

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Entwicklung und Testung eines Clinical Decision Support-Systems zur
Antibiotikatherapie anhand von retrospektiven Verordnungsdaten eines
Universitätsklinikums

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marius Schaut

Datum der Promotion: 25.11.2022

Vorwort

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in folgenden Veröffentlichungen:

M. Schaut, Prof. Dr. M. Schaefer, Dr. S. Schwenger, Dr. U. Trost, Prof. Dr. R. Schindler, Dr. C. Colpe, A. Sander, D. Diekmann, *Entwicklung und Testung eines Clinical Decision Support Systems (CDSS) zur Antibiotika-Auswahl und -Dosierung auf Stationen der Nephrologie*, Arzneiverordnung in der Praxis, 2013, Themenheft Arzneimitteltherapiesicherheit zum 4. Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie, Berlin

M. Schaut, Prof. Dr. M. Schaefer, Dr. U. Trost, Prof. Dr. R. Schindler, A. Sander, Dr. C. Colpe *Antibiotika-Auswahl und -Dosierung auf Stationen der Nephrologie – Entwicklung eines Clinical Decision Support Systems (CDSS)*, Poster ADKA Kongress 2014, Der elektronische Arzneimittelversorgungsprozess, Schlüssel zur Arzneimitteltherapiesicherheit (Hamburg 15.–18. Mai 2014), ADKA (Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker)

Marius Schaut, Marion Schaefer, Ulrike Trost, Christine Colpe, André Sander, *CLINICAL DECISION SUPPORT FOR APPROPRIATE CHOICE OF ANTIBIOTIC AND DOSAGE*, Poster 2015 FIP Congress in Düsseldorf (Germany), International Pharmaceutical Federation (FIP)

Alle drei obenstehenden Publikationen enthalten ausschließlich Teile der in 3.1 beschriebenen Entwicklung des Clinical Decision Support Systems (CDSS).

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	B
Abkürzungsverzeichnis	E
Tabellenverzeichnis.....	G
Abbildungsverzeichnis	J
Glossar.....	L
Zusammenfassung	O
Abstract	Q
1 Einleitung.....	1
1.1 Antibiotikatherapie und Leitlinien.....	1
1.2 Antibiotic Stewardship	4
1.3 Clinical Decision Support (CDS)	6
2 Aufgabenstellung	9
3 Material und Methodik	11
3.1 Entwicklung des Antibiotika-CDS-Systems	11
3.1.1 Bestehende Softwarelösungen zum Medikationsmanagement	11
3.1.2 Modell für das Antibiotika-CDS-System.....	12
3.1.3 Verwendung von Antibiogrammen als patienten-individuelle Datenquelle	16
3.1.4 Überführung von Leitlinien in eine elektronische Form.....	17
3.1.5 Wissensbasis zur Antibiotika-Auswahl.....	18
3.1.6 Methodik bei der Erstellung der Wissensbasis	20
3.1.7 Datenbank für die Dosierungsempfehlungen.....	21
3.1.8 Rangfolge der Vorschläge für die Antibiotikaverordnung.....	22
3.1.9 Bei Erregern üblicherweise wirksame Antibiotika gespeichert in einer Ontologie	25
3.1.10 Anwender-Oberfläche des Programms	27
3.2 Studie zur Testung des Antibiotika-CDS-Systems.....	31
3.2.1 Ziel der Studie	31
3.2.2 Studiendesign	32
3.2.3 Durchführung der Studie	35
4 Ergebnisse	49
4.1 Analyse der realen Verordnungsdaten.....	49
4.1.1 Basiswerte des Patientenkollektivs und Infektionen	49
4.1.2 Verordnete Antibiotika.....	50

4.1.3	Verordnete Mengen und Therapiedauer.....	55
4.1.4	Therapiekosten	56
4.2	Analyse mit ID ANTIBIOTICS	57
4.2.1	Durch das CDS generierte Antibiotikavorschläge	57
4.2.2	Leitlinientreue	64
4.2.3	Therapiedauer (DOT = days of therapy)	70
4.2.4	Theoretische Therapiekosten.....	73
4.3	ABS-Qualitätsindikatoren	75
5	Diskussion.....	77
6	Schlussfolgerung	94
	ANHANG.....	I
	Verwendete Standards.....	I
	Zusätzliche Tabellen und Abbildungen.....	II
	Literaturverzeichnis.....	XXVII
	Eidesstattliche Versicherung	XXXIX
	Lebenslauf	XLI
	Danksagungen	XLIV

Abkürzungsverzeichnis

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.
ABS	Antibiotic Stewardship
ABS-QIs	Qualitätsindikatoren für das Antibiotic Stewardship [1]
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem zur Klassifizierung von Arzneimittel-Wirkstoffen
ATS	American Thoracic Society
BLI	Beta-Lactamase-Inhibitor
CAP	Community Acquired Pneumonia: Ambulant erworbene Lungentzündung
CDS(S)	Clinical Decision Support (System), Entscheidungsunterstützung-Programm bzw. -Software
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPOE	Computerized Physician Order Entry (System): digitale Medikationsakte für Patienten (im Krankenhaus)
CRB65	confusion, respiratory rate, blood pressure, Alter = 65 Jahre (s. Glossar CRB-65-Score)
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DDD	Defined Daily Dose
DOT	Days of therapy, Therapietage (Therapiedauer)
EU	Europäische Union
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate (Nierenfunktion)
GUI	Graphical User Interface (graphische Benutzeroberfläche einer Software)
HAP	Hospital Acquired Pneumonia: Nosokomiale Lungentzündung
HL7	Health Level 7 (Nachrichten zur Übertragung von Patientendaten zwischen Softwaresystemen im Krankenhaus)
IBM	International Business Machines Corporation
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Diagnoseschlüssel)
IDSA	Infectious Diseases Society of America

I.E.	Internationale Einheiten (Dosierungseinheit)
i.v.	Intravenös, (Applikationsweg, ROA)
KIS	Krankenhausinformationssystem
KI	(95%-)Konfidenzintervall
LIS	Laborinformationssystem (auch LIMS: Labor- informations- und Management-System)
LOS	Length of Stay, Verweildauer im Krankenhaus
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRE	Multiresistente(r) Erreger
MS	Microsoft
MSN	Medical Semantic Network (Ontologie)
OR	Odds Ratio
p.o.	peroral, oral (Applikationsweg, ROA)
POC	Proof-of-concept: Erstmalige Testung eines Software- Prototyps zur Überprüfung der grundsätzlichen Einsetzbarkeit eines Software-Konzepts
RDD	Recommended Daily Dose, definierte empfohlene Tagesdosis
ROA	Route of Administration (Applikationsweg)
SOP	Standard Operating Procedure (Standard-Arbeitsanweisung)
SQL	Structured (English) Query Language (abgeleitet von SEQUEL, Datenbanksprache)
UAW	unerwünschten Arzneimittelwirkungen
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
WNC	Wingert Nomenklatur
XML	Extensible Markup Language

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Patientenindividuelle Daten in ID ANTIBIOTICS	14
Tabelle 2 – Datengrundlage ID ANTIBIOTICS	15
Tabelle 3 – Aus den Leitlinien extrahierte Information für die Antibiotika-Auswahl und – Dosierung	17
Tabelle 4 – Attribute der Wirkstoffe in der Wissensbasis	19
Tabelle 5 – Rangfolge der Antibiotika-Therapievorschläge – Prioritätsgruppen	23
Tabelle 6 – weitere Rangfolge der Antibiotika-Therapievorschläge – Faktoren zur weiteren Differenzierung	24
Tabelle 7 – Parameter für die Verknüpfung von Erreger und Wirkstoff in ID MACS®	26
Tabelle 8 – Beispielanonymisierung	32
Tabelle 9 – Verfügbare Daten in der SQL-Datenbank aus dem UKE	35
Tabelle 10 – Häufigkeit der Infektionsdiagnosen – Erkannt durch ID ANTIBIOTICS (n = 3664 Infektionsdiagnosen)	49
Tabelle 11 – Verweildauern bei Pneumonien und insgesamt (<i>in Tagen</i>)	50
Tabelle 12 – Prozentuale Häufigkeiten der real am häufigsten verordneten Antibiotika	51
Tabelle 13 – Applikationswege der Antibiotika, insgesamt und nach Infektion	51
Tabelle 14 – Häufigkeiten der Reserveantibiotika Verordnungen nach AWaRe-Schema der WHO [80]	54
Tabelle 15 – Mengen aller Antibiotikaverordnungen, der Reserve und der Watchlist-Antibiotika in DDDs [82] und RDDs nach Först <i>et al.</i> [83], sowie Days of therapy (DOTs), in Prozent und pro 100 Bettentage	55
Tabelle 16 – Erfüllung von Prozess-Qualitätsindikatoren Therapiedauer von nosokomialen (HAP) und ambulant erworbenen (CAP) Pneumonien nach [17] in den realen Verordnungen ..	56
Tabelle 17 – Applikationswege (ROAs) der Antibiotikavorschläge aus ID ANTIBIOTICS, insgesamt und nach Infektion	58
Tabelle 18 – ECDC-Indikatorwirkstoffgruppen [42], Vergleich zwischen realen Verordnungen und ID ANTIBIOTICS	63
Tabelle 19 – Leitliniengerechte Verordnungen bei den verschiedenen Infektionsgruppen im Vergleich zu den jeweils insgesamt real verordneten Antibiotika gleichen Wirkstoffs	66
Tabelle 20 – Therapiedauer der Antibiotikavorschläge anhand der Prozess-Qualitätsindikatoren Therapiedauer von nosokomialen und ambulant erworbenen Pneumonien nach [17]	71
Tabelle 21 – Kreuztabelle und Odds Ratio für Qualitätsindikator Therapiedauer > 7 Tage bei ambulant erworbenen Pneumonien (CAP), bei max. empfohlener Therapiedauer durch ID ANTIBIOTICS	71

Tabelle 22 – Kreuztabelle und Odds Ratio für Qualitätsindikator Therapiedauer > 10 Tage bei nosokomialen Pneumonien (HAP), bei max. empfohlener Therapiedauer durch ID ANTIBIOTICS	72
Tabelle 23 – Mediane der DOTs bei HAP und CAP	73
Tabelle 24 – Erfüllung von ABS-Qualitätsindikatoren (ABS-QIs) aus [17] mit ID ANTIBIOTICS	76
Tabelle 25 – Häufigkeiten der realen Verordnungen von Reserve- (n = 191, 2,87 %) und Watchlist-Antibiotika (n = 4585, 68,94 %) [80], sowie aller anderen (Gesamt n = 6651)	III
Tabelle 26 Reale Wirkstoffmengen in DDDs/RDDs nach [83], sowie DOTs, in Prozent und pro 100 Bettentage	IV
Tabelle 27 – Häufigkeit der realen Verordnungen nach Wirkstoffgruppen, Infektionen und insgesamt, modifiziert nach [89] und [83]	V
Tabelle 28 – Berechnung der realen Kosten über DOTs, Tagestherapiekosten und RDD-Werte nach [83]: minimale und maximale Kosten	VI
Tabelle 29 – Min. und max. Tagestherapiekosten am UKE 2015-2017 pro Wirkstoff, berechnet aus dem kleinsten Preis für Tagestherapiekosten und dem höchsten der jeweiligen Präparate (aus 2015-2017) bzw. Wirkstoffmenge der Gabe-Einheit multipliziert mit den Werten der RDDs aus [83]	VIII
Tabelle 30 – Berechnung der realen Kosten über die dokumentierten Gabemengen: min. und max. Kosten	X
Tabelle 31 – Durch ID ANTIBIOTICS generierte Antibiotikaverordnungen insgesamt und pro Wirkstoff und Kombinationstherapie, inkl. Aufteilung nach 1./2./3. Wahl, so wie möglicher Sequenztherapie und Häufigkeit der realen Verordnungen und Angabe Reserve- oder Watchlist-Antibiotikum	XI
Tabelle 32 – Prozentuale Anteile von Reserve- und Watchlist-Antibiotika an den Vorschlägen durch ID ANTIBIOTICS nach 1., 2. und 3. Wahl sowie der realen Verteilung der Verordnungen	XII
Tabelle 33 – Häufigkeit der Antibiotikavorschläge 1. Wahl durch ID ANTIBIOTICS nach Wirkstoffgruppen, Infektionen und insgesamt, modifiziert nach [89] und [83]	XIII
Tabelle 34 – Häufigkeit der Antibiotikavorschläge 2. Wahl durch ID ANTIBIOTICS nach Wirkstoffgruppen, Infektionen und insgesamt, modifiziert nach [89] und [83]	XIV
Tabelle 35 – Leitlinien-gerechte Verordnungen bez. der Auswahl des Antibiotikums im Vergleich zu den realen Verordnungen (sowie als 1./2./3. Wahl bzw. als mögliche Sequenztherapie), Gesamt n=995	XV
Tabelle 36 – DOTs: Mediane und Mittelwerte der unteren, mittleren und oberen empfohlenen Therapiedauern im Vergleich zu Medianen und Mittelwerten der realen Verordnungen	XVI
Tabelle 37 – Summe der Therapiedauern (DOTs) der generierten unteren/mittleren/oberen Werten aus ID ANTIBIOTICS, verglichen mit den real verordneten Therapien	XVII

