



CharitéCentrum für diagnostische und präventive Labormedizin

Charité | Institut für Hygiene, Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin

Bundesverwaltungsamt
Referat II A 5 — Frau Rogler
50728 Köln

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Direktorin: Prof. Dr. med. Petra Gastmeier

Nationales Referenzzentrum für
Surveillance von nosokomialen Infektionen

Charité Campus Benjamin Franklin (CBF)
Dr. med. S. Schneider
Tel.: (030) 8445-3670
Tel.: (030) 8445-3680 (Sekretariat)
e-mail: sandra.schneider@charite.de

Schlussbericht, Stand Februar 2016

1. Titel und Verantwortliche	Projekttitel:	Antibiotika-Anwendung und bakterielle Resistenzen auf Intensivstationen – Indikatoren für Qualitätssicherung SARI-IQ
	Förderkennzeichen:	II A5-2512-FSB111
	Projektleiterin:	Prof. Dr. Petra Gastmeier PD Dr. E. Meyer (bis 31.12.2014)
	Projektmitarbeiter:	Dr. S. Schneider (Studienärztin) Dr. F. Schwab (Mathematiker)
	Kontaktadresse:	Charité - Institut für Hygiene und Umweltmedizin Hindenburgdamm 27 12203 Berlin
	Kooperationspartner:	PD Dr. G. Werner, RKI Wernigerode
	Projektlaufzeit:	01.04.2012 bis 31.03.2015 (Kostenneutrale Laufzeitverlängerung Teilprojekt RKI Wernigerode bis 30.09.2015)
	Fördersumme:	132.800 € (Charité) 72.000 € (RKI Wernigerode)
	Erstellungsdatum des Berichts	25.02.2016

2. Inhaltsverzeichnis	<p>Inhalt</p> <p>1. Titel und Verantwortliche 1</p> <p>2. Inhaltsverzeichnis 2</p> <p>3. Zusammenfassung 4</p> <p>4. Einleitung 5</p> <p> 4.1 Hintergrund 5</p> <p> 4.2 Projektziele 5</p> <p> 4.3 Projektstruktur 5</p> <p>5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik 6</p> <p> 5.1 Entwicklung von Qualitätsindikatoren: 6</p> <p> 5.2 Definitionen 6</p> <p> 5.2.1 Bewertung Präparateauswahl (Grundlage nationale HAP- und CAP-Leitlinien [7, 8]) 7</p> <p> 5.2.2 Bewertung Therapiedauer 7</p> <p> 5.2.3 Bewertung Dosis 8</p> <p> 5.2.4 Bewertung Deeskalation 8</p> <p> 5.2.5 Definition SARI-IQ-Scores 8</p> <p> 5.3 Teilnehmerrekrutierung und Patientenauswahl 8</p> <p> 5.3.1 Rekrutierung Intensivstationen 8</p> <p> 5.3.2 Auswahl der Pneumoniefälle 9</p> <p> 5.4 Erfassung des Antibiotikaverbrauchs 9</p> <p> 5.5 Teilprojekt Genotypisierung ausgewählter Erreger zur Bestimmung eines Diversitätsindex 9</p> <p> 5.5.1 Phänotypische und genotypische Untersuchungen der Erreger im RKI 10</p> <p> 5.6 Statistische Analysen 10</p> <p>6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan 10</p> <p>7. Ergebnisse 11</p> <p> 7.1 Grunddaten teilnehmender Stationen und analysierter Patientenfälle 11</p> <p> 7.2 Ermittelte Kenngrößen der mikrobiologischen Diagnostik und der antimikrobiellen Therapie (Indikatoren) 12</p> <p> 7.3 Korrelation der Indikatoren auf Anwendungsebene mit dem Antibiotikaverbrauch 14</p> <p> 7.4 Multivariable Analysen mit Berücksichtigung von Patienten- und Stations-Faktoren 16</p> <p> 7.5 Antimikrobieller Wirkstoffeinsatz im Rahmen der Pneumoniebehandlung 17</p> <p> 7.6 Ergebnisse der Mitarbeiterbefragungen auf den teilnehmenden Intensivstationen 19</p> <p> 7.7 Diversität untersuchter multiresistenter Erreger auf 6 Stationen 20</p>
-----------------------	---

8. Diskussion der Ergebnisse	21
9. Gender Mainstreaming Aspekte	23
10. Gesamtbeurteilung	23
11. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse	23
12. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)	23
13. Publikationsverzeichnis	24
14. Literatur	25
15. Anhang	27

3. Zusammenfassung (max. 1 Seite)	<p>HINTERGRUND: Antibiotikaresistenzen erschweren zunehmend die Therapie bakterieller Infektionen. Unkritischer Einsatz von Antibiotika (AB) fördert die Resistenzentwicklung. Derzeitige Daten über die Antibiotikaaanwendung auf deutschen Intensivstationen werden fast ausschließlich über den Arzneimittelverbrauch gemessen. Über die tatsächliche Anwendungsqualität und die Ausrichtung an Therapieleitlinien ist wenig bekannt. Im Projekt SARI-IQ wurden deshalb auf 16 deutschen Intensivstationen (ITS), die bereits an einer Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance teilnehmen, vor Ort bei insgesamt 383 Pneumoniefällen Daten zu vorher definierten Prozessindikatoren erhoben.</p> <p>METHODEN: Die Pneumoniefälle wurden aus dem Jahr 2012 für jede Station zufallsmäßig anhand des ICD-10-Codes ausgewählt und anschließend mit klinischen Ein- und Ausschlusskriterien abgeglichen. Anhand der Behandlungsakten wurden Daten zu den Themenfeldern mikrobiologische Diagnostik, kalkulierte Therapieauswahl, AB-Dosierung, Therapiedauer, Deeskalation im Therapieverlauf und Dokumentation der Therapieindikation erhoben. Relevante klinische Parameter für die Therapieeinschätzung und die Beurteilung der Begleitmorbiditäten wurden mit erhoben. Anhand der operationalisierten nationalen Leitlinien zur ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) und zur im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (HAP) erfolgte eine Beurteilung der einzelnen Felder. Die so ermittelten Kennzahlen wurden für die Gesamtheit der Patienten und für die einzelnen Stationen berechnet. Auf Stationsebene erfolgte eine Korrelation der Indikatoren mit Indikatoren des Antibiotikaverbrauchs, auf Patientenebene erfolgten multivariable Analysen zur Einbeziehung von strukturellen Parametern und Patientenfaktoren.</p> <p>ERGEBNISSE: Insgesamt ergab sich in allen beurteilten Feldern Verbesserungsspielraum. So wurde eine Blutkulturdiagnostik nur in 50% der Fälle durchgeführt. Die kalkulierte Therapie entsprach in 38% vollständig den Leitlinien. Die AB-Dosierung war in 13% der Fälle inkorrekt. Die Therapiedauer in 13% der Fälle zu lang, allerdings war sie nur in 42% der Fälle für die ITS beurteilbar, da der überwiegende Teil der Patienten nicht dort zu Ende therapiert wurde. Eine Deeskalation der initial kalkulierten Therapie erfolgte nur in 7%, eine systematische Dokumentation (an definierter Stelle in der Akte) der Therapieindikation nur in 13%. Zwischen den Stationen gab es große Unterschiede für die verschiedenen Indikatoren, ein erhobener Gesamt-Score variierte aber relativ wenig, da die Stationen selten in allen Feldern schlecht abschnitten, sondern unterschiedliche Stärken und Schwächen zeigten. Korrelationen der Indikatoren mit Verbrauchsdaten relevanter AB-Klassen ergaben ein Bild, das zeigt, dass Verbrauchsdaten nicht direkt die Anwendungsqualität widerspiegeln, da sie vermutlich durch zu viele andere Faktoren beeinflusst werden. In den multivariablen Analysen ergaben sich einzelne, aber unterschiedliche Stationen als Risikofaktor für eine geringe Blutkulturdiagnostik, eine nicht-leitlinien-konforme Therapieauswahl und eine zu lange Therapiedauer. Weitere unabhängige Risikofaktoren waren die chirurgische Ausrichtung für die Blutkulturdiagnostik, außerdem weniger kranke Patienten (keine Katecholamintherapie, keine Beatmung). Eine nicht-leitlinien-konforme Therapie wurde häufiger bei CAP-Patienten und bei Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie durchgeführt als bei HAP-Patienten ohne Beatmungs-Assoziation. Die Therapiedauer war bei niereninsuffizienten Patienten seltener zu lang als bei Nierengesunden, bei Kreislauf-instabilen Patienten (Katecholamintherapie) häufiger zu lang als bei Kreislaufstabilen.</p> <p>Auf 6 ITS zusätzlich durchgeführte Untersuchungen zur Übertragung von verschiedenen multiresistenten Erregern ergaben die häufigsten Übertragungen und die größten Unterschiede zwischen den Stationen für <i>Klebsiellae pneumoniae</i>. Eine Auswirkung auf den Antibiotikaverbrauch konnte in dieser kleinen Gruppe nicht gezeigt werden.</p> <p>SCHLUSSFOLGERUNG: In der Schlussfolgerung ergeben sich verschiedene Felder in mikrobiologischer Diagnostik und AB-Therapie mit Verbesserungspotential, aufgrund der Unterschiedlichkeit der Stationen sollten hier aber individuelle <i>Antibiotic Stewardship</i> Maßnahmen gefördert werden. Die Ergebnisse des Projekts zeigen auch, dass zur Qualitätssicherung die Erfassung des Antibiotikaverbrauchs durch die Erfassung ausgewählter Prozessindikatoren ergänzt werden sollte.</p>
---	--

<p>4. Einleitung</p>	<p>4.1 Hintergrund</p> <p>Antibiotikaeinsatz und die Entwicklung von multiresistenten Erregern (MRE) stehen direkt – wenn auch nicht linear – im Zusammenhang [1, 2]. Zunehmende Antibiotikaresistenzen bei bakteriellen Infektionserregern führen zu teilweise dramatisch eingeschränkten Therapieoptionen bei kritisch kranken Patienten. Ein weiteres <i>Public Health</i>-relevantes Problem der Antibiotikaaanwendung, v.a. im stationären Bereich, ist die Förderung der <i>Clostridium difficile</i>-assoziierten Diarrhoe (CDAD) [3], die mit potentiell tödlichen Komplikationen einhergehen kann. Unkritisch bzw. unnötig verschriebene Antibiotika spielen dabei eine wichtige Rolle. Es hat sich gezeigt, dass Interventionsmaßnahmen zur Verbesserung der Antibiotikaaanwendungsqualität (sogenannte <i>Antibiotic Stewardship</i> Programme; ASP) sowohl Antibiotikaresistenzentwicklungen als auch CDAD-Fälle reduzieren können [4].</p> <p>Auf Intensivstationen ist die Verbrauchsdichte (d.h. die Antibiotikamenge pro Patiententag) etwa doppelt so hoch wie auf Normalstationen [5], d.h. dort ist der Selektionsdruck für antibiotikaresistente Bakterien mit am höchsten und gleichzeitig liegen dort die am schwersten kranken Patienten mit ausgeprägter Disposition für bakterielle Infektionen und auch für CDAD. Über die eigentliche Anwendungsqualität hinsichtlich der Antibiotikatherapie auf deutschen Intensivstationen war bislang sehr wenig bekannt und so ist schwer abzuschätzen, inwieweit Antibiotikaverbrauchsdaten mit Indikatoren für die Antibiotikaaanwendungsqualität korrelieren. Aus dem Projekt SARI (Surveillance von Antibiotika-Verbrauch und Resistenzen auf Intensivstationen in Deutschland) wissen wir aber, dass die Höhe, die Diversität und der Einsatzeinzelner Antibiotika-Gruppen auf Intensivstationen erheblich differieren [6]. Es gibt Hochverbraucher, die mehr als die vierfache Menge an Antibiotika einsetzen als Vergleichs-Intensivstationen. Problematisch dabei ist, dass allein aufgrund der Menge/ Höhe des Verbrauchs nicht zwingend auf die Angemessenheit/ Qualität des Verbrauchs geschlossen werden kann. Es stellt sich also die Frage, in welchem Ausmaß Patientenfaktoren (Erkrankungsschwere etc.) und in welchem Ausmaß die Angemessenheit des Umgangs mit Antibiotika zur Höhe des Verbrauchs beiträgt. Zusätzlich erschwert wird die Beurteilung dadurch, dass sich auch die Hygiene und damit die Übertragung (Transmission) von bereits vorhandenen MRE auf andere Patienten auf den Antibiotikaverbrauch auswirken können.</p> <p>4.2 Projektziele</p> <p>Ziele des Projektes waren daher, Indikatoren für die Antibiotikaaanwendungsqualität zu entwickeln und vor Ort auf Intensivstationen zu erheben und diese mit Indikatoren auf der Verbrauchsebene in Beziehung zu setzen. Mittels Struktur- und Mitarbeiterfragebögen sollten außerdem sogenannte „weiche Faktoren“ wie eine Sicherheitskultur, <i>Leadership</i> und auch <i>Gender</i>-Aspekte mit erfasst werden. Zur Berücksichtigung des Themas Transmission von MRE sollte außerdem für ausgewählte Stationen und ausgewählte Erreger ein sogenannter Diversitäts-Index als Marker für Transmissionen ermittelt werden.</p> <p>4.3 Projektstruktur</p> <p>Einer ersten Recherche- und Entwicklungsphase, in der die Erhebungsinstrumente entwickelt wurden, folgte die Rekrutierung geeigneter SARI-Intensivstationen und im Anschluss die organisatorisch aufwendige Erhebungsphase. Parallel wurden geeignete Intensivstationen für die Untersuchungen zur MRE-Transmission identifiziert und die gesammelten Erreger typisiert. Die letzte Phase beinhaltete die statistische Auswertung der erhobenen Daten.</p> <p>Die Projektleitung lag dabei beim Institut für Hygiene und Umweltmedizin</p>
-----------------------------	---

		der Charité. Teilprojektpartner zur Untersuchung von MRE-Transmissionen war das Robert Koch-Institut, Standort Wernigerode.
	5. Erhebungs- und Auswertungsmethodik	<p>5.1 Entwicklung von Qualitätsindikatoren:</p> <p>Anhand einer umfangreichen Literaturrecherche sowie anhand von eigenen praktisch-klinischen und epidemiologischen Erfahrungen wurden potentielle Qualitätsindikatoren für die Antibiotikaaanwendung auf Intensivstationen ermittelt. Im Einzelnen wurden ausgesucht:</p> <p><u>Auf der Prozessebene:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil leitliniengerechter Antibiotika (AB)-Wirkstoffauswahl bei ambulant oder im Krankenhaus erworbener Pneumonie • Anteil leitliniengerechter AB-Dosierung bei ambulant oder im Krankenhaus erworbener Pneumonie • Anteil leitliniengerechter AB-Dauer bei ambulant oder im Krankenhaus erworbener Pneumonie • Anteil perioperativer AB-Propylaxen > 24h • Anteil nicht-indizierter AB-Therapietagen an allen AB-Therapietagen • Anteil unnötiger Mehrfachtherapie (bei überlappenden Wirkspektren) • Anteil in der Akte dokumentierter AB-Indikationen • Anzahl Blutkulturen pro Antibiotikage • Anzahl Trachealsekretuntersuchungen pro Antibiotikage • Anzahl unterschiedlicher AB-Präparate pro behandeltem Patienten <p><u>Auf der Strukturebene:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein stationsinterner AB-Richtlinien • Vorhandensein von Sonderrezeptur-Regelungen • Rückspracheverhalten mit Vorgesetzten bei Neuverordnungen • Durchführung von Antibiotika-Visiten • Durchführung von speziellen AB-Schulungen der Mitarbeiter <p><u>Auf der Verbrauchsebene:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtantibiotikaverbrauch pro 1000 Patiententage • Verbrauch verschiedener AB-Klassen • Prozentuale Anteile verschiedener AB-Klassen <p><u>Sogenannte „weiche“ Faktoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Safety culture</i> • Einstellung der Mitarbeiter zum Thema Antibiotika <p><u>Erregerebene:</u></p> <p>Diversitätsindex = Anzahl von Erreger-Clustern pro eingesendeten multiresistenten Erregern einer Spezies</p> <p>Zur Ermittlung der entsprechenden Kennzahlen der genannten Indikatoren auf Struktur- und Prozessebene und zur Erfassung potentieller Confounder (strukturelle Faktoren auf Krankenhaus- und Stationsebene, Risikofaktoren auf Patientenseite) wurde ein strukturierter Erhebungsbogen entwickelt, außerdem ein Fragebogen für die ärztlichen Mitarbeiter der teilnehmenden Stationen sowie ein Struktur-Fragebogen an die ärztlichen Stationsleitungen.</p> <p>Die Frage- und Erhebungsbögen wurden auf einer Pilotstation evaluiert. Die im Feld eingesetzten Versionen sind im Anhang dieses Berichts einsehbar.</p> <p>5.2 Definitionen</p> <p>Für die im Erhebungsbogen dokumentierten Eintragungen zur Evaluation der Pneumoniefälle wurden zur Standardisierung verschiedene Festlegungen getroffen (vgl. auch Studienprotokoll und Studienprotokoll-<i>Amendment</i> im Anhang). Die wichtigsten Definitionen sind im Folgenden aufgeführt:</p> <p>Definition ambulant erworbene Pneumonie (<i>community acquired pneumonia</i> = CAP) und nosocomial erworbene Pneumonie (<i>hospital acquired pneumonia</i> = HAP)</p>

Symptombeginn:

- < 48 h nach Krankenhausaufnahme (ohne Voraufenthalt) = CAP
- ≥ 48 h bis 4. Tag = early onset HAP
 - 4. Tag = late onset HAP
- innerhalb 4 Wochen nach stationärer Entlassung = *late onset* HAP

5.2.1 Bewertung Präparateauswahl (Grundlage nationale HAP- und CAP-Leitlinien [7, 8])

Therapie sCAP* ohne Pseudomonas-Risiko:

Cefotaxim, Ceftriaxon, Tazobac, Ertapenem plus Makrolid

Alternativ (kein Schock, keine invasive Beatmung)

Moxifloxacin, Levofloxacin

Therapie sCAP mit Pseudomonas-Risiko:

Tazobac, Cefepim, Ceftazidim, Imipenem, Meropenem

PLUS

Levofloxacin, Ciprofloxacin ODER Aminoglykosid plus Makrolid

Aspirationspneumonie (Empfehlungsgrad D, CAP-Leitlinien)

Betalaktam-AB mit Betalaktamase-Inhibitor

Oder

Cefotaxim, Ceftriaxon plus Clindamycin

Oder

Ertapenem

Oder

Moxifloxacin

HAP, Patienten ohne erhöhtes MRE-Risiko[#]

(schmale Datenbasis!!!)

Cephalosporine 3a/b

• Aminopenicilline/BLI

• Ertapenem

• Moxifloxacin/Levofloxacin

HAP, Patienten mit erhöhtem MRE-Risiko[#]

Tazobac oder Cefepim, Ceftazidim ODER Imipenem/Cilastatin, Meropenem,

Doripenem

PLUS

Gentamicin, Tobramycin, Amikacin ODER Ciprofloxacin, Levofloxacin

Bei MRSA-Verdacht PLUS Glycopeptid oder Linezolid

Bei nachgewiesenem Pseudomonas keine Notwendigkeit einer generellen Kombinationstherapie!

