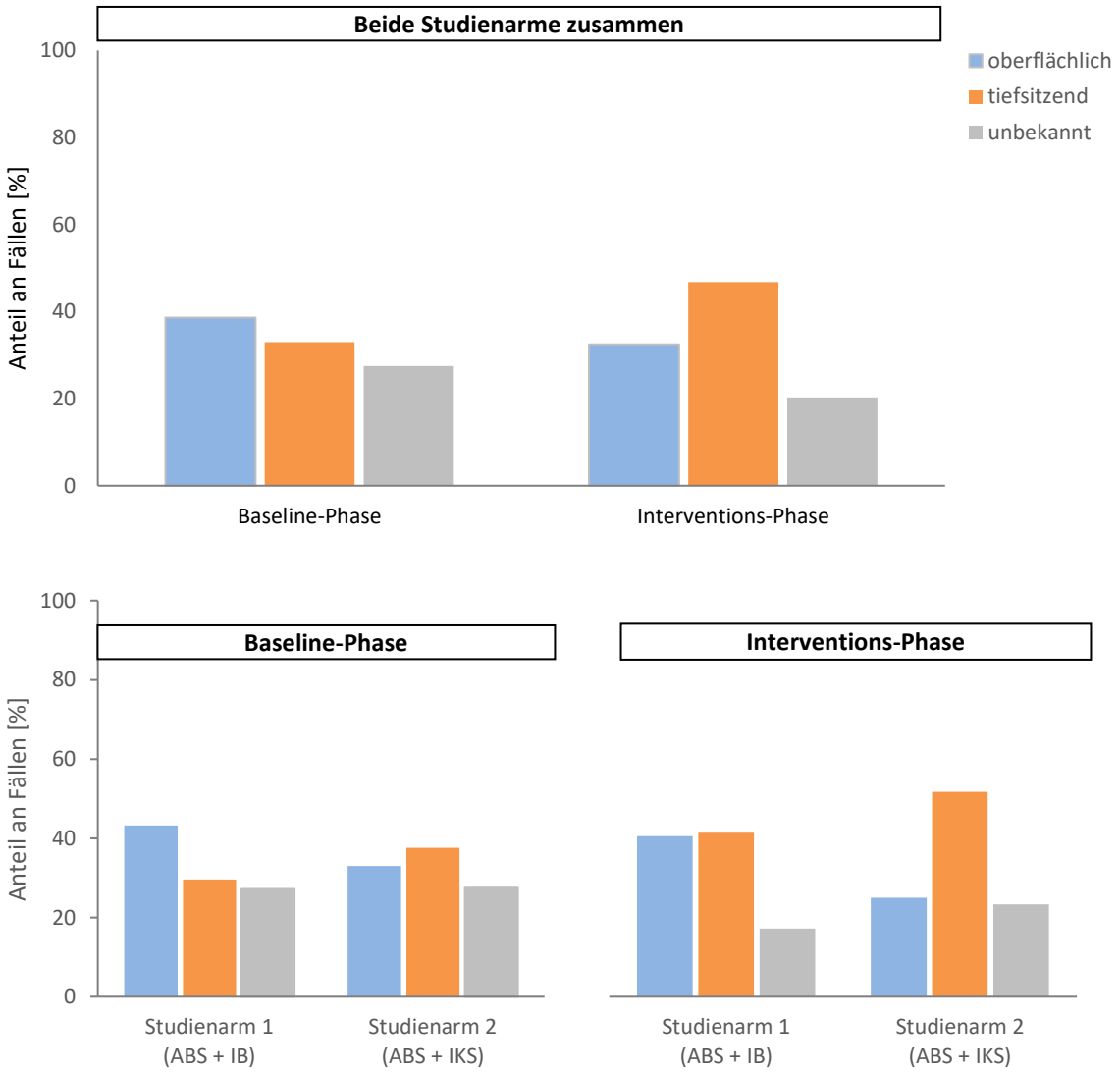
Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	23 (3 %)	37 (5 %)
Studienarm 1 (ABS + IB)	20 (6 %)	21 (6 %)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	3 (1 %)	16 (4 %)

Indikationsprüfung und Dokumentation Pneumokokken-Impfung nach Studienphase und –armen (CAP)

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	10 (2 %)	33 (5 %)
Studienarm 1 (ABS + IB)	9 (3 %)	17 (5 %)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	1 (0 %)	16 (4 %)

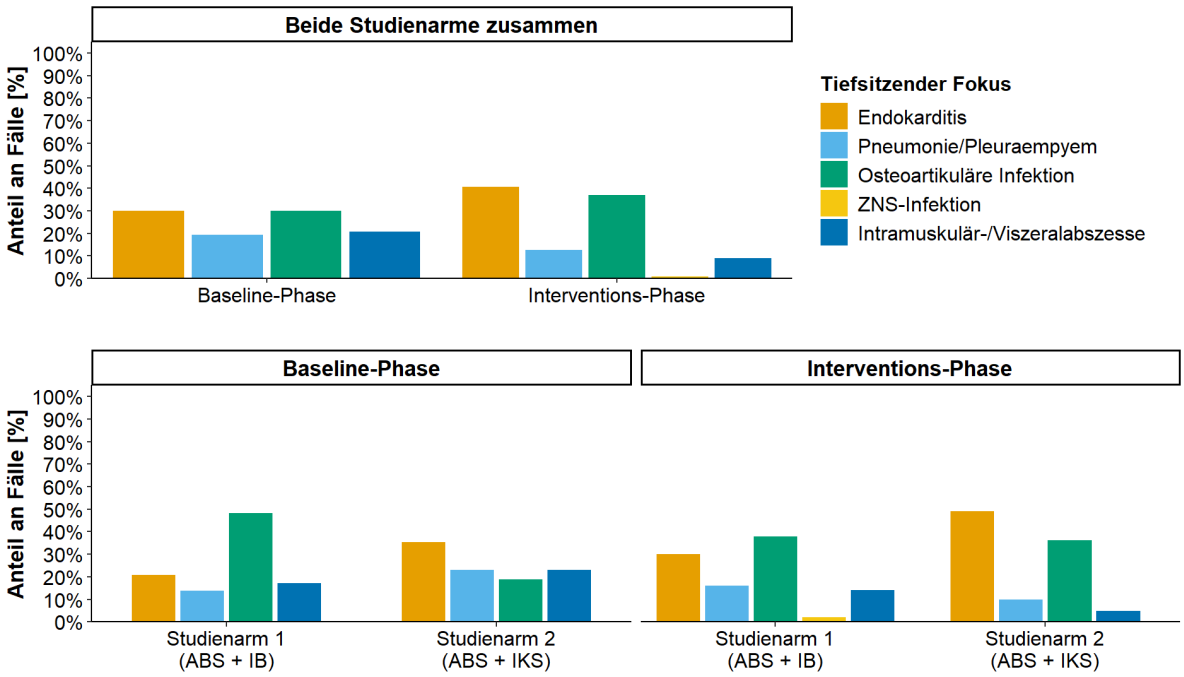
Anlage 45: Abb.S5: SAB: Lokalisation und Hauptfokus, Abb.S6: SAB: Entitäten bei tiefem Fokus, Abb.S7: SAB-Scores quartalsweise und Abb.S8: Substanzwahl bei S.aureus-optimierter AB-Therapie

Abb. S5: Hauptfokus der SAB-Fälle über Studienphasen- und arme



SAB-Fälle nach Hauptfokus: A: beide Studienarme: (Baseline-Phase n=232; Interventions-Phase n=235); B: Baseline-Phase (Studienarm 1 (ABS+IB) n= 125; Studienarm 2 (ABS+IKS) n= 107); C: Interventions-Phase (Studienarm 1 (ABS+IB) n= 115; Studienarm 2 (ABS+IKS) n= 120)

Abb. S6: Zugrundeliegende Krankheitsentitäten der SAB-Fälle bei tiefsitzendem Fokus über Studienphasen- und arme



Zugrundeliegende Krankheitsentitäten der SAB-Fälle mit tiefsitzendem Fokus: A: beide Studienarme: (Baseline-Phase n=77; Interventions-Phase n=111); B: Baseline-Phase (Studienarm 1 (ABS+IK) n= 29; Studienarm 2 (ABS+IKS) n= 48); C: Interventions-Phase (Studienarm 1 (ABS+IK) n= 50; Studienarm 2 (ABS+IKS) n= 61)

Abb. S7: Veränderungen des SAB-Scores, der Krankenhäuser des Studienarm 1 (ABS+IB) über alle Quartale der Studienphasen (Baseline-Phase und Interventions-Phase)

