

## Evidenzbericht

# S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus

AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018

## 1 Voraussetzungen zur Implementierung von ABS-Programmen

[1.3 Qualitätsindikatoren für ABS-Programme](#)

[1.4 Informationstechnologie](#)

## 2 Strategien zur Optimierung des Verordnungsverhaltens

[2.1 Lokale Behandlungsleitlinien/-pfade, Antiinfektivaliste und Freigaberegelungen](#)

[2.2 ABS-Visiten](#)

[2.3 Fortbildung und "behaviour change techniques"](#)

## 3 Strategien zur Therapieoptimierung

[3.1 Therapiereevaluation](#)

[3.2 Therapiedauer](#)

[3.3 Oralisierung](#)

[3.4 Dosisoptimierung](#)

[3.5 Mikrobiologische Diagnostik und Befundmitteilung](#)

## 4. Substanzwechsel bei MRE und C. difficile

### verwendete Abkürzungen für Studientypen:

RCT = randomisierte kontrollierte klinische Interventionsstudie

CCT = kontrollierte klinische Interventionsstudie

CBA = kontrollierte vorher-nachher-Studie (before-after-study)

BA = vorher-nachher-Studie (before-after-study)

ITS = Zeitreihenanalyse (interrupted-time-series)

## Kapitel 1.3 Qualitätsindikatoren für ABS-Programme

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
<b>Schuts incl Suppl. et al., 2016 [18]</b>	Systematischer Review mit Metaanalyse	I a	systematische Literatursuche in Embase, Ovid Medline, PubMed bis zum 11.4.2014 (RCT, Zeitreihenanalysen, Beobachtungsstudien)	Metaanalyse von 145 Studien zum Effekt von 14 versch. ABS-Maßnahmen auf klinisches Outcome (Sterblichkeit, LOS, UAW, Kosten, Resistenzraten) unter Einhaltung der PRISMA-Kriterien bei der Studienauswahl	klinische sowie Verschreibungs-Endpunkte (überwiegend)	Die meisten Studien LL-Adhärenz, Restriktionslisten, De-Eskalation, iv-oral Switch, TDEM; wenige Studien zu Vor-Ort-Konsil, Nierenanpassung, Kriterien zu TX-Ende, lokale LL; keine Studien zu Mikrobiologie, Blutkulturen, dokumentierter AB-Plan, lokale = nationale LL, Patientcompliance. Risikoreduktion der Sterblichkeit für LL-Adhärenz (35%), DeEskalation (56%), Bedside-Konsultation bei S.aureus (66%), die übrigen Maßnahmen zeigen keine signifikante Senkung der Sterblichkeit. Gemeinsam allen Studien ist die insgesamt niedrige Evidenz-Qualität und Heterogenität der Studien. 40 Stud zu LL-gerechter empir. Th; 37 mit Sterblichkeitsangaben, Sterblichkeit: RR 0,65, 95%-KI 0,54-0,8, p<0,0001; 24 mit Angaben zu LOS, 17/24 erniedrigte LOS(8 davon sign), 4/24 LOS erhöht (ns), LOS: 3/24 kein Effekt 25 Stud zu Deeskalation, Sterblichkeit: RR=0,44; 95% CI=0,30-0,66; p<0,0001; LOS=10 Stud, 2/10 sign. kürzer, Kosten: 11/13 verminderte Kosten (5/13 sign), /13 mit erhöhten Kosten 5 Stud Anpassung an Nierenfunktion, 1/5 LOS sign niedriger, 2/5 sign niedrigere AE 18 Stud po-Switch, Sterblichkeit in 5 Stud (ns), LOS in 12 Stud, 9/12 LOS reduziert, 3 ns; 16 Stud zu TDM, Sterblichkeit ns, LOS= 2/5 Stud sign reduziert; Nephrotoxizität: RR=0,5; 95% CI=0,29-0,88; p=0,02 3 Stud zu Absetzen bei nicht bestätigter Infektion, Sterblichkeit ns 1 Stud zu lokaler AB-LL, Sterblichkeit red (ns) 30 Stud zu Liste restr. AB, Sterblichkeit in 9 Stud (ns), LOS in 5 Stud: davon 2 sign, Nosok Infektionen in 5 Stud 1 sign niedriger, 1 sign höher; Kosten in 11 Stud 4/11 sign Reduktion; Resistenzraten in 26 Stud "With only a few exceptions, resistance rates for restricted antibiotics were signifi cantly decreased" 7 Stud zu Bett-Konsilen; Sterblichkeit 3/7 sign; Staphylococcus aureus Bakteriämie sign RR=0,34; 95% CI=0,15-0,75
<b>Davey et al., 2005&amp;2006 [111,124]</b>	Systematischer Review	II a	Literaturrecherche von Jan 1980 bis Nov 2003 (Medline, Embase, Cochrane, EPOC)	66 eingeschlossene Studien (davon 16 mit 20 mikrobiolog. Endpkten): 10 Studie zu resistenten gram-neg Erregern, 5 zu C.diff, 3 zu VRE, 2 zu MRSA (RCT, CCT, CBA, ITS), alle anderen Studien hatten Effekte auf die Therapie untersucht	Verschreibungs- und mikrobiologische Endpunkte	ca. 75% der Studien mit dem Endpunkt "Therapie" waren erfolgreich, von 16 Studien mit mikrobiologischen Endpunkten waren nur 4 überzeugend. Effektstärken schwankten stark. Sehr wenige klinische Endpunkte.
<b>Davey et al., 2013 [7]</b>	Systematischer Review	II a	Publikationen von 1980 bis 2006	89 eingeschlossene Publikationen mit unterschiedlichen Endpunkten, davon 56 interrupted-time-series analysis, Interventionen: restriktiv versus überzeugend	Verschreibungs- und mikrobiologische Endpunkte	Verschreibungsendpunkte: nach 1 Monate zeigten restriktive Maßnahmen in 27 Studien um 32% signifikant stärkere Effekte als persuasive Maßnahmen. Persuasive Maßnahmen waren nach 12 Monaten effektiver und damit nachhaltiger als restriktive Maßnahmen (24,6%, 18 Studien). Mikrobiologische Endpunkte: die Effekte auf mikrobiologische Endpunkte (zB Resistenzentwicklung, CDI) waren erst nach 6 Monaten erkennbar und mit 53% (9 Studien) am stärksten durch Restriktion. Der Effekt war signifikant.
<b>Kallen et al., 2017 [130]</b>	Systematischer Review mit Metaanalyse	II a	QIs zu rationalen AB-Therapie bei erwachsenen Patienten im stationären Sektor	Suche in Pubmed (kein Zeitraum angegeben)  inkludiert wurden Studien, welche QI zum AB-Einsatz behandelten (extrahiert wurde: i) Art der QI, ii) Infektion auf die die QI angewendet wurden, iii) Studiendesign für die QI-Entwicklung, iv) Beziehung QI zu Outcome, v) Validierung des QI, vi) Eigenschaften der Validierungskohorte)  exkludiert wurden Studien, wenn kein Zugriff auf Volltext bestand o. QI für AB-Einsatz die Minderheit der QIs in der Studie (<33%), ambulantes Setting	keiner	14 von 608 Studien eingeschlossen; 202 QI wurden identifiziert: i) 17 Struktur- & 183 Prozessindikatoren ii) QIs hauptsächlich für untere Atemwegsinfektion 71% Leitlinienadhärenz 64% Wechsel von iv-po Therapie 57% Therapieoptimierung nach Erreger mittels Blutkulturdiagnostik (Min. 2 Sets) iii) 8 (57%) der Studien entwickelten QIs mittels (RAND-modifizierte) Delphi-Methodik mit interdisziplinärem Team aus mehreren KHs (Panelgr. 11-51), 2 Literaturrecherche, 1 PPS, 1 retrospekt. Audit, 1x interdisziplinäres Team iv) 6 Studien erhoben: Mortalität, Morbidität, Kosteneffektivität 1 Studie untersuchte für 2 QIs den Zshg. von Verweildauer und QI-Adhärenz 5 Studien testeten die klinische Anwendbarkeit der QIs v) 41 v. 63 (65%) QIs wurden validiert vi) keine Angaben  65% der QI sind für die Klinik nutzbar, d.h. valide; Delphi-Verfahren lediglich bei der Hälfte der Reviews

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpoint	Ergebnis
van den Bosch et al., 2015 [134]	modifiziertes Delphi-RAND-Verfahren	II a	für Fragerunde: 17 ABS Experten 6 europ. Ländern (5 Mikrobiologen, 4 Infektiologen, 2 KH-Apotheker, 2 allg. Chirurgen, 2 Pulmologen, 2 Gynäkologen)  für Konsenstreffen 5 Experten aus Niederlanden	Suche in Pubmed und Embase (kein Zeitraum angegeben); Delphi Prozess (RAND); 2 Runden  eingeschlossen wurden Studien mit QIs für stationäre erwachsene Patienten auf Normalstation, denen therapeutisch AB verordnet wurden  1574 Artikel, 46 Artikel bzgl. QI, 29 Artikel bzgl. potentieller QI, die die Einschlusskriterien erfüllen 328 potentielle QI wurden identifiziert  24 potentielle QI wurden für RAND-Delphi ausgewählt	keiner	29 von 1574 Artikeln eingeschlossen, 24 potentielle QI wurden in zwei Runden bewertet 11 QIs wurden als geeignet ausgewählt
Monnier et al 2018 [16]	systematische Literaturrecherche und Delphi-Prozess (RAND)	II a	25 internationale Experten (EFPIA Gruppe und Drive-AB Partner)  (10 Mediziner, 3 öff. Gesundheitswesen/ Patienten, 7 Forschung & Entwicklung, 5 Kostenträger, Politiker etc)	systematische Literaturrecherche und anschließend Delphi-Verfahren (RAND) 2 Runden  Suche in medline (ab 1966 bis 05.02.2015)  inkludiert wurden Studien, welche QI zum Einsatz systemischer AB im Krankenhaus behandelten und die entweder evidenz basiert (Lietertur Review, EB-Guidelines) oder consensus-basiert waren exkludiert wurden Studien, wenn kein Zugriff auf Volltext bestand o. QI für AB-Einsatz von antiviralen, antifungalen oder antiparasitären Wirkstoffen behandelt haben  multinationaler ExpertenKonsens (Experten versch. Berufsgurppen und Interessensgruppen)  2 FRagerunden, ein Konsensustreffen RAND modifiziert Delphi Prozess  Kategorisierung der Indikatoren i) struktur Indikatoren (Organisation) ii) Prozessindikatoren Patientenversorgung iii) Ergebnisindikatoren	keiner	139 von 620 Studien wurden eingeschlossen 70 potentielle QI wurden identifiziert und in 20 Themen kategorisiert  580 QIs wurden identifiziert, 70 generische QIs aus 20 Themengebieten wurden zur ersten Fragerunde ausgewählt 60 QIs für Konsensus-Treffen ermittelt 53 QI für zweite Fragerunde, davon 51 generische QI (Anwendbar unabhängig von Art der Infektion) für Anwendung systemischer AB im Krankenhaus wurden ermittelt
Yoo et al., 2014 [125]	retrospektive Beobachtungsstudie	III	Krankenhaus der tertiären Versorgung	Assessment und Einführung von QI durch ein Data-Mining bzw Data-Warehouse basiertem QI-Monitoring-System innerhalb von 2005-2012, klassifiziert nach: - klinischen Indikatoren - Performance Indikatoren - Sicherheits-Indikatoren - Patientenerfahrungs-Indikatoren  QI wurden durch spez. Team ("Task-force") ausgewählt (va über Dataming) und über die zeit weiterentwickelt Rückmeldung der Ergebnisse in regelmäßigen Abständen (monatlich, vierteljährlich) an die jew. Bereiche	Effektivität der Qualitätsindikatoren	2005 (Start) 12 von 19 QI computerisiert erfasst, Anstieg der Zahl der elektronisch erfassten QI auf 299 von 335 in 8 Jahren (2012). Davon wurden nur ein Teil "gemonitort" (systematisch angewendet): z. B. 75 in 2012  Beispiele der QI-Entwicklung: perioperativer AB-Gabe: rückgang des Einsatzes von AB-Kombinationen von knapp 40% auf unter 5%, von Aminoglykosiden von über 20% auf unter 2% und von 3.Generations-Cephalosporinen von ca. 20% auf unter 2%.
van den Bosch et al., 2016 [133]	multizentrische, retrospektive, Punkt-Prävalenz-Studie	III	erwachsene Patienten auf Normalstation mit AB-Therapie >24h 4 Uni- und 18 Akutkrankenhäuser (nicht - universitär)	multizentrische, retrospektive, Punkt-Prävalenz-Studie in KH ohne aktives ABS, Testung von entwickelten QIs auf Anwendbarkeit  Rekrutierung von Oktober 2011, März 2012, Oktober 2012 retrospektive Datenerfassung aus Patientenakte (AB-Applikation ges. Aufenthalt, klinische und labor-Parameter, keine PAP)  Entwicklung von QI mittels mod. Delphi-Rand-Analyse 11 QI zu angemessenem AB-Einsatz (2 Struktur, 9 Prozess), die nach klinimetrischen (hier psychometrisch) Eigenschaften bewertet wurden: Messbarkeit, Anwendbarkeit, Inter-Observer Reliabilität, Raum für Verbesserung, Case-Mix Stabilität	keiner	Gesamt 1890 Patienten aus 22 KHs, 1) Messbarkeit bei allen QI gut; 2) Anwendbarkeit gering (<10%) bei TDM, Anpassung Niere, Beendigung empir. Therapie bei fehlendem klinischen oder mikrobiologischem Hinweis auf Infektion; 3) Inter-obs. Zuverlässigkeit nur bei Beendigung schlecht, sonst gut; 4) Verbesserungspotential bei lokalen LL gering, da lokale LL überall vorhanden, bei allen übrigen QI erhebliches Verbesserungspotential; 5) Case-mix-Stabilität für die meisten Prozessindikatoren nicht gegeben, zwischen 1-4 Korrekturen notwendig. Ausnahme: bei Anpassung an Mikrobiologiebefund.

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Först et al., [11]	Punkt-Prävalenz-Analyse	III	24 deutsche KH, PPS zweimalig in Jahren 2013-2015 stationäre, erwachsene Patienten mit min. 1 system. AB (4310 Patienten)	PPS ans 24 deutschen KH, 4310 Patienten Analyse von 32 Prozess QI davon 7 generische QI 6 QI für CAP 4 QI für NAP 4 QI für Bakteriämie 5 QI für HWI 4 QI für Inf. mit MRE 2 QI für PAP  Zuverlässigkeit (<0,4), Durchführbarkeit (> 75 %), Erfüllungsgrad (< 85 %), Anwendbarkeit (> 5%), Case Mix Stabilität (Alter, CCI, Geschlecht, Krankenhausstyp)	keiner	18 Prozess-QI wurden als geeignet ermittelt: 3 generische QI 6 QI für CAP 3 QI für NAP 3 QI für Bakteriämie 1 QI für HWI 2 QI für PAP
Farida et al 2015 [348]	anderer, Delphi-Verfahren, anschließend retrospektiv Praxistest	III	18 Experten für Delphi-Verfahren (10 Internisten, 3 Pulmologen, 2 Apotheker, 3 Mikrobiologen)  128 Patienten stationär, erwachsen mit CAP	QI für AB Anwendung bei stationären Patienten mit CAP in Indonesien Auswahl potentieller QIs aus Daten einer vorherigen Studie und aus Literatursuche (12 QIs)  Delphi Verfahren (RAND) in 2 Runden (Runde 1: 17 ausgewählt, Runde 2 15 ausgewählt)  15 QI für Praxistest ausgewählt Paxistest 2012-2013 an einem KH in Indonesien (mit daten von 2007/2008) 128 Patientenakten Praxistest Zuverlässigkeit (k>0,4); Durchführbarkeit (≥75 %), Erfüllungsgrad (≤85 %)	keiner	nach 2 Runden Expert-Konsens: 15 potentielle QI ausgewählt Praxistest der 15 QI: 6 QI für indonesische KH geeignet
GBA 2008 [126]	Methodenpapier	IV	Verfahren zur Auswahl von qualititätssicherungsrelevanten Versorgungsaspekten und Methoden der Qualitätssicherung im Unterausschuss Qualitätsbeurteilung und –sicherung des Gemeinsamen Bundesausschusses	Methodenpapier	keiner	
Buyle et al., 2013 [128]	qualitative Konsensstudie	IV	Qualitätsindikatoren in europäischen Krankenhäusern (Bettengröße 280-2392)	1) Identifikation von Strukturqualitätsindikatoren durch Literaturrecherche 2) strukturierte Analyse (Scoring/Ranking) der QI durch Experten (Österreich, Belgien, Deutschland, USA) und Einschätzung bzgl. Anwendbarkeit 3) Validierung der Machbarkeit (Feasibility) in 11 Krankenhäusern (7 Universitätskliniken, 4 Akutkrankenhäuser)	Machbarkeit (Feasibility) der entwickelten Strukturqualitätsindikatoren	1) 74 potentielle Qualitätsindikatoren, nach Duplikatbereinigung: <u>58 Struktur-QI</u> Kategorien: ABS-Services n=12, Werkzeuge n=16, Personalressourcen und Mandate n=6, Personalentwicklung d. Pflegepersonals n=4, grundlegende Diagnosemöglichkeiten n=6, Mikrobiologische Schnelltests n=2, Evaluation d. mikrobiologischen Daten auf Antibiotikaresistenz n=3, Antibiotikaverbrauchskontrolle n=5, Verbrauchsüberwachung n=4 2) mit höchster Bewertung und bester Anwendbarkeit: <u>10 Kernqualitätsindikatoren</u> (Bewertung der Vollständigkeit und Ressourcenintensität von ABS-Programme) 3) alle Qualitätsindikatoren erreichten: 32-50 Punkte pro Krankenhaus (max. möglich 58) Kern-Qualitätsindikatoren erreichten: 5-10 Punkte pro Krankenhaus (max. möglich 10) signifikante Heterogenität bzgl. der Ergebnisse bei allen Struktur- vs. Kernqualitätsindikatoren
Berrevoets et al., 2017 [129]	andere	IV	Krankenhausebene ABS-Teams von 5 KH in Niederlanden	systematische Erhebung, welche ABS-Maßnahmen durchgeführt, dokumentiert und berichtet wurden (11 Prozess-, 3 Struktur-Vorgaben) Ziel: Festlegung von QI für ABS-Register	keiner	5 von 11 Prozess-QI wurden mindestens in einem KH bestimmt, nur 2 QI wurden in allen Häusern bestimmt (AB-Restriktion und Bedside-Konsil bei S.aureus-Sepsis), 3/3 Struktur-QI waren in allen 5 KH erfüllt. Reporting nur sehr schlecht. Verfügbarkeit von Personal, Zeit und EDV (Dokumentationsoptionen) werden als Limitationen genannt