***sCAP** = schwere CAP – automatisch Wertung als sCAP, wenn ITS-Aufnahme infektiologisch mitbedingt; wenn Aufnahme nicht infektiologisch bedingt, kann auch die Therapieauswahl für eine nicht-schwere CAP als leitliniengerecht gewertet werden (d.h. auch Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam sind adäquat, Makrolid ist fakultativ)

#MRE-Risiko ja/nein: wenn VAP plus *late onset*, dann = MRE-Risiko, sonst Ermessen der Station

5.2.2 Bewertung Therapiedauer

- Mindestens 5 Tage Gesamtdauer

- Zu lang (einzelne Präparate)

HAP > 9 Tage, CAP > 11 Tage (jew. 1 Tag mehr als in Leitlinien, da auch angebrochene Tage gezählt werden)

Sonderfälle: Pseudomonas: 16 Tage max., Legionellen: keine Begrenzung, S.-aureus-Bakteriämie: 14-28 Tage

- Zu lang (Gesamtdauer)

- Jeweils +3 Tage (entspricht einmaligem Therapieversagen)

5.2.3 Bewertung Dosis

Die angepasste Dosis bei Niereninsuffizienz muss entweder der Empfehlung aus dem ABx-Programm [9] entsprechen oder den Empfehlungen aus dem Standard-Werk Brodt/Stille, Antibiotikatherapie, 12.Auflage. Zur Bewertung wird die Kreatinin-Clearance am Tag des Therapiebeginns herangezogen und die Dosierung am Folgetag (da am 1. Tag häufig in der Mitte des Tages begonnen wird).

5.2.4 Bewertung Deeskalation

Zeitlich korrekt 48 bis 72h nach Therapiebeginn bzw. innerhalb von 24h nach Vorliegen des mikrobiologischen Befundes, sonst zeitlich verzögert.

5.2.5 Definition SARI-IQ-Scores

Mikrobiologie: 2 = Diagnostik vollständig (CAP: Sputum/TS/BAL, BK, Legionellen-Ag; HAP: Sputum/TS/BAL, BK); 1 = Diagnostik teilweise; 0 = keine Diagnostik

Auswahl kalkulierte Therapie: 2 = Leitlinien entsprechend; 1 = Grenzfälle (z.B. Meropenem Monotherapie, Piperacillin/Tazobactam Monotherapie bei HAP); 0 = nicht sinnvoll

Dosis: 1 = vollständig korrekt; 0 = teilweise inkorrekt

Dauer: 1 = angemessen oder mit Therapie verlegt, verstorben, aus anderen Gründen nicht beurteilbar; 0.5 zu kurz; 0 = zu lang

Deeskalation: 1 = ja, korrekt; 0.5 = ja, verzögert; 0 = nein oder inkorrekt (umgestellte Therapie trifft nachgewiesenen Erreger nicht)

Dokumentation: 1 = an definierter Stelle; 0.5 = unsystematisch (irgendwo in der Akte); 0 = nein

Gesamt-Score: Summe aller Teil-Scores = 0 bis 8

5.3 Teilnehmerrekrutierung und Patientenauswahl

5.3.1 Rekrutierung Intensivstationen

Zur Rekrutierung teilnehmender Stationen wurden alle Intensivstationen kontaktiert, deren Antibiotikaverbrauchserfassung in SARI für das Jahr 2012 vollständig war (n = 73). Von diesen Stationen erklärten sich 30 zur Teilnahme an SARI-IQ bereit. 2 Stationen mussten ausgeschlossen werden, da die Vorabfrage im Controlling nicht genügend Pneumoniefälle für das Jahr 2012 ergab (weniger als 30 Fälle)

Die übrigen 28 Stationen verteilten sich wie folgt über die Bundesländer:

Bayern – 5 Stationen

Baden-Württemberg – 1 Station

Rheinland-Pfalz – 3 Stationen

Nordrhein-Westfalen – 2 Stationen

Hessen – 1 Station

Thüringen – 1 Station

Sachsen-Anhalt – 1 Station

Niedersachsen – 1 Station

Bremen – 1 Station

Berlin – 12 Stationen (Charité)

Im Verlauf der Aktenevaluationen entschieden wir uns gegen den Einschluss der 12 Charité-Stationen in die Analyse, da sich zum einen eine starke Verzerrung zugunsten einer Klinik ergeben hätte, die außerdem die einzige Universitätsklinik war und da sich zum anderen während der Analyse zeigte, dass die Charité-Fälle

eine häufig stark abweichende Struktur der Fälle der anderen teilnehmenden Stationen aufwiesen:

- Patienten wurden häufig zwischen verschiedenen Charité-ITS hin- und her verlegt und die gleiche Pneumonie wurde auf mehreren Stationen behandelt.
- Behandlung sehr komplexer Fälle mit langer Vorbehandlung in anderen Krankenhäusern oder schon monatelangem Aufenthalt innerhalb der Charité.
- Häufig komplexe Erkrankungen mit zahlreichen Komorbiditäten

Nach Ausschluss der Charité-Stationen verblieben 16 nicht-universitäre Intensivstationen für die Analyse.

5.3.2 Auswahl der Pneumoniefälle

Jede teilnehmende Station erstellte mit Hilfe des Controllings eine Vorauswahl-Liste der behandelten Patienten mit ICD-10-codierter Pneumonie mit Entlassungs-Datum (Haus) zwischen dem 1.1. und dem 31.12.2012, einem Alter von mindestens 18 Jahren und einer Verweildauer von mindestens 24 Stunden.

Diese Liste wurde von der Studienärztin in zufällsmäßiger Reihenfolge (Rangliste mittels www.randomizer.org) hinsichtlich weiterer Ein- und Ausschlusskriterien bearbeitet.

Ausschlusskriterien:

- Definierte Immunsuppression
- Schwangerschaft
- Aufenthalt <24h oder > 60 Tage
- Alter < 18 Jahre
- Keine AB-Therapie auf der Zielstation

Einschlusskriterien:

Radiologisch nachgewiesenes pneumonisches Infiltrat

PLUS

2 definierte klinische Kriterien

ODER

Dokumentierte Diagnose Pneumonie

5.4 Erfassung des Antibiotikaverbrauchs

Die Erfassung des Antibiotikaverbrauchs erfolgte nach vorbeschriebener Methode innerhalb des SARI-Projekts [10]. Zur Standardisierung der erfassten Wirkstoffmengen in Gramm erfolgte eine Umrechnung in standardisierte Tagesdosen (*defined daily doses* = DDD) und eine Berechnung der Antibiotikaanwendungsdichte (AD) bezogen auf 1000 Patiententage.

5.5 Teilprojekt Genotypisierung ausgewählter Erreger zur Bestimmung eines Diversitätsindex

Die Genotypisierung ausgewählter Erreger konzentriert sich aus organisatorischen und Datenschutz-rechtlichen Gründen auf die Intensivstationen der Charité.

Es wurden 6 Intensivstationen mit hohen Zahlen an gelagerten multiresistenten Erregerstämmen in den Jahren 2011 bis Juli 2013 identifiziert. Als Erreger zur Genotypisierung wurden in Abstimmung mit dem Kooperationspartner RKI Wernigerode multiresistente *Escherichia coli* (Resistenz Drittgeneration-Cephalosporine und/oder Fluorochinolone und/oder Carbapeneme), *multiresistente Klebsiella pneumoniae* (Resistenz Drittgeneration-Cephalosporine und/oder Fluorochinolone und/oder Carbapeneme), multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* (Resistenz Drittgeneration-Cephalosporine und/oder Fluorochinolone und/oder Carbapeneme)- und Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium*-Stämme ausgewählt.

Insgesamt wurden 630 Isolate zur Genotypisierung an das RKI Wernigerode versandt. Die Stämme setzten sich aus Screening- und klinischen Isolaten

		<p>zusammen. Pro Patient wurde nur der Erreger aus dem Erstrnachweis versandt (keine sogenannten <i>Copy-Strains</i>). Davon 229 <i>Escherichia coli</i>, 139 <i>Klebsiella pneumoniae</i> und 86 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und 176 Vancomycin-resistente <i>Enterococcus faecium</i>. Die Speziesbestimmung sowie die Resistenzbestimmung erfolgten in Wernigerode. Carbapenem-resistente Isolate wurden z.T. zuvor an das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhausrerger in Bochum gesendet zur Bestimmung des Carbapenemase-Typen.</p> <p>5.5.1 Phänotypische und genotypische Untersuchungen der Erreger im RKI</p> <p>Bei den gram-negativen Erregern wurden die antimikrobiellen Empfindlichkeiten gegenüber 10 Antibiotika (Ampicillin, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefoxitin, Meropenem, Nalidixinsäure, Ciprofloxacin, Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Amikacin, Gentamicin) wurden für alle Isolate im RKI bestimmt durch Mikrobouillonverdünnungstests nach DIN/EUCAST-Norm. In einigen Fällen wurde die Resistenz gegen weitere Antibiotika (Imipenem, Meropenem, Colistin) per Automatenystem (VITEK-2, AST-N248) ermittelt. Die in der Charité Berlin bestimmte Carbapenem-Resistenz ausgewählter Isolate wurde per Etest überprüft.</p> <p>Die DNA aller gram-negativen Isolate wurde mittels Kochmethode isoliert und per PCR-Screening [auf Vorhandensein von Beta-Laktamase-Genen (<i>bla</i>_{TEM}-like, <i>bla</i>_{SHV}-like, <i>bla</i>_{CTX-M}-like, <i>bla</i>_{KPC}-like, <i>bla</i>_{OXA-48}-like, <i>bla</i>_{VIM}-like, <i>bla</i>_{NDM}-like) getestet [11-13]. Positive PCR-Amplifikationsprodukte wurden sequenziert zur Ermittlung des genauen Beta-Laktamase-Typs. Alle <i>P. aeruginosa</i>-Isolate wurden auf Vorhandensein von den in dieser Spezies häufiger vorkommenden Beta-Laktamase-Genen <i>bla</i>_{GIM}-like, <i>bla</i>_{IMP}-like, <i>bla</i>_{PER}-like, <i>bla</i>_{GES}-like, <i>bla</i>_{VEB}-like geprüft. Alle <i>E. coli</i>-Isolate und <i>K. pneumoniae</i>-Isolate mit Resistenz gegenüber Cefoxitin wurden auf Vorhandensein von häufigen Plasmid-vermittelten AmpC-Beta-Laktamase Genen (<i>bla</i>_{CMY}-like, <i>bla</i>_{DHA}-like) sowohl phänotypisch (MAST D68C ESBL/AmpC-ID-Test) als auch genotypisch (PCR/Sequenzierung) getestet [13]. Zusätzlich wurden alle <i>E. coli</i> und <i>K. pneumoniae</i> nach vorhandenen Determinanten der Plasmid-vermittelten Chinolonresistenz (<i>qnrA</i>, <i>qnrB</i>, <i>qnrS</i>, <i>aac(6')Ib-cr</i>) gescreent [11, 14]. Eine PCR für <i>bla</i>_{OXA-1-2-9-10-like} Gene wurde für alle <i>E. coli</i> und <i>K. pneumoniae</i>-Isolate mit bestätigten Carbapenemasen oder AAC(6')Ib-cr durchgeführt [12]. Eine PCR-basierte Typisierung aller <i>E. coli</i>-Isolate ermöglichte die Zuordnung zu den vier phylogenetischen Gruppen [15]; und mittels einer weiteren PCR wurde der Anteil des in <i>E. coli</i> vom Menschen häufig beschriebenen Sequenztyps ST131 ermittelt [16]. Die genetische Verwandtschaft ESBL- oder Carbapenemase-bildender <i>P. aeruginosa</i>- Isolate wurden zusätzlich mittels Spel-Makrorestriktion und anschließender Pulsfeld-Gelelektrophorese (PFGE) analysiert und die Ergebnisse nach den Kriterien von Tenover et al. 1995 ausgewertet [17].</p> <p>Die gram-positiven Erreger wurden mittels der rep-PCR-basierten Methode DiversiLab® (DiversiLab® Enterococcus kit, bioMerieux, Nürtingen, Germany) hinsichtlich einer möglichen Verwandtschaft (Cluster-Bildung) analysiert.</p> <p>5.6 Statistische Analysen</p> <p>Für die statistischen Berechnungen wurde die Software SAS 9.3 und SPSS Version 23 verwendet. Gruppenvergleiche erfolgten mittels Chi-Quadrat-Test, für Korrelationen wurde das nicht-parametrische Spearman-Verfahren angewendet. Für die multivariablen Analysen wurden logistische Regressionsmodelle verwendet. Die Variablenauswahl erfolgte mit schrittweiser Vorwärtsselektion. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests bei $p < 0,05$ festgelegt.</p> <p>Die Berechnung der Diversitätsindizes erfolgte nach der Formel: $\text{Diversity} = \text{DI} = 1 - (\sum (n_i * (n_i - 1)) / (N * (N - 1)))$ [18]</p>
	<p>6. Durchführung, Arbeits- und Zeitplan</p>	<p>Die Einstellung der Studienärztin erfolgte erst zum September 2012, dafür aber im September und Oktober mit einer Vollzeitstelle und erst ab November 2012 mit einer halben Stelle. Die Endauswertung verschob sich dadurch etwas nach hinten. Die Veränderungen blieben kostenneutral.</p>

	<p>Die Feldphase wurde mit Vorliegen des Ethikvotums begonnen. Aufgrund des relativ spät erteilten Ethikvotums (es ist in unserer Institution neu, dass der Ethikantrag erst gestellt werden kann, wenn ein positives Datenschutzvotum vorliegt), verzögerte sich insgesamt die Akquirierung der teilnehmenden Stationen. Zwei größere teilnehmende Häuser benötigten außerdem ein eigenes Ethikvotum, damit sie teilnehmen konnten, welches bei der jeweiligen Landesärztekammer beantragt werden musste. Auch das führte zu Verzögerungen in der Datenerfassung. Während der Evaluation der Charité-Intensivstationen ergab sich, dass hier die Strukturen teilweise so unterschiedlich von den anderen teilnehmenden Stationen waren (häufige Hin- und Rückverlegung der Patienten zwischen den Stationen, häufig sehr lange Vortherapie auf Stationen außerhalb der Charité...), dass auf die Einbeziehung dieser Stationen in die Analyse der Anwendungsqualität verzichtet wurde. Daraus ergab sich, dass die ursprünglich geplante Zahl von mindestens zwanzig Stationen nicht ganz erreicht werden konnte. Es wurden insgesamt 16 nicht-universitäre Intensivstationen analysiert, dafür aber mit dem Vorteil, keine starke Verzerrung zugunsten einer Institution zu haben.</p> <p>Das Teilprojekt Genotypisierung zur Bestimmung eines Transmissionsindex wurde aufgrund negativer Erfahrungen aus anderen Projekten, in denen es sich als nahezu unmöglich herausstellte Ethikvoten für andere Institutionen zu erhalten, anders als ursprünglich geplant, auf Charité-Stationen begrenzt. Initial gab es aufgrund zahlreicher Umstrukturierungsmaßnahmen in unseren Laboreinrichtungen Anlaufschwierigkeiten mit der Identifizierung von geeigneten Erregerstämmen. Im Verlauf kam es aufgrund von personellen Umstrukturierungen beim Kooperationspartner RKI Wernigerode zu Zeitverzögerungen in der mikrobiologischen Bearbeitung der Proben.</p> <p>Die Verzögerung war jedoch kostenneutral. Innerhalb der Projektlaufzeit ergaben sich vielerlei Neuerungen auf dem Gebiet der Genotypisierung. Mittlerweile hat sich gezeigt, dass mit den üblichen verwendeten Methoden die Übertragungshäufigkeit teilweise überschätzt wird. Es ist daher geplant, die in diesem Projekt erhobenen Daten der Genotypisierung in einem Folgeprojekt, für das schon Gelder bewilligt wurden, durch detailliertere Analysen (NGS) zu überprüfen und zu ergänzen.</p>																				
7. Ergebnisse	<p>7.1 Grunddaten teilnehmender Stationen und analysierter Patientenfälle</p> <p>Es wurden Patientenfälle aus insgesamt 16 nicht-universitären Intensivstationen aus dem gesamten Bundesgebiet in die Analyse eingeschlossen (Baden-Württemberg 1; Bayern 5; Bremen 1; Hessen 1; Niedersachsen 1; NRW 2; Rheinland-Pfalz 3; Sachsen-Anhalt 1; Thüringen 1). Davon waren 3 Stationen chirurgisch, 8 interdisziplinär und 5 internistisch. Weitere Strukturdaten der Stationen sind in Tabelle 1 aufgeführt.</p> <p>Tabelle 1: Strukturdaten der teilnehmenden Stationen</p> <table><tr><th></th><th>25. Perzentile</th><th>Median</th><th>75. Perzentile</th></tr><tr><td>Bettenzahl Station</td><td>12</td><td>15</td><td>19,5</td></tr><tr><td>Bettenzahl Krankenhaus</td><td>345,3</td><td>749,0</td><td>1559,8</td></tr><tr><td>Durchschnittl. Liegedauer in Tagen</td><td>2,69</td><td>3,37</td><td>4,34</td></tr><tr><td>Invasive Beatmungsrate</td><td>25.6</td><td>36.8</td><td>46.0</td></tr></table> <p>Insgesamt wurden 383 Pneumoniefälle in die Analyse eingeschlossen. 179 Fälle (46,7%) waren ambulant erworbene Pneumonien, 204 (53,3%) stationär erworbene Pneumonien. 48 Fälle (12,6%) wurden als beatmungs-assoziiert eingestuft. In der folgenden Tabelle (Tabelle 2) sind relevante patienten-bezogene Daten deskriptiv aufgeführt.</p>		25. Perzentile	Median	75. Perzentile	Bettenzahl Station	12	15	19,5	Bettenzahl Krankenhaus	345,3	749,0	1559,8	Durchschnittl. Liegedauer in Tagen	2,69	3,37	4,34	Invasive Beatmungsrate	25.6	36.8	46.0
	25. Perzentile	Median	75. Perzentile																		
Bettenzahl Station	12	15	19,5																		
Bettenzahl Krankenhaus	345,3	749,0	1559,8																		
Durchschnittl. Liegedauer in Tagen	2,69	3,37	4,34																		
Invasive Beatmungsrate	25.6	36.8	46.0																		

Tabelle 2: Grunddaten analysierter Patientenfälle

	Median (IQR)
Alter in Jahren	72 (62 – 81)
Liegedauer in Tagen	8 (4 – 15)
Beatmungsdauer in Stunden	26 (0 – 203)
SAPSII-Score bei Aufnahme	40 (30 – 49)
	Anteil in Prozent
Geschlecht w/m	36,2% / 63,8%
Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/h)	51,2%
Dialysepflicht	6,8%
Katecholamine im Zeitraum der Pneumonietherapie	51,4%
Respiratorische Insuffizienz (invasive oder nicht-invasive Beatmung bei Pneumoniebeginn)	67,9%

IQR: Interquartilen Range

7.2 Ermittelte Kenngrößen der mikrobiologischen Diagnostik und der antimikrobiellen Therapie (Indikatoren)

Im Rahmen der Analyse der Pneumoniefälle wurden verschiedene Kenngrößen zu den Feldern Mikrobiologische Diagnostik, Auswahl der kalkulierten Therapie, Dosierung, Dauer, Deeskalation und Dokumentation der antimikrobiellen Therapie erhoben und bewertet. Die Auswertung dieser Indikatoren ist in **Tabelle 3** für die 383 Patienten zusammengefasst.

