

Antibiotic Stewardship

-

Auswirkungen eines Computerized Decision Support Systems auf die Leitlinienadhärenz in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Simone Kiel (geb. Vey)

aus Hünfeld

Marburg/Lahn, 2022

Erstgutachter: **Prof. Dr. Roland Radziwill**

Zweitgutachter: **Prof. Dr. Carsten Culmsee**

Eingereicht am: 06.09.2022

Tag der mündlichen Prüfung am: 19.10.2022

Hochschulkennziffer: 1180

„Wissenschaft ist nur der Austausch unserer Unwissenheit gegen
Unwissenheit neuer Art“

George Gordon Byron

Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Antibiotic Stewardship - Auswirkungen eines Computerized Decision Support Systems auf die Leitlinienadhärenz in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate sind als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Fulda, den 06.09.2022

.....

Simone Kiel

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Antibiotic Stewardship.....	4
1.1.1 Antibiotic Stewardship-Maßnahmen	7
1.2 Leitlinien zur Antibiotikatherapie.....	13
1.2.1 Implementierung von Leitlinien.....	15
1.3 Ambulant erworbene Pneumonie	16
1.3.1 Definition	16
1.3.2 Einteilung der ambulant erworbenen Pneumonie nach Schweregrad.....	17
1.3.3 Therapiesetting	18
1.3.4 Antimikrobielle Therapie.....	19
1.3.5 Die ambulant erworbene Pneumonie als Target für Antibiotic Stewardship	20
1.4 Elektronische Verordnungssysteme.....	21
1.5 Computerized Decision Support System.....	22
1.6 Rolle des Apothekers im Antibiotic Stewardship.....	26
2 Zielsetzung der Studie.....	27
3 Methodik.....	28
3.1 Setting	28
3.2 Studiendesign	28
3.2.1 Vorbereitung	28
3.2.2 Kontrollphase P ₀	30
3.2.3 Intervention	31
3.2.4 Interventionsphase P ₁	38
3.2.5 Umfrage	39

3.3 Zielgrößen.....	41
3.3.1 Primärer Endpunkt	41
3.3.2 Sekundäre Endpunkte.....	41
3.4 Definitionen.....	41
3.4.1 Leitliniengerechte Therapie	41
3.4.2 Therapie- und Liegedauer	44
3.4.3 Deeskalation und Fokussierung	45
3.4.4 Oralisierung.....	46
3.4.5 Klinische Stabilitätskriterien.....	46
3.5 Studienpopulation	47
3.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien	47
3.5.2 Drop-out.....	48
3.6 Datenerhebung	49
3.7 Statistik	50
3.7.1 Fallzahlplanung.....	51
3.7.2 Statistische Analyse	52
3.8 Ethik.....	52
3.9 Datenschutz.....	53
4 Ergebnisse	54
4.1 Charakteristika der Studienpopulation.....	54
4.2 Primärer Endpunkt: Leitlinienadhärenz	57
4.2.1 Bewertungsstufe 1: Eingruppierung gemäß Pneumonietriade	57
4.2.2 Bewertungsstufe 2: Auswahl der initial kalkulierten Antibiotikatherapie	58
4.2.3 Nicht bewertbare Leitlinienadhärenzen	67
4.2.4 Zusammenfassung: Leitliniengerechte initial kalkulierte Therapie	67

4.3 Sekundäre Endpunkte.....	69
4.3.1 Therapie- und Liegedauer	69
4.3.2 Deeskalation	73
4.3.3 Fokussierung	74
4.3.4 Oralisierungsrate.....	75
4.3.5 Stabilitätskriterien.....	75
4.3.6 Therapie auf einer fachfremden Station.....	76
4.3.7 Umfrage	78
4.4 Einfluss der Corona-Pandemie	80
5 Diskussion.....	83
5.1 Charakteristika der Studienpopulation.....	83
5.2 Leitlinienadhärenz.....	84
5.2.1 Eingruppierung gemäß Pneumonietriade	84
5.2.2 Auswahl der initial kalkulierten Antibiotikatherapie	85
5.2.3 Nicht bewertbare Leitlinienadhärenzen	91
5.2.4 Zusammenfassung der Bewertung der Leitlinienadhärenz	91
5.3 Therapie- und Liegedauer.....	93
5.4 Fokussierung	96
5.5 Deeskalation	96
5.6 Applikationsroute und Oralisierungsrate.....	97
5.7 Stabilitätskriterien.....	98
5.8 Therapie auf einer fachfremden Station	99
5.9 Umfrage.....	99
5.10 Einfluss der Corona-Pandemie	100
6 Limitationen.....	102
7 Schlussfolgerung und Ausblick.....	105
8 Abstract.....	109
9 Zusammenfassung.....	111

10 Abkürzungsverzeichnis.....	113
11 Literaturverzeichnis	115
12 Abbildungsverzeichnis.....	130
13 Tabellenverzeichnis.....	132
14 Anhang.....	134
Anhang 1: Abweichungen vom Studienprotokoll	134
Anhang 2: Klinikinterne Antibiotikaempfehlungen zur Pneumon	135
Anhang 3: CRF	140
Anhang 4: Online-Kalkulator zur Berechnung der Fallzahl	144
Anhang 5: Webrechner zur Berechnung des Konfidenzintervalls für die Differenz zweier Anteile.....	145
15 Veröffentlichungen.....	146
16 Curriculum Vitae	147
17 Danksagungen	149

Vorbemerkung

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung der anderen Geschlechter (weiblich, divers), sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

1 Einleitung

Als Antibiotika werden im ursprünglichen Sinn Substanzen bezeichnet, die von Mikroorganismen gebildet werden, um sich selbst vor anderen Mikroorganismen zu schützen [40,99,109]. Die Entdeckung des antibiotisch wirksamen Penicillins Ende der 1920er Jahre durch Alexander Fleming war ein Meilenstein in der Medizin [50]. Bis zur industriellen Produktion vergingen noch einige Jahre, doch dann konnten bedeutende durch Bakterien verursachte Infektionen wie zum Beispiel Pneumonie, Meningitis oder Endokarditis effektiv behandelt werden. Seitdem wurden über 150 Antibiotika entwickelt [78]. Sie sind noch immer ein essenzieller Bestandteil in der modernen Medizin.

Die ersten Resistenzen wurden 1940 durch Abraham und Chain entdeckt. Die Wissenschaftler beschrieben, dass ein *Escherichia coli*-Stamm in der Lage war Penicillin zu inaktivieren [78]. Weitere Wissenschaftler stellten den Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Abwehrmechanismen und der Exposition gegenüber Antibiotika her [4]. Bereits 1945 hatte Fleming während seiner Nobelpreisrede die Bildung von Resistenzen durch vermehrten und missbräuchlichen Einsatz von Penicillin vorausgesagt [51].

Jeder Einsatz von antibiotisch wirksamen Substanzen - auch wenn er indiziert und angemessen erfolgt - übt einen Selektionsdruck aus [40,89]. Vermehrter und unsachgemäßer Einsatz von Antibiotika hat jedoch zu einer zunehmenden problematischen Selektion resistenter Bakterien geführt [9,40]. Obwohl die genauen Mechanismen zu Ursache-Wirkungsprinzipien von Antiinfektivagebrauch und Resistenzentwicklung nicht bekannt sind [80], kann die Zahl an inadäquater antibiotischer Therapie als Surrogatparameter für den vermeidbaren Effekt auf die Resistenzentwicklung gesehen werden [64]. Somit kommt den antimikrobiell wirkenden Substanzen eine besondere Bedeutung unter den Arzneimitteln zu, da sie nicht nur den akut behandelten Patienten betreffen, sondern auch Einfluss auf zukünftige Therapieoptionen haben.

Zu wenige neue Antibiotika wurden und werden entwickelt, um mit der Geschwindigkeit der Zunahme des Antibiotikaverbrauchs und damit der Resistenzbildung mitzuhalten [89]. 2017 machte die WHO nochmals deutlich, dass aktuell zu wenig Forschung und finanzielle Ressourcen in die Entwicklung neuer Antibiotika – insbesondere neuer Antibiotikaklassen - gesteckt werden:

“...the current clinical pipeline is still insufficient to mitigate the threat of antimicrobial resistance” [116].

Immer häufiger auftretende Produktions- und Lieferengpässe verschärfen die Versorgungssituation [34]. Daher gilt es, neben der Infektionsprävention und dem Vermeiden unnötiger Therapien mit dem vorhandenen Repertoire an Antibiotika möglichst effektiv umzugehen [40].

O'Neill gibt an, dass jedes Jahr mindestens 50.000 Menschen allein in Europa und den USA an Infektionen mit multiresistenten Bakterien versterben [89]. Infektionen, die durch multiresistente Bakterien verursacht werden, sind mit einer erhöhten Mortalität und verlängertem Krankenhausaufenthalt, im Vergleich zu Infektionen die auf klassische Antibiotika sensibel sind, verbunden [75].

Die zunehmende Resistenzentwicklung betrifft nicht nur den gesundheitlichen Aspekt, auch die wirtschaftlichen Folgen sind bedeutend [75,84,89]. Vermehrte und längere Krankenhausaufenthalte, Komplikationen und schwere Verläufe belasten das Gesundheitssystem finanziell [64,75]. Dies stellt eine große Herausforderung für das Gesundheitswesen dar. Weltweit müssen nationale und lokale Regierungsvertreter in die Verantwortung genommen werden, um globale Strategien zur Eindämmung der Resistenzentwicklung zu entwickeln und umzusetzen [40,52,115].

Ein wichtiger Schritt ist bereits getan, um das Bewusstsein für die antimikrobielle Resistenzentwicklung zu schärfen. Regierungen unterschiedlicher Länder und internationale Institutionen haben das Problem der Antibiotikaresistenzen zur weltweiten Aufgabe erklärt. Die Bedeutung als globales Problem wird unter anderem durch die in 2014 erschienene Publikation „Antimicrobial Resistance – Global Report on Surveillance“ der WHO sowie den europäischen Aktionsplan von 2017 deutlich [42,114].

Der globale Aktionsplan der WHO nennt für die Länder fünf Kernstrategien, die essenziell in nationale Aktionspläne umzusetzen sind. Punkt vier beinhaltet die Optimierung des Gebrauchs antimikrobieller Arzneimittel in Human- und Veterinärmedizin. [115]

Dies findet sich auch im europäischen Aktionsplan dem „European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)“ wieder. Das Ziel, die EU zur best Practice-Region zu machen ist die letzte der drei Hauptsäulen. Der Bereich Forschung, Entwicklung und Innovation wird als erste Säule genannt, das Formen einer globalen Agenda bildet die zweite Säule. [42]

Das Europäische Zentrum für Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) regt seit 2017 mit Ihrer Leitlinie „EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health“ zum Umdenken an [40].

Weitere europäische und nationale in Europa veröffentlichte Leitlinien [34,40,41,85,103] setzen bereits einen Teil der Ziele, die von der WHO im globalen Aktionsplan und der EU im „One Health Action Plan against AMR“ genannt werden, um [42,115]. Hierzu zählt die Forderung nach der Erstellung nationaler Antibiotika-Resistenzstrategien [21]. Zudem finden sich konkrete Maßnahmen für das Erreichen einer adäquaten Antibiotikatherapie wie zum Beispiel Deeskalations- oder Fokussierungsmaßnahmen in den nationalen Antibiotic Stewardship (ABS)-Leitlinien wieder [34,85,103].

Der stationäre Bereich ist der Hauptadressat, wenn es um die Eindämmung der Resistenzentwicklung im humanmedizinischen Bereich geht. Grund ist die hohe Antiinfektiva-Behandlungsdichte, die sich durch das vorhandene Patientenkollektiv erklärt. Immunsuppressive Behandlungen oder chirurgische Eingriffe mit Implantaten führen zu einer gesteigerten Infektionsanfälligkeit. Zusätzlich wird die antiinfektive Behandlungsdichte durch die gesunkene durchschnittliche Verweildauer gesteigert. [34]

Der ambulante Sektor ist für ca. 85% des humanmedizinischen Antibiotikaverbrauchs in Deutschland verantwortlich [20]. Er ist somit ein wichtiges Ziel für die Förderung des rationalen Antibiotikaeinsatzes. Die geringere Verordnungsdichte im Vergleich zum stationären Sektor stellt jedoch eine besondere Herausforderung für ABS-Programme dar. Neben Projekten, die Maßnahmen für einen sachgemäßen Antibiotikaeinsatz fördern, steht zunächst die Etablierung eines einheitlichen Surveillance-Systems im Vordergrund [96].

Der Begriff des One Health-Konzeptes findet zunehmend Beachtung. Dabei wird auf die enge Verknüpfung zwischen Mensch, Tier und Umwelt verwiesen, die sich in der Verbreitung von Resistenzen widerspiegelt [42].

Der One Health-Ansatz umfasst neben der Humanmedizin auch den Bereich der Veterinärmedizin. Die Übertragung von Mikroorganismen zwischen Mensch und Tier bedeutet gleichzeitig die Übertragung unterschiedlichster Resistenzen gegen antimikrobielle Substanzen. Ein reduzierter und umsichtiger Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung ist folglich im Hinblick auf die Resistenzentwicklung für Mensch und Tier bedeutsam. [21,105]

1.1 Antibiotic Stewardship

Der Mensch beeinflusst durch sein Verhalten die Selektion resistenter Bakterien. Dieser Aspekt kann gleichzeitig auch als positive Botschaft verstanden werden, da wir somit in beide Richtungen Einfluss auf die zukünftige Resistenzentwicklung haben und den Prozess der Resistenzbildung ebenso entschleunigen können.

Definition

Es finden sich in der Literatur verschiedene Definitionen von Antibiotic beziehungsweise Antimicrobial Stewardship.

Streng genommen muss man zwischen den Begriffen des „Antibiotic Stewardship“ und des „Antimicrobial Stewardship“ unterscheiden. Antimicrobial Stewardship inkludiert alle antimikrobiellen wirkenden Substanzen (Antibiotika, Antimykotika, Virustatika) und die entsprechenden Programme. In der Literatur werden die beiden Begriffe häufig synonym verwendet [40]. In der vorliegenden Arbeit ist die Gruppe der Antibiotika Gegenstand der Betrachtung, die Differenzierung der Begriffe wird außer Acht gelassen.

2007 wurde ABS durch die Infectious Diseases Society of America (IDSA) definiert als Interventionspool, der ungerechtfertigte Abweichungen des Antibiotikagebrauchs von evidenzbasierten best Practice-Handlungen minimiert und dabei die Intention hat die Arzneimitteltherapiesicherheit und Qualität der Behandlung zu verbessern [64].

Gemäß der weiterentwickelten gemeinsamen Definition der IDSA, der Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) sowie der Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) von 2012 werden unter ABS koordinierte Maßnahmen verstanden, um den angemessenen Gebrauch von Antibiotika zu erzielen und zu messen. Die Auswahl der optimalen Substanz inklusive Dosierung, Therapiedauer und Applikationsart soll dazu berücksichtigt werden. [101]

Laut ECDC ist ABS ein über das gesamte Gesundheitssystem gehender Ansatz, um den gerechtfertigten Einsatz von antimikrobiellen Mitteln zu fördern und zu überwachen, mit dem Ziel die Wirksamkeit der Antiinfektiva für die Zukunft zu erhalten. ABS-Programme werden als koordinierte Programme beschrieben, um Interventionen zu implementieren, die ein adäquates Verschreibungsverhalten sicherstellen. [40]

Der verantwortungsvolle Umgang mit Antiinfektiva als erklärtes Ziel ist die gemeinsame Kernaussage der unterschiedlichen Definitionen und findet sich in jeder einzelnen wieder [85].

Die Begrifflichkeit „ABS-Programme“ impliziert, dass es sich um eine Vielzahl an Maßnahmen handelt, die in den unterschiedlichsten medizinischen Bereichen Anwendung finden. In der deutschen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im

Krankenhaus“ wird dies als Maßnahmenbündel beschrieben [34]. Dies verdeutlicht die Kombination verschiedener Maßnahmen.

Entwicklung

Grundlagen des ABS wie die Antibiotikaverbrauchssurveillance sind bereits seit 2011 im Infektionsschutzgesetz (IfSG) verankert (§23 Absatz 4 IfSG).

Die IDSA/SHEA veröffentlichen bereits 2007 Leitlinien um ABS weiter in den Fokus zu rücken [64].

In Europa beziehungsweise Deutschland wurde 2013 durch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie nach dem Vorbild der IDSA Leitlinien die deutschsprachige S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ veröffentlicht, welche seit 2018 in neuer überarbeiteter Fassung vorliegt [33,34].

In dieser Leitlinie werden wesentliche Eckpunkte des ABS definiert. Neben strukturellen und organisatorischen Voraussetzungen finden sich auch spezifische Maßnahmen wie zum Beispiel die Bereitstellung von lokalen Therapieleitlinien [34].

In den Niederlanden wurde 2016 die Leitlinie „Guidelines for Antimicrobial Stewardship“ publiziert. Inhaltlich orientiert sich die Leitlinie am deutschen Vorbild. Es werden ABS-Maßnahmen mit Bezug auf die Behandlung des Patienten und strategische Elemente, um diese Punkte zu erreichen, genannt. [103]

Der rationale Einsatz von Antibiotika ist ein bedeutender Faktor um die Resistenzentwicklung zu minimieren [37]. Fortschritte in weiteren Bereichen wie der Genetik, der Diagnostik sowie der technologische Fortschritt kann die Art der Erkennung, Diagnose und weltweiten Kommunikation positiv beeinflussen, sodass anders und schneller auf Resistenzen reagiert werden kann [89].

Ziele

Studien zeigen, dass bis zu 50% des Antibiotikaeinsatzes fehlerhaft oder überflüssig sind [1,23,66,84,91].

ABS fördert die korrekte Nutzung von Antibiotika mit dem Ziel ein optimales Outcome für den Patienten zu erreichen, dabei unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden, die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen und die Resistenzbildung zu minimieren [80,84,85]. Der ökonomische Aspekt der Kostenreduktion - ein wichtiger Faktor für das öffentliche Gesundheitswesen - ist ein zusätzlicher Zielpunkt des ABS [34].

Infektionen dürfen nicht einfach nur behandelt werden, sie müssen nach dem Prinzip der rationalen Antibiotikatherapie kontrolliert therapiert werden [89]. Hierzu zählen neben der Indikation für einen Einsatz von Antibiotika ebenso die korrekte Auswahl, Applikationsart, Dosis und Dosierungsintervall sowie die Dauer der Therapie. Auch fehlende Deeskalation und ein übermäßiger Einsatz von Breitspektrumantibiosen sind Targets des ABS [84].

Es wird somit nicht nur ein Beitrag für die Erhaltung der Therapieoptionen in der Zukunft durch die Senkung des Selektionsdrucks erzielt, sondern auch der aktuelle Patient profitiert von einer optimalen Therapie. Diese Balance zwischen der Behandlung des individuellen Patienten und dem Blick auf die gesamte Bevölkerung ist Aufgabe des ABS. [1,64,85]

ABS-Programme mit den darin enthaltenen Maßnahmen sollen die Verordnungspraxis im stationären und ambulanten Bereich verbessern. Die WHO konkretisiert die Ziele wie folgend:

- Optimierung des Antibiotikagebrauchs,
- Änderungen im Verschreibungsverhalten und Regelungen zur Abgabe von Antibiotika,
- Verbesserung der Versorgungsqualität und des Outcomes des Patienten,
- Einsparungen unnötiger Kosten für das Gesundheitssystem,
- Reduktion der Entstehung, Selektion und Verbreitung von Resistenzen,
- Verlängerung der Wirksamkeit vorhandener Antibiotika,
- Begrenzung unerwünschter ökonomischer Einflüsse von Resistenzen,
- Optimaler Einsatz von medizinischem Fachpersonal zur Überwachung des rationalen Antibiotikaeinsatzes [117].

ABS im stationären Setting bietet die unterschiedlichsten evidenzbasierten Maßnahmen (siehe Kapitel 1.1.1), um nicht nur die Verordnungszahlen zu reduzieren, sondern auch die Inzidenz von nosokomialen Infektionen zu senken [30,64].

ABS ist ein multidisziplinäres und interprofessionelles Arbeitsfeld. Infektiologie, Pharmazie, Mikrobiologie und Hygiene müssen Hand in Hand arbeiten, um die gesetzten Ziele zu erreichen. Der Kern eines jeden ABS-Programmes bildet daher ein interdisziplinäres und interprofessionelles ABS-Team. Dieses Team ist für die Auswahl und Umsetzung des ABS-Programmes verantwortlich.

Evidenz

In einem systematischen Review von Nathwani et al. wurde gezeigt, dass ABS-Programme das Patienten-Outcome verbessern und Kosten reduzieren können [84]. Besonders die Rate an adäquater empirischer Therapie kann durch ABS gesteigert werden [82].

Auch Davey et al. kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass ABS-Interventionen einen positiven Einfluss auf das Verordnungsverhalten in Bezug auf die Leitlinienadhärenz und Reduktion der Therapie- und Liegedauer sowie die Resistenzentwicklung haben. Ein Anstieg der Mortalität ist dabei nicht zu verzeichnen. Ebenso kann die Rate der nosokomial erworbenen Infektionen durch ABS-Programme reduziert werden. [30]

Die Studienlage zeigt demnach, dass ABS-Programme sowohl die gesundheitsassoziierten Ziele von Patienten und Ärzten als auch die ökonomisch geprägten Ziele der Klinikbetreiber sowie weiterer Akteure im Gesundheitssystem (zum Beispiel Krankenkassen) erfüllen [84].

Umsetzung

ABS lässt sich nur verwirklichen, wenn zusätzliche Ressourcen wie Personal und Ausstattung (zum Beispiel für mikrobiologische Diagnostik) zur Verfügung gestellt werden. Doch genau an diesem Punkt zeigen sich Probleme, da zunächst vor allem finanzielle Barrieren für die benötigten Ressourcen im Vordergrund stehen. Denn auch, wenn die meisten Infektiologen darin übereinstimmen, dass ein ABS-Team in den Verordnungsprozess restriktiv einzusetzender Antibiosen involviert werden sollte, scheitert es häufig am zeitlichen Aufwand im Zusammenhang mit fehlenden personellen Ressourcen. Dies steht der Umsetzung und folglich der Verwirklichung der gesetzten Ziele sowie dem nachgewiesenen finalen Endpunkt der Kostenreduktion im Wege. [84]

1.1.1 Antibiotic Stewardship-Maßnahmen

Aufgrund des Studiendesigns bezieht sich das folgende Kapitel ausschließlich auf Maßnahmen, die das stationäre Setting betreffen.

ABS bietet eine Vielzahl von Interventionsmöglichkeiten in den unterschiedlichsten Bereichen des klinischen Alltags. Nicht nur die rationale Antibiotikaauswahl ist entscheidend, sondern auch Maßnahmen in weiteren Sparten wie Diagnose, Screening, Mikrobiologie oder Entlassmanagement sind essenzielle Bestandteile eines ABS-Programmes. [64]

ABS-Maßnahmen reichen von speziellen Freigaberegungen oder Anwendungsbeschränkungen über Schulungen bis hin zu proaktiven Antiinfektiva-Verordnungsanalysen vor Ort [34].

Die Maßnahmen zielen auf antibiotikabezogene Endpunkte wie Reduzierung von Verbrauch und Resistenzentwicklung, patientenindividuelle Endpunkte wie Senkung von Liegedauer, Mortalität oder Wiederaufnahmeraten sowie ökonomische Endpunkte ab [84].

Einteilung von ABS-Maßnahmen

Prinzipiell wird zwischen restriktiven und prospektiven beziehungsweise persuasiven Maßnahmen unterschieden [80,117]. Unter restriktiven Maßnahmen werden solche verstanden, die das Spektrum der Auswahlmöglichkeiten an Antibiotika verringern [30]. Die prospektiven Maßnahmen stellen Hilfsmittel zur Entscheidungsfindung dar und können zudem in passive und aktive Aktivitäten unterteilt werden. In der Literatur sind sie häufig auch unter dem Begriff „enablement“ (englisch enable = befähigen) zu finden [30]. Die aktuelle Fassung der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung Im Krankenhaus“ definiert diese Strategien als „behaviour change techniques“ [34].

Zu den restriktiven Maßnahmen zählen hausinterne Antiinfektiva mit Einteilung der Substanzen in Standard- und Reserveantibiotika [34]. Die Leistung der für das Haus zur Verfügung stehenden Antiinfektiva ist eine der Kernmaßnahmen. Sonderanforderungen oder spezielle Freigaberegulungen wirken ebenso restriktiv. Sie können patientenbezogen, auf Papier oder als computerbasiertes Anforderungsformular (englisch computerized antimicrobial approval system) umgesetzt werden [34].

Vorautorisierung durch geschulte Kliniker vor der Abgabe der Antibiotika ist eine weitere restriktive Maßnahme. Dieser Prozess der Freigabe kann als notwendig für eine Auswahl definierter Antibiotika bestimmt werden. [65]

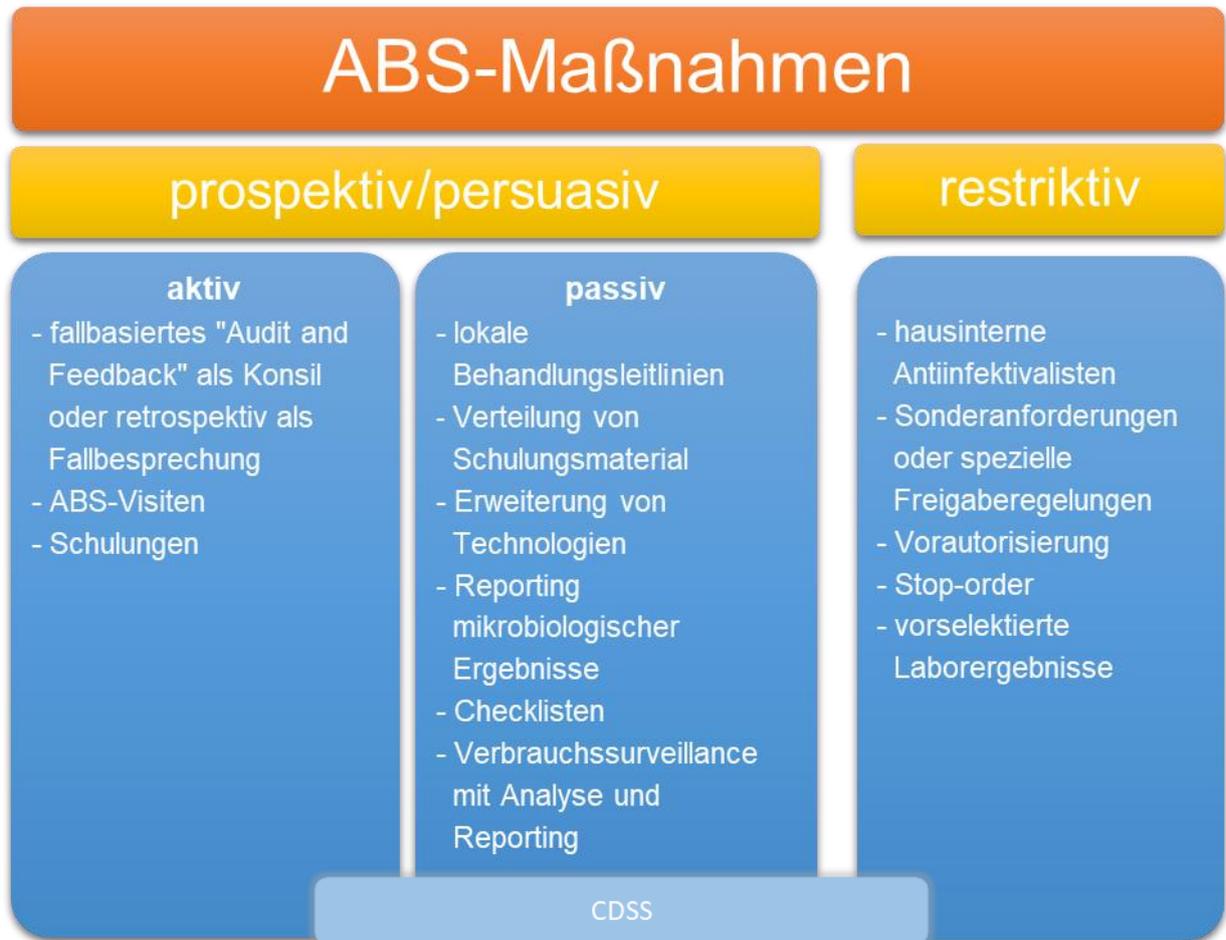
Die Auswahl der Antibiotika mit Vorautorisierung erfolgt aufgrund des Wirkspektrums, der Kosten oder des Nebenwirkungsprofils. Stop-Order in Bezug auf die Gesamttherapiedauer, die Dauer einer Kombinationstherapie oder der Therapiedauer bis zur Reevaluation begrenzen vorerst die Dauer der Antibiotikagabe [117]. Nach einem definierten Zeitraum ist zur weiteren Gabe eine erneute Anordnung notwendig. Diese kann an zusätzliche Bedingungen zur Freigabe geknüpft sein. Vorselektiertes Reporting von Laborergebnissen begrenzt die Auswahl der Therapie [30]. Als Beispiel ist die alleinige Angabe der Resistenztestung von Schmalspektrumantibiotika bei entsprechender Empfindlichkeit zu nennen.

Als prospektive/persuasive Maßnahme gilt unter anderem die persönliche Beratung - in der Literatur als „Audit and Feedback“ beschrieben - durch ein ABS-Team direkt oder einige Tage nach der Verschreibung. Die Verordnungsanalyse mit persönlicher Rücksprache kann auf Anforderung als Konsil oder retrospektiv persuasiv in Form von ausgewählten Fallbeispielen erfolgen [34,117]. ABS-Visiten, gemäß der deutschen ABS-Leitlinie definiert als „Evaluation verordneter Antibiotika hinsichtlich Indikation, Diagnose, Substanzwahl, Dosis,

Dosierungsintervall, Verabreichungsart und Anwendungsdauer“ [34] sind als besondere Form der Verordnungsanalyse anzusehen. Lokale Therapieleitfäden mit einem Konzept zur Verbreitung und Implementierung (siehe Kapitel 1.2) gehören zu den Grundmaßnahmen eines ABS-Programmes [34,65]. Weitere prospektive Maßnahmen sind aktive Schulungen bevorzugt als kontinuierlicher Prozess (auch möglich in Form von E-Learning-Programmen) oder Verteilung von Schulungsmaterial zum rationalen Antibiotikagebrauch [117]. Die passive Ausgabe von Schulungsmaterial sollte jedoch nur zusätzlich zu anderen Maßnahmen durchgeführt werden [65]. Neue Technologien in Bezug auf die Mikrobiologie oder labortechnische Messungen als erweiterte Hilfestellungen zur Entscheidungsfindung bei Diagnose oder Reevaluation sowie die Art des Reportings der mikrobiologischen Ergebnisse / Resistenztestungen (zum Beispiel Reihenfolge der dargestellten Ergebnisse) sind als weitere passive prospektive Maßnahmen anzuführen [65]. Ebenso zu kategorisieren ist die Einführung von Checklisten, um die Verordnungsqualität zu verbessern [107]. Zudem zählt die Verbrauchssurveillance inklusive Analyse und Vorstellung der Daten gemäß IfSG (§23 Absatz 4 IfSG) zu den passiven persuasiven Maßnahmen.

Ein Computerized Decision Support System (CDSS) kann mehrere Maßnahmen in sich vereinen und wird in Kapitel 1.5 detaillierter betrachtet.

Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der genannten ABS-Maßnahmen.



ABS Antibiotic Stewardship, CDSS Computerized Decision Support System

Abbildung 1: Strukturelle Einteilung von Antibiotic Stewardship-Maßnahmen

Ansatzpunkte von ABS-Maßnahmen im Verordnungsprozess

Jeder Schritt im Verordnungsprozess eines antiinfektiven Arzneimittels stellt ein Target für ABS-Maßnahmen dar.

Im Folgenden wird auf der Verschreibungspraxis von Antibiotika als therapeutische Maßnahme eingegangen. Der Prozess der prophylaktischen Verordnung (zum Beispiel Verschreibung als perioperative Antibiotikaphylaxe) weicht davon ab und ist nicht Gegenstand der Betrachtung.

Eine möglichst gesicherte Diagnose ist der erste Schritt zur Entscheidungsfindung. Die Diagnose ermöglicht die Abschätzung der wahrscheinlichsten infektiösen Erreger und bildet somit die Grundlage für eine überlegte empirische Therapie. Ein nachgewiesener Erreger ist bei Diagnosestellung nur selten Teil der Ausgangslage.

Bei der Verschreibung stellt sich die Frage nach der Auswahl des Antibiotikums. Es sollte eine Antibiose gemäß vorhandener Leitlinien mit möglichst engem Wirkspektrum gewählt werden, die die häufigsten Erreger abdeckt. Zudem sollten patientenindividuelle Faktoren wie Alter oder Begleiterkrankungen bedacht werden [41].

Die Distribution ist vor allem Ziel von restriktiven Maßnahmen wie Freigaberegulungen.

Die Anwendung von Antiinfektiva bietet Parameter wie die Wahl der Darreichungsform, Rekonstitution oder Infusionsdauer als Interventionsmöglichkeiten.

48 bis 72 Stunden nach Therapiebeginn soll eine Reevaluation stattfinden. Zu diesem Zeitpunkt liegen häufig wichtige mikrobiologische und klinische Ergebnisse vor, die eine Neubewertung der bisherigen Therapie ermöglichen. Die Umstellung auf eine gezielte Therapie, De-/Eskalation, Beendigung der Therapie oder weitere Maßnahmen wie Oralisierung sind zu diesem Zeitpunkt zu prüfen [34].

Die Therapiedauer ist ein wichtiger Faktor für die Entwicklung von Resistenzen. Eine Therapie sollte so lange wie nötig und so kurz wie möglich gehalten werden [65].

In Abbildung 2 werden die verschiedenen Angriffspunkte von ABS-Maßnahmen im Verordnungsprozess dargestellt.



Abbildung 2: Ansatzpunkte von ABS-Maßnahmen im Verordnungsprozess eines Antibiotikums

Die jeweiligen Schnittstellen zwischen den einzelnen Prozessschritten sind ebenso als eigene Ansatzpunkte zu verstehen, da sich hier durch Informationsverlust und Kommunikationsschwierigkeiten arzneimittelbezogene Probleme ergeben können.

Auswahl passender ABS-Maßnahmen

Die Literatur bezüglich verschiedener Interventionen zeigt zunehmend deren Effektivität. Dabei ist jedoch noch nicht geklärt, welche ABS-Strategie den größten Erfolg verspricht [18,62,64]. Dies erschwert die Entscheidung, welche dieser Maßnahmen im klinischen Alltag sinnvoll und auch anwendbar sind.

Hierbei stellt sich die Frage, welche Maßnahme/n im Hinblick auf zur Verfügung stehende personelle Ressourcen praktikabel und gleichzeitig effektiv sind, da ein theoretischer Ansatzpunkt in der Praxis nicht automatisch zu dem angestrebten positivem Ergebnis führt [109]. Eine Strategie zur praktischen Umsetzung, die auf unterschiedliche Gegebenheiten übertragbar ist und zu nachhaltigen Ergebnissen führt, wäre als Ideal wünschenswert [18].

Restriktive Maßnahmen von substanzspezifischen Maßnahmen über patienten- oder indikationsbezogene Restriktionen hin zur Kombination der verschiedenen Parameter zeigen meist sehr schnell Wirkung [34,117]. Schulungsmaßnahmen zählen zu den am häufigsten eingesetzten Maßnahmen, zeigen aber nur einen geringen und kurzlebigen Effekt [9,13]. Als mögliche Ursache kann häufiger Personalwechsel angesehen werden, der eine Wiederholung in möglichst kurzen Intervallen notwendig macht. Daher sollten sie nur ergänzend zu anderen Maßnahmen angewendet werden [65].

Häufig werden mehrere Interventionen simultan durchgeführt, sodass eine Differenzierung in der Effektivität der einzelnen Maßnahmen kaum möglich ist [64].

Die Problematik zeigt sich auch in der Entwicklung publizierter Leitlinien wie der Leitlinie der IDSA. Während die erste Fassung vermehrt auf die strukturellen Voraussetzungen für ABS-Programme eingegangen ist, befasst sich die aktualisierte Version mit der Vielzahl an zur Verfügung stehenden Interventionsmöglichkeiten und wie man für die jeweiligen lokalen Voraussetzungen die beste Zusammensetzung findet, um das optimale Ordnungsverhalten zu erzielen. Zusätzlich werden Indikatoren, um den Erfolg der Interventionen zu messen als notwendig erachtet. [64]

1.2 Leitlinien zur Antibiotikatherapie

Behandlungsleitlinien im Allgemeinen dienen dazu die Qualität der Entscheidungsfindung im Management der betreffenden Erkrankung zu verbessern [113]. In Bezug auf durch Bakterien verursachte Infektionen geben sie demnach Empfehlungen, die eine rationale Antibiotikatherapie beinhalten. Sie beruhen je nach Evidenzgrad auf Expertenmeinungen oder der aktuellen Studienlage. Meist werden Sie von Fachgesellschaften publiziert, die Pro und Kontra der verschiedenen zur Verfügung stehenden Behandlungen aufgrund der verfügbaren Evidenz abwägen, um diese letztendlich zu einer Empfehlung zusammenzufassen [106].

Diese Empfehlungen sollen das klinische Personal bei der Entscheidungsfindung zur optimalen Behandlung eines Patienten unterstützen [19,61].

Laut ECDC sollen ABS-Programme das Element der Leitlinien für Diagnose und Management von Infektionen enthalten, um Ärzte bei der Durchführung einer rationalen Therapie zu unterstützen [41].

Hausinterne Therapieleitfäden sind mit dem höchsten Empfehlungsgrad A auch durch die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Infektiologie als geeignete ABS-Maßnahme empfohlen. Sie sollen neben den nationalen oder internationalen Leitlinien die hausinterne

Antinfektionalisten sowie die regionale Resistenzlage berücksichtigen und somit individuell auf die jeweilige Klinik zugeschnitten sein. [34]

Bedeutung der Leitlinienadhärenz

Leitlinienadhärenz ist eine der wichtigsten Säulen in ABS-Programmen. Die deutsche ABS-Leitlinie sieht vor: „Die Leitlinienadhärenz der Anwender soll durch ABS-Maßnahmen erhöht werden“ [34].

Mit den Auswirkungen der Einführung von internen Leitlinien, haben sich bereits einige Arbeiten auseinandergesetzt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Leitlinienadhärenz mit einer verkürzten Liegedauer einhergeht, ohne die Mortalität zu erhöhen, den Antibiotikaverbrauch reduziert und unerwünschte Wirkungen durch inadäquate Therapien verringert. Auch eine verringerte Resistenzentwicklung konnte gezeigt werden. [57,64,77]

Gerade die adäquate empirische Initialtherapie ist bedeutend für den weiteren Verlauf der Infektion [81]. Bei der empirischen Therapie konnte durch Leitlinientreue eine relative Risikoreduktion der Mortalität von 35% gezeigt werden [69,98].

Dennoch gibt es große Defizite in der leitliniengerechten Verschreibung von Antibiotika [53]. Gründe sind unter anderem die hohe Informationsflut in offiziellen Leitlinien sowie die fehlende Einbettung in den Ablauf des klinischen Alltags.

Evidenzgrundlage für klinikinterne Behandlungsempfehlungen bieten offizielle nationale und internationale Leitlinien, die an die krankenhausspezifische Resistenzlage und die Hausliste der zur Verfügung stehenden Präparate angepasst werden und durch die Arzneimittelkommission (AMK) beziehungsweise eine spezielle Antibiotikakommission beschlossen werden.

Dabei sollen Leitlinien das eigenständige Denken nicht ersetzen und auch weiter die individuelle Entscheidungsfreiheit der Ärzte ermöglichen. Sie sollen den komplexen Prozess der Entscheidungsfindung lediglich unterstützen [61]. Dies muss auch bei elektronischen Entscheidungshilfen gewährleistet sein.

Es existieren verschiedene Gründe für eine von der Standardtherapie abweichende Antibiotikaauswahl. So kann eine Kontraindikation gegen die leitlinienkonforme Therapie vorliegen aufgrund von Allergien oder anderen patientenindividuellen Faktoren. Wenn es sich um ein komplexes Infektionsgeschehen (zum Beispiel mehr als ein Infektionsherd) handelt, kann ein Abweichen von der Standardtherapie notwendig sein. Liegen bereits Ergebnisse mikrobieller Untersuchungen vor sind diese in der Antibiotikaauswahl zu berücksichtigen.

1.2.1 Implementierung von Leitlinien

Prinzipiell entfaltet eine Leitlinie nur dann ihre Wirksamkeit, wenn sie im klinischen Alltag auch Anwendung findet. Die Implementierung von Leitlinien insbesondere zu den häufigsten Infektionen ist demzufolge ein wichtiges Werkzeug, um den rationalen Antibiotikaeinsatz zu fördern. Daher sind Verfahren zur Implementierung von großer Bedeutung.

Unter „Implementation Research“ im wissenschaftlichen Kontext wird die Untersuchung von Methoden verstanden, die evidenzbasierte Inhalte in die Praxis umsetzen, sodass positive Effekte auch im Alltag ankommen [38]. Es werden die Aufnahme in die tägliche Routine sowie die darauf wirkenden Einflüsse untersucht [108]. Eine erfolgreiche Implementierung einer Leitlinie führt zur Anwendung der Empfehlungen und als Folge zu den positiven Ergebnissen einer leitliniengerechten Therapie.

In der S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Infektiologie werden lokale Antiinfektiva-Leitlinien als sinnvolle Maßnahme genannt. Das alleinige zur Verfügung stellen sei indes nicht ausreichend. Es wird die Empfehlung gegeben die Leitlinienadhärenz durch ABS-Maßnahmen zu erhöhen. Eine Konkretisierung dieser Maßnahmen außerhalb von Fortbildungen erfolgt nicht. [34]

Nicht immer ist es einfach die Leitlinien langfristig in den Alltag auf Station zu integrieren. Die WHO postuliert „However, having a plan is not enough – it has to be implemented“ [117] und bringt damit die Bedeutung von Implementierungsmaßnahmen innerhalb der ABS-Programme zum Ausdruck. Auch Davey et al. kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass die Forschung sich zunehmend auf Implementierungsverfahren und damit verbundene Barrieren fokussieren sollte [30]. Denn auch wenn eine Maßnahme an sich als evidenzbasiert gilt, hängt der Erfolg von der Einbettung in die klinische Praxis ab [117].

Die ideale Methode, um die Annahme von Leitlinien in den Kliniken zu stärken, ist noch nicht definiert [19]. Ein CDSS kann eine Möglichkeit bieten, um Leitlinien aus der Theorie in den klinischen Alltag zu bringen (siehe Kapitel 1.5). Die Effektivität dieser Methode wird in der vorliegenden Studie untersucht.

1.3 Ambulant erworbene Pneumonie

1.3.1 Definition

Unter einer Pneumonie versteht man eine akute oder chronische Infektion der unteren Atemwege. Die Einteilung der akuten Pneumonie erfolgt gemäß der Pneumonietriade in die Kategorien ambulant erworbene Pneumonie (englisch: community acquired pneumonia, CAP), nosokomiale Pneumonie (englisch: hospital acquired pneumonia HAP) und Pneumonie unter Immunsuppression. Kriterien der Immunkompetenz sowie der Ort des Erwerbs der Pneumonie dienen folglich zur Klassifikation. Unter einer ambulant erworbenen Pneumonie wird eine Pneumonie verstanden, die außerhalb eines Krankenhauses bei immunkompetenten Patienten auftritt. [45]

Unter nosokomial erworbener Pneumonie wird das Auftreten einer Pneumonie nach >48 Stunden stationären Aufenthaltes oder bei stationärem Aufenthalt innerhalb der letzten drei Monate verstanden. Grund für den Einschluss der Pneumonien nach Hospitalisierung ist die häufig nachweisbare oropharyngeale oder tracheobronchiale Kolonisation mit Hospitalerregern, sodass eine adäquate Therapie dieselben Erreger adressiert wie bei einer HAP, die im Verlauf des aktuellen Klinikaufenthaltes eintritt. Der Immunstatus des Patienten ist als immunkompetent definiert. [29,46]

Entscheidend für die Kategorisierung als Pneumonie unter Immunsuppression ist das Vorhandensein einer schweren Immunsuppression. Diese birgt ein Risiko für sogenannte opportunistische Erreger und beeinflusst die Auswahl der antimikrobiellen Therapie grundlegend. [47]

Als typische Konditionen mit schwerer Immunsuppression gelten:

- 1) Neutropenie (<1000 / μ l Neutrophile),
- 2) iatrogene Immunsuppression (z. B. systemische Steroide),
- 3) Zustand nach Transplantation solider Organe,
- 4) Zustand nach Stammzelltransplantation,
- 5) HIV-Infektion im Stadium AIDS,
- 6) Antikörpermangelsyndrom,
- 7) angeborene Immundefekte [45].