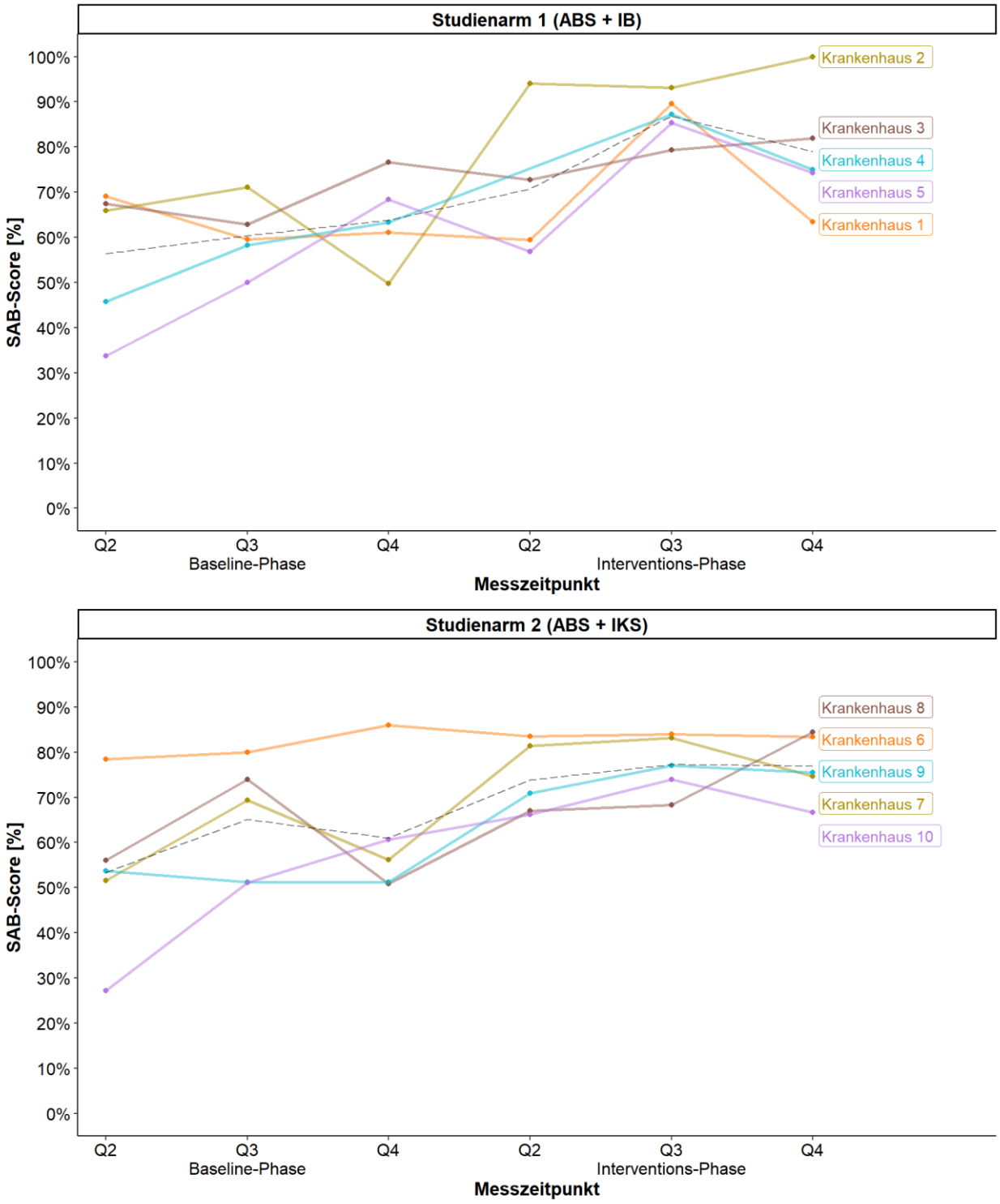


Abb. S8: Substanzwahl bei *S. aureus*-optimierter Antibiotikatherapie

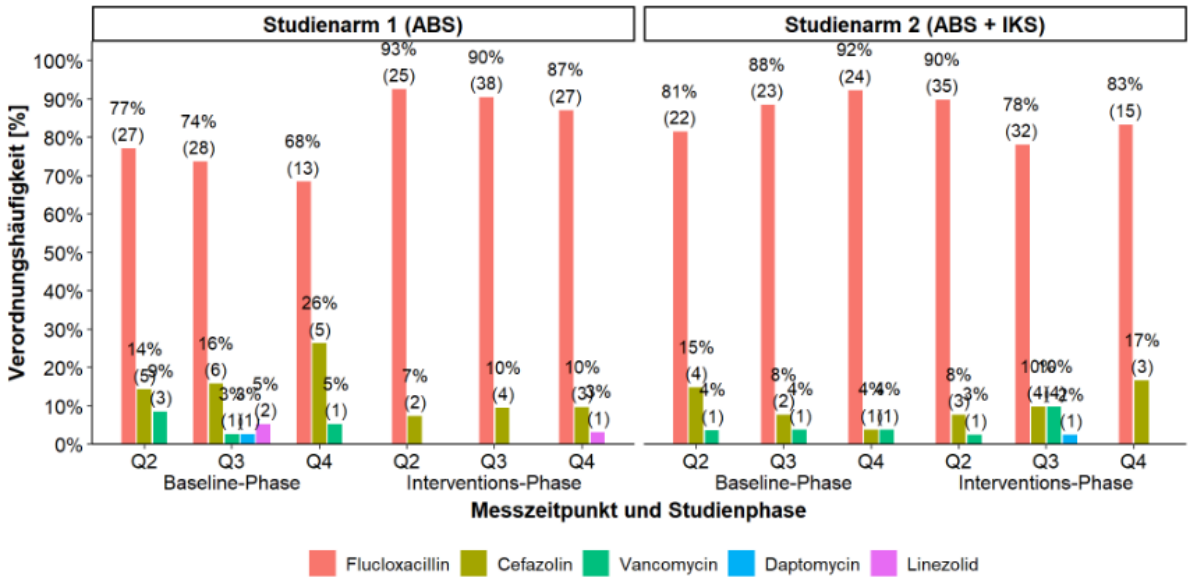


Tabelle S10: Retrospektiv (zwischen 2017 und 2020, je Krankenhaus individuell vor Beginn spezifischer Interventionen bei SAB Fällen) erhobene SAB-Scores an den Krankenhäusern mit vorbestehenden spezifischen infektiologischen und ABS-Maßnahmen bei SAB-Patient*innen

Baseline-Phase (2021) SAB-Score	n	Min	Q1	Median	Q3	Max	MW	SD
Alle Krankenhäuser	92	0	54,17	70,0	90,0	100,0	67,17	26,16
Krankenhaus 2 (Studienarm 1 (ABS+IB)	22	0	40,0	68,89	97,5	100,0	64,6	33,97
Krankenhaus 6 (Studienarm 2 (ABS+IKS)	27	50	70,0	90,0	90,0	90,0	81,36	14,96
Krankenhaus 7 (Studienarm 2 (ABS+IKS)	21	20	30,0	60,0	80,0	100,0	57,94	27,55
Krankenhaus 8 (Studienarm 2 (ABS+IKS)	22	10	60,0	63,33	75,83	90,0	61,16	20,57
Retrospektiver SAB-Score Alle Krankenhäuser	87	0	20,0	40,0	57,78	100,0	37,79	25,1
Krankenhaus 2 (Studienarm 1 (ABS+IB)	20	0	20,0	36,67	60,0	77,78	39,56	23,16
Krankenhaus 6 (Studienarm 2 (ABS+IKS)	22	0	20,0	40,0	60,0	80,0	39,96	26,66
Krankenhaus 7 (Studienarm 2 (ABS+IKS)	20	10	33,33	47,5	80,0	80,0	38,02	24,46
Krankenhaus 8 (Studienarm 2 (ABS+IKS)	23	10	20,0	40,0	44,44	100,0	39,9	26,73

Min=Minimalwert, Q1=1. Quartil (25%-Perzentil), Q3= 3. Quartil (75%-Perzentil), Max=Maximalwert, MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung

Tabelle S11: SAB-Score nach Hauptfokus (oberflächlich, tief, unbekannt) über die Studienphasen und -arme