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Morris et al., 2012 [131]	anderer	IV	Literaturrecherche (4 Reviews + 278 Artikel)	Modifizierte RAND-Delphi Methode (10 Experten USA, Kanada) mit Likert-Bewertungsskala 3 "Domänen": 1. AB-Verbrauchsmaße; 2. Resistenzhäufigkeit; 3. Outcome. Bewertungskriterien: 1. Wissenschaftlichkeit; 2. Bedeutung und Relevanz; 3) Zurechenbarkeit ("accountability")	keiner	14 QI identifiziert; 8/14 ausgewählt, 3 im Verlauf verworfen. 5 "finale" QI: 1) AB-Therapietage /1000 Pat-Tage; 2) Anzahl mit resist. Erregern kolonisierter/infizierter Pat. ; 3) Sterblichkeit von Pat. mit resist. Erregern; 4) AB-Tage die eingespart werden können bei CAP, SSTI, Sepsis oder BSI; 5) ungeplante KH-Wiederaufnahme bis d30 bei den Diagnosen unter 4)
Pollack et al., 2016 [132]	anderer	IV	20 ABS-Experten aus der EU (n=13) und den USA (n=7) (TAFTAR Gruppe), Fokus auf QI für ABS im Krankenhaus	multinationaler Experten-Consensus nach mod. Delphi Prozess (RAND/UCLA), 3 Runden	keiner	33/53 wurden beibehalten 17 als Kern-QI: 7 Strukturindikatoren 4 Politik & Praxisindikatoren 6 Monitoring & feedbackindikatoren  16 als ergänzende QI Mean Agreement Score, 1,8 - 2,9 für Machbarkeit (p=0,007) und 2,9 - 3,3 für klin. Relevanz (p=0,87)
van den Bosch et al., 2014 [133]	anderer, Delphi RAND	IV	14 Experten (4 Infektiologen, 2 Mikrobiologen, 2 KH Apotheker, 3 Intensivmediziner, 2 Hämatologen, 1 allg. Chirurg)	Auswahl von 40 potentiellen QI für Sepsis aus nationaler Leitlinie; für stationäre Patienten mit Sepsis; Delphi-Verfahren (2 Runden)  in erster Fragerunde: 22 QI akzeptiert, 1 weiterer vorgeschlagen  nach Konsensustreffen 20 potentielle QI  nach zweiter Fragerunde 5 potentielle QIs	keiner	nach 2 Fragerunden + ein Konsensustreffen: 5 QIs (AB-Therapie immer parenteral starten; AB so bald als möglich starten (1 h); vorher 2 Blutkulturen; Reevaluation und Deeskalation; empirische Therapie nach nationaler Leitlinien)
Moehring et al., 2017 [136]	modifiziertes Delphi-RAND-Verfahren	IV	systematische Literaturrecherche bis April 2015 (PubMed)	Modifiziertes Delphi-RAND-Verfahren mit Web-basierten Telekonferenzen. STEWARDS panel mit 19 US-Experten. 5 Bewertungskategorien (Klin. Outcome; UAW; AB-Verbrauch; Prozessqualität und Kosten) sowie 4 Bewertungskriterien (verbesserte AB-Verschreibung; verbesserte Behandlung; ABS-Maßnahme; Anwenbarkeit in jedem Krankenhaus mit EPA) für 694 durch Literaturreview ermittelten QI-Kandidaten	keiner	6 QI erfüllten alle Kategorien (wobei Kosten gestrichen wurden) und Kriterien zur unmittelbaren Anwendung (health-care associated CDI-Inzidenz, nosokomiale CDI-Inzidenz, MRE-Infektionshäufigkeit, DOT/admission, DOT/patient days, redundante Therapien). 14 weitere Kriterien erfüllten nicht alle Kriterien, müssen noch weiterentwickelt werden. Zweck dieser QI nicht für externen Qualitätsvergleich, sondern zum internen Gebrauch (self-assessment).
Thern et al., 2014 [144]	Delphi RAND_UCLA-Verfahren	IV	75 Experten (versch. Berufsgruppen, Deutschland)	Literatursuche (nicht näher beschrieben): 99 potentielle QIs Delphi-Verfahren (RAND-UCLA) 1 Runde  Auswahl von 39 Struktur QI und 28 Prozess QI für Konsensrunde  Auswahl von: 21 Struktur QI und 21 Prozess QI	keiner	nach zweistufigem Delphi-Verfahren: 21 Struktur QI 21 Prozess QI
Khadem et al., 2012 [145]	Systematischer Review	IV	SR ABS Process or Outcome	Review von Studien zu ABS-Interventionen mit Prozess-QI mit/ohne Ergebnis-QI Tabellen-Darstellung der Studien, kein weitere Analyse	keiner	keine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

## Kapitel 1.4 Informationstechnologie

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
<b>Sturzlinger et al., 2009 [147]</b>	HTA-Bericht	I	systematische Literaturrecherche zu Publikationen über CPOE/CDS-Systeme. Insgesamt wurden 27 internationale Literaturdatenbanken durchsucht. Es blieben 12 zu bewertende Publikation übrig.	keine	Klärung der Effektivität und Effizienz von CPOE/CDS-Systemen sowie Darstellung der damit verbundenen ethischen, sozialen und juristischen Aspekte.	Reduktion der Medikationsfehlerrate. Es geht hier um die allgemeine Beurteilung dieser System für alle Arzneimittelverordnungen.
<b>McGregor et al., 2006 [148]</b>	RCT	I	4507 Patienten mit Antiinfektiva (ohne Paediatric, Traumatologie und Onkologie) in 648 Betten-KH (tertiär), Maryland USA	Für Interventionsgruppe Nutzung einer elektronisch erstellten Liste mit Patienten, die Antiinfektiva erhielten welche nicht den Kriterien entsprachen. ABS-Team (Infektiologe, klinischer Pharmazeut) überprüften Verschreibungen mit oder ohne IT-Unterstützung nach 3 Kriterien: 1. parenterale Gabe bei gleicher oraler Bioverfügbarkeit, 2. unnötige Kombinationstherapie bei bekanntem Infektionserreger, 3. Infektionserreger war gegenüber der verordneten Therapie resistent.	Kostenendpunkt	Kostenreduktion: Interventionsgruppe \$285.812 vs. \$370.006 entspricht Einsparung von \$ 84.194 (=23%) bzw. \$37,64/Patient. Kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit (3,26% vs. 2,95%, p=0,55) oder der Liegedauer (3,84 vs. 3,99 Tage, p= 0,38)
<b>Huh et al., 2016 [155]</b>	ITS (prosp.)	II	alle Patienten mit AB-Therapie in einem Krankenhaus	Einfluß des monitorings der PAP via CDSS auf Resistenz nosokomialer Erreger	Verschreibungs-endpunkt	Reduktion des gesamt-AB-Verbrauchs signifikant (p<0,01) sowohl während PAP monitoring als auch während CDSS. 3GC und AG ebenfalls deutlich reduziert, nicht jedoch Vanco und Carbapeneme. Reduktion von ESBL, Mero-resistente PSAE und MRSA. Geringerer LOS.
<b>Rawson et al., 2017 [152]</b>	Systematischer Review mit Metaanalyse	II a	SR CDSS	Evaluation von Möglichkeiten und Grenzen von CDSS für Antibiotikmanagement, Analyse der Bewertung solcher Systeme	mikrobiologischer Endpunkt	75% der zitierten CDSS beziehen sich auf AB-Verschreibungsverhalten, sind in elektetonische Patientenakten integriert und geben Entscheidungshilfen nach definierten Regeln. CDSS orientieren sich nicht an der Arbeitsweise des (unerfahrenen) Endnutzers, werden daher (in den zitierten Studien) von den Endnutzern nicht ausreichend angewandt.
<b>Cresswell et al., 2017 [151]</b>	Systematischer Review mit Metaanalyse	II a	Scope Rev electronic prescribing in hospital	Erfahrungswerte von ePrescribing Systemen und Möglichkeiten zur Verbesserung		CPOE- and CDS-Systeme sind die verbreitetsten ePrescribing-Systeme, jedoch oft sehr Krankenhaus-spezifisch. Konkrete Daten zur Effektivität und Kosteneffektivität fehlen.
<b>Baysari et al., 2016 [153]</b>	Systematischer Review mit Metaanalyse	I-II	systematische Literaturrecherche in Medline, Embase, PubMed 1947 bis März 2015. Es wurden Studien gesucht mit IT-Intervention. 45 Studien zu (1) CDSSs, (2) CDSSs+CPOE, (3) sog. "approval"-Systeme, (4) Surveillance-Systeme	Effekt verschiedener IT-Systeme auf Antibiotika-Verschreibungsverhalten (adäquate AB-Therapie, 10 Studien)	Verschreibungs-endpunkt (adäquate AB-Therapie), klinische Endpunkte (Sterblichkeit - 10 Studien, Liegedauer - 6 Studien)	signifikante Verbesserung des Antibiotikverschreibungsverhaltens (pooled RR=1,49; 95%CI= 1,07-2,08), der Effekt verliert sich wenn qualitativ nur höherwertige Studien betrachtet werden (pooled RR=1,53; 95% CI=0,96-2,44). Keine Effekte auf Liegedauer und Sterblichkeit.



## Kapitel 2.2 ABS-Visiten

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Davey et al., 2017 [8]	Systematischer Review	1a	221 interventionelle Studien (RCT, CBA, Zeitreihenanalysen) bis 01/2015 Ergebnisse nur in Bezug auf RCTs; Effekt modifiers zusätzlich ITS einbezogen	allgemein: Maßnahmen zur Verbesserung der AB-Verschreibungspraxis ("improve antibiotic prescribing" bzw. "change professional behaviour") Techniken / Effect modifiers: befähigende Maßnahmen ("Enablement") vs. restriktive Maßnahmen (nicht genügend Daten zur Analyse der Effect modifier "goal setting" und "action planning")	Verschreibungsendpunkt (compliance with guideline, Therapiedauer) und klinische Endpunkte (Sterblichkeit, LOS)	Leitlinienadhärenz: +15% (n=29 Studien, 23.394 Patienten), RD=15%; 95% CI=14%-16%; Therapiedauer: -1,95 Tage (n=14 Studien, 3.318 Patienten), 95% CI=2,22 - 1,67; Sterblichkeit: unverändert (n=28 Studien, 15.827 Patienten), RD 0%, 95% CI=-1% - 0%; Liegedauer: -1,1 Tage (n=15 Studien, 3.834 Pat.), 95% CI=0,7-1,54.  Enablement und Restriktion ähnlich effektiv, wahrscheinlich "Enablement" mit Feedback effektiver als ohne Feedback.
Ivers et al., 2012 [164]	Systematischer Review	1a	140 RCTs	Effekt von "audit and feedback" Ermittlung von Faktoren, die Variationen in der Effektivität erklären	Compliance mit der gewünschten Vorgehensweise von medizinischen Fachkräften ("provider performance") Patienten-relevante Endpunkte	geringe Verbesserung der Compliance durch audit and feedback (weighted median adjusted RD 4,3% (IQR=0,5% to 16%) Patientenoutcome nicht signifikant beeinflusst  Faktoren: geringe baseline performance, audit and feedback durch den Vorgesetzten oder Kollegen, mehrfach ausgeführt, wird sowohl schriftlich als auch mündlich kommuniziert, wenn explizite Ziele zusammen mit einem Maßnahmenplan verbunden sind.
Camins et al., 2009 [67]	RCT	1b	Patienten mit Verordnung von Pip/Taz, Levo und Vancomycin auf internistischen Normalstationen, Verordnung durch zwei Gruppen von Internisten (mit/ohne Intervention) USA, Lehrkrankenhaus	Interventionsgruppe: "review" der Patientenakte und "feedback" bzw. "recommendations" an den Verordnungen hinsichtlich Angemessenheit der Verordnung durch ABS-Teammitglied (Infektiologie oder infektiologisch-klinischer Pharmazeuten) Kontrollgruppe: "review" ohne feedback enablement über Bestellungen in der Klinikapotheke 10/2002 - 07/2003	primärer Endpunkt: Angemessenheit der Therapie sekundärer Endpunkt: AB-Verbrauch unangemessener AB, Dauer unangemessene Therapie, LOS, Sterblichkeit	Auswahl und Dauer signifikant häufiger angemessen bei Ärzten mit Beratung durch das ABS-Team signifikante Reduktion des Verbrauchs/Dauer von unangemessenen Therapien
Lesprit et al., 2013 [170]	ind. RCT	1b	alle Patienten der Chirurgischen und Inneren Medizin (650 von 850 Betten); ohne ITS Frankreich, Universitätsklinikum	wochentags "post-prescription review" durch einen Infektiologen bei allen Patienten mit Verordnung von 15 ausgewählten Intermediär-bzw. Breitspektrum-Antibiotika (entspricht 47% aller AB) an Tag 3-5 "enablement" über Computer Alert System 6 Monate	primärer Endpunkt: LOS sekundärer Endpunkt: Sterblichkeit, ITS-Verlegung, erneute AB-Therapie, Rezidiv der Infektionserkrankung, Qualität der Antibiotika-Verordnung hinsichtlich Therapie-Reevaluation mit Umstellung, Breitspektrum-Einsatz, Kombinationstherapie, Dauer, Oralisierung	376 Patienten in der Interventionsgruppe, davon 63.3% mit Interventionen durch den Infektiologen  LOS: 15d (control) (IQR 9–27) vs. 15d (intervention) (IQR=9-25) (p=0,95)  ~ 60 days in-hospital mortality: 38 (10,1%) vs. 37 (9,8%) (p=0,91) ~ ICU admission within 7 days of randomization: 6 (1,6%) vs. 7 (1,9%) (p=0,78) ~ new course of antibiotic therapy: 25 (6,6%) vs. 17 (4,5%) (p=0,21) ~ antibiotic treatment for relapsing infection within 60d of randomization: 30 (7,9%) vs. 13 (3,4%) (p=0,01) ~ secondary infection and/or colonization with multidrug-resistant bacteria in the 6 months following randomisation: 27 (7,1%) vs. 23 (6,1%) (p=0,56) ~ quality of antibiotic use: - stopping therapy 0,4% vs. 15,6% (p<0,0001) - shortening duration 6,3% vs. 17,2% (p<0,0001) - de-escalating 0,2% vs. 19,1% (p<0,0001) - oral switch 21,6% vs. 24,1% (p=0,90) - duration of treatment: total antibiotic course 7d (5–9) vs. 6d (4–9) (p<0,0001); broad-spectrum antibiotics 4d (0–7) vs. 2d (0–5) (p=0,0003); IV-Administration 4d (0–8) vs. 3d (0–6) (p=0,0004)
Gums et al., 1999 [60]	RCT	1b	Patienten mit vermuteter oder gesicherter Infektion durch MRE bzw. unangemessener AB-Verordnung 275-Betten KH, US	Empfehlungen durch das multidisziplinäre ABS-Team (Infektiologie, klinischer Pharmazeut, mikrobiologisches Laborpersonal)	primärer Endpunkt: LOS nach Randomisierung sekundärer Endpunkt: Kosten, Sterblichkeit	kürzere Liegedauer in der Interventionsgruppe (n=127: 5,7 Tage im Median) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n= 125: 9,0 Tage im Median) (p 0,0001) ebenso signifikant kürzere Gesamt-LOS und Liegedauer auf Normalstation; Liegedauer auf ITS kürzer (nicht signifikant) mit Einsparungen verbunden bzgl. Antibiotika-Kosten, Laborkosten, Radiologie-Kosten, Krankenhaus-Kosten) keine signifikanten Unterschiede in der Sterblichkeit



Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Lesprit et al., 2015 [171]	RCT	Ib	multizentrisch: Patienten von je zwei Stationen (chirurgisch oder internistisch) aus 4 Lehrkrankenhäusern Frankreich	"postprescription review and advice" an Tag 1 und Tag 3-4 durch Infektiologen des ABS-Teams 05/2010-04/2011 (15d Block für Intervention, 15d Block für Kontrolle, 6 Monate wash-out)	primärer Endpunkt: Angemessenheit der antibiotischen Therapie (an d3-4 optimale Auswahl bzw. Therapie beendet bei fehlender Indikation + optimale Therapiedauer) sekundärer Endpunkt: Angemessenheit der antibiotischen Therapie an d1 sowie an d3-4, Therapiedauer, klinisches Ansprechen an d3, klinisches Ansprechen am Entlassstag, KH-Sterblichkeit, LOS, Zeit, direkte Kosten	Empfehlungen zur Umstellung der Therapie durch den Infektiologen häufiger an Tag 3-4 als an Tag 1; bei 24/123 Pat an d1 und 114/123 Pat. an d3-4 (signifikanter Unterschied)  Angemessenheit der Therapie: intervention (55/123, 44,7%) vs. control (35/123, 28,5%); p=0,008 (OR=2,03, 95% CI=1,20-3,45)  secondary outcome: ~ appropriateness of antimicrobial therapy at D1 (indication and choice): intervention 61/123 (49,6%) vs. control 62/113 (50,4%); p=0,9 ~ appropriateness of antimicrobial therapy at D3-D4 (indication and choice): intervention 81/118 (68,6%) vs. control 60/120 (50,0%); p 0,003 (RR=2,19; 95% CI=1,29-3,71) ~ duration of antibiotic therapy: intervention median 7 days (IQR abstract=3-9; IQR Tab=3-14) vs. control 10 days (IQR abstract=7-12; IQR Tab=7-16); p=0,003 ~ optimal duration: intervention 72/123 (58,5%) vs. control 55/123 (44,7%); p=0,03 (OR=1,75; 95% CI=1,05-2,89) ~ clinical improvement at day 3: intervention 99/123 (80,5%) vs. control 95/123 (77,2%); p=0,53 ~ clinical improvement at discharge: intervention 60/68 (88,2%) vs. control 51/63 (80,9%); p=0,25 ~ in-hospital mortality: intervention 1 vs. control 0; p=1 ~ length of hospital stay: intervention 4 days (IQR=2-6) vs. control 4 days (IQR=2-6); p=0,55 ~ time required by the ID physician (visiting wards, contacting prescribers, issuing advice): 40 min ~ intervention cost (median total cost per patient): intervention 1626€ (IQR=90,7-3.967€) vs. control 1.646€ (IQR=114,6-3.986€)
Masia et al., 2008 [179]	RCT	Ib	Patienten Spanien, Universitätsklinikum	"counseling" / "expert advise" zur Verordnung von Levofloxacin, Carbapenem und Vancomycin innerhalb von 24 Std. nach Anordnung und ggf. 2d nach der initialen "evaluation" durch den Infektiologen identified/allocation daily by the pharmacists 01/2006 - 06/2006	primärer Endpunkt: AB-Verbrauch sekundärer Endpunkt: LOS, Rehospitalisierung, Sterblichkeit	Verringerung des Verbrauchs/Therapiedauer der 3 ausgewählten AB (4 Tage vs. 6 Tage), v.a. getriggert durch Carbapenem-Rückgang (4 vs. 8 Tage)
Farinas et al., 2012 [172]	RCT	Ib	Patienten mit mindestens 3-tägiger AB-Therapie	Einfügen einer schriftlichen Empfehlung durch einen Infektiologen in die Patientenakte	Adhärenz an die Empfehlungen	1266 Patienten mit AB-Therapie >3d, 571 Patienten mit Intervention, 602 Patienten in der Kontrollgruppe 199 (34,9%) komplette, 141 (24,7%) teilweise, 231 (40,5%) keine Adhärenz
Campbell et al., 2017 [168]	ITS (quasi-experimentell)	Ib	Patienten der 3 Normalstationen Chirurgie, Pulmologie und allgemein-internistisch Kanada, urban hospital (490 Betten)	"prospective audit and feedback" zu allen Antibiotika-Verordnungen am Tag der Anordnung zweistufiger Prozess: initiales "review" durch einen ASP-Apotheker mit Vorschlag von Empfehlungen, diese werden durch einen Infektiologen überprüft und schriftlich in der elektronischen Patientenakte hinterlegt "enablement" über Computer Alert System (automatisierte Reports 06:00 Uhr)  surgical: baseline 07/2009-06/2010; intervention 07/2010-09/2014 respiratory: baseline 10/2010-09/2010; intervention 10/2010-09/2014 medical: baseline 01/2010-03/2012; intervention 04/2012-09/2014	primärer Endpunkt: Antibiotika-Verbrauch  ~ sekundärer Endpunkt: direkte Kosten, HA-CDI ~ Sterblichkeit, 7d-Rehospitalisierung, LOS wurden ebenfalls erhoben, um potentielle neg. Effekte der Intervention zu detektieren.	4499 Empfehlungen => zwischen 23 (Chirurgie) und 60 (allgemein-internistisch) Empfehlungen pro Monat/Station; mit einer hohen Umsetzungsrate (93-97,5%) Interventionen vorrangig zur Therapiedauer (33,1%) und zum Absetzen der antibiotischen Therapie (22,4%) und Oralisierung (16,2%)  auf allen 3 Stationen signifikante Reduktion des Verbrauches um ca. 10 DOT/100 PD; auf der allgemein-internistischen Station entsprach dies eine Senkung des Antibiotikaverbrauchs um 20 %  signifikante Senkung der Kosten/Patiententag auf allen drei Stationen (Pulmologie fast Halbierung der Kosten von \$9,40 -> \$5,51) keine Unterschiede bei HA-CDI (Senkung, aber ohne Signifikanz) Sterblichkeit, 7d-Rehospitalisierung, LOS: auf Chirurgie und Pulmologie keine signifikanten Unterschiede, auf der allgemein-internistischen Station signifikante Reduktion der Sterblichkeit (7,4/1000 PD -> 5,0/1000 PD), signifikante Erhöhung der Liegedauer
Tamma et al., 2017 [174]	ITS (quasi-experimentell)	Ib	Patienten auf 4 Normalstationen USA	cosover-trial mit Vergleich zweier ABS-Strategien "preprescription authorization" (PPA) und "postprescription review with feedback" (PPRF), jeweils 4 Monate mit einem Monat wash-out PPA: Freigabe Antinfektiva-Anforderungen durch einen klinischen Pharmazeuten bzw. einen Arzt in Infektiologie-Weiterbildung PPRF: tägliche "visits" durch mindestens 2 der 3 ABS-Teammitglieder (2 Infektiologen, 1 infektiologischen Pharmazeuten) mit "feedback" zu allen Patienten, die für mehr als 48 Std. ein Antinfektivum erhalten haben 09/2013-06/2014	primärer Endpunkt: Antibiotikaverbrauchsdichte sekundärer Endpunkt: Therapiedauer zusätzlich: 60d-CDI, LOS, KH-Sterblichkeit	allgemein: an Tag 3 der Therapie bestand laut Experten-Evaluation in der PPA-Gruppe bei 36% und in der PPRF-Gruppe bei 24% keine Indikation für eine AB-Therapie (P<0,01); Ebenso bestand ein signifikanter Unterschied im Antibiotika-Spektrum der beiden Gruppen mit 21% zu breitem Spektrum in der PPA-Gruppe und lediglich 12% in der PPRF-Gruppe (P<0,01)  PPA -> PPRF: DOT konstant während PPA, signifikante DOT-Senkung während PPRF (-2,45 DOT/1000 PD, p=0,02) PPRF -> PPA: signifikante DOT-Senkung während PPRF (slope of -5,73 DOT/1000 PD, p<0,01), DOT konstant während PPA im medianen Mittel 8 DOT/1000 PD in der PPA-Interventionszeit und 6 DOT/1000 PD in der PPRF-Interventionsperiode (p=0,03)  Therapiedauer signifikant länger in der PPA-Intervention: 7 (PPA) vs. 5 (PPRF) pro 1000 PD (p < 0,01) mit signifikant längerer Therapieempfehlung im ambulanten Bereich in der PPA-Interventionsgruppe  keine Unterschiede in klinischen Endpunkten

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Nault et al., 2017 [175]	ITS (quasi-experimentell)	Ib	alle Patienten des Klinikums Kanada, Universitätsklinikum	"prospective audit and feedback" (PAF) durch einen klinisch-infektiologischen Pharmazeuten "enablement" über Computer Alert System pre-intervention: 08/2008 - 07/2010; intervention: 08/2010-07/2013	LOS, Antibiotikaverbrauch, Kosten, Leitlinien-Adhärenz	40.605 Fälle mit Antibiotika-Verordnung in den 5 Jahren, in den 3 Interventions-Jahren wurden durch den Klinikapotheker 5.665 Empfehlungen zur Therapiemodifikation ausgesprochen, hauptsächlich zur Dosisanpassung  LOS: intercept at time zero: 11,4 days; trend +0,4; level change: -0,92 days (P<0,01); trend change: -0,08 days (p<0.01) DDDs/1000 PDs: base level at time zero: 243; trend +11,1; level change: -32,4 (p<0,01); trend change: -1,12 (p=0,02) DOT/1000 PDs: base level at time zero: 301; trend +12; level change: -28 (p=0,01); trend change: -1,43 (P<0,01 [Tab] p<0.03 [Text]) antimicrobial spending; v.a. relevant variable prices der AB (monthly average price by 4 week periods): intercept \$86 557, change in level: -\$13 589 (p<0,03 [Text], p=0,03 [Tab]), downward trend: -\$1477 (p=0,01 [Text], p<0,01 [Tab]) percentage of non-concordance with the guidelines for prescribing antimicrobials (inappropriate DOT identified by APSS/total DOT): intercept 41%; level change: -2,3 (p=0,04); trend change: -0,1 (p=0,4)
Elligsen et al., 2012 [176]	ITS (quasi-experimentell)	Ib	Patienten dreier Intensivstationen Kanada, Lehrkrankenhaus	"review" von Breitspektrum-AB an Tag 3 oder Tag 10 und "suggestions" zur Therapieoptimierung durch einen ABS-Apotheker 10/2009 - 09/2010	primärer Endpunkt: Verbrauch von Breitspektrum-AM sekundärer Endpunkt: AB-Verbrauch, Resistenz gram-neg. Erreger, HA-CDI, LOS, Sterblichkeit	247 Vorschläge zur Therapieoptimierung, am häufigsten Therapiestopp (56%)  Breitspektrum-AB-Verbrauch reduzierte sich signifikant von 64,4 zu 50,3 DOT/100 PD. In der ITS signifikanter Abfall um 12 DOT/100 PD. In der Kontrollgruppe (internistische und chirurgische Normalstationen) konstanter Verbrauch von Breitspektrum-AB  sig. Senkung des Gesamtverbrauches, LOS und Sterblichkeit nicht beeinflusst.
Tavares et al., 2018 [178]	ITS (quasi-experimentell)	Ib	Interventionsgruppe: Patienten einer orthopädischen Station (67 Betten) Kontrollgruppe: Patienten der Allgemeinchirurgie (116 Betten) Portugal, Universitätsklinikum	Zwöchentliches "review" ausgewählter Antibiotika an Tag 1 und Tag 4 sowie aller Antibiotika, die länger als 8 Tage gegeben wurden durch 2 Infektiologen "feedback" mit "recommendations" "enablement" über Computer Alert System pre-intervention phase (01/2012-12/2014); implementation phase (01/2015-06/2015); post-intervention phase (01/2015-09/2016)	Antibiotikaverbrauchsdichte MRE-Inzidenz	signifikante Abnahme der Patienten mit Antibiotika-Verordnung (18,4% zu 14,3%) bei signifikantem Anstieg in der Kontrollgruppe. signifikante Verlängerung der Antibiotika-bezogenen LOS (22,0 zu 26,6 Tagen), in der Kontrollgruppe signifikanter Abfall.  signifikanter Anstieg des Gesamtverbrauches um 18 DDD/100 PD durch die Intervention (v.a. durch Penicilline!), mit signifikantem Trend zur Verbrauchsreduktion. Reduktion des FQ-Verbrauchs  keine Beeinflussung und MRE-Inzidenz, Sterblichkeit, Rehospitalisierung oder allgemeine LOS
Hogli et al., 2016 [165]	Vorher-Nachher-Studie bzw. retrospektive ITS	III	Patienten mit Entlassdiagnose CAP oder AECOPD und Antibiotika-Verordnung Universitätsklinikum (500 Betten), Norwegen	preintervention audit, feedback (Ergebnispräsentation, Kitteltaschen-Leitlinie), post-intervention audit	angemessene empirische Therapie und Therapiedauer	Verordnung angemessener empirischer AB stieg von 61,7 zu 83,8 % (p<0,001) Therapiedauer reduzierte sich von 11,2 zu 10,4 Tagen (p=0,015) Dosisoptimierung bei Benzylpenicillin
Fleming et al., 2016 [177]	ITS (quasi-experimentell)	III	Patienten dreier Intensivstationen, wobei nur Patienten einer Intensivstation direkt durch die Intervention erfasst wurden [ICU A, 14 Betten] Im Interventionszeitraum war die ICU über die Hälfte der Zeit (58%) mit Personal besetzt, welches bereits auf der ICU A von der Intervention betroffen waren => indirekte Beeinflussung der ICU B Kanada, Lehrkrankenhaus	Zwöchentlich "prospective audit and feedback" für alle Patienten mit AB-Therapie der ICU A, initiales "assessment" durch einen klinischen Pharmazeuten des ABS-Teams und gemeinsames "review" mit einem Infektiologen des ABS-Teams -> "recommendations" baseline period (07/2012-06/2013); intervention period (07/2013-03/2014)	Antibiotikaverbrauch von Breitspektrum-AB und Pseudomonas-wirksamen AB Sterblichkeit, LOS	394 Empfehlungen bei 477 Patienten gegeben mit hoher Akzeptanzrate (95%) Empfehlungen v.a. Therapiedauer (40,6%) und Therapiebeendigung (21,7%) sowie De-eskalation (10,7%) betreffend  signifikante Abnahme des Verbrauchs von Breitspektrum-AB und Pseudomonas-wirksamen AB auf der ICU A (-27,1% und -44,9%) und B (-21,7% und -28.7%), konstant auf ICU C  LOS und Sterblichkeit auf ICU A reduziert, auf ICU B und ICU C stabil

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Evans et al., 2014 [166]	Bericht	IV	Stationsärzte der Klinik für Trauma und Orthopädie	Schulungsmaßnahme der Assistenzärzte monatliche Statistik (Champions League table), die personenbezogen die Adhärenz an die lokale Behandlungsleitlinie zeigt (Dokumentation von Beginn- und Stoppdatum sowie der Indikation in der Patientenakte) Belohnungen für gute Performance zur Motivation	vollständige Dokumentation	08/2012: 28 antibiotic courses; 15 (53,5%) had an indication documented and 15 (53,5%) had a review/stop date documented. => educational sessions 09/2012: 29 antibiotic courses; 19 (65,5%) had the indication documented and 23 (79,3%) had the review/stop date documented. => Champions League table introduced in 10/2012 11/2012: 29 antibiotic courses; 23 (79,3%) had the indication documented and 24 (82,8%) had the review/stop date documented. 12/2012: 19 antibiotic courses; 18 (94,7%) had the indication documented and 16 (84,2%) had the review/stop date documented.
Wilke et al., 2015 [167]	deskriptive Analyse	IV	Patienten von 4 Intensivstationen Deutschland, Universitätsklinikum	1x wöchentlich infektiologische Visiten aller Patienten der Intensivstationen durch einen Infektiologen und einen infektiologischen Apotheker computerbasiertes Dokumentationstool 08/2014-11/2014	Verordnungshäufigkeit Empfehlungen	Reduktion Breitspektrum-Betalaktame um 22% häufigste Interventionen: Beendigung bei ungesicherter Indikation (89/262) und Festlegung der Therapiedauer (76/262)
Cosgrove et al., 2007 [169]	deskriptive Analyse	IV	Patienten USA, Universitätsklinik	"reviewed" einer Verordnung von Breitspektrum-AB und Reserve-AB für mehr als 48-72 Stunden durch einen infektiologischen Pharmazeuten oder Infektiologen "feedback" to Therapiemodifikation oder Beendigung "enablement" via computer-based clinical-event detection system	-	bei 334 von 1104 Verordnungen wurde interveniert (30%)

## Kapitel 2.3 Fortbildung und "behaviour change techniques"

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
<b>Davey et al., 2017 [8]</b>	Systematischer Review	I a	221 interventionelle Studien (RCT, CBA, Zeitreihenanalysen). Datenbanken: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase bis Jan 2015. Ergebnisse nur in Bezug auf RCTs	Maßnahmen die befähigen ("Enablement") etwas zu tun vs. Restriktive Maßnahmen	Verschreibungsendpunkte (Leitlinienadhärenz, Therapiedauer, Klinische Endpunkte (Sterblichkeit, Liegedauer)	Leitlinienadhärenz: +15% (n=29 Studien, 23.394 Patienten), RD 15%, 95% CI=14% - 16%; Therapiedauer: -1,95 Tage (n=14 Studien, 3.318 Patienten), 95% CI=2,22 - 1,67; Sterblichkeit: unverändert (n=28 Studien, 15.827 Patienten), RD 0%, 95% CI= -1% - 0%; Liegedauer: -1,1 Tage (n=15 Studien, 3.834 Pat.), 95% CI=0,7 - 1,54. Rückschluss der Autoren: "Enablement" mit Feedback ist wahrscheinlich effektiver als ohne Feedback.
<b>Monette et al., 2007 [181]</b>	cluster RCT	I b	8 kanadische Pflegeeinrichtungen, 36 Ärzte. Studienzeitraum: Dezember 2001-Februar 2003 (15 Monate, 5x3 Monate), Baseline: Dez. 2001-Feb. 2002, Intervention I: März/April 2002, Post-Intervention I: Mai-Juli 2002, Intervention II war im August 2002 abgeschlossen. Post-Intervention II: September-November 2002. Nachhaltigkeitsphase beider Interventionen: Dezember 2002-Februar 2003.	Schulungsmaßnahmen: Während der Intervention I wurden die Ergebnisse der individuellen Verordnungsanalyse aus Dez-Feb zusammen mit lokalen Therapieleitlinien (Harnwegsinfektionen, Atemwegsinfektionen, Haut-/Weichteilgewebeeinfektionen, Sepsis) per Email verschickt. Die Ergebnisse der Verordnungsanalyse aus Mai-Juli wurden mit einer überarbeiteten Version der Leitlinie erneut per Email verschickt (im Aug 2002). Die Effekte der Intervention II wurden erneut in Sept-Nov 2002 ausgewertet. Überprüfung der Nachhaltigkeit erfolgte Dez 2002 bis Feb 2003 ohne weitere Intervention.	Leitlinienadhärenz bzgl. Substanzwahl, Dosierung incl. Anpassung an die Nierenfunktion, Dauer	In der Interventionsgruppe reduzierte sich der Anteil fehlender Leitlinien-Adhärenz um 20,5% verglichen mit der Kontrollgruppe (- 5,1%). Ärzte in der Interventionsgruppe verordneten in der Postinterventionsphase I um 53% seltener leitlinieninadhärente Antibiotika als in der Kontrollgruppe; dies war aber nicht signifikant (OR=0,47; 95% CI=0,21–1,05). In der Postinterventionsphase II betrug dieser Effekt 64% und zeigte sich erstmals signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (OR=0,36, 95% CI=0,18-0,73). Die Autoren schließen daraus, dass die (passiven) Schulungsmaßnahmen wiederholt werden müssen. Der Effekt blieb "nachhaltig" bestehen, war aber nicht mehr signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR=0,48; 95% CI=0,23-1,02).
<b>Wathne et al., 2018 [182]</b>	cluster RCT	I b	3 norwegische Krankenhäuser (160-1100 Betten) mit jeweils 3 verschiedenen Stationen (Infektiologie, Pneumologie, Gastroenterologie), Intervention bei allen Patienten mit AB-Therapie von Feb-Juli 2014 (6 Monate). 1 Krankenhaus blieb ohne Intervention.	Schulungsmaßnahmen (fallbasiertes "academic detailing") zu Leitlinien, Resistenzdaten, Dosierungen, Kosten vs. "Audit and feedback", ähnlich aber nicht fallbasiert.	Erhöhung der Leitlinien-Adhärenz an nationale LL (Substanzwahl), Breitspektrum-AB-Verbrauch (DDD/100 Pfit)	Anstieg der Leitlinienadhärenz von 60% auf 66% (p=0,04) postinterventionell, aber nicht im Vergleich zu der Kontrollgruppe (KH ohne Intervention). Im Vergleich der Fachdisziplinen untereinander konnte nur auf der Pneumologie eine signifikante Zunahme der LL-Adhärenz um +14% (p=0,003) beobachtet werden. Audit and feedback: war signifikant wirksam in Bezug auf die leitliniengerechte Substanzwahl in der Behandlung der Pneumonie. Reduktion der Liegedauer von 7,2 auf 6,5 Tage (p= 0,04); Academic detailing: Signifikante Reduktion des Risikos um 7,4% an Tag 30 wiederaufgenommen zu werden.