Tabelle 1 fasst die Kriterien zur Einordnung gemäß der Pneumonietriade zusammen.

Tabelle 1: Kriterien der Pneumonietriade (modifiziert nach [45,47])

	Ort der Entstehung	Immunstatus
Ambulant erworbene Pneumonie	Außerhalb des Krankenhauses	Immunkompetent
Nosokomiale Pneumonie	Im Krankenhaus	Immunkompetent
Pneumonie unter Immunsuppression	Ambulant oder im Krankenhaus	Schwergradige Immunsuppression

Gemäß der Zuordnung nach Pneumonietriade ist ein unterschiedliches Erregerspektrum zu erwarten, sodass sich verschiedene Therapieoptionen in Bezug auf die Auswahl der Antibiotikatherapie ergeben [45]. Folglich ist die korrekte Zuordnung gemäß der Triade der erste Schritt zu einer adäquaten Antibiotikatherapie.

1.3.2 Einteilung der ambulant erworbenen Pneumonie nach Schweregrad

Die Bestimmung des Schweregrades entscheidet über die Frage der stationären Aufnahme sowie die Intensität der Behandlung.

Die Gruppierung der CAP erfolgt gemäß der S3-Leitlinie „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention“ durch die Schweregradbestimmung nach dem CRB65-Score. CRB steht für „Confusion“ (deutsch: Verwirrung, pneumoniebedingte Verwirrtheit die sich als Desorientierung zu Ort, Zeit oder Person äußern kann) „Respiratory rate“ (deutsch: Atemfrequenz) und „Blood pressure“ (deutsch: Blutdruck). Für die Erfüllung jedes der folgenden Kriterien wird ein Punkt vergeben: Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$, diastolischer Blutdruck $\leq 60 \text{ mmHg}$ oder systolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$, neu aufgetretene Bewusstseinstörung, Alter ≥ 65 Jahre. Die Variablen des CRB65-Scores finden sich auch im Quick-Sofa-Score wieder, da sie unter anderem die Symptome einer schweren Sepsis widerspiegeln. Der CRB65-Score gilt als Marker für die Letalitätsprädiktion (Identifizierung von Patienten mit niedrigem Letalitätsrisiko). [45]

Zusätzlich zum CRB65-Score als Instrument der Schweregradbestimmung sollen der funktionelle Status (Frage nach Unterbringung des Patienten im Pflegeheim sowie Grad der Bettlägerigkeit), potenziell instabile Komorbiditäten, die Sauerstoffsättigung des Blutes (Oxygenierung) sowie bei hospitalisierten Patienten Risiken für multiresistente Erreger (MRE) erfasst und berücksichtigt werden. [45]

Um Patienten zu identifizieren, die eine intensivierete Therapie erhalten müssen, sollen die Minor- und Majorkriterien der American Thoracic Society (ATS) / IDSA erfasst werden. Als Major-Kriterien gelten die Notwendigkeit der Intubation und maschinellen Beatmung sowie die Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren. Die Minorkriterien werden als Parameter der akuten Organdysfunktion angesehen (siehe Tabelle 2). Ein hohes Risiko für die Notwendigkeit einer intensivierten Therapie besteht bei mindestens einem erfüllten Majorkriterium oder mindestens drei erfüllten Minorkriterien. Patienten, die diese Kriterien erfüllen, sollen als akuter Notfall orientierend an Leitlinienempfehlungen zur Sepsis behandelt werden. [45]

Tabelle 2: Minorkriterien der ATS / IDSA (übernommen aus [45])

Minorkriterien
1) Schwere akute respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ bzw. $\leq 7 \text{ kPa}$ bei Raumluft)
2) Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$
3) Multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
4) Neu aufgetretene Bewusstseinsstörung
5) Systemische Hypotension mit Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie
6) Akutes Nierenversagen (Harnstoff-N $\geq 20 \text{ mg/dL}$)
7) Leukopenie (Leukozyten $< 4000 \text{ Zellen/mm}^3$)
8) Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 100.000 \text{ Zellen/mm}^3$)
9) Hypothermie (Körpertemperatur $< 36 \text{ }^\circ\text{C}$)

PaO_2 arterieller Sauerstoffpartialdruck

1.3.3 Therapiesetting

Patienten mit leichtgradiger Pneumonie (CRB65-Score von Null) einer Oxygenierung $> 90\%$ und ohne Hinweise auf instabile Komorbiditäten oder Komplikationen sollen ambulant behandelt werden. Sie weisen ein geringeres Risiko für ein schlechtes Outcome auf. Patienten mit leichtgradigen Pneumonien und Komorbiditäten können in der Regel ebenso ambulant behandelt werden.[45]

Erfolgt die Klassifikation als mittelschwere Pneumonie (CRB65-Score von Eins bis Zwei) ist eine Hospitalisierung indiziert. Das Alter ist als alleiniges Kriterium zur Hospitalisierung nicht ausreichend, jedoch mit einer erhöhten Letalität assoziiert. Bei älteren Patienten nimmt daher die Bedeutung der Funktionalität zu [43,44].

Die Hospitalisierung von Patienten mit schwerer Pneumonie (CRB65-Score von Drei bis Vier) erfolgt auf die Intensiv- oder Intermediate care (IMC)–Stationen. [45]

Es ist allerdings zu beachten, dass bei den mittelgradigen und schweren Pneumonien nach CRB65-Score - wie im vorherigen Kapitel beschrieben - die ATS-Kriterien berücksichtigt werden müssen [44].

Tabelle 3: Risikogruppen und Therapiesetting nach Schweregradbestimmung [11,43,44]

	Leicht	Mittel	Schwer
CRB65-Score	0	1-2	3-4
Letalität	Niedrig 0-2%	Erhöht 6-13%	Hoch 23-35%
Therapiesetting	Ambulant	Stationär Normalstation	Stationär IMC- oder Intensivstation

IMC Intermediate care

1.3.4 Antimikrobielle Therapie

Gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie richtet sich die initiale antimikrobielle Therapie nach dem Schweregrad der CAP und dem Vorhandensein spezifischer Komorbiditäten. Primär erfolgt die dreiklassige Risikostratifikation mit den Kategorien leicht, mittelschwer und schwer. Da ein Nichterfassen eines Erregers bei einer schweren Verlaufsform vermieden werden soll, ist das Ziel der Therapie dieser Risikokategorie die Minimierung von Therapieversagern. [45]

Bei leichtgradigen Pneumonien ohne Komorbiditäten ist *Streptococcus pneumoniae* der häufigste Erreger. Bestimmte Komorbiditäten und patientenindividuelle Faktoren wie zum Beispiel Ernährung über eine Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)-Sonde, dekompensierte Herzinsuffizienz oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) erhöhen die Wahrscheinlichkeit für definierte Erreger als ursächlich verantwortlich für die Entstehung der CAP, sodass dies in der Therapie berücksichtigt werden muss. Vor allem Enterobakterien wie zum Beispiel *Klebsiella pneumoniae* oder der Methicillin sensible *Staphylococcus aureus* sowie *Pseudomonas aeruginosa* sind hier zu nennen. [45]

Bei mittelschwerer CAP steigt der Anteil an *Staphylococcus aureus* und Enterobakterien, sowie die prognostische Relevanz von Legionellen als ursächliche Erreger an. *Pseudomonas aeruginosa* gewinnt besonders durch Risikofaktoren wie COPD oder das Vorhandensein einer PEG-Sonde an Bedeutung. Die Therapie wird entsprechend angepasst. Optional kann

zusätzlich mit einer zunächst auf drei Tage begrenzten Makrolidtherapie begonnen werden, um mögliche antiinflammatorische Effekte sowie die Wirksamkeit gegenüber atypischen bakteriellen Erregern zu nutzen. Die schwere CAP unterscheidet sich in der Art der ursächlichen Erreger nicht. Aufgrund des hohen Letalitätsrisikos erfolgt dennoch eine Spektrumserweiterung der initialen Antibiotikatherapie. [45]

Da primär Antibiotika aus der Gruppe der Penicilline als erste Wahl in der Therapie gelten, finden sich jeweils Alternativen für Patienten mit Penicillinallergie. [45]

Sonderfall Aspirationspneumonie

Die ambulant erworbene Aspirationspneumonie zeigt ein abweichendes Erregerspektrum, sodass gesonderte Empfehlungen zur antibiotischen Therapie resultieren. Die Empfehlungen zur Therapie der ambulant erworbenen Aspirationspneumonie beinhalten die Gabe von Ampicillin/Sulbactam oder eine Kombination von Clindamycin mit einem Cephalosporin der Klasse Zwei. Der erhöhten Rate an Staphylococcus aureus, Enterobakterien und Anaerobiern als Erreger wird somit Rechnung getragen. [45]

1.3.5 Die ambulant erworbene Pneumonie als Target für Antibiotic Stewardship

Die Bedeutung von Krankheiten wird durch die von ihr verursachte Mortalität, Morbidität und den ökonomischen Einfluss auf das Gesundheitssystem festgelegt [75].

Die CAP ist eine der wichtigsten Infektionskrankheiten in Deutschland. Der internationale statistische Klassifikations Code (ICD) „J18 Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet“ gehört zu den zehn häufigsten Hauptdiagnosen stationärer Patienten [102]. Mit einer Letalität von bis zu 10% in Fällen der CAP mit Hospitalisierung [45] ist sie folglich ein wichtiges Ziel im stationären Setting, um die Behandlungsqualität und somit das Outcome zu verbessern.

Für die CAP ist eine evidenzbasierte S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie entwickelt worden. Laut dieser Leitlinie werden ABS-Programme empfohlen. Prüfung der Indikation zur Antibiotikagabe, Zuordnung gemäß der Pneumonietriade, Auswahl der Therapie nach Schweregrad und Risikofaktoren, Steigerung von Deeskalationsmaßnahmen im Verlauf der Therapie oder Verkürzung der Therapiedauer werden als potenzielle Ziele von ABS-Maßnahmen genannt. [45]

Mehrere Studien zeigen positive Effekte der Leitlinienadhärenz in der Therapie der CAP. So wird die klinische Stabilität schneller erreicht, der Krankenhausaufenthalt ist kürzer und die Sterblichkeit geringer [7,98]. Auch reduzierter Antibiotikaeinsatz und verkürzte Therapiedauern konnten bereits gezeigt werden [57,60]. Zudem konnte durch unterschiedliche

Angriffspunkte von ABS-Maßnahmen unnötiger Antibiotikaeinsatz bei hospitalisierten CAP-Patienten reduziert werden [8,67,118]. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die CAP prinzipiell empfänglich für eine Verbesserung der Therapie durch ABS-Maßnahmen ist.

Lokale Leitlinien sollen vor allem für verbreitete Infektionen wie die CAP entwickelt werden, daher ist die Selektion dieser Infektionen für die Suche nach einer geeigneten Implementierungsstrategie sinnvoll [34]. Die Initiale Therapie ist eine der Schlüsselkomponenten für eine erfolgreiche Therapie und daher auch ein gutes Target für ABS [81]. Zudem ist die empirische Therapie mit einer höheren Rate inadäquater Antibiotikaverschreibungen verbunden als Verordnungen nach Erregernachweis [1].

1.4 Elektronische Verordnungssysteme

Die elektronische Patientenakte als Teil des Krankenhausinformationssystems (KIS) und eine darin integrierte Software zur Medikationsverordnung (englisch Computerized Physician Order Entry CPOE) werden immer häufiger Standard in deutschen Kliniken [34].

Elektronische Verordnungssysteme erleichtern den Apothekern sowie den weiteren Mitgliedern des ABS-Teams die Durchführung von Verordnungsanalysen, da die Einsicht der Patientenakte auf Station entfällt. Sie sind mit der Empfehlung „Elektronische Verordnungssysteme sollen verwendet werden, um den Einsatz von Antibiotika im Sinne der Patientensicherheit zu verbessern“ und dem Empfehlungsgrad A in der Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ genannt. [34]

Aspekte der Arzneimitteltherapiesicherheit wie Lesbarkeit und Vollständigkeit der Anordnung sind auch im Bereich der Antiinfektivaverordnung wichtige Parameter, um Medikationsfehler zu vermeiden. CPOE-Systeme bieten in diesem Bereich Vorteile gegenüber der Papierakte und senken die Rate an Medikationsfehlern [22,34,104]. Zudem können sie genutzt werden, um unterschiedliche Filterkriterien anzuwenden und so Patientenkollektive für spezifische ABS-Maßnahmen wie Verordnungsanalysen nach bestimmten Kriterien (zum Beispiel eingeschränkte Nierenfunktion) zu selektieren [34].

Evidenzbasierte Schemata in Form von Ordersets oder Computerized Decision Support Systems (CDSS) können als entscheidungsunterstützende Systeme einen Bestandteil der elektronischen Patientenakte darstellen. Das Vorhandensein eines CPOE-Systems ist die Grundvoraussetzung zu deren Implementierung. Ordersets sind standardisierte vorgefertigte Arzneimitteltherapie-Schemata beziehungsweise Kombinationen, die sich auf ein bestimmtes Indikationsgebiet beziehen. Sie zählen zu den Mitteln der klinischen

Entscheidungsunterstützung (englisch Clinical Decision Support CDS). Sie können traditionell in Papierform, als elektronisches Dokument oder über Zugang durch das CPOE-System dargestellt werden. Die verbesserte Verordnungsqualität durch Ordersets konnte bereits in einigen Arbeiten für verschiedene Indikationsgebiete gezeigt werden [58,87].

1.5 Computerized Decision Support System

Definition

Ein CDSS ist ein computerbasiertes Tool, welches als Instrument zu Unterstützung der Entscheidungsfindung bezüglich des Managements einer Erkrankung dient. Das System stellt ein Implementierungsverfahren evidenzbasierter Medizin dar, welches zukunftsorientiert der zunehmenden Digitalisierung im Gesundheitswesen Rechnung trägt.

Die Art des Systems variiert stark, von Pop-Up-Systemen über automatisierte Vorgänge im CPOE hin zu aktiv anzusteuern den Entscheidungshilfen. Es kann die gesamte Diagnostik und Therapie einer Erkrankung umfassen oder nur einzelne Aspekte tangieren. Es existieren aktive und passive CDSS. Aktiv wird definiert als ein System, welches automatisch aktiviert wird, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind (zum Beispiel Verschreibung eines bestimmten Antibiotikums). Passive Systeme müssen vom Verordner selbst angesteuert werden. [95]

Ausgangspunkt eines CDSS kann die Diagnose oder die Verordnung ausgewählter Substanzen sein oder eine Kombination aus beidem [19,26,94]. Ein CDSS kann auch zur Generierung einer Liste von Patienten mit definierten Merkmalen genutzt werden, die dann genauer durch ein ABS Team betrachtet werden [59].

Zusätzlich wird die Abkürzung CDSS auch für „clinical decision support system“ verwendet. Dies muss nicht zwangsweise ein computerbasiertes Tool sein [1,2,106].

Vorteile

Ein CDSS kann eine Vielzahl an Informationen beziehungsweise Maßnahmen wie Ordersets, Leitlinien, Patienteninformationen, Bewertungsbögen oder Scoresysteme abbilden [55].

Es können verschiedene prospektive und restriktive Maßnahmen miteinander kombiniert und in den CDSS eingebaut werden. So ist die Abbildung von Leitlinien mit Stop-Order-Funktionen zur Begrenzung der Therapiedauer kombinierbar. Die Kombination mit weiteren ABS-Maßnahmen wie Audit und Feedback zu einem späteren Zeitpunkt ist ebenfalls möglich.

Decision Support Systeme können zudem verschiedene Aspekte einer adäquaten Antibiotikaverordnung in sich vereinen. Neben der Auswahl des Antibiotikums können auch Dosisoptimierungen, Deeskalationsmaßnahmen oder die Therapiedauer Target eines CDSS sein [12,76,86]. Ein CDSS im Rahmen des ABS geht über den Anspruch eines Ordersets hinaus. Im Gegensatz zu einem Orderset wird bei einem CDSS mit Empfehlungen zur Antibiotikatherapie der Benutzer über einen mehrstufigen Entscheidungsbaum zu einer Therapieempfehlung geleitet.

Die Dokumentation der Antibiotikatherapie in der Patientenakte in Bezug auf die Indikation, verordnetes Arzneimittel mit Dosis und Applikationsroute sowie die Behandlungsdauer sind wesentliche Bestandteile einer korrekten antiinfektiven Verordnung [40]. Durch ein CDSS mit Verknüpfung zum CPOE wird die Einhaltung dieser Anforderungen an die Dokumentation automatisiert.

Das britische „National Institute for Health and Care Excellence (NICE)“ empfiehlt zur Entscheidungsfindung einer antimikrobiellen Verschreibung die Vor- und Nachteile für den individuellen Patienten, die mit der Auswahl eines bestimmten Antibiotikums verbunden sind abzuwägen [85]. Als patientenindividuelle therapierelevante Faktoren sind unter anderem das Patientenalter, Komorbiditäten, Status der Nierenfunktion oder Allergien zu berücksichtigen [40]. Neben den genannten patientenindividuellen Faktoren spielen auch mögliche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sowie das Nebenwirkungsprofil eine Rolle. Diese Punkte können durch ein CDSS mit Verbindung zum CPOE erfasst werden.

Ein weiterer Vorteil von einem in das CPOE integrierten CDSS ist der jederzeitige Zugang von jedem Ort, der Zugang zur elektronischen Patientenakte (EPA) bietet. Bei Nutzung ist die körperliche Anwesenheit eines ABS-Teams oder eines ABS fortgebildeten Arztes oder Apothekers nicht zwingend erforderlich. Ein CDSS kann daher in Zeiten von personellem Ressourcenmangel ein vielversprechendes Tool sein, um das antibiotische Verordnungsverhalten zu verbessern.

Ein CDSS ist somit ein sehr vielseitiges Tool, welches individuell an die klinikeigenen Bedürfnisse angepasst werden kann. Die Nutzung des CDSS als Instrument zur Unterstützung der Entscheidungsfindung auf Basis von Leitlinien bietet sich folglich an.

Offizielle Empfehlungen

Die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus (Update 2018)“ gibt als moderate Empfehlung mit moderater Evidenz (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 2) an: „Computerbasierte Expertensysteme, integriert in das hausinterne Krankenhausinformationssystem, sollten verwendet werden, um die Indikation, Auswahl und Dosierung von Antibiotika zu prüfen und zu optimieren“ [34].

Auch international werden elektronische Systeme zur Förderung eines adäquaten Verschreibungsverhaltens in den Empfehlungen der Fachgesellschaften gefordert. CPOE und CDSS werden von der WHO als „advanced level“ der IT-gestützten Interventionen bezeichnet [117].

Die IDSA nennt bereits 2007 „Antimicrobial order forms“ als eine Möglichkeit zur Leitlinienimplementierung [64]. Im Jahr 2016 wird ein CDSS als Empfehlung mit moderater Evidenz zum Zeitpunkt der Verschreibung genannt. Als Voraussetzung gilt die Verfügbarkeit der entsprechenden technologischen Ressourcen. Als Vorteile eines CDSS werden der reduzierte Verbrauch von Breitbandantibiotika, verbesserte Dosierung, mehr adäquate Verschreibungen, verringerte unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder auch reduzierte Kosten gesehen. [65]

Die europäische ECDC empfiehlt die Einführung von „electronic antimicrobial prescribing systems“ als einen zentralen Baustein im ABS. Nach Möglichkeit sollen Systeme implementiert werden, die ein adäquates Verschreibungsverhalten fördern. Ein CDSS kann zu diesen Systemen gezählt werden. Klinische Behandlungspfade und Decision Support Systeme sollen entwickelt und zur Verfügung gestellt werden. An die Gesundheitseinrichtungen wird appelliert technische Möglichkeiten wie elektronische Verordnungssysteme zur Verfügung zu stellen und CDSS einzuführen, um das Ordnungsverhalten zu verbessern. [40]

CDSS zur kalkulierten Initialtherapie der CAP

Die meisten Infektionen müssen initial empirisch therapiert werden, ohne dass der kausale Erreger nachgewiesen ist [70]. Laut der EU-Leitlinie beruht eine empirische antimikrobielle Behandlung auf einem fundierten klinischen Urteil über den oder die wahrscheinlichsten infektiösen Erreger und seine Empfindlichkeit/en gegenüber antiinfektiven Arzneimitteln [40]. Ein CDSS ist besonders für die kalkulierte Initialtherapie geeignet, da so im Vergleich zur gezielten Antibiotikatherapie nach Erregersicherung ein breites Patientenspektrum abgedeckt wird. Zudem ist die initiale Antibiotikatherapie entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf, allerdings ist sie nur in ca. 60% der Fälle adäquat [1,70,71,111]. Eine gezielte Therapie weist eine höhere Rate adäquater Verordnungen auf als die empirische

Therapie [1]. Dies zeigt die Komplexität der optimalen Auswahl eines Antibiotikums bei unbekanntem Erreger. Ein CDSS zur initial kalkulierten Antibiotikatherapie der CAP soll nach der Diagnosestellung eine schnelle und leitliniengerechte Verordnung gewährleisten.

Eine optimale empirische Therapie impliziert in einigen Konstellationen den Einsatz von Breitspektrumantibiotika, die mit der Selektion resistenter Keime in Verbindung stehen können. Dieser Konflikt zum rationalen Antibiotikaeinsatz kann durch Deeskalationsmaßnahmen gelöst werden [92]. Deeskalation bedeutet eine empirische initiale Kombinationstherapie aufgrund der Klinik oder mikrobiologischer Ergebnisse auf eine Monotherapie zu reduzieren. Deeskalation kann in einem CDSS in Form von Stop-Order-Anordnungen gefördert werden.

Studienlage

In einem Review von 2020 mit 57 eingeschlossenen Studien wird auf die große Variabilität der verwendeten CDSS verwiesen. Unterschiede in Bezug auf den Implementierungsprozess des CDSS, die Art der betrachteten Infektion, die Compliancerate der verordnenden Ärzte, die inhaltliche und technische Struktur des CDSS sowie der moderaten bis niedrigen Qualität der Studien erschweren eine Vergleichbarkeit und lassen kaum allgemeingültige Rückschlüsse zu. Das Ausmaß der Effekte variiert zudem stark. Dennoch kommen die Autoren zu dem Schluss, dass ein CDSS das Potential hat, die adäquate Antibiotikaverordnung zu verbessern.[76]

Die Nutzung eines CDSS kann mit einer verkürzten Therapiedauer, weniger Komplikationen, einer geringeren Sterblichkeit und niedrigeren Kosten verbunden sein [6,26,76].

Buising et al. legen in ihrer Studie nahe, dass ein computerbasierter Entscheidungspfad zur Behandlung der CAP eine gute Intervention im Rahmen des ABS darstellen kann [18]. Auch für weitere bakterielle Infektionen wie zum Beispiel dem Harnwegsinfekt oder dem Einsatz von Antibiotika zur perioperativen Prophylaxe gibt es Belege, dass die Einführung eines elektronischen Behandlungspfades positive Auswirkungen hat [57,62]. Die Ergebnisse von Nachtigall et al. belegen zudem, dass ein positiver Langzeiteffekt zu erwarten ist [83]. Dean et al. konnten zeigen, dass ein in der Notaufnahme implementierter CDSS im Vergleich zu papierbasierten Leitlinien unter anderem mit einer Erhöhung der Verschreibung von Antibiosen erster Wahl und Reduktion der 30-Tage Mortalität einherging [31].

Elektronische Entscheidungshilfen wie Ordersets oder CDSS kommen immer häufiger zum Einsatz, jedoch variieren sie inhaltlich und strukturell je nach den örtlichen Gegebenheiten [28], sodass eine Übertragbarkeit kaum möglich ist. Daher sind die zur Verfügung stehenden Studien zum Einsatz von CDSS bei CAP in ihren Ergebnissen kaum miteinander vergleichbar. Der Grad der Digitalisierung, sowie die einfließenden Komponenten unterschieden sich

gravierend, was eine generelle Übertragbarkeit nahezu unmöglich macht. Folglich ist es notwendig, diese ersten Eindrücke zu manifestieren und weitere Studien durchzuführen, die die Effektivität und die Beständigkeit des Effektes eines solchen Pfades zeigen [19].

1.6 Rolle des Apothekers im Antibiotic Stewardship

Apotheker sind Experten in Fragen rund um die Arzneimitteltherapie. Durch die Weiterbildungen zum Fachapotheker für klinische Pharmazie, der Infektiologie sowie zum ABS-Experten wird ein vertieftes Wissen im Bereich der Antiinfektiva sowie den Abläufen im klinischen Alltag erlangt. Apotheker sind ein wichtiges Mitglied des interdisziplinären ABS-Teams. [34]

Aufgaben des Apothekers im Rahmen des ABS stellen unter anderem die Tätigkeit in Arzneimittelkommissionen sowie die Erstellung lokaler Arzneimittellisten dar [34]. Durch die besonderen Kenntnisse in der Pharmakologie und Kinetik von Antiinfektiva sind sie auch beratend zu Themen wie unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Dosisindividualisierung, Applikationsform oder Wechselwirkungen tätig [40]. Sonderrezeptregelungen sowie die Verbrauchssurveillance inklusive Darstellung und Aufbereitung der Daten zählen zum Kerngebiet eines Krankenhausapothekers im Bereich des ABS [34]. Durch ihren Versorgungsauftrag haben Apotheker eine Gatekeeper-Funktion für die Bereitstellung antimikrobieller Arzneimittel [40]. Infektiologisch fortgebildete Apotheker sind jedoch nicht nur am Distributionsprozess sondern auch an der Entwicklung und Anwendung lokaler Leitlinien beteiligt [110,117]. Sie überprüfen angeordnete Antibiosen mittels prospektivem oder retrospektivem Audit und Feedback, optimieren die Dosierung insbesondere bei Patienten mit Organdysfunktionen, hinterfragen die Therapiedauer und fördern so das Verschreibungsverhalten [117]. Folglich gehört auch die Prüfung der Leitlinienadhärenz durch Verordnungsanalysen zum Kompetenzbereich des Apothekers [34]. Hierunter wird die Beurteilung der Verschreibung hinsichtlich Substanzwahl gemäß lokaler Leitlinien, Dauer der Behandlung und Wahl der Dosierung und Verabreichung verstanden [40]. Durch den Perspektivwechsel zwischen Arzt und Apotheker stehen verschiedene Aspekte der Arzneimitteltherapie im Fokus, sodass die Zusammenarbeit eine gegenseitige Ergänzung darstellt.

2 Zielsetzung der Studie

Die Bedeutung von ABS ist vielfach publiziert, die ideale Strategie für die praktische Umsetzung im stationären Setting fehlt jedoch [18,30,64]. Die Entwicklung von lokalen Therapieleitfäden wird im Zusammenhang mit Implementierungsstrategien genannt [40]. Ein CDSS kann ein vielversprechendes Tool sein, um das antibiotische Ordnungsverhalten zu verbessern und Leitlinien in den klinischen Alltag zu integrieren. Noch ist dies jedoch unzureichend untersucht [24]. Vor allem die Übertragbarkeit der unterschiedlich aufgebauten Systeme stellt ein Problem dar.

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluss eines CDSS als Maßnahme des ABS auf die Leitlinienadhärenz in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie im stationären Setting.

Viele Studien beziehen sich auf die Anwendung von Antibiotika im intensivmedizinischen Bereich [64], da dort mit einer höheren Anwendungsdichte zu rechnen ist. In der vorliegenden Studie wird der Teilbereich der Ordnungspraxis im stationären Setting auf Normalstation mit Einbettung in das System der zentralen Notaufnahme (ZNA) betrachtet.

Ziel dieser Promotionsarbeit ist es, durch einen in die elektronische Patientenakte integrierten Behandlungspfad die Leitlinienadhärenz der antiinfektiven Therapie am Beispiel der ambulant erworbenen Pneumonie zu erhöhen. Durch dessen Einarbeitung in die EPA wird ein besonderer Fokus auf den erleichterten Zugang zu der internen Leitlinie gelegt und es soll gleichzeitig eine erhöhte Akzeptanz erzielt werden. Der Schwerpunkt des CDSS liegt bei der Auswahl der Antibiotika sowie der Therapiedauer. Um Schnittstellenproblematiken am Übergang von der ZNA zur Station zu vermeiden, erfolgt auch die Einbindung der ZNA in den strukturierten Therapieprozess.

Die Anwenderfreundlichkeit sowie der Nutzen des CDSS soll anhand einer Umfrage evaluiert werden.

Es sollen zudem Möglichkeiten und Grenzen bei der Einführung eines CDSS gezeigt werden.

3 Methodik

3.1 Setting

Die vorliegende Studie wurde an der Klinikum Fulda gAG durchgeführt. Das Klinikum Fulda ist ein Haus der Maximalversorgung in Osthessen mit über 1.000 Betten. Die Datenerhebung erfolgte von Mai 2017 bis Dezember 2020.

Seit 2017 erfolgte die schrittweise Einführung der EPA in das Krankenhausinformationssystem medico® der Firma Cerner/CGM. Die Komponenten zum digitalen Medikationsmanagement insbesondere zur elektronischen Arzneimittelverordnung ID DIACOS® Pharma, und ID Pharma® Check der Firma ID (Information und Dokumentation im Gesundheitswesen) sind in die elektronische Patientenakte integriert.

Die Studie wurde vorrangig in der Medizinischen Klinik V (Klinik für Pneumologie) der Klinikum Fulda gAG durchgeführt. Als fachfremde Station wurde in der Kontrollphase die Station OC (interdisziplinär kardiologisch und gastroenterologisch) und in der Interventionsphase die Station C2 (kardiologisch) betrachtet.

Die Einbindung der zentralen Notaufnahme ist ein weiterer Bestandteil der Studie. Als Schnittstelle zwischen ambulantem und stationärem Bereich spielt sie eine zentrale Rolle für die Implementierung der ABS-Maßnahme [97]. Da zwischen dem verwendeten IT-System E.care® und somit der Verordnung beziehungsweise Therapieempfehlung der ZNA und dem CPOE auf Station keine digitale Schnittstelle existiert, wurde ein separates Tool für die ZNA entwickelt.

3.2 Studiendesign

Die Studie wurde als zweiarmige prospektiv monozentrische Studie angelegt.

Es erfolgte die Erhebung des Status quo in der Kontrollphase P_0 sowie die Erhebung nach der Einführung der EPA und des CDSS in der Interventionsphase P_1 .

3.2.1 Vorbereitung

Im April 2017 erfolgte die Freigabe der Aktualisierung der bereits bestehenden hausinternen Leitlinie zur Antibiotikatherapie der CAP.

Die hausinterne Empfehlung wurde auf dem Hintergrund der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [45] erarbeitet und in der Antibiotikakommission sowie der Arzneimittelkommission verabschiedet. Sie ist aufgeteilt in ein Dokument mit allgemeinen Hinweisen, das die Kriterien zur stationären Aufnahme sowie die nötigen Parameter für die Einordnung nach Schweregrad der CAP beinhaltet und ein separates Dokument mit den spezifischen Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie. Die klinikinterne Leitlinie ist ausschnittsweise in Abbildung 3 und Abbildung 4 dargestellt sowie in vollem Umfang in Anhang 2.

Empfehlungen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion (DANI) finden sich in der PDF-Version nicht.

Ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP)

Einteilung

Die Einteilung erfolgt unter Zuhilfenahme des CRB65-Scores in die Risikogruppen leichte, mittelschwere und schwere Pneumonie. Bei schwerer CAP wird der ATS-Score zur Risikoermittlung hinzugezogen.

CRB65-Score (confusion, respiratory rate, blood pressure)

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien. Addition eines Punktes für jeweils 1 der Kriterien.

- Pneumonie assoziierte Bewusstseinstörung
- Atemfrequenz ≥ 30 /min
- diastolischer Blutdruck ≤ 60 mm Hg oder systolischer Blutdruck < 90 mm Hg
- Alter ≥ 65 Jahre (als alleiniges Kriterium nicht ausreichend)

ATS-Score (American Thoracic Society)

Ein positiver Score weist auf die Notwendigkeit zur intensivierten Überwachung hin.

Abbildung 3: Ausschnitt der Antibiotikaempfehlung Pneumonie - Allgemeiner Teil

Initial kalkulierte Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP)

1. 1 Leichte CAP ohne Komorbiditäten

	INN (Handelsname)	Tagesdosis ¹⁾	Applikation	Dauer
Mittel der Wahl: Aminopenicillin	Amoxicillin	3x 1000 mg	oral	3-7 Tage
Alternativtherapie: Makrolid	Clarithromycin (z.B. Klacid®)	2x 500 mg		5-7 Tage
	Azithromycin	1x 500 mg		3 Tage
Nachgeordnete Alternativtherapie: Fluorchinolone ²⁾	Levofloxacin (z.B. Tavanic®)	1x 500 mg		5-7 Tage

1.2 Leichte CAP mit definierten Komorbiditäten (chron. Herzinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen, schwere COPD, Bronchiektasen, Bettlägerigkeit, PEG)

	INN (Handelsname)	Tagesdosis ¹⁾	Applikation	Dauer
Mittel der Wahl: Aminopenicillin + BLI	Amoxicillin/ Clavulansäure (z.B. Amoclav®)	2 x 875/125 mg	oral	5-7 Tage
Alternativtherapie bei COPD	Amoxicillin + Ciprofloxacin (z.B. Ciprobay®)	Amoxi: s. oben Cipro: 2x 500- 750 mg	oral	
Nachgeordnete Alternativtherapie: Fluorchinolone ²⁾	Levofloxacin (z.B. Tavanic®)	1x 500 mg	oral	

Abbildung 4: Ausschnitt Antibiotikaempfehlungen zur ambulant erworbenen Pneumonie

3.2.2 Kontrollphase P₀

Die Datenerhebung der Kontrollphase P₀ fand von Mai 2017 bis einschließlich Dezember 2017 statt.

Während der Kontrollphase P₀ war die papierbasierte Patientenkurve der Standard zur Dokumentation des stationären Verlaufs.

Klinikinterne Informationen zur leitliniengerechten Therapie fanden sich ausschließlich im Intranet der Klinik. Es ist für jeden Mitarbeiter des Klinikums frei zugänglich. Die hausinterne Empfehlung zur Antibiotikatherapie der CAP musste separat über das Intranet geöffnet werden, um die Verordnung entsprechend anzupassen. Vor und während der Kontrollphase fanden keine zusätzlichen Schulungen statt, um die Leitlinienadhärenz zu erhöhen.

Bei Verordnung eines im Klinikum Fulda als Reserveantibiotikum eingestuftes Antibiotikums erfolgte die Anforderung in der Apotheke über eine papierbasierte Sonderanforderung. Die Apotheke überprüfte mit den zur Verfügung stehenden Informationen sowie bei Unklarheiten durch Rückfrage bei dem behandelten Arzt die Diagnose, Stärke, Dosierung, Anpassung an Nierenfunktion sowie die Therapiedauer und intervenierte, wenn nötig. Weitere ABS-Maßnahmen fanden in diesem Zeitraum nicht statt.

3.2.3 Intervention

Die Intervention setzte sich aus zwei Komponenten zusammen: Zum einen der Einführung eines CDSS für die stationäre Anordnung und als zweiter Bestandteil die Einbettung der Empfehlungen in das System der ZNA.

Integration des CDSS in die EPA

Grundlage des CDSS bildet die hausinterne Empfehlung (siehe Kontrollphase P₀) zur initial kalkulierten Antibiotikatherapie der CAP. Die Erstellung erfolgte in Absprache mit dem Chefarzt der Pneumologie des Hauses und den Mitgliedern der Antibiotikakommission.

Die WHO beschreibt neun allgemeingültige Hauptpunkte bei der Antibiotikaverordnung, die mit einem Verbesserungspotential assoziiert sind:

- 1) übermäßige Verschreibung ohne Indikation
- 2) ungerechtfertigte Verschreibung von Breitspektrumantibiotika,
- 3) unnötige Kombinationstherapien,
- 4) falsche Antibiotikaauswahl,
- 5) falsche Dosierung,
- 6) falsches Dosierungsintervall,
- 7) falsche Applikationsroute,
- 8) falsche Therapiedauer und
- 9) verspätete Verabreichung. [117]

Die Punkte zwei bis acht können durch den CDSS zur Optimierung erfasst werden.

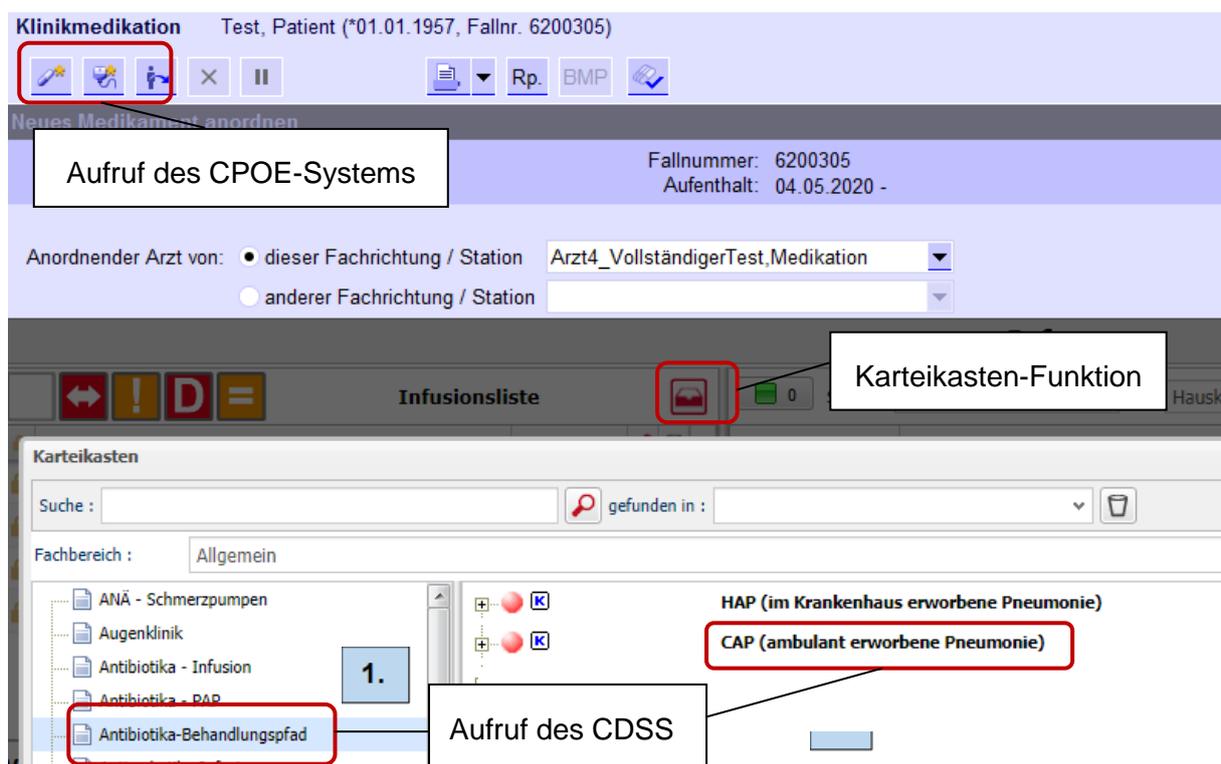
Die Schwerpunkte des CDSS zur Verbesserung der Leitlinienadhärenz in der Behandlung der CAP liegen in der Auswahl des richtigen Antibiotikums sowie der durch Stop-Order-Verordnungen festgesetzten Dauer von Kombinations- und Gesamttherapie.

Um Fehler zum Beispiel in Bezug auf Dosierungen, Dosierungsintervalle oder Applikationsrouten zu vermeiden, erfolgte die Freigabe des CDSS im Vier-Augen-Prinzip durch einen zweiten Apotheker.

Die Schulung des CDSS für die Ärzte der eingeschlossenen Fachabteilungen erfolgte initial durch Demonstration und Präsentation im Rahmen der Stationsbesprechungen, bei Neueinstellung im Rahmen der Einführungsschulung zur EPA sowie individuell bei Rotation aus einer anderen Klinik der Inneren Medizin auf die in der Studie eingeschlossenen Fachabteilungen. Zudem wurde die Präsentation den Schulungsteilnehmern zur Verfügung gestellt. Die Nutzung des CDSS erfolgt auf freiwilliger Basis, sodass keine Einschränkung der Therapiefreiheit des Arztes bestand.

Der CDSS wird über das CPOE der EPA aufgerufen und ist folglich zu jeder Zeit an jedem Computer mit Zugang zum KIS verfügbar.

Medikationsschemata wie Ordersets oder CDSS können über eine sogenannte Karteikasten-Funktion angelegt beziehungsweise aufgerufen werden (siehe Abbildung 5).



CPOE Computerized Physician Order Entry; CDSS Computerized Decision Support System

Abbildung 5: Einbettung des Computerized Decision Support System in das Verordnungsmodul

Über einen mehrstufigen Entscheidungsbaum gelangt der Verordner zu den vorgeschlagenen Therapieoptionen. Es können einzelne oder mehrere Antibiosen unterschiedlichster

Applikationsformen simultan ausgewählt und als Kombinationstherapie verordnet werden (siehe Abbildung 6).

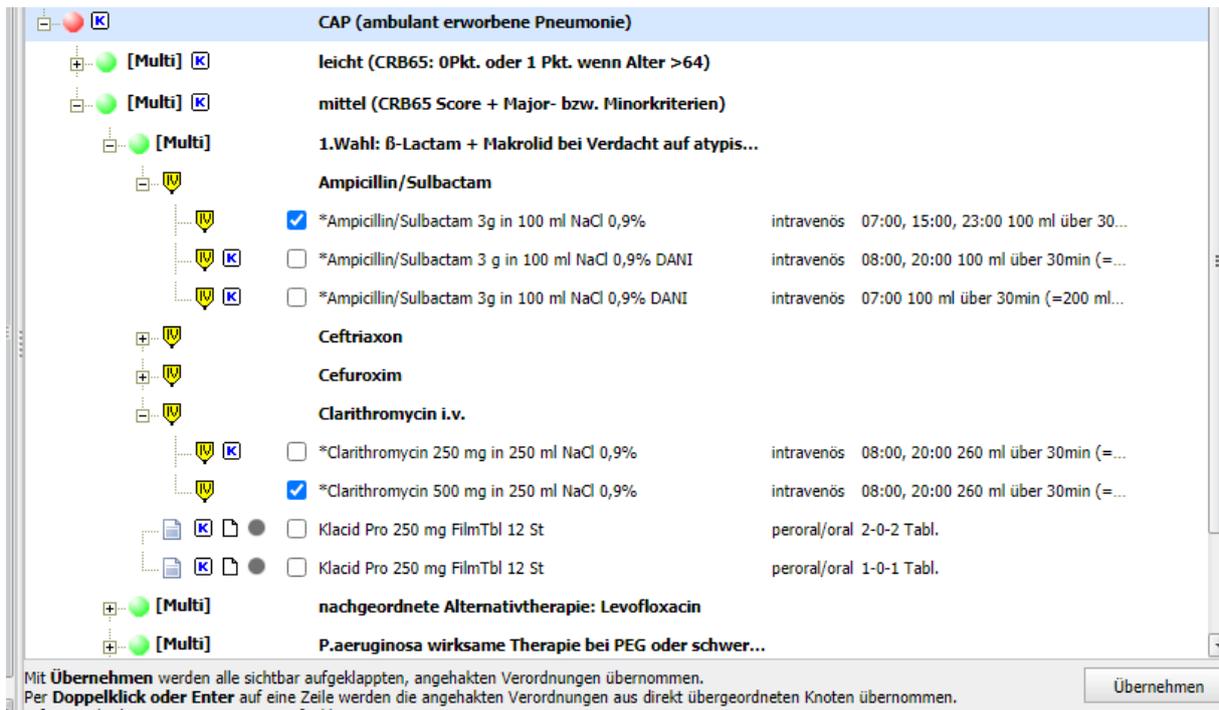


Abbildung 6: Beispiel der Verordnung einer Kombinationstherapie

Zusätzlich hinterlegte Hinweise in dem Tooltip der Kommentarfelder geben ausgewählte Hintergrundinformationen zur Einordnung gemäß Pneumonietriade, den Kriterien des CRB65-Scores oder patientenindividuellen Risikofaktoren. Relevante Faktoren des Patienten wie Alter oder Komorbiditäten werden an dieser Stelle berücksichtigt. Dies wird in Abbildung 7, Abbildung 8 und Abbildung 9 gezeigt.