Tabelle 3: Ermittelte Indikatoren - stationsunabhängig

	Prozent aller Fälle	Prozent CAP-Fälle	Prozent HAP-Fälle	Chi-Square-Test (CAP vs. HAP)
Mikrobiologische Diagnostik bei Pneumoniebeginn				
Kein Material (Mibi-Score = 0)	25,1	28,7	22,2	ns
Blutkultur	49,6	54,5	45,3	ns
Tracheobronchialsekret	42,0	30,3	52,2	p < 0,01
Bronchoalveoläre Lavage	15,5	14,6	16,3	ns
Sputum	4,4	3,9	2,5	ns
Legionellen-Ag im Urin	7,6	9,6	5,9	ns
Diagnostik vollständig (Mibi-Score = 2)	23,1	9,0	35,5	p < 0,01
Kalkulierte AMT				
vollständig leitliniengerecht (Auswahl-Score = 2)	38,1	42,7	34,0	p < 0,01
Bedingt leitliniengerecht (Auswahl-Score = 1)	37,5	27,0	46,8	p < 0,01
Zu breit	3,7	7,3	0,5	p < 0,01
Teils / teils	4,4	4,5	4,4	ns
Zu schmal	47,8	40,8	53,9	p = 0,01
Nicht-empfohlene Präparate	3,9	4,5	3,4	ns
Dosierung AMT				
Inkorrekt (Dosis-Score = 0)	12,6	11,8	13,3	ns
Dauer AMT				
Nicht angemessen	13,4	5,1	20,7	p < 0,01

(Dauer-Score = 0)				
Mit AMT verlegt	47,8	52,0	44,1	p < 0,01
Unter AMT verstorben	9,9	10,6	9,3	ns
Deeskalation				
Korrekt durchgeführt (Deeskalations-Score = 1)	6,8	7,9	5,9	ns
nach Mikrobiologie	4,2	3,4	4,9	ns
nach Klinik	2,6	5,0	0,5	p < 0,01
Dokumentation der Behandlungsindikation				
Gar nicht (Doku-Score = 0)	25,5	25,8	25,1	ns
Unsystematisch (Doku-Score = 0,5)	61,9	60,7	63,1	
Systematisch (Doku-Score = 1)	12,6	13,5	11,8	

CAP: ambulant erworbene Pneumonie; HAP: im Krankenhaus erworbene Pneumonie;
AMT: antimikrobielle Therapie

Für die ermittelten Indikatoren wurden in der Folge stationsbezogene Kennzahlen berechnet, die zum Vergleich der Stationen untereinander und zur Korrelation mit Antibiotikaverbrauchsdaten herangezogen werden können (vgl. **Tabelle 4**). Fast alle Indikatoren zeigen eine gute Variabilität zwischen den Stationen.

Tabelle 4: Ermittelte Indikatoren - Stationskennzahlen

	25. Perzentile	Median	75. Perzentile
Mikrobiologische Diagnostik bei Pneumoniebeginn			
Kein Material (Mibi-Score = 0)	13%	22%	33%
Blutkultur	39%	50%	63%
Legionellen-Ag im Urin	0%	10%	13%
Diagnostik vollständig (Mibi-Score = 2)	18%	25%	31%
Kalkulierte AMT			
vollständig leitliniengerecht (Auswahl-Score = 2)	30%	42%	51%
Bedingt leitliniengerecht (Auswahl-Score = 1)	34%	40%	41%
Zu breit	0%	0%	8%
Teils / teils	0%	2%	5%
Zu schmal	42%	47%	53%
Nicht-empfohlene Präparate	0%	2%	5%
Auswahl-Score 0 Punkte	15%	20%	35%
Dosierung AMT			
Inkorrekt (Dosis-Score = 0)	9%	13%	16%
Dauer AMT			
Mittlere Behandlungsdauer in Tagen	6,31	7,65	8,59
Nicht angemessen (Dauer-Score = 0)	5%	9%	16%
Deeskalation			
Korrekt durchgeführt (Deeskalations-Score = 1)	3%	5%	11%

nach Mikrobiologie	0%	4%	8%
nach Klinik	0%	0%	5%
Dokumentation der Behandlungsindikation			
Gar nicht (Doku-Score = 0)	14%	23%	35%
Unsystematisch (Doku-Score = 0,5)	54%	68%	78%
Systematisch (Doku-Score = 1)	0%	0%	4%
Gesamt-Score			
Punktzahl (möglich 0 – 8)	4,09	4,41	4,65

AMT: antimikrobielle Therapie

7.3 Korrelation der Indikatoren auf Anwendungsebene mit dem Antibiotikaverbrauch

Die ermittelten Kenngrößen zur mikrobiologischen Diagnostik und antimikrobiellen Therapie wurden im nächsten Schritt mit den in SARI gemessenen AB-Antibiotikaanwendungsdichten (Indikatoren auf Verbrauchsebene) der 16 Stationen korreliert. Untersucht wurden Korrelationen mit dem Gesamtverbrauch sowie mit relevante Einzelwirkstoffen und Wirkstoffgruppen. **Tabelle 5** zeigt die Korrelationsmatrix der verschiedenen Anwendungsdichten mit Indikatoren zur mikrobiologischen Diagnostik, **Tabelle 6** mit Indikatoren zur Auswahl der kalkulierten Therapie und **Tabelle 7** mit Indikatoren zu Dosierung, Dauer, Deeskalation und Dokumentation.

Tabelle 5: Korrelationsmatrix für Indikatoren zur mikrobiologischen Diagnostik

Indikatoren auf Verbrauchsebene	Blutkultur-diagnostik erfolgt	Legionellen-Ag im Urin bestimmt	Diagnostik vollständig (Mibi-Score = 2)	Mittlerer Mibi-Score (0 bis 2)
Gesamtverbrauch	ns	ns	ns	ns
AD Betalaktamase-sensitive Penicilline	0,604*	ns	0,506*	ns
AD Piperacillin-Tazobactam	ns	ns	ns	ns
AD 2.G. Cephalosporine	ns	-0,514*	ns	ns
AD 3.G. Cephalosporine	0,546*	ns	ns	ns
AD Pseudomonas-wirksame Cephalosporine	ns	ns	ns	ns
AD Carbapeneme	ns	0,547*	ns	ns
AD Fluorochinolone	ns	ns	ns	ns
AD Aminoglykoside	ns	ns	ns	ns
AD MRSA-wirksame Präparate	ns	ns	ns	ns
Diversität Wirkstoffe	ns	ns	ns	-0,574*

AD: Antibiotika-Anwendungsdichte in DDD pro 1000 Patiententage; ns: keine signifikante Korrelation; signifikante Spearman-Korrelations-Koeffizienten sind als Zahl dargestellt; * $p < 0,05$

0,05; ** $p < 0,01$; Farbcodierung: grün – im Sinne der ursprünglichen Hypothese, gelb – mehrdeutig interpretierbar, rot – entgegen der ursprünglichen Hypothese

Tabelle 6: Korrelationsmatrix für Indikatoren zur kalkulierten Therapieauswahl

Indikatoren auf Verbrauchsebene	Vollständig leitliniengerecht (Auswahl-Score = 2)	Zu breit	Zu schmal	Teils/teils	Nicht empfohlene Präparate	Mittlerer Auswahl-Score (0-2)
Gesamtverbrauch	0,634**	ns	ns	ns	ns	ns
AD Betalaktamase-sensitive Penicilline	ns	ns	ns	ns	ns	ns
AD Piperacillin-Tazobactam	ns	ns	ns	ns	ns	ns
AD 2.G. Cephalosporine	ns	ns	ns	ns	ns	ns
AD 3.G. Cephalosporine	ns	ns	ns	ns	ns	ns
AD pseudomonas-wirksame Ceph.	0,668**	ns	ns	ns	ns	0,501*
AD Carbapeneme	ns	ns	ns	ns	ns	ns
AD Fluorochinolone	0,845**	ns	ns	ns	ns	0,802**
AD Aminoglykoside	ns	ns	ns	ns	ns	ns
AD MRSA-wirksame Präparate	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Diversität Wirkstoffe	ns	ns	ns	ns	ns	ns

AD: Antibiotika-Anwendungsdichte in DDD pro 1000 Patiententage; ns = keine signifikante Korrelation; signifikante Korrelations-Koeffizienten sind als Zahl dargestellt; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; Farbcodierung: grün – im Sinne der ursprünglichen Hypothese, gelb – mehrdeutig interpretierbar, rot – entgegen der ursprünglichen Hypothese

Tabelle 7: Korrelationsmatrix für Indikatoren für Dosis, Dauer, Deeskalation, Dokumentation und Gesamt-Score Anwendungsebene

Indikatoren auf Verbrauchsebene	Dosis inkorrekt (Dosis-Score = 0)	Mittlere Dauer	Dauer nicht angemessen (Dauer-Score = 0)	Mittlerer Score Deeskalation	Mittlerer Score Doku	Mittlerer Score total (0-8P)
Gesamtverbrauch	ns	ns	ns	0,668**	0,560*	0,773**
AD Betalaktamase-sensitive Penicilline	ns	ns	ns	ns	ns	0,551*
AD Piperacillin-Tazobactam	ns	ns	-0,524*	ns	ns	ns
AD 2.G. Cephalosporine	ns	ns	ns	ns	ns	ns
AD 3.G. Cephalosporine	ns	ns	ns	ns	0,567*	0,683**
AD pseudomonas-wirksame Ceph.	ns	ns	ns	ns	0,535*	0,499*
AD Carbapeneme	ns	ns	ns	0,707**	0,542*	ns

AD Fluorochinolone	ns	ns	ns	ns	ns	0,686**
AD Aminoglykoside	ns	ns	ns	ns	ns	ns
AD MRSA-wirksame Präparate	ns	ns	ns	0,745**	0,573*	0,519*
Diversität Wirkstoffe	ns	-0,702**	ns	ns	ns	ns

AD: Antibiotika-Anwendungsdichte in DDD pro 1000 Patiententage; ns = keine signifikante Korrelation; signifikante Korrelations-Koeffizienten sind als Zahl dargestellt; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; Farbcodierung: grün – im Sinne der ursprünglichen Hypothese, gelb – mehrdeutig interpretierbar, rot – entgegen der ursprünglichen Hypothese

7.4 Multivariable Analysen mit Berücksichtigung von Patienten- und Stations-Faktoren

Um für Patienten-Faktoren zu adjustieren, wurden für die drei Zielgrößen Blutkultur-Diagnostik, Auswahl der kalkulierten Therapie und Therapiedauer multivariable logistische Regressionsmodelle berechnet, mit der Frage: „Welche Faktoren wirken sich auf die Chance eines Patienten aus, eine Blutkulturdiagnostik zu erhalten, eine leitlinien-gerechte kalkulierte Therapie zu erhalten bzw. eine angemessene Therapiedauer zu erhalten?“ Die einzelnen Stationen gingen dabei, zusätzlich zu den Patienten-Faktoren, in die Modelle ein. Die Ergebnisse sind in den **Tabellen 8, 9 und 10** dargestellt.

Zusammenfassend wurden rund 2,4 x häufiger Blutkulturen abgenommen, wenn Patienten Katecholamine erhielten und 1,6 x häufiger, wenn sie respiratorisch insuffizient waren. Internistische und Interdisziplinäre Stationen führten jeweils doppelt so häufig Blutkulturdiagnostik durch wie chirurgische Stationen. Unter den 16 teilnehmenden Stationen wurde auf zweien deutlich häufiger Blutkulturdiagnostik durchgeführt als im Schnitt (Station 2 und 4), auf einer deutlich seltener (Station 14). Die kalkulierte Therapie war bei der ambulant erworbenen Pneumonie seltener leitlinien-konform als bei der im Krankenhaus erworbenen und bei der beatmungs-assoziierten Pneumonie seltener als bei der nicht-beatmungs-assoziierten. Auf den Stationen 1, 10 und 12 wurden Patienten seltener leitlinien-konform behandelt als im Mittel der Stationen.

Die Therapiedauer war bei der ambulant erworbenen Pneumonie häufiger leitlinien-konform als bei der im Krankenhaus erworbenen. Niereninsuffiziente Patienten wurden seltener zu lang behandelt, Patienten die Katecholamine erhielten, wurden häufiger zu lang behandelt. Die Stationen 14, 15 und 16 behandelten häufiger zu lang als das Mittel der Stationen.

Tabelle 8: Zielgröße - Blutkulturdiagnostik erfolgt

	OR	95%KI
Katecholamine ja vs. nein	2,37	1,43 - 3,95
Respiratorische Insuffizienz ja vs. nein	1,56	1,10 - 2,21
Internistische vs. chirurgische Station	1,93	1,20 - 3,09
Interdisziplinäre vs. chirurgische Station	1,97	1,44 - 2,68
Station 2 vs. andere Stationen	3,11	1,94 - 4,99
Station 4 vs. andere Stationen	4,00	3,00 - 5,34
Station 14 vs. andere Stationen	0,20	0,15 - 0,27

Modell: logistische Regression; vs.: versus; OR: Odds ratio, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 9: Zielgröße - leitlinien-konforme kalkulierte Therapie

	OR	95%KI
--	----	-------

CAP vs. HAP	0,35	0,20 - 0,63
VAP vs. nicht VAP	0,28	0,10 - 0,77
Station 1 vs. andere Stationen	0,36	0,26 - 0,49
Station 10 vs. andere Stationen	0,21	0,14 - 0,32
Station 12 vs. andere Stationen	0,30	0,21 - 0,42

Modell: logistische Regression; CAP: ambulant erworbene Pneumonie; HAP: im Krankenhaus erworbene Pneumonie; VAP: beatmungs-assoziierte Pneumonie; vs.: versus; OR: Odds ratio, KI: Konfidenzintervall

Tabelle 10: Zielgröße: leitlinien-konforme Dauer

	OR	95%KI
CAP vs. HAP	3,77	1,55 - 9,16
Niereninsuffizienz (GFR < 60 vs. ≥60)	2,15	1,27 - 3,62
Katecholamine ja vs. nein	0,20	0,08 - 0,47
Station 14 vs. andere Stationen	0,29	0,18 - 0,45
Station 15 vs. andere Stationen	0,27	0,18 - 0,40
Station 16 vs. andere Stationen	0,16	0,11 - 0,23

Modell: logistische Regression; CAP: ambulant erworbene Pneumonie; HAP: im Krankenhaus erworbene Pneumonie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; vs.: versus; OR: Odds ratio, KI: Konfidenzintervall

7.5 Antimikrobieller Wirkstoffeinsatz im Rahmen der Pneumoniebehandlung

Für alle Pneumoniefälle wurden die antimikrobiellen Therapien im Detail erfasst. **Abbildung 1** und **Abbildung 2** zeigen die Wirkstoffverteilungen kumuliert für alle 383 Patienten. **Abbildung 1** zeigt die Anzahl der Wirkstoffgaben bezogen auf 100 Patienten unabhängig von der Dauer der Therapie. **Abbildung 2** zeigt die Gabetage der verschiedenen Wirkstoffe anteilig bezogen auf alle Gabetage im Rahmen der Pneumoniebehandlung. Bei beiden Darstellungsformen dominiert in dieser Kohorte das Ureidopenicillin Piperacillin, das in der Regel gemeinsam mit dem Betalaktamase-Inhibitor Tazobactam eingesetzt wird. An zweiter Stelle sind die Chinolone, gefolgt von den Carbapenemen.

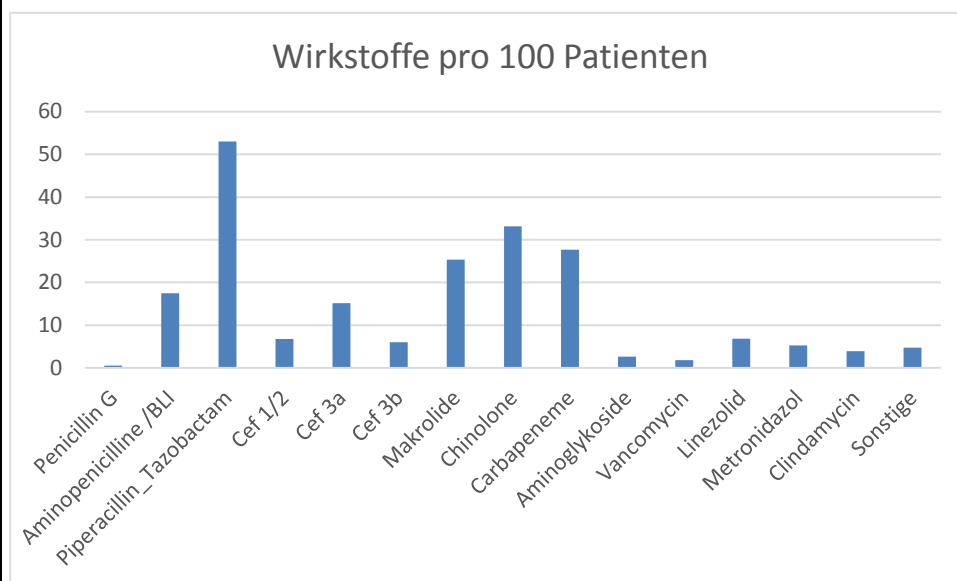


Abbildung 1

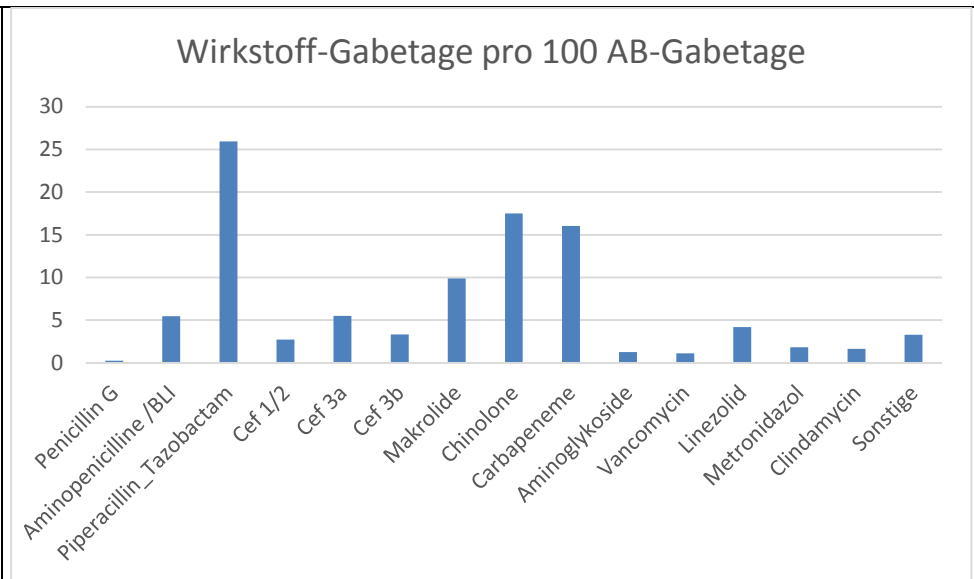


Abbildung 2

Abbildung 3 zeigt die Gabehäufigkeiten bei CAP und HAP, die sich entsprechend der unterschiedlichen Leitlinien unterscheiden. **Abbildung 4** zeigt die beispielhafte Rückmeldung an eine einzelne Station (dunkelblau – einzelne Station, hellblau – alle Stationen).