	Beide Arme		**Studienarm 1 (ABS + IB)**		**Studienarm 2 (ABS + IKS)**	
	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase
oberflächlich						
N	90	77	46	43	44	34
Median	70,0	88,9	70,0	90,0	70,0	80,0
Mittelwert	65,3	78,1	64,4	81,8	66,3	73,6
SD	29,0	22,0	30,8	22,7	27,2	20,4
tief						
N	77	111	29	50	48	61
Median	66,7	80,0	70,0	88,9	63,3	80,0
Mittelwert	62,6	79,0	67,1	81,6	59,9	76,9
SD	21,4	19,1	21,2	18,8	21,3	19,4
unbekannt						
N	64	48	42	23	22	25
Median	60,0	70,0	66,7	66,7	52,8	77,8
Mittelwert	54,1	70,1	56,1	66,3	50,3	73,6
SD	28,1	21,1	29,7	24,0	25,1	17,8

Ergebnisse der Einzelkomponenten des SAB-Scores:

Adäquate Diagnostik

Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	152 (66%)	155 (65%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	69 (59%)	83 (72%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	83 (72%)	72 (60%)

Transthorakale Echokardiographie (TEE)

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	137 (59%)	142 (60%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	60 (51%)	62 (53%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	77 (67%)	80 66%)

Erweiterte Bildgebung „Fokussuche“

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	131 (56%)	188 (79%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	64 (55%)	93 (80%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	67 (58%)	95 79%)

Folgeblutkulturen

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	123 (53%)	170 (72%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	66 (56%)	87 (75%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	57 (49%)	83 (69%)

Adäquate Therapie

Fokussanierung (wenn möglich)

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Fokus nicht/unvollständig saniert		
Beide Arme	64 (27%)	41 (17%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	30 (26%)	20 (17%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	34 (29%)	21 17%)

Optimierte Substanzwahl

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	175 (75%)	205 (86%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	94 (80%)	105 (91%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	81 (70%)	100 (3%)

Korrekte Dosierung

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	138 (59%)	205 (86%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	70 (60%)	105 (91%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	68 (59%)	100 (3%)

Therapiedauer

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	112 (48%)	165 (70%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	60 (52%)	89 (77%)
Studienarm 2 (ABS + IKS)	52 (45%)	76 (63%)

Anlage 48: Sekundäre Endpunkte (CAP): Tab.S12: Mortalität, Tab.S13: Verweildauer, Tab.S14: Wiederaufnahme, Tab.S15: C. diff.

Tabelle S12: CAP sekundäre Endpunkte Mortalität

Krankenhaus-Sterblichkeit gesamt, sowie unter Berücksichtigung des CAP-Schweregrads:

	Beide Arme		**Studienarm 1 (ABS + IB)**		**Studienarm 2 (ABS + IKS)**	
	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Alle Schweregrade	n=659	n=693	n=344	n=334	n=315	n=359
	79 (12 %)	75 (11 %)	39 (11%)	42 (13%)	40 (13%)	33 (9%)
leicht	n=220	n=138	n=79	n=35	n=141	n=103
	7 (3 %)	0	3 (4 %)	0	4 (3 %)	0
mittelschwer	n=372	n=453	n=226	n=241	n=146	n=212
	46 (12 %)	41 (9 %)	19 (8 %)	18 (7 %)	27 (19 %)	23 (11 %)
schwer	n=67	n=102	n=39	n=58	n=28	n=44
	26 (39 %)	34 (34 %)	17 (44 %)	24 (42 %	9 (32 %)	10 (23 %)

Tabelle S13: CAP sekundäre Endpunkte Verweildauer

CAP-Fälle; Krankenhaus-Verweildauer (in Tagen):

	Beide Arme		**Studienarm 1 (ABS + IB)**		**Studienarm 2 (ABS + IKS)**	
	Baseline-Phase (n=657)	Interventions-Phase (n=689)	Baseline-Phase (n=342)	Interventions-Phase (n=331)	Baseline-Phase (n=315)	Interventions-Phase (n=358)
Mittelwert	10.23	9.71	9.28	9.75	11.25	9.67
Standardabweichung	6.15	6.78	5.98	7.70	6.18	5.81
Median (IQR)	9 (7-12)	8 (6-11)	8 (6-11)	8 (6-11)	9 (7-14)	8 (6-11)
Minimum	1	1	1	1	3	2
Maximum	56	73	56	73	43	40

Tabelle S14_CAP sekundäre Endpunkte Wiederaufnahme

CAP-Fälle; stationäre Wiederaufnahme innerhalb 30 Tagen unter Berücksichtigung des CAP-Schweregrads:

	Beide Arme		**Studienarm 1 (ABS + IB)**		**Studienarm 2 (ABS + IKS)**	
	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Alle Schweregrade	n=659	n=693	n=344	n=334	n=315	n=359
	71 (12 %)	70 (12 %)	41 (14 %)	32 (11 %)	30 (11 %)	38 (12 %)
leicht	n=220	n=138	n=79	n=35	n=141	n=103
	22 (11 %)	9 (7 %)	8 (11 %)	2 (6 %)	14 (10 %)	7 (7 %)
mittelschwer	n=372	n=453	n=226	n=241	n=146	n=212
	45 (14 %)	51 (13 %)	30 (15 %)	27 (12 %)	15 (13 %)	24 (13 %)
schwer	n=67	n=102	n=39	n=58	n=28	n=44
	4 (10 %)	10 (16 %)	3 (14 %)	3 (10 %)	1 (5 %)	7 (21 %)

Tabelle S15: CAP sekundäre Endpunkte C. diff.

CAP-Fälle; *C. difficile*-Inzidenz unter Berücksichtigung des CAP-Schweregrads:

	Beide Arme		**Studienarm 1 (ABS + IB)**		**Studienarm 2 (ABS + IKS)**	
	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Alle Schweregrade	n=659	n=693	n=344	n=334	n=315	n=359
	6 (1 %)	1 (1 %)	2 (1 %)	0	4 (1 %)	1 (1 %)
leicht	n=220	n=138	n=79	n=35	n=141	n=103
	1 (0 %)	1 (1 %)	0	0	1 (1 %)	1 (1 %)
mittelschwer	n=372	n=453	n=226	n=241	n=146	n=212
	4 (1 %)	0	1 (0 %)	0	3 (2 %)	0
schwer	n=67	n=102	n=39	n=58	n=28	n=44
	1 (2 %)	0	1 (3 %)	0	0	0

Tabelle S16: SAB sekundäre Endpunkte

SAB-Fälle; Krankenhaus-Verweildauer gesamt sowie unter Berücksichtigung des Hauptfokus:

	Beide Arme		**Studienarm 1 (ABS + IB)**		**Studienarm 2 (ABS + IKS)**	
	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Alle Fälle						
N (Fälle)	233	237	117	116	116	121
Mittelwert	25.2	24.1	23.1	24.6	27.2	23.7
Standard-abweichung	17.1	14.6	15.1	14.8	18.6	14.4
Median	20.0	21.0	19.0	20.0	21.0	22.0
Summe (Tage)	5860	5720	2705	2851	3155	2869
Oberflächlicher Fokus						
N (Fälle)	90	77	46	43	44	34
Mittelwert	25.6	24.8	21.5	24.0	29.9	25.9
Standard-abweichung	16.5	13.6	13.0	13.8	18.7	13.6
Median	21.5	22.0	19.0	20.0	23.5	25.5
Summe (Tage)	2306	1913	991	1031	1315	882
Tiefer Fokus						
N (Fälle)	77	111	29	50	48	61
Mittelwert	28.2	25.5	29.6	28.7	27.4	23.0
Standard-abweichung	19.0	16.3	16.9	16.4	20.3	15.8
Median	24.0	23.0	25.0	26.5	22.0	19.0
Summe (Tage)	2173	2835	859	1434	1314	1401
Unbekannter Fokus						
N (Fälle)	64	48	42	23	22	25
Mittelwert	20.8	20.0	20.4	16.8	21.5	22.9
Standard-abweichung	14.1	11.2	14.9	9.3	12.6	12.1
Median	17.0	18.5	16.5	16.0	17.5	20.0
Summe (Tage)	1329	958	855	386	474	572

Tabelle S17: SAB-Fälle; *C. difficile*-Inzidenz:

Studienarm	Baseline-Phase	Interventions-Phase
Beide Arme	n=233	n=237
	6 (3%)	3 (1%)
Studienarm 1 (ABS + IB)	n=117	n=116
	3 (3%)	0
Studienarm 2 (ABS + IKS)	n=116	n=121
	3 (3%)	3 (2%)

Tabelle S18: Übersicht über die Signifikanztestungen für die sekundären Endpunkte der Infektionssubkohorte

Vergleich der Krankenhaussterblichkeit zwischen Baseline-Phase und Interventionsphase, sowie zwischen den Studienarmen

Table 1: Vergleich der Mortalititätsraten zwischen Baseline- und Interventionsphase für die Gesamtstichprobe, beide Arme sowie Vergleich zwsichen den Studienarmen

	Gruppe 1	Gruppe 2	x^2-Teststatistik	df	p	p nach Korrektur
Gesamtstichprobe: Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	8.3%	8.4%	0.022	1	0.881	n.s.
Studienarm 1 (ABS + IB): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	8.4%	8.8%	0.437	1	0.508	n.s.
Studienarm 2 (ABS + IKS): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	8.3%	8.0%	0.199	1	0.656	n.s.
Baseline-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	8.4%	8.3%	0.045	1	0.832	n.s.
Interventions-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	8.8%	8.0%	1.850	1	0.174	n.s.