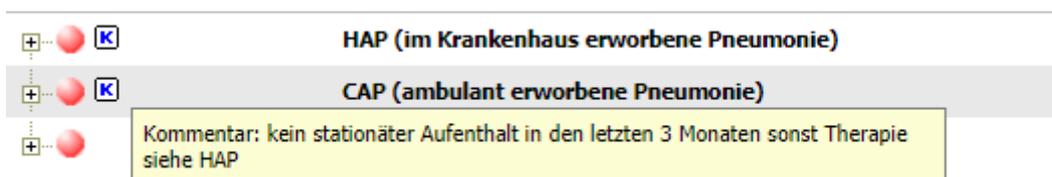


Abbildung 7: Ausschnitt des Computerized Decision Support Systems mit Hinweis zur Einordnung gemäß Pneumonietriade

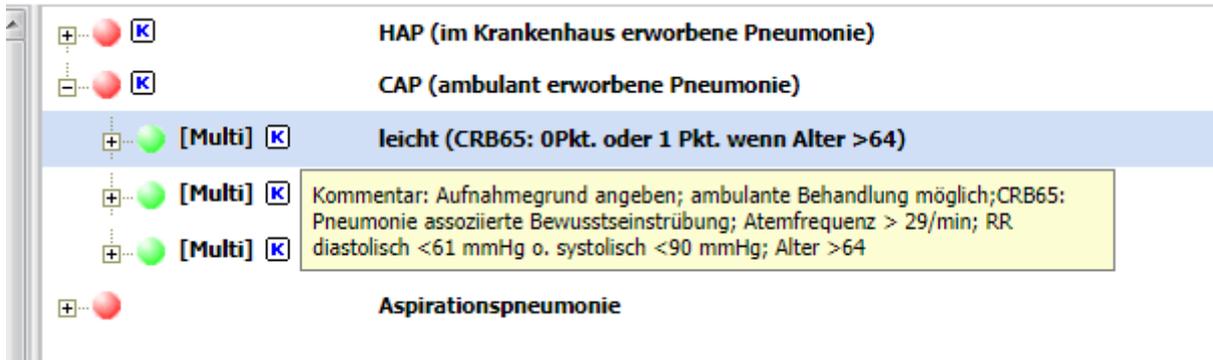


Abbildung 8: Ausschnitt des Computerized Decision Support Systems mit Hinweis auf die Kriterien des CRB65-Scores

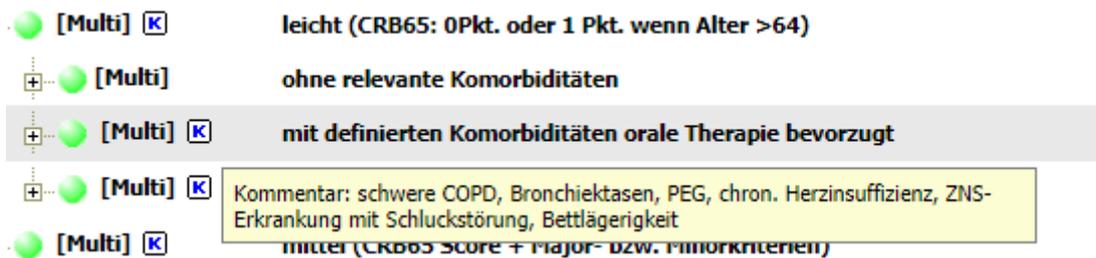


Abbildung 9: Ausschnitt des Computerized Decision Support Systems mit Hinweis auf relevante patientenindividuelle Faktoren

Der CDSS beinhaltet Punkte, die für eine gute Verordnungspraxis essenziell sind. Hierzu zählen die Auswahl eines Antibiotikums gemäß Leitlinie in angemessener Dosierung, für die kürzeste wirksame Dauer und in der geeigneten Applikationsform [40]. Wichtige Parameter wie die Stärke des Antibiotikums, das Dosierungsintervall inklusive standardisierter Gabezeiten, die Applikationsroute, wenn nötig Art und Volumen des Rekonstitutionsmittels sowie die Infusionsdauer, sind im CDSS für den Verordner bereits definiert (siehe Abbildung 10).

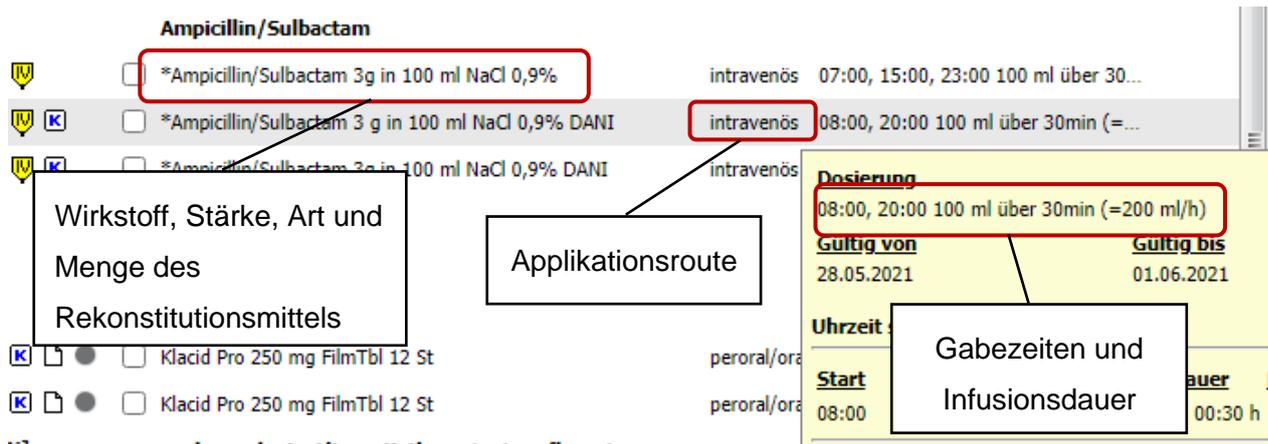


Abbildung 10: Übersicht der wichtigsten Parameter der Antibiotikaverordnung mittels Computerized Decision Support System

Gegebenenfalls vorliegenden Organdysfunktionen wie der eingeschränkten Nierenfunktion mit Notwendigkeit zur Dosisanpassung wird Rechnung getragen indem die entsprechend angepassten Dosierungen als Option hinterlegt sind (siehe Abbildung 11).



DANI Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Abbildung 11: Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion im Computerized Decision Support System

Im Leitfaden der IDSA wird die Implementierung von Leitlinien, um die kürzeste effektive Therapiedauer zu erzielen, als starke Empfehlung ausgewiesen [65].

Die vorläufige Therapiedauer wird durch eine Stop-Order-Funktion gemäß den Vorgaben der klinikinternen Leitlinie auf fünf bis sieben Tage definiert. Auch Deeskalationsmaßnahmen wie die Beendigung einer Kombinationstherapie (Makrolid als Kombinationspartner für drei Tage) werden über die Stop-Order gesteuert (siehe Abbildung 12). Gemäß der Leitlinie soll das Makrolidantibiotikum nach drei Tagen abgesetzt werden, wenn kein positiver Legionellen-Antigen-Test vorliegt. Auch die Kombinationstherapie bei Vorliegen von Risikofaktoren ist zunächst auf drei Tage begrenzt. Dies gilt als eine Zeitspanne für die empirische Therapie, nach der eine Reevaluation stattfinden soll und Deeskalationsmaßnahmen im Hinblick auf klinische und mikrobiologische Ergebnisse erwogen werden sollen [18]. Eine verlängerte Therapie erfordert ein bewusstes aktives Eingreifen des Arztes.

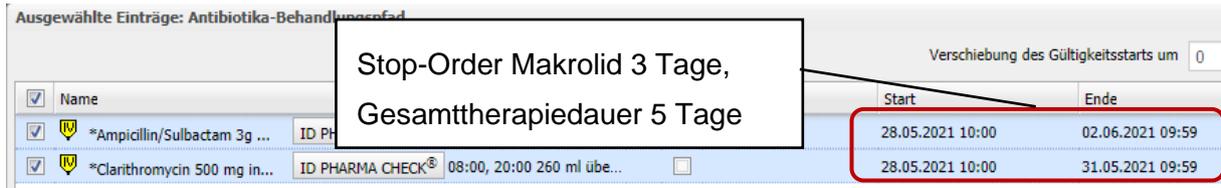


Abbildung 12: Beispiel einer Stop-Order bei Anordnung mittels Computerized Decision Support System

Potenzielle Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln werden durch die elektronische Verordnungssoftware erkannt und durch farbige Warnfelder angezeigt (siehe Abbildung 13).

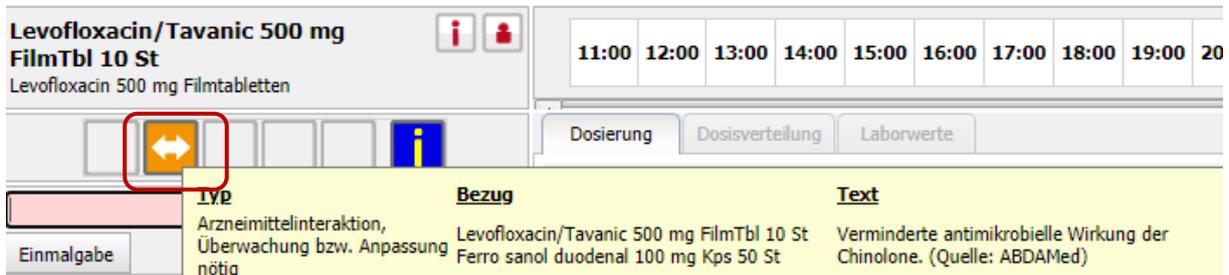


Abbildung 13: Warnhinweis bei Auftreten von Arzneimittelinteraktionen

Werden für den Patienten Arzneimittelallergien in der EPA erfasst, so erscheint ein Warnhinweis, falls diese im Konflikt mit der verordneten Antibiotikatherapie stehen (siehe Abbildung 14).

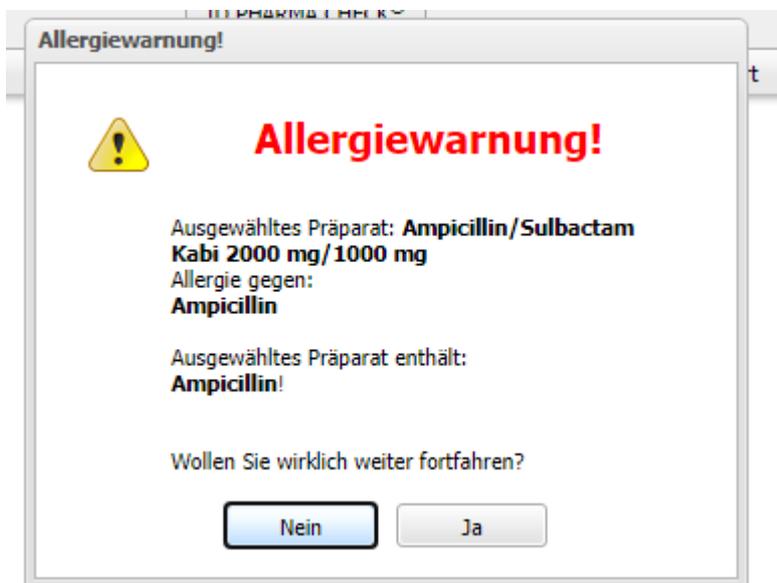


Abbildung 14: Allergiewarnung im Computerized Physician Order Entry System

Für die Nachverfolgung der Verordnung aus dem CDSS wurden diese entsprechend markiert, sodass die Unterscheidung zur Verordnung ohne CDSS möglich war.

Einbindung der ZNA

Aufgrund fehlender Schnittstellen der Medikationsmodule der Software-Systeme von ZNA und Station wurde ein separates Modul für das System E.care® der Notaufnahme entwickelt.

Grundlage ist die Bestimmung des CRB65-Scores anhand der erhobenen Parameter.

Der CRB65-Score wurde als Assessment in E.care® integriert. Bei Eingabe der entsprechenden Diagnosen erscheint dieses als zu erfüllende Pflichtmaßnahme (siehe Abbildung 15).

The screenshot displays the E.care® interface for patient Sebastian Testsiemens. The patient's data includes: M - 26.07.1988 - Alter: 32 - Patientcode: 10763491, ANKUNFT: 26.10.2020 12:53, and Zeit in der Notaufnahme: 11594h57'. The interface is divided into several sections:

- Left Sidebar:** Navigation menu with icons for Basis, Triage, Statistiken, Klinisch, Massnahmen, Medikamente, Labor, Bildgebung, Diagnose, Diacos, Med.-Plan, and Dokumente.
- Top Header:** Patient name 'Testsiemens, Sebastian', patient code, arrival time, and insurance information (AKV-MVZ - Krankenkasse: vorläufiger).
- Central Panel:** 'Hinzufügen' section with search and group selection options.
- Right Panel:** 'Vitalparameter' table showing vital signs over time.
- Bottom Panel:** 'Registrierung' section with a list of medical orders. The entry '21.02.08:34 Assess... CRB-65-Score' is highlighted with a red box.

	HF	AF	SpO2	IO2	EtCO2	NBPs	NBPd	ARTs	AR
09:48	73	15	98			119	72		
09:48	75	15	98			140	84		
09:48	76	16	94			109	60		
09:47	109	22	96			140	84		
09:43	82	16	96			142	85		
09:37	109	13	96			148	92		
09:37	89	21	95			142	85		
09:35	82	21	95			128	81		
09:35	82	20	95			128	90		
09:35	80	20	95			142	85		

Nr.	Zeit	Gruppe	Name Anordnung	Bemerkungen
<input checked="" type="checkbox"/>	26.10.12:53	Assess...	G-AEP Kriterien	
<input checked="" type="checkbox"/>	18.01.10:53		Vitalparameter	
<input checked="" type="checkbox"/>	24.08.10:22		12-Kanal-EKG	
<input checked="" type="checkbox"/>	24.08.10:22		Schmerzskala	
<input checked="" type="checkbox"/>	28.08.13:33		Pflegedokumentation	
<input checked="" type="checkbox"/>	04.10.08:12		Wells-Score LAE	
<input checked="" type="checkbox"/>	20.12.07:20	Assess...	Hilfsmittel und Wertgegenstände	
<input checked="" type="checkbox"/>	21.02.08:34	Assess...	CRB-65-Score	

Abbildung 15: Bestimmung des CRB65-Scores als Pflichtmaßnahme in E.care®

Der Schweregrad wird bei Auswahl der zutreffenden Parameter vom System ermittelt und die Therapieempfehlungen gemäß interner Leitlinie eingeblendet (siehe Abbildung 16).

CRB-65-Score	Bitte ALLE Fragen beantworten
C: Pneumonie bedingte Verwirrtheit, verändertes Bewusstsein	<input type="radio"/> Ja <input checked="" type="radio"/> Nein
R: Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$	<input type="radio"/> Ja <input checked="" type="radio"/> Nein
B: Blutdruck diastolisch ≤ 60 mmHg oder systolisch < 90 mmHg	<input type="radio"/> Ja <input checked="" type="radio"/> Nein
65: Alter ≥ 65 Jahre	<input type="radio"/> Ja <input checked="" type="radio"/> Nein
Leichte CAP	

1.1 Leichte CAP ohne Komorbiditäten

	INN (Handelsname)	Tagesdosis	Applikation	Dauer
Mittel der Wahl: Aminopenicillin	Amoxicillin	3x 1000 mg	oral	3-7 Tage
Alternativtherapie: Makrolid	Clarithromycin (z.B. Klacid®)	2x 500 mg		5-7 Tage
Nachgeordnete Alternativtherapie: Fluorchinolon	Levofloxacin (z.B. Tavanic®)	1x 500 mg		5-7 Tage

1.2 Leichte CAP mit definierten Komorbiditäten (chron. Herzinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen, schwere COPD, Bronchiektasen, Bettlägerigkeit, PEG)

	INN (Handelsname)	Tagesdosis	Applikation	Dauer
Mittel der Wahl: Aminopenicillin + BLI	Amoxicillin/ Clavulansäure (z.B. Amoclav®)	2 x 875/125 mg	oral	5-7 Tage
Alternativtherapie bei COPD	Amoxicillin + Ciprofloxacin (z.B. Ciprobay®)	Amoxi: s. oben Cipro: 2x 500-750 mg		
Nachgeordnete Alternativtherapie: Fluorchinolone	Levofloxacin (z.B. Tavanic®)	1x 500 mg		

Abbildung 16: Beispiel einer Therapieempfehlung nach Bestimmung des CRB65-Scores

Die Schweregradbestimmung wird automatisch in den ZNA-Behandlungsbericht übernommen.

3.2.4 Interventionsphase P₁

Verzug im Ablaufplan der Einführung der EPA auf den Stationen, sowie technische Probleme in Bezug auf die Darstellung des CDSS innerhalb der Karteikasten-Funktion des CPOE verzögerten den Start der Interventionsphase P₁.

Nach Einführung der EPA auf der Normalstation der Pneumologie sowie der Kardiologie wurden vor dem Start der Interventionsphase die Ärzte der beiden Kliniken in der Benutzung des Pfades geschult.

Die Datenerhebung der Interventionsphase P₁ fand von Dezember 2019 bis einschließlich Dezember 2020 statt.

Nach Einführung des elektronischen Behandlungspfades wurden die gleichen Daten wie in Phase I erhoben (siehe Kapitel 3.6). Zusätzlich wurde die Nutzung des Pfades dokumentiert.

Bei Nutzung des CDSS entfiel die Notwendigkeit der Sonderanforderung für den Einsatz eines Reserveantibiotikums.

3.2.5 Umfrage

Durch eine anonyme Online-Umfrage mittels SurveyMonkey® im Anschluss an die Interventionsphase wurde die Akzeptanz, Bewertung und Nutzung der Ärzte in Bezug auf den CDSS erhoben.

Die Umfrage bestand aus 13 Fragen, von denen je nach Auswahl der Antwortmöglichkeiten zwischen 4 und 12 Fragen zur Beantwortung angezeigt wurden. Die Abfolge der Fragen ist in Abbildung 17 grafisch dargestellt.

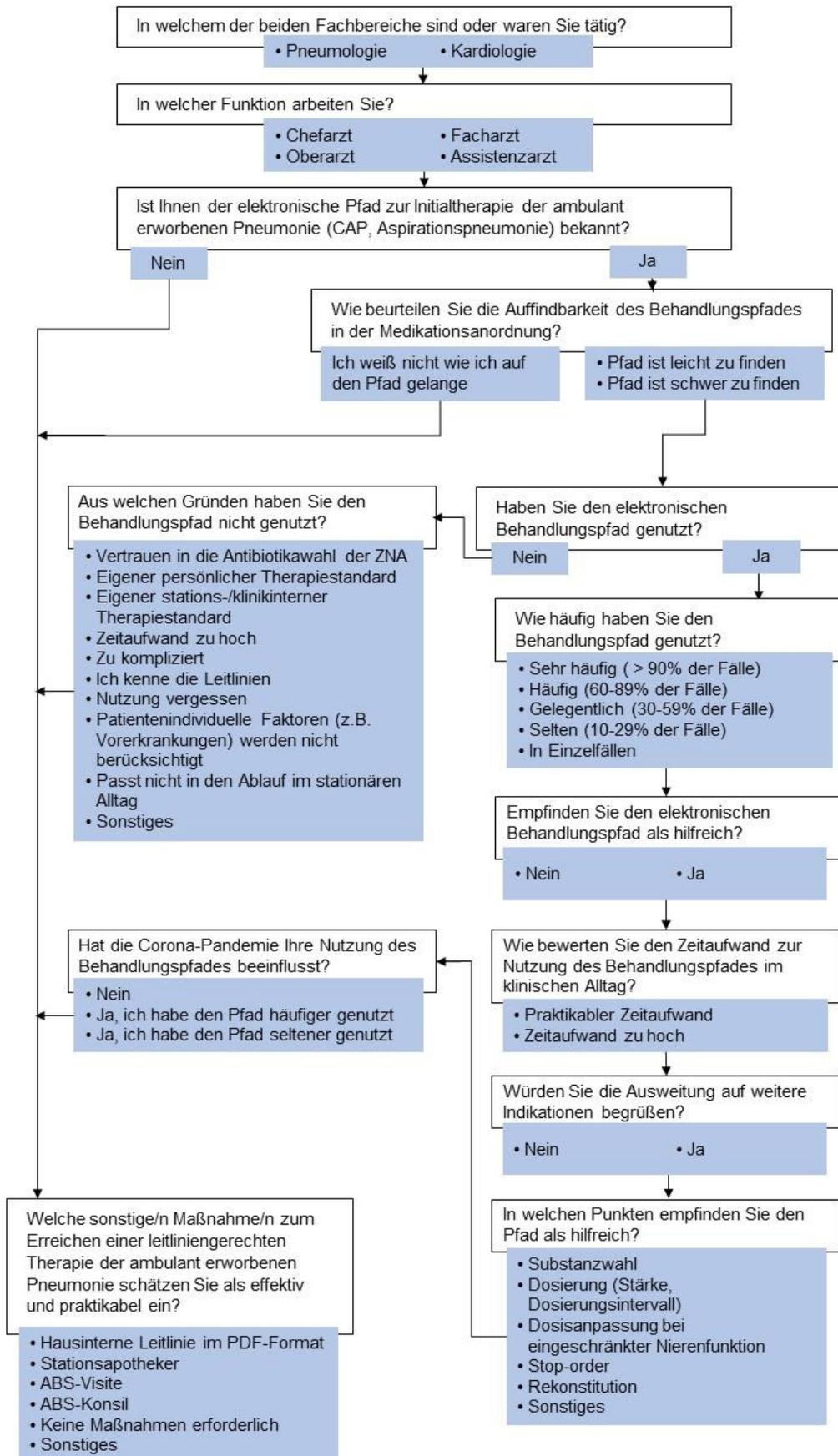


Abbildung 17: Umfrage zur Nutzung und Bewertung des Computerized Decision Support Systems

3.3 Zielgrößen

3.3.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt wird als Prozentsatz der leitliniengerechten initial kalkulierten Therapie der CAP vor und nach Einführung des elektronischen Behandlungspfades auf der pneumologischen Station der Klinikum Fulda gAG gewählt.

Dabei werden neben den Empfehlungen zur initial kalkulierten Antibiotikatherapie zunächst die Kriterien zur einheitlichen Eingruppierung in die Pneumonietriade beachtet.

3.3.2 Sekundäre Endpunkte

Folgende sekundäre Endpunkte werden untersucht:

- die Therapiedauer einschließlich der Antibiotikaverbrauchsichte,
- die Liegedauer,
- die Deeskalation bei Wahl einer initialen Kombinationstherapie mit Makrolid angegeben als Dauer der Kombinationstherapie,
- die Fokussierungsrate der Therapien,
- die Oralisierungsrate,
- die Anzahl erfüllter Stabilitätskriterien bei Entlassung,
- der Prozentsatz der leitliniengerechten initial kalkulierten Therapie auf einer fachfremden Normalstation (in der Kontrollphase Station 0C der Kardiologie und Gastroenterologie, in der Interventionsphase Station C2 der Kardiologie der Klinikum Fulda gAG),
- die Nutzung des CDSS und Zufriedenheit mit dem Pfad durch die Ärzte.

3.4 Definitionen

3.4.1 Leitliniengerechte Therapie

Die Untersuchung des primären Endpunktes (Prozentsatz der leitliniengerechten initial kalkulierten Therapie) erfolgte in einem zweistufigen Bewertungsverfahren und ist in Abbildung 18 dargestellt.

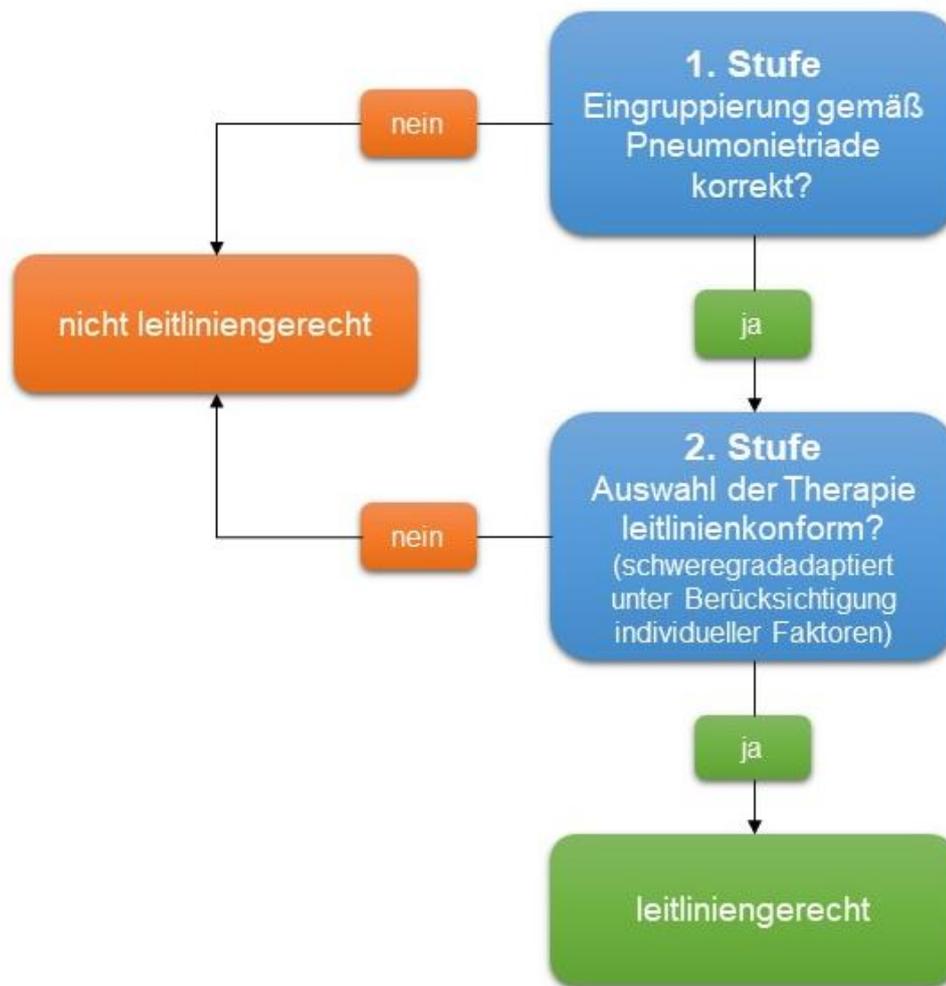


Abbildung 18: Bewertungsverfahren der initialen Antibiotikatherapie

1) Eingruppierung gemäß Pneumonietriade

Als erster Schritt zur leitliniengerechten initialen Therapie wurde die Differenzierung der Diagnosen in CAP, HAP und Pneumonie unter Immunsuppression angesehen.

Die Antibiotikaverordnung wurde als leitliniengerecht in Betracht gezogen, wenn die Eingruppierung gemäß dieser Pneumonietriade korrekt erfolgte.

Gemäß der Leitlinie zur Therapie der Pneumonie wird eine Pneumonie auch dann als HAP behandelt, wenn ein Krankenhausaufenthalt in den letzten drei Monaten vor der aktuellen Hospitalisierung stattgefunden hat (siehe Kapitel 1.3.1).

Die Differenzierung zur HAP wurde anhand der Dokumentation vorheriger stationärer Aufenthalte in der Patientenkurve oder dem KIS, Briefe aus vorherigen Aufenthalten oder durch entsprechende Vermerke in den Behandlungsberichten der ZNA sowie der Station

evaluiert. Erfolgte kein expliziter Hinweis auf eine vorherige bis zu drei Monate zurückliegende Hospitalisierung und gab es keine weiteren Hinweise auf einen solchen Aufenthalt, so wurde die Eingruppierung als korrekt gewertet.

Da die Kriterien der schweren Immunsuppression bereits als Ausschlusskriterien der Studie geführt wurden, entfiel im Studienkollektiv die Differenzierung zur Pneumonie unter Immunsuppression.

2) Auswahl der initial kalkulierten Antibiotikatherapie

Als initial kalkulierte Antibiotikatherapie wurde die Therapie der ersten 48-72 Stunden nach Aufnahme bis zur ersten Reevaluation oder den Ergebnissen der mikrobiologischen Untersuchung definiert.

Die Beurteilung erfolgte anhand des Schweregrades der CAP. Konnte durch den CRB65-Score aufgrund fehlender Parameter keine eindeutige Zuordnung zu einem der Schweregrade leicht, mittel oder schwer erfolgen, so wurde die Therapie nicht in die Bewertungsstufe 2 eingeschlossen.

Innerhalb eines Schweregrades unterscheidet sich die Auswahl des Antibiotikums je nach dem Vorhandensein relevanter patientenindividueller Risikofaktoren. Die Beachtung dieser Risikofaktoren wurde in die Bewertung der Leitlinienadhärenz aufgenommen. Bei einer leichtgradigen CAP zählen als relevante Parameter die Unterbringung in einem Pflegeheim, das Vorhandensein einer PEG-Sonde, Bettlägerigkeit, dekompensierte chronische Herzinsuffizienz, Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Schluckstörungen, Erkrankungen der Atemwege wie die schwere COPD (GOLD-Klassifikation Grad 3 oder 4, Gruppe C oder D oder akute Exacerbation beziehungsweise Einstufung als dekompensierte Begleiterkrankung) oder Bronchiektasen. Als ein weiterer, die Atemwege betreffender Faktor, wurde nach Absprache mit dem Direktor der Pneumologie die Lungenfibrose als relevante Begleiterkrankung angesehen, wenn diese explizit genannt wurde. Für die mittelschwere CAP werden als relevante Erkrankungen die schwere COPD sowie Bronchiektasen dokumentiert. In den hausinternen Empfehlungen wurde zudem eine weitere Therapieoption aufgeführt für Patienten, die bereits antibiotisch vortherapiert sind oder ein erhöhtes Risiko für multiresistente Enterobacteriaceae inklusive extended Spektrum Beta-Laktamasen (ESBL) bildende Erreger aufweisen. Dies trifft bei bekannter Kolonisation oder gehäuften vorherigen Infektionen mit diesen Erregern zu.

Bei der Diagnose einer Aspirationspneumonie entfällt die Bestimmung des Schweregrades sowie der patientenindividuellen Risikofaktoren.

Zur Bewertung der Leitlinienadhärenz wird die Wahl der Applikationsroute zunächst nicht berücksichtigt. Sie wird separat im Rahmen des sekundären Endpunktes der Oralisierungsrate beurteilt (siehe Kapitel 4.3.4). Erfolgt eine Verordnung desselben Antibiotikums oder derselben Antibiotikaklasse auf einem anderem Applikationsweg als in der Leitlinie genannt, so wird die Auswahl als leitliniengerecht gewertet (zum Beispiel Gabe von Ampicillin/Sulbactam intravenös anstelle von Amoxicillin/Clavulansäure peroral). Ebenso werden die verordnete Dosis sowie das Dosierungsintervall in einer separaten Auswertung geführt. Zur Beurteilung der Dosierung werden die Angaben aus der klinikinternen Antibiotikaempfehlung sowie die Nierenfunktion des Patienten herangezogen.

Da bereits die Verdachtsdiagnose therapierelevant ist, wird eine fehlende initiale Antibiotikaverordnung als nicht-leitliniengerecht gewertet.

3.4.2 Therapie- und Liegedauer

Therapiedauer

Die Therapiedauer wird in Tagen mit Antibiotikaverordnung (englisch days of therapy, DOT) angegeben. Die DOT geben ungeachtet der Dosis die Anzahl der Tage, an denen ein Patient Antibiotika erhält, wieder.

Zudem wird der Antibiotikaverbrauch im Rahmen einer Therapie in definierten Tagesdosen (englisch defined daily dose, DDD) ermittelt. Die Erstellung erfolgt unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung des Jahres 2021 der ATC-Klassifikation mit DDD des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [112]. Als Vergleichsgröße zwischen den beiden Studienphasen dient die Antibiotikaverbrauchsdichte bezogen auf einhundert Patiententage (PT) DDD/100 PT. Die Patiententage entsprechen dabei der Liegedauer des Patienten.

Bei Fortführung der Therapie nach Entlassung des Patienten wurde die voraussichtliche Gesamttherapiedauer durch die Therapieempfehlungen im Entlassbericht angenommen. Die voraussichtliche Gesamttherapiedauer wird gesondert von der stationären Therapiedauer gewertet.

Wurde im weiteren Verlauf des stationären Aufenthaltes eine erneute antibiotische Therapie aufgrund einer anderen als der primären studienrelevanten oder einer nicht nachvollziehbaren Indikation eingeleitet und ist die antibiotische Therapie der CAP bereits im Vorfeld abgeschlossen, so wird zur Bewertung der Therapiedauer sowie des Antibiotikaverbrauchs ausschließlich die primäre Antibiotikatherapie herangezogen.

Liegedauer

Die Liegedauer (englisch length of stay, LOS) ist definiert als Tage des stationären Aufenthaltes eines Patienten. Der Aufnahmetag wird als Tag Null gewertet. Je schneller eine Therapie greift und zur Genesung führt, desto kürzer ist im Allgemeinen die Liegedauer des Patienten. Im Falle einer kausalen Antibiotikatherapie sollte die Therapiedauer mit der Liegedauer assoziiert sein.

Seit 2003 gilt das Diagnosis Related Groups (DRG) -System als Maß für die Vergütung einer medizinischen Behandlung. Die Kombination aus Diagnosen, angewandten Prozeduren sowie Patienten- und Behandlungscharakteristika ergeben Gruppen mit definierter Fallpauschale. Finanzielle Anreize eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes wie zuvor durch die Abrechnung in „tagesgleichen Pflegesätzen“ vorhanden, sollten vermieden werden. Die stationäre Verweildauer der Patienten sollte durch die Einführung des DRG-Systems verkürzt werden. Eine kürzere Liegedauer ist im Umkehrschluss mit einem finanziellen Vorteil für die behandelnde Klinik verbunden. [54]

Die Liegedauer zu minimieren bei weiterhin maximalem Behandlungserfolg ist folglich das Ziel der Krankenhäuser.

Gegen ärztlichen Rat entlassene Patienten werden in der Auswertung von Liegezeit und stationärer Therapiedauer nicht berücksichtigt.

3.4.3 Deeskalation und Fokussierung

Gemäß der Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie wird unter Deeskalation „... die Verschmälerung des antimikrobiellen Wirkspektrums bei gleichzeitigem Erhalt der Wirksamkeit verstanden“ [45].

Als Deeskalationsmaßnahme wird in der vorliegenden Studie eine Therapieanpassung durch Umstellung einer initialen Kombinations- auf eine Monotherapie verstanden. Dies kann durch den klinischen Zustand des Patienten, das Vorliegen von mikrobiologischen Ergebnissen oder Vorgaben von Behandlungsleitlinien begründet sein.

Da die Leitlinie bei der ambulant erworbenen Aspirationspneumonie keine Deeskalation der initialen Kombinationstherapie vorsieht, werden Patienten mit dieser Diagnose bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Von der Deeskalation abzugrenzen ist die Fokussierung. Bei einer Fokussierung handelt es sich um eine Umstellung der Therapie nach Erregersicherung und damit um eine gezielte Therapie [45]. Diese sollte bei Nachweis des kausalen Erregers erfolgen.

Gegen ärztlichen Rat entlassene Patienten werden in der Auswertung des Zeitpunktes der Deeskalationsmaßnahmen nicht berücksichtigt.

3.4.4 Oralisierung

Als Oralisierung wird die Umstellung einer initial intravenösen Therapie auf eine perorale Applikationsform verstanden. Sie gilt als eine Strategie zur Therapieoptimierung [34]. Es soll untersucht werden, ob die Einführung des CDSS Einfluss auf die Rate an Oralisierungen der Antibiotikatherapien hat.

Wird eine in der Notaufnahme intravenös begonnene Therapie auf Station initial als perorale Verordnung angegeben, so wird dies in der vorliegenden Studie nicht als Oralisierung verstanden.

3.4.5 Klinische Stabilitätskriterien

Die S3-Leitlinie zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie empfiehlt die Bestimmung der klinischen Stabilitätskriterien nach Halm et al. als Parameter zur Überprüfung des Therapieansprechens [45].

Die klinischen Stabilitätskriterien sind in Tabelle 4 gelistet.

Tabelle 4: Zeichen der klinischen Stabilität (übernommen aus [45])

Zeichen der klinischen Stabilität	
Herzfrequenz	≤ 100/min
Atemfrequenz	≤ 24/min
Systolischer Blutdruck	≥ 90 mmHg
Körpertemperatur	≤ 37,8 °C
Gesicherte Nahrungsaufnahme	Oral oder sichere Zugänge
Bewusstseinszustand	Normal bzw. wiedererreichen [sic] des vorbestehenden Zustandes bei ZNS-erkrankungen [sic]
Keine Hypoxämie	PO ₂ ≥ 60 mmHg bzw. SaO ₂ ≥ 90% unter Raumluft bzw. (bei Patienten mit Sauerstoffpflichtigkeit) unter Sauerstoffgabe

PO₂ Sauerstoffpartialdruck, SaO₂ arterielle Sauerstoffsättigung

Werden die definierten Zeichen der klinischen Stabilität erfüllt, kann eine Entlassung des Patienten in Betracht gezogen werden.

Die Bestimmung der Atemfrequenz ist im vorliegenden Setting nicht Teil der Standardaufzeichnung der Vitalparameter der Patienten, sodass diese bei der Beurteilung zur Erfüllung der Stabilitätskriterien in dieser Studie nicht berücksichtigt wird.

Ziel bei der Untersuchung dieses sekundären Endpunktes ist die Frage, ob die Einführung des CDSS Einfluss auf die Erfüllung der klinischen Stabilitätskriterien zum Zeitpunkt der Entlassung nimmt.

3.5 Studienpopulation

3.5.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterien zur Aufnahme in das Patientenkollektiv der Studie setzen sich aus den folgenden Parametern zusammen:

Diagnose

Patienten mit der Haupt- oder Nebendiagnose ambulant erworbene Pneumonie sowie ambulant erworbene Aspirationspneumonie zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Es werden sowohl gesicherte Diagnosen als auch Verdachtsdiagnosen eingeschlossen, da bereits der Verdacht therapie relevant ist. Nach ICD-10-Kennzeichnung sind dies die Diagnosen der Gruppe J18.- sowie J69.-, die nicht mit der Zusatzbezeichnung U69.-! für im Krankenhaus erworbene Pneumonien versehen sind. Ist keine ICD-10-Kennzeichnung vorhanden gilt die formulierte Diagnose als Kriterium.

In die Studie nicht eingeschlossen werden Patienten mit der Diagnose HAP. Ebenso gilt es als Ausschlusskriterium, wenn die Diagnose zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nicht ersichtlich ist.

Als zusätzliches Ausschlusskriterium der Studie wurde in der Interventionsphase die gesicherte Diagnose Covid-19 beziehungsweise die initiale Verdachtsdiagnose Covid-19 ohne negatives Testergebnis vor stationärer Aufnahme aufgenommen.

Stationäre Aufnahme

Die Patienten müssen stationär aufgenommen werden und einen Aufenthalt von mindestens einer Nacht vorweisen. Die Aufnahme muss auf die Normalstation der Medizinischen Klinik V (Pneumologie) der Klinikum Fulda gAG oder als Fremdlieger der Medizinischen Klinik V auf

eine andere Normal- oder IMC-Station (nur P₀) des Hauses erfolgen. Zur Untersuchung des sekundären Endpunktes der Therapie auf einer ausgewählten fachfremden Station werden zudem in der Kontrollphase Patienten der Station 0C und in der Interventionsphase Patienten der Station C2 mit einem stationären Aufenthalt von mindestens einer Nacht eingeschlossen.

Patientencharakteristika

Die Patienten müssen mindestens 18 Jahre alt sein und dürfen keines der Kriterien für eine schwere Immunsuppression (siehe Kapitel 1.3.1) erfüllen. Die Gabe von systemischen Steroiden wurde als Kriterium der schweren Immunsuppression gewertet, wenn sie Bestandteil der Dauermedikation (Gabe seit mindestens vier Wochen) mit einer Dosis von mindestens 30 mg Hydrocortison-Äquivalenten ist.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Diagnose ambulant erworbene Pneumonie (CAP) oder ambulant erworbene Aspirationspneumonie	Diagnose nosokomial erworbene Pneumonie (HAP) oder Zusatzkennzeichnung U69.-! nach ICD-10 Gesicherte Diagnose Covid-19 oder initiale Verdachtsdiagnose Covid-19 ohne negatives Testergebnis vor stationärer Aufnahme (nur P ₁)
Kein Erregernachweis bei Aufnahme	Vorliegen mikrobiologischer Ergebnisse bezüglich des ursächlichen Erregers bei Aufnahme
Keine schwere Immunsuppression	Schwere Immunsuppression
Stationärer Aufenthalt ≥ 1 Nacht	Kein stationärer Aufenthalt
Alter ≥ 18 Jahre	Alter < 18 Jahre
Aufnahme auf Normal- oder Intermediate care-Station (nur P ₀)	Aufnahme auf Intensivstation
Patienten der Pneumologie, Station 0C (nur P ₀) oder C2 (nur P ₁)	

3.5.2 Drop-out

Da die Patienten prospektiv bei stationärer Aufnahme in die Studie eingeschlossen wurden, ergaben sich zusätzlich zu den Ein- und Ausschlusskriterien die in Tabelle 6 dargestellten Punkte, die zu einem Drop-out der Patienten im Verlauf des stationären Aufenthaltes führten.

Für das Patientenkollektiv relevant war das zuerst auftretende Kriterium, welches zum Drop-out führte.

Tabelle 6: Drop-out-Kriterien

Drop-out-Kriterien
Verdachts-/Diagnose nicht bestätigt
Verlegung auf Intensivstation nicht pneumoniebedingt
Patient verstorben
Verlegung auf andere Station und Zuordnung zu anderer Klinik
Eingabe der Medikation durch einen nicht geschulten Arzt oder durch einen Apotheker (nur P ₁)

3.6 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte primär aus dem Krankenhausinformationssystem medico® sowie der Patientenakte (papierbasiert in P₀, EPA in P₁).

Für jeden Patienten wurde ein Dokumentationsbogen (englisch case report form, CRF) erstellt, auf dem pseudonymisiert die notwendigen Daten erfasst wurden. Die Dokumentationsbögen sind in Anhang 3 dargestellt.

Es wurden neben allgemeinen Patientencharakteristika wie Geschlecht oder Alter und Informationen zu dem aktuellen sowie vorherigen stationären Aufenthalt vor allem Informationen bezüglich der Antibiotikatherapie aufgenommen. Die Liegedauer wird als DRG-Verweildauer dem Krankenhausinformationssystem entnommen. Die Aufnahmediagnose wird aus dem Behandlungsbericht der ZNA entnommen. Die Bestimmung des CRB65-Scores erfolgte durch den klinischen Pharmazeuten anhand der im Behandlungsbericht der ZNA aufgeführten Parameter und wird falls vorhanden mit dem in der ZNA bestimmten Scorewert abgeglichen. Ist eine Bestimmung des CRB65-Scores und damit des Schweregrades der CAP in der Notaufnahme erfolgt, so wurde dies separat vermerkt.

Die für die initial kalkulierte Antibiotikatherapie der CAP als relevant eingestuften patientenindividuellen Faktoren beziehungsweise relevante Vor- und Begleiterkrankungen wurden dokumentiert. Hierzu zählen als Parameter, die den funktionellen Status beschreiben die Unterbringung in einem Pflegeheim sowie eine vorhandene Bettlägerigkeit. Dekompensierte chronische Herzinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen, Erkrankungen der Atemwege wie die schwere COPD (GOLD-Klassifikation Grad 3 oder 4,

Gruppe C oder D) oder Bronchiektasen sowie das Vorhandensein einer PEG-Sonde werden ebenfalls entsprechend nach Schweregrad der CAP als relevante Erkrankungen dokumentiert.

Über den CRF erfolgten die Dokumentation der Antibiotikatherapie in der ZNA sowie die Erhebung der Therapie im klinischen Verlauf.

Die Daten werden über den gesamten stationären Aufenthalt vom Tag der Aufnahme über die ZNA bis zur Entlassung des Patienten erfasst.

3.7 Statistik

Die Nullhypothese H_0 wird gegen die Alternativhypothese H_1 aufgestellt.

Nullhypothese H_0 :

Die Einführung eines in die EPA integrierten CDSS im Vergleich zur alleinigen zur Verfügungstellung der therapielevanten Informationen im Intranet führt nicht zu einer Erhöhung der Leitlinienadhärenz gemessen in Prozent.