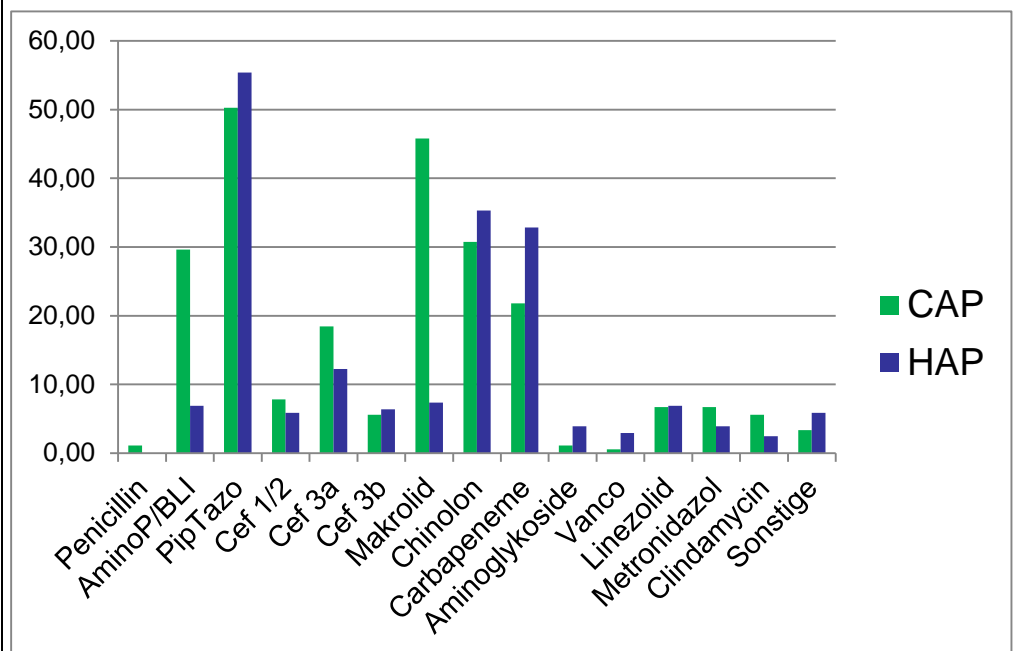


Abbildung 3

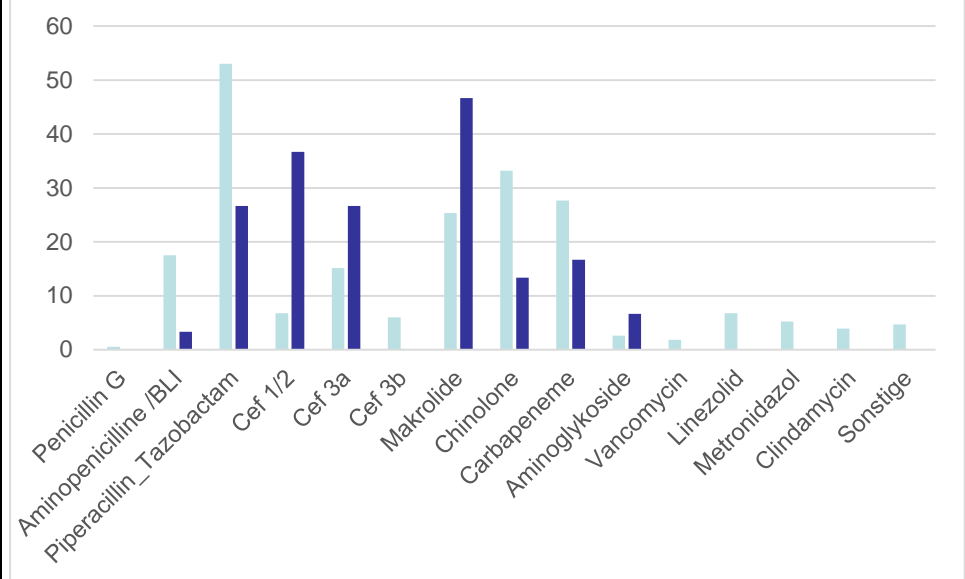


Abbildung 4

Korreliert man die Anwendungsdichten (AB-Gabetage bezogen auf Patiententage) der Wirkstoffgruppen im Rahmen der Pneumoniebehandlungen auf den 16 Stationen mit den Verbrauchsdichten in DDD pro 1000 Patiententagen, die in SARI diagnoseunabhängig erhoben werden, zeigt sich nur für Vancomycin und für Piperacillin-Tazobactam eine signifikante Korrelation ($Rho\ 0,649$; $p < 0,01$ bzw. $Rho\ 0,694$; $p < 0,01$). Für Cephalosporine, Fluorochinolone, Carbapeneme und Linezolid korrelieren die Gesamtstationsdaten nicht mit den Pneumonie bezogenen Daten, was möglicherweise auf die unterschiedliche Zusammensetzung von Patienten mit anderen Erkrankungen (z.B. abdominelle Foci), bei denen die Wirkstoffgruppen eingesetzt werden, zurückzuführen ist.

7.6 Ergebnisse der Mitarbeiterbefragungen auf den teilnehmenden Intensivstationen

Der begleitende Mitarbeiterfragebogen wurde auf insgesamt 15 ITS an die ärztlichen Mitarbeiter der jeweiligen Intensivstation verteilt (1 ITS wurde aufgrund völlig neuer Struktur im Vergleich zum Erfassungsjahr nicht mit einbezogen). Rücklauf gab es von 11 ITS mit Teilnehmerzahlen zwischen 1 und 17 Personen pro Station.

Insgesamt füllten 74 Teilnehmer den Fragebogen aus (54% männlich, 43% weiblich, 3% keine Angabe). 66% der Teilnehmer hatten mehr als 6 Jahre Berufserfahrung, 31% weniger (3% keine Angabe).

63% schätzen den **allgemeinen Umgang mit Antibiotika auf Ihrer Station** als „gut“ oder „sehr gut“ ein. Das **eigene theoretische Wissen zu Indikationen einzelner Antibiotikaklassen** schätzen 10% als „sehr umfassend“, 43% als „gut“, 43% als „ausreichend“ und nur 4% als „lückenhaft“ ein. Eine **Absprache bei AB-Neuverordnung oder Umstellung** trafen 81% der Teilnehmer mit weniger als 6 Jahren Berufserfahrung grundsätzlich mit ihrem Vorgesetzten. Die erfahrenen Kollegen trafen in der Mehrzahl Absprachen nur in spezielleren Fällen – entweder mit Vorgesetzten (33%) oder mit einem Mikrobiologen/Infektiologen (36%).

Die Frage nach **stationsinternen AB-Richtlinien** wurde auf 7 von 11 Stationen von den Mitarbeitern unterschiedlich beantwortet (Ja- und Nein-Antworten), die Frage nach **Mikrobiologischen Visiten** auf 4 von 11 Stationen (vgl. Abbildung 5 und 6). Das lässt darauf schließen, dass hier vorhandene *Antibiotic Stewardship*-Maßnahmen nicht allen Mitarbeitern bekannt sind, d.h. evtl. noch nicht ausreichend implementiert. Zum Thema Fortbildungen gaben 46% an, sich ausreichend fortgebildet zu fühlen. Wiederum 46% fühlten sich nicht ausreichend fortgebildet. 85% wünschten sich häufigere/regelmäßigere Fortbildungen zum Thema AB-Verordnungen, 62% hätten gern bessere Fachliteratur/Leitfäden.

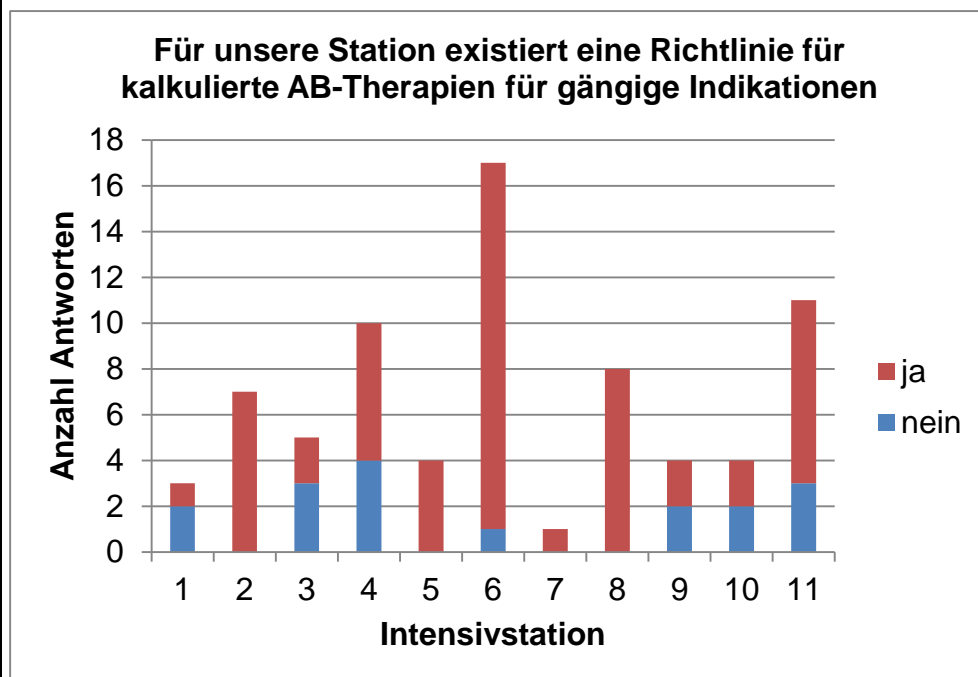


Abbildung 5

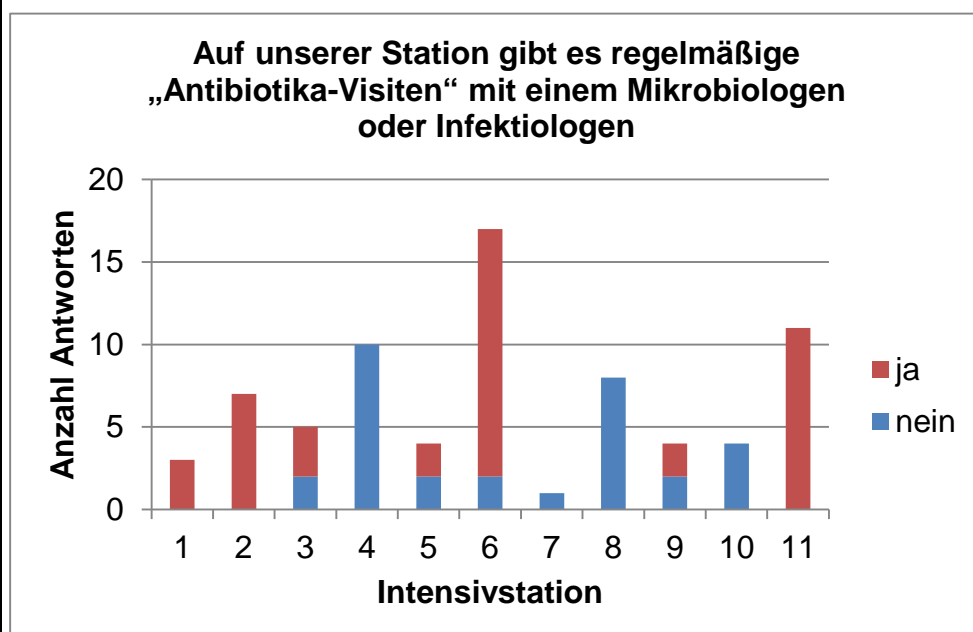


Abbildung 6

7.7 Diversität untersuchter multiresistenter Erreger auf 6 Stationen

Insgesamt konnten 131 *K. pneumoniae*-Isolate, 219 *E.coli*-Isolate, 78 *P. aeruginosa*-Isolate und 170 *E.faecium*-Isolate mit charakteristischen Resistenzen hinsichtlich einer Clusterbildung auf 6 Charité-Intensivstationen (für *P. aeruginosa* nur 4 Stationen) bewertet werden. Anhand der Clusterungen wurde jeweils Diversitäts-Indizes berechnet (Werte zwischen 0 und 1 mit 1 = maximale Diversität, alle Stämme unterschiedlich und 0 = keine Diversität, alle Stämme in einem Cluster). In **Tabelle 11** sind die Indizes zusammen mit der Zahl der Isolate pro Station, auf denen sie basieren, aufgeführt. Die Nachweiszahlen für multiresistente Erreger differierten stark zwischen den Stationen. Die niedrigsten Diversitäts-Indizes (Hinweis für verstärkte Transmissionen) sowie die größten Unterschiede für die

Diversität ergaben sich für die *K. pneumoniae*-Isolate. Für *E. coli*-Isolate ergaben sich keine relevanten Unterschiede, da mit der angewandten Methode nahezu keine Cluster detektiert wurden. Aufgrund der teilweise niedrigen Nachweiszahlen auf den Stationen wurde bei insgesamt nur 6 Stationen auf eine ursprünglich geplante Korrelation mit Antibiotikaverbrauchsdaten verzichtet.

Tabelle 11: Mikrobiologische Diversitäts-Indizes der untersuchten Stationen

	P. a.		K. p.		E. c.		VRE	
	Anzahl	DI	Anzahl	DI	Anzahl	DI	Anzahl	DI
S1c	10	1,00	16	0,83	26	0,999	22	0,90
S2c	45	0,99	38	0,98	36	1,00	39	0,85
S3c	0	xxx	37	0,68	55	1,00	35	0,81
S4c	14	0,93	29	1,00	49	1,00	24	0,84
S5c	9	0,97	4	0,67	25	1,00	35	0,95
S6c	0	xxx	7	1,00	28	1,00	15	0,85

P.a. = *Pseudomonas aeruginosa*; K.p. = *Klebsiella pneumoniae*; E.c. = *Escherichia coli*; VRE = Vancomycin-resistente *Enterococci faecium*; DI = Diversitätsindex

8. Diskussion der Ergebnisse

Im Rahmen dieses Projekts wurde erstmals auf deutschen Intensivstationen multizentrisch eine detaillierte und strukturierte Beurteilung der Antibiotikaaanwendungsqualität inklusive mikrobiologischer Diagnostik durchgeführt. Zwar wurde die ursprünglich angestrebte Zahl von 20 Intensivstationen nicht ganz erreicht, aber mit insgesamt 383 ausgewerteten Pneumoniefällen aus 16 verschiedenen Intensivstationen konnte eine solide Grundlage für die Datenauswertung geschaffen werden. Schwieriger war die Erhebung sogenannter „weicher“ Faktoren. Der Rücklauf der Mitarbeiterfragebögen von den verschiedenen Stationen war sehr heterogen, von 4 Stationen kam keinerlei Rücklauf, von anderen Stationen, bei denen das Projekt stark von der Führung unterstützt wurde, kamen zahlreiche Rückmeldungen. Das interessanteste Ergebnis der Mitarbeiterbefragung war sicherlich die Uneinigkeit innerhalb der einzelnen Stationen über das Vorhandensein von stationseigenen AB-Richtlinien und die Durchführung von Antibiotika-Visiten, was darauf hinweist, dass ärztliche Mitarbeiter in sehr unterschiedlichem Maße in Abläufe, die Antibiotika-Verordnungen betreffen, mit einbezogen werden (vgl. **Abbildung 5 und 6**). Hier können Verbesserungen nur durch stationsinterne Kommunikation erzielt werden. Zu den Strukturabfragen erhielten wir nur bei 11 von 16 Stationen einen Rücklauf, so dass wir auf die Auswertung dieser Ergebnisse verzichteten. Bei dem Heraussuchen der Patientenfälle für die Aktenanalysen erhielten wir aber durchweg gute Unterstützung. Die Fokussierung auf Pneumoniefälle ergab sich aus der Tatsache, dass die Pneumonie eine der häufigsten bakteriellen Erkrankungen auf einer Intensivstation ist und dass es hierfür die konkretesten nationalen Leitlinien gibt. Es wurden Indikatoren für die Aspekte mikrobiologische Diagnostik, kalkulierte Therapieauswahl, AMT-Dosis, AMT-Dauer, AMT-Deeskalation und Dokumentation der Behandlungsindikation entwickelt und erhoben.

Während Erfassung und Auswertung zeigten sich bestimmte Parameter geeigneter, andere als weniger geeignet für die Beurteilung der Anwendungsqualität im Stationsvergleich. Da sowohl CAP- als auch HAP-Fälle beurteilt wurden und sich die Zusammensetzung zwischen den Stationen deutlich unterschied, ist schon der Vergleich zwischen CAP und HAP wichtig (vgl. **Tabelle 3**). Bezüglich der mikrobiologischen Diagnostik fällt zum Beispiel die Gewinnung von respiratorischem Material sehr unterschiedlich aus, was vor allem daraus resultiert, dass HAP-Patienten häufiger beatmet sind und dann eher Tracheobronchialsekret gewonnen wird. Der stabilste mikrobiologische Parameter, unabhängig von CAP oder HAP, ist die Entnahmefrequenz von Blutkulturen.

Die Auswahl der kalkulierten Therapie wurde bei CAP-Patienten häufiger nicht-leitlinien konform getroffen, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass die Leitlinien für die HAP wesentlich mehr Spielraum zulassen.

Die Dosierung war formal sehr leicht zu beurteilen und unterschied sich nicht zwischen HAP und CAP. Hier ist aber erwähnenswert, dass es neuere Bestrebungen gibt, Intensivpatienten tendenziell höher dosiert zu behandeln.

Bei der Beurteilung der Therapiedauer ergaben sich verschiedene Schwierigkeiten. Das Hauptproblem für den Vergleich zwischen Stationen ergibt sich daraus, dass fast 60% der Patienten vor Therapieende verlegt werden oder versterben, d.h. es werden nur etwa 40% auf der Station zu Ende therapiert. Je kürzer die Verweildauer, desto geringer die Chance, hier etwas falsch zu machen. Deshalb ist dieser, eigentlich sehr wichtige, Indikator wahrscheinlich nicht ausreichend geeignet für den Stationsvergleich. Die Unterschiede zwischen CAP- und HAP ergeben sich hier aus den längeren Therapieempfehlungen für die CAP. Dies ist weniger inhaltlich begründet als dadurch, dass die CAP-Leitlinien älter sind und man damals generell noch länger therapierte.

Die in Leitlinien empfohlene Deeskalation wurde erschreckend selten durchgeführt ohne relevante Unterschiede zwischen HAP- und CAP und ist damit ein wichtiger Indikator. Auch bei der Dokumentation ergeben sich keine Unterschiede zwischen HAP und CAP und es zeigt sich Verbesserungspotential.

Zusammenfassend sind nach diesem Schritt Anteil an Blutkulturdiagnostik, Anteil an Deeskalation und Anteil an Dokumentation die Indikatoren, die am geeignetsten für den Vergleich erscheinen.

Schaut man sich für diese Indikatoren die Korrelation mit den AB-Verbrauchsdaten an, ergibt sich für die Blutkulturfrequenz eine signifikante positive Korrelation mit Schmalspektrum-Penicillinen, was der Hypothese entspricht, dass diese bei nachgewiesenem Erreger häufiger eingesetzt werden können (für die kalkulierte Therapie nicht geeignet) sowie eine Korrelation mit 3. Generations-Cephalosporinen, welche immerhin noch schmalere sind, als Carbapeneme (**vgl. Tabelle 5**). Eine negative Korrelation mit sehr breiten Antibiotika ergibt sich allerdings nicht.