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
<b>Stenehjem et al., 2018 [20]</b>	cluster RCT	I b	15 KHs die zu 3 unterschiedlichen Interventionsmaßnahmen-Bündel randomisiert wurden. Baseline: Jan bis Dez 2013; Interventionszeitraum: April 2014 bis Juni 2015.	Basis-ABS-Programm: Schulungsprogramm mit Schulungsmaterialien, Möglichkeit der Kliniker eine ID-Hotline zu nutzen, Verfügbarkeit von AB-Verbrauchsdaten, Newsletter, monatliche Mitteilung des AB-Verbrauchs; Advanced-ABS-Programm: zusätzlich weitere Schulungen (online Lernmodule, Halbtages-Workshops) sowie audit&feedback (ist review and recommend change, da die Befunde angesehen wurden und Empfehlungen zur Therapieoptimierung gegeben wurden) für einige Reserve-Antibiotika basierend auf lokale Restriktionsmaßnahmen (Substanzliste mit Freigaberegulungen: Management durch Apotheker); Komplettes expert-ABS-Programm: auf alle Substanzen erweitertes intensives "audit&feedback": Vorbereitung durch Apotheker mit infektiologischer Ausbildung incl. nachgeschalteter infektiologischer Beratung durch Infektiologen unter Berücksichtigung mikrobiologische Befunde (entspricht "review and recommend change", dh einer infektiologischen Beratung.)	Verschreibungsendpunkt (Gesamt-AB-Verbrauch, Verbrauch Breitspektrumantibiotika, Verbrauch restringierter AB). Klinische Endpunkte wie Sterblichkeit, 30-Tage Wiederaufnahme und Liegedauer.	Gesamt-AB-Verbrauch reduzierte sich in Krankenhäuser die sich am expert-ABS-Programm teilnahmen um -11% im Vergleich zu dem Zeitraum vor der Intervention (RR, 0.89; [CI]0.80-0.99); der Gesamt-AB-Verbrauch blieb in Krankenhäuser, die am Basis- und im Advanced-Programm teilnahmen unverändert (RR=0,99; CI=0,89-1,09) und (RR=1,02 ; CI=0,92-1,14). Signifikante Reduktion des Breitspektrum-AB-Verbrauchs zeigte sich in Krankenhäuser des expert-ABS-Programmes mit -24% (RR=0,76; CI=0,63-0,91) wiederum ohne wesentliche Änderungen in den Krankenhäuser die an den anderen Programmen teilnahmen. Der Verbrauch an Reserveantibiotika, die einer Freigaberegulung unterlagen (Restriktion) konnte, betrachtet über alle Stationen und Krankenhäuser hinweg, im expert-ABS-Programm um 84% (RR=0,14; CI=0,06-0,33), im advanced-ABS-Programm um 52% (RR=0,48; CI=0,21-1,08) und im Basis-Programm um 41% (RR=0,59; CI=0,25-1,37) reduziert werden. Somit hatte das intensivierte Beratungsprogramm durch Experten die stärksten Effekte. Auf die klinischen Endpunkte hatten die Programmen keinen negative oder positiven Einfluss.
<b>Davey et al., 2013 [7]</b>	Systematischer Review	II a	89 interventionelle Studien (RCT, CBA, Zeitreihenanalysen). Datenbanken: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Embase von 1980 bis Dez 2006 und EPOC spez. Register im Juli 2007 und Feb 2009	Persuasive Maßnahmen (aktive Maßnahmen in Form von workshops, meetings; passive Maßnahmen durch zur Verfügungstellung von Schulungsmaterial, "audit and feedback (aktiv und passiv möglich)" vs. Restriktive Maßnahmen (Einschränkung der Verordnungsmöglichkeiten)	Verschreibungsendpunkt (Substanzwahl, zeitliche Gabe, Applikationsweg)	Verschreibungsendpunkte haben sich im Mittel durch persuasive Interventionen wie folgt verändert: 42,3% in Zeitreihenanalyse, 31,6% kontrollierte Zeitreihenanalysen, 17,7% CBAs, 3,5% cluster-RCTs, 24,7% RCTs. Verschreibungsendpunkte haben sich im Mittel durch restriktive Interventionen wie folgt verändert: 34,7% in Zeitreihenanalyse, 17,1% CBAs, 40,5% RCTs. Meta-Analyse von 52 Zeitreihenstudien ergab: Restriktive Maßnahmen haben auf die Verschreibungsendpunkte einen signifikant größeren Effekt nach 1 (32%, 95% CI=2% - 61%, p = 0,03) und nach 6 Monaten (53%, 95% CI=31% - 75%, p=0.001), aber nicht nach 12 oder 24 Monaten. Hier scheinen persuasive Maßnahmen nachhaltiger zu sein.
<b>Ranji et al., 2008 [180]</b>	Systematischer Review	II a	43 interventionelle Studien (RCT, CBA, Zeitreihenanalysen). Datenbanken: Medline, Embase, Cinahl, Handsuche. Zeitraum Medline: Juni 2005 bis März 2007	Strategien zur Reduktion des AB-Einsatz bei ambulant geführten Patienten, die an überwiegend antibiotisch behandelten Atemwegsinfektionen leiden. Schulungsmaßnahmen waren interaktive Workshops (aktiv), Verteilung von Informationsmaterial (passiv)	Anteil an AB-Verordnungen vor und nach der Intervention; Subgruppenanalyse aktiver vs passiver Schulungsmaßnahmen.	Die Verordnungsrate konnte im Mittel um 9,7% (IQR=6,6-13,7%) reduziert werden. Der Effekt in Bezug auf die AB-Verordnungsrate war für aktive Schulungsmaßnahmen mit 12,9% (IQR=8,1-19,2%) tendenziell größer als für passive Schulungsmaßnahmen mit 7,0% (IQR=3,0-10,1%), aber nicht signifikant (p=0,096).
<b>Landgren et al., 1988 [183]</b>	CBA	II b	Pat. mit perioperativer Porphyllaxe; 2 Monate "baseline", 1 Jahr Intervention, dann Wechsel zur Kontrollgruppe und umgekehrt ("cross-over")	Schulungen: 1. Reminder (message pad), 2. Poster, 3. Vortrag, 4. Video (in Meetings und Lounges), 5. Unterstützung durch Besuche von Apothekern um die Leitlinien-Adhärenz bzgl. zeitgerechter Gabe und Dauer der Prophylaxe zu erhöhen	Anteil zeitgerecht gegebener Prophylaxe, Anteil Prophylaxe mit adäquater Dauer	signifikanter Anstieg der leitliniengerechten Behandlungsdauer (+0,20; p= 0,04), nicht der Anteil mit zeitgerechter Gabe (+ 0,13; p=0,12). Keine Nachhaltigkeit der Schulungseffekte über 12 Monate ohne Intervention

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Ozgun et al., 2010 [184]	prospektive quasi-exp. BA-Studie	II b	elektive Operationen in einem türkischen Universitätskrankenhaus. Über 2 Jahre wurde in jeweils 3 aufeinander folgende Monate (Winter, vorher - nachher) die Studie durchgeführt.	312 Operationen vor 322 nach der Schulungs-Intervention. Intensive Schulungsperiode (über 1 Monat) auf der Basis der vor der Intervention erhobenen Daten sowie internationaler Leitlinien. Leitlinien wurden zur Verfügung gestellt.	leitliniengerechte Indikation der PAP, Substanzwahl, Dosis und Dauer; zusätzlich Ermittlung der Kosten bei nicht leitliniengerechter Gabe	Leitliniencompliance fiel von 34,3% auf 28,5% (p=0,59) ab. Der Anteil leitliniengerechte Indikation stieg signifikant von 44% auf 64% (p<0,001) an. Es konnte kein Effekt der Schulung auf die Substanzwahl und Dosis beobachtet werden. Der Anteil leitliniengerechter Dauer fiel von 52% auf 34% signifikant ab (p<0,01). Die LL-Compliance über alle Endpunkte hinweg reduzierte sich von 34,3% auf 28,5% (p=0,59) nach den Schulungen. Die Kosten inadäquater PAP (siehe Endpunkt) betragen 26.230 US-Dollar.
Molina et al., 2017 [21]	Zeitreihenanalyse quasi-experimentell	II b	Universitätskrankenhaus mit 1177 Betten in Spanien (alle Abteilungen, ohne Pädiatrie). Studiendauer: 28 Quartale (5 Jahre). Multidisziplinäres Team (incl. Infektiologen von verschiedenen Abteilungen)	1:1 Schulung des Verschreibers 1x pro Woche durch das Team (auf der Basis von 1 AB-Verordnung pro Woche, d.h. mit Rückmeldung). Zusätzlich wurden regelmäßige Schulungen zu lokalen Leitlinien zur Behandlung von Infektionserkrankungen (monatlich) sowie Surveillance-Daten (quartalsweise bzw. jährlich) durchgeführt.	Verschreibungsendpunkt (AB-Verbrauch), mikrobiologischer Endpunkt (MDR-Bakteriämien, Candidämien), Sterblichkeit	AB-Verbrauch: nachhaltiger Verbrauchsrückgang zwischen -21,5% und -18,3% über die gesamte Studiendauer. Mittlerer Verbrauch sank von 1008 (interquartile range [IQR], 980–1078) auf 774 (750–787) DDDs pro 1000 OBDs from the first to the last year. Inzidenz nosokomial erworbener Candidämien und MDR-Bakteriämien: relative Reduktion von -24,4% (10. Quartal) bis zu -71,0% bei Studienende. Change in slope of -0.029 cases per 1000 OBDs per quarter (-.051 to -.008; P < .05). Sterblichkeit: Relative Reduktion von -27,9%. Level reduction of -0.045 (95% CI=-0,087 - -0,004; p<0,01).
Wazana et al., 2000 [27]	Review	III	Literatursuche in Medline seit 1994	29 Studien wurden eingeschlossen, die den Einfluss der Gesundheitswirtschaft auf das Verordnungsverhalten der Ärzte untersuchten	Verschreibungsendpunkte	Pharmareferentenbesuche (durchschnittlich 4x/Monat) hatten einen Einfluss auf die Gestaltung der Hausliste und auf das Verordnungsverhalten. Es wurden häufiger die Präparate der vertretenen Firma verwendet. Von der Gesundheitswirtschaft finanzierte Fortbildungen, Reisekosten bewirkten, dass häufiger die Arzneimittel der pharmazeutischen Industrie verordnet, die die Kosten übernahm. siehe Tabelle 6 im Anhang der Leitlinie
Zipkin et al., 2005 [185]	Review	III	Literatursuche von 1966 bis 2004 zu Publikationen, die die Interaktion der pharmazeutischen Industrie mit Ärzten in der Weiterbildung untersuchen	55 Artikel wurden eingeschlossen und beschrieben. 11 Studien beschrieben Schulungen, 9 Studien das Verhalten der Ärzte gegenüber der pharmazeutischen Industrie, 9 Studien andere Interaktionen zw. Ärzten und pharmazeutischer Industrie	Verschreibungsendpunkte	die pharmazeutische Industrie hat einen Einfluss auf das Verordnungsverhalten der Ärzte, da sie während der Weiterbildungszeit signifikant häufig anwesend ist und die Ärzte besucht. siehe Tabelle 6 im Anhang der Leitlinie

## Kapitel 3.1 Therapiereevaluation

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Schuts et al., 2016 [18]	Systematischer Review mit Metaanalyse	Ia	Effekte von ABS-Maßnahmen auf klinische Outcomes bei stationäre Patienten im Krankenhaus oder Pflegeheim Einschluss von RCT, nicht-randomisierte und Beobachtungsstudien mit Vergleichen auf Patientenlevel	Studien, welche die Anwendung folgende ABS-Ziele untersuchten: a) empirische Therapie nach Leitlinie b) Blutkulturen c) De-escalation der Therapie d) Therapieanpassung bei Niereninsuffizienz e) Oralisierung f) Dokumentation der AB-Gabe (u.a. Indikation, Wirkstoffname und Dosierung, Applikationsart) g) TDM h) Therapiebeendigung bei unbestätigter Infektionsdiagnose i) lokaler Antibiotika-guide (3-jährige Aktualisierung) j) lokaler Antibiotika-guide angepasst an nationale Leitlinie k) Liste restriktiver Antibiotika l) bedside-consultation m) Bewertung der Patientcompliance  Suche in Medline, Embase (Beginn bis 11/2014)	Mortalität UAWs Verweildauer Kosten Resistenzentwicklung nosokomiale Infektionsrate	146 Studien eingeschlossen (qualitative Analyse) zu 9 ABS-Zielen: a) 40 Studien, überwiegend Beobachtungsstudien, hohes RoB, geringe Evidenz; <u>gepoolte Mortalität</u> (RR=0,65; CI=0,54-0,80; I <sup>2</sup> =65%); <u>Verweildauer im KH</u> : (24/40 Studien: 8/24 signifikante Reduktion 7/24 kein signifikanter Effekt) <u>Kosten</u> (2 Studien) signifikante Reduktion c) 25 Studien, (1 RCT + 24 Beobachtungsstudien mit hohem RoB, geringe Evidenz); <u>gepoolte Mortalität</u> (RR=0,44; CI=0,30-0,66; I <sup>2</sup> =59%); <u>Verweildauer im KH</u> : 9/10 Beobachtungsstudien reduzierte Verweildauer (2/9 signifikant), 1/10 RCT keine signifikante Verlängerung d. Verweildauer im KH und ITS; 4/24, <u>Verweildauer auf ITS</u> 2/4 Beobachtungsstudien signifikant reduzierte Verweildauer d) 5 Beobachtungsstudien (hohes RoB, geringe Evidenz) <u>Mortalität</u> : 1/5 kein signifikante Reduktion, <u>Verweildauer auf ITS</u> : 1/5 signifikante Reduktion, <u>UAWs</u> : 2/5 signifikante Reduktion; <u>Kosten</u> 4/4 keine signifikante Reduktion e) 18 Studien (hohes RoB, geringe Evidenz); <u>Mortalität</u> : 4/5 RCTs keine signifikante Reduktion 1/5 keine signifikante Erhöhung, 1 Beobachtungsstudie keine signifikante Reduktion; <u>Heilung</u> : 7/11 keine signifikante Verbesserung, 3/11 keine signifikante Verschlechterung, 1/11 keinen signifikanten Unterschied; <u>Verweildauer im KH</u> : 7/7 Studien (5 RCTs, 1 Beobachtungsstudien) signifikante Reduktion; <u>Kosten</u> : 2/3 Beobachtungsstudien & 1/8 RCTs signifikante Reduktion g) 16 Studien, <u>Mortalität</u> : RCT 4/6 keine signifikante Reduktion, 2/6 keine signifikante Erhöhung, Beobachtungsstudien 2/3 signifikante Reduktion; <u>Verweildauer im KH</u> : 2/5 RCTs signifikante Reduktion; 3/6 Beobachtungsstudien signifikante Reduktion; <u>gepoolt Nephrotoxizität</u> : 4 RCTs und 9 Beobachtungsstudien (RR=0,50; CI=0,29-0,88; I <sup>2</sup> =45%); <u>Kosten</u> : 2 RCTs keine signifikanter Unterschied 1/5 Beobachtungsstudien signifikante Reduktion h) 3 Studien (2 RCTs schlechter Qualität; 1 Beobachtungsstudie geringes RoB, Evidenz gering-moderat) <u>Mortalität</u> : 3/3 keine signifikante Reduktion; <u>ITS-Verweildauer</u> : 1/2 RCTs signifikante Reduktion; <u>Kosten</u> : 1 RCT Reduktion; <u>Resistenzentwicklung</u> : 1 RCT signifikante Reduktion i) 1 prospektive, multizentrische Studie; <u>Mortalität</u> : Patienten auf ITS bei amulant, nosokomial und postoperativen intra-abdominalen Infektionen reduziert k) 30 Studien (1 RCT, 29 Beobachtungsstudien, hohes RoB, geringe Evidenz) <u>Mortalität</u> : 9/10 keine signifikante Reduktion, 1 RCT keine signifikante Erhöhung; <u>Verweildauer im KH und ITS</u> : 2/5 Beobachtungsstudien signifikante Reduktion; nosokomiale Infektionen: 1/5 Beobachtungsstudien signifikante Reduktion, 1/5 signifikante Erhöhung; <u>Kosten</u> : 4/11 signifikante Reduktion; <u>Resistenzrate</u> : restriktiven AB signifikant reduziert l) 7 Studien (hohes RoB, geringe Evidenz); <u>Mortalität</u> : 3/5 signifikante Reduktion (Sensitivitätsanalyse Patienten mit S. aureus: signifikante Reduktion RR=0,34; CI=0,15-0,75; hohe Heterogenität); <u>Verweildauer</u> : 1/3 signifikante Erhöhung 1/3 keine signifikante Reduktion; <u>Kosten</u> : 1 Studie Reduktion, 1 Studie keine signifikante Erhöhung
Ohji et al., 2016 [187]	Systematischer Review mit Metaanalyse	Ib	SR&MA De-Eskalation und clinical outcome	Definition v. Deeskalation: Änderung d. initialen empirischen AB-Therapie auf ein Schmalspektrum-AB (d.h. Änderung Wirkstoff, Beendigung d. Kombinationstherapie oder beides) anhand mikrobiologischer oder anderer klinischer Befunde  primäres Outcome: Mortalität unter Deeskalation bei verschiedenen Infektionen/Fragestellungen (Einschluss nur von vergleichenden Studiendesigns) a) CAP b) HAP c) ITS-erworbene Pneumonie d) VAP e) Bakteriämie f) HWI g) Sepsis Blutstrominfektion h) schwere Sepsis/septischer Schock i) sepsis bei Neutropenie j) Patienten auf ITS k) Pneumokokkenbakteriämie l) Carbapeneme  Suche in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (Beginn bis 07/2015), inkl. Handsuche	klinischer Endpunkt	23 eingeschlossene Studien  a) (2 Studien) <u>signifikante Reduktion</u> der 30-Tage-Mortalität (OR=0,50; CI=0,20-0,87); b) (2 Studien) kein signifikanter Unterschied bei Krankenhaus-Mortalität (OR=0,75; CI=0,14-3,96, hohe Heterogenität I <sup>2</sup> =75%); c) (3 Studien): <u>signifikante Reduktion</u> der in-hospital Mortalität (ohne Jung et al: OR= 0,34; CI=0,17-0,68); d) (4 Studien): kein signifikanter Unterschied sowohl bei 28-Tage- und bei Krankenhaus-Mortalität (OR=0,49; CI 0,07-3,32 hohe Heterogenität I <sup>2</sup> =92%; OR=0,88 CI=0,54-1,44); e) (2 Studien): kein signifikanter Unterschied Krankenhaus-Mortalität, keine Meta-Analyse möglich, da sich beide Studien zeitlich überschritten und im selben KH stattfanden; f) (1 Studie): kein signifikanter Unterschied Krankenhaus-Mortalität (1/34 vs. 6/31 Patienten p=0,06) g) (1 Studie): kein signifikanter Unterschied (1. Periode HR=2,48 CI 0,75-8,12; 2. Periode OR=0,69 CI=0,28-1,69) h) (2 Studien): kein signifikanter Unterschied 90-Tage-Mortalität (OR=0,96 CI=0,51-1,49) i) (1 Studie): kein signifikanter Unterschied 30-Tage-Mortalität (HR=0,51 CI=0,20-1,33) und 1-Jahres-Mortalität nach ITS-Entlassung (HR=1,06 CI=0,54-2,08) j) (3 Studien): kein signifikanter Unterschied ITS-Mortalität und Krankenhaus-Mortalität (OR=0,67 CI=0,26-1,73; OR=0,85 CI=0,52-1,38) k) (1 Studie): kein signifikanter Unterschied Krankenhaus-Mortalität (OR=0,55 CI=0,20-1,51) l) (1 Studie): kein signifikanter Unterschied 30-Tage und Krankenhausmortalität (12,3%/14,6% p=0,58; 15,2%/17,7% p=0,58)