Vergleich der Krankenhaussterblichkeit nach 30 Tagen zwischen Baseline-Phase und Interventionsphase, sowie zwischen den Studienarmen

Table 2: Vergleich der 30-Tage-Mortalitätsrate zwischen Baseline- und Interventionsphase für die Gesamtstichprobe, beide Arme sowie Vergleich zwsichen den Studienarmen

	Gruppe 1	Gruppe 2	x^2-Teststatistik	df	p	p nach Korrektur
Gesamtstichprobe: Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	5.2%	4.8%	1.073	1	0.300	n.s.
Studienarm 1 (ABS + IB): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	5.3%	5.1%	0.173	1	0.678	n.s.
Studienarm 2 (ABS + IKS): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	5.0%	4.6%	1.071	1	0.301	n.s.
Baseline-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	5.3%	5.0%	0.296	1	0.587	n.s.
Interventions-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	5.1%	4.6%	1.278	1	0.258	n.s.

Vergleich der stationären Wiederaufnahme zwischen Baseline-Phase und Interventionsphase, sowie zwischen den Studienarmen

Table 3: Vergleich der stationäre Wiederaufnahme zwischen Baseline- und Interventionsphase für die Gesamtstichprobe, beide Arme sowie Vergleich zwsichen den Studienarmen

	Gruppe 1	Gruppe 2	x^2-Teststatistik	df	p	p nach Korrektur
Gesamtstichprobe: Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	23.2%	22.7%	0.791	1	0.374	n.s.
Studienarm 1 (ABS + IB): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	24.4%	23.3%	1.655	1	0.198	n.s.
Studienarm 2 (ABS + IKS): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	22.0%	22.0%	0.000	1	1.000	n.s.
Baseline-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	24.4%	22.0%	8.891	1	0.003	sig.
Interventions-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	23.3%	22.0%	2.549	1	0.110	n.s.

Vergleich der stationären Wiederaufnahme nach 30 Tagen zwischen Baseline-Phase und Interventionsphase, sowie zwischen den Studienarmen

Table 4: Vergleich der stationäre Wiederaufnahme nach 30 Tagen zwischen Baseline- und Interventionsphase für die Gesamtstichprobe, beide Arme sowie Vergleich zwsichen den Studienarmen

	Gruppe 1	Gruppe 2	x^2-Teststatistik	df	p	p nach Korrektur
Gesamtstichprobe: Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	12.2%	11.3%	3.594	1	0.058	n.s.
Studienarm 1 (ABS + IB): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	13.0%	12.6%	0.416	1	0.519	n.s.
Studienarm 2 (ABS + IKS): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	11.4%	10.1%	4.558	1	0.033	n.s.
Baseline-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	13.0%	11.4%	6.069	1	0.014	sig.
Interventions-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	12.6%	10.1%	14.727	1	0.000	sig.

Vergleich der C.diff assoziierten Diarrhoe zwischen Baseline-Phase und Interventionsphase, sowie zwischen den Studienarmen

Table 5: Vergleich C. difficile assoziierte Diarrhoe zwischen Baseline- und Interventionsphase für die Gesamtstichprobe, beide Arme sowie Vergleich zwsichen den Studienarmen

	Gruppe 1	Gruppe 2	x^2-Teststatistik	df	p	p nach Korrektur
Gesamtstichprobe: Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	1.4%	1.0%	4.404	1	0.036	n.s.
Studienarm 1 (ABS + IB): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	1.1%	0.9%	0.877	1	0.349	n.s.
Studienarm 2 (ABS + IKS): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	1.6%	1.2%	3.361	1	0.067	n.s.
Baseline-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	1.1%	1.6%	4.998	1	0.025	n.s.
Interventions-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	0.9%	1.2%	1.630	1	0.202	n.s.

Vergleich der C.diff assoziierten Diarrhoe nach 30 Tagen zwischen Baseline-Phase und Interventionsphase, sowie zwischen den Studienarmen

Table 6: Vergleich C. difficile assoziierte Diarrhoe nach 30 Tage zwischen Baseline- und Interventionsphase für die Gesamtstichprobe, beide Arme sowie Vergleich zwsichen den Studienarmen

	Gruppe 1	Gruppe 2	x^2-Teststatistik	df	p	p nach Korrektur
Gesamtstichprobe: Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	0.3%	0.2%	0.674	1	0.412	n.s.
Studienarm 1 (ABS + IB): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	0.2%	0.2%	0.105	1	0.746	n.s.
Studienarm 2 (ABS + IKS): Vergleich Baseline- vs. Interventions-Phase	0.4%	0.2%	2.184	1	0.139	n.s.
Baseline-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	0.2%	0.4%	3.502	1	0.061	n.s.
Interventions-Phase: Vergleich Studienarm 1 (ABS + IB) vs. Studienarm 2 (ABS + IKS)	0.2%	0.2%	0.000	1	1.000	n.s.

Anlage 51: Tab.S19: Kombinationstherapien in PPA und Tab.S20: Differenz QI-Erfüllungsgrade Kategorien Studienarme

Tabelle S19: Anzahl der Mono- und Kombinationstherapien an den Erhebungstagen je Studienphase

Anzahl AI Therapien je Patient*in	**Anzahl Fälle je Studienphase**			
	Baseline-Phase		**Interventions-Phase**	
	n	**[%]**	n	**[%]**
1 Antiinfektivum	2295	80,2	2325	**81,5**
2 Antiinfektivum	505	17,7	472	**16,5**
3 Antiinfektivum	50	1,7	40	**1,4**
4 Antiinfektivum	10	0,3	12	**0,4**
5 Antiinfektivum	1	0,0	1	**0,0**
6 Antiinfektivum	0	0	2	**0,1**

Anzahlen und Mittelwerte der 10 Krankenhäuser; Daten aus den 6 PPA Erhebungen

Tabelle S20: Differenz der Erfüllungsgrade der übergeordneten QI-Kategorien zwischen den Studienarmen nach Studienphase

Qualitätsindikator	**Erfüllungsgrad [%] (Median)**		**Differenz [%]**	**Vergleichstest**		
	Studienarm 1 (ABS+IB)	**Studienarm 2 (ABS+IKS)**	**Arm 1 vs. Arm 2**	Chi²	p	nach Bonferroni
Baseline-Phase						
Therapie	42,61	45,11	2,5	2,11	0,146	n.s.
Diagnostik	43,88	44,39	0,51	0,06	0,812	n.s.
Dokumentation	15,03	16,86	1,83	1,77	0,184	n.s.
Erfüllung aller QI	1,45	3,02	**1,57**	7,55	0,006	***sig.**
Interventions-Phase						
Therapie	49,30	57,20	**7,90**	20,95	<0,001	***sig.**
Diagnostik	54,21	54,44	0,23	0,01	0,938	n.s.
Dokumentation	21,78	32,43	**10,65**	42,02	<0,001	***sig.**
Erfüllung aller QI	8,26	12,78	**4,51**	13,90	<0,001	***sig.**

Es wurden je Studienphase die Daten der drei Erhebungstage zusammengefasst. Die Erfüllungsgrade [%] entsprechen den Medianen der 10 Krankenhäuser.