Alternativhypothese H_1 :

Die Einführung eines in die EPA integrierten CDSS im Vergleich zur alleinigen zur Verfügungstellung der therapielevanten Informationen im Intranet führt zu einer signifikanten Erhöhung der Leitlinienadhärenz gemessen in Prozent.

Für die Alternativhypothese gilt: $H_1 = \mu_1 > \mu_2$

μ_1 = Mittelwert (in Prozent) der Leitlinienadhärenz nach Einführung des in die EPA integrierten CDSS

μ_2 = Mittelwert (in Prozent) der Leitlinienadhärenz bei alleiniger zur Verfügungstellung der therapielevanten Informationen im Intranet

Die Alternativhypothese besagt, dass der Mittelwert der Leitlinienadhärenz gemessen in Prozent nach Einführung des in die EPA integrierten CDSS signifikant größer ist als der Mittelwert der Adhärenz ohne CDSS.

Für die Nullhypothese gilt: $H_0: = \mu_1 \leq \mu_2$

Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Leitlinienadhärenz durch Einführung des in die EPA integrierten CDSS.

Da die Nullhypothese abgelehnt werden soll, ist die Alternativhypothese nur bei geringer Irrtumswahrscheinlichkeit akzeptabel. Der Fehler 1. Art = α -Fehler wird mit einer

Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 angesetzt. Eine falsch-negative Schlussfolgerung, der Fehler 2. Art = β -Fehler wird mit 0,2 angesetzt.

Aus dem Fehler 2. Art errechnet sich die statistische Trennschärfe der Studie nach folgender Formel: Statistische Trennschärfe = $1 - \beta$. Bei einem β -Fehler von 0,2 ergibt sich eine statistische Trennschärfe von 0,8. Die Power des Testes beträgt folglich 80%. Es wird ein zweiseitiger Test durchgeführt, da Abweichungen von der Nullhypothese in beide Richtungen auftreten können.

3.7.1 Fallzahlplanung

Auf Grundlage der Arbeiten von Busing, K. et al. [18], Ostrowsky, B. et al. [90], und Hogli, J.U. et al. [60] wurde initial von einer leitliniengerechten Therapie in ca. 60% der Fälle der CAP ausgegangen.

Aufgrund einer Zwischenauswertung während der Kontrollphase wurde der Prozentsatz der leitliniengerechten Therapie ohne Intervention von den zunächst angenommenen 60% auf 40% korrigiert. Für eine als realisierbare angenommene Steigerung der Leitlinienadhärenz von 40% auf 60% ergab sich eine Fallzahl von 97 Patienten je Projektphase (siehe Tabelle 7).

Die Fallzahlberechnung erfolgte mittels Online-Kalkulator „Sample Size Calculator“ (<https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>) (Zugriff am 14.11.2017, siehe Anhang 4).

Tabelle 7: Fallzahlberechnung

Parameter	Beschreibung	Wert
μ_1	Mittelwert (in Prozent) der Leitlinienadhärenz nach Einführung des in die EPA integrierten CDSS	60
μ_2	Mittelwert (in Prozent) der Leitlinienadhärenz bei alleiniger zur Verfügungstellung der therapielevanten Informationen im Intranet	40
α	Fehler 1. Art	0,05
β	Fehler 2. Art	0,2
p	Power	0,8
n	Fallzahl	97

EPA elektronische Patientenakte, CDSS Computerized Decision Support System

3.7.2 Statistische Analyse

Die Daten werden mittels IBM SPSS® Statistics Version 25 ausgewertet.

Die Auswertung erfolgt mittels deskriptiver Statistik. Kategoriale nominalskalierte Variablen werden als Häufigkeiten in absoluten Zahlen und Prozentsätzen präsentiert. Nicht-kategoriale Variablen werden durch Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Die Testung auf Unabhängigkeit kategorischer Variablen erfolgt mittels Chi-Quadrat-Test. Bei zu erwartenden Häufigkeiten kleiner fünf wird der exakte Test nach Fisher verwendet. Die Testung auf Unterscheidung der Tendenzen zweier ordinalskalierter Variablen erfolgt durch den Mann-Whitney-U-Test.

Um zu beurteilen, ob es signifikante Anzeichen für einen Unterschied der Auswirkungen der ABS-Strategie gibt, wird die Chi-Quadrat-Kontingenzanalyse angewandt. Die praktische Bedeutung wird anhand des 95%-Konfidenzintervalls für die Differenz zwischen den Gruppen beurteilt. Die Äquivalenzgrenzen liegen hierbei bei 5%. Zur Berechnung des Konfidenzintervalls für die Differenz der Anteile der Leitlinienadhärenzen wird der Webrechner der Universität Köln verwendet (<https://imsiewebarchiv.uni-koeln.de/beratung/rechner/ki.html>, Zugriff am 28.07.2021, siehe Anhang 5)

3.8 Ethik

Aufgrund des Studiendesigns wurde ein Votum der Ethikkommission als nicht notwendig erachtet. Es wurden weder zusätzliche Daten erhoben noch die Behandlung der Patienten aktiv geändert, da die Struktur der Therapie identisch blieb. Zudem bestand kein Kontakt mit den Patienten, die Daten wurden pseudonymisiert aus der Patientenakte erhoben.

Der CDSS wurde als Prozess im Rahmen der Einführung der elektronischen Patientenakte betrachtet. Die zur Verfügungstellung der Informationen zur leitliniengerechten Therapie erfolgte seit einigen Jahren, sodass die Einführung des Behandlungspfades lediglich als eine Änderung in der Art der Informationsweitergabe als Maßnahme im Rahmen von ABS-Programmen gesehen wurde.

Der verschreibende Arzt blieb in seiner Position als letzte Entscheidungsinstanz frei in der Wahl der Verordnung.

3.9 Datenschutz

Die Datenerfassung auf dem CRF erfolgte pseudonymisiert unter Angabe einer Fallnummer.

Alle Patienten wurden durch Vergabe einer fortlaufenden Nummer pseudonymisiert. Die auszuwertenden Daten wurden nur mit dieser Nummer versehen in einem SPSS-Datenblatt gespeichert. Die codierende Liste wurde für eventuelle Rückfragen bis zum Ende der Studie auf einem PC mit Zugangsbeschränkung gespeichert und nach Beendigung der Studie gelöscht.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienpopulation

Im Zeitraum der Datenerhebung von Mai 2017 bis einschließlich Dezember 2020 wurden insgesamt 161 Patienten in der Kontrollphase und 108 Patienten in der Interventionsphase eingeschlossen. In der Kontrollphase gab es ein Drop-out von 64 Patienten und in der Interventionsphase von 56 Patienten. Die verringerte Patientenzahl in der Interventionsphase wird in den Kapiteln 4.4, 5.1 und 5.9 analysiert und diskutiert. Es ergaben sich in der Kontrollphase 97 auswertbare Fälle und in der Interventionsphase 53 auswertbare Fälle. Die Verteilung für die Gründe der Drop-outs ist in Abbildung 19 dargestellt.

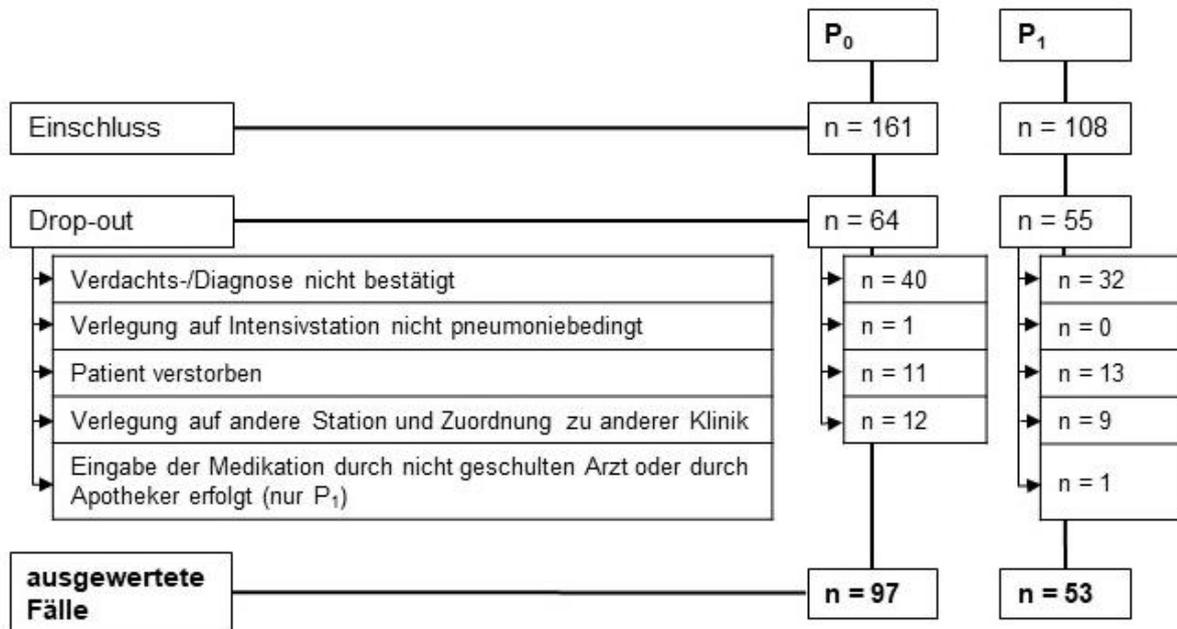
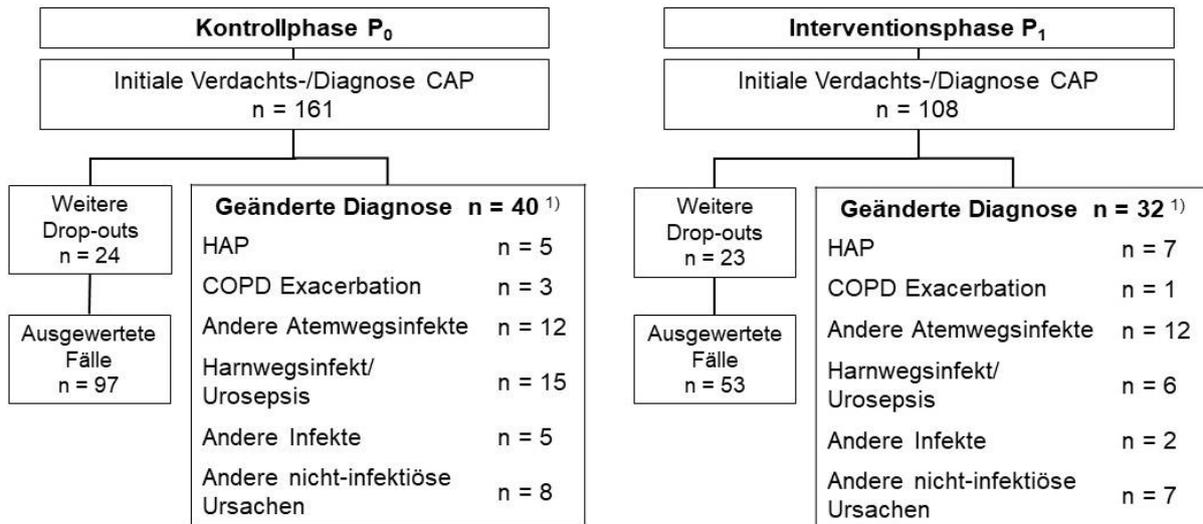


Abbildung 19: Patientenrekrutierung

Der häufigste Grund für einen Drop-out war eine nicht bestätigte Initialdiagnose einer CAP. Die Art der geänderten Diagnosen ist in Abbildung 20 aufgeführt.



¹⁾ Mehrfachnennung möglich

CAP ambulant erworbene Pneumonie, HAP nosokomial erworbene Pneumonie

Abbildung 20: Drop-outs durch nicht bestätigte Initialdiagnose

Das Patientenalter betrug im Durchschnitt 72 Jahre in der Kontroll- und 74 Jahre in der Interventionsgruppe. Das Patientenkollektiv bestand in beiden Phasen zu über zwei Drittel aus männlichen Patienten. Es wurden in beiden Phasen vorwiegend Patienten mit der Diagnose CAP aufgenommen, die ambulant erworbene Aspirationspneumonie wurde in weniger als 10% der Fälle diagnostiziert. Eine dokumentierte Antibiotikaallergie lag in beiden Patientengruppen in unter 10% der Fälle vor. In beiden Studienphasen wies circa ein Viertel der Patienten therapierelevante Risikofaktoren auf. Die Verteilung der Subgruppen nach Art der Risikofaktoren unterscheidet sich zwischen den Phasen. In der Kontrollphase dominiert die schwere COPD als relevanter Risikofaktor, in der Interventionsphase traten die chronische Herzinsuffizienz sowie die Unterbringung in einem Pflegeheim am häufigsten auf.

Die Patientencharakteristika der Kontroll- und Interventionsphase sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Patientencharakteristika

Patientencharakteristikum	Kontrollphase P ₀		Interventionsphase P ₁		p-Wert ²⁾
	n _{gesamt} = 97		n _{gesamt} = 53		
	n	(%)	n	(%)	
Alter M + SD	72 ± 17		74 ± 15		0,326 ³⁾
Geschlecht					
Männlich	71	(73)	36	(68)	0,495 ⁴⁾
Weiblich	26	(27)	17	(32)	0,495 ⁴⁾
Diagnose					
CAP	93	(96)	49	(92)	0,454 ⁵⁾
Aspirationspneumonie	4	(4)	4	(8)	0,454 ⁵⁾
Antibiotikaallergien	7	(7)	4	(8)	1,000 ⁵⁾
Relevante Risikofaktoren ¹⁾	22	(23)	13	(25)	0,798 ⁴⁾
Schwere COPD	15	(15)	1	(2)	0,010 ⁴⁾
Bronchiektasen	2	(2)	1	(2)	1,000 ⁵⁾
Lungenfibrose	0	(0)	1	(2)	0,353 ⁵⁾
PEG	2	(2)	0	(0)	0,540 ⁵⁾
Chronische Herzinsuffizienz	5	(5)	5	(9)	0,325 ⁵⁾
Pflegeheim	4	(4)	4	(8)	0,454 ⁵⁾
Bettlägerigkeit	0	(0)	2	(4)	0,123 ⁵⁾
ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen	0	(0)	0	(0)	N/A ⁶⁾
Risiko für ESBL-Bildner	3	(3)	0	(0)	0,552 ⁵⁾

M Mittelwert, SD Standardabweichung, N/A not applicable, CAP ambulant erworbene Pneumonie, PEG perkutane endoskopische Gastrostomie, COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ZNS zentrales Nervensystem, ESBL extended Spektrum Beta-Laktamasen

¹⁾ Relevanz je nach Schweregrad der CAP (keine Berücksichtigung der Kategorisierung nach Pneumonietriade), Mehrfachauswahl möglich

²⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$

³⁾ p-Wert für Alter bestimmt mit Mann-Whitney U Test

⁴⁾ p-Werte bestimmt mit Chi-Quadrat Test

⁵⁾ p-Werte bestimmt mit exaktem Test nach Fisher

⁶⁾ keine Berechnung, da der Wert für ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen konstant ist

Die Patienten der Kontrollphase unterscheiden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Diagnose, vorhandener Antibiotikaallergien, dem Vorliegen relevanter Risikofaktoren, der Mehrzahl der einzelnen Risikofaktoren sowie dem vorhandenen Risiko für ESBL-Bildner nicht statistisch signifikant von den Patienten der Interventionsphase ($p > 0,05$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe besteht in Bezug auf den therapierelevanten Risikofaktor einer vorbestehenden schweren COPD ($p \leq 0,05$). Dieser Unterschied ist mit einer Effektstärke von $\phi = 0,210$ jedoch nur schwach ausgeprägt.

4.2 Primärer Endpunkt: Leitlinienadhärenz

4.2.1 Bewertungsstufe 1: Eingruppierung gemäß Pneumonietriade

In der Kontrollgruppe erfolgte bei 25 Patienten ein Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten drei Monate vor der studienrelevanten Hospitalisierung. In der Interventionsgruppe zeigten zehn Patienten eine dokumentierte vorangegangene Hospitalisierung. Gemäß der ersten Bewertungsstufe der leitliniengerechten Therapie wurden diese Patienten aufgrund der falschen Einordnung innerhalb der Pneumonietriade als nicht leitlinienadhärent gewertet (siehe Abbildung 21 und Tabelle 9).

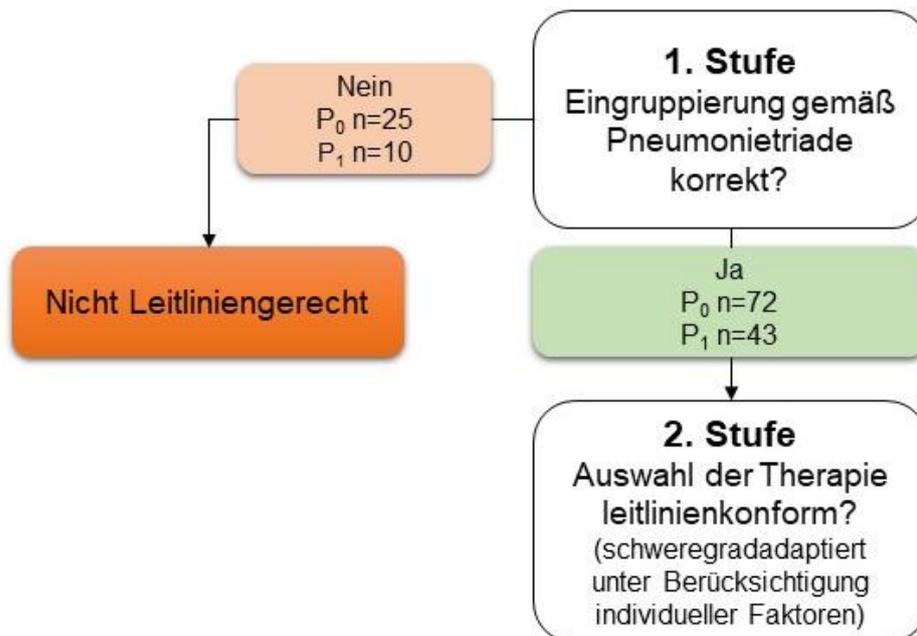


Abbildung 21: Bewertungsverfahren Stufe 1

Tabelle 9: Eingruppierung gemäß Pneumonietriade

Eingruppierung gemäß Pneumonietriade	Kontrollphase P ₀ n = 97		Interventionsphase P ₁ n = 53		p-Wert ¹⁾
	n	(%)	n	(%)	
Nicht korrekt	25	(26)	10	(19)	0,339
Korrekt	72	(74)	43	(81)	0,339

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Chi-Quadrat Test, Signifikanz bei $p \leq 0,05$

Die korrekte Eingruppierung der Patienten gemäß der Pneumonietriade unterscheidet sich nicht statistisch signifikant zwischen der Kontrollphase und der Interventionsphase.

4.2.2 Bewertungsstufe 2: Auswahl der initial kalkulierten Antibiotikatherapie

Bestimmung des CRB65-Scores

Die Bestimmung des Schweregrades anhand des CRB65-Scores durch die ZNA erfolgte in der Kontrollphase in 4 von 70 Fällen. In der Interventionsphase wurde in der ZNA in 31 von 40 Fällen der Schweregrad durch Bestimmung des CRB65-Scores dokumentiert (siehe Tabelle 10).

Es wurden in der Kontrollphase zwei Patienten und in der Interventionsphase drei Patienten mit der Diagnose der ambulant erworbenen Aspirationspneumonie bewertet. Für diese Patienten entfällt die Schweregradbestimmung nach dem CRB65-Score, sodass sich als Bezug ein Patientenkollektiv von $n=70$ in P₀ und $n=40$ in P₁ ergibt.

Tabelle 10: Bestimmung des CRB65-Scores

Bestimmung des CRB65-Scores	Kontrollphase P ₀ n = 70		Interventionsphase P ₁ n = 40		p-Wert ¹⁾
	n	(%)	n	(%)	
Erfolgt	4	(6)	31	(77,5)	< 0,001
Nicht erfolgt	66	(94)	9	(22,5)	< 0,001

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Chi-Quadrat Test, Signifikanz bei $p \leq 0,05$

Die Bestimmung des CRB65-Scores unterscheidet sich statistisch signifikant zwischen der Kontroll- und Interventionsphase. Der Unterschied ist mit einer Effektstärke von $\phi = 0,741$ stark ausgeprägt.

Einteilung nach Schweregrad

Die Verteilung zwischen leichtgradigen, mittelschweren und schweren Pneumonien nach Bestimmung des CRB65-Scores ist in Tabelle 11 dargestellt.

In der Kontrollphase war bei zwei Patienten der Schweregrad aufgrund fehlender Parameter nicht ermittelbar, sodass sich die Schweregradverteilung auf eine Patientenzahl von n=68 bezieht.

Tabelle 11: Einteilung nach Schweregrad

Schweregrad	Kontrollphase P ₀ n = 68		Interventionsphase P ₁ n = 40		p-Wert ¹⁾
	n	(%)	n	(%)	
Leichte CAP	30	(44)	20	(50)	0,554 ²⁾
Ohne relevante Risikofaktoren	26	(38)	12	(30)	0,387 ²⁾
Mit relevanten Risikofaktoren	4	(6)	8	(20)	0,053 ³⁾
Mittelschwere CAP	38	(56)	20	(50)	0,554 ²⁾
Ohne relevante Risikofaktoren	31	(46)	18	(45)	0,953 ²⁾
Mit relevanten Risikofaktoren	7	(10)	2	(5)	0,480 ³⁾
Schwere CAP	0	(0)	0	(0)	N/A ⁴⁾

CAP ambulant erworbene Pneumonie, N/A not applicable

¹⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$

²⁾ p-Werte bestimmt mit Chi-Quadrat Test

³⁾ p-Werte bestimmt mit exaktem Test nach Fisher

⁴⁾ keine Berechnung, da der Wert für Patienten mit schwerer CAP konstant ist

Die Verteilung zwischen den Schweregraden leicht, mittel und schwer unterscheidet sich nicht statistisch signifikant zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase. Auch in den Subgruppen mit und ohne therapierelevante Risikofaktoren unterscheiden sich die Studienphasen bezogen auf das zur Bewertung herangezogene Patientenkollektiv der jeweiligen Phase ($n_{P_0} = 68$, $n_{P_1} = 40$) nicht statistisch signifikant.

In keiner der beiden Studienphasen fanden sich Patienten mit einer nach CRB65-Score als schwer eingestuften Pneumonie.

In der Interventionsphase variierten bei einem Patienten der Schweregrad, der durch die ZNA bestimmt wurde und der Schweregrad, der durch den klinischen Pharmazeuten anhand der dokumentierten Parameter bestimmt wurde. In dem Behandlungsbericht der Notaufnahme wurde eine leichte CAP dokumentiert. Diese war durch einen CRB65-Score von eins begründet. Ein Punkt ergab sich durch das Alter des Patienten (≥ 65 Jahre). In den aufgezeichneten Vitalparametern der Notaufnahme ist objektiv ein hypotoner Zustand (Blutdruck diastolisch ≤ 60 mmHg oder systolisch < 90 mmHg) dokumentiert, sodass durch den klinischen Pharmazeuten ein CRB65-Score mit zwei Punkten und folglich eine als mittelschwer eingestufte Pneumonie ermittelt wurde. Für die Beurteilung der Leitlinienadhärenz wurde eine mittelgradige Pneumonie angenommen.

Antibiotikaverordnung

Die Häufigkeit der verordneten Antibiosen zur Initialtherapie der Patienten, die nach Bewertungsstufe eins gemäß der Pneumonietriade korrekt eingruppiert wurden, sowie die Bewertung der Therapie ist in Abbildung 22, Abbildung 23, Abbildung 24 und Abbildung 25 dargestellt. Die Verordnungen sind nach Schweregrad der CAP und den Subgruppen mit und ohne therapierelevante Risikofaktoren aufgeschlüsselt.

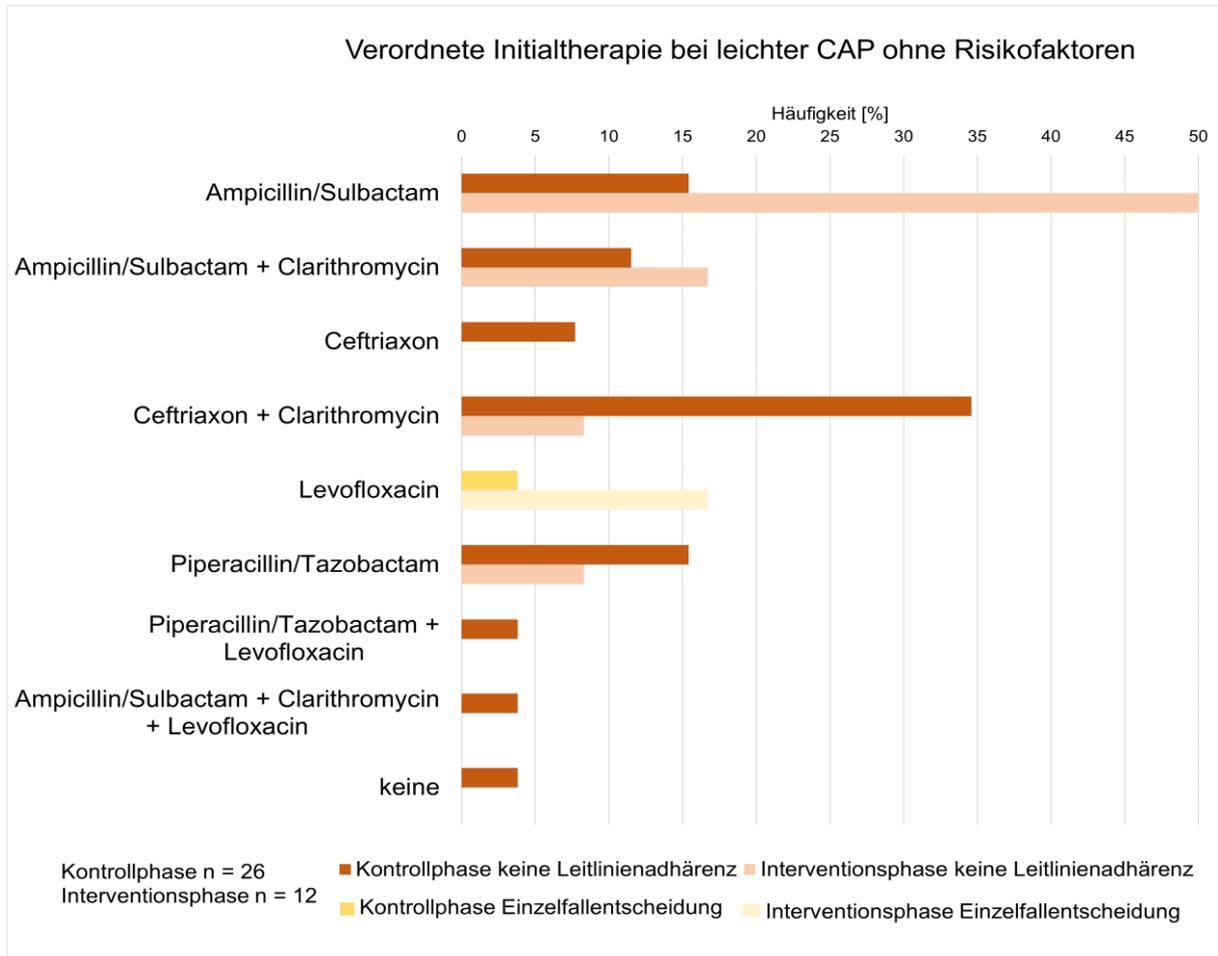


Abbildung 22: Verordnete Initialtherapie bei Patienten mit leichter CAP ohne Risikofaktoren mit Bewertung der Leitlinienadhärenz

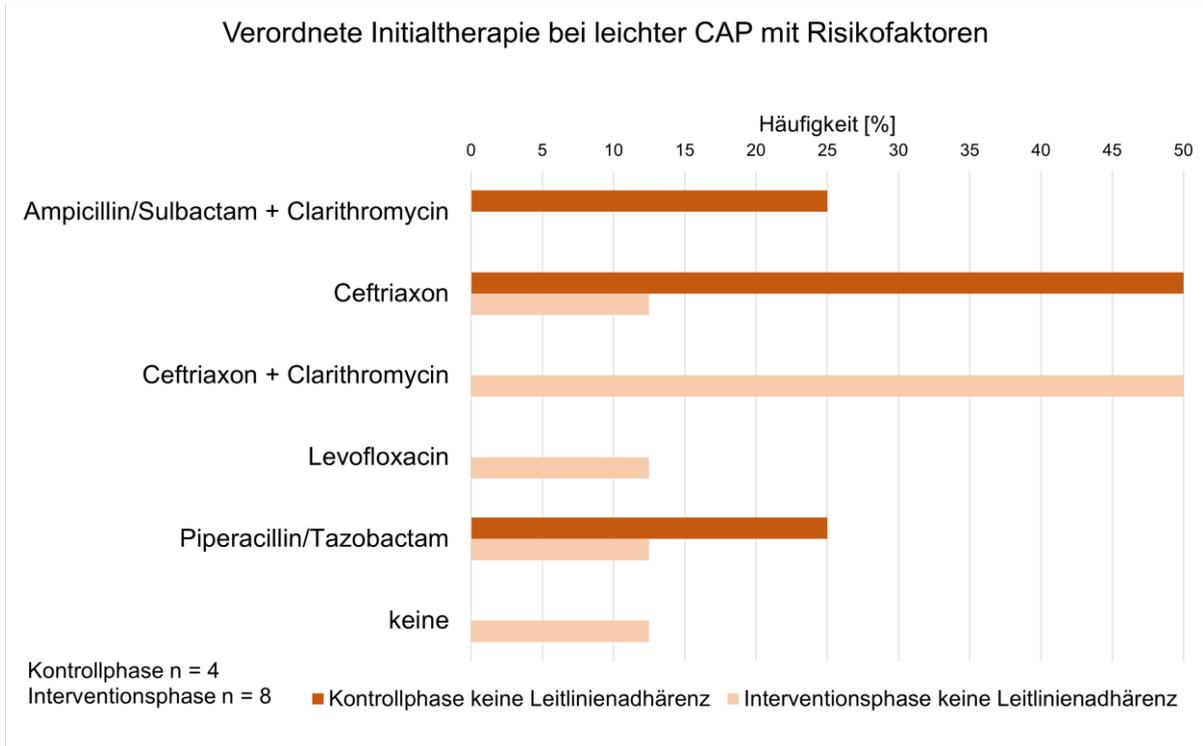


Abbildung 23: Verordnete Initialtherapie bei Patienten mit leichter CAP mit Risikofaktoren mit Bewertung der Leitlinienadhärenz

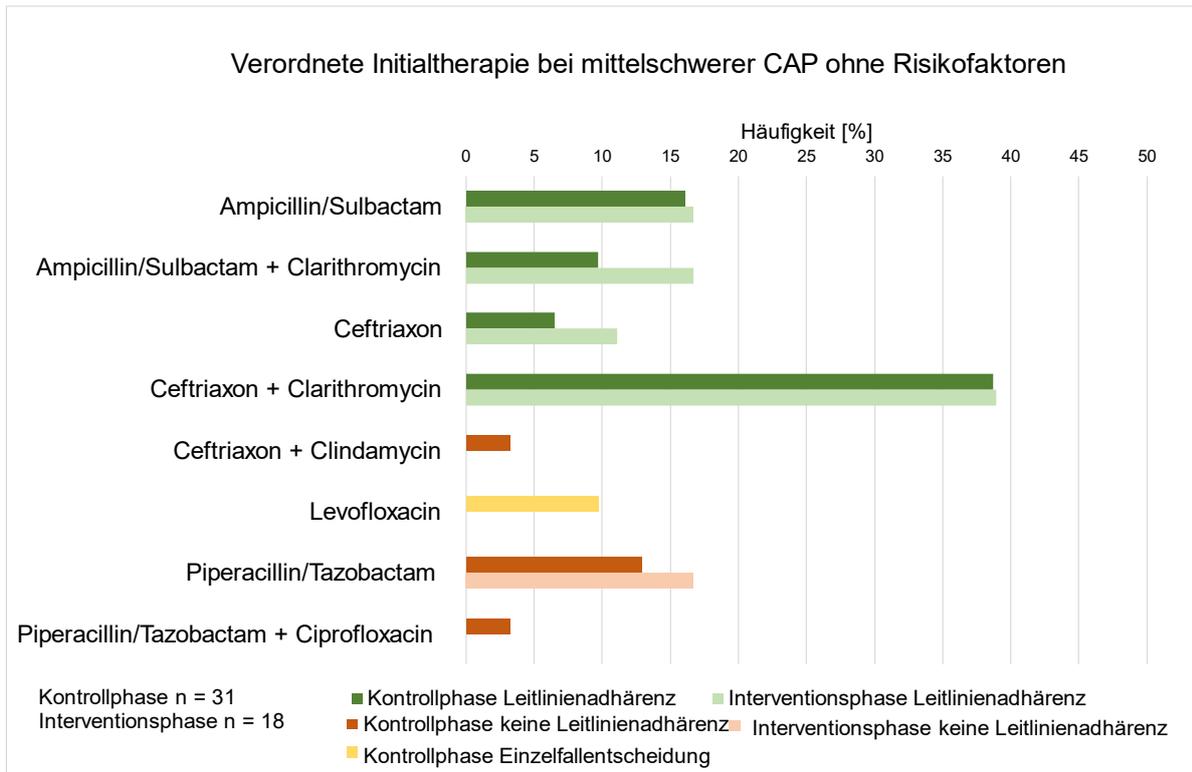


Abbildung 24: Verordnete Initialtherapie bei Patienten mit mittelschwerer CAP ohne Risikofaktoren mit Bewertung der Leitlinienadhärenz

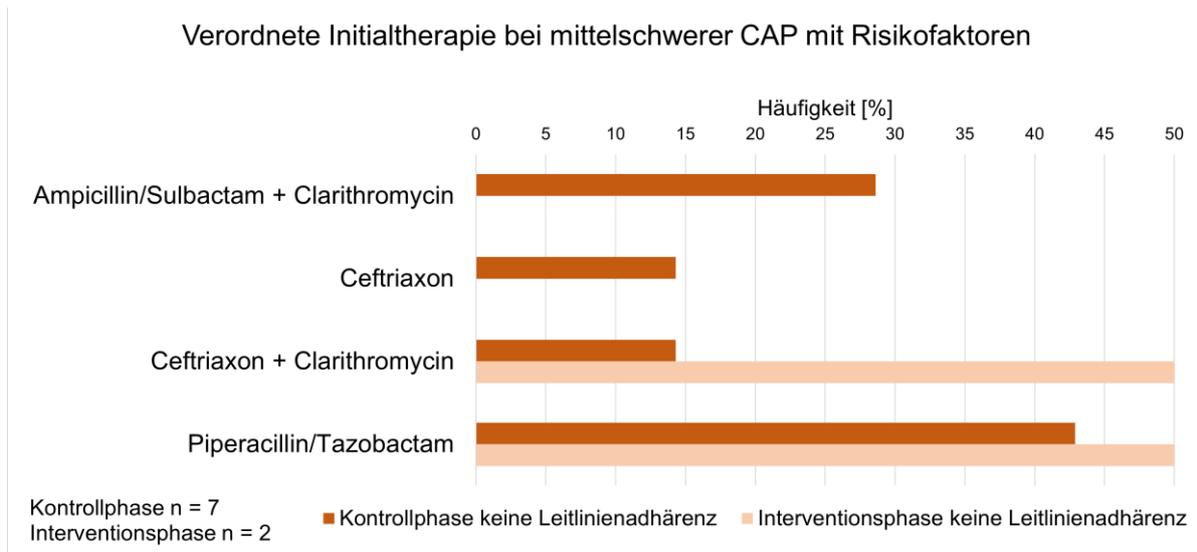


Abbildung 25: Verordnete Initialtherapie bei Patienten mit mittelschwerer CAP mit Risikofaktoren mit Bewertung der Leitlinienadhärenz

Die Initialtherapie der Patienten mit der Diagnose der ambulant erworbenen Aspirationspneumonie ist in Abbildung 26 dargestellt.

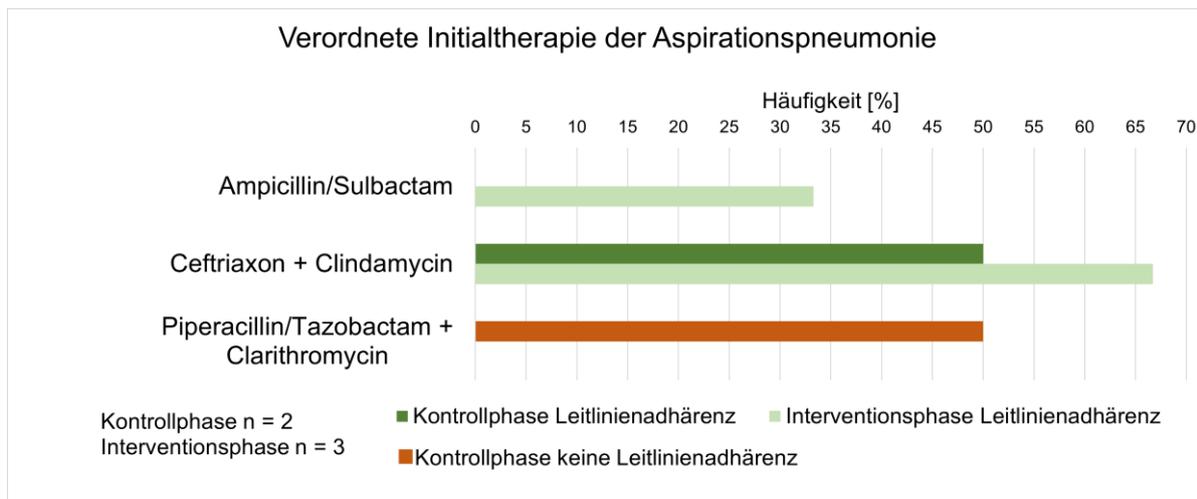


Abbildung 26: Verordnete Initialtherapie bei Patienten mit ambulant erworbener Aspirationspneumonie

Leitlinienadhärenz

Die Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Bewertung der Leitlinienadhärenz nach Schweregrad der CAP unterteilt in die Subgruppen mit und ohne therapierelevante Risikofaktoren sowie die Bewertung der Therapie der ambulant erworbenen Aspirationspneumonie. Die Adhärenz in [%] bezieht sich auf die Gesamtpatientenzahl der jeweiligen Subgruppe.

Tabelle 12: Leitlinienadhärenz nach Schweregrad der CAP und den jeweiligen Subgruppen sowie die Adhärenz in der Behandlung der Aspirationspneumonie

	Leitlinienadhärenz Kontrollphase P ₀			Leitlinienadhärenz Interventionsphase P ₁			p-Wert Adhärenz ¹⁾
	n _{gesamt}	n _{adhärent}	(%)	n _{gesamt}	n _{adhärent}	(%)	
Leichte CAP	30	1	(3)	20	2	(10)	0,556 ²⁾
Ohne relevante Risikofaktoren	26	1	(4)	12	2	(17)	0,229 ²⁾
Mit relevanten Risikofaktoren	4	0	(0)	8	0	(0)	N/A ⁴⁾
Mittelschwere CAP	38	22	(58)	20	15	(75)	0,198 ³⁾
Ohne relevante Risikofaktoren	31	22	(71)	18	15	(83)	0,494 ²⁾
Mit relevanten Risikofaktoren	7	0	(0)	2	0	(0)	N/A ⁴⁾
Aspirationspneumonie	2	1	(50)	3	3	(100)	0,400 ²⁾

CAP ambulant erworbene Pneumonie, N/A not applicable

¹⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$

²⁾ p-Werte bestimmt mit exaktem Test nach Fisher

³⁾ p-Werte bestimmt mit Chi-Quadrat Test

⁴⁾ keine Berechnung, da die Werte konstant sind

Die Leitlinienadhärenz hat sich in der Interventionsphase im Vergleich zur Kontrollphase in allen Subgruppen tendenziell verbessert. Die Steigerung der Leitlinienadhärenz ist in allen Subgruppen nicht statistisch signifikant.

Nutzung des CDSS in P₁

In der Interventionsphase P₁ wurde in 16 Fällen der CDSS zur Auswahl der initialen Antibiotikatherapie angewendet, dies entspricht einer Häufigkeit von 30% (n_{gesamt}=53). In einem Fall wurde der Pfad für die Anordnung eines Antibiotikums genutzt, während die Anordnung des Kombinationspartners ohne Nutzung des CDSS erfolgte. Ein Fall wurde durch die erste Bewertungsstufe aufgrund der inkorrekten Eingruppierung in die Pneumonietriade als nicht leitliniengerecht bewertet. Die Auswahl der initial kalkulierten Antibiotika der verbleibenden 15 Fälle sowie die Bewertung der Leitlinienadhärenz ist in Abbildung 27 dargestellt. In sechs Fällen wurde die Therapie als leitliniengerecht bewertet, dies entspricht einer Häufigkeit von 38% (n_{gesamt}=16).

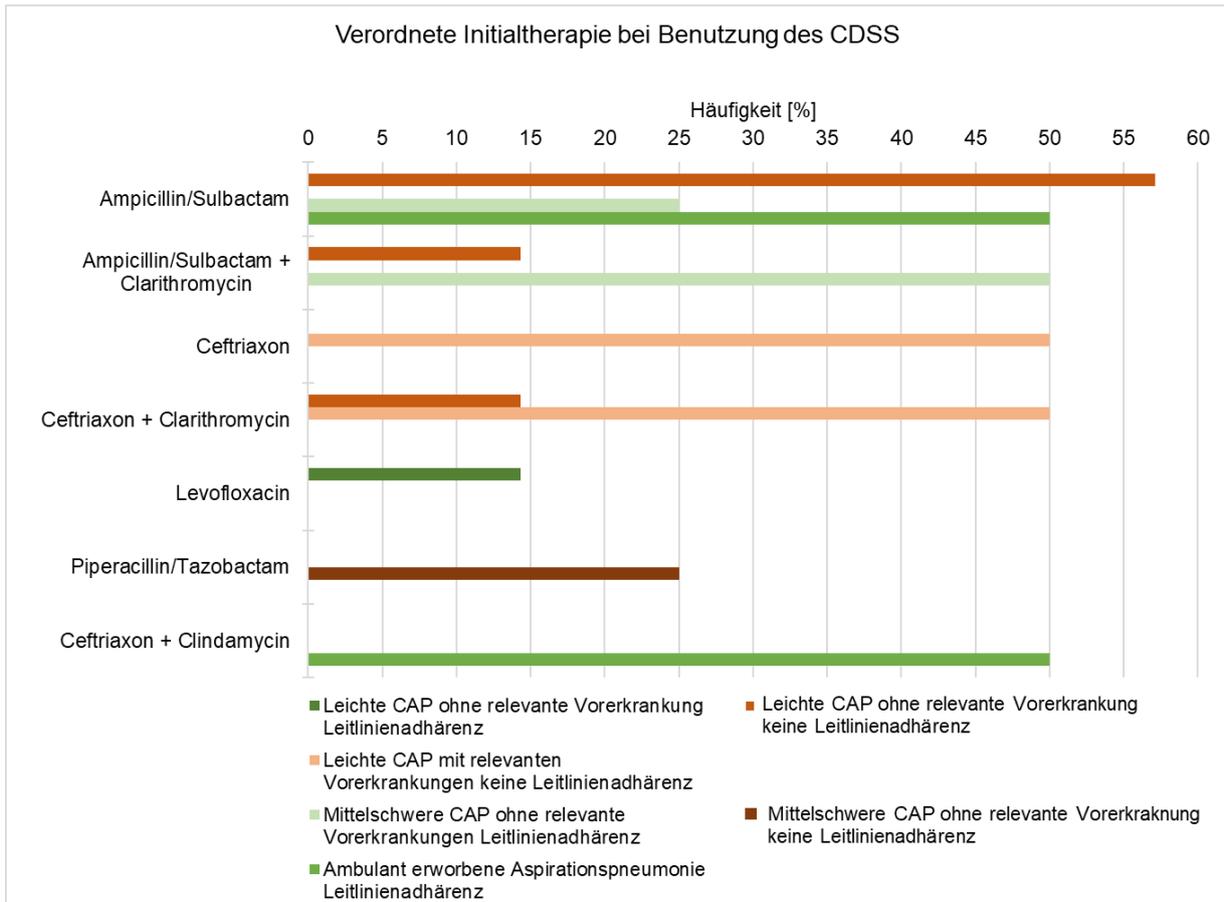


Abbildung 27: Verordnete Initialtherapie bei Nutzung des CDSS

Dosierung

Die Bewertung der Dosierungen für die gesamte Studienpopulation sowie die Subgruppe der Anordnungen mittels CDSS in der Interventionsphase sind in Tabelle 13 aufgeführt. Da in der Kontrollphase in einem Fall keine Antibiotikatherapie verordnet wurde beträgt die Gesamtpatientenzahl 96.