Tabelle 38 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie Gesamt.....	XVIII
Tabelle 39 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie CAP	XVIII
Tabelle 40 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie COPD	XIX
Tabelle 41 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie HAP	XIX
Tabelle 42 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie HNO	XX
Tabelle 43 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie HWI	XX
Tabelle 44 – Berechnung der maximalen theoretische Kosten der Vorschläge aus ID ANTIBIOTICS über DOTs, Tagestherapiekosten und RDD-Werte nach [83]: maximale Kosten pro Wirkstoff / ROA	XXI
Tabelle 45 – Berechnung der minimalen theoretische Kosten der Vorschläge aus ID ANTIBIOTICS über DOTs, Tagestherapiekosten und RDD-Werte nach [83]: minimale Kosten pro Wirkstoff / ROA	XXIII
Tabelle 46 – Theoretische Kosten der Vorschläge aus ID ANTIBIOTICS über DOTs, Tagestherapiekosten und RDD-Werte nach [83]: minimale und maximale Kosten, sowie Differenz zu den realen Werten (min. und max., aus DOT und Gabemengen berechnet).....	XXV
Tabelle 47 – Mann-Whitney-Test zum Vergleich der mittleren Tagestherapiekosten der Verordnungen zwischen realen Verordnungen und generierten Antibiotikavorschlägen	XXVI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – HOT-fit Framework für die Einführung neuer Softwaresysteme im Gesundheitswesen, adaptierte Darstellung nach Yusof <i>et al.</i> [65], mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.....	8
Abbildung 2 – Modell Antibiotika-CDS-System ID ANTIBIOTICS: Eingabe des Anwenders, Datenquellen, Programmfunktionen, Ausgabe des Programms (ID DIACOS® PHARMA steht auch stellvertretend für ID MEDICS® in dieser Darstellung).....	12
Abbildung 3 – Darstellung eines Antibiogramms in der Labor-Webkomponente in ID MEDICS® (inkl. Angaben zur Resistenz und Sensibilität bzw. MHK=Minimale Hemmkonzentration des Erregers).....	16
Abbildung 4 – Aufbau der Wissensbasis (XML-Schema mit Elementen und Attributen).....	18
Abbildung 5 – Beispiele für die Logik und automatische Erkennung kombinierter Risikofaktoren und Schweregrade	20
Abbildung 6 –Aufbau einer Datenbank zu üblicherweise sensiblen und resistenten Erregern (Ausschnitt aus dem Pflgetool für ID MACS®)	26
Abbildung 7 – ID ANTIBIOTICS: Auswahl und automatische Erkennung der Infektionsdiagnose, Schweregrade und Risikofaktoren	27
Abbildung 8 – ID ANTIBIOTICS: Übersicht der Wirkstoffvorschläge in Rangfolge mit zusätzlichen Informationen und angegebener Leitlinien-Quelle	28
Abbildung 9 – ID ANTIBIOTICS: Therapielänge, Dosiervorschlag und Präparate-Auswahl zur direkten Verordnung in die digitale Medikationsakte / das CPOE, inklusive integrierter AMTS-Prüfung.....	29
Abbildung 10 – ID ANTIBIOTICS: Eingabe der fehlenden Patientenparameter vor der Berechnung der Therapiedauer und Dosierung.....	30
Abbildung 11 – Flowchart Patientenfälle * mit Antibiotikum (ATC J01*); Infektion, die in den Leitlinien aufgeführt ist; nicht auf Intensivstation; kein Antibiotikum, das bei Leitlinien Veröffentlichung noch nicht zugelassen war	38
Abbildung 12 – Flowchart Empfehlungsgruppen-Selektion.....	39
Abbildung 13 – Flowchart reale Antibiotikaverordnungen * mit Antibiotikum (ATC J01*); Infektion, die in den Leitlinien aufgeführt ist; nicht auf Intensivstation; kein Antibiotikum, das bei Leitlinien Veröffentlichung noch nicht zugelassen war.....	40
Abbildung 14 – Prozentuale Verteilung der Häufigkeit der Verordnung von Wirkstoffgruppen nach Infektionen und insgesamt, Klassifikation der Gruppen modifiziert nach [89] und [83] *Sonstige: Nitrofurantoin, Fosfomycin, Tetracycline, Metronidazol, Monobactame	53
Abbildung 15 – Anteil von Reserve- und Watchlist-Antibiotika an den Vorschlägen durch ID ANTIBIOTICS 1., 2. und 3. Wahl sowie der realen Verordnungen.....	60

Abbildung 16 – Prozentuale Verteilung der Häufigkeit der Verordnung und Vorschläge 1. Wahl aus ID ANTIBIOTICS nach Wirkstoffgruppen, Infektionen und insgesamt, Klassifikation der Gruppen modifiziert nach [89] und [83] *Sonstige: Nitrofurantoin, Tetracycline, Metronidazol, Monobactame, Linezolid.....	62
Abbildung 17 – Leitlinien-gerechte Verordnungen: Prozentualer Anteil an den möglichen Empfehlungen (n= 3664) 3. Wahl hatte keinen Anteil, 27 Empfehlungen enthielten mehr als ein Leitlinien-gerechtes Antibiotikum	64
Abbildung 18 – Aufenthaltsdauer (LOS) bei Patienten, die zumindest einmalig Leitlinien-gerecht behandelt wurden gegenüber Patienten mit keiner einzigen Leitlinien-gerechten Antibiotikatherapie, berechnet anhand der LOS in Tagen der Empfehlungsgruppen/individuellen Diagnosen.....	68
Abbildung 19 – Aufenthaltsdauer (LOS) pro Infektionsgruppe bei Patienten, die zumindest einmalig Leitlinien-gerecht behandelt wurden gegenüber Patienten mit keiner einzigen Leitlinien-gerechten Antibiotikatherapie, berechnet anhand der LOS in Tagen der Empfehlungsgruppen/individuellen Diagnosen	69
Abbildung 20 – Vergleich der mittleren Tagestherapiekosten in € zwischen realen Verordnungen und den von ID ANTIBIOTICS generierten Antibiotikavorschlägen	74
Abbildung 21 – SQL Skript für die Fallselektion	II
Abbildung 22 – SQL-Skript für die Fallselektion bez. der realen Dosierungen und Gaben Die Abfrage wurde nachträglich noch erweitert um das Aufnahmedatum ADMHOSPITAL.	II

Glossar

Antibiogramm	Bestimmung des Resistenz-/ Empfindlichkeitsverhaltens der Erreger auf die getesteten Antibiotika (Agardiffusionstest bzw. Minimale Hemmkonzentrations-Bestimmung) [114]
Anwenderoberfläche	s. GUI
ATS-Kriterien	<p>Modifizierte ATS-Kriterien für das Vorliegen einer schwergradigen Pneumonie (sCAP).</p> <p>"Major"-Kriterien, bestimmt bei Aufnahme oder im weiteren Verlauf (positiv, wenn 1 von 2 Variablen vorhanden)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Notwendigkeit der Intubation und maschinellen Beatmung2. Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren > 4 h (septischer Schock) <p>"Minor"-Kriterien, bestimmt bei Aufnahme (positiv, wenn 2 von 3 Variablen vorhanden)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Schwere akute respiratorische Insuffizienz (PaO₂/FIO₂ < 250)2. Multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme3. Systolischer Blutdruck < 90 mm Hg [73, 115]
Benutzerfreundlichkeit (Usability)	Merkmal der Softwarequalität. Die Eigenschaft eines Softwareprodukts, bes. eines Dialogsystems, auf die Anforderung des Endbenutzers zugeschnitten zu sein. Das Softwareprodukt soll sich den Bedürfnissen der jeweiligen Benutzerkategorie entsprechend verhalten, der Vorbildung und Intention der Benutzer angemessene Ausdrucks- und Interaktionsformen vorsehen und leicht handhabbar sein. Die Benutzerfreundlichkeit wird intensiv innerhalb der Software-Ergonomie untersucht [116]. (auch Bestandteil der DIN ISO 9241: Software Ergonomie)
Button	Anklickbarer Knopf mit Funktion in einer Software-Oberfläche
CDS-System	Clinical Decision Support - System: Klinische Entscheidungshilfe bzw. Expertensystem, das den Arzt bei einer Entscheidung unterstützen sollen
Checkbox	Anklickbares Feld („Kästchen“)

CRB-65-Score	<p>Der CRB-65-Index (die Akronyme stehen für confusion, respiratory rate, blood pressure, Alter = 65 Jahre) besteht aus den vier klinischen Variablen Verwirrtheit, Atemfrequenz, Blutdruck und Alter. Diese Variablen sind wiederholt als unabhängige Prädiktoren für einen letalen Ausgang der CAP hospitalisierter Patienten identifiziert worden.</p> <p>Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$ • diastolischer Blutdruck ≤ 60 mm Hg / systolischer Blutdruck < 90 mm Hg • Bewusstseinstörung • Alter = 65 Jahre <p>Der Score wird berechnet durch die Addition eines Punktes für das Vorliegen jeweils eines der aufgelisteten Kriterien. [73, 117]</p>
Deeskalation	Umstellung der initialen Therapie (breites Spektrum) auf eine gezielte Therapie nach Vorliegen eines Antibiogramms auf ein Antibiotikum, auf das der Erreger laut Antibiogramm empfindlich ist (schmaleres Spektrum) [18].
Empirische Therapie	Beginn einer Antibiotikatherapie aufgrund des Verdachts auf einen Erreger bzw. Empfindlichkeit auf ein Antibiotikum ohne entsprechenden Erreger-Nachweis bzw. Antibiogramm [118]
GUI	Als Graphical User Interface (GUI) bezeichnet man die grafische Benutzeroberfläche, die die Bedienung von Maschinen respektive Computern erleichtert.
Initiale Therapie	s. Empirische Therapie
Kalkulierte Therapie	s. Empirische Therapie
Nosokomiale Infektion	Infektion, die während eines Krankenhausaufenthalts erworben wurde (häufig: multiresistente Erreger bei immunschwachen Patienten)
Ontologie	<p>„(...) explizite formale Spezifikation einer gemeinsamen Konzeptualisierung“ (orig.: "shared conceptualization").</p> <p>In diesem Sinne beschreibt eine Ontologie also einen Wissensbereich (knowledge domain) mit Hilfe einer standardisierenden Terminologie sowie Beziehungen und ggf. Ableitungsregeln zwischen den dort definierten Begriffen.“ [119]</p>
Sequenztherapie	Umstellung von einer intravenösen Initialtherapie auf eine orale Therapie nach Ansprechen des Patienten auf die initiale Therapie (Besserung des Allgemeinbefindens, der klinischer Symptome und der Laborparameter) [18-20].

**Wingert-Nomenklatur
(WNC)**

Die Wingert Nomenklatur ist eine medizinische Terminologie, die auf der Arbeit von F. Wingert basiert [71], der SNOMED II überarbeitete und 1984 ins Deutsche übersetzte. Die WNC beinhaltet eine umfassende Terminologie von medizinischen Begriffen, die es erlauben, verschiedene Aspekte medizinischer Ereignisse zu verschlüsseln, z.B. Diagnosen und Prozeduren. Diese Technologie wird in verschiedenen Produkten der ID GmbH genutzt und ist unter anderem Grundlage von ID MACS®. [120], übersetzt und ergänzt

XML

Abk. für *Extensible Mark-up Language*. XML ist eine Programmiersprache und quasi ein Standard zur Erstellung von strukturierten Dokumenten im World Wide Web oder in Intranets. XML ist erweiterbar (extensible), weil man hier nicht auf vorgegebene Markierungselemente (Tag) angewiesen ist (wie z.B. in HTML), sondern eigene Auszeichnungsmöglichkeiten schaffen kann. Diese Tags definieren dann auch nicht nur die Darstellung des Inhalts, sondern können auch die Bedeutung des Inhalts erfassen (so könnte z.B. ein Tag <MAILADDRESS> eine E-Mail-Adresse (E-Mail) einleiten) [121].

Zusammenfassung

Entwicklung und Testung eines Clinical Decision Support-Systems zur Antibiotikatherapie anhand von retrospektiven Verordnungsdaten eines Universitätsklinikums

HINTERGRUND

Die Entscheidungsfindung für die stationäre Antibiotikaverordnung ist aufgrund vieler zu berücksichtigender Informationen komplex. Clinical Decision Support Systeme (CDSS) sind im Bereich Antibiotic Stewardship (ABS) bisher kaum vertreten und selten in elektronische Verordnungssysteme (Computerized Physician Order Entry, CPOE) integriert. Aufgrund dessen wurde in dieser Arbeit ein integriertes, Leitlinien-basiertes CDSS zur Unterstützung von Antibiotika-Auswahl und -Dosierung entwickelt und anhand von Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie zum ABS (ABS-QIs) geprüft.

METHODIK

Nach Entwicklung des Modells des CDSS (ID ANTIBIOTICS) wurden nationale, sowie eine hausinterne Leitlinie in eine neue Wissensbasis und eine Dosierungsdatenbank manuell transformiert, sowie üblicherweise sensible und resistente Erreger aus Arzneimittel-Fachinformationen eingepflegt. Die neu gestaltete Benutzeroberfläche wurde in ein CPOE integriert.

Retrospektive, elektronische Antibiotika-Verordnungsdaten eines Universitätsklinikums wurden mit generierten Antibiotikavorschlägen aus ID ANTIBIOTICS verglichen und auf Erfüllung der ABS-QIs geprüft. Zwischen den beiden Gruppen wurde der Einsatz von Reserve-Antibiotika, weiteren zu vermeidenden Wirkstoffgruppen sowie die Kosten verglichen. Mittels ID ANTIBIOTICS wurden die Leitlinien-treue der realen Verordnungen inklusive Auswirkung auf die Verweildauer bestimmt.