Zitate Prozessevaluation

<u>Umsetzung der Intervention nach Plan/ Planmäßige Umsetzung der Intervention</u>

„Ich glaube, im Großen und Ganzen ja. Was (zögert) vielleicht nicht ganz so einfach ist, diese geforderte Menge an Weiterbildung, die hier abgehalten werden soll, umzusetzen. Das ist doch zeitaufwendig. Die Abteilungen haben auch nicht immer so viel Zeit, sondern die haben ja auch Ihre eigenen abteilungsinternen Fortbildungen noch, sodass man so ein bisschen die Lücken suchen muss. Und ich glaube, dass ich da nicht so viele machen kann, wie das im Protokoll eigentlich gewünscht war. Ja**,** das ist vielleicht so das Problem. Aber ansonsten, mit den anderen Sachen komme ich gut zurecht und es lässt sich auch so machen, wie ich das vorhatte, ja.“ – AA03

„ja, aber nicht in dem Zeitfenster. Also insofern nein. Einfach, weil wir es zeitlich nicht aufgrund der Stellensituation und der … kriegen wir es zurzeit nicht hin, ne? Also wir hängen, ehrlicherweise, ein bisschen hinterher.“ – AA05

„**Befragte:** Wenn das Klinikum so besetzt wäre, wie es besetzt sein sollte, könnte die Intervention so gut umgesetzt werden.
Interviewerin: O.k.
Befragte: Wenn aber wir wahrscheinlich in der Inneren so also Personalausfälle von einem Fünftel oder so haben, ist es gerade schon schwierig. Ich hoffe drauf, dass zum Herbst hin, wenn auch wieder Stellen besetzt werden und so, es auch noch mal besser wird und das dann auch noch mal ein bisschen das Ganze Fahrt aufnimmt.“ – AA08

„Ja. (Pause) Also, wenn man sich anguckt, was wir an Interventionen machen im Vergleich zu anderen Häusern, ist das tatsächlich, glaube ich, wenn ich das so richtig mitgekriegt habe, über dem Soll, was andere schaffen. Und von dem her ist das tatsächlich, glaube ich, bei <u>uns</u> in unserem Klinikum tatsächlich <u>erfüllt</u> und auch, wenn man sich anguckt, die Hausleitlinie und auch entsprechend die Visiten und … da ist es erfüllt und auch die Schulungen (zögert) ja. Also das wird eigentlich … die Intervention wird entsprechend erfüllt, wie gesagt, teilweise durch Kompensation, durch Ulrike, die entsprechend aber halt die Stellenäquivalente auch frei

gekriegt hat.“ – PP02

Hinderliche Faktoren

Mangelnde Akzeptanz der Kolleg*innen

„Ich denke, am ehesten Befindlichkeiten von verschiedenen Personen. Da trifft man immer wieder auf Chefärzte, die halt gerne das machen, was sie halt schon immer so gemacht haben. Und das ist da natürlich schwierig, weil man die Dinge schon auch irgendwo mit den Abteilungen besprechen muss. Und wenn sich dann der zentrale Kopf dem verschließt, dann ist es halt so, dann kommt man auch nicht weiter. Man kann es dann schon versuchen von unten herauf, aber das ist dann schwierig, das ist sicherlich ein Problem.“ –AA02-1

“ […]Das sind wahrscheinlich Sachen, die, wenn man irgendwas Neues zu etablieren versucht, automatisch kommen, ja? Wenn man natürlich schon rechtfertigen muss, dass das, was man vorhat, auch sinnhaft ist, da ergibt sich halt relativ viel Friktion und teilweise auch Widerstand. Also, wenn man da jetzt irgendwelche Laboruntersuchungen haben will, oder die Terminabsprache bei Visiten, dass man sagt: Ja, da sind wir aber im OP und da geht es nicht und da ist das und jenes, das ist so … so die zu erwartenden Widerstände.– AA05-1

Zeitdruck

- **Zeitdruck durch Personalmangel**

„Also sowohl in der Apotheke als auch jetzt gerade in der Inneren Medizin herrscht halt ein extremer Zeit- oder Personalmangel momentan. Und wenn ich die Stellenanteile nicht von der Uniklinik gehabt hätte, dann hätte ich da mitarbeiten müssen, dann hätten wir es wahrscheinlich gar nicht umsetzen können.“ –AA02-1

- **Zeitdruck durch mangelnde Digitalisierung**

“Also sicher Faktor Zeit (lacht) und dass man einfach immer mehr Zeit bräuchte. Ein Faktor hier, klinikspezifisch oder ja, in unserem Verbund, ist natürlich, dass es noch nicht gelungen

ist, die elektronische Patientenakte einzuführen. Das macht alles mühsamer und schwieriger und zeitaufwendiger. Das finde ich, ist so ein bisschen ein hinderlicher Faktor. Es wäre super, wenn man die elektronische Patientenakte hätte, weil man manche Dokumentationen da einfach schon etablieren könnte und auch schulen könnte. Ja? Dass es selbstverständlich ist, dass ich eine Therapiedauer eintrage bei einer Antibiotikatherapie zum Beispiel. Oder ein Grund, warum ich ein Antibiotikum gebe. Solche Sachen wären natürlich viel einfacher umzusetzen, als mit der Papierkurve, wo halt mal dokumentiert wird und mal nicht." - PP06-1

Festgefahrene Strukturen und Hierarchien

„Ich denke, am ehesten Befindlichkeiten von verschiedenen Personen. Da trifft man immer wieder auf Chefärzte, die halt gerne das machen, was sie halt schon immer so gemacht haben. Und das ist da natürlich schwierig, weil man die Dinge schon auch irgendwo mit den Abteilungen besprechen muss. Und wenn sich dann der zentrale Kopf dem verschließt, dann ist es halt so, dann kommt man auch nicht weiter. Man kann es dann schon versuchen von unten herauf, aber das ist dann schwierig, das ist sicherlich ein Problem." –AA02-1

"Ja gut, einzelne Personen aus einzelnen Abteilungen, die sind immer irgendwie hinderlich, gerade, wenn sie denn in Positionen sind, die vielleicht mehr zu entscheiden haben als ich, ja. Ich meine, wenn ein Oberarzt sagt „Ich mache das nicht, was du sagst", was soll ich sagen, „Du bist Oberarzt, ich bin es nicht", dann ist es halt so." AA07

"Wenn ich jetzt die Zeit hier in [Name Krankenhause] Revue passieren lasse, wo ich an der Studie teilgenommen habe, muss ich sagen, ich glaube, am Anfang habe ich mich schwergetan, weil ich hier unsere Oberärzte nicht so gut kannte, weil ich noch nicht in der Abteilung so gut angekommen war. (00:17:12) Ich hatte frisch angefangen, hier zu arbeiten. Und ich glaube, so ein gewisses Standing braucht man für gewisse Interventionen schon.[…]" AA06

Covid-19 Pandemie

" […] Und ansonsten hatten wir nun – aber das haben alle Häuser – das Problem, dass Corona uns halt ausgebremst hat an vielen Dingen und wir dann manchmal vielleicht nicht so weit gekommen sind, wie wir es hätten wollen, also seitens der Fortbildungen zum Beispiel einfach die Dinge in Präsenz erst jetzt wieder frisch anlaufen. Wer weiß, wie lange das so geht, wie es im Herbst ist. Wahrscheinlich sitzen wir dann alle wieder vor dem Rechner und starren auf die Wand. Aber das sind, glaube ich, die Faktoren, ja." AA07

Förderliche Faktoren

Akzeptanz der Kolleg*innen

Und ich habe auch im Moment das Gefühl, das bringt allen echt viel. Also, es wird supergut angenommen vom Haus. Ich hätte auch gedacht, wir stoßen auf viel mehr Widerstand in bestimmten Bereichen von, weiß ich nicht, beispielsweise der Chirurgie, weil da immer … Also in allen ABS-Kursen heißt es immer: Oh Mann, bei denen hat man es so schwer und so. Und es stimmt überhaupt nicht, die sind so dankbar da drum. Die haben eine regelmäßige Visite einmal die Woche auf der Chirurgie etabliert. PP09-1

Positive Einstellung zur Intervention

"Also, uns wurde gesagt, wie gesagt, das habe ich ja vorhin schon gesagt, also, dass wir als Bereicherung gesehen werden, und dass die eigentlich das alle ziemlich cool finden. Also sowohl die Weiterbildungsveranstaltungen, die Visiten als auch das Teaching am Bett. Also das ist eigentlich durchweg positiv. Ich habe jetzt noch nie … also keine negativen Dinge gehört." AA05

Fachlicher Austausch

„Zum einen die regelmäßigen Studientreffen, dass man da einen regen Austausch hat, dann der Baukasten, also das (zögert) quasi das Hive Mind [Anm.: Schwarmintelligenz] sozusagen, also dass man auch (zögert) sich nicht nur als Einzelkämpfer fühlt, sondern auch Ansprechpartner hat in … sowohl an der Uni als auch eben über die einzelnen Zentren, mit

denen man sich austauschen kann. (00:15:24) Dann, wie gesagt, so das gegenseitige Zurverfügungstellung von Vorträgen oder von irgendwelchen Postern, die infektionsmedizinischen Fallkonferenzen, weil man einfach da auch noch mal für … bei schwierigen Fragestellungen eine Zweit- oder Drittmeinung bekommt. Oder eben bei Therapien, wo man sich selber evtl. unsicher ist, dann noch mal quasi das Feedback kriegt, so: Nee, ihr habt nix vergessen. Oder dass man vielleicht doch noch mal eben so eine wichtige Sache, die man aufgrund der Betriebsblindheit dann vielleicht doch übersehen hat, da noch mal nachgehen kann. Das sind so … genau.“ - AA05-1