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Paul et al., 2016 [193]	Systematischer Review mit Metaanalyse	Ib	SR&MA De-Eskalation Blood stream & Pneumonia	Deeskalation und Effekt auf Mortalität bei Blutstrominfektionen Pneumonie  Def. De-eskalation: Änderung der initialen breiten Therapie auf auf eine schmalere Therapie (Breitspektrum zu Schmalspektrum-AB -> anderer Wirkstoff derselben Wirkstoffklasse, Beendigung einer Kombinationstherapie), abhängig von Kulturergebnissen nach 96 Stunden  Suche in MEDLINE, Cochrane Library (von Beginn bis 09/2015), ECCMID und ICAAC Konferenzbeiträge von 2012-2015, Handsuche	klinischer Endpunkt	19 eingeschlossene Studien: primäres Outcome Mortalität: <u>signifikante Reduktion Mortalität bei nicht-adjustierten Analyse</u> (Beobachtungsstudien OR=0,53 CI=0,39-0,73, moderate Heterogenität I <sup>2</sup> 47-69%) Subgruppenanalyse: (10 Studien) <u>signifikanter Unterschied bei Bakteriämie</u> (OR=0,45 CI=0,30-0,67, moderate Heterogenität I <sup>2</sup> 47-69%) Subgruppenanalyse: (9 Studien) kein signifikanter Unterschied bei Pneumonie (OR=0,64 CI=0,39-1,06, moderate Heterogenität I <sup>2</sup> 47-69%) <u>Heterogenität wird begründet durch verschiedene Pneumonie-Arten in den Studien, deshalb Subgruppenanalyse:</u> VAP-signifikante Reduktion d. Mortalität (OR=0,49 CI=0,26-0,95) bei nicht-beatmungsassoziierten Pneumonien, kein signifikanter Unterschied (OR=0,97 CI=0,45-2,12) innerhalb der Subgruppen moderate Heterogenität (auch nach Stratifizierung nach Median d. Mortalitätsrate berechnete ORs ähnlich) <u>adjustierte Analyse</u> (11 Studien) : kein signifikanter Unterschied Mortalität (OR=0,83 CI=0,59-1,16) Subgruppenanalyse: (4 Studien) Pneumonie kein signifikanter Unterschied zum Überleben (OR=1,17 CI=0,73-1,86, keine signifikante Heterogenität) Subgruppenanalyse: (3 Studien, RCT): CAP, HAP, schwere Sepsis auf ITS, verschiedene De-eskalationsdefinitionen keine signifikanter Unterschied zu Mortalität (OR=1,73 CI=0,97-3,06, keine Heterogenität) sekundäre Outcomes: klinisches Versagen (6 Studien) bei Bakteriämie signifikante Reduktion (unadj. OR=0,44 CI=0,26-0,82, keine Heterogenität); bei Pneumonie kein signifikanter Unterschied (unadj. OR=1,30 CI=0,76-2,23, keine Heterogenität) ITS- oder Gesamt Krankenhausverweildauer, kein signifikanter Unterschied (unabh. von Infektionserkrankung) AB-Therapiedauer (4 Studien) länger bei De-eskalation (signififikante Durchschnittsdifferenz=3,06 Tage CI=1,98-4,14, keine Heterogenität), aber nicht bei Pneumonie Resistenzentwicklung (2 Studien) 1 Studie weniger Resistenzen, 1 Studie kein Unterschied Superinfektion (2 Studien) bei VAP auf ITS, keine signifikanter Unterschied UAW (1 RCT) De-eskalationsgruppe 8/88 vs. Kontrollgruppe 16/89 C.Diff (1 RCT) keine Infektionen
Tabah et al., 2016 [189]	Systematischer Review mit Metaanalyse	Ib	SR De-Eskalation auf der ICU	Definition der Deeskalation, klinisches Outcome nach Deeskalation, Effekt auf Dauer der AB-Therapie, Kostenanalyse	klinischer Endpunkt	"pooled estimate of mortality showed a protective effect of deescalation" (RR=0,68; 95% CI=0,52-0,88); eine zitierte RCT (Leone et al., 2014) zeigte Unterlegenheit der Deeskalationsstrategie im Bezug auf ICU Liegedauer; keine Reduktion der Antibiotikagabe bei Deeskalation in 4 Studien, deren Definition der Deeskalation die Verkürzung bzw. das Absetzen der AB-Therapie ausschloß.
Tang et al., 2018 [203]	Systematischer Review mit Metaanalyse	II a	SR&MA (Kohorten) Mono- vs Kombinationstherapie bei P.aeruginosa. Literatursuche in Chinese Biomedical Literature Database (Wanfang, China), China Academic Journals Full text database, Cochrane Library, PubMed and Embase bis einschließliche April 2017.	Vergleich Kombinations- Monotherapie Pseudomonas-Bakteriämie; Kohortenstudien (17 Studien, 3 davon prospektiv, 14 retrospektiv mit insgesamt 2504 Patienten)	klinischer Endpunkt	Es zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die Sterblichkeit im Vergleich beider Therapiestrategien (OR=0,81, CI=0,61-1,08, p=0,035).
Sacco et al., 2017 [217]	Systematischer Review	II a	Studien zu Penicillin-Allergietests und deren Auswirkungen auf klinische Outcomes im stationären Setting	Einschluss: Interventionen zur Penicillin-Allergie-Testung (nach Erwähnung in Patientenakte) während der Anamnese bei Aufnahme, im stationären Setting  Suche in Medline, Embase, CDSR, CRCT, WoS, Scopus (Beginn bis 12/2016)	Anpassung der Antibiotikatherapie Kosten	24 eingeschlossene Studien  durchgeführte Allergietests: Hauttest als Haut-Prick-Test oder intradermaler Test mit oder ohne anschließende Penicillingabe (19 Studien) 79-100% negativer Test Befragung durch Apotheker (1 Studie) 65,6% Patienten konnten doch mit BLA behandelt werden UAWs: Fallserie von Anaphylaxie (Amoxicillin oral, Inzidenz < 1%)  primäres Outcome: Veränderung der AB-Therapie: Umstellung auf schmaleres Spektrum: gepoolte Kohortenanalyse ITS 77,79% (CI=72,0-83,1), NS 54,73% (CI=51,2-58,2) Kosten: 2 Studien jährliche Einsparungen, 3 Studien Kostenersparnis pro Patient
Guo et al., 2016 [186]	Systematischer Review mit Metaanalyse	Ila	MA De-Eskalation empir. AB-Therapie bei Sepsis	Deeskalation und Effekt auf Mortalität	klinischer Endpunkt	Trend zu geringerer Mortalität in der Deeskalations-Gruppe, jedoch keine stat. Signifikanz (RR= 0,74; 95% CI=0,54-1,03; p=0,005)
Silva et al., 2013 [188]	Systematischer Review mit Metaanalyse	Ila	CR De-Eskalation Sepsis	Effektivität und Sicherheit der Deeskalation gegenüber der Standardtherapie bei Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock  Def. De-eskalation: Anpassung der initial, angemessenen breiten Therapie auf eine schmaleres Wirkspektrum (entweder durch Wirkstoffänderung oder Beendigung einer Kombinationstherapie) abhängig von mikrobiolog. oder klinischen Befunden  Def. Standardtherapie: Aufrechterhaltung der initial breiten Therapie (unabhängig von Mono- oder Kombinationstherapie) Suche in: Central, Medline, Embase, Lilac (Anfang bis 10/2012)	Mortalität (bei KH-Entlassung oder 28 Tage oder bis Ende d. follow-ups)	Einschluss nur randomisierte o. quasi-randomisierte Studien  0 eingeschlossene Studien, keine Evidenz für die Effektivität von De-eskalation bei Sepsispatienten
Wu et al., 2018 [218]	Systematischer Review	Ila	systematisches Literaturreview (1990-2016) zu Folgen der Diagnose "Antibiotika-Allergie" auf Patienten	insgesamt wurden 7 Studien eingeschlossen, die meisten zur Betalaktam-Allergie.	klinische Endpunkte	die Diagnose "Antibiotika-Allergie" ohne (immunol.) Nachweis einer wirklichen Allergie hat negative Auswirkungen auf den Patienten in Form der Antibiotika-Auswahl dh andere AB als Penicilline (38% vs 15%, p < 0,0001) oder Cephalosporine (55% vs 27%, p = 0,0007), um 65% höhere Therapiekosten bei Betalaktamallergie. Einzelne Studien berichteten über einen längeren Krankenhausaufenthalt, höhere Wiederaufnahmerate und erhöhtes Aufkommen von MRE.



## Kapitel 3.2 Therapiedauer

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Onakpoya et al., 2018 [228]	Overview von Systematischen Reviews	I a	<p>systematische Suche in: Medline (1946-05/2016), Embase (1974-05/2016), Cinahl (1981-05/2016), Cochrane database of reviews of effects (DARE-bis 05/2016), Cochrane database of systematic reviews (CDSR - bis 05/2016).</p> <p>4 SR (16 RCTs); 2074 Patienten (o. Kinder) eingeschlossen, (Erwachsene: 3, Kinder: 2, beides: 1)</p>	<p>Def. Kurzzeittherapie: Einzeldosis, 1-3 Tage, 3-5 Tage oder 5-7 Tage Def. Langzeittherapie: &gt;7 Tage (berichtete Angaben aus den Studien)</p> <p>untersuchte Infektionserkrankungen bei Erwachsenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- (a) Peritonitis</li> <li>- (b) Pneumonie (nicht-beatmungsassoziiert)</li> <li>- (c) Pneumonie (beatmungsassoziiert)</li> <li>- (d) akute Pyelonephritis und Urosepsis</li> <li>- (e) intra-amniotische Infektionen</li> </ul>	<p>klinischer Endpunkt:</p> <p>primärer Endpunkt: klinische Besserung sekundärer Endpunkt: mikrobiologische Heilung, Dauer d. Symptome, Komplikationen, UAW, Resistenz-entwicklung, Mortalität, Verweildauer ITS, Therapieadhärenz</p>	<p>(a) 1 SR (Havey et al., 2011), 230 Patienten, Kurzzeittherapie 3-5 Tage, Langzeittherapie 14 Tage, kein signifikanter Unterschied primärer Endpunkte: Heilungsrate (RR=1,03; 95% CI=0,98-1,09), geringe Studienqualität; kein signifikanter Unterschied bei sekundären Endpunkten mikrobiologische Eradikation (Heilung) (RR=1,02; 95% CI=0,94-1,11) &amp; Überleben (RR=1,03; 95% CI=0,97-1,10), moderate Studienqualität</p> <p>(b) 1 SR (Havey et al., 2011) 409 Patienten, Kurzzeittherapie 3-7 Tage, Langzeittherapie 10 Tage, kein signifikanter Unterschied primärer Endpunkte: Heilungsrate (RR=1,01; 95% CI=0,95-1,10), moderate Studienqualität, kein signifikanter Unterschied bei sekundären Endpunkten mikrobiologische Eradikation (Heilung) (RR=1,16; 95% CI=0,89-1,51), moderate Studienqualität</p> <p>(c) 1 SR (Pugh et al., 2015), 472 Patienten, keine Def. zu Kurzzeit- u. Langzeittherapiedauer sondern abhängig von AB-Klasse, kein signifikanter Unterschied primärer Endpunkte: klinische Besserung (RR=0,93; 95% CI=0,81-1,08), moderate Studienqualität, signifikanter Unterschied bei sekundären Endpunkt 28 Tage Antibiotika-frei häufiger bei Patienten mit Kurzzeittherapie (Median Difference=4,02d; 95% CI=2,26-5,78), geringe Studienqualität, Folge-Infektionen mit resistentem Erreger häufiger bei Patienten mit Kurzzeittherapie (RR=0,68; 95% CI=0,47-0,98), moderate Studienqualität</p> <p>(d) 1 SR (Eliak-im-Raz et al., 2013) 270 Patienten, Kurzzeittherapie 7, Langzeittherapie 14 und 28 Tage, kein signifikanter Unterschied primärer Endpunkte: klinisches Therapieversagen (RR=1,0 und 1,24; p&gt;0,05), moderate bis sehr geringe Studienqualität, kein signifikanter Unterschied bei sekundären Endpunkten mikrobiologische Eradikation (RR=0,92; 95% CI=0,61-1,4)</p> <p>(e) 1 SR (Chapman et al., 2014) 693 Patienten, Kurzzeittherapie Einzeldosis, Langzeittherapie mehrer AB-Gaben min. 48 h o. bis Patient afebril und asymptomatisch für 24h, kein signifikanter Unterschied primärer Endpunkte: Therapieversagen bei vaginaler Geburt (RR=1,46; 95% CI=0,39-5,51) und Kaiserschnitt (RR=3,31; 95% CI=0,38-28,75), moderate bis geringe Studienqualität, signifikanter Unterschied bei sekundärem Endpunkt verkürzte Verweildauer bei Kurzzeittherapie (-0,9 d; 95% CI= -1,64--0,016), moderate Studienqualität, aber nicht bei infektionsabhängiger Komplikationen</p>
Hanretty et al., 2018 [229]	Systematischer Review	I a	<p>systematische Suche in Medline (1946-11/2017) eingeschlossen wurden 23 RCTs keine RoB-Analyse, nur qualitative Analyse, keine Metaanalyse</p>	<p>untersuchte Infektionserkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ambulant erworbene Pneumonie</li> <li>b) nosokomial und beatmungsassoziiertes Pneumonie</li> <li>c) intra-abdominale Infektion</li> <li>d) Weichteilinfektion</li> <li>e) unkomplizierte Zystitis</li> <li>f) komplizierte Zystitis und Pyelonephritis</li> </ul>	klinischer Endpunkt:	<p>a) 1258 Patienten, unterschiedliche Definitionen zu Kurzzeit- und Langzeittherapie (Verwendung unterschiedlicher AB); kein signifikanter Unterschied (keine Angaben zu stat. Maßzahlen) primäre Endpunkte klinischer Therapieerfolg</p> <p>b) 900 Patienten, Kurzzeittherapie 8 Tage, Langzeittherapie 15 Tage, kein signifikanter Unterschied primäre Endpunkte bei klinischem Therapieerfolg und Sterblichkeit; signifikanter Unterschied sekundärer Endpunkt Antibiotika-freie Tage bei Kurzzeittherapie, erneute Infektion innerhalb 28 Tagen bei Kurzzeittherapie (bei nicht-laktosegärenden gram-negativem Erreger) (1 Studie 401 Patienten)</p> <p>c) 718 Patienten (Peritonitis, ambulant erworbene Apendizitis, komplizierte intra-abdominale Infektion), Kurzzeittherapie 3-5 Tage, Langzeittherapie 5-10 Tage, kein signifikanter Unterschied primärer Endpunkte bei infektionsassoziiertes Sterblichkeit, Krankenhaus-Sterblichkeit, klinische oder mikrobiologische Heilung</p> <p>d) 1420 Patienten (unkomplizierte Zellulitis, akute bakterielle Zellulitis/Abszess/ Wundinfektion), Kurzzeittherapie 5-6 Tage, Langzeittherapie 10 Tage (unterschiedliche AB), keine signifikanten Unterschiede bei primärem Endpunkt klinisches Ansprechen (Veränderung d. Läsion), keine erneute Infektion bis 2 Wochen nach Therapieende (1 Studie 87 Patienten)</p> <p>e) 1170 weibliche Patienten, gleiche Therapiedauer aber unterschiedliche AB, kein signifikanter Unterschied bei primären Endpunkt klinische Heilung, signifikantes sekundäres Outcome bei einer Studie zu mikrobiologischer Heilung nach 2 Wochen</p> <p>f) 1009 Patienten (davon 503 Frauen teilw. ambulant), (akute unkomplizierte Pyelonephritis, komplizierte HWI oder akute Pyelonephritis, akute Pyelonephritis) Kurzzeittherapie 5-7 Tage, Langzeittherapie 10-14 Tage, keine signifikanten Unterschiede bei primären Endpunkten klinische oder mikrobiologische Heilung (nur bei 1 Studie 255 weibliche Patienten)</p>