ERGEBNISSE

27,89 % der Verordnungen waren Leitlinien-gerecht; 87,09 % wurden nicht nach erster Wahl verordnet. Leitlinien-treue war assoziiert mit einer kürzeren Verweildauer: -2,99 Tage ($p < 0,001$;

$r = 0,126$). Die Erfüllung der ABS-QIs *Therapie ≤ 7 Tage bei CAP* (ambulant erworbener Pneumonie) und *≤ 10 Tage bei HAP* (nosokomialer Pneumonie) könnte mit dem CDSS um 20,2 % (CAP: OR 0,134; 95 %-KI: 0,101 – 0,178) und 3,7 % (HAP: OR 0,742; 95 %-KI: 0,629 – 0,877) verbessert werden. Bei den mittleren Tagestherapiekosten der Verordnungen war kein Unterschied festzustellen (Median jeweils 4,78 €; $p = 0,081$). Der Einsatz von Reserve-Antibiotika könnte mit Vorschlägen der 1./2. Wahl der Leitlinie komplett reduziert werden; zu vermeidende Antibiotikagruppen um -2,8 % bei 1. Wahl (jeweils nicht signifikant).

DISKUSSION

Die Limitationen einer retrospektiven Analyse waren erheblich aufgrund der Dokumentationsqualität der Routine-Verordnungsdaten. Der Nutzen von Leitlinien-basierten CDSS ist abhängig von den integrierten Leitlinien, Benutzerakzeptanz und Integration in Workflow und Organisation. Bei gleichen Tagestherapiekosten können mit ID ANTIBIOTICS dennoch ABS-QIs unterstützt werden: Elektronisch verfügbare hausinterne Leitlinien und Entscheidungshilfen, Dosisanpassung (Niereninsuffizienz), initiale Auswahl nach interner Leitlinie (jeweils nicht quantifiziert) und Therapiedauer bei Pneumonien (signifikant).

SCHLUSSFOLGERUNG

Das entwickelte CDSS kann den Arzt bei einer adäquaten, leitliniengerechten Antibiotikaverordnung unterstützen. Die tiefe Integration in bestehende Medikationsprozesse – ohne Nutzung mehrerer Systeme – könnte zu einer guten Akzeptanz bei den klinischen Anwendern beitragen. Zusätzliche Analysen und eine Pilot-Testung der Software sind nötig, um weiteren Aufschluss zur Erfüllung der ABS-QIs, zur Benutzerakzeptanz und dem realen Nutzen zu erhalten.

Abstract

Development and testing of a clinical decision support system for antibiotic therapy using retrospective prescription data from a university hospital

BACKGROUND

Decision-making for inpatient antibiotic prescribing is complex due to a large number of considerations. Clinical decision support systems (CDSS) have been rarely used in antibiotic stewardship (ABS) and less integrated in computerized physician order entry systems (CPOE). Hence, we developed an integrated, guideline-based CDSS to support with antibiotic selection and dosing and assessed it using quality indicators of the German S3-guideline on ABS (ABS-QIs).

METHODS

After creating the model for the CDSS (ID ANTIBIOTICS), suggestions from national guidelines and a local guideline were manually transformed into a new knowledge base and a dosing database. Usually susceptible and resistant pathogens were incorporated from the drugs' Summaries of Product Characteristics. A redesigned user interface was integrated into a CPOE.

Retrospective electronic prescribing data of antibiotics from a university hospital were compared with antibiotic suggestions generated by ID ANTIBIOTICS and assessed for compliance with ABS-QIs. Use of reserve antibiotics, drug groups to avoid, and costs were compared. Guideline adherence in real-world prescriptions and its effect on length of stay (LOS) was determined using ID ANTIBIOTICS.

RESULTS

27.89 % of prescriptions were guideline-adherent. 87.09 % were not first-line treatment. Guideline adherence was associated with shorter LOS: -2.99 days ($p < 0.001$; $r = 0.126$). Achievement of ABS-QIs *Therapy ≤ 7 days for CAP* (community-acquired pneumonia) and *≤ 10 days for HAP* (nosocomial pneumonia) could be improved by 20.2 % (CAP: OR 0.134; 95%-KI: 0.101–0.178) and 3.7 % (HAP: OR 0.742; 95%-KI: 0.629–0.877) with ID ANTIBIOTICS. There was no difference in average daily drug costs (median €4.78 each; $p = 0.081$). Use of reserve antibiotics

could be completely reduced with first/second choice suggestions; antibiotic groups to avoid by - 2.8 % with first choice (both not significantly).

DISCUSSION

Limitations of retrospective routine prescribing data were substantial. The effectiveness of guideline-based CDSS depends on its integrated guidelines, user acceptance, and integration into workflow and organization. Despite that, ID ANTIBIOTICS can support ABS-QI achievement without change in average drug costs: Electronic local guidelines and decision support, dose adjustment for renal insufficiency, initial selection according to local guidelines (all not quantified), and therapy duration for pneumonia (significantly).

CONCLUSIONS

The developed CDSS can support physicians in prescribing appropriate antibiotic therapy. Deep integration into existing medication processes without using multiple systems could contribute to good adoption. Further analysis and pilot testing of the software are needed to provide more insights into ABS-QI achievement, user acceptance, and real-world effectiveness.

1 Einleitung

1.1 Antibiotikatherapie und Leitlinien

Bei der Verordnung von Antibiotika sind zahlreiche Faktoren zu berücksichtigen, um für einen Patienten und seine Erkrankung das jeweils am besten geeignete Arzneimittel zu finden, gleichzeitig das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu optimieren und die Wirtschaftlichkeit zu wahren [2-6]. Ursächlich dafür ist eine ganze Reihe von Gründen, deren Nichtbeachtung sich nicht zuletzt in der bedenklichen Zunahme der Resistenzen mikrobieller Erreger gegenüber im Handel befindlichen Antibiotika niederschlägt. Wichtige Ursachen für eine Verbreitung von Resistenzen sind unzureichende Hygiene und unsachgemäßer Einsatz von antibiotischen Wirkstoffen. Schätzungen gehen davon aus, dass bis zu 50 % der verschriebenen Antibiotika unsachgemäß eingesetzt werden [7-10].

Multiresistente Erreger führen zu Infektionen mit höherer Mortalität, Morbidität und bei nosokomialen Infektionen z.B. zu mindestens doppelt so langen Krankenhausaufenthalten im Vergleich zu einfachresistenten Erregern [11]. Daraus resultieren meist auch deutlich höhere Behandlungskosten [2].

Breitspektrum-Antibiotika, d.h. gegen deutlich mehr Erreger wirksame Antibiotika, werden häufig bei Infektionen eingesetzt, die ausreichend mit einem Schmalspektrum-Antibiotikum behandelbar gewesen wären. Das führt dazu, dass sich der Selektionsdruck auf die Erreger und damit die Ausbreitung von Multiresistenzen erhöhen. Mit zunehmendem Fehleinsatz von Breitspektrum-Antibiotika verringert sich die Wirksamkeit bzw. verkleinern sich deren Spektrum und damit auch deren Einsatzmöglichkeiten [12]. Einige Autoren kritisieren allerdings die klassische, bisher nirgends definierte Unterscheidung von Breit- und Schmalspektrum-Antibiotika; man müsse beim Vergleich zweier Antibiotika die Spektren stets direkt vergleichen [13, 14].

Zu Beginn einer Antibiotikatherapie im stationären Bereich wird zumeist auf Verdacht eine intravenöse, empirische Therapie begonnen. Eine *a priori* Leitlinien-gerechte Verordnung dieser initialen Therapie ist klinisch überlegen und zeichnet sich durch geringere Mortalität und geringere Kosten aus [15, 16]. Eine gleich zu Beginn dieser kalkulierten Therapie durchgeführte Abnahme von Blutkulturen ist ein wichtiger Schritt im Rahmen der antibiotischen Behandlung [17].

Liegt dadurch zu einem späteren Zeitpunkt ein Erregernachweis bzw. ein Antibiogramm vor, sollte die initiale Therapie auf ein gezielt wirkendes Antibiotikum mit schmalere Spektrum umgestellt werden. Ein solches Vorgehen bezeichnet man als Deeskalationstherapie. Dies kann zur

Verringerung der Kosten, aber auch zur Verkürzung des Einsatzes von Antibiotika mit breitem Spektrum beitragen, was langfristig eine Verbesserung der Resistenzlage unterstützen kann [18].

Idealerweise kann bei Ansprechen des Patienten auf die antimikrobielle Therapie (Besserung des Allgemeinbefindens, der klinischer Symptome und der Laborparameter) von intravenöser Initialtherapie auf eine orale Therapie umgestellt werden. Bei einer solchen Sequenztherapie können Arzneimittelrisiken und Kosten verringert werden, die bei intravenöser Behandlung beide höher einzuschätzen sind als bei einer oralen Therapie [18-20].

Ein weiterer Missstand ist der zu häufige Einsatz von Reserve-Antibiotika. Diese sollten erst dann eingesetzt werden, wenn keine anderen Behandlungsoptionen mehr vorhanden sind, als sog. *Salvage*-Therapie. Ansonsten könnten sich möglicherweise schon Resistenzen gegen diese bilden und damit wäre im Ernstfall keine wirkliche Reserve mehr vorhanden [21, 22].

Zur Sicherstellung einer adäquaten Antibiotikatherapie – sowie auch einer Arzneimitteltherapie generell – ist ein individuelles Medikationsmanagement zweckmäßig, um Kontraindikationen, Neben- und Wechselwirkungen sowie Über- und Unterdosierungen zu vermeiden. Überdosierungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für Neben- und Wechselwirkungen, wobei Unterdosierungen ein Fehlschlagen der Therapie, sowie eine Verschlechterung der Resistenzlage zusätzlich begünstigen. Etwaige Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nierenfunktion sind ein weiterer zu berücksichtigender Faktor [23-28]. Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Antibiotika vorkommen, machen beinahe ein Viertel aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aus [2].

Um den sich daraus ergebenden Problemen für die Patienten wirksam begegnen zu können, wurden konsentrierte, medizinische Leitlinien als Basis einer rationalen, evidenzbasierten Medizin entwickelt.

Das zentrale Organ für nationale medizinische Leitlinien, die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), wurde bereits 1962 gegründet. Mittlerweile gibt es insgesamt knapp 800 aktuell gültige Leitlinien (Stand 03/2021) [29]. Die Notwendigkeit bzw. der Stellenwert von Leitlinien ist unbestritten, auch wenn es gute Gründe gibt, sich mit diesen kritisch auseinanderzusetzen: Arts *et al.* [30] weisen auf vorliegende Kontraindikationen beim Patienten hin, aber auch den Wunsch des Patienten als häufige gut begründbare Ursachen für ein bewusstes Nicht-Befolgen (non-adherence) der Leitlinien-Vorgabe. Zudem gehen sie davon aus, dass durch diese bewussten Entscheidungen nicht zwangsweise eine

Verschlechterung der medizinischen Versorgung resultiert. Generell ist ein Nicht-Befolgen aus anderen Gründen, z.B. bei nicht ausreichender Kenntnis der Leitlinie für die Antibiotikatherapie mit höherer Mortalität [31], längerer Verweildauer (length of stay, LOS) [32], höherer Wahrscheinlichkeit für inadäquate Therapie, sowie höherem Einsatz von Breitspektrumantibiotika assoziiert [33]. Eine unnötig ungezielte Therapie ist wiederum mit einer Verschlechterung der Resistenzlage assoziiert [34].

Leitlinien sind bei der Antibiotikatherapie, wie oben beschrieben, ein wichtiger Grundbaustein zur Entscheidungsfindung, da hier vorweg schon mittels evidenzbasierter Medizin eine Art Vorentscheidung getroffen wurde. Bei Vorliegen bestimmter klinischer Parameter geben sie einen Handlungskorridor vor, in dem sich die Therapie nach Vorgabe bewegen sollte [5]. Schon an dieser Stelle kann der behandelnde Arzt die richtige Auswahl und Dosierung der Antibiotika im Grunde nicht mehr für alle unterschiedlichen Infektionen im Kopf haben. Problematisch hierbei ist, dass bei einigen Infektionen auch die Zeit, die bis zum Beginn der Antibiotikatherapie vergeht, entscheidend ist für das Outcome. Kumar *et al.* [35] zeigen anschaulich den Einfluss der Zeit vor Beginn einer Antibiotikatherapie auf die Mortalität bei der Indikation Sepsis und verweisen auf weitere Indikationen, bei denen ein solcher Effekt ebenfalls nachgewiesen wurde. Eine ungeeignete Arzneimittel-Auswahl und damit ein Therapieversagen der initialen Therapie führt zu längerer i.v.-Therapie, längerer Hospitalisierung, steigenden Kosten, sowie höherer Mortalität [2, 36, 37]. So wird vom behandelnden Arzt eine sehr rasche und möglichst richtige Entscheidung erwartet, die nach Meinung des Autors in kurzer Zeit ohne Hilfsmittel kaum zu treffen ist. Zusätzlich sind nämlich noch folgende Punkte zu beachten:

Die initial angesetzte Therapie sollte im Verlauf der Behandlung ebenfalls bei Vorliegen eines patientenindividuellen mikrobiologischen Befunds verändert werden. Liegt eine Resistenz gegen den festgestellten Erreger vor, steht es außer Frage, dass der Patient ein anderes Antibiotikum erhalten muss. Besteht allerdings die Möglichkeit zur Deeskalation auf ein Antibiotikum mit einem schmaleren Spektrum, so sollte auch hier die Therapie dem Befund angepasst werden. Geringerer Antibiotika-Verbrauch, sowie geringere Kosten sind direkte Vorteile einer Deeskalation, ganz abgesehen von einem zu erwartenden positiven Effekt auf die Resistenzsituation [38].