„Die Anbindung an die Uni, das fand ich extrem hilfreich. Quasi die Fallbesprechungen, dann das Öffnen jetzt von der Infektio-Konferenz der Uni Freiburg. Einfach so, dass man halt noch mal einen Austausch mit Gleichgesinnten hat. Das ist so für die Motivation … und auch die Treffen mit den anderen Studienzentren, das ist für die Motivation selber extrem wichtig. Weil, wenn man die ganze Zeit quasi nur auf Widerstände trifft oder irgendwie so das Gefühl hat, es läuft gar nicht mehr. Wenn man sich dann mit den Kollegen au… Oder man sich unsicher ist bei irgendwelchen Fällen oder so, einfach dieser Austausch. Dass man sich niederschwellig per E-Mail oder Telefon bei der Uni melden kann. Oder dass man, wie gesagt, so alle zwei, drei Wochen mal mit den anderen sprechen kann so. Ja, das ist für die Motivation extrem wichtig. Also, wenn das irgendwie beibehalten werden würde oder so, wäre echt cool so. Aber es ist ja auch dem Weg dahin, sage ich mal so.“ –AA05-2

Freistellung für die Studie

„Also, ich bin ja 60 Prozent freigestellt und ich nutze die 60 Prozent … Wir haben die so rausgeplant, dass ich tatsächlich zwei volle Tage nicht in der Apotheke bin, auch nicht vor Ort bin.[…] Also, das ist tatsächlich … Da ist es wirklich die Zeit, die man einfach nur sich dafür nehmen kann, weil man einfach auch dafür bezahlt wird und sich das zugesteht, sich dann auch die Zeit dafür zu nehmen, und einfach sagen kann: Nein, ich bin jetzt dafür angestellt, ich mache das jetzt und so.“ PP09-1

Zusammenarbeit im Team vor Ort

„Und ich glaube, dass das … Vielleicht kommt das auch später noch mal anders, aber diese Interaktion zwischen mir und der [Vorname der Kollegin] – aber das hat auch echt ganz viel damit zu tun, dass wir persönlich unglaublich gut harmonieren – die ist wahnsinnig produktiv. Also, ich glaube, das bringt uns beiden viel. Aber ich glaube auch, das bringt nur so viel, weil wir uns persönlich sehr gut verstehen, also weil das einfach funktioniert, weil sie gewillt ist, mir viel beizubringen und andersrum mir auch zuhört, also akzeptiert, dass ich teilweise anderer Meinung bin und man das diskutieren kann.“ PP09-1

Nutzen der Intervention

- **Wissenserwerb**

“Auch sehr gut, muss ich sagen. Also ich habe unfassbar viel gelernt. Ich meine, ich bin noch sehr jung und die Erfahrung fehlt mir einfach. Aber ich finde es sehr gut, dass wir einfach die Zeit dazu haben in dem Projekt uns das alles zu erarbeiten und auch nachzulesen und dann eben zu erstellen. Da lernt man unfassbar viel und ich glaube, dass es auch echt gut ist.” PP05-1

„Ich habe wahnsinnig viel gelernt und kann auch, glaube ich, sehr, sehr viel von dem, was ich gelernt habe, umsetzen.“ – PP09-2

- **Mehr Selbstvertrauen**

“Oh enorm. Also wenn ich mich daran erinnere, wie ich letztes Jahr aufgetreten bin und wie das jetzt ist, und [Vorname Kolleg*in] sagt mir das auch immer wieder – das sind Welten einfach. Also ich habe mich am Anfang sicher nicht so getraut, manche Dinge auch so zu entscheiden aus Unwissenheit und auch einfach, weil man die Dinge eben nicht so oft behandelt hat, weil wir das nicht so haben. Und in der Uni [Anmerkung: Universitätsklinikum Freiburg] habe ich viel gelernt und habe da auch ein Selbstbewusstsein gewonnen in der Hinsicht, ich habe … Mein Selbstbewusstsein ist insgesamt gut, ich habe damit grundsätzlich kein Problem, aber es ist ja schon schwierig, auch Diagnosen und Therapien dann auch so zu

vertreten. Und da haben wir, also ich für mich enorm viel gelernt und bin an der Studie und an meinem Auftreten, glaube ich, da sehr dran gewachsen. Ja. ” AA07-1

- **Nutzen für das Kollegium**

„ […] und für die ärztlichen Kollegen an sich ist es eine Weiterbildungsgeschichte, und es gibt denen auch, glaube ich, eine gewisse Sicherheit, dass sie einfach auch jemanden fragen können. Das ist schon ganz gut.“ – AA09-1

„Gut. Also vom Feedback her, also die freuen sich schon. Also ich denke, dass die da auch einen Nutzen davon haben. Weil wir eigentlich immer gerne gesehen werden. Was die davon jetzt mitnehmen oder wie viel die lernen weiß ich nicht. Kann ich mir jetzt nicht … kann ich jetzt nicht irgendwie groß was zu sagen. Aber ich denke vom Feedback her, freuen die sich schon immer, wenn wir kommen und geben und eigentlich schon Rückmeldung, dass die da auch jetzt was mitgenommen haben. Also ich denke schon, dass das einen hohen Nutzen hat.“ – AA05-2

„Auch meine Kolleg*innen sind sehr interessiert. Sie fragen mich natürlich schon sehr häufig, aber was ja auch in Ordnung ist. Und wenn ich es nicht weiß, dann gebe ich es an die Susanne weiter. Also an den ärztlichen Part der Studie.“-PP08-2

- **Nutzen für die Patient*innen**

„Und diese Dokume… diese ordentliche Dokumentation sorgt wirklich dafür, dass die Quali… Behandlungsqualität auch tatsächlich steigt. Meiner Meinung nach. Patienten können früher entlassen werden (zögert), werden nicht mehr massiv übertherapiert (überlegt). Es wird eben entsprechend ordentlich dokumentiert, d. h., es ist im Nachhinein auch für Folgebehandlungen klar erkennbar, was tatsächlich da gelaufen ist, und es stehen keine falschen Diagnosen mehr drin. Solche Dinge z. B.“ – PP02

„Ich denke auch gut, wenn nicht sehr gut. Weil wir natürlich zum einen eine gezieltere und teilweise halt bessere Therapie machen. Ich meine, das Paradebeispiel ist immer der Aureus. Dann durch die ABS-Visiten oder die Infektio-Visiten auf den Intensivstationen, haben wir teilweise irgendwelche Virenerkrankungen rausgefischt. Wir haben Endokarditiden

rausgefischt. Weil bei vielen Patienten konnte man einfach deeskalieren oder auf eine spezifische Therapie umstellen, mit weniger Nebenwirkungspotenzial. So Cephalosporine sparen, Carbapeneme sparen, etc. Also ich denke schon, dass es von meinem subjektiven Eindruck her, doch dann was bringt. Ja. Einen hohen Nutzen hat."-AA05-2

Vor- und Nachteile der personellen Umsetzung

„Also ich sehe eigentlich nur Vorteile darin, muss ich sagen. [...] Also das hat schon so dazu geführt, dass ich einfach ganz klar meine Zeit eingeteilt habe. Ja, und da muss ich auch sagen, also das war im letzten Jahr noch anders, weil ich da in anderen Abteilungen gearbeitet habe, aber seit ich jetzt in unserer infektiologischen Abteilung angestellt bin, also in der Hämatoonkologie, ist das schon ganz klar aufgeteilt, wann ich fremdtätig bin und wann ich für die Klinik tätig bin. Natürlich ist es schon in Einzelfällen mal so, dass ich vielleicht dann doch mal einen Dienst mehr mache in der Klinik, wo es dann halt so ein bisschen Überschneidungen gibt. Aber es ist schon ... Also es ist nicht so, dass man mich dann ständig in der Zeit, wo ich fremdarbeite, in der Klinik einsetzt, ja. Das ist schon ganz klar getrennt. Und das funktioniert sehr gut. Und auch dieses Externe, dass da jetzt die Universität diese Studie durchführt, das findet, glaube ich, einfach noch mal größeren Anklang, als wenn man es klinikintern sozusagen tun würde. Ja. Nachteile gibt es eigentlich weitestgehend keine." AA02