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Schuetz et al., 2018 [231]	Systematischer Review mit Metaanalyse	I a	systematische Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 02/2017 issue 1), Medline (1966-02/2017), Embase (1980-02/2017). 24 RCTs aus 12 Ländern Basischarakteristika ähnlich, Interventionsgruppe Pat. n=3336, Kontrollgruppe Pat. n=3372	PCT-Algorithmus bei den folgenden untersuchten Infektionserkrankungen: a) ober- und untere Atemwegsinfektionen (inkl. ambulant erworbene Pneumonie) b) nosokomial-erworbene Pneumonie c) beatmungs-assoziierte Pneumonie d) Exazerbation bei COPD und Bronchitis	klinischer Endpunkt	primärer Endpunkt 30-Tage-Sterblichkeit (signifikanter Reduktion OR= 0,83; 95% CI=0,70-0,99 für PCT bei gesteuerter-Therapie, Setting-und Erkrankungs-unabhängig) 30-Tage-Therapieversagen: (kein signifikanter Unterschied OR=0,90; 95% CI= 0,80-1,01, Setting-und Erkrankungs-unabhängig, Sensitivitätsanalyse mit 6 zus. Studien signifikante Reduktion OR=0,90; 95% CI=0,81-0,99) ->Definition Setting-abhängig • Normalstation, Notaufnahme: Tod, ITS-Aufnahme Wiederaufnahme, infektionsassoziierte Komplikationen, erneute oder Verschlechterung der Infektion in 30 Tagen; • ITS: 30-Tage Sterblichkeit erneute oder Verschlechterung der Infektion sekundärer Endpunkt AB-Einsatz, AB-Therapietage, AB-Exposition (Anteil AB-Tage an Fallzahl) (signifikante Reduktion bei PCT-gesteuerter Therapie, Durchschnittlich 5,7 Tage vs. 8,1 Tage; adjustierter Regressionskoeffizient=-2,43; 95% CI=-2,71-2,15) Verweildauer (kein signifikanter Unterschied adj. Regressionskoeffizient=-0,19 Tage; 95% CI= -0,96-0,58) ITS-Verweildauer (kein signifikanter Unterschied adj. Regressionskoeffizient=0,39 Tage; 95% CI=-0,81-1,58) AB-UAWs (signifikante Reduktion bei PCT-gesteuerter Therapie adj. OR=0,68; 95% CI=0,57-0,82)
Pugh et al., 2015 [230]	Systematischer Review mit Metaanalyse	I a	6 RCTs mit insgesamt 1088 Patienten mit bei im Krankenhaus erworbener Pneumonie (HAP)	7-8 Tage vs. 10-15 Tage AB-Therapie bei kritisch kranken Erwachsene mit HAP (92% mit VAP)	klinischer Endpunkt	Kürzere vs. lange Dauer ohne Einfluss auf 28-Tage Überleben (OR=1,18, 95% CI=0,77-1,80), mit Ausnahme von Pat. mit Pneumonie durch P.aeruginosa (hier signifikant höhere Sterblichkeit), und Rückfall (OR=1,41, 95% CI= 0,94-2,12), mit erneuter Ausnahme der Subgruppe mit Nachweis Nonfermenter-Gram-neg. Bakterien (OR=2,18). Kürzere vs. lange Therapiedauer mit im Median von 4,02 (95% CI= 2,26-5,78) mehr Tagen ohne Antibiotika. Sekundäre Endpunkte: keine signifikanten Unterschiede in der Sterblichkeit in Bezug auf Intensivstation oder Krankenhaus, in Bezug auf Liegedauer (Intensivstation, Krankenhaus) oder Beatmungstage resp. nicht-Beatmungstage. Eine Studie zeigte eine signifikant geringere VAP-Rückfallrate durch MRE in der Kurzzeittherapiegruppe.
Gouvea et al., 2015 [222]	Systematischer Review	II a	18 Studien zur Leitlinien-Adhärenz bei chirurgischer Antibiotika-Prophylaxe	keine wirkliche ABS-Interventionen, aber Review verschiedener Studien bzgl. Adhärenz an PAP-Qis (Indikation, zeitgerechte Gabe, Dauer der Gabe)	Verschreibungsendpunkt	bei allen eingeschlossenen Studien zeigt sich größerer Bedarf an Adhärenz zu PAP-Leitlinien

## Kapitel 3.3 Oralisierung

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
<b>Athanassa et al., 2008 [235]</b>	Systematischer Review mit Metaanalyse	I a	Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, systematische Literatursuche bis Feb 2008, 6 RCTs mit 1219 Patienten erfüllten die Kriterien für eine Meta-Analyse	Oralisierung	klinische Endpunkte: Sterblichkeit, Wiederauftreten der einer CAP, Liegedauer, UAW	Liegedauer war im Mittel 3 Tage kürzer (Differenz gewichtetes Mittel -3,34; 95% CI -4,42 bis -2,25); UAW waren seltener (OR 0,65; 95% CI 0,48 bis 0,89). Sterblichkeit und Wiederauftreten einer CAP waren (frühe Oralisierung vs. parenteral) nicht unterschiedlich (OR 0.81; 95% CI 0.49 bis 1.33 und OR 1.81; 95% CI 0.70 bis 4.72)
<b>Kouranos et al., 2009 [238]</b>	Systematischer Review	I a	systematische Literatursuche bis Mai 2009 und Einschluss von 10 randomisierten Studien, davon 5 RCTs	keine Intervention; oral vs intravenöser Applikation	klinischer Endpunkt: UAW	10 Studien, davon 7 mit Antibiotika, 2 mit Virustatika und 1 Studie mit Antimykotika. Kein signifikanter Unterschied zwischen i.v. und p.o. Applikation der gleichen Substanz bezügl. Nebenwirkungsrate oder darus result. Studienabbruch. Unterschiede bezügl. pharmakokinet. Serumspiegel scheinen in allen 7 Studien, die relevante Daten berichten, keine Rolle zu spielen
<b>Vouloumanou et al., 2008 [243]</b>	Systematischer Review	I a	systematische Literatursuche bis April 2008 und Einschluss von 8 RCTs	Oralisierung nach 5-10 Tagen vs parenteraler Therapie	klinischer Endpunkt	keine statistischsignifikanten Unterschiede bezüglich Organschäden, Erregereradikation, klinische Heilung, Reinfektion, fehlende Ausheilung und unerwünschte Ereignisse zwischen den untersuchten Studienarmen
<b>Hodson et al., 2008 [240]</b>	Systematischer Review	I a	systematische Literatursuche bis Dez 2006, randomisiert und quasi-randomisierte kontrollierte Studien zu Kindern mit akuter Pyelonephritis	Vorteile und Nachteile unterschiedlicher Therapieregime (akute Pyelonephritis bei Kindern): Oral bzw. IV mit anschließend PO-Therapie	klinischer Endpunkt: Nierenschäden, Fieberdauer	Es fanden sich keinerlei Unterschiede der Therapieregime (po 10-14 Tage vs iv 3 Tage gefolgt von po 10 Tage) in Bezug auf: Nierenschäden (824 Kinder: RR 0.80, 95%CI 0.50 bis 1.26) Fieber (808 Kinder:MD 2.05, 95% CI -0.84 bis 4.94). Es fanden sich keinerlei Unterschiede der Therapieregime (iv 3-4 Tage gefolgt von po vs iv 7-14 Tage) in Bezug auf: Nierenschäden (341 Kinder: RR 1.13, 95% CI 0.86 bis 1.49). Die Autoren schlussfolgern, dass eine Pyelonephritis erfolgreich durch Oralisierung nach 2-4 Tagen parenteraler Therapie behandelt werden kann.
<b>Strohmeier et al., 2014 [242]</b>	Systematischer Review	I a	systematische Literatursuche bis April 2014, randomisiert und quasi-randomisierte kontrollierte Studien zu Kindern mit akuter Pyelonephritis	Vorteile und Nachteile unterschiedlicher Therapieregime (akute Pyelonephritis bei Kindern): Oral bzw. IV mit anschließend PO-Therapie	klinischer Endpunkt: Nierenschäden, persistierende Harnwegsinfektion, Fieberdauer	Es fanden sich keinerlei Unterschiede der Therapieregime (po 10-14 Tage vs iv 3 Tage gefolgt von po 10 Tage) in Bezug auf: Nierenschäden (943 Kinder: RR 0.82, 95%CI 0.59 bis 1.12), Fieber (808 Kinder:MD 2.05, 95% CI -0.84 bis 4.94), persistierende Harnwegsinfektion (542 Kinder: RR 1.10, 95% CI 0.07 bis 17.41). Es fanden sich keinerlei Unterschiede der Therapieregime (iv 3-4 Tage gefolgt von po vs iv 7-14 Tage) in Bezug auf: Nierenschäden (726 Kinder: RR 1.01, 95% CI 0.80 bis 1.29), persistierende Bakteriurie (305 Kinder: RR 0.78, 95% CI 0.24 bis 2.55). Die Autoren schlussfolgern, dass eine Pyelonephritis erfolgreich durch Oralisierung nach 2-4 Tagen parenteraler Therapie behandelt werden kann.
<b>Li et al., 2003 [239]</b>	cluster RCT	I b		Vanoc vs. Linezolid (Linezolidgabe initial i.v. dann oral, Vanco nur i.v.)	klinischer Endpunkt	Liegedauer sign. kürzer bei Pat. die früher oralisiert wurden ohne Unterschiede in der Mortalität o. klinischem Outcome
<b>Sallach-Ruma et al., 2013 [237]</b>	Systematischer Review	II a	Patienten, systematische Literatursuche (1994-2012), Studiendesign: prospektive Beobachtungsstudien	Oralisierung	klinische Endpunkte: überwiegend Liegedauer, Kosten	16/23 Studien waren mit niedrigerer Liegedauer assoziiert; 14/17 Studien hatten keine negativen Effekt auf andere klinische Behandlungsergebnisse, sehr viele Studien beschrieben Kosteneinsparungen sowie die Beteiligung des Apothekers an der Intervention. Insgesamt sind die Studien in Tabellen sehr ausführlich beschrieben (Angabe von Studienpopulation mit Fallzahlen, Angaben zur Intervention, Endpunkten und Ergebnissen)
<b>Rhew et al., 2001 [236]</b>	Systematischer Review mit Metaanalyse	II a	121 wurden beurteilt, davon 10 prospektive Interventionsstudien zur ambulant erworbenen Pneumonie bewertet; Literatursuche 1980-2000	Oralisierung	klinische Endpunkte: Liegedauer, Wiederaufnahme, Tod, Unverträglichkeit	Reduktion der mittleren Liegedauer von 3 Tagen (95% CI, -4,9 bis -1,19). Keine negative Beeinflussung anderer klinischer Behandlungsergebnisse

## Kapitel 3.4 Dosisoptimierung

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
<b>Smyth et al., 2017 [251]</b>	Systematischer Review	I a	15 Studien, von denen 4 Studien mit 328 Patienten eingeschlossen wurden	Vergleich parenterale Aminoglykosid-Einmalgabe versus Mehrfachgabe bei CF-Patienten	Klinischer Endpunkt: Nephrotoxizität	Vorteil bezüglich Kreatininanstieg bei Kindern mit einmal täglicher vs. dreimal täglicher Aminoglykosid-Gabe (-8,20; 95% CI -15,32 bis -1,08). Leichter Benefit bezüglich Ototoxizität (0,56; 95% CI 0,04 bis 7,96). Dabei ergaben sich keine nachteiligen Effekte auf Lungenfunktion (1-Sekundenkapazität, Vitalkapazität).
<b>Gillaizeau et al., 2013 [253]</b>	Systematischer Review	I a	42 Studien (davon 40 RCTs) wurden eingeschlossen. Substanzen, die evaluiert wurden waren Antikoagulantien, Insulin, Aminoglykoside, Theophyllin, Gonadotropin, Antidepressiva, Narkotika, MMF	für viele verschiedene AZM, darunter AG (5 Studien). Alle 5 Studien untersuchten "computer support systems", wobei hierunter das Bayesian PK-Model verstanden wird ohne dass dieses Model in ein elektronisches Verordnungssystem eingebunden wurde.	Verordnungsendpunkte	Der Anteil an Patienten mit Aminoglykosid-Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich war durch ein Software-unterstütztes TDM nach 2 Tagen Therapie um mehr als das vierfache erhöht (pooled risk ratio (RR) 4.44, 95% CI 1.94 bis 10.13).
<b>Vardakas et al., 2018 [258]</b>	Systematischer Review mit Metaanalyse	I a	eingeschlossen: <b>22 RCTs</b> mit 1876 Patienten (>18 Jahre) mit Sepsis.  <u>Durchschnittsalter 45 Jahre</u> <u>Sepsisdefinition heterogen:</u> - Organdysfunktion (4) - SIRS (3) Ursache f. Sepsis: 81% nicht dokumentiert  <u>APACHE Score</u> > 20 (11 RCTs, 1.106 Patienten) < 20 (5 RCTs, 302 Patienten) keine Angabe (6 RCTs, 189 Patienten)  ITS-Patienten (15)  Suche in PubMed, Scopus, Cochrane Library (Beginn-11/2016)	prolongierte (≥ 3h oder 24h) versus Kurzinfusion (Bolus oder bis zu 60 min wechselnd) von pseudomonas-wirksamen Beta-Laktamantibiotika	Klinischer Endpunkt: Sterblichkeit oder klinische Heilung	Meta-Analyse: <i>Sterblichkeit</i> (17 RCTs, n=1.597 Patienten) <u>signifikant</u> (RR=0,70; CI 0,56-0,87) <i>klinische Heilung</i> (11 RCTs mit ITT, n=1.290 Patienten) nicht signifikant (RR=1,06 CI 0,96-1,17); ähnlich bei per-protocol-Analyse  <i>Subgruppenanalyse Mortalität nach AB-Gruppe:</i> - Carbapenemen (8 RCTs, n=574 Patienten, <b>RR=0,67; CI 0,49-0,91</b> ) - Beta-laktam/β-laktamase-Inhibitoren (8 RCTs, n=878, <b>RR=0,70; CI 0,50-0,98</b> ) - Cephalosporine (5 RCTs, n=145, RR=0,83; CI 0,40-1,74)  Sensitivitäts- und Subgruppenanalyse für Mortalität: signifikante Reduktion d. Mortalität bei Studien mit: Open-label, adequat oder inadequate Generierung d. Randomisierungssequenz, adequat oder inadequate allocation concealment, kontinuierliche Infusion, verwendetes AB, Fokus der Studie (pharmakokinetisch/klinisch), Durchschnittsalter ≥ 45, APACHE II-Score >20, ITT und per-protocol-Analyse, recommended oder andere Tagesdosis i. d. Studienarmen, Loading-Dose  Prolongierte Infusion war mit einer signifikant geringeren Sterblichkeit assoziiert als Kurzzeitinfusion (RR 0.70, 95 % CI 0.56–0.87). Klinische Heilung war in 18 RCTs berichtet. Es zeigte sich diesbzgl. in der ITT (11 RCTs, 1219 Patienten, RR 1.06, 95% CI 0.96–1.17, I <sup>2</sup> =39%) und der "per-protocol"-Analyse (10 RCTs, 1091 Patienten, 1.13, 1.00–1.28, p=0.06, 57%) kein signifikanter Unterschied zwischen prolongierter und Kurzzeitinfusion.

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Ram et al., 2018 [259]	single-center, nicht-verblindete, RCT	I b	123 hämatologisch-onkologische Patienten mit schwerverlaufenden Infektionen. 105 mit febriler Neutropenie wurden in die ITT eingeschlossen.	47 Pat. mit prolongierter Infusion (4 Std) vs. 58 Pat. mit intermitt. Kurzzeitinfusion (30 min), Substanzen waren Pip/Tazo bzw. Ceftazidim; Pip/Tazo wurde am häufigsten eingesetzt.	Ansprechrate an Tag 4, definiert als Entfieberung, sterile BK, Besserung der Klinischen Symptomatik und fehlendem Grund die AB-Therapie anpassen zu müssen.	Ansprechrate: 35 Pat. (74,4%) mit prolongierter Infusion vs. 32 (55,1%) Pat. mit intermittierender Infusion (p=0,044). Pat. mit dokumentierte klinischer Infektionsdiagnose und prolongierter Betalactamininfusion zeigten ein signifikant besseres Ansprechen (68.4% [13/19] vs 35.7% [10/28]; P = .039), insbesondere bei Pat. mit Pneumonie (80% [4/5] vs 0% [0/8]; P = .007), als Patienten mit intermittierender Betalactam-Kurzzeitinfusion.
Sime et al., 2015 [262]	single-center RCT	I b	32 Patienten mit febriler Neutropenie. Therapie: 4,5g Piperacillin-Tazobactam alle 8h oder alle 6h plus Gentamicin	Drei Tage TDM-Prozedur: Tag 1: alle Patienten gemessen, Tag 2: intervention-Gruppe: Dosisanpassung je nach Messung und Kontroll-Messung Tag 3: Messung (Kontrollgruppe: wurde gemessen aber keine Dosisanpassung und keine Kommunikation an Ärzte)	Erreichen von PK/PD-Ziel, d.h. von freier Konz. > MHK für 100% (oder 50%) des Dosierintervalls (100% fT>MHK bzw. 50% fT>MHK)	TDM (Messung Piperacillin-Spiegel und Dosisanpassung) erhöhte in der Interventionsgruppe den Anteil der Patienten mit 100% fT>MHK von 19% (vs. 25% bei Kontrollen am Tag 1) auf 69% (vs. 19% bei Kontrollen am Tag 2; p=0,012) sowie den Anteil der Patienten mit 50% fT>MHK von 44% (vs. 31% bei Kontrollen am Tag 1) auf 94% (vs. 31% bei Kontrollen am Tag 2; p=0,001)
de Waele et al., 2014 [261]	partiell verblindete RCT	I b	41 Patienten mit normaler Nierenfunktion, vergleichbarem APACHE II-Score (19 vs 17) antiinfektive Therapie mit Meropenem oder Piperacillin-Tazobactam (beides prolongierte Infusion nach initialem Bolus) (die meisten Infektionen waren Pneumonien, >=90% hospital aquired)	tägliches TDM und Dosisanpassung	Erreichen von PK/PD-Ziel, definiert als 100% fT>4xMHK (prim.Endpunkt) bzw. 100% fT>MHK (sek.Endpunkt)	Standard-Dosierungen (auch wenn als prolongierte Infusion) erreicht NICHT PK/PD-Target bei allen Patienten!  Effekte von TDM (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe am Tag 3): 100% fT>4xMHK erreichen 57,9% vs. 15,8%; p<0,007 100% fT> MHK erreichen 94,7% vs. 68,4%; p=0,045  kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit
Sime et al., 2012 [250]	Systematischer Review	II	SR zur Notwendigkeit von TDM bei Betalactamtherapie. Gefunden wurden 158 Artikel, die die PK/PD-Eigenschaften von Betalactamen (v.a. Cefepim, Ceftazidim, Meropenem, Piperacillin) bei kritisch kranken Patienten beschreiben	Beschreibung der PK/PD-Eigenschaften von Betalactamen und des Stellenwertes von TDM für Betalactame. Keine Intervention im eigentlichen Sinne	Erreichen der PK/PD-Ziele von Betalactamen	Gründe für TDM: eingeschränkte Nierenfunktion, Dialyse, Toxizität, resistente Erreger, etc. 6 Punkte wurden aufgeführt sowie wann ein TDM generell veranlasst werden sollte. Insbesondere bei Betalactamen erscheint ein TDM bei Patienten mit einer schweren Sepsis sowie bei Infektionen mit multiresistenten Erregern sinnvoll zu sein. Betalactame haben eine zeitabhängige Wirkung, aber dennoch sind die optimalen PK/PD-Ziele (Zeit > MHK) nicht bekannt bzw. ausreichend untersucht.