Außerdem zu bedenken für die Entscheidung der Antibiotika-Auswahl ist die Resistenzstatistik der Station bzw. des Klinikums, z.B. kann bereits vor Behandlungsbeginn ein Antibiotikum von

der Auswahl ausgeschlossen werden, da aufgrund der Statistik eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass der Erreger resistent ist [39].

Zudem sollte jede Klinik ihre eigenen Regeln definieren, welche Antibiotika bei welchen Infektionen angewendet werden sollen. Diese hausinternen Leitlinien sollten zwar einerseits aus den Resistenzstatistiken hervorgehen [39], sollen zugleich aber klinikweit gelten und können damit nicht immer genau auf die Resistenzlage der einzelnen Station abgestimmt sein. Nichtsdestotrotz sind interne Leitlinien eine wichtige Voraussetzung für eine auf die örtlichen Gegebenheiten abgestimmte Antibiotikatherapie. Sie sollten dabei stets aktuell gehalten werden, um auf etwaige Veränderungen der Resistenzen reagieren zu können [40].

Hinzu kommen noch die großen Differenzen in den Preisen der Präparate, so dass kostengünstigere Antibiotika den teureren bei vergleichbarer Effektivität nach Möglichkeit vorgezogen werden sollten. Im Grunde sollte man hier natürlich noch einen Schritt weiter gehen und nicht nur die direkten Kosten für die Arzneimittel berücksichtigen, sondern eine Therapieauswahl aufgrund von pharmakoökonomischen Analysen treffen. Hierbei würden also auch das klinische Outcome bzw. andere, u.U. kostensparende Effekte berücksichtigt [2].

Zudem spielt auch die individuelle ärztliche Erfahrung eine Rolle bei der Entscheidung zur Antibiotika-Auswahl. So kann sich der behandelnde Arzt generell auf sein Recht zur Verordnungsfreiheit berufen, einem bestimmten Medikament bei einem Patienten den Vorzug zu geben, auch wenn dieses nicht Leitlinien-gerecht bzw. empfohlen ist.

Die Entscheidungsfindung bei der Verordnung einer Antibiotikatherapie im stationären Bereich ist – wie dargestellt – aufgrund der zahlreichen, zu berücksichtigenden Informationen sehr komplex [2-6]. Ein immer häufiger angewandtes Mittel für eine Optimierung der Antibiotikaverordnung im Krankenhaus sind Antibiotic Stewardship Programme.

1.2 Antibiotic Stewardship

Antibiotic Stewardship (ABS) ist die Gesamtheit aller Maßnahmen, die dazu dienen, nachhaltig die rationale Antibiotikaverordnung zu verbessern bzw. sicherstellen [41]. Die verschiedenen als zweckmäßig und wirksam evaluierten Maßnahmen wurden für Deutschland in der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (ABS-Leitlinie) [17] als Qualitätsindikatoren (ABS-QIs) definiert. Sie unterteilen sich in Qualitätsindikatoren, die

die Struktur der Prozessorganisation eines Krankenhauses bezüglich der Antibiotikatherapie betreffen (Strukturindikatoren), sowie Qualitätsindikatoren, die konkrete Prozessfaktoren bei der Antibiotikatherapie darstellen (Prozessindikatoren). Als wichtiger Strukturfaktor wird z.B. ein multidisziplinäres Team aus Infektiologen, Apothekern, Mikrobiologen und ABS-Experten genannt. Als weitere Struktur-ABS-QIs nennt die ABS-Leitlinie die Meldung von Antibiotikaverbrauchsdaten (sog. Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance), sowie die Verfügbarkeit von hausinternen Leitlinien für die Antibiotikaverordnung, die auf die lokale Resistenzsituation angepasst sein sollten. Diese hausinternen Leitlinien sollten idealerweise in elektronischer Form und ggf. sogar als Entscheidungsunterstützungssystem vorliegen. Prozessfaktoren können z.B. sein: Anforderung einer Blutkultur bei Beginn einer kalkulierten Therapie, bestimmte maximale Therapiedauern bei bestimmten Infektionen (ambulant erworbene Pneumonie, max. 7 Tage, nosokomiale Pneumonie max. 10 Tage). Zusätzlich ist die „Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion innerhalb 2 Tagen“ gefordert, sowie „keine gleichzeitige Verabreichung oraler Fluorchinolone mit mehrwertigen Kationen“. Mehrere QIs verweisen auf eine Oralisierung bzw. Sequenztherapie bis zu einem gewissen Zeitpunkt. Ein weiterer Prozess-ABS-QI ist die Auswahl der „Initialen Therapie (Substanzen, Dosierung) nach lokaler/nationaler Leitlinie“, auf den die vorliegende Arbeit einen besonderen Fokus legt [17].

Weitere Indikatoren finden sich z.B. beim European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Dort werden folgende Wirkstoffgruppen genannt, die aufgrund verschiedener Ursachen (zu breites Spektrum, Reserveantibiotikum etc.) eher vermieden werden sollten: Glykopeptide, Cephalosporine der 3./4. Generation, Monobactame, Carbapeneme, Fluorchinolone, Polymyxine, Piperacillin/Tazobactam, Linezolid, Tedizolid und Daptomycin. Diese stellten 2019 33,7 % der DDDs in der Europäischen Union im Krankenhaussektor dar. In den verschiedenen Ländern variieren die Werte für diese Wirkstoffgruppen zwischen 16,6 % bis 58,5 % und erfahren generell eine stetige Steigerung über die Jahre. Ein geringer prozentualer Anteil dieser Wirkstoffgruppen wird als positiver Indikator für einen rationalen Antibiotikaeinsatz angesehen [42].

Als ein für diese Arbeit relevanter Struktur-Qualitätsindikator der ABS-Leitlinie werden „Elektronisch verfügbare Entscheidungshilfen für den Einsatz von Antiinfektiva entsprechend lokal konsentierter Leitlinien“ empfohlen [17]. Ein Grund für die derzeit im Ranking der ABS-Leitlinie noch niedrige Einstufung dieses Qualitätsindikators (3 auf einer Skala von 1 – 3) könnte sein, dass zu Beginn von ABS-Programmen mit kleineren Änderungen zunächst schon ein großer

Nutzen erzielt werden kann und diese Maßnahmen deshalb logischerweise zunächst bevorzugt eingeführt werden [17, 43]. Allerdings wird der Erhebungsaufwand der einzelnen ABS-QIs teilweise als enorm angegeben, was dazu führt, dass vor allem kleinere Krankenhäuser mit geringerem Budget für ABS generell einfacher umsetzbare Maßnahmen benötigen [1]. Gerade deshalb ist für die Einführung von ABS-Maßnahmen und Überprüfung der ABS-QIs eine entsprechende Unterstützung durch elektronische Systeme zu Erregerstatistiken und elektronische Verordnungssysteme (Computerized Physician Order Entry, CPOE) besonders relevant [44].

Auch aufgrund des Mangels an entsprechendem Fachpersonal, ist es sinnvoll, einfach einzuführende und breit einsetzbare Unterstützungsmethoden zu verwenden. Systeme zur Entscheidungsunterstützung spielen dabei – neben anderen wichtigen ABS-Maßnahmen – zunehmend eine größere Rolle [45].

1.3 Clinical Decision Support (CDS)

Die Idee der Klinischen Entscheidungsunterstützung (Clinical Decision Support, CDS) kam schon in den 1970er Jahren auf, wobei man sich die Bedienung solcher Systeme des frühen Computerzeitalters als eher umständlich und weit entfernt vom Patientenbett vorstellen kann [46].

Einen Überblick über verschiedene Studien, bei denen modernere CDS-Systeme getestet bzw. evaluiert wurden, geben Lobach *et al.* [47], sowie Garg *et al.* [48] und Kawamoto *et al.* [49].

Ansätze für CDS Systeme, die die Antibiotikatherapie hauptsächlich in Intensivstationen zum Thema haben, wurden in den letzten Jahren ebenfalls entwickelt und in Studien getestet [50-54].

Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass die Verordnung von bestimmten Antibiotika (Carbapeneme, Vancomycin), aber auch der Antibiotikaverbrauch insgesamt, signifikant durch ein solches System reduziert werden kann. Gleichzeitig wurde die initiale Therapie häufiger adäquat angesetzt, d.h. der Erreger stellte sich später als sensibel auf das initiale, kalkuliert verordnete Antibiotikum heraus. Ebenso wurde eine höhere Rate an Deeskalationstherapien, also Umstellungen auf ein Schmalspektrum-Antibiotikum nach Erregernachweis gemessen [51]. Im Vergleich zu Personalschulungen schneiden die CDS-Systeme beim Auffinden der adäquaten Antibiotikatherapie ebenso besser ab [54].

An der Charité wurde ebenfalls ein solches System entwickelt: Das sogenannte ABx-Programm ist eine Browser-basierte Lösung zur Festlegung der geeigneten Antibiotikatherapie, bei dem der Arzt verschiedene Fragen beantworten muss, um zu einem Vorschlag für die Antibiotikatherapie zu kommen [50, 55]. Diese webbasierte Anwendung ist bisher nicht direkt in einen elektronischen Medikationsverordnungsprozess integriert und verwendet auch keine im Krankenhausinformationssystem (KIS) oder CPOE vorhandenen Patientendaten.

Dies gilt auch für viele andere CDS-Systeme im Bereich der Optimierung der Antibiotikatherapie, die bisher kaum in den Arbeitsablauf auf Normalstationen integriert worden sind und zumeist webbasierte oder Stand-alone-Programme darstellen, die trotz ihrer hohen wissenschaftlichen Qualität und User-Fokussierung nicht oder nicht ausreichend in bestehende CPOE-Systeme und damit in den Verordnungsprozess integriert sind [56-58].

Eine am Patientenbett oder mittels Visitenwagen am *Point-of-Care* verfügbare digitale Patientenakte wird mittlerweile als Goldstandard angesehen. Hierin integrierte CPOE-Systeme erfüllen den Zweck der elektronischen Arzneimittelverordnung im Klinikum, können am *Point-of-Care* eingesetzt werden und sind dabei von unbestrittenem Nutzen [59-62]. Dieser Nutzen besteht nicht zuletzt aufgrund des Vorteils von direkt verfügbaren Daten am Patientenbett bzw. an Ort und Stelle der Visite. Eine Entscheidungsunterstützung durch ein ebenfalls integriertes CDSS, an dem Ort an dem die Entscheidungen getroffen werden, ist hierbei besonders zweckmäßig [63] und fügt sich besser in den Arbeitsablauf der Arzneimittelverordnung einer Normalstation ein.

Unter anderem können aufgrund unzureichender Workflow-Integration gerade bei Leitlinien-basierten CDS-Systemen leichter Akzeptanzprobleme bei den ärztlichen Anwendern auftreten. Zusätzliche Hindernisse für die Akzeptanz können sein, dass das CDSS nicht ausreichend patientenspezifisch angelegt ist oder der Algorithmus nicht transparent ist und das CDSS damit keine Verlässlichkeit ausstrahlt [64].

Bei der Einführung neuer Softwaresysteme im Gesundheitswesen sind darüber hinaus besondere Faktoren zu berücksichtigen, die von Yusof *et al.* [65] im *HOT-fit Framework* beschrieben sind (Abbildung 1). Die Faktoren „Mensch“ (Human), „Technologie“ (Technology) und das Unternehmen / Krankenhaus / die „Organisation“ (Organization) sind die wichtigen Akteure bei der Einführung neuer Health-Software, die jeweils zueinander passen müssen. Diese drei Bereiche enthalten wiederum Dimensionen, die sich gegenseitig beeinflussen. Die „Technologie“ inklusive ihrer Systemqualität, Informationsqualität und Servicequalität muss in das Umfeld bestehend aus „Mensch“ und „Organisation“ passen, um die Vorzüge der Technologie in realen Nutzen (net

benefit) umzumünzen. Allerdings hat auch die Dimension des realen Nutzens einen Einfluss auf die anderen Dimensionen, z.B. auf die Struktur und das Umfeld der Organisation oder auf die Systembenutzung bzw. die Anwenderzufriedenheit des menschlichen Bereichs. Außerdem beeinflussen sich auch „Mensch“ und „Organisation“ in hohem Maße [65]. Gleichmaßen wird bei der Einführung von neuen ABS-Maßnahmen bzw. ABS-QIs eine Pilotierung gefordert, was ebenfalls zu den Überlegungen von Yusof *et al.* [65] passt [1].