Tabelle 13: Bewertung der Dosierung gesamt und bei Nutzung des CDSS in P₁

Dosierung	Kontrollphase P ₀		Interventionsphase P ₁				
	n = 96		n _{gesamt} = 53		n _{CDSS} = 16		p-Wert ¹⁾
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Korrekt	81	(84)	45	(85)	14	(88)	1,000 ³⁾
Nicht korrekt	15	(16)	8	(15)	2	(12)	1,000 ³⁾
Unterdosiert	12	(13)	5	(9)	1	(6)	0,689 ³⁾
Überdosiert	3	(3)	3	(6)	1	(6)	0,465 ³⁾

¹⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$

²⁾ p-Werte bestimmt mit Chi-Quadrat Test

³⁾ p-Werte bestimmt mit exaktem Test nach Fisher

Tabelle 14 zeigt die Bewertung der Dosierungen der Therapien, die nach dem Bewertungsverfahren als leitlinienadhärent gewertet wurden.

Tabelle 14: Bewertung der Dosierung bei leitliniengerechter Therapie

Dosierung	Kontrollphase P ₀		Interventionsphase P ₁		p-Wert ¹⁾
	n _{adhärent} = 24		n _{adhärent} = 20		
	n	(%)	n	(%)	
Korrekt	20	(83)	14	(70)	0,472 ²⁾
Nicht korrekt	4	(17)	6	(30)	0,472 ²⁾
Unterdosiert	4	(17)	4	(20)	1,000 ²⁾
Überdosiert	0	(0)	2	(10)	0,201 ²⁾

¹⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$

²⁾ p-Werte bestimmt mit exaktem Test nach Fisher

Bezüglich der Dosierungen gibt es weder in der gesamten Studienpopulation noch in den Subgruppen der Anordnungen mittels CDSS oder der nach Substanzklassen leitlinienadhärenten Therapien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase.

4.2.3 Nicht bewertbare Leitlinienadhärenzen

In der Kontrollphase konnte die Leitlinienadhärenz bei einem Patienten aufgrund fehlender Parameter zur Bestimmung des CRB65-Scores nicht bewertet werden. Ein weiterer Fall der Kontrollphase konnte nicht bewertet werden, da die Konstellation einer nach CRB65-Score als leicht zu wertende CAP mit einer das anzunehmende Erregerspektrum abdeckenden ambulanten Vortherapie von den hausinternen Empfehlungen nicht abgebildet wird. In der Interventionsphase konnte die Leitlinienadhärenz eines Patienten nicht bewertet werden, da die Konstellation einer leichten CAP mit leitliniengerechter ambulanter Vortherapie von der hausinternen Leitlinie beziehungsweise des CDSS nicht abgebildet wird.

4.2.4 Zusammenfassung: Leitliniengerechte initial kalkulierte Therapie

Abbildung 28 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse des zweistufigen Bewertungsverfahrens zur Leitlinienadhärenz in der Behandlung der CAP inklusive der ambulant erworbenen Aspirationspneumonie in absoluten Zahlen.

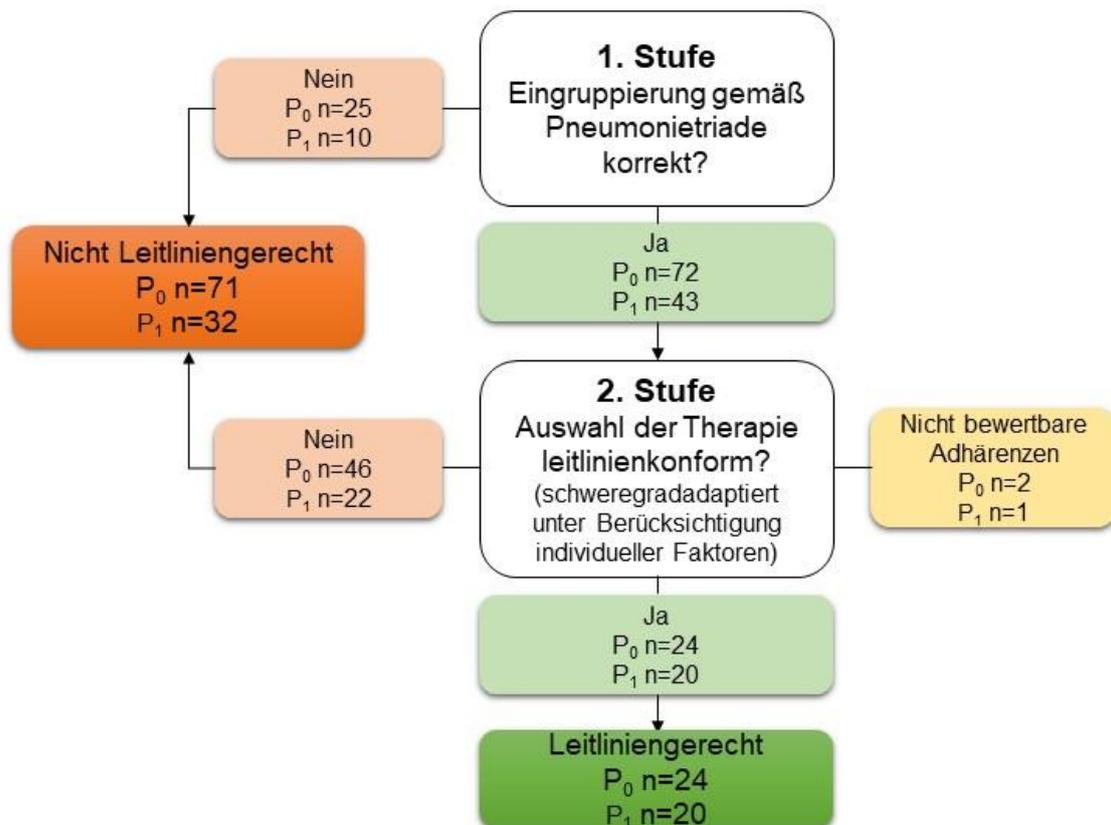


Abbildung 28: Übersicht der Ergebnisse des zweistufigen Bewertungsverfahrens

Der Tabelle 15 sind die Anteile der Leitlinienadhärenzen mit p-Wert sowie die 95%-Konfidenzintervalle für die Differenz zwischen den Leitlinienadhärenzen zu entnehmen.

Tabelle 15: Leitlinienadhärenz gesamt und bei Anordnung mittels CDSS sowie das jeweilige 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Leitlinienadhärenzen

Leitlinienadhärenz	Kontrollphase P ₀		Interventionsphase P ₁		p-Wert ¹⁾	KI _{Diff} (%)
	n = 97		n _{gesamt} = 53, n _{CDSS} = 16			
	n	(%)	n	(%)		
Gesamt	24	(25)	20	(38)	0,095 ²⁾	-2,1 – 28,4
Bei Nutzung des CDSS in P ₁			6	(38)	0,359 ³⁾	-8,5 – 37,8

KI_{Diff} 95%-Konfidenzintervall für die Differenzen zwischen den Adhärenzen

¹⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$

²⁾ p-Werte bestimmt mit Chi-Quadrat Test

³⁾ p-Werte bestimmt mit exaktem Test nach Fisher

Von der Kontrollphase zur Interventionsphase fand eine Erhöhung des Anteils der Leitlinienadhärenzen statt (Steigerung von 25% auf 38%). Die Leitlinienadhärenzen bezogen auf die gesamte Studienpopulation sowie die Subgruppe der Interventionsphase mit Anordnungen mittels CDSS unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant.

Die 95%-Konfidenzintervalle für die Differenz zwischen der Leitlinienadhärenz der Kontroll- und der Interventionsphase mit den Äquivalenzgrenzen von 5% sind grafisch in Abbildung 29 dargestellt.

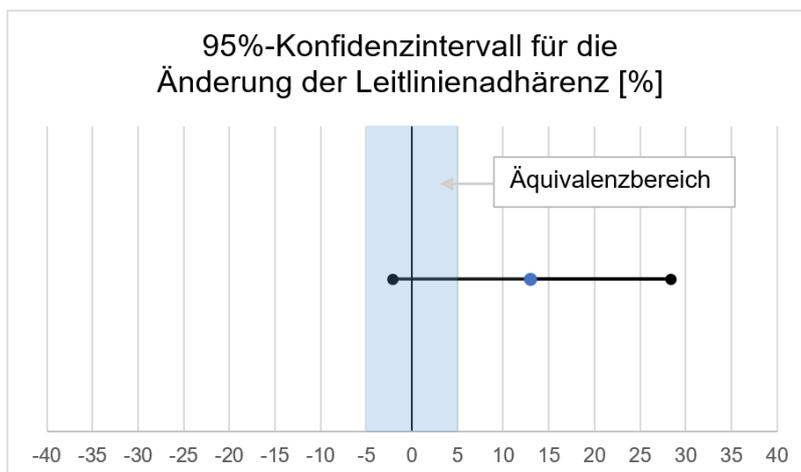


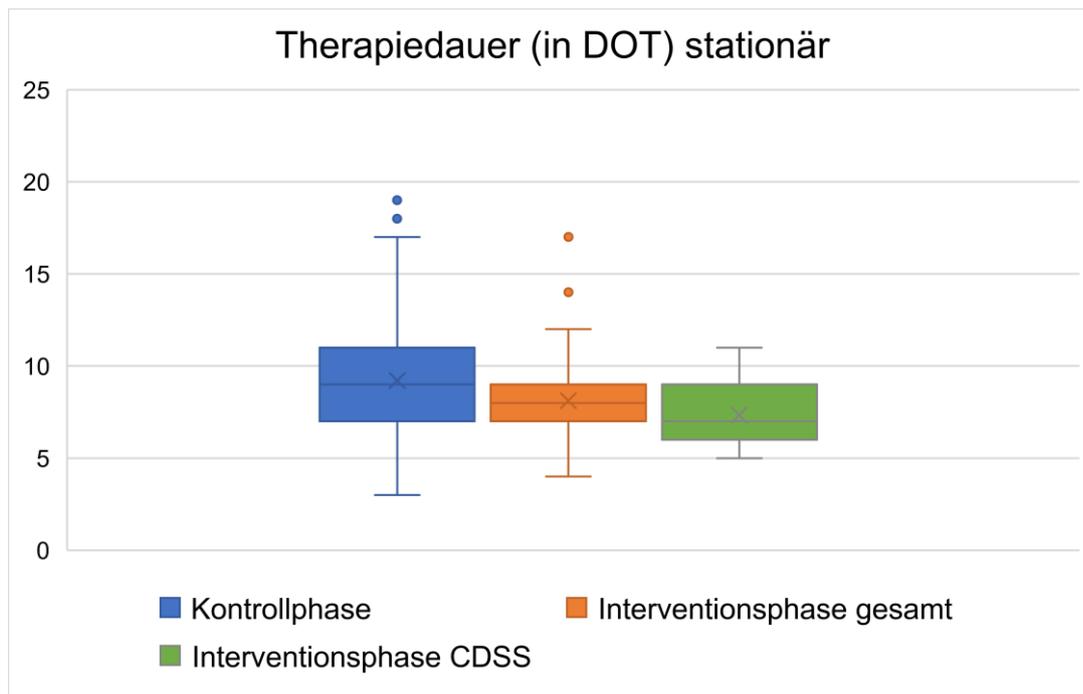
Abbildung 29: 95%-Konfidenzintervall für die Änderung der Leitlinienadhärenz

Das 95%-Konfidenzintervall für die Differenz zwischen den beiden Studienphasen erstreckt sich von -2,1 % bis 28,4 % (siehe Anhang 5). Die Differenz der Anteile liegt mit einem Wert von 13% außerhalb der definierten Äquivalenzgrenzen für die praktische Bedeutung, jedoch ist die Differenz Null im berechneten Konfidenzintervall enthalten. Wie bereits durch die p-Werte zu erwarten, gibt es keine statistisch signifikanten Anzeichen für eine Erhöhung der Leitlinienadhärenz.

4.3 Sekundäre Endpunkte

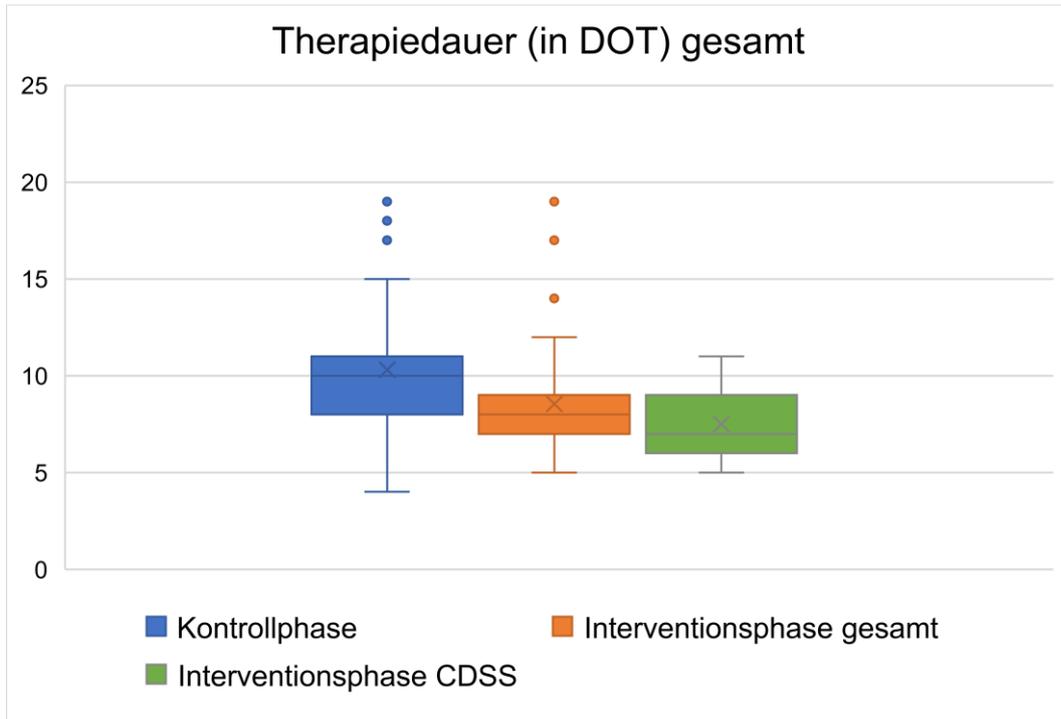
4.3.1 Therapie- und Liegedauer

Die Verteilungen der Therapiedauer während des stationären Aufenthaltes sowie der voraussichtlichen Therapiedauer bei Fortführung der Therapie nach Entlassung des Patienten (angegeben als DOT) sind in Abbildung 30 und Abbildung 31 grafisch dargestellt. Die Länge des stationären Aufenthaltes in Tagen (angegeben als LOS) ist in Abbildung 32 dargestellt.



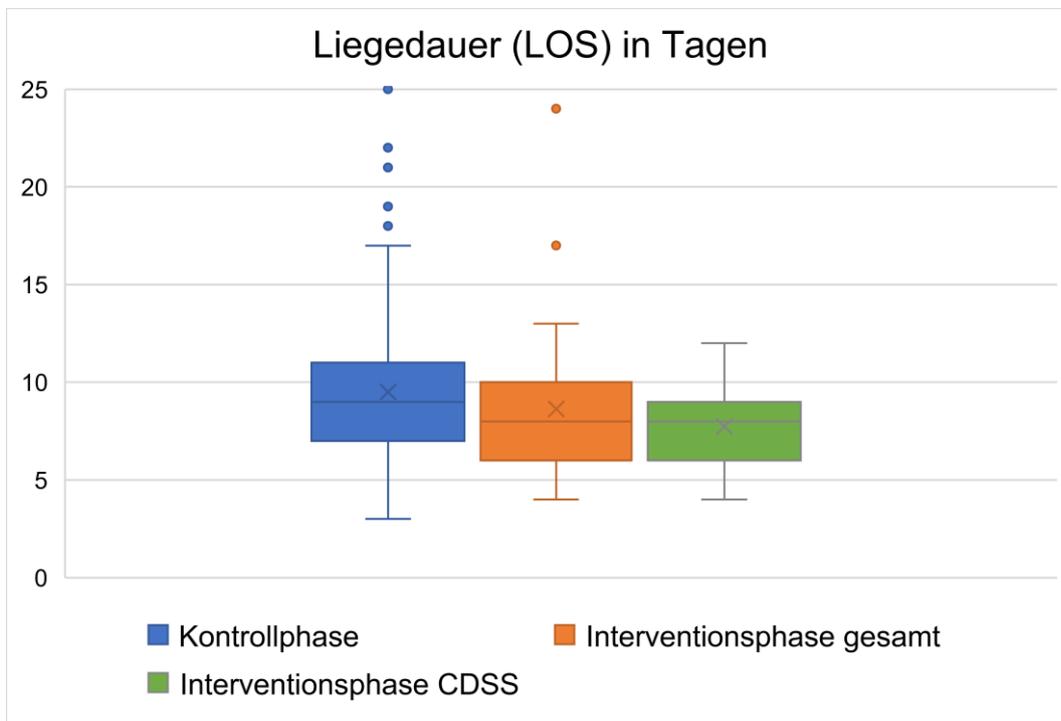
DOT days of therapy

Abbildung 30: Boxplot der stationären Therapiedauer in Tagen



DOT days of therapy

Abbildung 31: Boxplot der voraussichtlichen Gesamttherapiedauer in Tagen



LOS length of stay

Abbildung 32: Boxplot der Liegedauer

Die durchschnittliche stationäre Dauer der Antibiotikatherapie pro Patient gemessen in DOT betrug $9,2 \pm 3,2$ Tage in der Kontrollphase und $8,1 \pm 2,3$ Tage in der Interventionsphase. Bei Nutzung des CDSS betrug die durchschnittliche stationäre Therapiedauer $7,3 \pm 1,7$ Tage. Die durchschnittliche Gesamttherapiedauer inklusive der voraussichtlichen DOT bei Fortführung der antibiotischen Therapie nach Entlassung des Patienten betrug $10,3 \pm 4,9$ Tage in der Kontrollphase und in der Interventionsphase $8,5 \pm 2,6$ Tage beziehungsweise $7,5 \pm 1,7$ Tage bei Anordnung der Antibiotikatherapie mittels CDSS (siehe Tabelle 16).

Die durchschnittliche Liegedauer beträgt in der Kontrollphase $9,5 \pm 4,5$ Tage, in der Interventionsphase $8,6 \pm 3,6$ Tage und bei Patienten, deren initiale Antibiotikatherapie mittels CDSS verordnet wurde $7,7 \pm 2,2$ Tage (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Vergleich der Therapie- und Liegedauer

	Kontrollphase P ₀	Interventionsphase P ₁			
	n = 95	n _{gesamt} = 51	p-Wert ¹⁾	n _{CDSS} = 15	p-Wert ¹⁾
DOT _{stationär}	$9,2 \pm 3,2$	$8,1 \pm 2,3$	0,022	$7,3 \pm 1,7$	0,016
LOS	$9,5 \pm 4,5$	$8,6 \pm 3,6$	0,261	$7,7 \pm 2,2$	0,198
DOT _{gesamt}	$10,3 \pm 4,9$ (n=97)	$8,5 \pm 2,6$ (n=52)	0,003	$7,5 \pm 1,7$ (n=16)	0,002

¹⁾ p-Werte bestimmt mit Mann-Whitney U Test, Signifikanz bei $p \leq 0,05$

Sowohl die stationäre Therapiedauer und die voraussichtliche Gesamttherapiedauer als auch die Liegedauer konnten in der Interventionsphase im Vergleich zur Kontrollphase gesenkt werden. Betrachtet man ausschließlich die Subgruppe der Anordnungen der kalkulierten Initialtherapie mittels CDSS, so ist der Effekt der Senkung dieser Parameter noch stärker ausgeprägt. Die Senkung der stationären Therapiedauer sowie der Gesamttherapiedauer ist statistisch signifikant.

Antibiotikaverbrauch

Die Antibiotikaverbrauchsdichte der beiden Studienphasen bezogen auf einhundert Patiententage DDD/100 PT als Gesamtantibiotikaverbrauchsdichte sowie die Verbrauchsdichte der einzelnen Substanzen und Substanzgruppen ist in Tabelle 17 aufgeführt.

Tabelle 17: Antibiotikaverbrauchsdichte der einzelnen Substanzen

Antibiotikum	DDD/100 PT				
	Kontrollphase P ₀	Interventionsphase P ₁			
	n = 95	n _{gesamt} = 51	p-Wert ¹⁾	n _{CDSS} = 15	p-Wert ¹⁾
Gesamt	162,1 ± 78,9	130,3 ± 71,2	0,014	113,3 ± 65,7	0,022
Penicilline	42,2 ± 43,2	35,0 ± 39,6	0,324	43,0 ± 41,1	0,910
Amoxicillin	0	0,4 ± 3,1	0,172	0	N/A ²⁾
Amoxicillin/BLI	2,5 ± 12,6	0,3 ± 2,0	0,325	0	0,365
Ampicillin/BLI	18,7 ± 36,5	20,3 ± 35,4	0,522	35,0 ± 41,0	0,031
Piperacillin/BLI	21,0 ± 34,2	14,0 ± 28,9	0,181	8,0 ± 22,2	0,134
Cephalosporine	43,0 ± 48,4	44,8 ± 49,7	0,859	31,8 ± 45,5	0,403
Ceftriaxon	41,7 ± 48,7	44,8 ± 49,7	0,739	31,8 ± 45,5	0,465
Ceftazidim	1,3 ± 9,0	0	0,298	0	0,572
Makrolide	48,1 ± 70,5	29,0 ± 56,5	0,122	29,6 ± 57,2	0,384
Clarithromycin	48,1 ± 70,5	29,0 ± 56,5	0,122	29,6 ± 57,2	0,384
Fluorchinolone	15,6 ± 44,6	10,9 ± 36,9	0,429	7,6 ± 29,5	0,336
Levofloxacin	12,8 ± 42,4	10,9 ± 36,9	0,755	7,6 ± 29,5	0,466
Ciprofloxacin	2,9 ± 16,4	0	0,201	0	0,487
Sonstige	8,4 ± 30,0	6,4 ± 23,8	0,759	6,1 ± 21,9	0,870
Meropenem	3,9 ± 24,8	0,4 ± 3,0	0,331	0	0,365
Clindamycin	2,6 ± 13,8	6,0 ± 23,8	0,344	6,1 ± 21,9	0,157
Linezolid	0,5 ± 5,1	0	0,464	0	0,691
Metronidazol	0,8 ± 7,8	0	0,464	0	0,691
Vancomycin	0,5 ± 5,1	0	0,464	0	0,691

DDD defined daily dose, PT Patiententage, BLI Betalaktamaseinhibitor, N/A not applicable

¹⁾ p-Werte bestimmt mit Mann-Whitney U Test, Signifikanz bei $p \leq 0,05$

²⁾ keine Berechnung, da die Werte konstant sind

Die Gesamtantibiotikaverbrauchsdichte konnte in der Interventionsphase sowohl beim Vergleich der Subgruppe der Anordnung mittels CDSS sowie dem Vergleich der gesamten Studienpopulation der Interventionsphase mit der Population der Kontrollphase statistisch signifikant gesenkt werden.

Bei Betrachtung einzelner Substanzen und Substanzgruppen ist ein Trend zu einer Senkung der Verbrauchsdichte bei der Gruppe der Breitspektrumpenicilline (Piperacillin plus Betalaktamaseinhibitor), der Makrolide sowie der Fluorchinolone zu erkennen. In der Subgruppe der Anordnung der Initialtherapie durch den CDSS ist der Effekt der Senkung stärker ausgeprägt, zusätzlich konnte die Verbrauchsdichte der Cephalosporine gesenkt werden. Die Verbrauchsdichte von Ampicillin plus Betalaktamaseinhibitor stieg in der Interventionsphase im Vergleich zur Kontrollphase an. Bei der Subgruppe der Anordnungen mittels CDSS ist die Steigerung des Verbrauchs dieser Substanzgruppe im Vergleich zur Kontrollphase statistisch signifikant.

4.3.2 Deeskalation

Die Häufigkeiten einer initialen Kombinationstherapie sind in Tabelle 18, die durchschnittliche Dauer der Makrolidgabe in Tabelle 19 aufgeführt. Ein Nachweis von Legionellen als ursächliche Erreger der CAP war weder in der Kontroll- noch in der Interventionsphase vorhanden. Bei einem Patienten der Interventionsphase konnte die Dauer der Makrolidgabe nicht bewertet werden, da eine zunächst angeordnete orale Makrolidgabe aufgrund von Schluckbeschwerden des Patienten nicht durchgeführt wurde.

Tabelle 18: Häufigkeiten einer initialen Kombinationstherapie

Initiale Kombinations- -therapie	Kontrollphase P ₀		Interventionsphase P ₁			
	n = 93		n _{gesamt} = 49		n _{CDSS} = 14	
	n	(%)	n	(%)	p-Wert ¹⁾	p-Wert ¹⁾
Makrolid als Kombinations- partner	43	(46)	21	(43)	0,700	5 (36) 0,461

¹⁾ p-Werte bestimmt mit Chi-Quadrat Test, Signifikanz bei $p \leq 0,05$

Tabelle 19: Dauer der Makrolidgabe in Tagen

Dauer der Makrolidgabe	Kontrollphase P ₀	Interventionsphase P ₁			
	n = 43	n _{gesamt} = 19	p-Wert ¹⁾	n _{CDSS} = 5	p-Wert ¹⁾
DOT _{Makrolid}	7,2 ± 3,4	4,8 ± 2,1	0,012	4,4 ± 1,5	0,081

DOT days of therapy

¹⁾ p-Werte bestimmt mit Mann-Whitney U Test, Signifikanz bei $p \leq 0,05$

Die beiden Studienphasen unterscheiden sich hinsichtlich der Häufigkeit einer initialen Kombinationstherapie nicht statistisch signifikant. Die Dauer der Makrolidgabe konnte im Gesamtkollektiv der Interventionsphase im Vergleich zur Kontrollphase statistisch signifikant gesenkt werden.

4.3.3 Fokussierung

Ein Erregernachweis gelang in der Kontrollphase in 11 Fällen (11%, n=97) und in der Interventionsphase in 14 Fällen (26%, n=53) beziehungsweise 2 Fällen (13%, n=16) mit Antibiotikaanordnung mittels CDSS. Die Häufigkeit der Fokussierung als Therapieoptimierungsmaßnahme wird in Tabelle 20 gezeigt.

Tabelle 20: Häufigkeiten der Therapiefokussierung

	Kontrollphase P ₀		Interventionsphase P ₁					
	n = 11		n _{gesamt} = 14		p-Wert ¹⁾	n _{CDSS} = 2		
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	p-Wert ¹⁾
Fokussierung	2	(18)	0	(0)	0,183 ²⁾	0	(0)	1,000 ²⁾

¹⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$

²⁾ p-Werte bestimmt mit exaktem Test nach Fisher

Eine Fokussierung fand lediglich in 2 Fällen der Kontrollphase statt. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienphasen in Bezug auf die Fokussierungsrate.

4.3.4 Oralisierungsrate

Initial wurde die Therapie bei 92 (96%, n=97) Patienten der Kontrollphase vollständig oder teilweise parenteral begonnen. In der Interventionsphase wurde die Therapie bei allen der 53 Patienten (16 Patienten mit initialer Anordnung mittels CDSS) parenteral oder als Kombination von parenteraler und peroraler Therapie begonnen. Die Oralisierungsrate ist Tabelle 21 zu entnehmen.

Tabelle 21: Oralisierungsrate

	Kontrollphase P ₀		Interventionsphase P ₁			
	n = 92		n _{gesamt} = 53		n _{CDSS} = 16	
	n	(%)	n	(%)	p-Wert ¹⁾	p-Wert ¹⁾
Oralisierung	29	(32)	9	(17)	0,055 ²⁾	0,384 ³⁾

¹⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$

²⁾ p-Werte bestimmt mit Chi-Quadrat Test

³⁾ p-Werte bestimmt mit exaktem Test nach Fisher

Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Oralisierungsrate zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase.

4.3.5 Stabilitätskriterien

Tabelle 22 zeigt die durchschnittliche Anzahl der erfüllten Stabilitätskriterien der Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung.

Tabelle 22: Anzahl erfüllter Stabilitätskriterien bei Entlassung der Patienten

	Kontrollphase P ₀		Interventionsphase P ₁		
	n = 95	n _{gesamt} = 51	p-Wert ¹⁾	n _{CDSS} = 15	p-Wert ¹⁾
Anzahl erfüllter Stabilitätskriterien	5,8 ± 0,5	5,8 ± 0,5	0,438	5,8 ± 0,4	0,745

¹⁾ p-Werte bestimmt mit Mann-Whitney U Test, Signifikanz bei $p \leq 0,05$

Die beiden Studienphasen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant in der Anzahl der erfüllten Stabilitätskriterien zum Zeitpunkt der Entlassung der Patienten.

4.3.6 Therapie auf einer fachfremden Station

Patientencharakteristika

Im Zeitraum der Datenerhebung von Mai 2017 bis einschließlich Dezember 2020 wurden 19 Patienten in der Kontrollphase und 11 Patienten in der Interventionsphase von einer nicht-pneumologischen Station ausgewertet.

Die Patientencharakteristika der Kontroll- und Interventionsphase sind der Tabelle 23 zu entnehmen.

Tabelle 23: Patientencharakteristika der fachfremden Station

Patientencharakteristikum	Kontrollphase P ₀ n = 19		Interventionsphase P ₁ n _{gesamt} = 11		p-Wert ¹⁾
	n	(%)	n	(%)	
Alter M + SD	79 ± 10		82 ± 10		0,641 ²⁾
Geschlecht					
Männlich	12	(63)	7	(64)	1,000 ³⁾
Weiblich	7	(37)	4	(36)	1,000 ³⁾
Diagnose					
CAP	16	(84)	11	(100)	0,279 ³⁾
Aspirationspneumonie	3	(16)	0	(0)	0,279 ³⁾
Antibiotikaallergien	2	(11)	0	(0)	0,520 ³⁾
Relevante Risikofaktoren	3	(16)	3	(27)	0,641 ³⁾
Risiko für ESBL-Bildner	1	(5)	0	(0)	1,000 ³⁾

M Mittelwert, SD Standardabweichung, CAP ambulant erworbene Pneumonie, ESBL extended Spektrum Beta-Laktamasen

¹⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$

²⁾ p-Werte bestimmt mit Mann-Whitney U Test

³⁾ p-Werte bestimmt mit exaktem Test nach Fisher

Das Patientenalter betrug im Durchschnitt 79 Jahre in der Kontroll- und 82 Jahre in der Interventionsgruppe. Das Patientenkollektiv bestand in beiden Phasen zu ca. zwei Drittel aus männlichen Patienten. Es wurden in beiden Phasen vorwiegend Patienten mit der Diagnose CAP aufgenommen. Eine dokumentierte Antibiotikaallergie lag in der Kontrollphase in ca. 10% der Fälle vor. In beiden Studienphasen wiesen weniger als ein Drittel der Patienten

therapierelevante Risikofaktoren auf. Die Patienten der Kontrollphase unterscheiden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Diagnose, vorhandener Antibiotikaallergien, dem Vorliegen relevanter Risikofaktoren sowie dem vorhandenen Risiko für ESBL-Bildner nicht statistisch signifikant von den Patienten der Interventionsphase ($p > 0,05$).

Bewertung der Leitlinienadhärenz

In der Kontrollgruppe erfolgte bei 2 Patienten ein Krankenhausaufenthalt innerhalb der letzten drei Monate vor der studienrelevanten Hospitalisierung. In der Interventionsgruppe war dies bei einem Patienten der Fall. Gemäß der ersten Bewertungsstufe der leitliniengerechten Therapie wurden diese Patienten aufgrund der falschen Einordnung innerhalb der Pneumonietriade als nicht leitlinienadhärent gewertet (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Bewertung der Eingruppierung gemäß der Pneumonietriade auf einer fachfremden Station

Eingruppierung gemäß Pneumonietriade	Kontrollphase P ₀ n = 19		Interventionsphase P ₁ n = 11		p-Wert ¹⁾
	n	(%)	n	(%)	
Nicht korrekt	2	(10,5)	1	(9,1)	1,000
Korrekt	17	(89,5)	10	(90,9)	1,000

¹⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$, p-Werte bestimmt mit exaktem Test nach Fisher

Zusammen mit der Bewertung der initialen Antibiotikatherapie nach den Empfehlungen der internen Leitlinie ergab sich eine Leitlinienadhärenz von 47% in der Kontroll- und von 55% in der Interventionsphase (siehe Tabelle 25). Der Anstieg der Leitlinienadhärenz ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 25: Zusammenfassung der Bewertung der Leitlinienadhärenz auf einer fachfremden Station

	Kontrollphase P ₀ n = 19		Interventionsphase P ₁ n _{gesamt} = 11, n _{CDSS} =0		p-Wert ¹⁾
	n	(%)	n	(%)	
Leitlinienadhärenz _{gesamt}	9	(47)	6	(55)	0,705

¹⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$, p-Werte bestimmt mit Chi-Quadrat Test

4.3.7 Umfrage

Die Umfrage zu Akzeptanz, Bewertung und Nutzung der Ärzte in Bezug auf den CDSS wurde an 33 Ärzte, die in dem Zeitraum der Datenerhebung der Interventionsphase in der Pneumologie und/oder Kardiologie tätig waren, gesendet. Die Rücklaufquote betrug mit 11 Beantwortungen 33,3 %.

Die Ergebnisse der Umfrage sind in Tabelle 26 zusammengefasst. Die Ergebnisse der Frage „Hat die Corona-Pandemie Ihre Nutzung des Behandlungspfades beeinflusst?“ werden im nachfolgenden Kapitel wiedergegeben.

Tabelle 26: Ergebnisse der Umfrage zu Akzeptanz, Bewertung und Nutzung des CDSS

Antwortmöglichkeit	Anzahl	%
In welchem der beiden Fachbereiche sind oder waren Sie tätig? (Mehrfachauswahl möglich) beantwortet: 11		
Pneumologie	6	54,6
Kardiologie	7	63,6
In welcher Funktion arbeiten Sie? beantwortet: 11		
Oberarzt	4	36,4
Assistenzarzt	7	63,6
Ist Ihnen der elektronische Pfad zur Initialtherapie der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP, Aspirationspneumonie) bekannt? beantwortet: 11		
Ja	9	81,8
Nein	2	18,2
Wie beurteilen Sie die Auffindbarkeit des Behandlungspfades in der Medikationsanordnung? beantwortet: 8		
Pfad ist leicht zu finden	8	100,0
Haben Sie den elektronischen Behandlungspfad genutzt? beantwortet: 8		
Ja	5	62,5
Nein	3	37,5

Antwortmöglichkeit	Anzahl	%
Aus welchen Gründen haben Sie den Behandlungspfad nicht genutzt? (Mehrfachauswahl möglich) beantwortet: 3		
Eigener stations-/klinikinterner Therapiestandard	1	33,3
Zu kompliziert	1	33,3
Ich kenne die Leitlinien	1	33,3
Nutzung vergessen	1	33,3
Patientenindividuelle Faktoren (z. B. Vorerkrankungen) werden nicht berücksichtigt	1	33,3
Passt nicht in den Ablauf im stationären Alltag	1	33,3
Wie häufig haben Sie den Behandlungspfad genutzt? beantwortet: 5		
Häufig (60-89% der Fälle)	2	40,0
Gelegentlich (30-59% der Fälle)	1	20,0
Selten (10-29% der Fälle)	1	20,0
In Einzelfällen	1	20,0
Empfinden Sie den elektronischen Behandlungspfad als hilfreich? beantwortet: 5		
Ja	5	100,0
Wie bewerten Sie den Zeitaufwand zur Nutzung des Behandlungspfades im klinischen Alltag? beantwortet: 5		
Praktikabler Zeitaufwand	5	100,0
Würden Sie die Ausweitung auf weitere Indikationen begrüßen? beantwortet: 5		
Ja	5	100,0

Antwortmöglichkeit	Anzahl	%
In welchen Punkten empfinden Sie den Pfad als hilfreich? (Mehrfachauswahl möglich) beantwortet: 5		
Substanzwahl	5	100,0
Dosierung (Stärke, Dosierungsintervall)	3	60,0
Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	4	80,0
Stop-Order (automatische Beendigung der Kombinationstherapie, Therapiedauer)	2	40,0
Rekonstitution	1	20,0
Welche sonstige/n Maßnahme/n zum Erreichen einer leitliniengerechten Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie schätzen Sie als effektiv und praktikabel ein? (Mehrfachauswahl möglich) beantwortet:10		
Hausinterne Leitlinie im PDF-Format	8	80,0
Stationsapotheker	3	30,0
ABS-Visite	2	20,0
ABS-Konsil	2	20,0

4.4 Einfluss der Corona-Pandemie

Der Einfluss der Corona-Pandemie auf die vorliegende Studie in Bezug auf die auswertbaren Patientenfälle sowie die Nutzung des CDSS ist in Tabelle 27 und Tabelle 28 aufgeführt.

Patientenrekrutierung

Der Zeitraum der Patientenrekrutierung vor der Pandemie betrug 4 Monate (Dezember 2019 bis März 2020). In diesem Zeitraum wurden 26 (49,1%) Patienten der Interventionsphase als auswertbare Fälle rekrutiert. Nach Beginn der Pandemie wurden in weiteren 9 Monaten (April 2020 bis Dezember 2020) 27 (50,1%) Patienten der Interventionsphase in die Studie aufgenommen und ausgewertet.

Tabelle 27: Einfluss der Corona-Pandemie auf die Patientenrekrutierung

	vor der Pandemie Zeitraum 4 Monate	seit Beginn der Pandemie Zeitraum 9 Monate	p-Wert¹⁾
Auswertbare Fälle/Monat	6,5 ± 3,4	3,0 ± 1,9	0,060

¹⁾ p-Werte bestimmt mit Mann-Whitney U Test, Signifikanz bei $p \leq 0,05$

Nutzung des CDSS

Tabelle 28: Einfluss der Corona-Pandemie auf die Nutzung des CDSS

	vor der Pandemie		seit Beginn der Pandemie		p-Wert¹⁾
	n = 26		n = 27		
	n	(%)	n	(%)	
Nutzung des CDSS	13	(50)	3	(11)	0,002 ²⁾

¹⁾ Signifikanz bei $p \leq 0,05$

²⁾ p-Werte bestimmt mit Chi-Quadrat Test

Seit Beginn der Corona-Pandemie im Frühjahr 2020 konnten weniger auswertbare Patientenfälle pro Monat rekrutiert werden. Die Nutzung des CDSS sank statistisch signifikant im Vergleich zum Zeitraum vor Ausbruch der Pandemie.

Umfrageergebnis

In der Umfrage zur Akzeptanz und Nutzung des CDSS wurde auch nach dem Einfluss der Corona-Pandemie gefragt. Das Ergebniss der Beantwortung dieser Frage ist Tabelle 29 zu entnehmen.

Tabelle 29: Umfrageergebnis zur Beeinflussung durch die Corona-Pandemie

Antwortmöglichkeit	Anzahl	%
Hat die Corona-Pandemie Ihre Nutzung des Behandlungspfades beeinflusst? beantwortet: 5		
Ja, ich habe den Pfad seit Ausbruch der Pandemie häufiger genutzt	1	20
Ja, ich habe den Pfad seit Ausbruch der Pandemie seltener genutzt	4	80

Vier von Fünf der teilnehmenden Ärzte gaben an, den CDSS seit Beginn der Pandemie seltener zu nutzen.

5 Diskussion

5.1 Charakteristika der Studienpopulation

Die geplante Anzahl von 97 auswertbaren Fällen konnte in der Kontrollphase innerhalb eines Rekrutierungszeitraumes von acht Monaten erreicht werden. Innerhalb der 13 Monate der Interventionsphase konnten bis zum Abschluss der Studie 55% der geplanten Patientenfälle zur Auswertung herangezogen werden. Aus zeitlichen Gründen wurde die Interventionsphase im Dezember 2020 beendet. Eine mögliche Ursache für die geringere Rekrutierungsquote ist das während der Interventionsphase aufkommende Pandemiegeschehen durch die Verbreitung des Coronavirus SARS-CoV-2 und damit verbundene Umstrukturierungsmaßnahmen der Stationen sowie Herausforderungen in der Differentialdiagnostik der Atemwegsinfektionen. Dies wird in Kapitel 5.10 weitergehend diskutiert.

Durch das prospektive Studiendesign und die definierten Drop-out Kriterien war eine hohe Anzahl der Drop-outs von 64 Patientenfällen in der Kontrollphase und 55 Patientenfällen in der Interventionsphase zu verzeichnen. Die Drop-out Kriterien haben das Ziel, eine Vergleichbarkeit der beiden Studienphasen durch Reduktion der Einflussfaktoren zu gewährleisten.

Die Studienpopulation weist in den sechs Hauptgruppen der erhobenen Charakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase auf. Ein signifikanter Unterschied besteht in Bezug auf den therapielevanten Risikofaktor einer vorbestehenden COPD. Aufgrund der geringen Effektstärke des Unterschiedes sowie der niedrigen Gesamtzahl der betroffenen Patienten ($n=16$) dieser Subgruppe wird der Unterschied als nicht relevant eingestuft und es wird davon ausgegangen, dass die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen nicht eingeschränkt ist.

Das durchschnittliche Alter von 72 Jahren in P_0 beziehungsweise 74 Jahren in P_1 stimmt mit dem Durchschnittsalter der Patienten mit der Diagnose CAP in weiteren Studien überein [19,48,79]. Kolditz und Ewig geben ein Alter von 76 Jahren als medianes Alter der CAP Patienten in Deutschland an [74].

Ebenso finden sich für die Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs mit einer Mehrheit männlicher Patienten vergleichbare Werte in anderen Studien [3,19,79].

5.2 Leitlinienadhärenz

5.2.1 Eingruppierung gemäß Pneumonietriade

Eine Pneumonie wird initial kalkuliert nach dem zu erwartenden Erregerspektrum antibiotisch therapiert. Zeigt die Anamnese eines Patienten aus dem ambulanten Sektor eine vorausgegangene Hospitalisierung innerhalb der letzten 3 Monate an, so ist mit einem Spektrum der ursächlichen Erreger analog dem Erregerspektrum einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie zu rechnen. Zurückzuführen ist das veränderte Keimspektrum auf eine Dynamik in der oropharyngealen oder tracheobronchialen Kolonisation der Patienten. [46]

Daher ergibt sich für diese Patienten ein Behandlungskonzept nach der Leitlinie zur Behandlung der nosokomial erworbenen Pneumonie. Die DRG-Kodierung spiegelt dies zu einem gewissen Grad wider, da eine Pneumonie mit der Zusatzbezeichnung nach ICD-10-Kennzeichnung U69.-! für im Krankenhaus erworbene Pneumonien gekennzeichnet werden kann, wenn sie innerhalb von 28 Tagen nach der Entlassung auftritt. [35]

Die korrekte Eingruppierung der Pneumonie gemäß der Pneumonietriade mit Abgrenzung der CAP zu den Diagnosen HAP und Pneumonie unter Immunsuppression war in der Interventionsphase (81%) häufiger zu verzeichnen als in der Kontrollphase (74%). Die Steigerung ist jedoch nicht statistisch signifikant. Die Pneumonie unter Immunsuppression war bereits durch die Ausschlusskriterien der Studie selektiert, sodass diese Differenzierung entfiel. Der Hinweis zur Beachtung eines vorausgegangenen Krankenhausaufenthaltes innerhalb der letzten drei Monate ist im Kommentarfeld in der ersten Ebene des CDSS hinterlegt. Das Tooltip muss aktiv durch Bewegen der Maus über das Symbol des Kommentarfeldes angesteuert werden. Vermutlich stellt dies eine zeitliche und interaktive Barriere dar, die den Effekt schmälert. Akhloufi et al. zeigen in ihrer Studie zur Verbesserung von Clinical Decision Support Systemen vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die Nutzung von hinterlegten „mouse over informations“ [2].

Es konnte in der Literatur keine Studie gefunden werden, die den Aspekt der korrekten Eingruppierung gemäß Pneumonietriade betrachtet. Entweder findet dieser Schritt keine Erwähnung oder ein vorheriger Krankenhausaufenthalt wird -zusätzlich zur schweren Immunsuppression- als Ausschlusskriterium des Studienkollektivs genannt, sodass in Bezug auf die Beurteilung der Eingruppierung der Pneumonie gemäß Pneumonietriade unseres Wissens nach keine vergleichbaren Werte zu finden sind [3,5,48,56,79].