„[…] Also als Nachteil fand ich es ganz am Anfang ein bisschen das Organisatorische ein bisschen schwierig. Also ich habe dann eigentlich auch in Sindelfingen frisch angefangen und sollte dann aber auch nach Freiburg zum Betriebsarzt. Also so Sachen, das war dann noch ungeklärt oder dass man vielleicht auch vieles an zwei Stellen melden muss, also wenn man jetzt krank ist oder Urlaub. Da wäre zum Beispiel auch lohntechisch, also Steuererklärungen und so ist viel aufwendiger gewesen.[…]" PP04-1

„Teilweise, dass entsprechend halt das wirtschaftlich auch tatsächlich Probleme machen kann, also dass manche dann entsprechend ihr Gehalt einerseits von ihrer Heimatklinik kriegen und dann auch von Freiburg, und dann natürlich das eine Gehalt anders besteuert wird, als das andere, und dass es dann tatsächlich finanziell auch wirklich Unterschiede machen kann, wenn

das eine mit Steuerklasse 6 und das andere mit Steuerklasse 1 besteuert wird. Also, dass tatsächlich wirtschaftlich das auch Probleme machen kann.“ PP02

Neuerungen zum Krankenhausentgeltgesetz

„Das ist ja ein interessanter Hinweis von Ihnen (lacht). Ich kenne das nur mit der Förderung für die Schaffung einer Infektiologenstelle, dass die über das Entgelt gefördert wird. Das habe ich noch nicht gehört mit den vierhundert Euro. Also das wäre natürlich wünschenswert, dass das in Personal fließt, im Idealfall in jemand, der sich mit Infektionskrankheiten auskennt. Ich weiß nicht, ob das hier irgendjemand weiß. Also ich wusste es nicht, dass da jetzt ... Seit wann ist das?“ AA03-1

„Also bei uns wissen die, glaube ich, gar nichts davon, von diesem Unterpunkt im Krankenhausentgeltgesetz.“ AA10-1

„Na ja, ich glaube, ich bin da so realistisch, ich glaube nicht, dass die Gelder, die die Krankenhäuser dadurch generieren, dann für die Verbesserung der Patientenversorgung eingesetzt werden, sondern eher, um die Löcher noch irgendwo zu stopfen, die ja da sind. Ich kann mir nicht vorstellen, dass man zusätzliches Geld jetzt in zusätzliche Stellen setzt. Glaube ich nicht. Und es wäre natürlich wünschenswert, wenn es so wäre. Also ich glaube, es wäre sinnvoller, wenn Stellenanteile damit finanziert werden könnten. Also wenn diese Mittel nicht ausgeschüttet werden für den Patienten an sich, sondern halt gebunden wären an eine beispielsweise ABS-Stelle, sagen wir es mal so. Also wenn es anders geschrieben worden wäre, wäre es sicherlich sinnvoller gewesen.“ AA02-1

„Also das Gesetz kenne ich jetzt nicht im Wortlaut, ehrlicherweise, das kann man schon nutzen (zögert) das … weil damit quasi gesichert ist, dass der Tag, der … oder den der Patient aufgrund einer Infektionserkrankung eben länger im Krankenhaus bleibt, eben auch (zögert) vergütet wird. Ich denke schon, dass das eine sinnvolle Maßnahme ist, und man damit natürlich dann auch ein gutes Argument hat zu sagen, ja, wir müssen aber so lange therapieren, damit es gut wird. Ja. Aber (zögert) ob es einen nachhaltigen Nutzen hat, wird die Zeit zeigen. Weil, das ist halt nichtsdestotrotz immer noch ein Bett, das belegt wird, und (zögert) ja, 400 Euro sind halt im Vergleich zu einem elektiven Patienten, der da halt drei Tage liegt mit einer

gewinnmaximierten DRG halt immer noch ein Tropfen auf den heißen Stein. (00:36:37) Aber es ist zumindest ein Anfang […]“ AA05-1

Tabelle S21 Stichprobenübersicht Prozessevaluation

Berufserfahrung in Jahren	Alter	Geschlecht
>30	54	weiblich
seit 2009	45	männlich
2	26	weiblich
14	40	weiblich
7 Monate	31	weiblich
seit Jan 2021	25	weiblich
5 Jahre	32	männlich
16 Jahre	46	männlich
8 Jahre	38	männlich
9 Jahre	42	weiblich
30 Jahre, davon 10 als klin. Pharmazeutin	59	weiblich
33	59	weiblich
25	53	weiblich
4	33	weiblich
9,5	39	männlich
26	55	weiblich
3	28	männlich
1,5	30	weiblich
8	38	weiblich

Tabelle S22: Anzahl der im Kontext der ID ROLL OUT-Studie zur Verfügung gestellten Vollzeitarbeitskräfte im ABS-Team sowie Stellenschlüssel je 500 Betten

Arm	KH	Bettenanzahl	Basisbedarf VK (ABS-Team) aufgrund von Bettenanzahl	Zusatzbedarf VK (ABS-Team) aufgrund von Schwerpunkten	Gesamtbedarf VK (ABS-Team)	IST VK Studienteam Interventions-Phase
1	1	400	0,8	1,4	1,7	0,7
	2	401	0,8	1,2	1,5	0,7
	3	639	1,3	1,7	2,5	1,0
	4	1075	2,2	2,0	3,7	1,0
	5	335	0,7	0,5	1,2	0,7
2	6	761	1,5	0,9	1,9	1,5
	7	375	0,8	0,7	1,0	1,2
	8	465	0,9	0,9	1,8	1,2
	9	282	0,6	0,9	1,5	1,2
	10	260	0,5	0,2	0,7	1,2

Gegenüberstellung von zur Verfügung stehenden ABS-Team-Vollzeitarbeitskräften (VK) an den zehn Studienstandorten und dem empfohlenen Bedarf berechnet nach den Empfehlungen im Bundesgesundheitsblatt 2020

Tabelle S23: Personalbedarf für ABS an den zehn teilnehmenden Krankenhäusern.

	Bedarf	KH 01	KH 02	KH 03	KH 04	KH 05	KH 06	KH 07	KH 08	KH 09	KH 10
Organtransplantation	**0.5**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Hämatologie inkl. Allogener SZT	**0.5**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Kinder inkl. Neonat.	**0.5**	**0.5**	**0.5**	**0.5**	**0.5**	**0.5**	**0**	**0**	**0.5**	**0.5**	**0**
Ortho/Gelenkersatz, Herzchir., Neurochir	**1=0.2 2=0.4 3=0.5**	**0.4**	**0.2**	**0.2**	**0.5**	**0**	**0.4**	**0.2**	**0.4**	**0.4**	**0.2**
4 ICU Stationen oder 50 ICU Betten	**0.5**	**0**	**0**	**0.5**	**0.5**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
VK für Betten	**1/500 Betten**	**0.8**	**0.8**	**1.3**	**2.2**	**0.7**	**1.5**	**0.8**	**0.9**	**0.6**	**0.5**
Summe Bedarf		**1.7**	**1.5**	**2.5**	**3.7**	**1.2**	**1.9**	**1.0**	**1.8**	**1.5**	**0.7**

Basierend auf den Empfehlungen der deutsch-österreichischen S-3 Leitlinie

Tabelle S24: Kategoriensystem Projektevaluation

Hauptcode	Definition	Untercode	Frage aus dem Leitfaden	Ankerbeispiele
Arbeitsbelastung	Dieser Code umfasst Aussagen zur wahrgenommenen Arbeitsbelastung im Zusammenhang mit der Intervention sowie zu den Rollen und Aufgaben im Studienteam.			
		Aufwand-Nutzen-Abwägung	Lohnt sich der Aufwand dennoch?	"Also für mich lohnt es sich insofern, dass ich entsprechend Erfahrungen sammle, die ich sonst nicht hätte, oder nicht so gut sammeln könnte."
		Auswirkung	Wie wirkt sich ID ROLL OUT auf Ihre Arbeitsbelastung und Tätigkeit aus?	"Das ist eine Mehrbelastung, klar. Also, weil, wie gesagt, ich bin ja eigentlich als Oberarzt normal angestellt, und die ID ROLL OUT kommt dann on top. Da gibt es eine gewisse Schnittmenge (zögert), aber eben nur eine gewisse und nicht eine volle. Deswegen, also, ist es quasi schon eine (zögert) Mehrbelastung, ja."
		Rolle/ Aufgaben/ Mitwirken/ Einbringen im Team	Wie gestaltet sich Ihre Rolle im Studienteam? Hierarchie	"Ich meine, das ist meistens schon so, dass wir das irgendwie zusammen diskutieren, (...) und dann besprechen wir das im Team, ja."
		Entscheidungen treffen	Wie treffen Sie als ABS-Team die Entscheidung, ein AB bzw. welches AB zu verschreiben?	"Also wir als großes ABS-Team, das es bei uns an der Klinik ja schon gab, trifft jetzt keine primären Entscheidungen, ein Antibiotikum zu verschreiben. Das machen dann die Ärzte."
Meinung/ Äußerung/ Annahme Anderer (Akzeptanz)	Dieser Code umfasst Aussagen zur Wahrnehmung, Meinung und Haltung von Kolleg*innen, die nicht direkt am Studienteam beteiligt sind, gegenüber der Intervention. Er		Wie äußern sich Ihre Kolleg*innen, die nicht direkt Teil Ihres Studienteams vor Ort sind, zu der Intervention? Wie wird die Intervention als Ganzes in Ihrer Klinik und bei Ihren Kolleg*innen angenommen?	