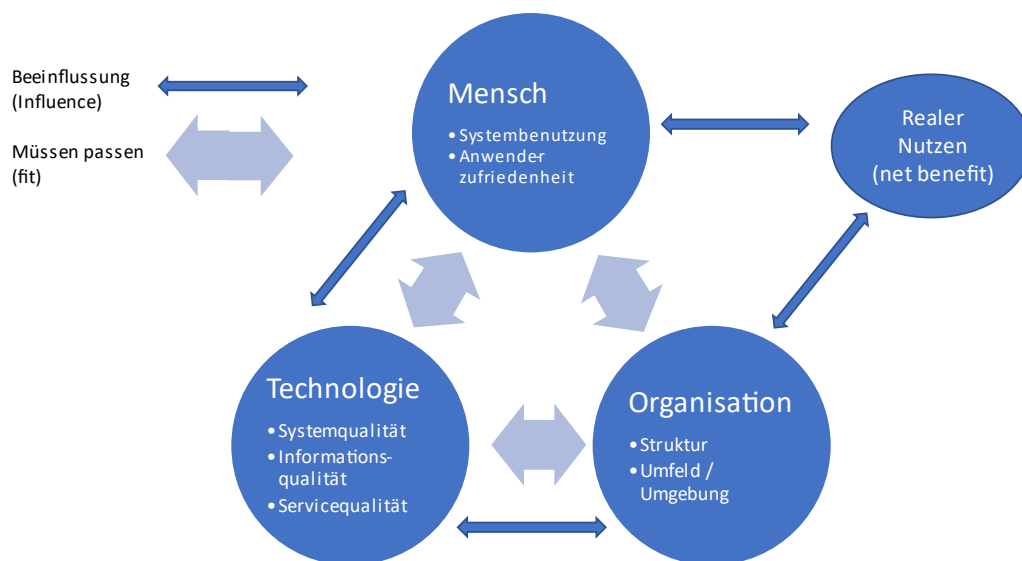


Abbildung 1 – HOT-fit Framework für die Einführung neuer Softwaresysteme im Gesundheitswesen, adaptierte Darstellung nach Yusof *et al.* [65], mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Nachdem Entscheidungshilfe-Systeme zur Antibiotikatherapie in Intensivstationen schon vermehrt Einzug gehalten haben, ist es an der Zeit ähnliche, aber in CPOE integrierte Systeme in Normalstationen zu etablieren. Eine Verbesserung der Antibiotikatherapie durch CDSS im niedergelassenen Bereich sollte ebenfalls zukünftig angegangen werden, da hier unbestritten das größte Optimierungspotential vorhanden ist [22].

In jedem Fall erhöhen inadäquate, empirische Therapien bei schwerwiegenden Infektionen die Mortalitätsraten sowie weiterer negativer Patienten-Outcomes im stationären Bereich und gerade aus diesem Grund ist es notwendig, klinische Entscheidungssysteme zu entwickeln, die bei der hochkomplexen Entscheidungsfindung unterstützen [66].

2 Aufgabenstellung

Das primäre Ziel der Entwicklung des klinischen Entscheidungshilfesystems (CDSS) ist die patientenindividuelle Optimierung der antibiotischen Therapie hinsichtlich Auswahl und Dosierung von Antibiotika.

Hierzu soll ein Entscheidungshilfeprogramm entwickelt und evaluiert werden, welches aufgrund von Leitlinien der Fachgesellschaften [15, 16], Fachinformationen der Arzneimittel unter Berücksichtigung hausinterner Leitlinien [17] bzw. SOPs (Standard Operating Procedures/Standard-Arbeitsanweisungen) und der Resistenzstatistik der Station bzw. der Klinik einen Therapievorschlagn mit Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz [28] aufzeigt. Das CDS-System sollte zudem patientenindividuelle Parameter, wie Antibiogramme [38], mikrobiologische Befunde [38], Laborwerte und Begleitmedikation berücksichtigen. Eine Unterstützung zur Optimierung der Arzneimitteltherapiesicherheit soll ebenfalls stattfinden. Ein während der Visite am *Point-of-Care* vorhandenes CDSS könnte den Arzt hier bei seiner Entscheidung unterstützen, da es an Ort und Zeitpunkt der Arzneimittelverordnung verfügbar wäre. Langfristig sollte damit eine Verbesserung der Resistenzlage von Stationen und Kliniken erreicht werden, bei gleichzeitiger Verhinderung von unnötig langen Behandlungen und damit verbundenen Kosten (siehe 3.1 Entwicklung des Antibiotika-CDS-Systems).

Die Messung des Nutzens und der Risiken gerade von neuartigen Maßnahmen im Rahmen des Antibiotic Stewardship stellt eine Voraussetzung dar, um eine Empfehlung zur flächendeckenden Einführung in bestehenden Verordnungsprozesse abgeben zu können [1].

Für eine Bewertung von Nutzen und Risiken von Clinical Decision Support Systemen (CDSS) ist es ebenfalls sinnvoll, Evaluationsstudien durchzuführen, da jedes CDSS seine eigenen Charakteristika aufweist. Idealerweise wird eine solche im realen Verordnungsprozess gegen den bisherigen Goldstandard (hier z.B. papierbasierte Leitlinien) getestet. Für das entwickelte CDSS wurde aufgrund der bestehenden CPOE/CDSS-Landschaft und bislang fehlender Bereitschaft in den Kliniken, ein solches System einzusetzen, zunächst ein anderer Weg gewählt. Eine retrospektive Analyse anhand von routinemäßig erhobener Medikations-Verordnungsdaten aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) wurde hierfür als praktikabelste Lösung angesehen. Hierbei sollen die Funktionen zur Entscheidungsunterstützung genutzt werden, um die realen Verordnungsdaten zu analysieren und eine Perspektive aufzuzeigen, wie Antibiotikaverordnungen mittels CDS-Systemen allgemein optimiert werden können. (siehe 3.2 Studie zur Testung des Antibiotika-CDS-Systems sowie zugehörige Ergebnisse unter 4).

Die vorliegende Arbeit soll im Sinne einer *Proof-of-Concept* Studie (POC) dabei folgende Zielgrößen untersuchen: Durch die Erfüllung von Qualitätsindikatoren der S3-Leitlinie "Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus" [17] soll ein möglicher Nutzen des CDSS bestimmt werden (primäre Zielgröße). Zusätzlich soll die Leitlinien-treue der realen Verordnungen anhand der im Studienzeitraum gültigen Antiinfektiva-Leitlinie des UKE [67] mittels Einordnung durch das entwickelte CDSS geprüft werden (sekundäre Zielgröße). Weiterhin soll untersucht werden, ob durch das CDSS durch eine Verkürzung der Therapiedauer, weniger Reserve-Antibiotika oder anderer zu vermeidender Wirkstoffgruppen, ein unnötiger Antibiotika-Einsatz verhindert werden kann und dabei ggf. Kosten gespart werden können (sekundäre Zielgrößen).

3 Material und Methodik

3.1 Entwicklung des Antibiotika-CDS-Systems

3.1.1 Bestehende Softwarelösungen zum Medikationsmanagement

In einer digitalen Patientenakte bzw. einem Krankenhausinformationssystem (KIS) wird meist ein CPOE-System für die Dokumentation der Medikation genutzt. ID MEDICS[®] bzw. ID DIACOS[®] PHARMA ist die Fachanwendung der ID Information und Dokumentation im Gesundheitswesen GmbH & Co. KGaA für den Medikationsprozess, welches in Ergänzung zum KIS konzipiert wurde und mittels seiner Funktionalitäten alle Schritte des Medikationsprozesses digital abbildet. Ergänzt wird es durchgängig durch die Prüffunktionen des ID PHARMA CHECK[®] um anhand vorliegender Patientendaten, Diagnosen, Laborwerte und Medikationsverordnungen eine Prüfung bezüglich der Arzneimitteltherapiesicherheit durchführen zu können [68].

Patientendaten stehen für ID MEDICS[®] in einer XML-basierten Datenstruktur namens ID LOGIK[®]-Container zur Verfügung. Dieser stellt die zentrale Infrastruktur-Komponente dar, mittels derer Patientendaten, Diagnosen, Verordnungen etc. ausgetauscht werden [69].

ID TheraOpt[®] ist eine Dosierungsdatenbank, in der anhand Patienten-individueller Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Nierenfunktion (Kreatinin Clearance/GFR) Dosierungen hinterlegt werden können, um diese im passenden Patientenkontext als Dosisvorschlag zu verwenden [70].

Das sogenannte semantische Netz ID MACS[®] ist eine Ontologie, die auf der Wingert-Terminologie aufgebaut ist. Sie enthält Begriffe zu vielen medizinischen Themen, sogenannte Wingert Indices (WNCs) [71]. Jeder Wirkstoff wird z.B. durch einen Index repräsentiert. Dieser kann mit anderen Indices, wie z.B. Kontraindikationen verknüpft sein (sog. semantische Rolle bzw. *HasContext* Relation). Um bei dem Beispiel Wirkstoff zu bleiben, so kann dieser auch Teil einer Wirkstoffgruppe sein: Bsp. Clarithromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum (taxonomische Struktur: *IsA* Relation). Weiterhin gibt es noch sogenannte partitive Relationen (*PartOf* Relation), die im Bereich Arzneimittel allerdings eine untergeordnete Rolle spielen. Jeder Begriff ist mit einem WNC-Index in der Wingert Nomenklatur (Bsp. WNC für Linezolid: E002A53) eindeutig bezeichnet und kann unterschiedliche Synonyme oder auch Bezeichnungen in unterschiedlichen Sprachen enthalten. Bei semantischen Relationen besteht die Möglichkeit eine Verknüpfung parametrisiert anzulegen, d.h. zwei Indices sind miteinander verknüpft, die Art ihrer Verbindung aber ist durch einen dritten Index beschrieben. Das semantische Netz ID MACS[®], im weiteren Verlauf der Arbeit auch als MSN (Medical Semantic Network) bezeichnet, wurde für die Anlage

und Speicherung der üblicherweise sensiblen und resistenten Erreger pro Wirkstoff verwendet (siehe 3.1.9).

3.1.2 Modell für das Antibiotika-CDS-System

Im Anschluss an eine Beobachtungsphase auf einer nephrologischen Station der Charité wurde das Modell für das CDSS, namens ID ANTIBIOTICS, entwickelt, das den Arbeitsablauf der Antibiotikaverordnung unterstützen soll (Abbildung 2). Ein nachzuweisender Nutzen des Systems (s. 3.2 Studie zur Testung des Antibiotika-CDS-Systems) wurde schon beim Erstellen des Modells angestrebt, um gleichzeitig einen zusätzlichen zeitlichen Arbeitsaufwand des Stationspersonals möglichst gering zu halten. Unter anderem deswegen wurde ID ANTIBIOTICS in das bestehende CPOE ID MEDICS® integriert: Die Integration wurde einerseits bezüglich des Aufrufs des Programms umgesetzt und ID ANTIBIOTICS dabei direkt als aufrufbare Komponenten in ID MEDICS® eingebaut. Zusätzlich wurde dafür Sorge getragen, dass die resultierenden Antibiotikavorschläge direkt in Verordnungen in ID MEDICS® resultieren. Der Anwender bleibt also in seiner gewohnten Umgebung, die er für die Anordnung von Medikation gewohnt ist.

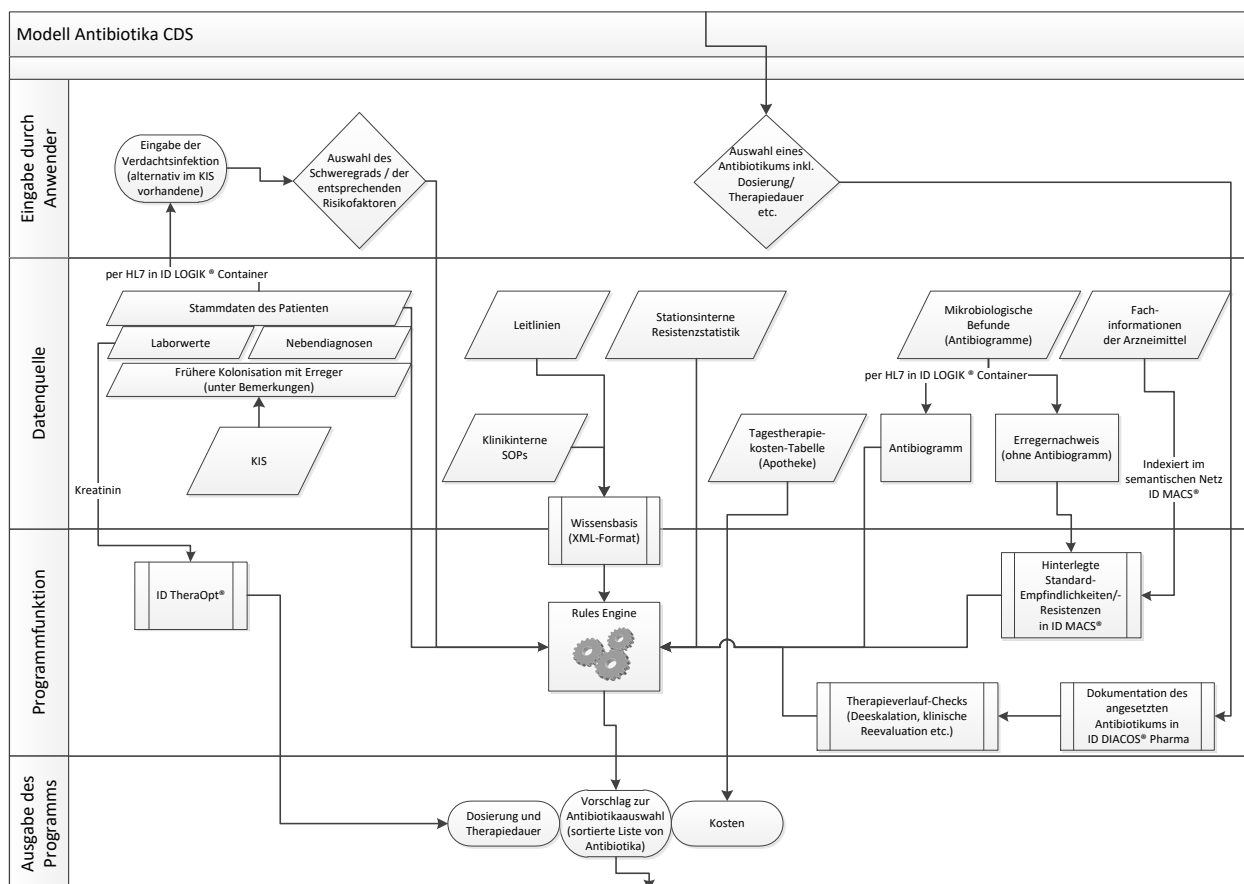


Abbildung 2 – Modell Antibiotika-CDS-System ID ANTIBIOTICS:
 Eingabe des Anwenders, Datenquellen, Programmfunktionen, Ausgabe des Programms
 (ID DIACOS® PHARMA steht auch stellvertretend für ID MEDICS® in dieser Darstellung)

Bei der Erstellung des Modells wurde den Anforderungen der späteren Nutzer (Stationsärzte) insofern Rechnung getragen, als dass mit minimaler Eingabe durch den Anwender ein maximales Ergebnis erreicht werden sollte. Eine proaktive Entscheidungsunterstützung ist in dem Maße umgesetzt, wie es der Prozess der Antibiotikaverordnung zulässt [47]. Das bedeutet, dass lediglich Verdachtsdiagnosen des Arztes sowie zugehörige Risikofaktoren, die noch nicht im KIS digital gespeichert sind, eingegeben bzw. ausgewählt werden müssen. Alle im KIS verfügbaren Patientendaten werden hingegen per HL7-Nachrichten (Health Level 7) dem CPOE und dem CDSS verfügbar gemacht. In Tabelle 1 sind die Daten beschrieben, die dabei im ID LOGIK[®]-Container gesammelt und automatisch vom CDSS erkannt werden.