Die Diagnosestellung und damit auch die Zuordnung gemäß der Triade erfolgt initial bereits in der ZNA. Die Grundlage der Therapieempfehlungen für die ZNA bildet der CRB65-Score, da das die Pflichtmaßnahme der Bestimmung des Scores an die Diagnose einer CAP geknüpft

ist. Der vorausgehende Schritt der Beachtung der Pneumonietriade bei Diagnosestellung wurde nicht berücksichtigt. In diesem Punkt bietet sich eine Erweiterung der ABS-Maßnahmen im Bereich der initialen Diagnosestellung an. Wurde die Zuordnung auf Station korrigiert, erfolgte gemäß den Drop-out-Kriterien ein Ausschluss des Patienten aus dem Studienkollektiv. Die Korrektur der Erstdiagnose stellt eine weitere Barriere für den behandelnden Arzt dar. Bei Betrachtung der Gründe für ein Drop-Out ist festzustellen, dass in der Kontrollphase in 5 von 64 (8%) Drop-out-Fällen eine Änderung der Diagnose CAP zur Diagnose HAP stattfand. In der Interventionsphase war dies in 7 von 55 (13%) Patientenfällen zu verzeichnen. Findet die Änderung im Sinne einer Korrektur gemäß der Einordnung in die Pneumonietriade statt, so führt dies indirekt zu einer Erhöhung des Anteils korrekt eingruppiert Fälle des auswertbaren Studienkollektivs. Die im CDSS hinterlegten Hinweise auf Beachtung vorangegangener Krankenhausaufenthalte können folglich ursächlich für die Erhöhung des Anteils korrekter Zuordnung sein. Es bedarf jedoch zukünftiger Studien zur Bestätigung dieser Vermutung. Zudem sollten Möglichkeiten zur Einbindung einer Entscheidungshilfe in Bezug auf die Eingruppierung gemäß Pneumonietriade in die Systeme sowohl der Station als auch der ZNA evaluiert werden.

Da die Einschätzung als CAP anstelle einer HAP mit einem begrenzteren zu erwartenden Erregerspektrum verknüpft ist, ist tendenziell mit einer Untertherapie dieser Patienten zu rechnen. Eine korrekte Eingruppierung gemäß der Pneumonietriade stellt folglich den ersten wichtigen Schritt für eine adäquate Therapie dar und sollte zukünftig weiter in das Bewusstsein und den Fokus der verschreibenden Ärzte gerückt werden.

Ein automatisierter Hinweis auf die Beachtung vorausgehender Hospitalisierungen bei Auswahl des CDSS könnte eine gesteigerte Beachtung erzielen. Aus technischen Gründen war dies in der vorliegenden Studie nicht umsetzbar.

5.2.2 Auswahl der initial kalkulierten Antibiotikatherapie

Bestimmung des CRB65-Scores

In der Kontrollphase erfolgte die Bestimmung und Dokumentation des CRB65-Scores in 6% der Fälle. Der Prozentsatz der erfolgten Bestimmung des CRB65-Scores in der Interventionsphase war mit 77,5% statistisch signifikant höher als in P_0 .

Die Bestimmung des CRB65-Scores ist ein Instrument der Schweregradbestimmung. Zusammen mit der Erfassung patientenindividueller Risikofaktoren, die den funktionellen Status, potenziell instabile Komorbiditäten sowie Risiken für MRE wiedergeben, bildet er die Grundlage zur Auswahl der initialen kalkulierten Antibiotikatherapie. [45]

Die Erfassung des Schweregrades ist folglich unverzichtbar für eine adäquate Versorgung und Therapie der Patienten.

Die signifikante Steigerung der Bestimmung des CRB65-Scores ist als ein Erfolg der Studie zu werten und bestätigt, dass die Einbindung der ZNA ein wichtiger Bestandteil der Studie ist.

Der niedrige Ausgangswert findet sich in weiteren Studien wieder, die eine Bestimmungsrate des Schweregrades der CAP von 2% bis 17% zeigten [3,39,88]. O'Kelly et al. konnten mit einer Einbettung des CURB65-Scores in die Notaufnahme eine Steigerung von 5% auf 47% der Fälle eines dokumentierten CRB65-Scores erzielen [88]. Fally et al. erzielten eine Steigerung in der Dokumentation des CURB65-Scores von 34% auf 68%. Sie führten ein Bundle an Interventionen ein, das die Etablierung des CURB65-Scores als Standardprozedere in der elektronischen Patientenakte enthielt. [48]

Eine weitere Steigerung der Bestimmung und Dokumentation des CRB65-Scores wäre wünschenswert. Shakeel et al. fanden in Ihrer Studie zur Leitlinienadhärenz bei geriatrischen Patienten mit der Diagnose CAP eine Einschätzung des Schweregrades mittels CURB65-Score in 93% der Fälle vor und zeigten damit, dass höhere Zielwerte realistisch sind [100].

Einteilung nach Schweregrad

Die Anteile der leichten und mittelschweren CAP unterscheiden sich nicht statistisch signifikant zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase. In beiden Studienphasen weisen die hospitalisierten Patienten circa zu gleichen Anteilen eine leichtgrade oder mittelschwere CAP auf. Die Anteile der Schweregrade der CAP entsprechen nicht den Erwartungen. Da die leichte CAP nur in begründeten Fällen hospitalisiert werden sollte [45], wäre ein größerer Anteil der mittelschweren CAP zu erwarten gewesen.

Die Anteile der Schweregrade der hospitalisierten Patienten in der vorliegenden Studie haben sich trotz signifikanter Steigerung der Bestimmung des CRB65-Scores zwischen den Studienphasen nicht geändert. Ein Zusammenhang zwischen Hospitalisierung und Bestimmung des Schweregrades kann folglich nicht bestätigt werden.

In der Literatur finden sich ebenfalls hohe Anteile an hospitalisierten Patienten mit einem CRB65- beziehungsweise CURB65-Score von 0 oder 1. [48,60,79]

In der Studie von Lui et al. findet sich ein Anteil von 64%. Rechnet man die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten mit einer schweren CAP heraus, so macht das Patientenkollektiv mit einem CURB65-Score von 0 oder 1 sogar 74 % des Studienkollektivs aus. [79]

Patienten mit einem CRB65-Score von 0 oder 1, der zur Kategorisierung einer leichtgradigen CAP führt, können gemäß der Leitlinie ambulant therapiert werden [45]. Bestimmte klinische und soziale Faktoren können eine Hospitalisierung jedoch in Einzelfällen erfordern. Die Leitlinie der AWMF konkretisiert die kausalen Kriterien:

„Kriterien, die eine stationäre Aufnahme eventuell trotz eines niedrigen Scores erforderlich machen können, müssen daher berücksichtigt werden. Zu diesen zählen: - Hypoxämie / Sauerstoffpflichtigkeit - Instabile Komorbiditäten - Komplikationen (z. B. Pleuraerguss) - Soziale Faktoren (z. B. fehlende häusliche Versorgung)“ [45].

In einer Studie von Jones et al. wurden 24% der Patienten, für die der CDSS eine ambulante Betreuung vorschlug, stationär aufgenommen. Als Gründe wurden weitere oder alternative Aufnahmediagnosen, Komorbiditäten sowie psychosoziale Faktoren genannt, die durch den CDSS nicht abgebildet wurden. [68]

Die Differenzierung der Gründe der Entscheidung für eine stationäre Aufnahme sind nicht Teil der Studie und die als therapie relevant eingestuften Risikofaktoren sind nicht kongruent zu den Faktoren, die eine Hospitalisierung von Patienten mit niedrigem CRB65-Score begründen. Jedoch gibt es einige Überschneidungen, sodass der Anteil der stationären Patienten mit leichter CAP und therapie relevanten Risikofaktoren als richtungsweisend gelten kann. In den Subgruppen mit Berücksichtigung der therapie relevanten Risikofaktoren kam es in der Interventionsphase zu einer Steigerung des Anteils der leichten CAP mit Risikofaktoren (6% versus 20% des Patientenkollektives der jeweiligen Studienphase). Der Hinweis auf die Entscheidung für eine ambulante oder stationäre Therapie war in dem Modul der Notaufnahme nicht explizit hinterlegt. Es ist jedoch denkbar, dass die Einblendung des Schweregrades mit den entsprechenden Therapieempfehlungen das Bewusstsein für die Entscheidung der Hospitalisierung geschärft hat.

In keiner der Studienphasen kam es zu einem Einschluss von Patienten mit schwergradiger CAP. Dies entspricht den Erwartungen, da dieses Patientenkollektiv einer intensivierten Überwachung bedarf und die Aufnahme auf die Intensivstation der Klinik als Ausschlusskriterium der Studie aufgeführt ist.

Antibiotikaverordnung und Leitlinienadhärenz nach Schweregrad

Die leichte CAP wies sowohl in der Kontrollphase als auch in der Interventionsphase einen sehr geringen Anteil von maximal 10% leitlinienadhärenter Therapien auf. Die mittelschwere CAP dagegen wurde in der Mehrheit der Fälle gemäß Leitlinie therapiert.

Die primär empfohlene Therapie einer leichten CAP ohne Risikofaktoren mittels Aminopenicillin wurde in keinem der Fälle verordnet. Als leitlinienadhärent gewertet wurde eine begründete Therapie mit dem Fluorchinolon Levofloxacin. In der Interventionsphase ist eine Verkleinerung des Spektrums der Therapien insbesondere in Bezug auf verordnete Kombinationstherapien zu erkennen. Die Kombination Ceftriaxon plus Clarithromycin wurde in der Interventionsphase seltener verordnet, die Kombinationen Piperacillin/Tazobactam plus Levofloxacin sowie Ampicillin/Sulbactam plus Clarithromycin und Levofloxacin waren ausschließlich in der Kontrollphase zu finden. Von den verordneten Antibiotika weist Ampicillin/Sulbactam das schmalste Spektrum auf. Es wurde in der Interventionsphase am häufigsten und im Vergleich zur Kontrollphase gesteigert verordnet (circa 15% vs. 50%). Insgesamt ist die Verschmälerung des Wirkspektrums der Antibiotikatherapien der leichten CAP ohne Risikofaktoren in der Interventionsphase positiv zu bewerten.

Die Patientenfälle einer leichtgradigen CAP mit Risikofaktoren wurden weder in der Kontroll- noch in der Interventionsphase leitliniengerecht therapiert. Insgesamt war eine Übertherapie mit vermehrtem Einsatz von Cephalosporinen der dritten Generation, die sich in den Empfehlungen zur Therapie einer mittelschweren CAP wiederfinden, zu beobachten. Als limitierender Faktor der Aussagekraft der Beobachtungen sollte die geringe Zahl der Patienten ($n=4$ in P_0 , $n=8$ in P_1) berücksichtigt werden.

Die mittelschwere CAP zeigte in dieser Studie den höchsten Grad der Leitlinienadhärenz. Der Anteil der adäquaten Therapien konnte um 17% von einem Ausgangswert von 58% in der Kontrollphase auf 75% in der Interventionsphase gesteigert werden. Die leitlinienadhärenten Therapien konnten jedoch ausschließlich der Subgruppe der mittelschweren CAP ohne Risikofaktoren zugeordnet werden. In der Interventionsphase war in dieser Gruppe zudem eine geringere Variabilität der verordneten Antibiotika erkennbar (8 unterschiedliche Antibiotika/-kombinationen in P_0 versus 5 unterschiedliche Antibiotika/-kombinationen in P_1). Bei den als nicht leitlinienadhärent gewerteten Therapien dominierte das pseudomonaswirksame Breitbandantibiotikum Piperacillin/Tazobactam. Die Subgruppe der mittelschweren CAP mit Risikofaktoren wurde weder in der Kontroll- noch in der Interventionsphase leitliniengerecht therapiert. Analog zur leichten CAP stellte diese Gruppe auch bei der mittelschweren CAP nur einen kleinen Teil des Patientenkollektivs dar ($n=7$ in P_0 , $n=2$ in P_1). Ein Trend bezüglich des Wirkspektrums der initialen Antibiotikatherapie ist dennoch zu erkennen, da es zu keiner Verordnung einer pseudomonaswirksamen Kombinationstherapie kam und folglich alle Patienten mit mittelschwerer CAP und Risikofaktoren untertherapiert waren.

Mit Ausnahme der kleinen Subgruppe von Patienten mit mittelschwerer CAP und Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa* wiesen die nicht leitlinienadhärenten Therapien überwiegend ein zu breit gefasstes Spektrum auf und sind als Übertherapie zu bewerten. Akhloufi et al. kamen in ihrer Studie ebenfalls zu dem Ergebnis, dass häufiger Breitspektrumantibiosen als inadäquate Therapie verschrieben werden [1]. Auch wenn bei Betrachtung der Gesamttherapie infektiologischer Diagnosen Schmalspektrumantibiotika vor allem bei der gezielten Therapie zum Einsatz kommen, so ist es für die Resistenzentwicklung dennoch von Bedeutung die initial kalkulierte Therapie so breit wie nötig aber auch so schmal wie möglich zu wählen.

Hintergrundinformationen bezüglich therapierelevanter Risikofaktoren sind analog den Hinweisen auf CRB65-Score und vorheriger Krankenhausaufenthalte im Tooltip der Kommentarfelder hinterlegt. Es liegt die Vermutung nahe, dass diese nicht aktiviert wurden und die hinterlegten Informationen daher nicht bei den verschreibenden Ärzten angekommen sind. Die Brauchbarkeitsstudie von Akhloufi et al. stärkt diese Vermutung, da hier ebenso sogenannte „mouse over informations“ nicht abgerufen wurden [2]. Besonders die Beachtung der therapierelevanten Faktoren ist von großer Bedeutung für eine adäquate Verordnung. Daher sollte zukünftig nach einer technisch umsetzbaren Möglichkeit gesucht werden, diese mehr in das Bewusstsein der verschreibenden Ärzte zu rücken.

Bei der ambulant erworbenen Aspirationspneumonie kam es zu einer nicht signifikanten Steigerung der Leitlinienadhärenz von einer adäquaten Therapie (50% der Fälle) in der Kontrollphase auf drei adäquate Therapien (100% der Fälle) in der Interventionsphase. Die geringe Zahl der Fälle stellt keine repräsentative Stichprobe dar.

Nutzung des CDSS

Der CDSS zur Auswahl der initial kalkulierten Antibiotikatherapie der CAP wurde in 30% der Patientenfälle der Interventionsphase angewandt. Die geringe Nutzungsrate liegt unter den Erwartungen und kann als ursächlich für die fehlende Signifikanz in der Steigerung der Leitlinienadhärenz gesehen werden.

Das Ergebnis stimmt mit der quantitativen Analyse einer Studie von Chow et al. überein, die primär die psychosozialen Einflussfaktoren auf die Akzeptanz von CDSS mit Empfehlungen für eine empirische Therapie untersucht [25]. Khairat et al. kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass ein CDSS trotz bekannter potentieller Vorteile selten genutzt wird [72]. Weitere Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Akzeptanz von CDSS. In einer Studie auf einer neonatalen Intensivstation lag die Nutzungsrate bei 37% [63] während in einer

weiteren Studie ein CDSS in 3 Notaufnahmen in Frankreich etabliert wurde und lediglich in einer Notaufnahme mit einem in 59% der Fälle genutzten CDSS die Adhärenz signifikant gesteigert werden konnte [32]. In den zwei weiteren Notaufnahmen kam es zu keiner Steigerung der Leitlinienadhärenz [32]. Die Vergleichbarkeit der Akzeptanzrate ist durch die Variabilität der Settings und Designs der CDSS limitiert.

Ein Review über den Effekt von CDDS im ambulanten Sektor zeigt, dass Studien erfolgreicher sind, wenn die verwendeten Tools automatisch aktiviert werden und der Gebrauch nicht vom Benutzer selbst initiiert werden muss [61]. Dies wird in einem weiteren Review von Rittman und Stevens bestätigt [95]. In der vorliegenden Studie basierte die Nutzung des CDSS auf freiwilliger Basis.

Ein Review aus dem Jahr 2018, das sich mit den Gründen für die Nicht-Akzeptanz von CDSS befasst, sieht als Hauptlimitation eines CDSS den komplexen Entscheidungsprozess zur Therapiefindung. Dieser beinhaltet sowohl Umgebungseinflüsse der Ärzte als auch klinische und soziale Aspekte des Patienten. Der Prozess könne nicht vollständig von einem CDSS abgebildet werden. Zudem sollte die Entstehung und Darstellung der Quellen des CDSS möglichst transparent gestaltet sein. [72]

Das NICE sieht einen Mangel an kritischer Evaluation und Selbstreflexion der eigenen Verschreibungspraxis als einen Punkt an, der eine Barriere zum Handeln nach ABS-Prinzipien darstellt. Des Weiteren wird die Nichtwahrnehmung des Einflusses des Verschreibungsverhaltens auf die Resistenzentwicklung genannt. [85]

Chow et al beschreiben, dass Empfehlungen eines CDSS nicht befolgt werden, wenn aufgrund von persönlichen Erfahrungen mit vergleichbaren Situationen eine „aggressivere“ Therapie als sinnvoll erachtet wird [25]. Dies kann eine Ursache für eine Übertherapie sein, wie sie auch in der vorliegenden Studie beobachtet wurde.

Die Steigerung der Nutzung des CDSS sollte ein Ziel für zukünftige Studien sein, um den vermuteten Zusammenhang zur Leitlinienadhärenz zu bestätigen. Sowohl das Design des CDSS als auch psychosoziale Aspekte in Bezug auf die Anwender können Ansatzpunkte sein, um die Nutzungsrate zu erhöhen.

Dosierung

Bezüglich der Dosierung gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollphase und der Interventionsphase sowie zwischen der Kontrollphase und der Subgruppe der Anordnungen mittels CDSS in der Interventionsphase. Insgesamt ist eine hohe Rate von über

80% korrekter Dosierungen der Verordnungen zu verzeichnen. Im Falle nicht korrekter Dosierungen überwiegen die unterdosierten Therapien. Betrachtet man ausschließlich die als leitliniengerecht bewerteten Therapien ist ebenfalls kein signifikanter Unterschied nach Einführung des CDSS vorhanden.

5.2.3 Nicht bewertbare Leitlinienadhärenzen

Die Anzahl der nicht bewertbaren Leitlinienadhärenzen mit zwei Fällen in der Kontrollphase und einem Fall in der Interventionsphase ist in den Gruppen vergleichbar auf einem niedrigen Niveau. Gründe für nicht bewertbare Leitlinienadhärenzen waren fehlende Informationen oder eine Konstellation verschiedener Parameter, die von der Leitlinie nicht abgedeckt wurden.

Dies deckt sich mit der Studie von Akhloufi et al. Die Autoren zeigen, dass ca. 6% der Therapien aufgrund von Informationsmangel nicht bewertet werden können [1].

5.2.4 Zusammenfassung der Bewertung der Leitlinienadhärenz

Insgesamt konnte einer Steigerung der Leitlinienadhärenz von 25% in der Kontrollphase auf 38% in der Interventionsphase erzielt werden. Der Anteil leitlinienadhärenter Therapien bei Nutzung des CDSS lag auf dem gleichen Niveau wie in der gesamten Interventionsphase.

Das 95%-Konfidenzintervall für die Änderung der Leitlinienadhärenz schließt den Wert Null mit ein. Die Verbesserung der Leitlinienadhärenz ist nicht statistisch signifikant.

Dennoch ist die Steigerung der Leitlinienadhärenz als positiver Trend zu bewerten. Antibiotika, die den Empfehlungen der Leitlinie entsprechen sind effektiver, haben weniger Nebenwirkungen oder sind eine sinnvolle Alternative zu Breitbandantibiotika [1].

Es muss beachtet werden, dass eine 100%ige Adhärenz nicht zu erwarten ist. Die Leitlinie zur kalkulierten Initialtherapie der CAP, die die Grundlage für den CDSS darstellt, bildet Empfehlungen für die Basis des Patientenkollektivs ab. Es existieren darüber hinaus individuelle Fallkonstellationen, sodass in begründeten Fällen von den Empfehlungen der Leitlinie abgewichen werden kann und auch sollte [49]. Ein Teil der Nicht-Adhärenz kann damit zusammenhängen, dass nicht alle Fallkonstellationen abgebildet werden können. Dies wurde bereits in anderen Studien vermutet [17,27].

Die in der aktuellen Literatur beschriebene Leitlinienadhärenz variiert stark. Es werden Adhärenzraten im Bereich von 13% bis hin zu 75% beschrieben [39,79,119]. Die große

Variabilität zeigt, dass die Adhärenz stark von individuellen Faktoren und äußeren Gegebenheiten abhängt.

Da die Bestimmung des Schweregrades der CAP als erster Schritt zu einer leitlinienadhärenten Therapie gesehen wird wäre mit der signifikanten Steigerung der Dokumentation des CRB65-Scores auch mit einer signifikanten Steigerung der Leitlinienadhärenz zu rechnen gewesen. Dies war jedoch nicht der Fall.

Do et al. konnten in Ihrer Studie mit einem Bundle zur Verbesserung der Qualitätsindikatoren der CAP ebenso eine signifikante Steigerung der Dokumentation des CURB65-Scores erzielen, ohne eine Verbesserung in der Leitlinienadhärenz der Antibiotikatherapie der CAP zu erreichen. Als Grund wurde fehlendes Vertrauen der verschreibenden Ärzte in die Prädiktion des Scores für die Einschätzung notwendiger Therapien genannt. [36]

Yoon et al. implementierten eine Smartphone App zur Steigerung der Leitlinienadhärenz in der Initialtherapie der CAP und der Harnwegsinfektionen. Die App stellt einen Behandlungspfad auf Grundlage der Bestimmung des CURB65-Scores dar. Bei der Behandlung der CAP konnte eine Verbesserung leitliniengerechter Therapien von 19% auf 27% erzielt werden, während bei den Harnwegsinfekten kein Effekt zu sehen war. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Smartphone App eine Möglichkeit sein kann die Leitlinienadhärenz zu erhöhen aber nicht ausreichend ist um ein hohes Niveau adhärenter Therapien zu erreichen. [119]

Eine Smartphone APP ist wie auch ein CDSS als ABS-Intervention im Bereich der Implementierungsstrategien zu sehen, die den Fokus auf den erleichterten Zugang zu lokalen Leitlinien legt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und die vergleichbaren Ergebnisse der Studie von Yoon et al. [119] lassen darauf schließen, dass die Erleichterung des Zugangs zu Leitlinien nicht ausreichend ist um die Leitlinienadhärenz auf ein hohes Niveau zu steigern.

Almatar et al. untersuchten in ihrer Studie zum Einen den Einfluss von Schulungsmaßnahmen zu lokalen Behandlungsleitlinien und als zweite Intervention die Einführung eines Behandlungspfades zur Initialtherapie der CAP in der Notfallaufnahme in Verbindung mit monatlichem Feedback. Der Ausgangswert der Leitlinienadhärenz lag mit 28% auf vergleichbarem Niveau wie der Ausgangswert der Leitlinienadhärenz in unsere Studie (25%). Durch reine Schulungsmaßnahmen konnte keine Steigerung der Leitlinienadhärenz erzielt werden. Nach der kombinierten Intervention in der Notaufnahme konnte eine Steigerung der Leitlinienadhärenz auf 62% erzielt werden. [5]

Ebenso konnten O'Kelly et al. mit einem vergleichbaren Ausgangsniveau der Leitlinienadhärenz von 22% durch ein Bundle an ABS-Interventionen eine Steigerung auf 63% leitlinienadhärenter Therapien erzielen [88].

Die Ergebnisse der Studien von Almatar et al. und O'Kelly et al. geben Anlass zu der Vermutung, dass eine Erweiterung des CDSS durch regelmäßiges detailliertes Feedback zur Leitlinienadhärenz oder Schulungen mit anschließender Wissensabfrage zu einer Verbesserung der Leitlinienadhärenz der initial kalkulierten Antibiotikatherapie führen kann.

Wir schlussfolgern zudem, dass ein CDSS die zwischenmenschliche Zusammenarbeit vor Ort nicht ersetzen kann, insbesondere in komplexen Fällen, die nicht durch Leitlinien abgedeckt sind. Ein CDSS kann jedoch als unterstützende ABS-Maßnahme angesehen werden.

5.3 Therapie- und Liegedauer

Therapiedauer

Eine kürzere Therapiedauer der CAP von 5-7 Tagen wurde in randomisierten kontrollierten Studien als genauso effektiv wie eine längere Therapie bewiesen [45]. Die Therapiedauer auf die Empfehlungen der Leitlinie zu senken ist ein wichtiger Schritt, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu verhindern, die Resistenzentwicklung zu entschleunigen und auch die Compliance der Patienten zu erhöhen [93].

Die stationäre Therapiedauer gemessen in DOT konnte in dieser Studie statistisch signifikant gesenkt werden. Die mittlere Therapiedauer wurde von 9,2 DOT in der Kontrollphase auf 8,1 DOT in der Interventionsphase gesenkt. Betrachtet man ausschließlich die Patientenfälle mit Anordnungen mittels CDSS, so war der Effekt noch deutlicher ausgeprägt. Es konnte eine signifikante Senkung der mittleren Therapiedauer auf 7,3 Tage erzielt werden.

Wurde eine Fortführung der Therapie nach Entlassung des Patienten empfohlen betrug die mittlere voraussichtliche Gesamttherapiedauer in der Kontrollphase 10,3 DOT. Durch die Einführung des CDSS wurde die Gesamttherapiedauer statistisch signifikant auf durchschnittlich 8,5 Tage gesenkt. Wie bereits bei der stationären Therapiedauer war der Effekt bei der Gruppe der Patienten mit einer durch den CDSS angeordneten Initialtherapie stärker ausgeprägt. Bei dieser Patientengruppe lag die mittlere Gesamttherapiedauer einen weiteren Tag tiefer bei 7,5 DOT.

Die Senkung der Therapiedauer ist unserer Meinung nach kausal mit der Einführung des CDSS verbunden. Durch die in den CDSS integrierte Stop-Order wurde bereits bei Anordnung der Antibiotikatherapie ein Fokus auf die Therapiedauer gelegt. Die empfohlene Therapiedauer der leichten und mittelschweren CAP durch den CDSS lag bei 5 Tagen. Es war nicht mit einer mittleren Aufenthaltsdauer in diesem Bereich zu rechnen, da Patienten auch weitere Nebendiagnosen aufwiesen, die zu einem verlängerten Aufenthalt führen können.

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie, die „education and prospective feedback“ als ABS-Maßnahme einsetzte. Unter Mitarbeit eines klinischen Pharmazeuten wurde eine Senkung der Therapiedauer der CAP im Median von 10 auf 7 Tage erzielt. Die Autoren beobachteten allerdings, dass viele der verschreibenden Ärzte sich mit einer kürzeren Therapiedauer unwohl fühlten und vermuteten, dass viele nicht auf dem aktuellen Stand der Studienlage sind. [8]

Hogli et al. konnten durch die Intervention „audit and feedback“ eine geringere Senkung der Therapiedauer in der Behandlung der CAP von 11 auf 10 Tage erreichen [60]. O’Kelly et al. erreichten durch ein Interventionsbundle eine signifikante Senkung der Therapiedauer von 9 auf 7 Tage [88].

Liegedauer

Die Aufenthaltsdauer ist vor allem ein ökonomischer Faktor. Gerade im Abrechnungssystem der DRG Fallpauschalen spielt die Liegedauer eine wichtige ökonomische Rolle.

In der vorliegenden Studie konnte eine Senkung der mittleren Liegedauer in Tagen erreicht werden. Die Liegedauer der Patienten wurde von durchschnittlich 9,5 Tagen in der Kontrollphase auf 8,6 Tage in der Interventionsphase gesenkt. Die Subgruppe der Patientenfälle mit Anordnung mittels CDSS in der Interventionsphase wies eine nochmals reduzierte Liegedauer von 7,7 Tagen auf.

In einigen Studien wurden ausschließlich Patienten mit einer Liegedauer von maximal 30 Tagen bewertet. Ziel war es Patienten auszuschließen, deren LOS nicht mit der CAP begründet ist. [7]

In der vorliegenden Studie wies keiner der Patienten eine Liegedauer von über 30 Tagen auf, sodass davon ausgegangen wird, dass die LOS CAP assoziiert ist.

In der Literatur finden sich vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die Liegedauer. Arnold et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die mittlere Liegedauer der CAP bei leitlinienadhärenter Therapie kürzer ist (8 Tage LOS) im Vergleich zur mittleren Liegedauer bei nicht adhärenter Therapie (10 Tage LOS) [7]. Durch die ABS-Intervention einer Leitlinienimplementierung unter Einbezug von Ordersets konnten Haas et al. die Therapiedauer der CAP von 10 auf 7 Tage senken [57].

Vergleicht man die Werte von DOT und LOS dieser Studie, so muss zunächst beachtet werden, dass zur Ermittlung der Liegedauer der Aufnahmetag als Tag Null gewertet wird. Die DOT beinhalten alle Kalendertage mit Antibiotikaverordnung. Ein Zusammenhang zwischen der Senkung von DOT und LOS ist als wahrscheinlich anzunehmen, da eine Entlassung des Patienten erst nach erfolgreicher antibiotischer Therapie der CAP erfolgen kann.

Antibiotikaverbrauch

Der Antibiotikaverbrauch beziehungsweise die Antibiotikaverbrauchsdichte dieser Studie ist auf die gesamte Therapie der CAP bezogen. Die Betrachtung der Gesamttherapie schließt das Vorhandensein der Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen sowie Nebendiagnosen und anderen Faktoren, die das Infektionsgeschehen und Verschreibungsverhalten beeinflussen können, ein. Die Antibiotikaverbrauchsdichte bezogen auf einhundert Patiententage wurde statistisch signifikant von 162 DDD/100 PT in der Kontrollphase auf 130 DDD/100 PT in der Interventionsphase gesenkt. Eine deutliche signifikante Reduktion der Antibiotikaverbrauchsdichte mit einer Differenz von 49 DDD/100 PT wurde in der Subgruppe der Verschreibungen der Initialtherapie mittels CDSS auf 113 DDD/100 PT erzielt.

Die Senkung der Antibiotikaverbrauchsdichte ist als positiver Effekt der Einführung des CDSS zu werten und ein Faktor, um die Entwicklung von Resistenzen zu minimieren. Ein kausaler Zusammenhang mit der Reduktion der Therapiedauer ist anzunehmen.

Bei Betrachtung der einzelnen Antibiotikaklassen ist insbesondere eine Verschiebung des Wirkspektrums der verordneten Betalaktamantibiotika zu beobachten. Sowohl die antipseudomonale Wirkstoffkombination Piperacillin/Tazobactam als auch das Drittgenerationscephalosporin Ceftriaxon wurden weniger häufig verordnet.

Dahingegen kam es zu einer erhöhten Verbrauchsdichte des Aminopenicillins mit enger gefasstem Wirkspektrum Ampicillin plus Betalaktamaseinhibitor. In Bezug auf die Initialverordnungen mittels CDSS war die Steigerung der Antibiotikaverbrauchsdichte von Ampicillin/Sulbactam von der Kontrollphase zur Interventionsphase statistisch signifikant. Lediglich ein geringer Anteil der Studienpopulation wies als Indikation für eine breit gefasste Therapie eine mittelschwere CAP mit Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa* auf. Die schwere CAP war erwartungsgemäß nicht vertreten. Die gesteigerte Verordnung von Ampicillin/Sulbactam bei Reduktion von Piperacillin/Tazobactam ist im Hinblick auf das Patientenkollektiv folglich als ein Erfolg der Studie zu sehen.

Ebenso konnte eine Senkung des Gebrauchs von Fluorchinolonen erzielt werden. Diese sind gemäß der Leitlinie lediglich als nachgeordnete Alternativtherapie zum Beispiel bei Vorliegen von Penicillinallergien empfohlen. Eine Verschreibung ist daher nicht Teil der Standardtherapie, sondern nur in Ausnahmefällen indiziert. Folglich ist die Senkung der Verbrauchsdichte als ein positiver Effekt der Studie zu bewerten.

Eine weitere Reduktion der Antibiotikaverbrauchsdichte wurde in der Klasse der Makrolide erreicht. Bei initialer Kombinationstherapie mit Makrolid als Kombinationspartner, sollte ein Absetzen nach drei Therapietagen erfolgen, wenn kein positiver Legionellennachweis vorliegt. Im CDSS war dieses Deeskalationsprinzip durch eine Stop-Order hinterlegt. Mögliche Ursachen für die Senkung des Gebrauchs an Makroliden werden im nachfolgenden Kapitel diskutiert.

Die Ergebnisse dieser Studie sind mit einer australischen Studie von Bond et al., die den Einfluss von CDSS im Rahmen von ABS-Programmen untersuchte, vergleichbar. Bond et al. konnten eine Senkung der DDD/1000 Patiententage pro Monat für Antibiotika, für die ein reduzierter Gebrauch angestrebt war (Drittgenerationscephalosporine, Makrolide, Antipseudomonale β -Lactame beziehungsweise BLI-Kombinationen, Fluorchinolone und Carbapeneme) um 23% zeigen. Bei den Antibiotika, die vermehrt zum Einsatz kommen sollten, konnte die Antibiotikaverbrauchsdichte um 32% gesteigert werden. [15]

In einem Review aus dem Jahr 2019, welches die Rolle von Systemen zur Unterstützung der Therapieentscheidung betrachtet, konnte ebenfalls eine signifikante Senkung des Antibiotikaverbrauchs festgestellt werden. In Bezug auf die Leitlinienadhärenz gab es widersprüchliche Ergebnisse der eingeschlossenen Studien. [95]

5.4 Fokussierung

Die Fokussierungsrate unterscheidet sich nicht statistisch signifikant zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase. Aufgrund der geringen Zahl an Fällen mit Erregernachweis und der dadurch bedingten niedrigen Zahl der Fälle mit Fokussierung als Maßnahme zur Therapieoptimierung ist die Aussagekraft limitiert. Eine geringe Fokussierungsrate kann ein Hinweis auf mangelnde Evaluation der initialen Therapie nach zwei bis drei Tagen sein. Da der CDSS nur auf die kalkulierte Initialtherapie zielt, wäre eine Verringerung der Rate an Fokussierungen bei nachgewiesenem Erreger als Nachteil zu sehen. Dies war in der vorliegenden Studie nicht der Fall.

5.5 Deeskalation

Die Häufigkeit der Gabe von Makroliden als initialer Kombinationspartner unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase. Die Dauer der Makrolidgabe konnte von durchschnittlich 7,2 Tagen in der Kontrollphase auf 4,8 Tage in der Interventionsphase beziehungsweise 4,4 Tage bei Anordnungen mittels CDSS gesenkt

werden. Die Senkung der Dauer der Makrolidgabe ist beim Vergleich der Interventionsphase mit der Kontrollphase statistisch signifikant. Die Senkung der Antibiotikaverbrauchsdichte der Makrolide (siehe vorheriges Kapitel) ist demnach nicht auf eine verringerte Initialverordnung, sondern auf eine vorzeitige Beendigung der Kombinationstherapie zurückzuführen. Da es in keinem der Patientenfälle zu einem Legionellennachweis kam, der eine Weiterführung der Makrolidgabe begründen würde, ist die Senkung der Dauer der Makrolidgabe ein wichtiger Schritt in die Richtung leitlinienadhärenter Therapien. Die Leitlinie sieht einer Dauer der Makrolidgabe von 3 Tagen vor. Da in der vorliegenden Studie die Makrolidgabe in DOT angegeben wird, kann bei einer Dauer von 4 DOT von einer den Vorgaben der Leitlinie entsprechenden Therapiedauer ausgegangen werden.

Eine verkürzte Dauer der Makrolidgabe ist nicht nur ein wichtiger Schritt im Hinblick auf die Resistenzentwicklung. Clarithromycin weist ein erhebliches Interaktionspotential auf. Die Bedeutung als CYP3A4-Inhibitor und der daraus entstehenden Arzneimittelinteraktionen nehmen mit verlängerter Gabezeit zu. Auch die kardiale Therapietoxizität gewinnt mit zunehmender Gabezeit an Bedeutung.

In einer Studie aus 2013 wurde gezeigt, dass die Deeskalation europaweit im Rahmen der Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie mit einer Rate von 5% der Fälle nur selten eingesetzt wurde [14].

Die Deeskalation als Umstellung von einer Kombinations- auf eine Monotherapie wird in der Leitlinie der AWMF als eine Kernaufgabe des ABS im Rahmen des Managements der CAP angesehen [45]. Die Einführung von Stop-Order-Anordnungen mittels CDSS stellt eine effektive Maßnahme dar, um diese Aufgabe zu erfüllen.

5.6 Applikationsroute und Oralisierungsrate

Die initiale Antibiotikaapplikation erfolgte nahezu vollständig parenteral (96% in P₀, 100% in P₁).

Die Leitlinie der AWMF zur Antibiotikatherapie der CAP empfiehlt die Sequenztherapie im Sinne einer Umstellung einer parenteralen auf eine orale Therapie bei der Erfüllung bestimmter Voraussetzungen, die eine klinische Besserung des Patienten bedeuten. Zu den Voraussetzungen zählen ein verbesserter Allgemeinzustand, Entfieberung sowie der Rückgang der Entzündungsparameter.[45]

Akhloufi et al. geben als Parameter für eine mögliche Oralisierung der Therapie eine seit 48 Stunden bestehende intravenöse Therapie, Anzeichen für eine Verbesserung des

Infektionsgeschehens sowie die Verfügbarkeit einer oralen Alternative an. Als zu erfüllende Kriterien werden die hämodynamische Stabilität, Körpertemperatur unter 38°C für 24 Stunden, bekannter oder mit hoher Wahrscheinlichkeit abzuschätzender Erreger, keine resorptionsbeeinträchtigenden Faktoren oder andere Kontraindikationen für eine orale Therapie sowie Interaktionen mit anderen Arzneimitteln genannt. [1]

Empfehlungen zur Sequenztherapie konnten im CDSS, der ausschließlich eine Entscheidungshilfe für die initiale Antibiotikatherapie beinhaltet, nicht abgebildet werden. Im Vergleich zur Kontrollphase war jedoch in der Interventionsphase kein negativer Effekt in Bezug auf die Oralisierungsrate feststellbar.

Der Anteil der Oralisierungen ist vergleichbar mit den Ergebnissen einer Studie von Kimura et al., die die Oralisierungsrate von Patienten mit der Diagnose CAP in Japan untersuchte [73].

Bartlett et al. geben die Oralisierung als eine ABS-Intervention mit erheblichem Potential für eine Besserung an. Als Vorteile der Sequenztherapie nennen sie eine Reduktion des Sepsisrisikos durch venöse Zugänge und eine beschleunigte mögliche Entlassung mit Fortführung der Therapie im häuslichen Umfeld. [10]

Da die Entscheidung für eine Oralisierung von vielen patientenindividuellen Faktoren, pharmakokinetischen Überlegungen und der bereits begonnenen Therapie abhängig ist, ist ein standardisiertes Schema nicht empfehlenswert. Für die ABS-Intervention der Sequenztherapie ist ein Apotheker insbesondere durch sein Fachwissen im Bereich der Pharmakokinetik der perfekte Ansprechpartner.

5.7 Stabilitätskriterien

Die Anzahl der erfüllten Stabilitätskriterien zum Zeitpunkt der Entlassung des Patienten unterscheidet sich nicht statistisch signifikant zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase. In beiden Studienphasen wurden annähernd alle klinischen Stabilitätskriterien erfüllt (durchschnittlich 5,8 von 6 möglichen Kriterien).

Setzt man das Ergebnis in Bezug zur durchschnittlichen Therapiedauer unterstützt dies als logische Schlussfolgerung die Hypothese, dass eine kürzere Therapiedauer und dadurch bedingt eine geringere Liegedauer der Patienten keine negativen Auswirkungen auf den klinischen Zustand des Patienten hat.

5.8 Therapie auf einer fachfremden Station

Die Studienpopulation der fachfremden Stationen der Kontroll- und Interventionsphase weist keine signifikanten Unterschiede in den erhobenen Patientencharakteristika auf. Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ist gegeben.

Es kam zu einer Steigerung der Leitlinienadhärenz von 47% in der Kontrollphase auf 55% in der Interventionsphase. Die Steigerung ist nicht statistisch signifikant.

Der CDSS wurde in keinem der Fälle der Interventionsphase angewandt. Aufgrund des weniger häufigen Vorkommens der CAP auf den nicht pneumologischen Stationen und dem Schwerpunkt eines anderen Fachbereiches ist davon auszugehen, dass das Vorhandensein des CDSS den verschreibenden Ärzten nicht bewusst war. Insgesamt war die Leitlinienadhärenz höher als auf der pneumologischen Station (47% versus 25% in P₀, 55% versus 38% in P₁). Da auf den Stationen der Inneren Medizin, zu denen alle Stationen der Studie gehören, eine halbjährliche Rotation der Assistenzärzte stattfindet, ist der Unterschied nicht durch das Personal als Einflussfaktor zu erklären. Eine Hypothese ist, dass eine häufiger Vorkommende Diagnose eher zu einer Routine verleitet, während ein seltenes vorkommendes Krankheitsbild zur Recherche des Therapiestandards führt. Aufgrund der geringen Patientenzahl auf den fachfremden Stationen (19 in P₀, 11 in P₁) ist die Aussagekraft jedoch limitiert.

5.9 Umfrage

Die Akzeptanz und Bewertung der Ärzte in Bezug auf den CDSS kann aufgrund der geringen Rücklaufquote von 33% (n = 11) nicht hinreichend beurteilt werden. Die Antworten zeigen lediglich einen Trend der Meinungen der Nutzer des CDSS.

5 Ärzte gaben an, den elektronischen Behandlungspfad genutzt zu haben. In Bezug auf die 11 zurückgesendeten Umfragen entspricht dies einer Quote von 45%. Tatsächlich genutzt wurde der CDSS in 30% der Patientenfälle. Der Unterschied kann durch mehrere Faktoren bedingt sein. Zum einen verzerrt die Rücklaufquote das Ergebnis. Des Weiteren wurden aufgrund der Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien sowie der Drop-out-Kriterien der Studie nicht alle Patienten gewertet, für die eine Anwendung des CDSS prinzipiell in Frage kam.

Die angegebene Häufigkeit der Nutzung des CDSS variiert von einer häufigen Nutzung bis hin zu einer Nutzung in Einzelfällen.

Alle Anwender, die eine Nutzung des CDSS angaben, empfanden den CDSS als hilfreiche und zeitlich praktikable Entscheidungsstütze. Neben der Substanzwahl wurde die Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion am häufigsten als nützlicher Aspekt des CDSS genannt. Zudem würden Sie die Ausweitung auf weitere Indikationen begrüßen. Auch in einer Studie von Chow et al. wurden die Empfehlungen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion als hilfreich bewertet. [25]

Die angegebenen Gründe für eine fehlende Nutzung waren vielfältig. Da diese Frage jedoch nur von 3 Ärzten beantwortet wurde, sind diese nicht richtungsweisend. In der Studie von Chow et al. waren die Ärzte der Meinung, dass die Empfehlungen bestimmte individuelle Konstellationen, insbesondere bei Allergien und dem Vorhandensein mehrfacher Infektionsgeschehen, nicht abbilden [25]. Dies ist allerdings nicht nur ein Nachteil des CDSS sondern der Leitlinie im Allgemeinen. Es wäre interessant zu erfahren, ob die Nutzung an den Gegebenheiten des CDSS oder einer generellen Skepsis an Leitlinienempfehlungen gescheitert ist.

Als häufigste Maßnahme zum Erreichen einer leitliniengerechten Therapie wurde das Vorhandensein einer Leitlinie im PDF-Format genannt. Da diese bereits seit vielen Jahren existiert, bestätigt dies die Hypothese, dass ein verstärkter Fokus auf die Implementierung der Leitlinie gelegt werden sollte.

Als Fazit der Ergebnisse der Umfrage ist eine positive Bewertung des CDSS bei Nutzung zu sehen. Die Gründe für eine Ablehnung sind nicht klar. Eine persönliche Umfrage mit gezielter Ansprache der Ärzte hätte die Rücklaufquote und Aussagekraft erhöhen können.

5.10 Einfluss der Corona-Pandemie

Die seit März 2020 herrschende Pandemie durch das Coronavirus SARS-CoV-2 hatte vielfältige Auswirkungen auf diese Studie.

Es ist ein statistisch signifikanter Unterschied in der Zahl der auswertbaren Patientenfälle pro Monat zwischen dem Zeitraum vor und seit Beginn der Pandemie feststellbar.