Betrachtet man Deeskalation, so korreliert sie sogar positiv mit dem Gesamtverbrauch, mit Carbapenemen und MRSA-wirksamen Substanzen (**vgl. Tabelle 7**). Hier ist eine Henne-Ei-Symptomatik zu vermuten: dort wo mehr breite Substanzen eingesetzt werden (müssen), wird vielleicht mehr auf eine Therapieverschmälerung (=Deeskalation) im Verlauf geachtet. Auch bei der Dokumentation zeigen sich eher Korrelationen mit höherem Verbrauch. Hier können natürlich auch Confounder wie Krankheitsschwere der Patienten eine Rolle spielen.

Betrachtet man die kalkulierte Therapieauswahl (**vgl. Tabelle 6**), ergeben sich auch hier Korrelationen mit sehr breiten, also potentiell resistenzfördernden Wirkstoffgruppen. Dies ist aber gut erklärbar, da in den Leitlinien der Einsatz dieser Substanzen im Zweifelsfall empfohlen wird.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der einfache Schluss - geringer Verbrauch einer bestimmten Wirkstoffgruppe = gute Anwendungsqualität - nicht gezogen werden kann und darf. Vielmehr ergibt sich aus diesen Ergebnissen, dass die Erfassung der Verbrauchsdaten von Zeit zu Zeit durch genauere Analysen ergänzt werden sollte.

Um Patientenfaktoren mit einzubeziehen wurden ergänzend multivariable Analysen durchgeführt (**vgl. Tabellen 8, 9, 10**). Hier zeigten sich einzelne Stationen, die bezüglich eines Indikators über- oder unterdurchschnittlich abschnitten, nach Adjustierung für Begleitfaktoren. Nur eine Station war in zwei Gebieten unterdurchschnittlich. Daraus ergibt sich, dass die unterschiedlichen Stationen jeweils verschiedene Stärken und Schwächen haben und dass deshalb auch in der Zukunft verschiedene Indikatoren erhoben werden sollten. Interessant ist, dass Blutkulturen häufiger bei schwerer kranken Patienten (mehr Katecholamine, mehr respiratorische Insuffizienz) abgenommen werden und seltener von chirurgischen Stationen (**vgl. Tabelle 8**). Hieraus ergeben sich Ansätze für zukünftige Indikationen. Auch die häufiger zu lange Therapie bei schwerkranken Patienten (Katecholamine) bestätigt in Zahlen eine im Alltag häufig gemachte Beobachtung

	<p>(vgl. Tabelle 10), auch wenn, wie oben ausgeführt, der Indikator Therapiedauer mit Vorsicht zu bewerten ist.</p> <p>Die Beurteilung der Transmissionen mittels eines Diversitätsindex war aus organisatorischen leider nur auf Charité-Stationen möglich. Hier bestätigten sich Befunde, die wir auch im Rahmen der Erreger-Surveillance in KISS (http://www.nrz-hygiene.de) sehen: <i>K. pneumoniae</i> werden am häufigsten übertragen, <i>E.coli</i> am seltensten. VRE zeigen eine mittlere Übertragungshäufigkeit. Eine Überprüfung der Typisierungsergebnisse mit moderneren Methoden der Stammtypisierung (NGS) und zusätzlicher finanzieller Unterstützung seitens des RKI ist bereits geplant und wird derzeit beim Partner RKI durchgeführt. Erste Ergebnisse werden bereits im Frühjahr/Sommer 2016 erwartet.</p>
9. Gender Mainstreaming Aspekte	<p>Das Geschlecht der Patienten ging als Variable in die multivariablen Analysen mit ein, d.h. es wurde untersucht, ob das eine oder andere Geschlecht einen Risikofaktor für eine nicht-leitlinienkonforme Behandlung darstellt. Es stellte sich in diesem Zusammenhang aber nicht als Risikofaktor heraus.</p>
10. Gesamtbeurteilung	<p>Das übergeordnete Vorhabensziel der Untersuchung von AB-Indikatoren auf Anwendungsebene wurde erreicht. Es zeigte sich in unterschiedlichen Bereichen Verbesserungspotential auf der Anwendungsebene. Wichtig ist auch, dass die einzelnen Stationen unterschiedliche Stärken und Schwächen haben. Manche hatten besonders gute oder schlechte Ergebnisse in der mikrobiologischen Diagnostik, andere in der kalkulierten Therapieauswahl. Diese Erkenntnisse können in Folgeprojekte einfließen und zeigen Ansatzmöglichkeiten für <i>Antibiotic Stewardship</i> Programme auf. Aus der direkten Erhebung ergaben sich außerdem wichtige Erkenntnisse zur praktischen Anwendbarkeit der zuvor entwickelten Indikatoren. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass, entgegen der ursprünglichen Hypothese, die meisten Indikatoren auf Anwendungsebene nicht direkt mit Indikatoren des Verbrauchs korrelieren. Daraus ergibt sich, dass eine alleinige Verbrauchserfassung eine Anwendungsbeurteilung nicht ersetzen kann, sondern immer wieder durch solche ergänzt werden muss. Es ist deshalb geplant, ein <i>Self-Assessment-Tool</i> für die breite Anwendung zu entwickeln, um damit individualisierte <i>Antibiotic Stewardship</i> Maßnahmen zu unterstützen.</p>
11. Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse	<p>Teilergebnisse aus dem Projekt wurden auf wissenschaftlichen Kongressen und Konferenzen im In- und Ausland vorgestellt und diskutiert (2. Workshop Antibiotikaresistenz am RKI, Berlin 2012; 3rd Conference on Prevention and Infection Control, Geneva 2013; 19. Berliner Workshop Krankenhaushygiene, 2015; 12. Ulmer Symposium Krankenhausinfektionen 2015; 4th Conference on Prevention and Infection Control, Geneva 2015; 1. Workshop Projekt Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance, Robert Koch-Institut Berlin 2015; IMMEX XI (ESCMID – ESGEM Conference), Portugal 2016). Aktuell ist ein weiterer Kongress-Beitrag eingereicht für den 13. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin, Würzburg 2016. Die Veröffentlichung der Hauptergebnisse aus der AB-Anwendungsbeurteilung in einem englischsprachigen Fachmagazin ist in Vorbereitung. Die Veröffentlichung der Ergebnisse aus den Transmissionsuntersuchungen, zusammen mit dem Robert Koch-Institut ist geplant, wenn die weiterführenden Analysen (die außerhalb dieser Projektförderung entstehen) abgeschlossen sind. Publikationen außerhalb der Fachpresse sind nicht geplant.</p>
12. Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)	<p>Die wichtigste Erkenntnis aus dem Projekt ist sicherlich, dass eine alleinige Antibiotika-Verbrauchserfassung Anwendungsbeurteilungen vor Ort nicht ersetzen kann. Zwar stellt die Verbrauchserfassung eine wichtige Grundlage für die Auseinandersetzung mit der Antibiotikaaanwendung dar, sie sollte aber regelmäßig durch Analysen vor Ort ergänzt werden. Dies kann individuell geschehen, für ein Benchmarking wäre es aber sinnvoll, sich zumindest auf wenige Indikatoren zu einigen, die multizentrisch erfasst werden und zu denen Referenzwerte generiert werden können. Das Projekt hat aber auch gezeigt, dass bei der Auswahl solcher Indikatoren Vorsicht geboten ist. Ein Indikator wie Therapiedauer, der zunächst sehr sinnvoll erscheint, ist für den Stationsvergleich auf Intensivstationen bezogen, nicht gut verwertbar, wenn die durchschnittliche Liegezeit deutlich unter der durchschnittlich empfohlenen Therapiedauer liegt. Es ist daher</p>

	<p>notwendig, ausgewählte Indikatoren weiterzuentwickeln und deren breite Anwendbarkeit in der Selbsterfassung zu evaluieren. Die Erfahrungen aus diesem Projekt können in die Entwicklung eines solchen <i>Self Assessment Tools</i> einfließen, wozu ein Folgeantrag geplant ist.</p> <p>Aus der Diversität im Abschneiden der einzelnen Stationen ergibt sich außerdem, dass es wichtig ist lokale, individualisierte <i>Antibiotic Stewardship</i> Maßnahmen zu fördern. Es gibt nicht das eine Maßnahmenpaket, das für alle Stationen gleichsam förderlich wirkt. Geeignete Maßnahmen zur Förderung der Antibiotikaanwendungsqualität können von den Prozessverantwortlichen selbst maßgeschneidert werden. Impulse dazu sowie die Unterstützung durch <i>Surveillance-Tools</i>, können aber natürlich von außen kommen.</p> <p>Diese Erkenntnisse fließen aktuell bereits in ein anderes vom Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité koordiniertes Projekt ein: RAI – Rationaler Antibiotikaeinsatz durch Information und Kommunikation.</p> <p>Die Zusammenarbeit mit dem RKI, Wernigerode zur Untersuchung der Transmissionen wird zu einem Folgeprojekt ausgebaut, in dem verschiedene Typisierungsverfahren verglichen werden.</p>
13. Publikationsverzeichnis	<p>Schneider S. Indikatoren Antibiotic Stewardship, Verbrauch, Anwendungsqualität. <i>Vortrag</i>. 2. Workshop Antibiotikaresistenz am RKI. Berlin 2012</p> <p>Schneider S, Schwab F, Gastmeier P, Meyer E. O050: Antibiotics in 70 German intensive care units: risk factors for high overall consumption. <i>Antimicrobial Resistance and Infection Control</i> 2013 2(Suppl 1):O50</p> <p>Schneider S. Erste Ergebnisse zur Antibiotikaanwendungsqualität bei Pneumonie auf 16 nicht-universitären Intensivstationen. <i>Vortrag</i>. 19. Berliner Workshop Krankenhaushygiene. 2015</p> <p>Schneider S. Erste Ergebnisse zur Antibiotikaanwendungsqualität bei Pneumonie auf 16 nicht-universitären Intensivstationen. <i>Vortrag</i>. 11. Ulmer Symposium Krankenhaushygiene 2015</p> <p>Schneider S, Zweigner J, Schwab F, Behnke M, Meyer E, Gastmeier P. Abstract N° O2: Antimicrobial prescription behaviour in 16 German intensiv care units: room for improvement in pneumonia therapy. <i>Vortrag</i>. ICPIIC, Geneva 2015</p> <p>Schneider S. Aktuelle Daten aus SARI-IQ. <i>Vortrag</i>. 1. Workshop Projekt AVS - Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance, RKI, Berlin 2015</p> <p>Bender J, Fleige C, Semmler T, Schneider S, Gastmeier P, Werner G. Elucidation of transmission events of vancomycin resistant <i>Enterococcus faecium</i> isolates in intensive care units of a German tertiary-care hospital. <i>Poster angenommen</i>. 11th International Meeting on Microbial Epidemiological Markers (IMMEM XI). ESCMID – ESGEM Conference, Portugal 2016.</p>

Prof. Dr. Gastmeier
Projektleiterin

Dr. S. Schneider
Studienärztin

14. Literatur

1. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M (2014) A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC infectious diseases* 14:13
2. Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F (2013) Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *International journal of medical microbiology : IJMM* 303:388-395
3. Leffler DA, Lamont JT (2015) *Clostridium difficile* infection. *The New England journal of medicine* 372:1539-1548
4. Davey P, Brown E, Charani E, et al. (2013) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database of systematic reviews* 4:CD003543
5. (2014) GERMAP 2012. Antibiotikaresistenz und -verbrauch. In:
6. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Ruden H, Gastmeier P (2008) [Diversity in antibiotic use in intensive care units in Germany]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 133:235-240
7. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, et al. (2012) S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. In:AWMF
8. Hoffken G, Lorenz J, Kern W, et al. (2009) [Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany]. *Pneumologie* 63:e1-68
9. ABx. Das webbasierte Programm zur kalkulierten antibiotischen Therapie für die Intensivmedizin. In:
10. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Gastmeier P, Ruden H, Daschner FD (2004) [SARI: surveillance of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units. Correlation between antibiotic use and the emergence of resistance]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 47:345-351
11. Pfeifer Y, Matten J, Rabsch W (2009) *Salmonella enterica* serovar Typhi with CTX-M beta-lactamase, Germany. *Emerging infectious diseases* 15:1533-1535
12. Pfeifer Y, Wilharm G, Zander E, et al. (2011) Molecular characterization of blaNDM-1 in an *Acinetobacter baumannii* strain isolated in Germany in 2007. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 66:1998-2001
13. Eller C, Simon S, Miller T, et al. (2013) Presence of beta-lactamases in extended-spectrum-cephalosporin-resistant *Salmonella enterica* of 30 different serovars in Germany 2005-11. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 68:1978-1981
14. Park CH, Robicsek A, Jacoby GA, Sahm D, Hooper DC (2006) Prevalence in the United States of aac(6')-Ib-cr encoding a ciprofloxacin-modifying enzyme. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 50:3953-3955
15. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E (2000) Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol* 66:4555-4558

16. Blanco M, Alonso MP, Nicolas-Chanoine MH, et al. (2009) Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing extended-spectrum {beta}-lactamases in Lugo (Spain): dissemination of clone O25b:H4-ST131 producing CTX-M-15. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 63:1135-1141
17. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. (1995) Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *Journal of clinical microbiology* 33:2233-2239
18. Washington HG (1984) Diversity, Biotic and Similarity Indexes - a Review with Special Relevance to Aquatic Ecosystems. *Water Res* 18:653-694

15. Anhang

1. Erhebungsbogen
2. Strukturfragebogen
3. Mitarbeiterfragebogen
4. Studienprotokoll
5. Studienprotokoll-Amendment



CharitéCentrum für diagnostische und präventive Labormedizin

Institut für Hygiene, Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin

Erhebungsbogen SARI-IQ

Version vom 16.05.2013

Schwangerschaft oder aktives Stillen?	<input type="checkbox"/> ₁ ja <input type="checkbox"/> ₀ nein WENN JA, HIER STOP!		
Bei Aufnahme bereits Antibiotische Th.?	<input type="checkbox"/> ₁ ja <input type="checkbox"/> ₀ nein <input type="checkbox"/> ₉ nicht sicher erhebbar		
Während d. Aufenthalts antibiotika Th.?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein WENN NEIN, HIER STOP!		
Stations-ID		Patientennummer	
Erfassungsdatum		Erfassender Arzt	
Zeitraum d. Aufenthalts	<input type="checkbox"/> ₁ 1. Quartal <input type="checkbox"/> ₂ 2. Quartal <input type="checkbox"/> ₃ 3. Quartal <input type="checkbox"/> ₄ 4. Quartal		
Akte	<input type="checkbox"/> ₁ elektronisch <input type="checkbox"/> ₂ Papier <input type="checkbox"/> ₃ Kombination		
Alter in Jahren	<input type="checkbox"/> ₂ 18- 29 <input type="checkbox"/> ₃ 30- 39 <input type="checkbox"/> ₄ 40- 49 <input type="checkbox"/> ₅ 50- 59 <input type="checkbox"/> ₆ 60- 69 <input type="checkbox"/> ₇ 70- 79 <input type="checkbox"/> ₈ 80- 89 <input type="checkbox"/> ₉ 90 und mehr		
Geschlecht	<input type="checkbox"/> ₀ männlich <input type="checkbox"/> ₁ weiblich		
Liegetage		Beatmungsstunden	
Auf der Station verstorben?	<input type="checkbox"/> ₁ ja <input type="checkbox"/> ₀ nein		
Aufnahme-SAPS	<input type="checkbox"/> ₂ < 30 <input type="checkbox"/> ₃ 30- 40 <input type="checkbox"/> ₄ 41- 52 <input type="checkbox"/> ₅ 53- 64 <input type="checkbox"/> ₆ 65-77 <input type="checkbox"/> ₇ >77		
Aufnahme-Indikation	Infektiologisch (mit)bedingt (z.B. <input type="checkbox"/> ₁ ja severe Sepsis, sept. Schock, <input type="checkbox"/> ₀ nein resp. Insuffizienz bei Pneumonie, <input type="checkbox"/> ₉ nicht erhebbar exazerbierte COPD)		
Anzahl Blutkulturen		Anzahl TS-/BAL	
Anzahl insgesamt erhaltener unterschiedlicher AB		Anzahl AB mit Umsetzen (nicht absetzen) < 48h Ohne Nachweis eines Erregers oder Dokumentation eines anderen Grundes	

Stations-ID						Patientennummer									
Erfassungsdatum						Erfassender Arzt									
AB Nr.	Präparat	Appl. (p,o,r,i)	Ind. (CI,NIa,NIi, CP,MP,O, UI)	Lok.*; OP-Art; Grund MP	Kommentar	Nachgew. Erreger	Nachweistag (Tag x d. ITS-Aufenthalts)	Gabe-tage ges.	Tag x bis Tag y	Tage <u>nicht</u> ind.	Grund (siehe Liste) [#]	Ind. in Akte [§]			
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
Nicht sinnv. Komb.		Präp 1		ATC 1		Präp 2		ATC 2		Präp 3		ACT 3		Tage > 24 h	
1															
2															
3															

*Lokalisation: CNS, EYE (Endophthalmitis), ENT, RESP (Bronchitis+Pneumonie), CVS (Endokarditis, Gefäßprothesen), GI, IA (intraabdominale Sepsis inkl. Hepatobiliärer Sepsis) SST (Zellulitis und andere Hautinfektionen, Wunde, tiefe Weichteilinfektionen, die keine Knochen betreffen), BJ (septische Arthritis, Osteomyelitis), UT (Harnwegsinfektionen CYS+PYE*ASB), OBGY (gyn./obstr. Inf.), GUM (Prostatitis, Epididymoorchitis, Geschlechtskrankheiten bei Männern), BAC (laborbestätigte Sepsis), CSEP (klinische Sepsis), FN (febrile Neutropenie), SIRS, UND (vollständig undef.), NA (keine Behandl. einer Infektion)

[#]Sicher nicht indiziert:

- Perioperative Prophylaxe > 24 h nach OP (perioperativ Absetzen vergessen)
- Nicht biliäre, nicht nekrotisierende Pankreatitis (keine Indikation)
- Weiterführung einer Antibiose über empfohlenen Zeitraum hinaus bei initial klarer Diagnose und im Verlauf nicht mehr vorhandenen Infektzeichen (Absetzen vergessen)
- Keine erkennbare Therapie-Indikation (kein Fieber, kein Fokus, kein Hinweis auf bakteriellen Infekt)
- Weiterführung mehrerer AB aus kalkulierter Therapie trotz Möglichkeit aufgrund eines definitiven Erregernachweises auf Monotherapie umzustellen (Deeskalation vergessen)
- Präparat erfasst Spektrum bei nachgewiesenem Erreger nicht und ist deshalb unnötig
- Überlappende Spektren (z.B. Cephalosporin Gr. 1 + Cephalosporin Gr. 3)
- Vancomycin single dose bei Katheterwechsel
- Erythromycin als Prokinetikum > 3 Tage (72h)
- Anderer, nicht antizipierter Grund

[§]Indikation in Akte: 0 = nicht dokumentiert, 1 = unsystematisch dokumentiert (irgendwo in der Akte), 2 = systematisch dokumentiert (in vorgegebenem Feld)

[§]Gabetage erfasst: 0 = nein, 1 = ja, 2 = ja, plus ersichtlich, dass Vortherapie anderer Station miterfasst