Das Modell für den Prototypen des CDSS ist in vier Bereiche aufgeteilt (Abbildung 2):

- **Die Eingabe bzw. Auswahl des Anwenders**

An diesen Stellen sind im Programmablauf Benutzereingaben nötig.

- **Datenquelle**

Der Ursprung der Daten ist unterteilbar in veränderliche patientenindividuelle Daten (Tabelle 1) und im CDSS konstante Daten (Tabelle 2).

- **Programmfunktion**

Hierunter sind interne Abläufe innerhalb des CDSS bzw. Benutzung weiterer Systeme dargestellt.

- **Ausgabe des Programms**

Ein Antibiotika-Therapievorschlagn resultiert als Ergebnis.

Initial ist die Eingabe einer Verdachtsinfektion durch den Anwender nötig, solange noch keine direkte Erkennung einer Infektion aus dem KIS stattgefunden hat. Sollte die direkt erkannte Infektion nicht diejenige sein, die behandelt werden soll, so kann eine andere Infektionsdiagnose ausgewählt werden. Zu der ausgewählten Infektionsdiagnose stellt das System die zugehörigen Schweregrade bzw. Risikofaktoren dar (s. 3.1.5 Wissensbasis / „Knowledge Base“), die dann ebenfalls durch den Anwender ausgewählt werden können oder bereits automatisch erkannt wurden.

Sobald diese Auswahl erfolgt ist, generiert das System mit seiner „Rules Engine“ anhand der Datengrundlage (Tabelle 2) und der patientenindividuellen Parameter (Tabelle 1) einen Vorschlag für die Antibiotikatherapie inklusive Dosierung, Therapiedauer und Tagestherapiekosten. Eine

Überprüfung der Interaktionen, Kontraindikationen, Allergien etc. (sog. Arzneimitteltherapiesicherheits-Prüfung, AMTS) wird ebenfalls noch mithilfe des ID PHARMA CHECK[®] durchgeführt.

Die Antibiotikavorschläge werden anhand einer vom Autor entwickelten Rangfolge dargestellt. Diese – anhand der Aussagekraft der unterschiedlichen Quellen sortierte – Rangfolge ist in 3.1.8 näher beschrieben. Liegen keine mikrobiologischen Befunde vor, entspricht die Rangfolge der Priorisierung 1./2./3. Wahl in der Leitlinie bzw. der internen Leitlinie (Tabelle 5 in 3.1.8).

Letztendlich wird anhand der hinterlegten Hausliste des Krankenhauses ein konkretes Antibiotikum (Präparat) mit Dosierung und Therapiedauer ausgewählt und dessen Verordnung im CPOE ID MEDICS[®] dokumentiert.

Tabelle 1 – Patientenindividuelle Daten in ID ANTIBIOTICS

Speicherort: ID LOGIK[®] Container, KIS = Krankenhausinformationssystem, LIS = Laborinformationssystem

Daten	Beispiele	Ursprungssystem
Stammdaten des Patienten	Alter Geschlecht Größe Gewicht	KIS
Codierte Diagnosen	Infektionsdiagnosen weitere Diagnosen (keine Infektionen) Frühere Kolonisation mit Erreger**	KIS
Mikrobiologische Befunde	Antibiogramm Erregernachweis (ohne Resistenzprüfung)	KIS/LIS
Laborwerte	Kreatinin*	KIS/LIS

*zukünftig erweiterbar (ID MEDICS[®] verwendet viele weitere Laborwerte)

** über Diagnosen

Das erstellte Modell bzw. die Entwicklung des CDSS erforderte die Bearbeitung und Integration folgender Informationen, die für die Antibiotikaverordnung von Bedeutung sind: Siehe Tabelle 2. Diese Informationen sollen verknüpft mit den patientenindividuellen Parametern (Tabelle 1) zu einem optimierten Vorschlag zur Antibiotikaverordnung führen.

Tabelle 2 – Datengrundlage ID ANTIBIOTICS

Inhaltlich aufbereitete Informationen, die in ID ANTIBIOTICS integriert wurden

Informationen	Quelle	Speicherort
Angaben zur Antibiotika-Auswahl	Nationale Leitlinien [72-76] / für die Analysestudie: Antiinfektiva-Leitlinie UKE [67]	Wissensbasis von ID ANTIBIOTICS (s. 3.1.5)
Angaben zur Antibiotika-Dosierung	Nationale Leitlinien [72-76] / für die Analysestudie: Antiinfektiva-Leitlinie UKE [67]	ID TheraOpt® (s. 3.1.7)
Klinikinterne SOPs/ hausinterne Leitlinien	Klinikinterne SOPs (für die Analysestudie: Antiinfektiva-Leitlinie UKE [67])	Wissensbasis von ID ANTIBIOTICS (s. 3.1.5)
Üblicherweise sensible und resistente Erreger	Fachinformationen der Arzneimittel	ID MACS® (s. 3.1.9)
Tagestherapiekosten der Antibiotika	Antiinfektiva-Karte (Apotheke der Charité) / für die Analysestudie: Preise des UKEs	*
Resistenzstatistik der Station	Resistenzstatistik der Stationen**	**

*separate Tabellen

**noch offen bzw. größtenteils über lokale Leitlinie abgebildet

Ursprünglich sollten zusätzliche Therapiechecks den weiteren Verlauf der Antibiotikatherapie unterstützen. Dies wurde jedoch aus zeitlichen und entwicklungstechnischen Gründen noch nicht umgesetzt. Zukünftig soll aber dem Benutzer angezeigt werden, wenn die übliche bzw. empfohlene Therapiedauer unter- bzw. überschritten wird, sowie ein Hinweis erscheinen, sobald eine Deeskalation bzw. Sequenztherapie möglich ist. Zusätzliche Hinweise bzw. Alerts zur klinischen Re-Evaluation, zu neuen Befunden aus der Mikrobiologie oder allgemeine Therapiehinweise würden in einer neuen Rubrik Antibiotika-Therapie-Check angezeigt werden.

3.1.3 Verwendung von Antibiogrammen als patienten-individuelle Datenquelle

Anhand einer Strukturvorlage der Antibiogramme im KIS der Charité (Cerner i.s.h.med, ehemals Siemens i.s.h.med) wurde eine Schemaanpassung des ID LOGIK[®]-Containers durchgeführt, so dass Antibiogramme strukturiert ausgewertet und gespeichert werden können. Die Antibiogramme bzw. mikrobiologischen Befunde werden für gewöhnlich vom LIS der Mikrobiologie per HL7-Nachrichten ins KIS übertragen und könnten mit denselben HL7-Nachrichten oder über den Umweg KIS im ID LOGIK[®]-Container gespeichert werden.

Die Antibiogramme können als Ergebnis der Schemaanpassung nun in der Komponente Labor von ID MEDICS[®] angezeigt werden (s. Abbildung 3) und stehen ID ANTIBIOTICS zur Auswertung zur Verfügung.

The screenshot displays a laboratory information system interface. On the left, a navigation menu lists various tests such as 'Blutgasanalyse', 'Urinuntersuchung', and 'Antibiogramme'. The main area shows an antibiotic sensitivity report for 'Enterobacter cloacae Komplex MR' from a 'Dauerkatheter-Urin' sample dated 24.09.2013. The report lists the following antibiotics and their MICs:

- Imipenem, sensibel, MHK: 1
- Meropenem, sensibel, MHK: 0.5
- Gentamicin, sensibel, MHK: <=1
- Ampicillin, resistent, MHK: >=32
- Piperacillin, resistent, MHK: >=128
- Ampicillin/Sulbactam, resistent, MHK: >=32
- Piperacillin/Tazobactam, resistent, MHK: >=128
- Ertapenem, resistent, MHK: 4
- Cefazolin, resistent
- Cefuroxim, resistent, MHK: >=64
- Cefotaxim, resistent, MHK: >=64
- Ceftazidim, resistent, MHK: >=64
- Cotrimoxazol, resistent, MHK: >=320
- Ciprofloxacin, resistent, MHK: >=4
- Levofloxacin, resistent
- Moxifloxacin, resistent, MHK: >=8
- Tigecyclin, resistent, MHK: 4
- Cefpodoxim, resistent, MHK: >=8
- Cefepim, resistent, MHK: 16

A tooltip on the right side of the report states: 'Es handelt sich um ein mehrfachresistentes Isolat. Bitte Empfehlungen im Leitfaden der Krankenhaushygiene Pkt. 5.5. beachten. siehe Intranet ->Richtlinien->Krankenhaus-Hygiene'.

Abbildung 3 – Darstellung eines Antibiogramms in der Labor-Webkomponente in ID MEDICS[®] (inkl. Angaben zur Resistenz und Sensibilität bzw. MHK=Minimale Hemmkonzentration des Erregers)

3.1.4 Überführung von Leitlinien in eine elektronische Form

Zunächst wurden nationale Leitlinien [72-76] gesichtet, die die Antibiotikatherapie thematisieren und zunächst die relevanten Informationen in Form einer MS Excel-Tabelle extrahiert. Relevant für die Antibiotika-Auswahl und -Dosierung waren die in Tabelle 3 aufgeführten Parameter.

Anschließend erfolgte eine Integration der Daten für die Antibiotika-Auswahl aus Tabelle 3 in die Wissensbasis (s. 3.1.5) und der Daten für die Dosierung aus Tabelle 3 in ID TheraOpt® (s. 3.1.7).

Tabelle 3 – Aus den Leitlinien extrahierte Information für die Antibiotika-Auswahl und –Dosierung

ROA = Route of administration (Applikationsweg)

Auswahl	Dosierung
Diagnose	Gaben pro Zeiteinheit (u.U. minimal bis maximal, Bsp. 3-4 pro Tag)
Risikofaktoren (mehrere Spalten)	Zeiteinheit (pro Tag/pro Woche)
Status (1. Wahl/2. Wahl/3. Wahl)	Dosierungsintervall (alle 8h)
Kombinationstherapie	Einzeldosis (u.U. min. bis max., Bsp. 0,5-1g)
Wirkstoff(e)	Tagesdosis (u.U. min. bis max.)
Evidenzgrad (nur teilweise angegeben)	Dosiseinheit (Bsp. mg, mg/kg, I.E.)
Empfehlungsgrad (nur teilweise angegeben)	Ladungsdosis (Bsp. 1. Tag 400mg, ab Tag 2: 200mg) (nur teilweise angegeben)
Bemerkungen/Therapiehinweise	Therapiedauer (u.U. min. bis max., Bsp. 7-10 Tage)
Quelle (jeweilige Leitlinie, Seite etc.)	Therapiedauereinheit (Bsp. Tage, Wochen)
	Applikationsweg (ROA) (Bsp. i.v., p.o.)

3.1.5 Wissensbasis zur Antibiotika-Auswahl

Anhand der Anforderungen dieser zusammengestellten Informationen (Tabelle 3) wurde ein XML-Schema entworfen, das in Form einer Wissensbasis (*KnowledgeBase*) die Daten aus den Leitlinien enthält und woraus dann die Empfehlungen zur Auswahl der Antibiotika (*Recommendations*) generiert werden können (s. Abbildung 4).