Als zusätzliches Ausschlusskriterium der Studie wurde die gesicherte Diagnose Covid-19 beziehungsweise die Verdachtsdiagnose Covid-19 ohne negativen Test vor stationärer Aufnahme aufgenommen. Zu Beginn der Pandemie war keine Testmethode verfügbar. Eine eindeutige Differenzierung der Atemwegsinfekte Pneumonie und Covid-19 war zunächst schwierig, sodass die Therapieempfehlungen einen großzügigen Umgang mit Antibiotika beinhalteten. In diesem Zeitraum (Ende März 2020 bis einschließlich April 2020) war eine

Patientenrekrutierung für die vorliegende Studie nicht möglich. Mit dem Aufkommen von PCR-Schnelltests wurde die differenzierte Diagnostik erheblich erleichtert, sodass wieder Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Die Klinikum Fulda gAG ist Schwerpunktstandort für die stationäre Versorgung von Covid-19-Patienten. Durch die vermehrte Aufnahme dieser Patienten auf die pneumologische Station des Hauses und eine damit verbundene Bettenauslastung wurden Patienten mit der Diagnose CAP häufiger anderen Stationen der Klinik zugeteilt, die nicht Teil der Studie waren.

Die Parameter Differentialdiagnose zu Covid-19, zusätzliches Ausschlusskriterium sowie die Stationszuteilung der CAP-Fälle werden als Ursache für die geringere Patientenrekrutierung seit Beginn der Pandemie gesehen.

Zusätzlich war eine statistisch signifikant geringere Nutzung des CDSS erkennbar. Die Nutzungsrate sank von 50% vor der Pandemie auf 11% seit Beginn der Pandemie. Dies spiegelt sich in dem Ergebnis der Online-Umfrage wider. 80% der Ärzte, die eine prinzipielle Nutzung des CDSS angaben, beantworteten die Frage nach der Beeinflussung durch die Corona-Pandemie mit einer geringeren Nutzung seit Ausbruch des Pandemiegeschehens.

Da nicht mit einer Steigerung der auswertbaren Fälle pro Monat in naher Zukunft zu rechnen war, wurde die Datenerhebung aus zeitlichen Gründen im Dezember 2020 beendet.

6 Limitationen

Die Studie weist in den Bereichen der Methodik, des Studienablaufs sowie der Auswertung einige Limitationen auf, die in diesem Kapitel diskutiert werden.

Setting

Der Einfluss weiterer Maßnahmen auf die Antibiotikatherapie der CAP kann nicht ausgeschlossen werden. Auf der pneumologischen Station der Klinik gab es im Studienzeitraum keine weiteren ABS-Maßnahmen. Die Assistenzärzte rotieren jedoch zwischen den Fachbereichen der inneren Medizin in einem halbjährlichen Rhythmus. Eine Auswirkung von eventuellen Maßnahmen auf Stationen, die nicht Teil der Studie waren, kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Studiendesign

Vor der Einführung des CDSS wurde keine Brauchbarkeitsstudie durchgeführt, um den CDSS zu testen und Verbesserungen beziehungsweise Anpassungen vorzunehmen. Akhloufi et al. empfehlen die Durchführung einer solchen Studie vor der Implementierung [2].

Die fehlende Schnittstelle zwischen den Systemen der ZNA und dem KIS der Stationen ließ keinen einheitlichen CDSS für die beiden Bereiche zu. Es waren unterschiedliche Tools zur Abbildung der Empfehlungen nötig, die keine automatische Übertragung bei stationärer Aufnahme ermöglichten. Der Fokus der Studie lag auf der stationären Therapie. Der Einfluss von Anamnesequalität und bereits begonnener initialer Antibiotikatherapie der Notaufnahme lässt sich nicht vom Einfluss des CDSS auf die Verordnungsqualität trennen.

Der CDSS ist in das Medikationsmodul der stationären Anordnungen integriert, sodass die Antibiotikaverordnung direkt aus dem CDSS erfolgen kann. Der Zugriff auf weitere Patientendaten muss über die elektronische Patientenakte erfolgen. Eine automatisierte Übernahme relevanter Daten zum Beispiel in Bezug auf die Nierenfunktion oder mikrobiologische Befunde vorheriger Aufenthalte wäre wünschenswert.

Insbesondere die automatische Übernahme relevanter Daten wird von Akhloufi et al. empfohlen. In ihrer Studie überträgt der CDSS Daten aus der Patientenakte wie Werte zu Nierenfunktion oder Neutropenie sowie mikrobiologische Ergebnisse der letzten 6 Monate und kombiniert diese automatisch mit der lokalen Leitlinie. Bei fehlerhaften Daten kann der Nutzer händisch Änderungen vornehmen. Anschließend wird eine Empfehlung zur Antibiotikatherapie generiert. [2]

Zielgrößen

Der Studie enthielt keine Follow up-Phase. Die Wiederaufnahmerate aufgrund einer Verschlechterung des Zustandes des Patienten sowie die Sterblichkeit innerhalb eines definierten Zeitraumes nach Entlassung als Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges wurde folglich nicht berücksichtigt.

Jenkins et al. betrachteten klinisches Versagen während des Klinikaufenthaltes oder im 30-Tage-Follow up als einen Endpunkt ihrer Studie. Dieses war definiert als Behandlungsfehler mit Notwendigkeit der Änderung der Therapie aufgrund von Verschlechterung der Infektion oder fehlender klinischer Besserung, Versterben des Patienten, Wiederauftreten der Infektion mit Infektionszeichen nach Abschluss der Therapie mit Notwendigkeit zur erneuten Antibiotikatherapie, sowie als Wiederaufnahme aufgrund der selben Diagnose.[67]

Durch diese Endpunkte ist eine differenziertere Betrachtung des Therapieerfolges möglich. Das Design unserer Studie hätte um eine Follow-up Phase sowie eine Auswahl der genannten Parameter erweitert werden können. In Bezug auf die Untersuchung der Mortalität wurde das Versterben eines Patienten als Drop-out-Kriterium gewählt, um eine möglichst homogene Studienpopulation zu erzielen. Die CAP als ausschließliche Todesursache zu bewerten, wurde zudem nicht dem Fachgebiet eines Klinikapothekers zugeordnet. In einem Review aus dem Jahr 2017, in dem der Einfluss von ABS-Interventionen untersucht wurde, wurde keine gesteigerte Mortalität festgestellt [30].

In der Studie wurde kein Langzeiteffekt der Einführung des CDSS untersucht.

Nachtigall et al. untersuchten den Langzeiteffekt eines CDSS zur Verbesserung der Leitlinienadhärenz und kamen zu dem Schluss, dass ein positiver Langzeiteffekt zu sehen war. Der Effekt zwar geringer als unmittelbar nach der Intervention, dennoch wurde eine signifikante Steigerung registriert.[83]

Datenerhebung

Die Anzahl der Patienten in der Interventionsphase erreichte nicht die geplante Anzahl an Patientenfällen. Insbesondere die Analyse von Subgruppen wurde aufgrund der geringen Zahl erschwert. Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven wären nötig, um die Ergebnisse zu bestätigen beziehungsweise aussagekräftigere Ergebnisse in Bezug auf die statistische Signifikanz zu erzielen.

Auswertung

Die Evaluation eines CDSS im klinischen Setting ist komplex. Es existieren viele Einflussfaktoren, die sich auf die Therapieentscheidung auswirken. Persönliche Faktoren des Verordners wie das Stresslevel oder die Offenheit gegenüber neuen Ansätzen spielen eine

Rolle ebenso wie äußere Faktoren. Der Einfluss durch das Pandemiegeschehen während der Interventionsphase war unvorhersehbar und vielseitig. Als Teil der Differentialdiagnostik der Atemwegsinfektionen, Anlass für Umstrukturierungen der Stationen und Behandlungsprozesse sowie Grund für Überlastungen im Gesundheitswesen sind die Auswirkungen sicherlich nicht nur auf die Zahl der Studienpatienten und die Nutzungsrate des CDSS begrenzt.

Eine weitere Limitation der Studie ist die Beurteilung der Therapie, die ausschließlich durch den klinischen Pharmazeuten aufgrund der Informationen aus der Patientenakte erfolgte. Besser wäre eine interdisziplinäre Beurteilung nach dem Vier-Augen-Prinzip zusammen mit einem Kliniker des entsprechenden Fachbereiches. Zudem können mangelnde Detail-Informationen zu Gründen der Verschreibung, die nicht in der Akte dokumentiert sind, zu einer abweichenden Beurteilung führen. Um eine potenzielle Beeinflussung zukünftiger Verschreibungen durch Befragung des verordnenden Arztes im Hinblick auf die Auswahl der Antibiotikatherapie zu vermeiden, wurde dennoch auf die persönliche Nachfrage verzichtet.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf andere Kliniken ist begrenzt. Zum einen handelt es sich um eine monozentrische Studie. Zum anderen muss der CDSS den technischen Voraussetzungen angepasst werden. Richtungsweisend können die Ergebnisse dieser Studie insbesondere für Kliniken sein, die die gleiche Kombination aus KIS und Medikationsmodul nutzen. Des Weiteren variieren die Gegebenheiten in Bezug auf psychosoziale Einflussfaktoren, Personal, Resistenzraten oder Arbeitsabläufe von Klinik zu Klinik. Besonders die Akzeptanzrate eines CDSS als Hauptindikator für das Erreichen des primären Endpunktes einer leitliniengerechten Initialtherapie ist abhängig vom Personal und daher kaum vorhersehbar.

7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Einführung eines CDSS konnte zwar keine signifikante Verbesserung in der Leitlinienadhärenz der Initialtherapie der ambulant erworbenen Pneumonie erzielen, jedoch zeigte sich ein Trend in Richtung Therapieoptimierung.

Insbesondere die signifikante Senkung der Therapiedauer, der Antibiotikaverbrauchsdichte und der Dauer der Makrolidtherapie kann als Erfolg der Intervention gewertet werden. Eine Senkung der Therapiedauer sowie des Antibiotikaverbrauchs ist ein wichtiger Faktor, um die Entwicklung resistenter Keime zu entschleunigen.

Zudem sind die geringere Variabilität der verordneten Antibiosen und der Rückgang der Verordnungen des pseudomonaswirksamen Reserveantibiotikums Piperacillin/Tazobactam sowie des Drittgenerationencephalosporins Ceftriaxon erfreuliche Effekte. Der Anteil der Verordnungen des zu bevorzugenden Betalaktams Ampicillin/Sulbactam wurde gesteigert. Außerdem konnte die mittlere Liegedauer gesenkt werden. Die genannten Effekte sind richtungsweisend. Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven sind notwendig, um die Ergebnisse zu festigen.

Der Anteil der Patienten, für die eine Bestimmung des CRB65-Scores erfolgte, wurde signifikant gesteigert. Die Erfassung des Schweregrades bildet die Grundlage zur Auswahl der initialen kalkulierten Antibiotikatherapie und ist folglich unverzichtbar für eine adäquate Therapie der Patienten. Die Steigerung ist daher als ein Erfolg der Studie zu werten und bestätigt, dass die Einbindung der ZNA ein wichtiger Bestandteil der Studie ist.

Die vorliegende Studie verdeutlicht, dass es noch viele offene Punkte, Verbesserungspotential und Optionen für weitere ABS-Interventionen gibt und zeigt die Arbeit der nächsten Jahre auf. Künftige Studien sollten auf die Optimierung des CDSS und Möglichkeiten zur Steigerung der Akzeptanz hinarbeiten. Dies stellt in Bezug auf die unterschiedlichen technischen, strukturellen und persönlichen Voraussetzungen der einzelnen Kliniken eine besondere Herausforderung dar.

Ein systematisches Review aus dem Jahr 2020, das Systeme zur Unterstützung der Entscheidungsfindung betrachtet, kommt zu dem Schluss, dass ein CDSS das Potenzial für positive Effekte in Bezug auf eine adäquate Antibiotikatherapie hat. Insgesamt war die Studienqualität allerdings mittel bis gering und das Studiendesign variierte sehr stark, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Die Tendenz ging im Allgemeinen jedoch zu einem positiven

Feedback bezüglich der CDSS. Als limitierende Faktoren werden hier vor allem die Implementierung und Akzeptanz genannt. [76]

Dies deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie.

Laut IDSA ist die Auswahl des Antibiotikums nur eine Komponente im Prozess der Optimierung des Managements von Infektionskrankheiten. Empfehlungen zu Diagnosestellung, Aufnahmekriterien, Pflege, Sequenztherapie und Vorbereitung der Entlassung sind ebenfalls wichtige Bausteine. [64]

Die vorliegende Studie zeigt, dass in Bezug auf die CAP der Bereich der Diagnosestellung mit Eingruppierung in die Pneumonietriade sowie die Schweregradbestimmung inklusive Berücksichtigung therapierrelevanter Faktoren Optimierungspotential hat.

Im Bereich der Dosierungen konnte durch den CDSS keine Verbesserung erzielt werden. Die Arbeit eines Stationsapothekers, als Experte im Bereich der Pharmakokinetik, ist eine mögliche Option, um die Dosierungen zu optimieren.

Ein CDSS kann zum Zeitpunkt der Implementierung nicht perfekt sein. Er muss überwacht und kontinuierlich an die Bedürfnisse der Nutzer, neue Empfehlungen und die aktuellen technischen Gegebenheiten angepasst werden.

Mit Fortschreiten der technischen Möglichkeiten ist eine Verbesserung des CDSS zu erwarten. Die Integration verschiedener Patienteninformationen wie zum Beispiel die Nierenfunktion aus dem KIS der Klinik wäre wünschenswert [2]. Sinnvolle Erweiterungen können ein Reevaluationsalarm nach drei Tagen, Feedback-Funktion durch das System bezüglich der Dauer, durch ein ABS-Team bezüglich der Auswahl der Antibiotika oder Pop-up-Hinweise bei Abweichung der Verschreibung von den Empfehlungen mit Aufforderung zur Begründung sein [24]. In einer Studie, in der die Verordner zur Begründung der Abweichung von der Leitlinie aufgefordert wurden, kam es in nur 7% der Fälle zu einer Ablehnung der Antibiotikaempfehlung des CDSS [68].

Neben der technischen und inhaltlichen Qualität hängt die Funktionsfähigkeit allerdings vor allem von der Art und Häufigkeit des tatsächlichen Gebrauchs ab [16]. Auch Khairat et al. kamen in Ihrem Review zu dem Schluss, dass CDSS noch nicht ihr volles Potential entfalten, da die Akzeptanz zu gering ist [72].

Als grundlegender limitierender Faktor ist daher die geringe Akzeptanz des CDSS zu werten. An diesem Punkt sollte zukünftig gearbeitet werden.

Die Übertragbarkeit des CDSS auf weitere Infektionskrankheiten mit der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie ist gegeben.

Die Ausweitung auf weitere infektiologische Diagnosen kann die Präsenz im klinischen Alltag erhöhen und damit die Nutzung der CDSS allgemein und von fachfremden Stationen fördern.

Es erscheint sinnvoll zunächst eine Brauchbarkeitsstudie durchzuführen, um Probleme bei der Nutzung zu erfassen. Wie Akhloufi et al. nahelegen, sind diese häufig nicht vorhersehbar [2]. Sie empfehlen eine solche Studie, um bereits vor der Implementierung die Akzeptanz, Effektivität und Sicherheit eines CDSS zu verbessern [2]. Die Erstellung, Etablierung und stetige Aktualisierung des CDSS für weitere Diagnosen kann durch einen klinischen Pharmazeuten in Zusammenarbeit mit einem interdisziplinären Team erfolgen. Eine höhere Einbeziehung der verordnenden Ärzte bei der Gestaltung des CDSS oder detailliertere Erläuterungen zu den Hintergründen der Empfehlungen können mögliche Maßnahmen sein, um die Akzeptanz zu steigern. Es sollten weitere Studien durchgeführt werden, die die Einflüsse der Gestaltung eines CDSS untersuchen.

Wie bereits zu Beginn dieser Arbeit beschrieben, bleibt die Herausforderung bestehen, die beste Strategie zur Implementierung von Leitlinienempfehlungen zu finden, die auch im klinischen Alltag besteht [64].

Aus den Ergebnissen der Studie kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass ein CDSS die persönliche Beratung und Zusammenarbeit vor Ort nicht ersetzen kann. Vor allem in Fällen, die nicht durch die Leitlinie abgebildet werden oder die sehr komplex sind. Ein Filtern der Begleiterkrankungen und individueller Faktoren nach Therapierelevanz durch persönliche multidisziplinäre Beratung und Diskussion ist in diesen Fällen sicherlich von Vorteil.

Im Rahmen eines ABS-Programmes ist eine Kombination aus ABS-Visite oder konsiliarischen Beratungen mit der Einführung von CDSS denkbar. Vorteile des persönlichen Kontaktes sind die Erklärung der Hintergründe für eine Empfehlung sowie Raum für Nachfragen und Diskussion. Die Maßnahmen können als gegenseitige Ergänzung gesehen werden, da ein CDSS nicht alle Fälle abbildet, jedoch zu jeder Tageszeit abrufbar ist. Zudem ist zu erwarten, dass ein persönlicher Kontakt auch das Vertrauen in die Empfehlungen des CDSS stärkt sowie ein Abflachen der Nutzung im Laufe der Zeit verhindert. Als Folge werden nachhaltige Änderungen des Verschreibungsverhaltens wahrscheinlicher.

Eine weitere Option stellt die additive Etablierung von Stationsapothekern dar.

In einem Review über die Rolle des Apothekers im Bereich des ABS in China wurde durch den Einsatz klinischer Pharmazeuten eine signifikante Verbesserung in der Qualität der Antibiotikaverschreibungen festgestellt. Vor allem die Funktion als Schnittstelle zwischen Arzt, Patient, Mikrobiologie und Pflege wurde als positiv herausgestellt. Eine pharmazeutische Beratung wurde als effektive Intervention im Bereich des ABS empfohlen. [120]

Wie bereits 2004 von Weller beschrieben können klinische Pharmazeuten durch das Hinterfragen nicht leitliniengerechter Therapien den Prozess des Verständnisses von

Leitlinienempfehlungen fördern. Durch interdisziplinären Austausch und Diskussion ist eine langfristige Änderung im Verschreibungsverhalten zu erwarten.[110]

Zudem können Sie eine wichtige Rolle im Entlassmanagement einnehmen. Punkte wie Oralisierung der Antibiotikatherapie oder die Therapiedauer spielen bei der Fortführung der Therapie nach Entlassung des Patienten eine große Rolle. Ein Apotheker kann in diesen Bereichen ein wichtiger Ansprechpartner sein.

Als Fazit ist festzuhalten, dass ein CDSS eine ABS-Intervention mit Potential ist. Möglichkeiten zur Gestaltung des CDSS sowie Verfahren zur Erhöhung der Akzeptanzrate sollten in weiteren Studien untersucht werden. Aufgrund der unterschiedlichsten technischen, strukturellen und persönlichen Voraussetzungen der Kliniken, ist dies eine besondere Herausforderung. Zudem sollte ein CDSS als Ergänzung, aber nicht als Ersatz für personelle Ressourcen im Bereich der ABS-Interventionen zur Verbesserung der Leitlinienadhärenz angesehen werden.

8 Abstract

How a computerized decision support system affects guideline adherence to initial antibiotic therapy for community acquired pneumonia

Background

Given both the increasing occurrence of antimicrobial resistance to available antibiotic drugs and low rate of new antibiotic development, there is a clear need for antibiotic stewardship (ABS) in the clinical routine. Responsible handling of antibiotics means to avoid unnecessary use of antibiotics and to optimize essential treatments. ABS interventions cover various clinical aspects, ranging from diagnosis to discharge management. It is important to implement a bundle of ABS measures, all of which should be effective, practicable, and economically viable. A computerized decision support system (CDSS) represents an implementation method that also takes advantage of the increasing digitalisation of health care systems. For example, a given CDSS can combine various aspects of suitable prescribing methods, including the selection of antibiotics, dose optimisation, de-escalation, and duration of therapy.

This study evaluated the implementation of a CDSS designed to facilitate initial antibiotic prescribing in cases of community acquired pneumonia, with a focus on guideline adherence. The integration into the computerized physician order entry (CPOE) of the electronic patient record was expected to improve access to guidelines and increase acceptance among practitioners.

Methods

We conducted a prospective monocentric study in the pneumology department at Klinikum Fulda gAG. The control phase (P_0) and the intervention phase (P_1) were performed consecutively from April 2017 up to December 2020. For the inclusion criteria, we considered patients who were diagnosed with either CAP or community acquired aspiration pneumonia.

During P_0 , the paper-based patient chart was the standard and internal clinic information on guideline-based therapy was exclusively available on the local intranet, which was accessible to all clinic employees. The CDSS was based on the in-house recommendation for initial antibiotic therapy. It was developed and implemented by the clinical pharmacist. A multilevel decision tree led the prescriber to the proposed therapy options. Additional notes provided background information on the criteria of the CRB65 score and patient-specific risk factors. Adjusted doses to renal impairment were stored as options. Both the provisional duration of therapy and de-escalation measures were defined by a stop-order function.

We considered the primary endpoint as the percentage of guideline-compliant initial calculated therapy for CAP. As for secondary endpoints, we noted the duration of therapy, antibiotic

consumption, length of stay (LOS), de-escalation on initial combination therapy of macrolides, rate of changing to pathogen-directed therapy and switch from intravenous to oral therapy as well as the number of fulfilled criteria of stability and use of the CDSS.

Results

During the study period a number of 97 patients in P_0 and 53 patients in P_1 were analyzed. From control to intervention phases, the proportion of guideline adherence increased (25% to 38%). There was no statistically significant difference in guideline adherence in relation to the entire study population and subgroup of the intervention phase with CDSS orders ($p=0.095$, 95%-confidence interval of difference = -2,1 - 28,4). During intervention phase, the CDSS was used by a frequency of 30% ($n_{\text{total}}=53$).

The duration of antibiotic therapy during hospitalization decreased significantly from an average duration of 9,2 days of therapy (DOT) during P_0 to 8,1 DOT during P_1 and 7,3 DOT in the subgroup $P_{1\text{CDSS}}$ ($p<0.05$). The average LOS was 9,5 days during P_0 compared to 8,6 days during P_1 and 7,7 days in the subgroup $P_{1\text{CDSS}}$. The positive trend of decrease was without statistical significance. Post-intervention, antibiotic consumption fell significantly from 162 defined daily doses per 100 inpatient days (DDD/100 PT) to 132 DDD/100 PT and 113 DDD/100 PT in the subgroup $P_{1\text{CDSS}}$ ($p<0.05$). In case of initial combination therapy with macrolides, the duration of macrolide therapy was reduced significantly from 7,2 DOT during P_0 to 4,8 DOT during P_1 ($p<0.05$).

The rate of changing to pathogen-directed therapy and switch from intravenous to oral therapy as well as the number of fulfilled criteria of stability did not change after implementation of the CDSS.

Conclusion

Although CDSS introduction did not significantly improve guideline adherence of initial CAP therapy, we did reveal a trend towards therapy optimisation. The significant reductions in duration of therapy and antibiotic consumption and duration of macrolides therapy can be considered as areas of interventional success. Moreover, our findings highlight the potential for both continued improvement and additional ABS interventions. Future studies should aim to improve CDSS design elements while seeking ways to increase acceptance rates. This constitutes a unique challenge due to the existence of different technical, structural, and personal requirements between clinics. We also conclude that a CDSS cannot replace on-site interpersonal cooperation, especially in complex cases not covered by guidelines.

In summary, a CDSS can be regarded as a complement but not a substitute for human resources in the field of ABS interventions to improve guideline adherence.

9 Zusammenfassung

Hintergrund

Vor dem Hintergrund steigender Resistenzen und der geringen Neuentwicklung antimikrobieller Substanzen gewinnt Antibiotic Stewardship (ABS) zunehmend an Bedeutung. Ein verantwortungsvoller Umgang mit Antibiotika bedeutet die Vermeidung unnötigen Antibiotikaeinsatzes und die Optimierung notwendiger Therapien.

ABS-Maßnahmen erstrecken sich von der Diagnostik bis zum Entlassmanagement über die unterschiedlichsten klinischen Bereiche. Ein Bündel aus effektiven, aber auch praktikablen und wirtschaftlich tragbaren Maßnahmen auszuwählen ist das Ziel. Ein Computerized Decision Support System (CDSS) stellt ein Verfahren zur Leitlinienimplementierung dar, welches der zunehmenden Digitalisierung im Gesundheitswesen Rechnung trägt. Es können verschiedene Bestandteile eine adäquate Verschreibung wie die Antibiotikumauswahl, die Dosierung, Deeskalationsmaßnahmen oder die Therapiedauer kombiniert werden.

In dieser Studie wurde der Effekt der Einführung eines CDSS auf die Leitlinienadhärenz der Initialverordnung von Antibiotika bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP) untersucht. Durch die Einbettung in die Medikationsverordnung der elektronischen Patientenakte sollte der Zugang zu den Empfehlungen erleichtert und die Akzeptanz verbessert werden.

Methodik

Es wurde eine prospektive monozentrische Studie auf der pneumologischen Station der Klinikum Fulda gAG durchgeführt. Die Kontrollphase (P_0) und die Interventionsphase (P_1) wurden von April 2017 bis einschließlich Dezember 2020 konsekutiv durchgeführt. Das Studienkollektiv umfasste erwachsene Patienten mit der Diagnose CAP sowie ambulant erworbener Aspirationspneumonie.

Während P_0 galt die papierbasierte Patientenakte als Dokumentationsstandard, die Empfehlungen zu Antibiotikatherapien fanden sich für jeden Mitarbeiter frei zugänglich im Intranet. Der CDSS basierte auf den klinikinternen Empfehlungen zur initial kalkulierten Therapie der CAP. Er wurde durch den klinischen Pharmazeuten entwickelt und implementiert. Ein mehrstufiger Entscheidungspfad führte zur vorgeschlagenen Antibiotikaauswahl. Zusätzlich waren Informationen zu den Kriterien des CRB65-Scores und therapielevanten individuellen Risikofaktoren verfügbar. Angepasste Dosierungen bei Nierenfunktionsstörungen wurden als Option hinterlegt. Die Therapiedauer sowie Deeskalations-Maßnahmen wurden durch eine Stop-order-Funktion festgelegt. Neben des primären Endpunktes der Leitlinienadhärenz wurden die Therapie- und Liegedauer inklusive Antibiotikaverbrauchsdichte, Deeskalation bei initialer Kombinationstherapie mit Makrolid,

Fokussierungs- und Oralisierungsrate, die Anzahl erfüllter Stabilitätskriterien bei Entlassung sowie die Nutzung des CDSS analysiert.

Ergebnisse

Im Zeitraum der Datenerhebung wurden insgesamt 97 Patienten in P₀ und 53 Patienten in P₁ eingeschlossen. Von P₀ bis P₁ fand eine Erhöhung des Anteils der Leitlinienadhärenz statt (Steigerung von 25% auf 38%). Die Leitlinienadhärenzen bezogen auf die gesamte Studienpopulation sowie die Subgruppe mit Anordnungen mittels CDSS P_{1CDSS} unterscheiden sich nicht statistisch signifikant ($p=0,095$, 95%-Konfidenzintervall der Differenz = -2,1 - 28,4). Der CDSS wurde in 30% der Fälle der P₁ genutzt.

Die stationäre Therapiedauer wurde von 9,2 Therapietagen (DOT) in P₀ auf 8,1 DOT in P₁ und 7,3 DOT in der Subgruppe P_{1CDSS} statistisch signifikant gesenkt ($p<0,05$). Die Senkung der Liegedauer (LOS) von 9,5 Tagen in P₀ auf 8,6 Tage in P₁ und 7,7 Tage in der Subgruppe P_{1CDSS} ist nicht statistisch signifikant. Die Antibiotikaverbrauchsdichte in defined daily dose pro 100 Patiententage (DDD/100 PT) konnte von 162 DDD/100 PT in P₀ auf 132 DDD/100 PT in P₁ und 113 DDD/100 PT in P_{1CDSS} statistisch signifikant reduziert werden ($p<0,05$). Die Dauer der Makrolidgabe bei initialer Kombinationstherapie nahm von 7,2 DOT in P₀ auf 4,8 DOT in P₁ signifikant ab ($p<0,05$).

Die Fokussierungsrate, die Oralisierungsrate sowie die Anzahl erfüllter Stabilitätskriterien zum Zeitpunkt der Entlassung wurde durch die Einführung des CDSS nicht beeinflusst.

Schlussfolgerung

Obwohl die Einführung des CDSS die Leitlinienadhärenz der initialen Antibiotikatherapie der CAP nicht signifikant verbessert hat, konnten wir einen Trend zur Therapieoptimierung feststellen. Die signifikante Verringerung der Therapiedauer, des Antibiotikaverbrauchs und der Dauer der Makrolidtherapie kann als Erfolg der Intervention gewertet werden. Darüber hinaus zeigen unsere Ergebnisse das Potenzial für weitere Verbesserungen und zusätzliche ABS-Interventionen auf. Künftige Studien sollten auf die Optimierung des CDSS und Möglichkeiten zur Steigerung der Akzeptanz hinarbeiten. Dies stellt in Bezug auf die unterschiedlichen technischen, strukturellen und persönlichen Voraussetzungen der einzelnen Kliniken eine besondere Herausforderung dar. Wir schlussfolgern zudem, dass ein CDSS die zwischenmenschliche Zusammenarbeit vor Ort nicht ersetzen kann, insbesondere in komplexen Fällen, die nicht durch Leitlinien abgedeckt sind.

Zusammenfassend kann ein CDSS als Ergänzung, aber nicht als Ersatz für personelle Ressourcen im Bereich der ABS-Interventionen zur Verbesserung der Leitlinienadhärenz angesehen werden.

10 Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship, Antimicrobial Stewardship
AMK	Arzneimittelkommission
AMR	Antimicrobial Resistance
ATS	American Thoracic Society
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAP	community acquired Pneumonia (ambulant erworbene Pneumonie)
CDS	Clinical Decision Support
CDSS	Computerized Decision Support System
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPOE	Computerized Physician Order Entry
CRF	Case report form
CRB65- /CURB65	Score zur Bestimmung des Schweregrades der ambulant erworbenen Pneumonie; C: confusion (Pneumonie bedingte Verwirrtheit), U: Urea (Serumharnstoff), R: respiratory rate (Atemfrequenz), B: blood pressure (Blutdruck)
DANI	Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion
DDD	Defined daily dose
DOT	Days of Therapy (Tage mit Antibiotikaverordnung)
DRG	Diagnosis Related Groups
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EPA	Elektronische Patientenakte
HAP	Hospital acquired Pneumonia (nosokomial erworbene Pneumonie)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IfSG	Infektionsschutzgesetz

IMC	Intermediate care unit
KIS	Krankenhausinformationssystem
LOS	Length of stay (Länge des Krankenhausaufenthaltes in Tagen)
MRE	Multiresistente Erreger
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PIDS	Pediatric Infectious Diseases Society
PT	Patiententage
SHEA	Society for healthcare Epidemiology of America
S3-Leitlinie	Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung
ZNA	Zentrale Notaufnahme
ZNS	Zentrales Nervensystem

11 Literaturverzeichnis

1. Akhloufi H, Streefkerk RH, Melles DC, Steenwinkel JEM de, Schurink CAM, Verkooijen RP et al. (2015) Point prevalence of appropriate antimicrobial therapy in a Dutch university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34(8): 1631–1637 doi: 10.1007/s10096-015-2398-6
2. Akhloufi H, Verhaegh SJC, Jaspers MWM, Melles DC, van der Sijs H, Verbon A (2019) A usability study to improve a clinical decision support system for the prescription of antibiotic drugs. *PLoS ONE* 14(9): e0223073 doi: 10.1371/journal.pone.0223073
3. Al-Abri SS, Al-Maashani S, Memish ZA, Beeching NJ (2012) An audit of inpatient management of community-acquired pneumonia in Oman: a comparison with regional clinical guidelines
4. Alanis AJ (2005) Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch Med Res* 36(6): 697–705 doi: 10.1016/j.arcmed.2005.06.009
5. Almatar M, Peterson GM, Thompson A, McKenzie D, Anderson T, Zaidi STR (2016) Clinical Pathway and Monthly Feedback Improve Adherence to Antibiotic Guideline Recommendations for Community-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE* 11(7): e0159467 doi: 10.1371/journal.pone.0159467
6. Amarasingham R, Plantinga L, Diener-West M, Gaskin DJ, Powe NR (2009) Clinical information technologies and inpatient outcomes: a multiple hospital study. *Arch Intern Med* 169(2): 108–114 doi: 10.1001/archinternmed.2008.520
7. Arnold FW, LaJoie AS, Brock GN, Peyrani P, Rello J, Menéndez R et al. (2009) Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines. *Arch Intern Med* 169(16): 1515–1524 doi: 10.1001/archinternmed.2009.265
8. Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, Hansen AR, Efird LE, Bartlett JG et al. (2012) Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 54(11): 1581–1587 doi: 10.1093/cid/cis242

9. Bantar C, Sartori B, Vesco E, Heft C, Saúl M, Salamone F et al. (2003) A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 37(2): 180–186 doi: 10.1086/375818
10. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B (2013) Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis* 56(10): 1445–1450 doi: 10.1093/cid/cit070
11. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T (2006) CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 260(1): 93–101 doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01657.x
12. Beaulieu J, Fortin R, Palmisciano L, Elsaid K, Collins C (2013) Enhancing clinical decision support to improve appropriate antimicrobial use. *Am J Health Syst Pharm* 70(13): 1103-4, 1113 doi: 10.2146/ajhp120589
13. Belongia EA, Knobloch MJ, Kieke BA, Davis JP, Janette C, Besser RE (2005) Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. *Emerg Infect Dis* 11(6): 912–920 doi: 10.3201/eid1106.050118
14. Blasi F, Garau J, Medina J, Ávila M, McBride K, Ostermann H (2013) Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. *Respir Res* 14: 44 doi: 10.1186/1465-9921-14-44
15. Bond SE, Chubaty AJ, Adhikari S, Miyakis S, Boutlis CS, Yeo WW et al. (2017) Outcomes of multisite antimicrobial stewardship programme implementation with a shared clinical decision support system. *J Antimicrob Chemother* 72(7): 2110–2118 doi: 10.1093/jac/dkx080
16. Bouaud J, Koutkias V (2015) Computerized Clinical Decision Support: Contributions from 2014. *Yearb Med Inform* 10(1): 119–124 doi: 10.15265/IY-2015-036
17. Brown EM (2002) Guidelines for antibiotic usage in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 49: 587–592

18. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ et al. (2008) Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 62(3): 608–616 doi: 10.1093/jac/dkn218
19. Buising KL, Thursky KA, Black JF, MacGregor L, Street AC, Kennedy MP et al. (2008) Improving antibiotic prescribing for adults with community acquired pneumonia: Does a computerised decision support system achieve more than academic detailing alone?-A time series analysis. *BMC Med Inform Decis Mak* 8: 35 doi: 10.1186/1472-6947-8-35
20. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (2016) *Germap 2015. Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach
21. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, Bundesministerium für Bildung und Forschung (2015) *DART 2020 - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie*
22. Bus L de, Diet G, Gadeyne B, Leroux-Roels I, Claeys G, Steurbaut K et al. (2014) Validity analysis of a unique infection surveillance system in the intensive care unit by analysis of a data warehouse built through a workflow-integrated software application. *J Hosp Infect* 87(3): 159–164 doi: 10.1016/j.jhin.2014.03.010
23. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV et al. (2009) Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30(10): 931–938 doi: 10.1086/605924
24. Catho G, Kraker M de, Waldspühl Suter B, Valotti R, Harbarth S, Kaiser L et al. (2018) Study protocol for a multicentre, cluster randomised, superiority trial evaluating the impact of computerised decision support, audit and feedback on antibiotic use: The COMPuterized Antibiotic Stewardship Study (COMPASS). *BMJ Open* 8(6): e022666 doi: 10.1136/bmjopen-2018-022666

25. Chow A, Lye DCB, Arah OA (2015) Psychosocial determinants of physicians' acceptance of recommendations by antibiotic computerised decision support systems: A mixed methods study. *Int J Antimicrob Agents* 45(3): 295–304 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.009
26. Chow ALP, Lye DC, Arah OA (2015) Mortality Benefits of Antibiotic Computerised Decision Support System: Modifying Effects of Age. *Sci Rep* 5: 17346 doi: 10.1038/srep17346
27. Chow ALP, Lye DC, Arah OA (2016) Patient and physician predictors of patient receipt of therapies recommended by a computerized decision support system when initially prescribed broad-spectrum antibiotics: a cohort study. *J Am Med Inform Assoc* 23(e1): e58-70 doi: 10.1093/jamia/ocv120
28. Cresswell K, Mozaffar H, Shah S, Sheikh A (2017) Approaches to promoting the appropriate use of antibiotics through hospital electronic prescribing systems: a scoping review. *Int J Pharm Pract* 25(1): 5–17 doi: 10.1111/ijpp.12274
29. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, Baum H von, Deja M et al. (2012) Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. *Pneumologie* 66(12): 707–765 doi: 10.1055/s-0032-1325924
30. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E et al. (2017) Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003543 doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4
31. Dean NC, Jones BE, Jones JP, Ferraro JP, Post HB, Aronsky D et al. (2015) Impact of an Electronic Clinical Decision Support Tool for Emergency Department Patients With Pneumonia. *Ann Emerg Med* 66(5): 511–520 doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.02.003
32. Demonchy E, Dufour J-C, Gaudart J, Cervetti E, Michelet P, Poussard N et al. (2014) Impact of a computerized decision support system on compliance with guidelines on antibiotics prescribed for urinary tract infections in emergency departments: a multicentre prospective before-and-after controlled interventional study. *J Antimicrob Chemother* 69(10): 2857–2863 doi: 10.1093/jac/dku191

33. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (2013) S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.
<https://docplayer.org/19758132-S3-leitlinie-strategien-zur-sicherung-rationaler-antibiotika-anwendung-im-krankenhaus.html>. Zugriff am 18.1.2021
34. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (2018) S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika Anwendung im Krankenhaus - update 2018.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001I_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf.
Zugriff am 18.1.2021
35. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2016) ICD-10-GM Version 2017. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2017/block-u69-u69.htm>. Zugriff am 13.9.2021
36. Do NTT, Li R, Dinh HTT, Nguyen HTL, Dao MQ, Nghiem TNM et al. (2021) Improving antibiotic prescribing for community-acquired pneumonia in a provincial hospital in Northern Vietnam. *JAC Antimicrob Resist* 3(2): dlab040 doi: 10.1093/jacamr/dlab040
37. Drusano GL, Louie A, MacGowan A, Hope W (2015) Suppression of Emergence of Resistance in Pathogenic Bacteria: Keeping Our Powder Dry, Part 1. *Antimicrob Agents Chemother* 60(3): 1183–1193 doi: 10.1128/AAC.02177-15
38. Eccles MP, Mittmann BS (2006) Welcome to Implementation Science. *Implementation science* 1(1): 1–3 doi: 10.1186/1748-5908-1-1
39. Eekholm S, Ahlström G, Kristensson J, Lindhardt T (2020) Gaps between current clinical practice and evidence-based guidelines for treatment and care of older patients with Community Acquired Pneumonia: a descriptive cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 20(1): 73 doi: 10.1186/s12879-019-4742-4
40. European centre for disease prevention and control (2017) EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health.
https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_guidelines_prudent_use_en.pdf. Zugriff am 11.7.2020

41. European centre for disease prevention and control (2017) Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/EU-guidelines-prudent-use-antimicrobials.pdf>. Zugriff am 12.3.2021
42. European commission (2017) A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR).
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf. Zugriff am 15.3.2021
43. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H et al. (2009) New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 64(12): 1062–1069 doi: 10.1136/thx.2008.109785
44. Ewig S (2015) Ambulant erworbene Pneumonie: Erhebung des Schweregrads im Rahmen der Erstuntersuchung.
https://www.springermedizin.de/emedpedia/pneumonie/ambulant-erworbene-pneumonie-erhebung-des-schweregrads-im-rahmen-der-erstuntersuchung?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-45996-6_11. Zugriff am 4.5.2021
45. Ewig S, Hoffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R et al. (2016) Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Pravektion - Update 2016. *Pneumologie* 70(3): 151–200 doi: 10.1055/s-0042-101873
46. Ewig S (2017) Nosokomiale Pneumonie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
47. Ewig S (2018) Pneumonie unter Immunsuppression, 1. Aufl. Springer Berlin, Berlin
48. Fally M, Plessen C von, Anhøj J, Benfield T, Tarp B, Clausen LN et al. (2020) Improved treatment of community-acquired pneumonia through tailored interventions: Results from a controlled, multicentre quality improvement project. *PLoS ONE* 15(6): e0234308 doi: 10.1371/journal.pone.0234308

49. File TM, JR, Solomkin JS, Cosgrove SE (2011) Strategies for improving antimicrobial use and the role of antimicrobial stewardship programs. *Clin Infect Dis* 53(1): 15-22 doi: 10.1093/cid/cir364
50. Fleming A (1929) On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol* 10(3): 226–236
51. Fleming A (1945) Penicillin. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>. Zugriff am 25.3.2021
52. G20 Gesundheitsministerinnen und -minister (2017) Berliner Erklärung der G20 Gesundheitsministerinnen und -minister. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/G20-Gesundheitsministertreffen/Berliner_Erklaerung_der_G20_Gesundheitsminister_20-05.2017.pdf. Zugriff am 22.11.2021
53. Gagliardi AR, Brouwers MC, Palda VA, Lemieux-Charles L, Grimshaw JM (2011) How can we improve guideline use? A conceptual framework of implementability. *Implementation science* 6: 26 doi: 10.1186/1748-5908-6-26
54. GKV-Spitzenverband (2021) Fragen und Antworten zu DRG - GKV-Spitzenverband. https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/fragen_und_antworten_drg/fragen_und_antworten_drg.jsp. Zugriff am 2.6.2021
55. Graham TAD, Bullard MJ, Kushniruk AW, Holroyd BR, Rowe BH (2008) Assessing the sensibility of two clinical decision support systems. *J Med Syst* 32(5): 361–368 doi: 10.1007/s10916-008-9141-0
56. Guo Q, Li H-Y, Zhou Y-P, Li M, Chen X-K, Liu H et al. (2011) Compliance with the CURB-65 score and the consequences of non-implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 15(12): 1697–1702 doi: 10.5588/ijtld.11.0169
57. Haas MK, Dalton K, Knepper BC, Stella SA, Cervantes L, Price CS et al. (2016) Effects of a Syndrome-Specific Antibiotic Stewardship Intervention for Inpatient Community-Acquired Pneumonia. *Open Forum Infect Dis* 3(4): ofw186 doi: 10.1093/ofid/ofw186

58. Healthcare Human Factors Group (2009) Order Sets in Healthcare - An evidence-based Analysis.
https://www.colleaga.org/sites/default/files/attachments/Patient-Order-Sets_Report_OHTAC_UHNHHF_Feb_10_Final.pdf. Zugriff am 29.7.2020
59. Heard KL, Hughes S, Mughal N, Azadian BS, Moore LSP (2019) Evaluating the impact of the ICNET® clinical decision support system for antimicrobial stewardship. *Antimicrob Resist Infect Control* 8: 51 doi: 10.1186/s13756-019-0496-4
60. Hogli JU, Garcia BH, Skjold F, Skogen V, Smabrekke L (2016) An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. *BMC Infect Dis* 16: 96 doi: 10.1186/s12879-016-1426-1
61. Holstiege J, Mathes T, Pieper D (2015) Effects of computer-aided clinical decision support systems in improving antibiotic prescribing by primary care providers: A systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 22(1): 236–242 doi: 10.1136/amiajnl-2014-002886
62. Huh K, Chung DR, Park HJ, Kim M-J, Lee NY, Ha YE et al. (2016) Impact of monitoring surgical prophylactic antibiotics and a computerized decision support system on antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Am J Infect Control* 44(9): e145-52 doi: 10.1016/j.ajic.2016.01.025
63. Hum RS, Cato K, Sheehan B, Patel S, Duchon J, DeLaMora P et al. (2014) Developing clinical decision support within a commercial electronic health record system to improve antimicrobial prescribing in the neonatal ICU. *Appl Clin Inform* 5(2): 368–387 doi: 10.4338/ACI-2013-09-RA-0069
64. Infectious Diseases Society of America (2007) Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 44(2): 159–177 doi: 10.1086/510393
65. Infectious Diseases Society of America (2016) Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 62(10): e51-77 doi: 10.1093/cid/ciw118