## Kapitel 3.5 Mikrobiologischer Diagnostik und Befundmitteilung

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
<b>Bouza et al., 2007 [273]</b>	individuelle RCT	I	Patienten mit tiefen Atemwegs-infektionen auf Intensivstationen; Dez 2003 bis Dez 2005	Gram-Färbung wurde bei beiden Gruppe vorab telefonisch an die Ärzte gemeldet, E-test-Gruppe mit schnellem Antibiogramm vs konventionelle mikrobiol. Diagnostik des TS	klinische und Verschreibungsendpunkte	signifikante Reduktion der Fiebertage und der Beatmungstage. Keine sign. Senkung der Mortalität (McCabe war in 60% der Fälle nonfatal, wenig Komorbidität, Apache II: 12). Sign. Weniger Kosten und Verbrauch. Sign. Höherer Anteil an Tagen mit adäquater AB-Therapie
<b>Bouza et al., 2004 [288]</b>	RCT	I	279 Pat. mit Blutstrominfektion Gruppe A: 109 Gruppe B: 99 Gruppe C: 89	Untersucht wurden unterschiedliche Maßnahmen zur Befundberichterung: Gruppe A: Standard-Befund Gruppe B: Standardbefund sowie einen schriftlichen Hinweis mit Empfehlung in der Patientenkurve Gruppe C: wie in Gruppe B plus mündliche Empfehlung	Verschreibungs- endpunkt, klinischer Endpunkt, Kosten	Anteil Tage mit adäquater Therapie signifikant unterschiedlich ( $p > 0,001$ ): Gruppe A: 66,3%; Gruppe B: 92,1%, Gruppe C: 91,2% mittlere Liegedauer nicht signifikant ( $p = 0,761$ ): Gruppe A: 19,8 Tage Gruppe B: 23,6 Tage Gruppe C: 24,1 Tage  Kein signifikanter Einfluss auf die Sterblichkeit, die Kosten waren in Gruppe C am niedrigsten.
<b>Kerremans et al., 2008 [276]</b>	RCT	I b	1498 Patienten, davon 746 in der Interventionsgruppe, 752 in der Kontrollgruppe	Intervention: schnellere Erregerdiagnostik aus sterilen Materialien	Verordnungs- endpunkt und mikrobiologischer Endpunkt	in der Schnelldiagnostik war die Austestung um 22 Std. schneller und für die Erregeridentifikation um 13 Std. ( $p < 0,0001$ ). Pro Patient wurden 6 DDD weniger als in der Kontrollgruppe verordnet ( $p = 0,012$ ). Therapieanpassungen erfolgten in der Interventionsgruppe schneller. Sterblichkeit in den Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich (17,6% vs 15,2%).
<b>Falguera et al., 2010 [278]</b>	individuelle RCT	I b	Für 2 Jahre alle hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonien randomisiert zur Studiengruppen, 194 Patienten, davon 177 randomisiert	Empirische Leitlinien-gerechte Therapie in der Kontrollgruppe und gezielte Therapie in der Studiengruppe auf der Basis von Antigentesten	klinischer und ökonomischer Endpunkt	Die gezielte Therapie war mit leicht erhöhten Kosten (€1657,00 vs. €1617,20; $p = 0,28$ ), Reduktion der unerwünschten Ereignisse (9% vs. 18%; $p = 0,12$ ) und geringere Exposition gegenüber Breitspektrumantibiose (154,4 vs. 183,3 DDD/100 PT). Kein signifikanter Unterschied in anderen Outcome-Parametern (Sterblichkeit, Verlegung auf Intensivstation, Länge des KH-Aufenthalts und Wiederaufnahme). Aufgrund der Antigenteste oralisierte Patienten zeigten ein signifikant höheres Risikof ür einen Relaps (12% vs. 3%; $p = 0,04$ ).
<b>Timbrook et al., 2017 [292]</b>	Systematischer Review mit Metaanalyse	Ib	system. Suche in MEDLINE, CINAHL, WoS, EMBASE von Beginn bis 05/2016  31 Studien eingeschlossen (n=5920 Patienten)	Diagnostische Tests: 20 von 31 waren PCR-Methoden, FISH (6 von 31) und MALDI (4 von 31) (z. T. aus BK, z. T. aus Subkulturen, 4), 1 Microarray. Die meisten Studien (29 von 31) wurden in Universitätskliniken oder großen medizinischen Zentren, nur 2 in kommunalen Krankenhäusern durchgeführt. In 5 von 19 Studien war die Mikrobiologie 24 h an 7 Tagen der Woche verfügbar, so dass die Diagnostik sofort nach Positivwerden der BK (Ablesung und Identifizierung mittels Schnelltest) durchgeführt wurde, in 10 Studien erfolgte die Diagnostik 1 - 4 x täglich seriell, in 3 Studien sofort in der Kernarbeitszeit von 7:00 h bis 19:00 h. In 17 von 29 Studien wurden die Ergebnisse sofort an ein ABS Team (14 an Ärzte, 3 an Schwestern) direkt übermittelt, wobei die Anwesenheit des ABS-Teams von 24 h über normale Dienstzeiten (von 8:h bis 17:00 h) bis stundenweise Anwesenheit wechselte.	klinischer Endpunkt	Das Letalitätsrisiko war signifikant niedriger mit schneller Diagnostik und ABS-Team als die konventionelle Diagnostik, aber nicht signifikant in Studien ohne ABS-Team (66% ohne ABS, 64% mit ABS vs. 72% konventionell). Letalität mit grampositiven und gramnegativen Bakterien verbessert, nicht aber mit Candida spp. In 9 Studien wurde das Intervall zu gezielter Therapie verkürzt (um 5 h) und der Krankenhausaufenthalt um 2,4 Tage. Letztendlich konnte bei einem von 20 Patienten mit Bakteriämie in 30 Tagen der Tod durch schnelle Diagnostik und ABS-Team verringert werden.

<b>Vardakas et al., 2015 [282]</b>	Systematischer Review	lb	systematische Suche in: MEDLINE & Scopus 25 Studien eingeschlossen	Vor- und Nachteile der schnellen Diagnostik auf den Erfolg der Behandlung von Patienten mit Bakteriämie oder Sepsis.	klinischer Endpunkt	Von 25 Studien befassten sich 17 mit der Letalität oder deren Prädiktoren, 14 mit der Liegedauer im Krankenhaus oder auf der ICU und 15 mit dem Einfluss auf die therapeutischen Therapieregime. Die meisten Studien verglichen Schnelltests mit der konventionellen Blutkultur-Diagnostik. Nur in Kombination mit ABS war eine geringere Letalität zu beobachten. Die Liegedauer konnte mit oder ohne ABS verkürzt werden, ebenso konnten Therapieentscheidungen eher getroffen werden, was sich aber nicht eindeutig auf die Letalität auswirkte.
<b>Holtzman et al., 2011 [289]</b>	BA	II	100 in der pre-PNA FISH-Gruppe, 99 in der post-PNA-FISH-Gruppe, CNS in BK	Intervention: die Gram-Färbung wurde mündlich kommuniziert, die schneller Erregerdiagnostik um Kontamination festzustellen aber nur elektronisch in der Patientenakte ohne erneute persönliche Rücksprache.	klinischer und Verschreibungs- endpunkt	Die schnellere Erregerdiagnostik ohne erneute mündliche Berichterstattung hatte keinen Einfluss auf die Liegedauer oder den Vancomycineinsatz.
<b>McNulty et al., 2011 [295]</b>	prospektive ITS	II	Empfindlichkeitstestungen von Isolaten aus Urinkulturen bei Harnwegsinfektionen	Modifikation des Antibiogramms zur Beeinflussung des Ordnungsverhaltens	Verschreibungs- endpunkt	Cephalosporinverordnungen stiegen an (9-fach), wenn die Empfindlichkeit von Cefalexin berichtet wurde, Amoxi-Clav-Verordnungen reduzierten sich (-70%) wenn die Berichterstattung über die Austestung fehlte.
<b>Buehler et al., 2016 [52]</b>	Systematischer Review mit Metaanalyse	II a	Patienten mit BSI	Untersucht wurden Studien, die klinische Auswirkungen von schneller mikrobiologischer Diagnostik untersuchen; Endpunkte waren Zeit zur gezielten Therapie (TtT) und Sterblichkeit; Review unter Verwendung der CDC Laboratory Medicine best Practice Initiative (LMBP) methods for quality improvement practices; Bewertung durch Expertenpanel. Kontrolle: jeweils Untersuchung mit konventioneller Blutkulturdiagnostik	klinischer Endpunkt	1827 Publikationen gescreent, davon 142 weiter gescreent (practice effectiveness studies), davon erfüllten 63 die Einschlusskriterien, 47 ausgeschlossen wegen mangelnder Qualität => 16 Studien eingeschlossen in Review. 3 Gruppen: 1) schnelle molekulare Techniken ohne direkte Kommunikation (7), 2) schnelle molekulare Techniken mit direkter Kommunikation (5), 3) schnelle phänotypische Methoden mit direkter Kommunikation (4); Primärer Endpunkt: Zeit bis zur gezielten Therapie 1) PCR aus BK-Flaschen nur 5 Studien für Metaanalyse verwertbar => keine signifikante Verkürzung, aber hohe Inhomogenität durch eine Studie; ohne diese signifikante Verkürzung 2) verschiedene Methoden; 3 Studien mit signifikanter Verkürzung der TtT (Heterogenität wegen einer Studie mit noch stärkerem Effekt) => in 60,1%-85,3% der Zeit schneller ; 2 Studien mit signifikanter Verringerung der Sterblichkeit 3) mit 2 Studien signifikante Reduktion der TtT => in 54,9% der Zeit schneller In 5 Studien zeigt sich eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit, korreliert mit Reduktion der TtT (nicht signifikant) Keine Empfehlung der Autoren für den Einsatz von schneller Diagnostik, weil Evidenz zu schwach
<b>Forrest et al., 2008 [274]</b>	quasi-exp. BA (prosp.)	II b	224 Patienten mit Enterokokken-Bakteriämien, 129 in der Präinterventions- und 95 in der Postinterventionsphase	Einführung von PNA FISH bei Blutkulturen mit grampositiven Kokken in Paaren oder Ketten. Es wurden Sonden zur Unterscheidung von E. faecium und E. faecalis eingesetzt. Einsatz eines durch das ABS-Team entwickelten Therapie-Algorithmus	klinischer und mikro- biologischer Endpunkt	Mit PNA FISH wurde E. faecalis 3 Tage eher als in der konventionellen Kultur identifiziert (1,1 versus 4,1 Tage; p< 0,001) und E. faecium 2,3 Tage eher (1,1 vs. 3,4 Tage; p<0,001). Dies war mit einer signifikanten Reduktion der Zeit bis zur effektiven Antibiose (1,3 vs. 3,1 Tage; p<0,001) und Reduktion der 30-Tage-Sterblichkeit assoziiert (26% vs 45%; p=0,04)
<b>Sorde et al., 1994 [279]</b>	individuelle RCT	II b	474 Episoden mit CAP eingeschlossen zwischen 2007 und 2008	Durchführung von Pneumokokken-Urinantigentest bei allen Patienten mit CAP. Berechnung der Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, positive und negative Wahrscheinlichkeit. Vergleich zum Goldstandard Kultur aus Blut oder Pleura (definitive Diagnose) bzw. Sputum (wahrscheinliche Diagnose).	klinischer und mikrobiologischer Endpunkt	S. pneumoniae war in 171 Fällen (36,1%) der Erreger der CAP, in 75 Fällen (43,8%) wurde er nur über den Urinantigentest identifiziert. Die Spezifität lag bei 96%, der positiv prädiktive Wert bei 88,8% bis 96,5%. Die Sensitivität lag zwischen 57,1% und 78%, der negativ prädiktive Wert zwischen 68% und 81,6%. Die Testergebnisse führten bei 41 Patienten zu Deeskalation der Antibiose.



<b>Bourdellon et al., 2017 [296]</b>	RCT	II b	Patienten	Randomisierte kontrollierte Fall-Vignettenstudie 200 Allgemeinärzte wurden zufällig den 2 Studiengruppen zugeordnet. Es wurden Fragebögen verschickt mit klinischen Fällen und passendem AB. In Gruppe A und B wurden	klinischer Endpunkt	Die Teilnahme lag bei 131/198 (66,2%). Die Verwendung des selektiven Antibiotogramms erhöhte signifikant die Adhärenz an nationale Guidelines (Fall 1, 3 und 4 um 22.4% (55.2% vs. 32.8%, P = 0.01), 67.5% (75.0% vs. 7.5%, P < 0.001) and 36.3% (45.3% vs. 9.0%, P < 0.001). Bei Fall 2 gab es keine signifikante Veränderung. 81% favorisierte den routinemäßigen Einsatz von selektiven Antibiotogrammen
<b>Bauer et al., 2010 [272]</b>	quasi-exp. BA (prosp.)	IIb	1 KH, 156 Patienten mit S.aureus-Bakteriämie. 1 Jahr vor Einführung des rPCR-Verfahrens, ca. 4 Monate nach Einführung des rPCR-Verfahrens	Einführung eines rPCR-Verfahrens zur schnelleren Diagnostik von S.aureus in der Blutkulturen	klinischer und ökonomischer Endpunkt	um 1,7 Tage (p=0.002) signifikant schnellere Therapieanpassung von Vancomycin auf Cefazolin oder Nafcillin bei MSSA-Bakteriämie. Verkürzung der mittleren Liegedauer um 6,2 Tage (p=0.07) und Reduktion der Kosten um 21.387 Tsd Dollar (p=0.02)
<b>Verroken et al., 2016 [270]</b>	prospektive ITS	III	Universitätsklinik, 847 Episoden positiver Blutkulturen, davon 400 Episoden in Outcome-Analyse. 3 Phasen der Studie (P0 mit 132, P1 mit 112 und P2 mit 154 Episoden	Einführung eines neuen Protokolls für positive Blutkulturen mit MALDI-TOF ID mit anschließender phänotypischen Schnelltestung für Betalaktamase-Terzung für Enterobacteriaceae und P. aeruginosa und PBP2a für S. aureus	klinischer und diagnost. Endpunkt	Die mittlere Zeit bis zur ID (28,3 h in P0) wurde um 65,3% (P1: 10,2 h) bzw. 61,8% (P2: 10,8 h) reduziert (p<0,0001). Die mittlere Zeit bis zum kompletten Antibiotogramm wurde um 27,5% in P1 bzw. 27% in P2 reduziert (32,4 h und 32,6 h vs. 44,7 h) (p<0,0001). Die Zeit bis zur optimalen Antibiose verkürzte sich auf 21,6 h in P1 und 17,9 h in P2 im Vergleich zu 36,1 h in P0 (p<0,0001).
<b>Koncelik et al., 2016 [271]</b>	quasi-exp. BA (prosp.)	III	36 Patienten in Gruppe vor und 26 Patienten mit KNS-Infektion in Gruppe nach Einführung quickFISH	Einführung einer FISH-basierten Diagnostik aus Blutkulturen mit grampositiven Kokken und Rückmeldung der Ergebnisse an ein ABS-Team	klinischer Endpunkt	Sowohl die Zeit bis zum Vorliegen der ID nach der Gramfärbung, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Tage unter Vancomycin waren in der Postinterventionsphase kürzer als in der Standarddiagnostik-Phase (p<0,001, p=0,0484 und p=0,0084).
<b>Lucignano et al., 2011 [277]</b>	retrospektive Beobachtungsstudie	III	1.673 Proben von 803 Kindern mit vermuteter Sepsis parallel in Blutkultur und SeptiFast	Parallele Untersuchung der Blutproben mittels konventioneller Kultur und SeptiFast	mikro-biologischer Endpunkt	SeptiFast zeigte eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 93,5% im Vergleich zur Blutkultur. Die Positivitätsrate war mit SeptiFast signifikant höher als mit Blutkultur (14,6% vs. 10,3%; p<0,0001). SeptiFast konnte 97 zusätzliche Isolate identifizieren, die in der Blutkultur nicht nachweisbar waren. Die Positivitätsrate unter Antibiose war bei SeptiFast signifikant höher (14,1% vs. 6,5%; p<0,0001). Kontaminanten waren bei Blutkulturen signifikant häufiger als bei SeptiFast (n=97 [5,8%] vs. n=26 [1,6%]).
<b>Mothes et al., 2016 [280]</b>	retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie	III	Patienten mit CAP und positivem Urin-AG-Test für Pneumokokken oder Legionellen zwischen 2010 und 2013; 861 Patienten, davon 687 Pneumokokken- und 174 Legionellen-Infektionen aus 8 Einrichtungen und 37 Abteilungen	Die Umsetzung einer gezielten Therapie (TAT) nach Vorliegen eines pos. Antigentestes wurde untersucht. Die CAP-Schwere wurde mittels Pneumonia Severity Index (PSI) bewertet.	klinischer Endpunkt	273 Patienten erhielten TAT (32%). Vier Faktoren waren unabhängig assoziiert mit geringerer Rate von TAT: PSI Score $\geq 4$ (OR 0,37), Krankenhaus A (OR 0,41), Aufnahme auf ITS (OR 0,44) und kardiale Komorbidität (OR 0,60). Höhere TAT-Rate war bedingt durch: pos. Blutkultur für S. pneumoniae (OR 2,32), Krankenhaus B (OR 2,34), E (OR 2,68) und H (OR 9,32). Die TAT-Anwendungsrate war sowohl vom Krankenhaus als auch von Patientenfaktoren abhängig.
<b>Johnson et al., 2016 [298]</b>	multizentrische, retrospektive BA	III	Patienten mit positiver BK mit Gram-negativem Erreger (Cefazolin-sensibel) und iv-BSBL-AB-Therapie	Ein kaskadiertes Antibiotogramm wurde für Enterobacteriaceae eingeführt. Die Deeskalationsraten wurden vor und nach der Einführung des kaskadierten Antibiotogramms verglichen. Der untersuchte Endpunkt war die Prozentrate der auf eine Substanz des selektiven Antibiotogramms deeskalierten Patienten. 73 Patienten wurden eingeschlossen 31 in der Vorher und 42 in der Nachher-Gruppe	klinischer Endpunkt	Die Therapie wurde in 48% in der Vorher vs 71% in der Nachher-Gruppe de-eskaliert (p=0,043). Keine signifikanten Veränderungen in den sekundären Endpunkten LOS, Sterblichkeit im Krankenhaus, Aufnahme binnen 30 Tagen und Wiedersetzen eines Breitspektrum-Betalaktams.