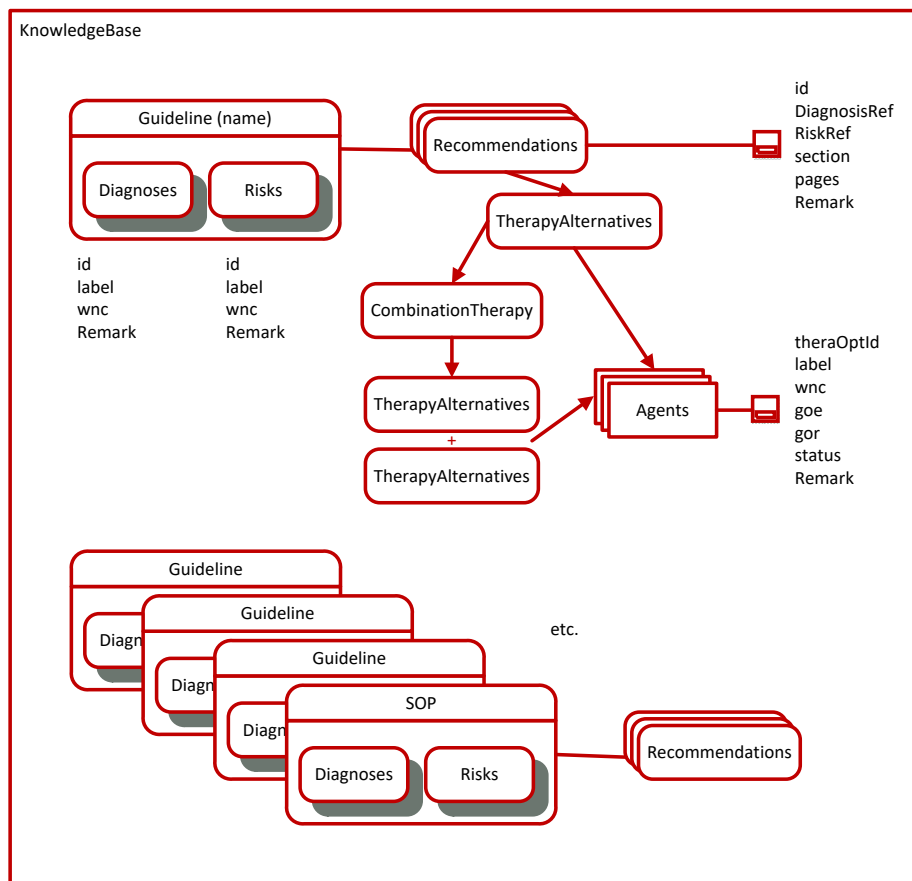


Abbildung 4 – Aufbau der Wissensbasis (XML-Schema mit Elementen und Attributen)

Die Wissensbasis im XML-Format enthält die verschiedenen Leitlinien als Elemente (*Guideline*), die durch ihren Namen eindeutig beschrieben sind (*name*). Innerhalb der Leitlinien-Elemente werden in *Diagnoses* und *Risks* die für die Leitlinie geltenden Diagnosen (*Diagnosis*) und Risikofaktoren (*Risk*) definiert. Schweregrade der Infektionen sind hierbei ebenfalls als *Risks* definiert. *Diagnoses* und *Risks* sind jeweils durch einen Identifikator (*id*) eindeutig bezeichnet und auch innerhalb der ganzen Wissensbasis referenzierbar (mit *DiagnosisRef* bzw. *RiskRef*). Zusätzlich sind Diagnosen und Risikofaktoren mit weiteren Attributen versehen, einem Namen (*label*) und einem Wingert-Index (*wnc*). Der WNC-Index sorgt dafür, dass Diagnosen und

Risikofaktoren eindeutig innerhalb der ID LOGIK[®]-Systeme zu identifizieren sind. Durch diese Indexierung kann auch eine automatische Erkennung dieser Diagnosen und Risikofaktoren aus dem ID LOGIK[®]-Container (bzw. aus dem KIS) erfolgen.

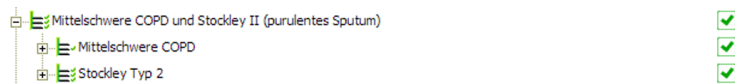
Der Hauptbestandteil der Wissensbasis innerhalb der Leitlinien-Elemente sind die *Recommendations*. Diese Therapieempfehlungen zur Antibiotika-Auswahl gelten jeweils beim Vorliegen einer bestimmten Kombination aus Diagnosen und Risikofaktoren, welche hier mit *DiagnosisRef* bzw. *RiskRef* referenziert werden. Die Attribute der *Recommendations* sind *id*, *label* (s.o.), sowie *section* und *pages*, welche die Quellen- bzw. Seitenangabe innerhalb der Leitlinie darstellen. Hier besteht wie bei den Diagnosen und Risikofaktoren, sowie bei den Wirkstoffen (*Agents*) die Möglichkeit, eine Beschreibung/Bemerkung unter dem Attribut *Remark* zu hinterlegen. Innerhalb der *Recommendations* gibt es das Element *TherapyAlternatives*, welches die verschiedenen alternativ zu verordnenden Wirkstoffe enthält. Soll eine Kombinationstherapie empfohlen werden, sind die verschiedenen *TherapyAlternatives* in *CombinationTherapy* einsortiert. Sind also in der Leitlinien-Empfehlung verschiedene Kombinationsmöglichkeiten von Antibiotika angegeben, so kann auch das mit dem vorliegenden Schema abgebildet werden. Es gibt dann entsprechend mehrere – für gewöhnlich zwei – Listen (*TherapyAlternatives*), von denen jeweils ein Wirkstoff für die Kombinationstherapie ausgewählt werden soll. Die Wirkstoffe in der Wissensbasis enthalten die in Tabelle 4 dargestellten Attribute.

Tabelle 4 – Attribute der Wirkstoffe in der Wissensbasis

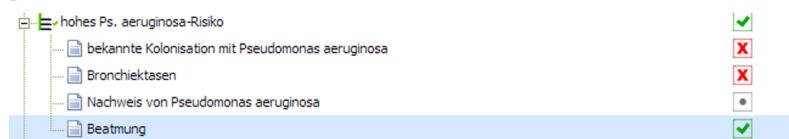
Attribut	Beschreibung
theraOptID	Therapieschema-ID in TheraOpt [®] (Zuordnung des Wirkstoffs in der Wissensbasis zur Dosierung in TheraOpt [®])
label	(Anzeige-) Name des Wirkstoffs
wnc	WNC-Index in ID MACS [®] (Zuordnung des Wirkstoffs in der Wissensbasis zur Dosierung in TheraOpt [®] und für die Suche nach konkretem Arzneimittel)
goe	Grade of Evidence: Evidenzgrad (laut Leitlinie, nur teilweise angegeben)
gor	Grade of Recommendation: Empfehlungsgrad (laut Leitlinie, nur teilweise angegeben)
status	Gibt an, welche Wirkstoffe bevorzugt verordnet werden sollen. (1. Wahl /2. Wahl /3. Wahl)

Für die Bestimmung eines Schweregrads oder eines medizinischen Scores kann es nötig sein, Risikofaktoren aus verschiedenen anderen Risikofaktoren zusammenzusetzen. Dabei können verschiedene logische Verknüpfungen verwendet werden: Entweder müssen alle dieser Risikofaktoren vorliegen (Attribut *require = all*) oder es reicht lediglich ein Risikofaktor, damit der übergeordnete Risikofaktor wahr bzw. zutreffend ist (Attribut *require = any*); eine weitere Verschachtelung ist ebenfalls möglich. Ist ein Risikofaktor eine Verneinung bzw. Negation eines anderen, wird das Attribut *require = none* angegeben und auf den anderen mit *RiskRef* verwiesen. Im System werden Risikofaktoren automatisch durch die hinterlegte Logik der untergeordneten Risikofaktoren gesetzt, sei es durch bereits vorhandene Daten oder nach jeder Benutzereingabe. Dies gilt analog für die Erkennung der Schweregrade (Abbildung 5).

 **ALL:** Alle untergeordneten Risikofaktoren müssen zutreffend sein, damit der übergeordnete Risikofaktor auch wahr wird:



 **ANY:** Ein untergeordneter Risikofaktor muss zutreffend sein, damit der übergeordnete auch wahr wird:



 **NONE:** Der untergeordnete Risikofaktor darf nicht zutreffend sein, damit der übergeordnete wahr wird:

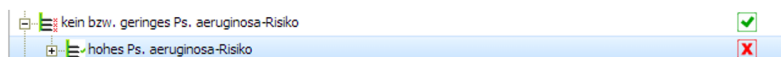


Abbildung 5 – Beispiele für die Logik und automatische Erkennung kombinierter Risikofaktoren und Schweregrade

3.1.6 Methodik bei der Erstellung der Wissensbasis

Zunächst wurde für die in der Leitlinie angegebenen Diagnosen und Risikofaktoren (Bedingungen für die Auswahl der Therapie) geprüft, ob hierzu jeweils bereits ein ICD-Code (ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) oder eine sinnvolle Kombination aus ICDs vorhanden ist. Jeder ICD-Code kann dabei aus einer Kette von WNC-Indices beschrieben werden. Der bzw. die WNC-Codes, die die Diagnose bzw. den Risikofaktor medizinisch semantisch am besten repräsentierten, wurden als relevante WNC-Indices ausgewählt, um als Identifikator in der Wissensbasis für die Diagnose bzw. den

Risikofaktor zu dienen. Komplizierte Bedingungen wurden in logisch aufgebaute, verschachtelte Risikofaktoren umgesetzt (s. Abbildung 5).

Im Verlauf des Projekts wurde entschieden, dass auch eine hausinterne Leitlinie als Wissensbasis ausreichend ist, da diese die Resistenzstatistiken bereits ausreichend berücksichtigen und Empfehlungen der nationalen Leitlinien ohnehin beinhalten bzw. inkorporieren sollte. Zunächst war davon ausgegangen worden, dass es nötig ist, neben einer hausinternen SOP immer auch allgemein gültige nationale Leitlinien als separate Wissensbasen zu verwenden. Für die Analysestudie unter 3.2 wurden lediglich die hausinternen Leitlinien des UKE, weiterhin bezeichnet als UKE Antiinfektiva Leitlinie oder UKE Leitlinie, verwendet [67].

3.1.7 Datenbank für die Dosierungsempfehlungen

Die extrahierten Informationen zur Dosierung wurden in die Software ID TheraOpt[®] integriert, so dass hier die bestehenden Strukturen mit minimalen Veränderungen genutzt werden konnten, um die neuen Daten zu Antibiotika aus den Leitlinien zu integrieren, ausles- und benutzbar zu machen.

Hierbei wurde die Programmfunktion Therapieschemata von TheraOpt[®] verwendet. Im Unterschied zur üblichen Verwendung der Schemata, also für gleichzeitig oder an verschiedenen Tagen zu gebenden Medikamenten, z.B. in der Onkologie, wurden für das ID ANTIBIOTICS-System alle in einer *Recommendation*/Empfehlungsgruppe (s. Wissensbasis 3.1.5) vorgeschlagenen Wirkstoffe in ein Therapieschema eingetragen. Die Information, welche Antibiotika mit welchen zu kombinieren sind, ist bei ID ANTIBIOTICS ausschließlich in der Wissensbasis abgebildet. Um eventuelle Missverständnisse vorzubeugen, sind die abrufenden Services so gestaltet, dass lediglich die Information aus Tabelle 3 (rechte Seite) aus TheraOpt[®] verwendet werden und nicht die Therapieschemata als Ganzes interpretiert werden.

Unter der Funktion „Dosierungsdetails“ wurden dann die Dosierung für den entsprechenden Wirkstoff angepasst an die Kreatinin-Clearance (berechnet z.B. über Serum-Kreatinin), das Alter bzw. Gewicht der Patienten eintragen.

Die Dosierungen und Therapiedauer-Angaben wurden, sofern vorhanden, aus den angegeben Leitlinien entnommen [67, 72-76]. Da eine Anpassung an die Nierenfunktion bisher nicht Bestandteil der genutzten Leitlinien war, wurden die bestehenden Daten von ID TheraOpt[®] genutzt. Hierzu wurden anhand der Leitliniendosierung bei normaler Nierenfunktion, reduzierte Dosierungen eingetragen, so dass mit ID ANTIBIOTICS eine Dosisanpassung ausgehend von der Leitliniendosierung möglich wird. Die Therapiedauer bzw. Dauer der Anwendung wurde ebenfalls

ergänzt durch Informationen aus den entsprechenden, aktuellen Fachinformationen der Arzneimittel. Für die UKE Leitlinie [67] wurde lediglich die jeweils angegebene Therapiedauer der Leitlinie verwendet.

3.1.8 Rangfolge der Vorschläge für die Antibiotikaverordnung

Für die Rangfolge der Antibiotikavorschläge wurden zunächst die verfügbaren Datenquellen anhand ihrer Aussagekraft für den Verordner in Prioritätsgruppen (1 – 5 in Tabelle 5) eingeordnet. Ein Antibiogramm sollte bei optimierter Sensitivität und Spezifität die höchste Aussagekraft im Vergleich zu den anderen Informationsquellen für den einzelnen Patienten haben. In Kombination mit einer gleichlautenden Leitlinien-Empfehlung bzw. internen SOP wäre hiermit die bestmögliche Absicherung einer Therapieempfehlung gegeben. Ebenfalls gilt dies für Patienten mit einem Antibiogramm, bei denen die vom Arzt eingegebene Diagnose per Indikationscheck im ID PHARMA CHECK[®] überprüft wurde. In diesem Fall ist das Arzneimittel für die Behandlung dieser Infektion zugelassen. Durch diese Indikation verringert sich somit die Wahrscheinlichkeit, dass pharmakokinetische Probleme auftreten. Ein Beispiel hierfür wäre, dass der Wirkstoff überhaupt nicht den Wirkort erreicht, was mit einem für die vorliegende Indikation zugelassenen Antibiotikum zumindest theoretisch ausgeschlossen sein sollte. In Gruppe 1 werden hierbei nur Wirkstoffe einsortiert, auf die der im Antibiogramm festgestellte Erreger mindestens sensibel und intermediär getestet wurde.