66. Ingram PR, Seet JM, Budgeon CA, Murray R (2012) Point-prevalence study of inappropriate antibiotic use at a tertiary Australian hospital. *Intern Med J* 42(6): 719–721 doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02809.x
67. Jenkins TC, Stella SA, Cervantes L, Knepper BC, Sabel AL, Price CS et al. (2013) Targets for antibiotic and healthcare resource stewardship in inpatient community-acquired pneumonia: a comparison of management practices with National Guideline Recommendations. *Infection* 41(1): 135–144 doi: 10.1007/s15010-012-0362-2
68. Jones BE, Collingridge DS, Vines CG, Post H, Holmen J, Allen TL et al. (2019) CDS in a Learning Health Care System: Identifying Physicians' Reasons for Rejection of Best-Practice Recommendations in Pneumonia through Computerized Clinical Decision Support. *Appl Clin Inform* 10(1): 1–9 doi: 10.1055/s-0038-1676587
69. Kallen MC, Prins JM (2017) A Systematic Review of Quality Indicators for Appropriate Antibiotic Use in Hospitalized Adult Patients. *Infect Dis Rep* 9(1): 6821 doi: 10.4081/idr.2017.6821
70. Kerremans JJ, Verboom P, Stijnen T, Hakkaart-van Roijen L, Goessens W, Verbrugh HA et al. (2008) Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use. *J Antimicrob Chemother* 61(2): 428–435 doi: 10.1093/jac/dkm497
71. Kerremans JJ, Verbrugh HA, Vos MC (2012) Frequency of microbiologically correct antibiotic therapy increased by infectious disease consultations and microbiological results. *J Clin Microbiol* 50(6): 2066–2068 doi: 10.1128/JCM.06051-11
72. Khairat S, Marc D, Crosby W, Al Sanousi A (2018) Reasons For Physicians Not Adopting Clinical Decision Support Systems: Critical Analysis. *JMIR Med Inform* 6(2): e24 doi: 10.2196/medinform.8912
73. Kimura T, Ito M, Onozawa S (2020) Switching from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: A real-world analysis 2010-2018. *J Infect Chemother* 26(7): 706–714 doi: 10.1016/j.jiac.2020.03.010

74. Kolditz M, Ewig S (2017) Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Dtsch Arztebl Int* 114(49): 838–848 doi: 10.3238/arztebl.2017.0838
75. Kraker MEA de, Davey PG, Grundmann H (2011) Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 8(10): e1001104 doi: 10.1371/journal.pmed.1001104
76. Laka M, Milazzo A, Merlin T (2020) Can evidence-based decision support tools transform antibiotic management? A systematic review and meta-analyses. *J Antimicrob Chemother* 75(5): 1099–1111 doi: 10.1093/jac/dkz543
77. Larson EL, Quiros D, Giblin T, Lin S (2007) Relationship of antimicrobial control policies and hospital and infection control characteristics to antimicrobial resistance rates. *Am J Crit Care* 16(2): 110–120
78. Lobanovska M, Pilla G (2017) Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale Journal of biology and medicine* (90): 135–145
79. Lui G, To HKW, Lee N, Chan RWY, Li T, Wong RYK et al. (2020) Adherence to Treatment Guideline Improves Patient Outcomes in a Prospective Cohort of Adults Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia. *Open Forum Infect Dis* 7(5): ofaa146 doi: 10.1093/ofid/ofaa146
80. MacDougall C, Polk RE (2005) Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 18(4): 638–656 doi: 10.1128/CMR.18.4.638-656.2005
81. Menéndez R, Torres A, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, Rajas O et al. (2012) Compliance with guidelines-recommended processes in pneumonia: impact of health status and initial signs. *PLoS ONE* 7(5): e37570 doi: 10.1371/journal.pone.0037570
82. Mouton RP, Glerum JH, van Loenen AC (1976) Relationship between antibiotic consumption and frequency of antibiotic resistance of four pathogens--a seven-year survey. *J Antimicrob Chemother* 2(1): 9–19 doi: 10.1093/jac/2.1.9

83. Nachtigall I, Tafelski S, Deja M, Halle E, Grebe MC, Tamarkin A et al. (2014) Long-term effect of computer-assisted decision support for antibiotic treatment in critically ill patients: a prospective 'before/after' cohort study. *BMJ Open* 4(12): e005370 doi: 10.1136/bmjopen-2014-005370
84. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C (2019) Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* 8: 35 doi: 10.1186/s13756-019-0471-0
85. National Institute for Health and Care Excellence (2015) Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/resources/antimicrobial-stewardship-systems-and-processes-for-effective-antimicrobial-medicine-use-pdf-1837273110469>. Zugriff am 21.7.2020
86. Nieuwlaat R, Connolly SJ, Mackay JA, Weise-Kelly L, Navarro T, Wilczynski NL et al. (2011) Computerized clinical decision support systems for therapeutic drug monitoring and dosing: a decision-maker-researcher partnership systematic review. *Implementation science* 6: 90 doi: 10.1186/1748-5908-6-90
87. O'Connor C, Adhikari NKJ, DeCaire K, Friedrich JO (2009) Medical admission order sets to improve deep vein thrombosis prophylaxis rates and other outcomes. *J Hosp Med* 4(2): 81–89 doi: 10.1002/jhm.399
88. O'Kelly B, Rueda-Benito A, O'Regan M, Finan K (2020) An audit of community-acquired pneumonia antimicrobial compliance using an intervention bundle in an Irish hospital. *J Glob Antimicrob Resist* 23: 38–45 doi: 10.1016/j.jgar.2020.07.021
89. O'Neill J (2014) Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. Zugriff am 25.2.2021

90. Ostrowsky B, Sharma S, DeFino M, Guo Y, Shah P, McAllen S et al. (2013) Antimicrobial Stewardship and Automated Pharmacy Technology Improve Antibiotic Appropriateness for Community-Acquired Pneumonia. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 34(6): 566–572 doi: 10.1086/670623
91. Owens RC, Ambrose PG (2007) Antimicrobial stewardship and the role of pharmacokinetics-pharmacodynamics in the modern antibiotic era. *Diagn Microbiol Infect Dis* 57(3 Suppl): 77S-83S doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.012
92. Paterson DL, Rice LB (2003) Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin Infect Dis* 36(8): 1006–1012 doi: 10.1086/374243
93. Pinzone MR, Cacopardo B, Abbo L, Nunnari G (2014) Duration of antimicrobial therapy in community acquired pneumonia: less is more. *ScientificWorldJournal* (2014): 759138 doi: 10.1155/2014/759138
94. Rattinger GB, Mullins CD, Zuckerman IH, Onukwughu E, Walker LD, Gundlapalli A et al. (2012) A sustainable strategy to prevent misuse of antibiotics for acute respiratory infections. *PLoS ONE* 7(12): e51147 doi: 10.1371/journal.pone.0051147
95. Rittmann B, Stevens MP (2019) Clinical Decision Support Systems and Their Role in Antibiotic Stewardship: A Systematic Review. *Curr Infect Dis Rep* 21(8): 29 doi: 10.1007/s11908-019-0683-8
96. Robert Koch-Institut (2019) Surveillance von Antibiotikaresistenzen und -verbrauch. <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/RKI-Aktivitaeten/Surveillance.html>. Zugriff am 2.12.2021
97. Savoldi A, Foschi F, Kreth F, Gladstone BP, Carrara E, Eisenbeis S et al. (2020) Impact of implementing a non-restrictive antibiotic stewardship program in an emergency department: A four-year quasi-experimental prospective study. *Sci Rep* 10(1): 8194 doi: 10.1038/s41598-020-65222-7

98. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM et al. (2016) Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 16(7): 847–856 doi: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7
99. Shah N, Castro-Sánchez E, Charani E, Drumright LN, Holmes AH (2015) Towards changing healthcare workers' behaviour: a qualitative study exploring non-compliance through appraisals of infection prevention and control practices. *J Hosp Infect* 90(2): 126–134 doi: 10.1016/j.jhin.2015.01.023
100. Shakeel S, Muneswarao J, Abdul Aziz A, Yeong Le H, Abd Halim FS, Rehman AU et al. (2021) Adherence to National Antimicrobial Guidelines in Hospitalized Geriatric Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Prospective Observational study in a Malaysian Hospital. *Antibiotics (Basel)* 10(12) doi: 10.3390/antibiotics10121490
101. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society (2012) Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(4): 322–327 doi: 10.1086/665010
102. Statistisches Bundesamt (2017) Gesundheit Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2016. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/diagnosedaten-krankenhaus-2120621167004.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am 6.4.2021
103. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (2016) SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship. <https://swab.nl/en/swab-guidelines>. Zugriff am 6.4.2021
104. Stürzlinger H, Hiebinger C, Pertl D, Traurig P (2009) Computerized Physician Order Entry - effectiveness and efficiency of electronic medication ordering with decision support systems. *GMS Health Technol Assess* 5: Doc07 doi: 10.3205/hta000069

105. Tenhagen B-A, Werner N, Käsbohrer A, Kreienbrock L (2018) Übertragungswege resistenter Bakterien zwischen Tieren und Menschen und deren Bedeutung – Antibiotikaresistenz im One-Health-Kontext. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 61(5): 515–521 doi: 10.1007/s00103-018-2717-z
106. Tsopra R, Venot A, Duclos C (2014) Towards evidence-based CDSSs implementing the medical reasoning contained in CPGs. application to antibiotic prescription. Stud Health Technol Inform 205: 13–17 doi: 10.3233/978-1-61499-432-9-13
107. van Daalen FV, Prins JM, Opmeer BC, Boermeester MA, Visser CE, van Hest RM et al. (2017) Effect of an antibiotic checklist on length of hospital stay and appropriate antibiotic use in adult patients treated with intravenous antibiotics: A stepped wedge cluster randomized trial. Clin Microbiol Infect 23(7): 485.e1-485.e8 doi: 10.1016/j.cmi.2017.01.019
108. van Gemert-Pijnen JEW, Nijland N, van Limburg M, Ossebaard HC, Kelders SM, Eysenbach G et al. (2011) A holistic framework to improve the uptake and impact of eHealth technologies. J Med Internet Res 13(4): e111 doi: 10.2196/jmir.1672
109. van Limburg AHM (2016) Implementing antibiotic stewardship: involving stakeholders in ehealth, University of Twente doi: 10.3990/1.9789036540841
110. Weller TMA, Jamieson CE (2004) The expanding role of the antibiotic pharmacist. J Antimicrob Chemother 54(2): 295–298 doi: 10.1093/jac/dkh327
111. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J (2007) Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. Antimicrob Agents Chemother 51(3): 864–867 doi: 10.1128/AAC.00994-06
112. Wissenschaftliches Institut der AOK (2021) Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2021. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf>. Zugriff am 20.7.2021

113. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J (1999) Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 318(7182): 527–530 doi: 10.1136/bmj.318.7182.527
114. World Health Organization (2014) Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748>. Zugriff am 18.3.2021
115. World Health Organization (2015) Global action plan on antimicrobial resistance. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf;jsessionid=446BF8B2FA287FC39DE685C70B9FF36D?sequence=1. Zugriff am 18.3.2021
116. World Health Organization (2017) Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline including tuberculosis. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258965>. Zugriff am 4.6.2021
117. World Health Organization (2019) Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329404/9789241515481-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Zugriff am 8.7.2020
118. Yogo N, Haas MK, Knepper BC, Burman WJ, Mehler PS, Jenkins TC (2015) Antibiotic prescribing at the transition from hospitalization to discharge: a target for antibiotic stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 36(4): 474–478 doi: 10.1017/ice.2014.85
119. Yoon CH, Ritchie SR, Duffy EJ, Thomas MG, McBride S, Read K et al. (2019) Impact of a smartphone app on prescriber adherence to antibiotic guidelines in adult patients with community acquired pneumonia or urinary tract infections. *PLoS ONE* 14(1): e0211157 doi: 10.1371/journal.pone.0211157
120. Zhang J, Li X, Xie J, Zheng W (2020) Evaluation of a clinical pharmacist consultation service for patients with infectious diseases in China. *Eur J Hosp Pharm* 27(3): 131–136 doi: 10.1136/ejhpharm-2018-001815

12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturelle Einteilung von Antibiotic Stewardship-Maßnahmen.....	10
Abbildung 2: Ansatzpunkte von ABS-Maßnahmen im Verordnungsprozess eines Antibiotikums.....	12
Abbildung 3: Ausschnitt der Antibiotikaempfehlung Pneumonie - Allgemeiner Teil.....	29
Abbildung 4: Ausschnitt Antibiotikaempfehlungen zur ambulant erworbenen Pneumonie.....	30
Abbildung 5: Einbettung des Computerized Decision Support System in das Verordnungsmodul.....	32
Abbildung 6: Beispiel der Verordnung einer Kombinationstherapie.....	33
Abbildung 7: Ausschnitt des Computerized Decision Support Systems mit Hinweis zur Einordnung gemäß Pneumonietriade.....	33
Abbildung 8: Ausschnitt des Computerized Decision Support Systems mit Hinweis auf die Kriterien des CRB65-Scores.....	34
Abbildung 9: Ausschnitt des Computerized Decision Support Systems mit Hinweis auf relevante patientenindividuelle Faktoren.....	34
Abbildung 10: Übersicht der wichtigsten Parameter der Antibiotikaverordnung mittels Computerized Decision Support System.....	35
Abbildung 11: Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion im Computerized Decision Support System.....	35
Abbildung 12: Beispiel einer Stop-Order bei Anordnung mittels Computerized Decision Support System.....	36
Abbildung 13: Warnhinweis bei Auftreten von Arzneimittelinteraktionen.....	36
Abbildung 14: Allergiewarnung im Computerized Physician Order Entry System.....	36
Abbildung 15: Bestimmung des CRB65-Scores als Pflichtmaßnahme in E.care®.....	37
Abbildung 16: Beispiel einer Therapieempfehlung nach Bestimmung des CRB65-Scores ...	38
Abbildung 17: Umfrage zur Nutzung und Bewertung des Computerized Decision Support Systems.....	40
Abbildung 18: Bewertungsverfahren der initialen Antibiotikatherapie.....	42
Abbildung 19: Patientenrekrutierung.....	54
Abbildung 20: Drop-outs durch nicht bestätigte Initialdiagnose.....	55

Abbildung 21: Bewertungsverfahren Stufe 1.....	57
Abbildung 22: Verordnete Initialtherapie bei Patienten mit leichter CAP ohne Risikofaktoren mit Bewertung der Leitlinienadhärenz.....	61
Abbildung 23: Verordnete Initialtherapie bei Patienten mit leichter CAP mit Risikofaktoren mit Bewertung der Leitlinienadhärenz	62
Abbildung 24: Verordnete Initialtherapie bei Patienten mit mittelschwerer CAP ohne Risikofaktoren mit Bewertung der Leitlinienadhärenz	62
Abbildung 25: Verordnete Initialtherapie bei Patienten mit mittelschwerer CAP mit Risikofaktoren mit Bewertung der Leitlinienadhärenz	63
Abbildung 26: Verordnete Initialtherapie bei Patienten mit ambulant erworbener Aspirationspneumonie	63
Abbildung 27: Verordnete Initialtherapie bei Nutzung des CDSS.....	65
Abbildung 28: Übersicht der Ergebnisse des zweistufigen Bewertungsverfahrens	67
Abbildung 29: 95%-Konfidenzintervall für die Änderung der Leitlinienadhärenz	68
Abbildung 30: Boxplot der stationären Therapiedauer in Tagen	69
Abbildung 31: Boxplot der voraussichtlichen Gesamttherapiedauer in Tagen.....	70
Abbildung 32: Boxplot der Liegedauer.....	70

13 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien der Pneumonietriade (modifiziert nach [45,47]).....	17
Tabelle 2: Minorkriterien der ATS / IDSA (übernommen aus [45])	18
Tabelle 3: Risikogruppen und Therapiesetting nach Schweregradbestimmung [11,43,44] ...	19
Tabelle 4: Zeichen der klinischen Stabilität (übernommen aus [45])	46
Tabelle 5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	48
Tabelle 6: Drop-out-Kriterien	49
Tabelle 7: Fallzahlberechnung.....	51
Tabelle 8: Patientencharakteristika.....	56
Tabelle 9: Eingruppierung gemäß Pneumonietriade.....	58
Tabelle 10: Bestimmung des CRB65-Scores.....	58
Tabelle 11: Einteilung nach Schweregrad.....	59
Tabelle 12: Leitlinienadhärenz nach Schweregrad der CAP und den jeweiligen Subgruppen sowie die Adhärenz in der Behandlung der Aspirationspneumonie	64
Tabelle 13: Bewertung der Dosierung gesamt und bei Nutzung des CDSS in P ₁	66
Tabelle 14: Bewertung der Dosierung bei leitliniengerechter Therapie	66
Tabelle 15: Leitlinienadhärenz gesamt und bei Anordnung mittels CDSS sowie das jeweilige 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Leitlinienadhärenzen	68
Tabelle 16: Vergleich der Therapie- und Liegedauer	71
Tabelle 17: Antibiotikaverbrauchsdichte der einzelnen Substanzen	72
Tabelle 18: Häufigkeiten einer initialen Kombinationstherapie	73
Tabelle 19: Dauer der Makrolidgabe in Tagen.....	74
Tabelle 20: Häufigkeiten der Therapiefokussierung.....	74
Tabelle 21: Oralisierungsrate.....	75
Tabelle 22: Anzahl erfüllter Stabilitätskriterien bei Entlassung der Patienten	75
Tabelle 23: Patientencharakteristika der fachfremden Station	76
Tabelle 24: Bewertung der Eingruppierung gemäß der Pneumonietriade auf einer fachfremden Station	77

Tabelle 25: Zusammenfassung der Bewertung der Leitlinienadhärenz auf einer fachfremden Station.....	77
Tabelle 26: Ergebnisse der Umfrage zu Akzeptanz, Bewertung und Nutzung des CDSS.....	78
Tabelle 27: Einfluss der Corona-Pandemie auf die Patientenrekrutierung	81
Tabelle 28: Einfluss der Corona-Pandemie auf die Nutzung des CDSS	81
Tabelle 29: Umfrageergebnis zur Beeinflussung durch die Corona-Pandemie	82

14 Anhang

Anhang 1: Abweichungen vom Studienprotokoll

Studie: Einführung eines computerised Decision Support Systems als Antibiotic Stewardship-Maßnahme zur Verbesserung der Leitlinienadhärenz in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie

Änderungen/Ergänzungen des ursprünglichen Studienprotokolls

	vorher	Änderungen/Ergänzungen	Kommentar
Setting	Station 0C als fachfremde Station	Station C2 als fachfremde Station	bedingt durch Umzug der Station
	Nicht aufgeführt	Einbindung der ZNA	Schnittstellenproblematik vor Einführung der EPA nicht ersichtlich
Zielgrößen	Nicht aufgeführt	Liegedauer als sekundärer Endpunkt hinzugefügt	
Studienpopulation	Intensivstation als Ausschlusskriterium	Keine Aufnahme von Patienten der Intermediate Care-Station (IMC) in der Interventionsphase	EPA auf IMC nicht eingeführt
	Nicht aufgeführt	Drop-out-Kriterien: 1) Verdachts-/Diagnose nicht bestätigt 2) Verlegung auf Intensivstation nicht pneumoniebedingt 3) Patient verstorben 4) Verlegung auf andere Station und Zuordnung zu anderer Klinik 5) Eingabe der Medikation durch nicht geschulten Arzt oder durch Apotheker erfolgt (nur P1)	
Definitionen	Patienten mit der Haupt- oder Verdachtsdiagnose ambulant erworbene Pneumonie	Zusätzlich Einschluss ambulant erworbene Aspirationspneumonie	
	iatrogene Immunsuppression (z.B.) systemische Steroide als Kondition schwerer Immunsuppression	Systemische Steroide mit der Indikation Rheuma oder Morbus Crohn gelten als Ausschlusskriterium Liegt die Indikation COPD vor, werden Patienten mit Dauertherapie (für mindestens 4 Wochen) und Dosis von mindestens 30 mg Hydrocortisonäquivalenten /Tag in der Dauertherapie ausgeschlossen	Cushingschwelle als Referenzwert

Anhang 2: Klinikinterne Antibiotikaempfehlungen zur Pneumon



Klinikum Fulda

Antibiotikaempfehlung der AMK – Pneumonie-Allgemein

Mitarbeiterinformation

06 Arzneimittel und Transfusionswesen - Arzneimittelkommission

Pneumonie - Allgemeines

Therapiebeginn

Die initiale kalkulierte Therapie sollte innerhalb der ersten 24h begonnen werden. Bei schwerer Sepsis bzw. septischem Schock innerhalb 1h.

Spiegelbestimmung

Die Talspiegelbestimmung erfolgt unmittelbar vor der nächsten Gabe. Die Bestimmung des Maximalspiegels erfolgt innerhalb 1h nach Ende der Applikation.

Anpassung an Organfunktion

Unabhängig von der Nierenfunktion sollte in den ersten 24h die volle Tagesdosis gegeben werden.

Ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP)

Einteilung

Die Einteilung erfolgt unter Zuhilfenahme des CRB65-Scores in die Risikogruppen leichte, mittelschwere und schwere Pneumonie. Bei schwerer CAP wird der ATS-Score zur Risikoermittlung hinzugezogen.

CRB65-Score (confusion, respiratory rate, blood pressure)

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien. Addition eines Punktes für jeweils 1 der Kriterien.

- Pneumonie assoziierte Bewusstseinstörung
- Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$
- diastolischer Blutdruck ≤ 60 mm Hg oder systolischer Blutdruck < 90 mm Hg
- Alter ≥ 65 Jahre (als alleiniges Kriterium nicht ausreichend)

ATS-Score (American Thoracic Society)

Ein positiver Score weist auf die Notwendigkeit zur intensivierten Überwachung hin.

Major-Kriterien (positiv wenn 1 Variable vorhanden)

- Intubation und maschinelle Beatmung nötig
- Gabe von Vasopressoren nötig (septischer Schock, Laktatbestimmung empfohlen)

Minor-Kriterien (positiv wenn >2 von 9 Variablen vorhanden)

- Schwere akute respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mm Hg bzw. ≤ 7 kPa bei Raumluft)
- Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$
- Multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
- Neu aufgetretene Bewusstseinsstörung
- Systemische Hypotension mit Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie
- Akutes Nierenversagen (Harnstoff-N ≥ 20 mg/dl)
- Leukopenie (Leukozyten $< 4000 /\text{mm}^3$)
- Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 100.000 /\text{mm}^3$)
- Hypothermie (< 36 °C)

Dateiname: KH-MIN Antibiotikaempfehlung der AMK - Pneumonie-Allgemein (01-0)
 Ersteller: Antibiotikakommission
 Freigabe: Arzneimittelkommission

Seite: 1 von 3
 Erstelldatum: 18.04.2017
 Freigabedatum: 21.04.2017

© Klinikum Fulda gAG

Alle Rechte vorbehalten. Nutzung, Vervielfältigung, Weitergabe und Speicherung nur mit ausdrücklicher Genehmigung

Risikofaktoren für multiresistente Erreger

- Antibiotische Vorbehandlung
- Hospitalisierung > 4 Tage
- Invasive Beatmung > 4 Tage
- Aufenthalt auf Intensivstation
- Malnutrition
- Strukturelle Lungenerkrankung
- Bekannte Kolonisation durch MRE
- Chron. Dialysepflicht
- Tracheostoma

Diagnose

Therapierelevant ist bereits die Verdachtsdiagnose:

Neues oder progredientes Infiltrat plus 2 von 3 Kriterien:

- Leukozyten > 10.000 oder < 4000/ μ l
- Fleber > 38,3°C
- Purulentes Sekret

Es sollten auch die klinischen Kriterien einer Sepsis beachtet werden, da diese mit einer HAP assoziiert sein kann. Bei Verdacht auf pneumogene Sepsis soll Procalcitonin als sensitiver Marker in der initialen Diagnostik eingesetzt werden.

Bildgebende Verfahren

Als bildgebendes Verfahren ist die Röntgenthoraxaufnahme der Standard.

Differentialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind u.a. Atelektasen (Sekretverlegung), Herzinsuffizienz/Überwässerung, alveoläre Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankungen wie eine cryptogen organisierende Pneumonie (COP), Lungenfibrose, Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) und Lungenarterienembolien abzugrenzen.

Mikrobiologie

Mikrobiologische Untersuchung aus respiratorischem Material. Die Materialentnahme erfolgt vor Antibiotikagabe.

Es sollen quantitative Kulturen aus qualitativ hochwertigen unteren Atemwegsmaterialien wie tracheobronchialen Aspirat (TBAS) oder bronchoalveolärer Lavage (BAL) angelegt werden.

Urinantigenstest auf Legionellen nur wenn epidemiologische Hinweise vorliegen (cave nicht alle Legionellenspezies werden erfasst, ein negativer Test schließt eine Infektion nicht aus).

Literatur:

Epidemiologie, Diagnostik & Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie, S3-Leitlinie, AWMF-Registernummer 020/013

Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention-Update 2016, S3-Leitlinie, AWMF-Registernummer 020/020

Dateiname:	KH-MIN Antibiotikaempfehlung der AMK - Pneumonie-Allgemein (01-0)	Seite:	3 von 3
Ersteller:	Antibiotikakommission	Erstelldatum:	18.04.2017
Freigabe:	Arzneimittelkommission	Freigabedatum:	21.04.2017

© Klinikum Fulda gAG

Alle Rechte vorbehalten. Nutzung, Vervielfältigung, Weitergabe und Speicherung nur mit ausdrücklicher Genehmigung

Die Empfehlungen zur Antibiotikatherapie wurden in der Antibiotikakommission erarbeitet und in der Arzneimittelkommission freigegeben. Sie wurden mit großer Sorgfalt zusammengestellt und entsprechen dem jeweils aktuellen Wissensstand, trotzdem können Fehler nicht ausgeschlossen werden. Daher ist der Benutzer verpflichtet die Informationen, insbesondere Dosierungsangaben, zu überprüfen und entsprechend eigener ärztlicher Verantwortung zu verwenden.

(Weitere Angaben siehe **Antibiotikaempfehlung-Pneumonie-Allgemeiner Teil** und Hinweise zur Antibiotikatherapie)

Initial kalkulierte Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP)

1. 1 Leichte CAP ohne Komorbiditäten

	INN (Handelsname)	Tagesdosis ¹⁾	Applikation	Dauer
Mittel der Wahl: Aminopenicillin	Amoxicillin	3x 1000 mg	oral	3-7 Tage
Alternativtherapie: Makrolid	Clarithromycin (z.B. Klacid®)	2x 500 mg		5-7 Tage
	<i>Azithromycin</i>	1x 500 mg		3 Tage
Nachgeordnete Alternativtherapie: Fluorchinolone ²⁾	Levofloxacin (z.B. Tavanic®)	1x 500 mg		5-7 Tage

1.2 Leichte CAP mit definierten Komorbiditäten (chron. Herzinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen, schwere COPD, Bronchiektasen, Bettlägerigkeit, PEG)

	INN (Handelsname)	Tagesdosis ¹⁾	Applikation	Dauer
Mittel der Wahl: Aminopenicillin + BLI	Amoxicillin/ Clavulansäure (z.B. Amoclav®)	2 x 875/125 mg	oral	5-7 Tage
Alternativtherapie bei COPD	Amoxicillin + Ciprofloxacin (z.B. Ciprobay®)	Amoxi: s. oben Cipro: 2x 500- 750 mg	oral	
Nachgeordnete Alternativtherapie: Fluorchinolone ²⁾	Levofloxacin (z.B. Tavanic®)	1x 500 mg	oral	

2. Mittelschwere CAP

	INN (Handelsname)	Tagesdosis ¹⁾	Applikation	Dauer
Mittel der Wahl jeweils +/- Makrolid für 3 Tage				
Aminopenicillin+ BLI	Amoxicillin/ Clavulansäure (z.B. Amoclav®)	i.v. 3x 2,2 g p.o. 2x 875/125 mg	i.d.R. Sequenz- therapie, initial	5-7 Tage

Dateiname: KH-MIN Antibiotikaempfehlung der AMK - Pneumonie-CAP (01-0)
Ersteller: Antibiotikakommission
Freigabe: Arzneimittelkommission

Seite: 1 von 3
Erstelldatum: 18.04.2017
Freigabedatum: 21.04.2017

© Klinikum Fulda gAG

Alle Rechte vorbehalten. Nutzung, Vervielfältigung, Weitergabe und Speicherung nur mit ausdrücklicher Genehmigung

	INN (Handelsname)	Tagesdosis ¹⁾	Applikation	Dauer
Cephalosporine Klasse 2 o.3a	Ampicillin/Sulbactam (z.B. Unacid®)	i.v. 3x 3 g	parenteral für 48-72h, p.o. Amoxicillin/ Clavulansäure	
	Cefuroxim (z.B. Zinacef®)	i.v. 3x 1,5 g		
	Ceftriaxon (z.B. Rocephin®)	1x 2 g		
	Cefotaxim	3x 2 g		
+/- Makrolid	+/- Clarithromycin (z.B. Klacid®)	2x 500 mg		
Alternativtherapie: Fluorchinolone ²⁾	Levofloxacin (z.B. Tavanic®)	1x 500 mg		
Alternativtherapie für ausgewählte Patienten ³⁾ : Carbapenem	Meropenem (z.B. Meronem®)	3x 1 g	i.v.	5-7 Tage

3.1 Schwere CAP ohne Risikofaktoren für P. aeruginosa

	INN (Handelsname)	Tagesdosis ¹⁾	Applikation	Dauer
Mittel der Wahl jeweils + Makrolid für 3 Tage				
Pseudomonas-aktives Penicillin + BLI	Piperacillin/Tazobactam	i.v. 3x 4,5 g	Parenteral für mind. 3 Tage, dann orale Sequenztherapie wenn möglich	7 Tage, klin. Stabilisierung für mind. 2 Tage
Cephalosporin	Ceftriaxon	1x 2 g		
	Cefotaxim	3x 2 g		
+ Makrolid für 3 Tage	Clarithromycin (z.B. Klacid®)	2x 500 mg		
Alternativtherapie (nicht bei sept. Schock): Fluorchinolone ²⁾	Levofloxacin (z.B. Tavanic®)	1-2x 500 mg		

3.2 Mittelschwere oder schwere CAP mit Indikation für eine gegen P.aeruginosa wirksame empirische Therapie (Risikofaktoren: COPD, PEG)

	INN (Handelsname)	Tagesdosis ¹⁾	Applikation	Dauer
Mittel der Wahl: kalkulierte Kombinationstherapie β-Laktam o. Carbapenem plus Aminoglykosid o. Fluorchinolon				
Pseudomonas-aktives Penicillin + BLI	Piperacillin/Tazobactam	3x 4,5 g	parenteral	7 Tage, klin. Stabilisierung für mind. 2 Tage
Carbapenem	Meropenem (Meronem®)	3x 1 g		
	Imipenem/ Cilastin (z.B. Zienam®)	3x 1 g		

Datename: KH-MIN Antibiotikaempfehlung der AMK - Pneumonie-CAP (01-0)
 Ersteller: Antibiotikakommission
 Freigabe: Arzneimittelkommission

Seite: 2 von 3
 Erstelldatum: 18.04.2017
 Freigabedatum: 21.04.2017

© Klinikum Fulda gAG

Alle Rechte vorbehalten. Nutzung, Vervielfältigung, Weitergabe und Speicherung nur mit ausdrücklicher Genehmigung

	INN (Handelsname)	Tagesdosis ¹⁾	Applikation	Dauer
Aminoglykosid (cave Nephrotoxizität) + Makrolid (Clarithromycin bei schwerer CAP, für 3 Tage)	Amikacin	1x 15 mg/ kgKG ⁴⁾		
	Gentamicin (z.B. Refobacin®)	1x 4-6 mg/ kgKG ⁴⁾		
	Tobramycin (z.B. Gernebcin®)	1x 5-7 mg/ kgKG ⁴⁾		
Fluorchinolone ²⁾	Levofloxacin (z.B. Tavanic®)	1-2x 500 mg		
	Ciprofloxacin	2-3x 400 mg		

Sonderfall: Aspirationspneumonie

Wirksamkeit gegen Enterobakterien und Anaerobier ist notwendig.

	INN (Handelsname)	Tagesdosis	Applikation	Dauer
Aminopenicillin + BLI	Ampicillin/Sulbactam (z.B. Unacid®)	3x 3 g	Initial parenteral (3Tage)	7 Tage
Clindamycin + Cephalosporin Klasse 2 o. 3	Clindamycin (z.B. Clindasaar®)	3x 600 mg		
	+ Ceftriaxon/ Cefotaxim	1x 2 g 3x 2 g		
Fluorchinolone	Moxifloxacin (z.B. Avalox®)	1x 400 mg		

Fußnoten

¹⁾ Die Dosierungsangaben beziehen sich auf eine normale Nieren- und Leberfunktion. Unabhängig von der Nierenfunktion sollte in den ersten 24h die volle Tagesdosis gegeben werden.

Weitere Angaben sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

Die Dosierungen können in Einzelfällen von den Zulassungsdosierungen abweichen

²⁾ Indikationseinschränkung nach RoteHand-Brief 9/2012, nur wenn sonstige Therapieoptionen nicht möglich

³⁾ Patienten mit Risikofaktoren für eine Infektion mit multiresistenten Enterobacteriaceae (MRGN) inkl. ESBL-Bildnern sowie Patienten, die kürzlich eine Therapie mit Penicillinen oder Cephalosporinen erhalten haben. Abweichend von den RKI-Empfehlungen wird hier die Therapie mit Meropenem (Zusätzliche P. aeruginosa-Wirksamkeit) empfohlen.

⁴⁾ Weitere Dosierung nach Spiegelbestimmung

Farbgebung**Mittel der Wahl („first line“)****Alternativtherapie („second line“)****Alternativtherapie für ausgewählte Patientengruppen****Nachgeordnete Alternativtherapie****weitere Hinweise**

Kursiv geschriebene Wirkstoffe sind im Haus nicht gelistet

Dateiname: KH-MIN Antibiotikaempfehlung der AMK - Pneumonie-CAP (01-0)
 Ersteller: Antibiotikakommission
 Freigabe: Arzneimittelkommission

Seite: 3 von 3
 Erstelldatum: 18.04.2017
 Freigabedatum: 21.04.2017

© Klinikum Fulda gAG

Alle Rechte vorbehalten. Nutzung, Vervielfältigung, Weitergabe und Speicherung nur mit ausdrücklicher Genehmigung

Anhang 3: CRF


 CRF-Erfassung von Patientendaten
 Pneumonie

CRF-Erfassung von Patientendaten

Studie			
Studienphase	Phase I <input type="checkbox"/>		Phase II <input type="checkbox"/>
Fallnummer			Einschlussdatum
Datum Abschluss des CRF	Bemerkung:		
Allgemeine Daten			
Aufnahmedatum/ Uhrzeit			Entlassdatum
Aufenthaltsdauer	Tage		
Geschlecht	männlich <input type="checkbox"/>		weiblich <input type="checkbox"/>
Alter	Jahre		
Gewicht/ Größe	kg	cm	BMI <input type="text"/> kg/m ²
Allergien	ja <input type="checkbox"/> : nein <input type="checkbox"/>		keine Angabe <input type="checkbox"/>
KH-Aufenthalt in den letzten 3 Monaten	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	keine Angabe <input type="checkbox"/>
Tag 0 - ZNA			
Diagnose			
CRB-65 Score	Kriterium	Bewertung	Bemerkungen
	Bewusstseinstörung		
	Atemfrequenz ≥ 30 /min		
	Blutdruck (diastol. ≤ 60 mmHg oder systol. < 90 mmHg)		
	Alter ≥ 65 Jahre		
	Gesamtscore		
CRB-65 Score durch ZNA bestimmt	ja <input type="checkbox"/> , Schweregrad		nein <input type="checkbox"/>
CAP-Schweregrad	leicht <input type="checkbox"/> , Gründe für stat. Aufnahme: mittel <input type="checkbox"/> ATS-Score: schwer <input type="checkbox"/> , ATS-Score:		
ATS-Score			
	Kriterium	Bewertung	Keine Angabe
Major-Kriterien (mind.1)	Intubation und maschinelle Beatmung nötig		
	Gabe von Vasopressoren nötig		

 Dateiname: CRF 1.91
 Ersteller: Simone Kiel

 Seite: 1 von 4
 Erstelldatum: 25.11.2019

© Klinikum Fulda gAG

Alle Rechte vorbehalten. Nutzung, Vervielfältigung, Weitergabe und Speicherung nur mit ausdrücklicher Genehmigung

	Kriterium	Bewertung	Keine Angabe	
Minor-Kriterien (> 2 von 9)	Schwere akute respiratorische Insuffizienz (PaO ₂ ≤ 55 mmHg bzw. ≤ 7kPa bei Raumluft)			
	Atemfrequenz ≥ 30/min			
	Multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme			
	Neu aufgetretene Bewusstseinsstörung			
	Systemische Hypotension mit Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie			
	Akutes Nierenversagen (Harnstoff-N ≥ 20 mg/dl)			
	Leukopenie (Leukozyten < 4000 /mm ³)			
	Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100.000 /mm ³)			
	Hypothermie (< 36 °C)			
Weitere Aufnahmediagnosen				
relevante Faktoren (z.B. Vor- bzw. Begleiterkrankungen)	chron. Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> Bettlägerigkeit <input type="checkbox"/> ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen <input type="checkbox"/> Bronchiektasen <input type="checkbox"/> Pflegeheim <input type="checkbox"/> sonstige:	COPD <input type="checkbox"/> PEG <input type="checkbox"/> Lungenfibrose <input type="checkbox"/>		
antibiotische Medikation				
Antibiotikum	Stärke [g]	Dosierung	Appl. <input type="checkbox"/> p.o. <input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/>	Bemerkungen
Nierenfunktion	Kreatinin: mg/dl	eGFR: ml/min		
Dosismodifikation	ja <input type="checkbox"/> Begründung:		nein <input type="checkbox"/>	
Fortsetzung/ Modifikation einer ambulant begonnenen Antibiotikatherapie		ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	
Beginn der Antibiotikatherapie		Uhrzeit: → innerhalb	h nach Aufnahme	
BK vor Antibiotikagabe abgenommen		ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	

Klinischer Verlauf							
Studienphase	Phase I <input type="checkbox"/>		Phase II <input type="checkbox"/>				
Fallnummer							
Klinik/Station	Med V <input type="checkbox"/>		Station				
	Med I <input type="checkbox"/>		Station C2 <input type="checkbox"/>				
Verdachtsdiagnose bestätigt	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> → Dropout am: wenn nein, neue Diagnose:						
Pfad genutzt	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> teilweise, für Antibiotikum:						
Anordnender Arzt							
antibiotische Medikation							
Antibiotikum	Stärke [g]	Dosierung	ok	Appl.		Bemerkungen	
				p.o.	i.v.		
Nierenfunktion	Tag	eGFR [ml/min]	DANI		Kommentare		
	1						
Initialtherapie beibehalten	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> , Begründung:						
Änderungen im Therapieverlauf	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>						
wenn ja, Begründung	Oralisierung <input type="checkbox"/> Deeskalation <input type="checkbox"/> Eskalation <input type="checkbox"/> Fokussierung <input type="checkbox"/> Therapieversagen <input type="checkbox"/> keine Angabe <input type="checkbox"/>						
Makrolid	ja <input type="checkbox"/> Nach 3 Tagen nein <input type="checkbox"/> abgesetzt		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Begründung:				
Antibiogramm	ja <input type="checkbox"/> Probe entnommen: Ergebnis am: Untersuchungsmaterial: nein <input type="checkbox"/>		Probe eingegangen: → nach Tagen				
nachgewiesene Erreger							
Sensibilität der Erreger	Amoxicillin	<input type="checkbox"/>				Clarithromycin	<input type="checkbox"/>
	Oxacillin	<input type="checkbox"/>				Cotrimoxazol	<input type="checkbox"/>
	Ampicillin/Sulbactam	<input type="checkbox"/>				Ciprofloxacin	<input type="checkbox"/>
	Piperacillin/ Tazobactam	<input type="checkbox"/>				Levofloxacin	<input type="checkbox"/>
	Cefuroxim	<input type="checkbox"/>				Gentamicin	<input type="checkbox"/>
	Ceftriaxon	<input type="checkbox"/>				Amikacin	<input type="checkbox"/>

	Ceftazidim <input type="checkbox"/>	Vancomycin <input type="checkbox"/>
	Meropenem <input type="checkbox"/>	Tobramycin <input type="checkbox"/>
	Imipenem/Cilastin <input type="checkbox"/>	
Gesamtdauer der stationären AB-Therapie	Tage	

Kontrolle der klinischen Stabilitätskriterien									
Variable	HF	AF	Sys. RR	Temp	NA*	B*	Keine HÄ* unter RL/O ₂ -Gabe		CRP
Ziel	≤ 100	≤ 24	≥ 90	≤ 37,8	Sichere NA*	Normal bzw. WE*	pO ₂ ≥ 60 mm Hg	SaO ₂ ≥ 90%	Abfall > 50% nach 72h
Tag 0									
Tag 1									
Tag 2									
Tag 3									
Tag 4									
Tag 5									
Tag 6									
Tag 7									
Tag 8									
Tag 9									
Tag 10									
Tag 11									
Tag 12									
Tag 13									
Tag 14									
Tag									
Erreichen der klin. Stabilitätskriterien bei Entlassung (6 von 7 plus CRP-Abfall)					ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>	nicht ermittelbar <input type="checkbox"/>		
Fortführung der Therapie nach Entlassung					ja <input type="checkbox"/>		nein <input type="checkbox"/>		

*** Abkürzungen**

B: Bewusstseinszustand

HÄ: Hypoxämie

NA: Nahrungsaufnahme (Ziel: sichere Nahrungsaufnahme oral oder sichere Zugänge parenteral, enteral)

WE: Wiedererreichen des vorbestehenden Zustandes

Anhang 4: Online-Kalkulator zur Berechnung der Fallzahl

<https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>

adequate study power

ClinCalc.com » Statistics » Sample Size Calculator

Study Group Design

Two independent study groups
 One study group vs. population

Two study groups will each receive different treatments.

Primary Endpoint

Dichotomous (yes/no)
 Continuous (means)

The primary endpoint is binomial - only two possible outcomes.
 Eg. mortality (dead/not dead), pregnant (pregnant/not)

Statistical Parameters

Anticipated Incidence

Group 1 %

Group 2 %

Incidence

Enrollment ratio

Type I/II Error Rate

Alpha

Power

RESULTS

Dichotomous Endpoint, Two Independent Sample Study

Sample Size	
Group 1	97
Group 2	97
Total	194

Study Parameters	
Incidence, group 1	40%
Incidence, group 2	60%
Alpha	0.05
Beta	0.2
Power	0.8

Anhang 5: Webrechner zur Berechnung des Konfidenzintervalls für die Differenz zweier Anteile

Webrechner

Berechnung des Konfidenzintervalls für die Differenz zweier Anteile

(Hinweis: Zur korrekten Darstellung der Anwendung muss Ihr Browser JavaScript erlauben.)

Tragen Sie die absoluten Häufigkeiten in die ersten beiden Zeilen der unten angegebene Tabelle ein. Sie können auch nur die erste Zeile sowie die Summenzeile ausfüllen. Nach der Eingabe klicken Sie bitte auf die Schaltfläche „Berechnen“. Das Ergebnis erscheint dann in den entsprechenden Textfeldern. Falls Sie Ihre Eingaben und die Berechnungen löschen möchten, klicken Sie auf die Schaltfläche „Felder leeren“.

	Gruppe A	Gruppe B
Ereignis	<input type="text" value="20"/>	<input type="text" value="24"/>
kein Ereignis	<input type="text" value="33"/>	<input type="text" value="73"/>
Summe:	<input type="text" value="53"/>	<input type="text" value="97"/>

Anteile:

Differenz der Anteile: mit 95%-Konfidenzintervall: bis

Webrechner

Berechnung des Konfidenzintervalls für die Differenz zweier Anteile

(Hinweis: Zur korrekten Darstellung der Anwendung muss Ihr Browser JavaScript erlauben.)

Tragen Sie die absoluten Häufigkeiten in die ersten beiden Zeilen der unten angegebene Tabelle ein. Sie können auch nur die erste Zeile sowie die Summenzeile ausfüllen. Nach der Eingabe klicken Sie bitte auf die Schaltfläche „Berechnen“. Das Ergebnis erscheint dann in den entsprechenden Textfeldern. Falls Sie Ihre Eingaben und die Berechnungen löschen möchten, klicken Sie auf die Schaltfläche „Felder leeren“.

	Gruppe A	Gruppe B
Ereignis	<input type="text" value="6"/>	<input type="text" value="24"/>
kein Ereignis	<input type="text" value="10"/>	<input type="text" value="73"/>
Summe:	<input type="text" value="16"/>	<input type="text" value="97"/>

Anteile:

Differenz der Anteile: mit 95%-Konfidenzintervall: bis

15 Veröffentlichungen

Posterpräsentationen

43. Wissenschaftlicher Kongress ADKA-Kongress 2018 in Stuttgart, Deutschland

16 Curriculum Vitae

Die Seiten 147-149 enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

17 Danksagungen

Die Seiten 147-149 enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.