	beinhaltet Äußerungen und Einstellungen zur Akzeptanz der Intervention im klinischen Umfeld, einschließlich sowohl positiver als auch negativer Rückmeldungen und allgemeiner Meinungen zur Einführung und Umsetzung der Intervention.			
		Negativ		"Und dann gibt es aber wiederum Stationen, wo man kein Poster sieht, das wir aufgehängt haben, oder wo die Poket-Karten vermutlich in der Schublade irgendwo verschwunden sind"
		Positiv		" Also auch beispielsweise der Konsildienst wird richtig gut angenommen. Die Visiten, die wir etabliert haben, die können regelmäßig stattfinden und werden auch geschätzt. Also es wird auch tatsächlich ... Wenn wir mal aus irgendeinem Grund nicht hinterherkommen, uns nicht früh genug melden, dann wird angerufen und gefragt, wann wir kommen."
Umsetzung der Intervention allgemein	Der Code umfasst Aussagen dazu, ob und inwieweit die Intervention wie geplant umgesetzt werden konnte. Er beinhaltet Faktoren, die die Umsetzung behindern oder erschweren, sowie Aspekte und Bedingungen, die sich besonders unterstützend oder förderlich auf die Durchführung der		Kann die Intervention so umgesetzt werden, wie es der Planung entspricht?	"Also ich glaube, alles in allem lassen sich die meisten sinnvollen Dinge auf Zeit dann umsetzen."

	Intervention ausgewirkt haben.			
		Hinderliche Faktoren	Welche Faktoren sind hinderlich für die Umsetzung der Intervention?	"(…), dass halt dann die einzelnen Fachabteilungen für unsere geplante Visite keine Zeit hatten."
		Förderliche Faktoren	Welche Faktoren waren besonders förderlich für die Umsetzung der Intervention?	"Also sicherlich förderlich war, dass die Stellenanteile nicht hier aus unserer Klinik kamen, sondern von extern."
Nutzen	Dieser Code umfasst Aussagen zur allgemeinen Einschätzung des Nutzens der Intervention. Er beinhaltet - die wahrgenommene Relevanz und den Mehrwert der Intervention für Kolleg*innen, - Einschätzungen hinsichtlich der Auswirkungen auf die eigenen beruflichen Fähigkeiten und die Kompetenzentwicklung, - sowie Bewertungen in Bezug auf das Patientenoutcome			"Den würde ich auch hoch einschätzen, klar. Also ich denke, es profitieren alle davon."
		Kollegen	Wie schätzen Sie den Nutzen (ganz allgemein) der Intervention ein für Kolleg*innen?	"Und für die Kollegen, denke ich, auch, weil wir auf jeden Fall, der besprochen wird und der vielleicht von mir noch ein bisschen anders gesehen wird als von dem behandelnden Kollegen auf der Station das für den ja auch ein Zugewinn an Wissen und ein Weiterlernen."

		Eigene Kompetenz	Wie schätzen Sie den Nutzen (ganz allgemein) der Intervention ein hinsichtlich der eigenen Fähigkeiten[Kompetenzsteigerung]?	" Gut, ich lerne viel dabei und also für mich ist der Nutzen hoch."
		Patientenoutcome	Wie schätzen Sie den Nutzen (ganz allgemein) der Intervention ein hinsichtlich Patientenoutcome?	"Also ich glaube, dass der Nutzen für die Patienten selber deutlich ist. Ich glaube, dass vor allem auch für die Patienten, die vielleicht in Wirklichkeit gar keiner Antibiotikatherapie bedürfen, der Nutzen groß ist, wenn man das bemerkt und das dann auch beenden kann und die Patienten auch kürzer da sind. Also ich glaube, dass das für die Patienten auf jeden Fall hilfreich ist."
Anstellung an der Uniklinik / Anstellungsverhältnis	Dieser Code umfasst Aussagen zum Anstellungsverhältnis am Universitätsklinikum Freiburg im Rahmen des Projekts und der Tätigkeit in der Klinik vor Ort und den damit verbundenen Vor- und Nachteilen			
		Vor-Nachteil Anstellung	Sie sind an der Universitätsklinik FR im Rahmen des Projekts angestellt und arbeiten in Ihrer Klinik vor Ort. Welche Vor- und Nachteile sehen Sie in dieser Konstellation?	"Teilweise, dass entsprechend halt das wirtschaftlich auch tatsächlich Probleme machen kann, also dass manche dann entsprechend ihr Gehalt einerseits von ihrer Heimatklinik kriegen und dann auch von Freiburg, und dann natürlich das eine Gehalt anders besteuert wird, als das andere, und dass es dann tatsächlich finanziell auch wirklich Unterschiede machen kann, wenn das eine mit Steuerklasse 6 und das andere mit Steuerklasse 1 besteuert wird. Also, dass tatsächlich wirtschaftlich das auch Probleme machen kann.“ „Also ich sehe eigentlich nur Vorteile darin, muss ich sagen. [...] Also das hat schon so dazu geführt, dass ich einfach ganz klar meine Zeit eingeteilt habe. Ja, und da muss ich auch sagen, also

				das war im letzten Jahr noch anders, weil ich da in anderen Abteilungen gearbeitet habe, aber seit ich jetzt in unserer infektiologischen Abteilung angestellt bin, also in der Hämatoonkologie, ist das schon ganz klar aufgeteilt, wann ich fremdtätig bin und wann ich für die Klinik tätig bin. Natürlich ist es schon in Einzelfällen mal so, dass ich vielleicht dann doch mal einen Dienst mehr mache in der Klinik, wo es dann halt so ein bisschen Überschneidungen gibt. Aber es ist schon ... Also es ist nicht so, dass man mich dann ständig in der Zeit, wo ich fremdarbeite, in der Klinik einsetzt, ja. Das ist schon ganz klar getrennt. Und das funktioniert sehr gut. Und auch dieses Externe, dass da jetzt die Universität diese Studie durchführt, das findet, glaube ich, einfach noch mal größeren Anklang, als wenn man es klinikintern sozusagen tun würde. Ja. Nachteile gibt es eigentlich weitestgehend keine.“
Zukunft	Dieser Code umfasst die Zukunft des Projekts unter Einbezug des neuen KHEntgG.			
		KHEntgG	Wie ist Ihre Einschätzung dazu: inwieweit kann das KHEntgG nach Projektende für eine nachhaltige Umsetzung der Projektziele genutzt werden? Evt.: welche Barrieren gibt es diesbezüglich?	"Also das Gesetz kenne ich jetzt nicht im Wortlaut, ehrlicherweise, das kann man schon nutzen (zögert) das … weil damit quasi gesichert ist, dass der Tag, der … oder den der Patient aufgrund einer Infektionserkrankung eben länger im Krankenhaus bleibt, eben auch (zögert) vergütet wird. Ich denke schon, dass das eine sinnvolle Maßnahme ist, und man damit natürlich dann auch ein gutes Argument hat zu sagen, ja, wir müssen aber so lange therapieren, damit es gut wird. Ja. Aber (zögert) ob es einen nachhaltigen Nutzen hat, wird die Zeit zeigen. Weil, das ist halt nichtsdestotrotz immer noch ein Bett, das belegt wird, und (zögert) ja, 400 Euro sind halt im Vergleich zu einem elektiven Patienten, der da halt drei Tage liegt mit einer gewinnmaximierten DRG halt immer noch ein Tropfen auf den heißen Stein. (00:36:37) Aber es ist zumindest ein Anfang […]“