Stations-ID		Patientennummer	
Erfassungsdatum		Erfassender Arzt/Ärztin	
1. Ein- und Ausschlusskriterien			
1.1 Neu aufgetretenes Infiltrat (bei HAP neu oder progredient ohne sichere andere Diagnose) Wenn 1 oder 2 – Hier STOP	<input type="checkbox"/> 0 Keine Bildgebung vorhanden <input type="checkbox"/> 1 Bildgebung vorhanden, aber kein Infiltrat beschrieben <input type="checkbox"/> 2 Infiltrat* im konventionellen Röntgen nachweisbar <input type="checkbox"/> 3 Infiltrat* im CT-Thorax nachweisbar <input type="checkbox"/> 4 Diagnose Pneumonie in Akte oder Arztbrief		
1. 2 Nebenkriterien Mindestens 2- Sonst hier STOP (außer bei 1.1. 4)	<input type="checkbox"/> 1 Temperatur > 38° C <input type="checkbox"/> 2 Purulentes Sputum / Trachealsekret <input type="checkbox"/> 3 Leuko > 10000/µl <input type="checkbox"/> 4 Leuko < 4000/µl <input type="checkbox"/> 5 Charakteristischer Auskultationsbefund in Akte dokumentiert <input type="checkbox"/> 6 Bakterieller Erregernachweis (kulturell BK, Sputum, TS, BAL oder Legionellen-Ag im Urin)		
1.3 Ausschlusskriterien für Leitlinienadhärenz-Beurteilung	<input type="checkbox"/> 1 Angeborene Immundefizienz <input type="checkbox"/> 2 medikamentös (GC*, Immunsuppressiva, Chemotherapie) <input type="checkbox"/> 3 Leuko < 1000/µl <input type="checkbox"/> 4 hämatologische Systemerkrankung [#] , HIV, Tuberkulose <small>* Prednisolonäquivalent >= 10 mg für > 4 Wochen [#] nur bei Beteiligung weiße Zellreihe, also nicht Polyzythämia vera, essentielle Thrombozythämie</small>		
2. Klinik und weiteres Labor			
CRP > 0,5mg/dl <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> 2 nicht bestimmt	Krea-Clearance (ml/min) bei Beg. AB (MDRD) <input type="checkbox"/> 0 > 60 <input type="checkbox"/> 3 10 - 15 <input type="checkbox"/> 1 30 - 60 <input type="checkbox"/> 4 15 - 30 <input type="checkbox"/> 2 15 - 30	Hämodialyse? <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 intermittierend <input type="checkbox"/> 2 kontinuierlich	notwendiger Vasopressoren-einsatz (im Zeitraum der Pneumoniebehandlung?) <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja
PCT > positiv <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja <input type="checkbox"/> 2 nicht bestimmt	Vd. A. Aspirations-pneumonie? <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja	Vd. auf weiteren Infektfokus? <input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja:	MRSA-Status <input type="checkbox"/> 5 Infektion <input type="checkbox"/> 4 Besiedlung <input type="checkbox"/> 3 Kontakt <input type="checkbox"/> 2 ehemalig <input type="checkbox"/> 1 nachgewiesen neg. <input type="checkbox"/> 0 nichts dokumentiert
Atmung am Tag d. Pneumoniebeginns <input type="checkbox"/> 1 spontan <input type="checkbox"/> 2 NIV <input type="checkbox"/> 3 IV		Pseudom.risiko? <input type="checkbox"/> 0 nicht ersichtlich <input type="checkbox"/> 1 schwere strukturelle Lungenerkrankung (z.B. COPD mit stat. Aufenthalt in den letzten 3 Monaten oder AB-Vorthherapie) <input type="checkbox"/> 2 Bronchiektasen <input type="checkbox"/> 3 Mukoviszidose <input type="checkbox"/> 4 Besiedlung <input type="checkbox"/> 5 Sonstiges:	
Symptombeginn		<input type="checkbox"/> 0 < 48 h nach Krankenhausaufnahme (ohne Voraufenthalt) <input type="checkbox"/> 1 >= 48 h bis 4. Tag <input type="checkbox"/> 2 > 4. Tag <input type="checkbox"/> 3 innerhalb 4 Wochen nach stationärer Entlassung	
Symptombeginn nach > 48 h invasiver Beatmung?	<input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja	Inv. Vent. innerhalb der letzten 48 h?	<input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja
3. Mikrobiologie			

<input type="checkbox"/> 0 kein Material	Nachgewiesener Erreger
<input type="checkbox"/> 1 Sputum	
<input type="checkbox"/> 2 TS	
<input type="checkbox"/> 3 BAL/Bürste	
<input type="checkbox"/> 4 BK	
<input type="checkbox"/> 5 Legionellen-Ag	
<input type="checkbox"/> 6 Pneumokokken-Ag	
<input type="checkbox"/> 7 sonstiges Mat.	

4. Antibiotische Therapie

Präparat	Dosis	Tag x bis y der Pneumonie
Initiale Therapie auf dieser ITS begonnen?	<input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 2 nicht sicher eruierbar <input type="checkbox"/> 1 ja	
AB-Allergien	<input type="checkbox"/> 0 nicht beschrieben <input type="checkbox"/> 1 ja, gegen:	
Besiedl.status in kalk. Therapie einbezogen?	<input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 2 keine Besiedlung bekannt <input type="checkbox"/> 1 ja	
AB-Vortherapien (in Akte erwähnt, die letzten 4 Wo betreffend)		
Präparate-Auswahl leitliniengerecht?	<input type="checkbox"/> 1 vollständig leitliniengerecht <input type="checkbox"/> 2 zu breit <input type="checkbox"/> 3 zu schmal <input type="checkbox"/> 4 teilweise zu breit, teilweise zu schmal <input type="checkbox"/> 5 nicht-empfohlene Präparate <input type="checkbox"/> 6 nicht beurteilbar, Grund:	
Dosis	<input type="checkbox"/> 1 für alle Präparate angemessen <input type="checkbox"/> 2 zu niedrig <input type="checkbox"/> 3 zu hoch <input type="checkbox"/> 4 teilweise zu hoch, teilweise zu niedrig <input type="checkbox"/> 5 nicht beurteilbar, Grund:	
Dauer	<input type="checkbox"/> 1 angemessen <input type="checkbox"/> 5 mit ABT verlegt <input type="checkbox"/> 2 zu kurz <input type="checkbox"/> 6 unter Therapie verstorben <input type="checkbox"/> 3 insgesamt zu lang <input type="checkbox"/> 7 nicht beurteilbar, Grund: <input type="checkbox"/> 4 für einzelne Präparate zu lang	
Deeskalation erfolgt	<input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja, korrekte Anpassung nach Antibiogramm <input type="checkbox"/> 2 ja, verzögerte Anpassung nach Antibiogramm (> 24 h nach Vorlage Antibiogramm) <input type="checkbox"/> 3 ja, nach Antibiogramm, aber inkorrekt <input type="checkbox"/> 4 ja, klinisch orientiert	
Deeskalation nach	<u> </u> Tagen	
Erneute Eskalation /Umst. im Verlauf?	<input type="checkbox"/> 0 nein <input type="checkbox"/> 1 ja	



CharitéCentrum für diagnostische und präventive Labormedizin

Institut für Hygiene, Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin

Charité – Strukturfragebogen SARI-IQ

Version vom 16.05.2012

Dieser Fragebogen richtet sich an den/die ärztliche Verantwortliche(n) der teilnehmenden Intensivstation. Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit zum Ausfüllen nehmen! Ihre Angaben sind für uns sehr wertvoll.

Stations-ID:

1. Struktur der Intensivstation	
1.1.0 Über wie viele Planbetten verfügt Ihre ITS?	_ _ _
1.1.1 Davon Beatmungsplätze:	_ _ _
1.2 Art der Intensivstation:	<input type="checkbox"/> internistisch <input type="checkbox"/> interdisziplinär <input type="checkbox"/> allgemeinchirurgisch <input type="checkbox"/> neurochirurgisch <input type="checkbox"/> pädiatrisch <input type="checkbox"/> andere (bitte angeben):
1.3 Wer leitet die Intensivstation? (Mehrfachantwort möglich, z.B. bei gemeinsamer Leitung durch Anästhesisten/Neurologen)	<input type="checkbox"/> Anästhesisten <input type="checkbox"/> Allgemeininternisten <input type="checkbox"/> Kardiologen <input type="checkbox"/> Nephrologen <input type="checkbox"/> andere internistische Subspezialisierungen: <input type="checkbox"/> Allgemeinchirurgen <input type="checkbox"/> Neurochirurgen <input type="checkbox"/> Neurologen <input type="checkbox"/> Pädiater <input type="checkbox"/> andere (bitte angeben):
1.4 Hat Ihre Station einen besonderen Schwerpunkt (Z.B. Weaning-Zentrum, Brandverletzungszentrum, Trauma-Zentrum)?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja (bitte Angabe des Schwerpunktes):
2. Patientenstruktur (Kalenderjahr 2012)	
2.1 Anzahl der Patienten (Entlassungen)	_ _ _ _ _
2.2 Durchschnittsalter	_ _ _
2.3 Patiententage (gesamtes Jahr)	_ _ _ _ _ _
2.4 Durchschnittliche Liegedauer * Angabe 2.3 <u>oder</u> 2.4 ausreichend	_ _ _
2.5 Durchschnittlicher SAPS II-Score	_ _ _
2.6 Beatmungsstunden (gesamtes Jahr)	_ _ _ _ _ _ _

Bitte wenden!

3. Mitarbeiterstruktur (Kalenderjahr 2012)

3.1 Anzahl der Pflegeplanstellen (Angabe der vollen Stellen, bei 6 Vollzeit- und 3 Halbtagskräften z.B. 4,5)

|_|_|_|_|

3.2 Anzahl der Arztplanstellen (Angabe wie Pflegestellen)

|_|_|_|_|

3.3 Anzahl beschäftigter Fachärzte (mindestens 20 Wochenstunden auf der ITS beschäftigt)

|_|_|_|

3.4 Anzahl beschäftigter Ärzte mit Zusatzbezeichnung Intensivmedizin (mind. 20 Wochenstunden)

|_|_|_|

3.5 Schichtsystem der Ärzte

- ☐ 3-Schicht (8-8-8)
- ☐ 2-Schicht (12-12)
- ☐ Tagdienst plus nächtliche Bereitschaft (Bereitschaft für mehrere ITS oder ITS plus Rettungsstelle)
- ☐ ITS wird nachts vom Hausdienst mitbetreut
- ☐ anderes Modell, bitte beschreiben:

4. Antibiotika- / Sicherheitskultur

4.1 Gibt es Haus- /stationsinterne, auf lokale Resistenzen abgestimmte Antibiotikaleitlinien?

- ☐ ja
- ☐ nein

Wenn ja, fügen Sie diesem Bogen doch bitte eine Kopie bei oder schicken Sie alternativ eine PDF-Version (dabei ggf. Krankenhaus-Logo schwärzen und Stations-ID einfügen)

4.2 Gibt es Antibiotika, die nur mit oberärztlicher Genehmigung aus der Apotheke bestellt werden können (sogenannte Sonderrezeptregelung)?

- ☐ ja
- ☐ nein

4.2.1 Wenn ja, welche Präparate / Gruppen sind gelistet (nur antibakterielle Substanzen)? Bitte Angabe als Freitext (z.B. Carbapeneme, Linezolid, Gentamycin)

4.3 Wird eine Antibiotikaneuverordnung mit einem Oberarzt/Facharzt/Kollegen mit mehrjähriger ITS-Erfahrung abgesprochen?

- ☐ Immer
- ☐ In der Regel ja
- ☐ bei besonderen Fragestellungen
- ☐ in der Regel nein
- ☐ nie

4.4 Gibt es eine regelmäßige sogenannte Antibiotika-Visite (durch Personen, die extra zusammenfinden, um die Antibiotikaverordnungen zu besprechen)?

- ☐ ja
- ☐ nein

4.4.1 Wenn ja, wie häufig?

- ☐ 2 x pro Woche oder häufiger
- ☐ 1 x pro Woche
- ☐ 14-tägig
- ☐ seltener

4.4.2 Wenn ja, wer nimmt teil? (Mehrfachnennungen)

- ☐ ITS-Oberarzt/leitender Stationsarzt
- ☐ Assistenza(e)rzt(e)
- ☐ Mikrobiologe
- ☐ Infektiologe
- ☐ Hygieniker

Freitext:

4.5 Wie stellen Sie sicher, dass Antibiotika nicht unnötig lange eingesetzt werden?

4.6 Nutzen Sie auf Ihrer Station Procalcitonin-Bestimmungen als Entscheidungshilfe zur Indikation/Dauer antibiotischer Therapien (*PCT guided therapy*)?

- ☐ in der Regel ja
- ☐ in der Regel nein

4.7 Gibt es in der Patientenakte (elektronischen/Papier) ein eigenes Feld (egal ob vom Hersteller vorgesehen oder selbstdefiniert) zur Dokumentation der Indikation zur Antibiotikatherapie?

- ☐ ja
- ☐ nein

4.7.1 Wenn ja, wird dieses genutzt?

- ☐ in der Regel ja
- ☐ in der Regel nein
- ☐ teils, teils

4.8 Haben Sie im Jahr 2012 spezifische Fortbildungen zum Thema Antibiotikatherapie durchgeführt?

- ☐ ja
- ☐ nein

4.8.1 Wenn ja, wie viele?

- ☐ 1-2
- ☐ 3-5
- ☐ 6 oder mehr

4.8.2 Wenn ja, waren Pharmaunternehmen involviert?

- ☐ ja
- ☐ nein

4.9 Haben Sie im Jahr 2012 größere Veränderungen an Ihrer Antibiotikaverordnungsstrategie vorgenommen?

- ☐ ja
- ☐ nein

Freitext:

4.9.1 Wenn ja, welche?

5. Fragen zum Krankenhaus	
5.1.1 Lehrstatus des Krankenhauses	<input type="checkbox"/> Universitätsklinikum <input type="checkbox"/> Akademisches Lehrkrankenhaus <input type="checkbox"/> Anderes Krankenhaus
5.1.2 Versorgungstyp	<input type="checkbox"/> Grund- und Regelversorgung Krankenhäuser der I. Versorgungsstufe (bei vierstufigem System I. und II. Stufe). Umfassen die Fachrichtungen Chirurgie und/oder Innere Medizin und bei Bedarf auch andere wie z. B.: Gynäkologie und Geburtshilfe, Orthopädie, Pädiatrie o. Ä. <input type="checkbox"/> Schwerpunktversorgung Krankenhäuser der II. Versorgungsstufe (bei vierstufigem System III. Stufe). Erfüllen regionale Schwerpunktaufgaben. Umfassen die Fachrichtungen Chirurgie und/oder Innere Medizin sowie in der Regel mehrere der folgenden: Gynäkologie und Geburtshilfe, Orthopädie, Pädiatrie, Augen-heilkunde, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Psychiatrie und Urologie, u. Ä. <input type="checkbox"/> Maximalversorgung Krankenhäuser der III. Versorgungsstufe (bei vierstufigem System IV. Stufe). Oft Universitäts-kliniken; erfüllen überregionale Versorgungsaufgaben. Leistungsumfang und technische Ausstattung gehen wesentlich über die der Schwerpunktkrankenhäuser hinaus. <input type="checkbox"/> Spezialklinik Fachkrankenhäuser mit speziellem Leistungsangebot außerhalb der regulären Versorgungsstruktur
5.2 Anzahl der Krankenhausbetten?	_ _ _ _
5.3 Verfügt die Einrichtung über ein Transplantationszentrum (Organtransplantation? Knochenmark-/Stammzell-Transplantation?)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
5.4 Gibt es in Ihrem Haus eine hämatoonkologische Fachabteilung?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
5.5 Wie viele Intensivstationen hat die Einrichtung?	_ _
5.6 Hat Ihr Krankenhaus einen eigenen Facharzt für medizinische Mikrobiologie?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
5.7 Hat Ihr Krankenhaus einen eigenen Facharzt für Hygiene?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
5.8 Gibt es in Ihrem Haus einen Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzbezeichnung Infektiologie?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Vielen Dank für Ihre Kooperation!

Mitarbeiterfragebogen

Version vom 04.03.2013

Stations-ID

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

im Rahmen unserer Studie SARI-IQ zur Qualität von Antibiotikaverordnungen auf deutschen Intensivstationen möchten wir Ihnen gern einige Fragen stellen. Das Ausfüllen dauert ca. 10 Minuten.

Die Teilnahme ist freiwillig. Die aus Ihren Antworten gewonnenen Daten werden anonym weiterverarbeitet. Die Papierbögen werden nach guter wissenschaftlicher Praxis 10 Jahre nach Studienende aufgehoben und dann vernichtet.

Zur Wahrung der Anonymität bitte den Fragebogen im beigefügten voradressierten Rückumschlag ohne Absender zurücksenden. Bei Anmerkungen im Freitext bitte auf Personennamen oder Formulierungen, die eine einzelne Person erkennbar machen, verzichten!

Bitte beachten Sie: die Fragen zu Antibiotika beziehen sich nur auf antibakterielle Substanzen, NICHT auf Antimykotika, Virustatika oder antiparasitäre Mittel.