## Kapitel 4 Substanzwechsel bei MRE und *C. difficile*

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Baur et al., 2017 [301]	Systematischer Review mit Metaanalyse	I a	Suche Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials 01.01.1960-31.05.2016  76 Studien (qualitative Analyse) 32 Studien (Metaanalyse) zur Infektionen oder Kolonisation mit Antibiotika-resistenten Erregern und CDI im KH nach Implementierung eines ABS-Programms	Bestimmung der Inzidenzrate aus der Inzidenzrate (IR) (Anzahl Isolate mit AB-resistenten Erregern pro 1000 Patiententagen) mit AB-resistenten Erregern oder CDI <u>vor- und nach Einführung des ABS-Programms</u>	Primär: Inzidenzrate der Infektion oder Kolonisation Sekundär: Inzidenzraten stratifiziert nach Studiensetting, Art des ABS, Studiendesigns	<u>qualitative Analyse</u> -Typ: before-after-studies n=17 (54%); cohort-studies n=7 (22%); interrupted-time-series n=6 (19%) - Setting: gesamte KH n=15 (47%); Station n=17 (53%) - ABS-Maßnahmen: audit&feedback n=19 (59%); restrictive policies n=15 (47%); co-implemented with infection control measures n=19 (31%) (meistens Handhygiene n=8, 25%, Patienten-Screening n=4, 13%) -Endpunkte: Infektion n=21 (66%); Kolonisation n=3 (9%); Infektion und Kolonisation n=8 (25%) <u>Metaanalyse</u> Reduktion Inzidenzrate - MDR gram-negative Erreger IR= 0,49; 95% CI 0,35-0,68; p<0,0001; -51% - ESBL-produzierende gram-negative Erreger IR= 0,52; 95% CI 0,27-0,98; p=0,0428; -48% - MRSA IR=0,63; 95% CI 0,45-0,88; p=0,0065; -37% - CDI IR=0,68; 95% CI 0,53-0,88; p=0,0029; -32% <u>Subgruppe MDR gram-negative Erreger</u> -Carbapenem-Resistenz IR=0,57; 95% CI 0,40-0,81; p=0,0018; -43% -Hämatologie-Station IR=0,41; 95% CI 0,20-0,85; p=0,0166; -59% -audit&feedback IR=0,66; 95% CI 0,52-0,83; p=0,0006; -34% -restrictive policies IR=0,77; 95% CI 0,67-0,89; p=0,0003; -23% -co-implemented with infection control measures IR=0,69; 05% CI 0,54-0,88; p=0,0030; -31% (Effekt war größer als ABS-Einführung ohne Hygienemaßnahmen: IR=0,83; 95% CI 0,71-0,98; p=0,0304; -17%) -antibiotic cycling IR=0,49; 95% CI 0,34-0,72; p=0,003; -51% -implementing guidelines IR=1,03; 95% CI 0,85-1,25; p=0,7496 -reduction over time am größten 2006-2013 IR=0,68; 95% CI 0,49-0,95; p=0,0223; -32% - Aminoglykosid- & Chinolonresistenz bei gram-negativen & -positiven <u>nicht signifikant reduziert</u> Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der Studien mit geringer Qualität hatte <u>keinen signifikanten Einfluss auf die IRs.</u>
Yakob et al., 2014 [332]	Systematischer Review	I b	(Infektionspräventionsmaßnahmen) Kontroll-Pakete zur Reduktion von CDI  Suche in MEDLINE (Beginn bis 05/2014) Einschluss von Interventionsstudien, n=6 für qualitative Analyse  Mathematische Modellierung der Übertragung von CD	Maßnahmenbündel zur Kontrolle von CDI A) Ergebnisse aus Literaturrecherche  B) Modellierung von Kombinationen aus: i) Hygienemaßnahmen, ii) striktes ABS (Verbrauchsreduktion von "C.diff-triggernder" Substanzen) iii) Verkürzung Verweildauer (bekannter Risikofaktor für nosokomiale Infektionen) iv) Probiotika-Therapie (starke Evidenz zu protektivem Effekt)	a) Inzidenzrate von CDI b) Übertragsrate von CD c) Verweildauer	<u>A) Maßnahmenbündel zur Reduktion der Verbreitung von C.diff (Studienergebnisse):</u> 1) Testung von flüssigen Stuhlproben mit Isolierung von positiv getesteten Patienten, globale Händehygieneprogramm, Einstellung Team von Hygieneärzten (Infection control practioners): a) -61% 2) Schnell-Testung von Stuhlproben zusammen mit Umgebungsdesinfektion: a)-40-45% 3) Isolation von CD-Patienten, erhöhte Hygiene und Umgebungsdesinfektion: a) -30% <u>Maßnahmenbündel zur Reduktion von Kolonisation über Mathematisches Modell:</u> - ABS am effektivsten: a) -50%, zusammen mit Probiotika: a) -66% und Reduktion von b) und c) (ohne numerische Angaben) <u>Maßnahmenbündel zur Reduktion der CDI Mathematisches Modell:</u> - ABS noch Probiotika effektiv - Hygienemaßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung verhindert Infektion am effektivsten (in Kombination mit ABS geringe Verbesserung) Verkürzung von c) führt zu weniger b) und damit zur effektivsten Reduktion von a): Simulation ergibt Reduktion von a) 2,8 (SD=4,2) - 0,9 (SD=1,5)/1.000 Pflage tage

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Louh et al., 2017 [302]	Systematischer Review	II b	Suche in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL, ISI Web of Knowledge 01/2009-08/2015  zu Interventionen für die Reduktion von CDI im KH (im KH- oder ambulant erworbene CDI)  46 eingeschlossene Studien (mittlerer bis guter Qualität) mit 233 KHs (32 mit >200 Betten; 7 mit < 200 Betten) aufgrund großer Heterogenität (trotz Subgruppenanalyse) <u>qualitative Analyse</u>	Studien werden qualitativ analysiert nach: a) Desinfektionsmaßnahmen b) Antimicrobial stewardship Programme c) Handhygiene d) Chlorhexidine Waschungen e) andere Studien f) gebündelte Interventionen	Inzidenzrate oder -ratio von CDI	a) n=5; täglicher Desinfektion d. Patientenzimmers mit bleichmittelhaltigen Produkten inkl. Überprüfung am effektivsten: CDI-Reduktion von 24,2 zu 3,6/10.000 Patiententagen b) n=13; audit and feedback: CDI-Reduktion von 8,2 zu 3,1/10.000 Patiententagen; preauthorization requirements & educational lectures zu Ceftriaxon und Ciprofloxacin: 24 zu 5,5/10.000 Patiententagen (kein Effekt von ASP bei KHs mit niedriger baseline CDI-Rate) c) n=4; Handhygiene-Kampaigns: nur Effekt bei nationaler Durchführung nicht im KH allein d) n=4; signifikante Reduktion der CDI-Rate bei Baden der Patienten mit Chlorhexidine, mit Wischtüchern keine Reduktion e) n=4; i) Handschuhe mit Weichmacher: keine Veränderung der CDI-Rate ii) VAP-Bündel; iii) elektronische Patientenakte zur Verbesserung von ASP/ABS: Reduktion der CDI-Rate iv) Kontaktverbot: geringe CDI-Reduktion f) n=14; signifikante CDI-Reduktion i) ASP mit audit and feedback und Desinfektionsmaßnahmen 12-5,3/10.000 Patiententagen ii) mit ASP und AB-Restriktionen -47% 13-6,9/10.000 Patiententage; iii) Isolation, regelmäßige Therapieevaluation bei Patienten mit MRE-Kolonisation, restriktive AB-Leitlinien -75% 4,71-1,08/10.000 Patiententage; iv) Handhygiene und Fortbildung, Desinfektionsmaßnahmen über 1 Jahr -44% 10,45-6,95/10.000 Patiententage; v) ASP mit audit and feedback, Kontaktregelung, Handhygiene Checklisten-gesteuerte Desinfektionsmaßnahmen
Pitiriga et al., 2017 [333]	(Systematischer) Review	II b	Suche in EMBASE, MEDLINE, Web of Science von Beginn bis 11/2016  Stewardship Interventionen zur Reduktion von Fluorchinoloneinsatz und nosokomial erworbenen Infektionen bei Patienten im KH.  22 Studien	ABS zu Kontrolle von Fluorchinoloneinsatz(auch in Kombination mit anderen AB)	Resistenzraten und oder nosokomiale Infektionsraten vor- und nach Einführung der Intervention	1) aktive Infektionsprävention (Handhygiene, Fortbildung, Resistenzsurveillance) 2) Restriktionen mit audit and feedback 3) heterogene Strategien nur möglich mit mehr Patientendaten -> Notwendig zur Bestimmung des Einflusses auf die Fluorchinoloneinsatz 4) AB-Einsatz abhängig von AB-Spektrum 5) personalisierte AB-Verordnung, Integration von Patienteneigenschaften (genomic pathogen profiling)

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Wagner et al., 2014 [331]	Systematischer Review	II b	Suche in MEDLINE, 2000-11/2013  37 Studien, 11 RCTs oder Cluster RCTs 4 CCTs, 2 CBAs, 20 ITS ->mit mindestens 3 Datenerhebungen vor- und nach der Intervention 10 auf IST; 7 auf internistischen Normalstationen; 12 gemischt Normal- und Intensivstation; 1 Akutversorgung überwiegend in Universitätskliniken oder Lehrkrankenhäusern (nur USA)	Studien zu ABS-Maßnahmen zusammengefasst nach: - audit & feedback - formulary restriction & preauthorization - Leitlinien mit und ohne Schulung (Feedback) - Clinical decision support - SOPs (Protokolle)	1) <u>Patienten:</u> a) Sterblichkeit b) Verweildauer c) Wiederaufnahme d) CDI-Rate e) Unerwünschte Arzneimittelwirkung 2) <u>Verschreibung:</u> a) Zeitpunkt b) Verbrauch c) Substanzwahl d) Dosis e) Applikation f) Dauer 3) <u>Mikrobiologie</u> a) Resistenzmuster im KH b) Resistenz in der Studienpopulation	→ <u>audit &amp; feedback</u> (Apotheker und Arzt o. A. zu Facharzt) n=14 (3 RCTs, 2 CCTs, 1 CBA, 8 ITS) 1 a) 1 CCT signifikante Reduktion (risikoadjustierte Odds ratio); 1 b) keine signifikante Veränderung (n=9); 1 c) 1 RCT Reduktion der 60-Tage Wiedernahme aufgrund Infektion (3,4% Interventionsgruppe, 7,9% Kontrollgruppe; p=0,01); 2 b) signifikante Reduktion n=1 RCT, kein Unterschied n=1 ITS; 2 c) Verbessert n=1; keine Änderung n=1; 2 f) Verbessert n=5; 3 a) Reduktion n=2; Erhöhung 1 von 6 AB n=3 → <u>formulary restriction and preauthorization</u> (Sonderrezept- und Freigaberegung) n=5 (1 RCT, 4 ITS); Freigaberegung n=2; Sonderrezept n=3 1 a) keine Veränderung; 2 b) Reduktion (n=4); indes. bei Freigaberegung zu Ciprofloxacin (n=1) und 3a) Reduktion <i>P. aeruginosa</i> Isolate; 2 f) Verbesserung (n=1); 3 a) CDI Reduktion; → <u>Leitlinien mit Feedback, n=4 (2 RCT, 2 ITS)</u> 1 a), b) keine Veränderung bei LL zu Atemwegserkrankungen; 2 b) keine Red. von Breitspektrum-AB bei unspezifischer Infektion; 2 f) keine Veränderungen bei Atemwegsinfektionen → <u>Leitlinien ohne Feedback, n=4 (2 ITS, 1 CCT, 1 CBA)</u> 1 a) n=1 auf Neuro-ITS erhöht, n=2 auf Normalstation keine Veränderung oder Reduktion; 1 b) n=1 in Gemeinde- und Reha-KH Verlängerung, n=1 auf ITS keine Veränderung, n=1 auf Normalstation Reduktion; 2 a) Verbesserung n=1; 2 b) 3 von 4 Studien Reduktion; 2 f) Verkürzung n=1, unverändert n=1; 3 a) Verringerung Methicillin-resistenter <i>S. aureus</i> → <u>CDS, n=3 (1 RCT, 1 CCT, 1 ITS)</u> 1 a) keine Veränderung n=3; 1 b) Verkürzung n=1 keine Veränderung n=2; 1 c) keine Veränderung; 2 a) Reduktion Breitspektrum-AB 3 a) CDI Reduktion n=1, Verringerung gram-negativen Erreger → <u>Protokolle/SOPs n=4 (2 RCTs, 2 ITS)</u> Oralisierung: 1 a) kein Effekt bei CAP; 1 b) Reduktion, 2 f) Reduktion Reevaluation nach 72 h: 1 a) Reduktion, 1 b) keine Veränderung; 3 a) Reduktion <i>P. aeruginosa</i> n=1 → <u>Procalcitonin monitoring n=4 (2 SR, 2 Studien)</u> bei Patienten mit Sepsissyndrom und Atemwegsinfektionen auf ITS 1 b) Verlängerung auf ITS
Feazel et al., 2014 [300]	Systematischer Review mit Metaanalyse	II b	Effekt von ABS auf Reduktion von CDI bei Patienten im KH  Suche in MEDLINE, CINAHL, CDSR, DARE, Beginn bis 08/2013 16 Studien in quantitative Analyse eingeschlossen  quasi-experimentielle und experimentelle Studiendesigns, Fall-Kontrollstudien, Kohortenstudien  überwiegende schlechte Studienqualität	ABS-Maßnahmen zur Reduktion von CDI-Raten (Vergleich der Raten vor- und nach Einführung einer Intervention) a) restriktive Maßnahmen (komplettes Verbot, Freigaberregung, post-prescription review and recommendations (Visite)) b) "persuasive" Maßnahmen c) unklare Maßnahmen	Primär: Inzidenzrate von CDI	<u>Metaanalyse:</u> → signifikanter overall-effect (OE): Risk ratio (RR)= 0,48; 95% CI 0,38-0,62; CDI-Reduktion: -52% (hohe Heterogenität) → Subgruppenanalyse: Studienqualität: keine Veränderung des OE; Studiensetting: gesamt-KH (n=5) und Geriatrie (n=6) signifikant protektiver Effekt, größter Effekt Geriatrie NS (inklusive Hüft-OP Pat.) Reduktion Risiko CDI. 56% a) n=8; RR=0,48; 95% CI 0,38-0,56 - protektiver Effekt; im gesamt-KH: RR=0,51; CI 0,44-0,59; nach Substanzklasse: Cephalosporine RR=0,50; 95% CI 0,39-0,64; Flouorchinolone RR=0,45; 95% CI 0,30-0,67; verlängerter Interventionsdauer führte zu größerem protektivem Effekt b) n=5; RR=0,49; 96% CI 0,24-1,01 - kein protektiver Effekt c) n=3; keine Angaben dazu

Referenz	Studientyp	Evidenzlevel	Studienpopulation	Intervention	Endpunkt	Ergebnis
Hsu et al., 2010 [299]	Systematischer Review	II b	<p>Präventionsmaßnahmen (keine Therapie!) von hauptsächlich endemischen CDI im Krankenhaus</p> <p>Suche in MEDLINE (1996-05/2009); CDSR &amp; ACP Journal Club (1991-05/2009); DARE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (bis 05/2009); Abstracts von: IDSA, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, SHEA (2002-2008), ECCMID (2002-2009)</p> <p>Einschluss von randomisierte und nicht-randomisierte Studien, Ausnahme Studien zu Probiotika nur RCT</p> <p>n=38 für qualitative Analyse</p>	<p>Präventionsmaßnahmen:</p> <p>a) Händehygiene b) Barrieremaßnahmen c) Einwegartikel d) Umgebungsdesinfektion e) ABS f) Probiotika g) Surveillance</p>	Inzidenzrate, -ratio oder -rate von CDI	<p>a) n=2; <u>alkohol-basierte wasserfreie Handwaschungen</u> (nicht-randomisierte vorher-nachher-Studien) keinen Effekt auf CDI-Rate, deshalb SHEA/IDSA-Empfehlung folgen (Waschen mit Seife)</p> <p>b) <u>Handschuhe</u> (n=1, nicht-randomisierte, prospektive Interventionsstudie mit Kontrollgruppe) Reduktion CDI Rate Interventionsgruppe (vor- und nach Intervention): 7,7-1,5/1.000 Patiententage durch Vinylhandschuhe (RR=0,16; 95% CI 0,01-0,98; p=0,0015) im Vergleich zu Kontrollgruppe <u>kein signifikanter Unterschied bei CDI-Inzidenz</u>.</p> <p><u>Umhänge</u> n=0; <u>Isolation von Patienten</u> n=0</p> <p>c) <u>Einwegthermometer</u> (n=2, 1 nicht-randomisiert 1, randomisiert 1) in beiden <u>signifikante CDI-Reduktion</u> 2,71-1,76/1.000 Patiententage, p&lt;0,01, CDI-Reduktion 0,61-0,37/1.000 Patiententage, RR=0,44; CI 95% 0,21-0,93; p=0,026</p> <p>d) n=4; Hypochloritlösung (n=3) 2 von 3 Studien Reduktion CDI: KMT-Station Hazard ratio=0,73; 95% CI 0,19-0,74; Wasserstoffperoxyddampf (n=2): Reduktion CD-Sporen auf Geratrie-Normalstation; auf 5 Stationen mit hoher CDI-Inzidenz 2,28-1,28 Fälle/1.000 Patiententage, p=0,047; KH-gesamt CDI-Rate 1,89-0,88 Fälle/1.000 Patiententagen, p=0,047</p> <p>e) n=17; <u>Clindamycin-Restriktion</u> inkl. Fortbildung und Barrieremaßnahmen (n=2 nicht-randomisierte vorher-nachher-Studie): Reduktion CDI-Rate 22,5-7,4/100 Patiententage und -17% Reduktion; <u>Cephalosporin-Restriktion</u> (n=8, nicht-randomisierte Studien) Reduktion CDI durch versch. Maßnahmen: Freigabe durch Infektiologen, schriftliche Regeln, freiwillige Restriktion, Monitoring durch Apotheker, Erinnerung bei Meetings oder Visiten; erhöhter Verbrauch alternativer Substanzen hatte keine negativen Effekte!; <u>Restriktion mehrerer AB-Klassen</u> (n=7): Freigabe durch Infektiologen oder Apotheker mit WB Infektiologie, keine Angaben zum Effekt; <u>Behandlung v. asymptomatischen CDI</u> (n=2) keine Angaben zu Effekten</p> <p>f) n=8 RCT (1 mit Kindern); Lactobacillus oder/und Saccharomyces boulardii: 1 von 7 Studien mit signifikanter CDI Reduktion, kleine Fallzahlen, keine UAW</p> <p>g) IDSA guidelines für kontinuierliche Surveillance, Voraussetzung für Präventionsmaßnahmen</p>
van Duijn et al., 2018 [345]	cluster RCT	II b	RCT effects of cycling and mixing	Mixing und Cycling	mikrobiologischer Endpunkt	kein Unterschied zwischen Cycling (= fixe Intervalle) und Mixing (= nach jedem Pat neues AB)