VIELEN DANK für IHRE MITARBEIT



Prof. Dr. Petra Gastmeier, Institutsdirektorin



PD Dr. Elisabeth Meyer, Projektleiterin

1. Antibiotikaaanwendung

1.1 Wie schätzen Sie den allgemeinen Umgang mit Antibiotikaverordnungen auf Ihrer Station ein?	<input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> durchschnittlich <input type="checkbox"/> verbesserungswürdig <input type="checkbox"/> sehr problematisch
1.2 Wie schätzen Sie Ihr theoretisches Wissen zur Indikation einzelner Antibiotikaklassen ein?	<input type="checkbox"/> sehr umfassend, auch bei speziellen Fragestellungen <input type="checkbox"/> gut – bei Routineindikationen kann ich die Auswahl problemlos treffen <input type="checkbox"/> für die häufig wiederkehrenden Indikationen ausreichend <input type="checkbox"/> auch für Standardindikationen lückenhaft
1.3 Absprache der Antibiotikaverordnungen mit Kollegen	<input type="checkbox"/> ich spreche grundsätzlich (außer in seltenen Notfällen) Neuverordnungen / Therapieumstellungen mit einem Vorgesetzten ab <input type="checkbox"/> ich spreche tagsüber Neuverordnungen und Therapieumstellungen mit einem Mikrobiologen/Infektiologen ab <input type="checkbox"/> ich spreche speziellere Fragestellungen mit einem Vorgesetzten ab <input type="checkbox"/> ich spreche speziellere Fragestellungen mit einem Mikrobiologen/Infektiologen ab <input type="checkbox"/> ich treffe in der Regel alle Therapieentscheidungen selbständig (wenn ja, weiter bei 1.3.1)
1.3.1 Wenn Sie in der Regel alle Therapieentscheidungen selbst treffen, woran liegt das?	<input type="checkbox"/> ich brauche keine Absprache, da ich über genügend Wissen verfüge <input type="checkbox"/> ich habe keine Zeit für eine Rücksprache <input type="checkbox"/> es gibt in der Regel niemanden, den ich Fragen kann <input type="checkbox"/> ich möchte nicht unwissend erscheinen
1.4 Für unsere Station existiert eine Richtlinie für kalkulierte AB-Therapien für gängige Indikationen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein (wenn nein, weiter zu 2.)
1.4.1 Wenn ja:	<input type="checkbox"/> ich nutze diese in der Regel, um die Therapieentscheidung selbständig zu treffen <input type="checkbox"/> ich nutze diese, wenn ich ohne sie nicht weiter weiß <input type="checkbox"/> ich nutze diese, um für Absprachen einen Vorschlag zu machen <input type="checkbox"/> ich nutze diese selten oder gar nicht

1.4.1.1 Wenn Sie die Richtlinie nicht nutzen, woran liegt das?	<input type="checkbox"/> ich brauche sie nicht, da ich die Entscheidung auch so treffen kann <input type="checkbox"/> ich finde sie teilweise falsch oder lückenhaft <input type="checkbox"/> wenn ich sie brauche, dauert es zu lang, mir Zugang zu verschaffen <input type="checkbox"/> anderer Grund: _____
2. Spezielle Visiten	
2.1 Auf unserer Station gibt es regelmäßige „Antibiotika-Visiten“ mit einem Mikrobiologen oder Infektiologen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
2.1.1 Wenn ja:	<input type="checkbox"/> ich finde diese sehr hilfreich <input type="checkbox"/> ich finde sie prinzipiell gut, aber zu selten <input type="checkbox"/> sie findet nur mit dem Oberarzt statt, ich persönlich habe dadurch keinen Erkenntniszuwachs <input type="checkbox"/> ich finde sie prinzipiell gut, habe aber keine Zeit, teilzunehmen <input type="checkbox"/> ich finde sie unnötig <input type="checkbox"/> Sonstige Anmerkungen _____
2.1.2 Wenn nein:	<input type="checkbox"/> ich würde mir eine solche Visite wünschen <input type="checkbox"/> ich hätte sowieso keine Zeit dazu <input type="checkbox"/> ich glaube nicht, dass eine solche Visite etwas bringen würde
3. Fortbildungen	
3.1 Ich fühle mich zum Thema Antibiotikaverordnungen ausreichend fortgebildet	<input type="checkbox"/> trifft vollkommen zu <input type="checkbox"/> trifft eher zu <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> trifft eher nicht zu <input type="checkbox"/> trifft gar nicht zu
3.2 Ich hätte gern regelmäßiger/häufiger Fortbildungen zum Thema Antibiotikaverordnungen	<input type="checkbox"/> trifft vollkommen zu <input type="checkbox"/> trifft eher zu <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> trifft eher nicht zu <input type="checkbox"/> trifft gar nicht zu
3.3 Ich hätte gern bessere Fachliteratur/Leitfäden zum Thema Antibiotikaverordnungen	<input type="checkbox"/> trifft vollkommen zu <input type="checkbox"/> trifft eher zu <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> trifft eher nicht zu <input type="checkbox"/> trifft gar nicht zu
4. Allgemeine Angaben (Bei relativ kleiner Stichprobenzahl pro Station wäre eventuell durch die folgenden Angaben theoretisch eine Identifikation Ihrer Person durch das Studienzentrum möglich. Hieran besteht aber selbstverständlich keinerlei Interesse. Damit der Arbeitgeber keine Rückschlüsse ziehen kann, verzichten wir gänzlich auf ein Feedback dieser Mitarbeiterbefragen. Die Daten werden ausschließlich in kumulativer Form und ohne Rückschlussmöglichkeiten auf Ihre Person oder Station veröffentlicht werden. Wenn Sie dennoch Bedenken haben, lassen Sie diesen Antwortteil einfach weg).	
4.1 Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
4.2 Klinische Berufserfahrung in Jahren	<input type="checkbox"/> < 2 <input type="checkbox"/> 2 bis 6 <input type="checkbox"/> > 6
Platz für individuelle Ergänzungen 	

Vielen Dank für's Ausfüllen! Jetzt nur noch in den Umschlag und in den Postausgang.



CharitéCentrum für diagnostische und präventive Labormedizin

SARI-IQ

Studienprotokoll

Antibiotika-Anwendung und bakterielle Resistenzen auf Intensivstationen
– Indikatoren für Qualitätssicherung

Stand
13.06.2013

Inhalt

1. Hintergrund	2
2. Fragestellung	2
2.1 Hauptfragestellung.....	2
2.2 Nebenfragestellungen.....	2
3. Zielsetzung.....	2
4. Studienplanung	3
4.1 Setting	3
4.2 Studiendesign	3
4.2.1 Studientyp	3
4.2.2 Haupthypothese	3
4.2.3 Nebenhypothese	3
4.2.4 Primäre Zielgrößen.....	3
4.2.5 Sekundäre Zielgrößen	3
4.2.6 Fallzahlplanung	4
4.2.7 Datenerhebung.....	4
4.2.8 Ein- und Ausschlusskriterien	4
5. Datenerhebung	5
5.1 Patientenaktenevaluation.....	5
5.1.1 Aktenauswahl.....	5
5.1.2 Instrumente der Datenerhebung.....	6
6. Definitionen für die Datenerhebung	6
6.1 Erhebungsbogen.....	6
6.1.1 Erläuterungen Blatt 1 (allgemeine Parameter):.....	7
6.1.2 Erläuterungen Blatt 2 (allgemeine Antibiotikaerfassung).....	7
6.1.3 Erläuterungen Blatt 3 und 4 (spezielle Erfassung Pneumonie)	9
7. Ablaufplan	13
8. Datenauswertung	13
9. Literatur.....	13

1. HINTERGRUND

Unkritisch verschriebene Antibiotika (AB) und deren übermäßiger Verbrauch sind wichtige Ursachen für die Zunahme bakterieller Resistenzen. Zwar erfolgt eine Resistenzentwicklung auch spontan, als natürliches Phänomen, es findet sich aber darüber hinaus ein klarer Zusammenhang zwischen AB-bedingtem Selektionsdruck und bakterieller Resistenzentwicklung.[1-3]

Um auch zukünftig noch ausreichend wirksame antimikrobielle Präparate zur Infektionsbekämpfung zur Verfügung zu haben, ist der sachgerechte Einsatz von AB und dessen Monitoring entscheidend.[4, 5]

Aus dem Projekt SARI (Surveillance von AB-Verbrauch und Resistenzen auf Intensivstationen in Deutschland) wissen wir, dass die Höhe, die Diversität und der Einsatz einzelner AB-Gruppen auf unterschiedlichen Intensivstationen erheblich differieren können.[6, 7] Es gibt z.B. Hochverbraucher, die mehr als das Vierfache im Vergleich zu anderen Intensivstationen derselben Gruppe (medizinisch, chirurgisch, interdisziplinär) verbrauchen.

Nun kann aber (u.a. aufgrund einer anzunehmenden heterogenen Struktur von Intensivstationen in Deutschland) nicht automatisch allein von einem hohen Verbrauch auf eine geringere Angemessenheit bzw. Qualität des AB-Einsatzes im Vergleich zu Niedrig-Verbrauchern geschlossen werden.

Ziel dieser Studie ist daher, zu untersuchen, ob die Antibiotikaverbrauchsdaten mit der Angemessenheit der antibiotischen Therapie auf den Stationen korrelieren oder ob es andere Faktoren gibt, die möglicherweise einen stärkeren Einfluss auf den Verbrauch haben. Die Angemessenheit der Therapie soll am Beispiel der Leitlinienadhärenz der Antibiotikatherapie bei Pneumonien anhand von Aktenanalysen ermittelt werden. Im Rahmen des Projektes sollen weitere Qualitätsindikatoren für den Einsatz von AB auf deutschen Intensivstationen entwickelt werden.

2. FRAGESTELLUNG

2.1 Hauptfragestellung

Korreliert der Antibiotika-Gesamtverbrauch oder der Verbrauch einzelner Antibiotikaklassen mit Therapieleitlinienadhärenz am Beispiel der Pneumonie?

2.2 Nebenfragestellungen

Lassen sich strukturelle oder organisatorische Unterschiede zwischen Intensivstationen mit hohem und niedrigem AB-Verbrauch ermitteln?

Sind höhere Verbräuche z.B. eher mit größeren Häusern, Erkrankungsschwere der Patienten, längerer Liegedauer assoziiert?

Finden sich möglicherweise auch veränderbare Faktoren im Bereich der Arbeitsorganisation, *safety culture*, etc.?

3. ZIELSETZUNG

Hauptziel:

- Entwicklung neuer Qualitätsindikatoren für den AB-Verbrauch auf deutschen Intensivstationen

Weitere Ziele:

- Entwicklung eines einfachen Werkzeugs zur regelmäßigen stationsinternen Überprüfung der Prozessqualität (*self assessment tool*)
- Ermittlung neuer Stratifizierungsparameter für den besseren Vergleich von Intensivstationen untereinander

4. STUDIENPLANUNG

4.1 Setting

Die Studie wird durchgeführt auf Intensivstationen (ITS), die an SARI oder SARI light teilnehmen.

Teilnehmen können die Stationen, in denen die Antibiotikaverbrauchserfassung für das Jahr 2012 vollständig ist (potentiell 68 Stationen). Die Teilnahme ist freiwillig und bedarf des Einverständnisses des für die jeweilige Station verantwortlichen leitenden Arztes / der leitenden Ärztin (schriftliche Einverständniserklärung), sowie der Zustimmung der Stationsleitung und der Klinikleitung.

4.2 Studiendesign

4.2.1 Studientyp

Retrospektive Korrelationsstudie, Beobachtungszeitraum Januar bis Dezember 2012

4.2.2 Haupthypothese

Parameter auf AB-Verbrauchsebene sind assoziiert mit der Antibiotikaverordnungsqualität (z.B. Leitlinienadhärenz, Anteil indizierter Antibiotikage an Gesamtantibiotikage).

4.2.3 Nebenhypothese

Parameter auf AB-Verbrauchsebene korrelieren mit Parametern auf struktureller Ebene (z.B. Versorgungsstufe des Krankenhauses).

4.2.4 Primäre Zielgrößen

- **AB-Gesamtverbrauch**
- **Anteile ausgewählter AB-Gruppen (z.B. % Chinolone)**

4.2.5 Sekundäre Zielgrößen

Anwendungsebene:

- **leitliniengerechte AB-Therapie bei ambulant und stationär erworbener Pneumonie** (Deutsche CAP - und HAP-Leitlinien [8], [9])
- adäquate AB-Therapietage / Gesamt-AB-Therapietage
- Performance-Faktoren im Umgang mit der AB-Verordnung

Mitarbeiterebene:

- Vorhandenes Wissen und Vorerfahrung zum AB-Einsatz (Selbsteinschätzung)
- Persönliche Wichtung der Relevanz des Themas

Organisationsebene:

- Vorhandensein hausinterner Leitlinien

- spezialisiertes Personal
- regelmäßige Fortbildungen
- Level der Infektionspräventionsmaßnahmen

Strukturebene:

- Bettenzahl
- Beatmungstage
- Erkrankungsschwere d. Patienten etc.

4.2.6 Fallzahlplanung

Insgesamt sollen je 30 bis 50 Patientenakten auf 20 bis 32 Stationen ausgewertet werden. Dabei wird möglichst darauf geachtet, dass die Stationen bezüglich ihres Gesamt-AB-Verbrauchs über alle Quartile verteilt sind (optimal: 8 Stationen pro Quartil). Sollten sich mehr als 8 Stationen pro Quartil melden, entscheidet das Los.

Geplant sind Korrelations- und lineare Regressionsanalysen. Bei nicht-normalverteilter Zielgröße wird die Zielgröße transformiert, um die Normalverteilung als Voraussetzung für die lineare Regressionsanalyse zu erhalten. Die univariablen Analysen sind mit einer Teilnehmerzahl von ≥ 10 durchführbar. Die Anzahl der schätzbaren unabhängigen Risikofaktoren in der multivariablen Analyse sind abhängig von der Anzahl der teilnehmenden ITS: Für die Analyse von 1 unabhängigen Risikofaktor mit jeweils einem Freiheitsgrad werden 10 Beobachtungen (10 Intensivstationen) benötigt. Bei 30 teilnehmenden ITS lassen sich 3 unabhängige Risikofaktoren in der multivariablen Analyse schätzen.

4.2.7 Datenerhebung

- Patientenaktenevaluation durch die Studienärztin anhand eines Erhebungsbogens
- Mitarbeiterfragebogen
- Strukturfragebogen
- AB-Anwendungsdichten (= Sekundärdaten aus SARI)
- Nosokomiale Infektionsraten (Pneumonien, Harnwegsinfektionen, primäre Sepsis = Sekundärdaten aus ITS-KISS, wenn gleichzeitige KISS-Teilnahme erfolgt, ist aber nicht Teilnahmevoraussetzung)

4.2.8 Ein- und Ausschlusskriterien

Intensivstationen

Einschluss:

- Antibiotikaverbrauchserfassung in SARI für das Jahr 2012 vollständig
- Einverständnis der SARI-Partner vor Ort
- Einverständnis der Klinikleitung
- Einverständnis der leitenden Ärzte der Intensivstation
- Schriftliche Einverständniserklärung (Klinikleitung oder leitender Arzt/Ärztin d. ITS)

Ausschluss:

- Unvollständige Verbrauchserfassung
- Fehlendes Einverständnis der Kooperationspartner

Patienten

Einschluss:

- Entlassung von der Studien-ITS im Kalenderjahr 2012
- Alter ≥ 18 Jahre
- Aufenthalt ≥ 24 h
- Antibiotische Medikation während des Aufenthalts

Ausschluss:

- Schwangere oder stillende Patientinnen
- Alter < 18 Jahre
- Aufenthalt < 24 h
- Keine Antibiotische Medikation

5. DATENERHEBUNG

5.1 Patientenaktenevaluation

Ziel ist es, 30 bis 50 Akten von Pneumonie-Patienten der jeweiligen Intensivstation aus dem Jahr 2012 (es zählt das Datum der Entlassung) zu evaluieren.

5.1.1 Aktenauswahl

Je nach Gegebenheiten im jeweiligen Krankenhaus stehen **zwei Möglichkeiten** zur Auswahl, **wobei Variante A zu bevorzugen ist**:

Variante A

Es wird eine Vorauswahl anhand der ICD-10-Codierung getroffen. Ausgewählt werden dann die Patienten, bei denen während des ITS-Aufenthalts eine Pneumonie als Haupt- oder Nebendiagnose verschlüsselt wurde.

Folgende ICD-10-Codes werden in die Auswahl eingeschlossen:

- J13 (Pneumonie durch *Streptococcus pneumoniae*)
- J14 (Pneumonie durch *H. influenzae*)
- J15.0 (Pneumonie durch *Klebsiella pneumoniae*)
- J15.1 (Pneumonie durch *Pseudomonas*)
- J15.2 (Pneumonie durch Staphylokokken)
- J15.3 (Pneumonie durch Streptokokken der Gruppe B)
- J15.4 (Pneumonie durch sonstige Streptokokken)
- J15.5 (Pneumonie durch *Escherichia coli*)
- J15.6 (Pneumonie durch andere aerobe gramnegative Bakterien)
- J15.7 (Pneumonie durch *Mycoplasma pneumoniae*)
- J15.8 (Sonstige bakterielle Pneumonie)
- J15.9 (bakterielle Pneumonie, nicht näher bezeichnet)
- J16.0 (Pneumonie durch Chlamydien)
- J16.8 (Pneumonie durch sonstige, näher bezeichnete Infektionserreger)
- J18.0 (Bronchopneumonie, nicht näher bezeichnet)
- J18.1 (Lobärpneumonie, nicht näher bezeichnet)
- J18.2 (Hypostatische Pneumonie, nicht näher bezeichnet)
- J18.8 (Sonstige Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet)
- J18.9 (Pneumonie, nicht näher bezeichnet)
- J69.0 (Pneumonie durch Nahrung oder Erbrochenes)
- J69.8 (Pneumonie durch sonstige feste und flüssige Substanzen)

Ausschlusskriterien:

Aufenthalt < 24 h, Patientenalter < 18 Jahre

Aktenanzahl

Sollten **mehr als 100 Fälle** im Jahr 2012 den o.g. Suchkriterien entsprechen, wird eine Liste erstellt. Aus dieser werden zufallsmäßig (s.u.) 100 Fälle gezogen (bitte Ursprungsliste aufbewahren, damit darauf zurückgegriffen werden kann, falls aus den 100 Fällen nicht genügend den Bewertungskriterien entsprechen).

Sollten **weniger als 30 Fälle** im Jahr 2012 den oben genannten Kriterien entsprechen, ist eine Teilnahme der Station an der Aktenevaluation zur Beantwortung der Hauptfragestellung nicht sinnvoll. Die Station kann aber dennoch an der Mitarbeiterbefragung und der Erhebung der Strukturparameter teilnehmen.

Variante B

Sollte es aus organisatorischen Gründen für das Krankenhaus zu aufwendig sein, die Vorauswahl nach ICD-10-Code zu treffen, werden aus allen 2012 entlassenen Patienten **300 Fälle*** ohne weitere Suchkriterien zufallsmäßig ausgewählt. Die Zufallsziehung und die Evaluation erfolgen analog zu A (s.u.).

*diese Anzahl wird ggf. noch den Erfahrungswerten auf den einzelnen Stationen angepasst

Zufallsziehung und Vorgehen bei der Evaluation

Die Zufallsziehung erfolgt mithilfe eines Randomisierungsprogramms (www.randomizer.org). Es wird eine Liste aller vorhandenen Fälle mit Rangreihenfolge erstellt (1, 2, 3, ..., n). Im Randomisierungsprogramm wird ein Set von 100 Zufallszahlen aus der Menge von 1 – n Zahlen angefordert. Es werden dann die Akten verwendet, die sich auf der erstellten Liste auf den Rängen der erstellten Zufallszahlen befinden.

Die Evaluation der Akten erfolgt in der erstellten Reihenfolge der Zufallszahlen, so lange bis entweder 30 Akten mit definierter Pneumonie und Einschlusskriterien für die Beurteilung der Leitlinienadhärenz analysiert sind (Definitionen siehe unten) oder bis 50 Akten mit definierter Pneumonie analysiert wurden (auch wenn keine 30 die Einschlusskriterien für die Beurteilung der Leitlinienadhärenz erfüllt haben).

5.1.2 Instrumente der Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgt aus den elektronischen und/oder Papierpatientenakten anhand eines strukturierten Erhebungsbogens.

Ein zusätzlicher Strukturfragebogen soll durch den leitenden Arzt der Intensivstation ausgefüllt werden (Dauer ca. 10 bis 15 min.).

Ein Mitarbeiterfragebogen soll durch die ärztlichen Mitarbeiter der Intensivstationen ausgefüllt werden (freiwillig).

6. DEFINITIONEN FÜR DIE DATENERHEBUNG

6.1 Erhebungsbogen

Bei den Stationen mit dem Aktenauswahlverfahren a) werden Seite 1, 3 und 4 des Erhebungsbogens ausgefüllt. Bei dem Aktenauswahlverfahren b) zusätzlich Seite 2 des Erhebungsbogens.

6.1.1 Erläuterungen Blatt 1 (allgemeine Parameter):

Stations-ID: SARI-Pseudonym der Intensivstation

Patientennummer: wird pro Station fortlaufend vergeben (1, 2, 3, ...). Es erfolgt keine Aufbewahrung einer Zuordnungsliste zu Patientennamen → anonymisierte Daten.

SAPS: *Simplified Acute Physiology Score II*, routinemäßig erhobener Parameter

Anzahl Blutkulturen: Anzahl entnommener Blutkulturen, die für den Zeitraum des Aufenthalts aus der Patientenakte ersichtlich sind

Anzahl TS-/BAL: Anzahl entnommener Trachealsekrete und/oder bronchoalveolärer Lavagen, die für den Zeitraum des Aufenthalts aus der Patientenakte ersichtlich sind

6.1.2 Erläuterungen Blatt 2 (allgemeine Antibiotikaerfassung)

Applikation (Appl.)

Kategorien

P: Parenteral **O:** Oral **R:** Rektal **I:** Inhalation. (analog dem deutschen Protokoll des *ECDC Point Prevalence Survey 2011*[10])

Indikation (Ind.); adaptiert aus dem deutschen Protokoll des *ECDC Point Prevalence Survey 2011*[10]

CI: ambulant erworbene Infektion

Nla: nosokomiale Infektion, außerhalb der ITS erworben (nach > 48h Krankenhausaufenthalt)

Nli: nosokomiale Infektion, innerhalb der ITS erworben (nach > 48h ITS-Aufenthalt)

CP: chirurgische Prophylaxe

MP: medizinische Prophylaxe

O: anderer Grund

UI: unbekannte Indikation

Lokalisation (Lok.)

Wird bei CI, Nla und Nli eingetragen

(nach deutschem Protokoll des *ECDC Point Prevalence Survey 2011*[10]):

Code (Diagnose)	Beispiele
CNS	Infektionen des Zentralen Nervensystems
EYE	Endophthalmitis
ENT	Infektionen von Ohr, Nase, Rachen , Kehlkopf und Mund
BRON	Akute Bronchitis oder Exazerbationen von chronischer Bronchitis
PNEU	Pneumonie
CVS	Kardiovaskuläre Infektionen: Endokarditis, Gefäßprothesen
GI	Gastrointestinale Infektionen (z. B.: Salmonellose, Antibiotika-assoziierte Diarrhoe)
IA	Intraabdominale Sepsis inklusive hepatobiliäre Sepsis
SST	Zellulitis und andere Hautinfektionen, Wunde, tiefe Weichteilinfektionen die keine Konchen betreffen
BJ	Septische Arthritis (inklusive Hüftendoprothese), Osteomyelitis
CYS	Symptomatische Infektion der unteren Harnwege (z. B. Zystitis)
PYE	Symptomatische Infektion der oberen Harnwege (z. B. Pyelonephritis)
ASB	Asymptomatische Bakteriurie
OBGY	Geburtshilfliche oder gynäkologische Infektionen, Geschlechtskrankheiten bei Frauen
GUM	Prostatitis, Epididymoorchitis, Geschlechtskrankheiten bei Männern
BAC	Laborbestätigte Sepsis
CSEP	Klinische Sepsis (Verdacht auf Sepsis ohne Laborbestätigung / Ergebnisse sind nicht verfügbar, keine Blutkultur entnommen oder negative Blutkulturen), exklusive FN +febrile Neutropenie
FN	Febrile Neutropenie oder andere Manifestationsart einer Infektion ohne eindeutige anatomische Lokalisation bei immunsupprimierten Patienten (z. B.: HIV, Chemotherapie, etc.)
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom ohne eindeutige anatomische Lokalisation
UND	„Vollständig undefiniert“, Lokalisation ohne systemische Entzündung
NA	„Nicht zutreffend“, für Antibiotikaaanwendung die nicht zur Behandlung von Infektionen dient

Dabei werden BRON+PNEU zu RESP zusammengefasst und CYS+PYE+ASB zu UT (*urinary tract*).

OP-Art: Freitext bei CP

Grund MP: Freitext bei MP

Indikation (Text):

Wird per Hand eingetragen (wie in Akte notiert, wenn dort keine Notiz, wird eigene Schlussfolgerung eingetragen und ein V dahinter für Vermutung).

Erreger

Aus Mikrobiologischen Ergebnissen, wenn vorhanden, plus Material in Klammern (BK, TS, BAK, Urin etc.),

Erregernachweisdatum

ITS-Tag, der dem Datum des Befunds entspricht

Tage gesamt (days of treatment = DOT)

Jeder Gabetag wird gezählt, egal wie viele Dosen (daraus resultiert, dass auch bei nur einem gegebenen Antibiotikum die DOTs möglicherweise > 1/Patiententag werden können)

Tag x bis Tag y

Jeweils Tage des Stationsaufenthalts um zu erkennen, welche Antibiotika überlappen

Tage nicht indizierte Therapie

- a) Perioperative Prophylaxe > 24 h nach OP (perioperativ Absetzen vergessen)
- b) Nicht biliäre, nicht nekrotisierende Pankreatitis (keine Indikation)
- c) Weiterführung einer Antibiose über empfohlenen Zeitraum hinaus bei initial klarer Diagnose und im Verlauf nicht mehr vorhandenen Infektzeichen (Absetzen vergessen)
- d) Keine erkennbare Therapie-Indikation (kein Fieber, kein Fokus, kein Hinweis auf bakteriellen Infekt)
- e) Weiterführung mehrerer AB aus kalkulierter Therapie trotz Möglichkeit aufgrund eines definitiven Erregernachweises auf Monotherapie umzustellen (Deeskalation vergessen)
- f) Präparat erfasst Spektrum bei nachgewiesenem Erreger nicht und ist deshalb unnötig
- g) Überlappende Spektren (z.B. Cephalosporin Gr. 1 + Cephalosporin Gr. 3)
- h) Vancomycin single dose bei Katheterwechsel
- i) Erythromycin als Prokinetikum > 72h (keine Indikation)
- j) Anderer, nicht antizipierter Grund

Die Buchstaben der Gründe werden hinter die Tage geschrieben, bei Grund = j wird handschriftlich ein Grund ergänzt.

6.1.3 Erläuterungen Blatt 3 und 4 (spezielle Erfassung Pneumonie)

Ein- und Ausschlusskriterien Pneumonie

Einschluss:

Entweder:

- radiologisches Infiltrat

plus 2 von

- Temperatur > 38° C
- Purulentes Sputum / Trachealsekret
- Leuko > 10000/µl
- Leuko < 4000/µl
- Charakteristischer Auskultationsbefund in Akte dokumentiert
- Bakterieller Erregernachweis (kulturell BK, Sputum, TS, BAL oder Legionellen-Ag im Urin)

oder:

- Dokumentierte Diagnose Pneumonie

Begründung: es sollte die klinische Diagnose Pneumonie bestehen, nach der die behandelnden Ärzte therapieren, ein Röntgenbild in einer Ebene (auf ITS häufig) hat eine Sensitivität von 50 bis 70% (HAP-Leitlinie[9]); wenn die Ärzte unter der Arbeitsdiagnose Pneumonie behandeln, kann die Leitlinienadhärenz der AB-Therapie auch beurteilt werden, ohne dass ein pos. Röntgen-Thorax vorliegt.

Ausschluss für die Leitlinien-Bewertung⁺:

- Angeborene Immundefizienz
- Medikamentöse Immunsuppression (Glukokortikoide*, Immunsuppressiva, Chemotherapie)
- Leuko < 1000/μl
- hämatologische Systemerkrankung[#]
- HIV
- Tuberkulose

* Prednisolonäquivalent ≥ 10 mg für > 4 Wochen

[#] nur bei Beteiligung weiße Zellreihe, also nicht Polyzythämia vera, essentielle Thrombozythämie

⁺Weil explizit in CAP- Leitlinien[8] ausgeschlossen, in HAP-Leitlinie[9] etwas anders formuliert, aber ähnlich. Es erfolgt dennoch die Dokumentation.

Begründung: nicht viel Mehraufwand, dafür aber Verhältnis ein- und ausgeschlossener Pneumonien auf den verschiedenen Stationen..

Weitere Klinik und Labor

Parameter	Rationale
C-reaktives Protein erhöht?	zusätzl. klinische Info
Procalcitonin bestimmt? Erhöht ja/nein?	Frage: Assoziation PCT-Bestimmung – AB-Verbrauch
Kreatinin-Clearance	Notwendig zur Dosisbeurteilung
Vasopressoreneinsatz	Als (epidemiologisches) Maß für septischen Schock
Aspirationsverdacht	wichtig für Beurteilung der AB-Präparate-Auswahl
Erfasster MRSA-Status	wichtig für Beurteilung der AB-Präparate-Auswahl
Pseudomonas-Risiko	Definition aus CAP-Leitlinie, Def. in HAP-Leitlinie und dort zitierten Arbeiten eher unscharf

Definition *community acquired (CAP)* und *hospital acquired pneumonia (HAP)*

Symptombeginn:

- < 48 h nach Krankenhausaufnahme (ohne Voraufenthalt) → CAP
- ≥ 48 h bis 4. Tag → early onset HAP
- > 4. Tag → late onset HAP
- innerhalb 4 Wochen nach stationärer Entlassung → late onset HAP

HCAP (*health care acquired pneumonia*): in Deutschland keine ausreichende Datenbasis

Mikrobiologie

Die durchgeführten Probeentnahmen werden angekreuzt (z.B. Blutkultur (BK), Legionellen-Ag, Sputum). Findet sich in der Akte ein dokumentierter Erreger, wird dieser notiert (möglichst mit Nachweistag).

Bewertungsgrundlage für die kalkulierte antibiotische Therapie

Als Bewertungsgrundlage dienen die deutschen CAP-Leitlinien [8] (Version gültig bis Dezember 2012) und die neu erschienenen HAP-Leitlinien [9]. Auf der Intensivstation behandelte CAP gelten prinzipiell als *severe CAP* (sCAP).

Das Erregerprofil der jeweiligen Stationen wird in Form der SARI-Daten von 2011 mit einbezogen.

Präparateauswahl:

Therapie sCAP ohne Pseudomonas-Risiko:

Cefotaxim, Ceftriaxon, Tazobac, Ertapenem plus Makrolid

Alternativ (kein Schock, keine invasive Beatmung)

Moxifloxacin, Levofloxacin

Therapie sCAP mit Pseudomonas-Risiko:

Tazobac, Cefepim, (Ceftazidim), Imipenem, Meropenem

PLUS

Levofloxacin, Ciprofloxacin ODER Aminoglykosid plus Makrolid

Aspirationspneumonie (Empfehlungsgrad D, CAP-Leitlinien)

Betalaktam-AB mit Betalaktamaseinhibitor

Oder

Cefotaxim, Ceftriaxon plus Clindamycin

Oder

Ertapenem

Oder

Moxifloxacin

Antimikrobielle Therapieoptionen HAP

Patienten ohne erhöhtes MRE-Risiko

(schmale Datenbasis!!!)

Cephalosporine 3a/b

- Aminopenicilline/BLI
- Ertapenem
- Moxifloxacin/Levofloxacin

Substanzauswahl vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils

Antimikrobielle Therapieoptionen HAP

Patienten mit erhöhtem MRE-Risiko

Tazobac oder Cefepim, Ceftazidim ODER Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Doripenem
PLUS

Gentamicin, Tobramycin, Amikacin ODER Ciprofloxacin, Levofloxacin

Deeskalation nach 48 bis 72 Stunden bei klinischer Besserung auf das Betalaktam- oder Chinolon!

Bei MRSA-Verdacht PLUS Glycopeptid oder Linezolid

Bei nachgewiesenem *Pseudomonas* keine Notwendigkeit einer generellen Kombinationstherapie!

Therapiedauer

sCAP:

Therapiedauer von 8-10 Tagen bzw. 5 Tage nach Entfieberung bei Patienten mit unkompliziertem Verlauf. Bei nachgewiesenem *P. aeruginosa* 8-15 Tage.

HAP:

i.d.R. 8 Tage

Ausnahmen: nachgewiesene Non-Fermenter (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*) → 15 Tage

Legionellosen (keine konkrete Dauer angegeben), bakteriämische *S.aureus*-Pneumonie (4 Wochen)

Deeskalation der kalkulierten Therapie:

Nach 48-72h Therapieevaluation

Dosierung

Die Dosis wird unter Einbeziehung der Kreatinin-Clearance als angemessen beurteilt, wenn sie den Empfehlungen des ABx-Programms[11] (webbasiertes Programm zur kalkulierten antibiotischen Therapie für die Intensivmedizin) entspricht.

7. ABLAUFPLAN

Bis 31. Jul 2013	<ul style="list-style-type: none">• Rekrutierung der Teilnehmer
Ab 15. Jun 2013	<ul style="list-style-type: none">• Individuelle Terminvereinbarungen für die Erfassung• Heraussuchen der Patientenakten (Vgl. 5. Aktenauswahl)• Ggf. Hospitationsvertrag mit Studienärztin, falls Leseberechtigung für elektronische Akten erforderlich
15. Jul 2013 bis 31. Dez 2013 (ggf. Verlängerung bis 31. März 2014)	<ul style="list-style-type: none">• Erfassungsphase• Studienärztin kommt nach individueller Terminvereinbarung auf die Stationen
Ab Jan 2014	<ul style="list-style-type: none">• Datenauswertung und Feedback für die einzelnen Stationen

8. DATENAUSWERTUNG

Geplant sind Korrelations- und Regressionsanalysen. Die unvariablen Analysen sind mit einer Teilnehmerzahl von ≥ 10 durchführbar. Die Anzahl der schätzbaren unabhängigen Risikofaktoren in der multivariablen Analyse ist abhängig von der Anzahl der teilnehmenden ITS.

9. LITERATUR

1. Tacconelli, E., *Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings*. Curr Opin Infect Dis, 2009. **22**(4): p. 352-8.
2. Ginn, A.N., et al., *The ecology of antibiotic use in the ICU: homogeneous prescribing of cefepime but not tazocin selects for antibiotic resistant infection*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e38719.
3. van de Sande-Bruinsma, N., et al., *Antimicrobial drug use and resistance in Europe*. Emerg Infect Dis, 2008. **14**(11): p. 1722-30.
4. Hurford, A., et al., *Linking antimicrobial prescribing to antimicrobial resistance in the ICU: Before and after an antimicrobial stewardship program*. Epidemics, 2012. **4**(4): p. 203-10.
5. Davey, P., et al., *Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **4**: p. CD003543.
6. Meyer, E., et al., *[Diversity in antibiotic use in intensive care units in Germany]*. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133**(6): p. 235-40.
7. Meyer, E., et al., *Antibiotic consumption and resistance: Data from Europe and Germany*. Int J Med Microbiol, 2013.
8. Hoffken, G., et al., *[Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany]*. Pneumologie, 2009. **63**(10): p. e1-68.

9. Dalhoff, K., et al. *S3-Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie*. [S3-Guideline] 2012; 01.10.2012; [Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Epidemiologie_Diagnostik_Therapie_2012-10.pdf].
10. *Europäische Prävalenzerhebung zum Vorkommen von nosokomialen Infektionen und zur Anwendung von Antibiotika. Protokoll für teilnehmende Krankenhäuser. Deutsche Version 1.2 (basierend auf ECDC-Version 4.2)*. 2011 11.06.2013; Available from: http://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/2011-09-02_EUPPS2011DE_Protokoll_v1.2.pdf.
11. ABx. *Das webbasierte Programm zur kalkulierten antibiotischen Therapie für die Intensivmedizin*. Available from: <http://www.dgai-abx.de/de/ip/3489/1>.



CharitéCentrum für diagnostische und präventive Labormedizin

SARI-IQ

Studienprotokoll

Antibiotika-Anwendung und bakterielle Resistenzen auf Intensivstationen
– Indikatoren für Qualitätssicherung

Stand
28.10.2013

8. DATENAUSWERTUNG

Anzahl der Akten pro Station: mindestens 20

Beurteilung Leitlinienadhärenz Pneumonie:

Präparateauswahl CAP: ursprünglich war definiert, dass die CAP wegen des ITS-Aufenthalts automatisch als sCAP gewertet wird. **ÄNDERUNG:** wenn Aufnahme nicht infektiologisch mitbedingt, wird auch eine für hospitalisierte Patienten empfohlene Therapie als korrekt gewertet:

D.h. auch Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam sind adäquat.
Ein Makrolid ist fakultativ.

Dauer:

Mindestens 5 Tage Gesamtdauer

Zu lang (einzelne Präparate)

HAP > 9 Tage, CAP > 11 Tage (jew. 1 Tag mehr als in Leitlinien, da auch angebrochene Tage gezählt werden)

Sonderfälle: Pseudomonas: 16 Tage max., Legionellen: keine Begrenzung, S.-aureus-

Bakteriämie: 14-28 Tage

Zu lang (Gesamtdauer)

Jeweils +3 Tage (entspricht einmaligem Therapieversagen)

Geplante alternative Abfrage:

Zu lang = alles >9 Tage

MRE-Risiko ja/nein: wenn VAP plus late onset, dann = MRE-Risiko, sonst Ermessen der Station

Dosis:

Die angepasste Dosis bei Niereninsuffizienz muss entweder der Empfehlung aus dem ABx-Programm entsprechen oder den Empfehlungen aus Brodt/Stille, Antibiotikatherapie, 12. Auflage. Zur Bewertung wird die Kreatinin-Clearance am Tag des Therapiebeginns herangezogen und die Dosierung am Folgetag (da am 1. Tag häufig in der Mitte des Tages begonnen wird).

Score:

Mibi:	2 = Diagnostik vollständig (CAP: Sputum/TS/BAL, BK, Legionellen-Ag; HAP: Sputum/TS/BAL, BK) 1 = Diagnostik teilweise 0 = keine Diagnostik
Auswahl	2 = Leitlinien entsprechend 1 = Grenzfälle (z.B. Meronem mono, Tazobac mono bei HAP) 0 = nicht sinnvoll
Dosis	1 = vollständig korrekt 0 = teilweise inkorrekt
Dauer	1 = angemessen oder mit Therapie verlegt, verstorben, aus anderen Gründen nicht beurteilbar, 0.5 zu kurz 0 = zu lang
Deeskalation	1 = ja, korrekt 0.5 = ja, verzögert 0 = nein oder inkorrekt
Doku	1 = an definierter Stelle 0.5 = unsystematisch 0 = nein

Umgang mit Aspirationspneumonie: nur bei CAP relevant. In HAP-Leitlinien hierfür keine spezielle Empfehlung.

Bei HAP zusätzlich Beurteilung nach alten Leitlinien:

Gruppe 1 (bis 2 Punkte)

- Cephalosporin Gr. 2/3a (Cefuroxim, Cefotiam / Cefotaxim, Ceftriaxon)
- Aminopenicillin/BLI
- Fluorochinolon Gr.3/4 (Levofloxacin / Moxifloxacin)

Gruppe 2 (3 bis 5 Punkte)

- Acylaminopenicilline/BLI (Piperacillin / Sulbactam, Tazobactam)
- Cephalosporin Gr. 3b (Ceftazidim, Cefepim, Cefpirom)
- Fluorochinolon Gr. 2/3 (Ciprofloxacin, Ofloxacin / Levofloxacin)
- Carbapenem (Imipenem, Meropenem)

Gruppe 3 (6 Punkte und mehr)

- Cephalosporin 3b oder (Ceftazidim, Cefepim, Cefpirom)
- Acylaminopenicilline/BLI oder (Piperacillin / Sulbactam, Tazobactam)
- Carbapeneme (Imipenem, Meropenem)

PLUS

- Fluorochinolon Gr. 2/3 (Ciprofloxacin, Ofloxacin / Levofloxacin) oder
- Aminoglykosid (Amikacin, Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin)

Risikofaktoren siehe HAP-Leitlinie 2003, Tab. 5