Liegt lediglich ein Erregernachweis ohne entsprechende Resistenztestung auf Antibiotika vor, so ist dies als weniger aussagekräftig als ein vollständiges Antibiogramm (vgl. Gruppe 1 in Tabelle 5) aufzufassen. Allerdings kann der nachgewiesene Erreger dann mit den für diesen Erreger üblicherweise wirksamen Antibiotika laut Arzneimittel-Fachinformation (s. 3.1.9) kombiniert werden. Die Gruppe 2 setzt sich im Grunde gleich zusammen wie die Gruppe 1, nämlich aus Antibiotika, die Leitlinien-gerecht oder für die Indikation zugelassen sind. Allerdings enthält die Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1 zusätzlich die Erregernachweise in Verbindung mit der Information zu üblicherweise wirksamen Antibiotika aus dem MSN anstatt der Antibiogramme (vgl. Gruppe 1). Da hier ein individueller Nachweis des Erregers pro Patient vorliegt, ist von einer höheren Genauigkeit der Information auszugehen als dies z.B. von einer reinen Leitlinien-Information erwartet werden kann. Begründend hierfür kann angeführt werden, dass die Leitlinie alleine stets allgemeine Empfehlungen gibt, die zumeist nicht den Erreger auf Patientenebene berücksichtigt.

Leitlinien bzw. interne SOPs stellen dennoch die Entscheidungsgrundlage bei einer kalkulierten Therapie – also im Ausgangszustand – dar, so lange noch kein mikrobiologischer Befund vorliegt (Gruppe 3).

Eine geringere Aussagekraft weisen lediglich isoliert vorliegende Antibiogramme (Gruppe 4) bzw. Erregernachweise (Gruppe 5) auf. Diese sind zwar auf den individuellen Patienten bezogen, müssen aber nicht zwangsläufig eine klinische Relevanz haben, z.B. wenn keinerlei Rückschluss auf die zu behandelnde Infektion zu ziehen ist und daher die Kombination mit einer Leitlinienbasierten Empfehlung zu bevorzugen ist [77, 78]. Dennoch können Sie Hinweise zu einer adäquaten Therapie geben und sind daher auch in die Rangfolge miteinbezogen. Mithilfe einer Eingabe der Verdachtsinfektion durch den Anwender lassen sich diese Antibiotika der Gruppen 4 und 5 auch relativ schnell durch einen Indikationscheck in Gruppe 1 bzw. 2 einordnen und erhalten somit eine höhere Einstufung in der Rangfolge.

Bei selektiv gefilterten Antibiogrammen durch die Mikrobiologie auf die relevanten Wirkstoffe der Infektion ist die reine Antibiogrammempfehlung allerdings höherwertig einzustufen [77, 78]. Eine Anpassung der hiergenannten Rangfolge auf die Klinik-spezifischen Gegebenheiten ist daher grundsätzlich möglich.

Tabelle 5 – Rangfolge der Antibiotika-Therapievorschläge – Prioritatsgruppen

- (M → D = Zuordnung eines Medikaments zu einer passenden/zugelassen Diagnose)
 - Erregernachweis (Nachweis eines Erregers ohne Resistenzprüfung gegen bestimmte Antibiotika)

Gruppe	Kombinierte Informationsquellen
1.	a. Antibiogramm + Leitlinie/Interne SOP b. Antibiogramm + Indikationscheck (M → D)
2.	a. Erregernachweis + bei diesem Erreger üblicherweise wirksam laut Fachinformation (MSN) + Leitlinie/ interne SOP b. Erregernachweis + bei diesem Erreger üblicherweise wirksam laut Fachinformation (MSN) + Indikationscheck (M → D)
3.	a. Leitlinie + Interne SOP b. Leitlinie/Interne SOP
4.	a. Antibiogramm
5.	a. Erregernachweis + bei diesem Erreger üblicherweise wirksam laut Fachinformation (MSN)

Sind die möglichen Antibiotikavorschläge den Gruppen 1 – 5 zugeordnet, so folgt eine weitere Differenzierung bzw. Rangfolge innerhalb der Gruppen anhand der Faktoren A-F (s. Tabelle 6). Diese werden dann nacheinander vom System abgearbeitet, ein Beispiel für eine Rangfolge ist im Folgenden dargestellt (s. unterhalb Tabelle 6).

Tabelle 6 – weitere Rangfolge der Antibiotika-Therapievorschläge – Faktoren zur weiteren Differenzierung

Faktoren	Beschreibung (mögliche Werte)	Berücksichtigte Werte für die Rangfolge
A Antibiogramm	1. sensibel 2. intermediär 3. resistent	1. sensibel 2. intermediär 3. -*
B Erregernachweis + bei diesem Erreger üblicherweise wirksam laut Fachinformation (MSN) (s. 3.1.9)	1. E0050A4 - Erreger, üblicherweise empfindlich 2. E0050A5 - Erreger, u.U. erworbene Resistenzen 3. E0050A6 - Erreger, natürliche Resistenz nicht notwendig: wenn Antibiogramm vorliegt	1. E0050A4 - Erreger, üblicherweise empfindlich 2. E0050A5 - Erreger, u.U. erworbene Resistenzen 3. -*
C Leitlinie**	1. Wahl/2. Wahl/3. Wahl**	Ja / Nein (in Leitlinie vorhanden oder nicht)
C Interne SOPs**	vorhanden oder nicht (u.U. 1. Wahl/2. Wahl)**	Ja / Nein (in SOP vorhanden oder nicht)
D Indikationscheck (mittels ID PHARMA CHECK®)	zugelassene Indikation des Arzneimittels (wg. Pharmakokinetik) nicht notwendig: wenn Leitlinie oder interne SOP vorliegen	Ja / Nein (eingegabene/ dokumentierte Diagnose stimmt mit zugelassener Indikation überein oder nicht)
E Reserveantibiotikum**	Wirkstoff besitzt die Eigenschaft Reserveantibiotikum**	Ja / Nein (besser, wenn nicht)
F Kosten**	Tagestherapiekosten in €**	Zahlenwerte, je niedriger desto besser

* resistente Wirkstoffe entfallen, weil sie keine Empfehlungen darstellen

** anpassbar auf die Krankenhaus-spezifischen Werte/Leitlinien/Definitionen

Beispiel für die Rangfolge

Ein Antibiogramm liegt vor: 6 Stoffe sind sensibel, 3 intermediär, 10 resistent.

- ➔ Das Antibiogramm enthält eine nach Sensibilität gruppierte Liste (sensibel, intermediär, resistent).
- ➔ Erregernachweis + Semantisches Netz entfällt (wegen des Antibiogramms)
- ➔ 5 Stoffe aus der Gruppe sensibel sind laut Leitlinie 1. Wahl. Diese erhalten die Kennzeichnung Leitlinien-gerecht 1. Wahl und die oberste Priorität (Gruppe 1).
- ➔ 4 davon sind in der SOP enthalten.
- ➔ Der Indikationscheck fällt hierfür weg (wegen der SOP/Leitlinie).
- ➔ 2 davon (SOP) sind keine Reserveantibiotika.
- ➔ 1 davon (Nicht-Reserve) kostet 5 €/Tag, das andere 111 €/Tag.
- ➔ Das Antibiotikum mit 5 € Tagestherapiekosten soll der zuerst genannte Wirkstoff in der Liste sein (unter sensibel und mit den Eigenschaften Leitlinien-gerecht, in SOP vorhanden, Nicht-Reserve und den Tagestherapiekosten in €).

Die Rangfolge beeinflusst schließlich die Anzeige-Reihenfolge der Antibiotikavorschläge in ID ANTIBIOTICS. Die Wirkstoffvorschläge sind zusätzlich mit Symbolen für die weiteren Eigenschaften versehen, so dass die Begründung für die Rangfolge der Therapievorschläge stets ersichtlich ist (s. 3.1.10 Anwender-Oberfläche des Programms). Für die unter 3.2 beschriebene Analysestudie von ID ANTIBIOTICS spielte lediglich die Gruppe 3 (Leitlinien, in diesem Fall die internen Antiinfektiva-Leitlinien des UKE) eine Rolle. Die anderen Faktoren sind dann bei einer realen Pilottestung des Systems relevant. Hierbei hat der ärztliche Anwender trotz der vom System angebotenen Rangfolge die freie Wahl unter den Wirkstoffvorschlägen und kann sich dabei von allen angezeigten Informationen leiten lassen (s. 3.1.10).

3.1.9 Bei Erregern üblicherweise wirksame Antibiotika gespeichert in einer Ontologie

Fachinformationen von Antibiotika enthalten in Deutschland einen Abschnitt zur Sensibilität bzw. Resistenz der Erreger (häufig im Abschnitt „*Pharmakodynamische Eigenschaften*“ bezeichnet als „*Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien*“). Hier wird unterschieden zwischen „*Üblicherweise empfindliche[n] Spezies*“, „*Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können*“ und „*Von Natur aus resistente[n] Spezies*“. Diese Kategorien wurden in die bestehende Ontologie ID MACS[®] (MSN, s. 3.1.1) wie folgt eingetragen und damit als üblicherweise wirksame Antibiotika für das CDSS hinterlegt:

Tabelle 7 – Parameter für die Verknüpfung von Erreger und Wirkstoff in ID MACS®

Kategorien in den Fachinformationen der Arzneimittel	Parameter-Indices in ID MACS® (inklusive WNC)
Üblicherweise empfindliche Spezies	E0050A4 - Erreger, üblicherweise empfindlich
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können	E0050A5 - Erreger, u.U. erworbene Resistenzen
Von Natur aus resistente Spezies	E0050A6 - Erreger, natürliche Resistenz

In Tabelle 7 ist dargestellt wie die oben genannten Kategorien in die entsprechenden Parameter-Indices überführt wurden. Diese WNC-Indices wurden verwendet, um Erreger und Wirkstoffe parametrisiert zu verknüpfen und damit deren Verbindung zueinander zu beschreiben. Hiermit wurde eine Datenbank zu den üblicherweise sensiblen bzw. resistenten Erregern und damit den dabei üblicherweise wirksamen Antibiotika erstellt (s. Abbildung 6).

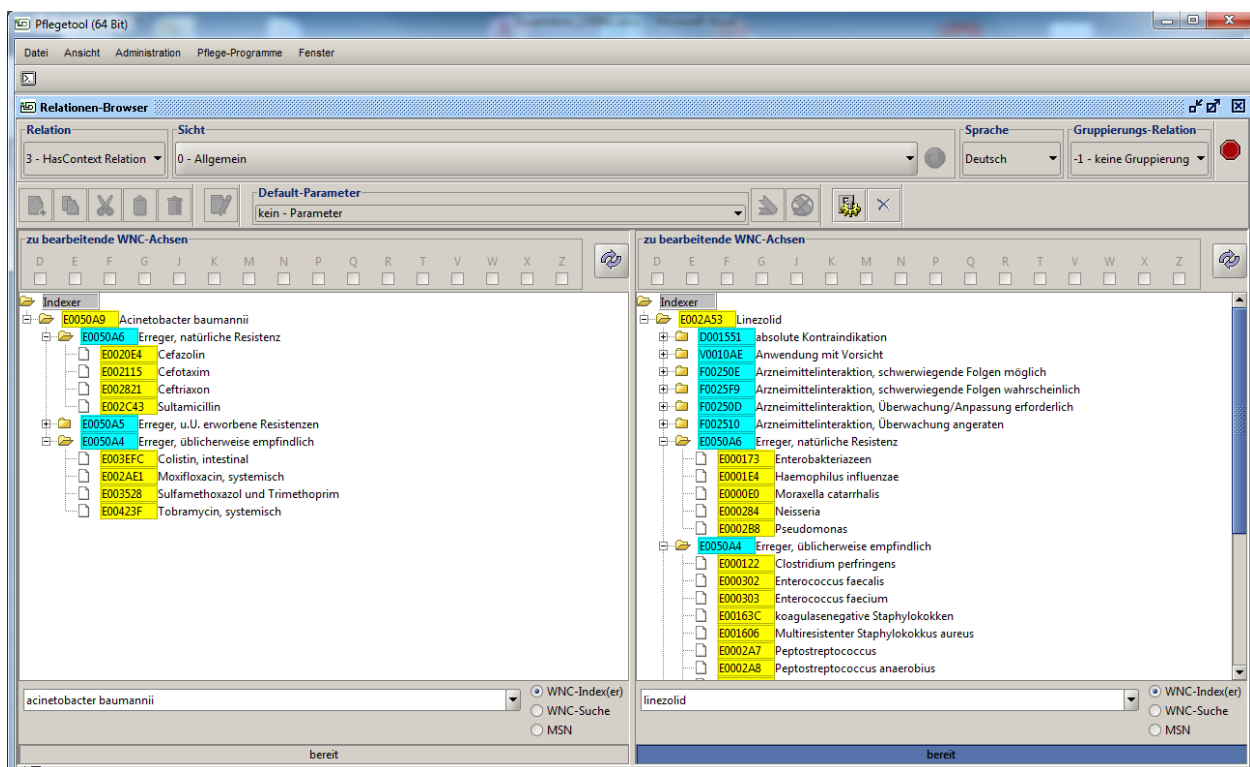


Abbildung 6 – Aufbau einer Datenbank zu üblicherweise sensiblen und resistenten Erregern (Ausschnitt aus dem Pflege tool für ID MACS®)

Parametrisierte Verknüpfungen von Erregern und Wirkstoffen (Informationen aus Fachinformationen)

3.1.10 Anwender-Oberfläche des Programms

ID ANTIBIOTICS wurde als Komponente direkt in das CPOE ID MEDICS® integriert. Dies hat den Vorteil, dass es direkt im Kontext des Patientenfalls aufgerufen wird und alle Informationen des Falls bereits mittels ID LOGIK® CONTAINER zur Verfügung gestellt bekommt. Zudem ist im Medikationsverordnungsprozess kein extra Programm aufzurufen, sondern lediglich in der Komponentenleiste die entsprechende Komponente per Klick zu öffnen (zweites Symbol von unten rechts in Abbildung 7).

Im ersten Schritt ist es nötig, dass der Anwender die zu behandelnde **Infektionsdiagnose** auswählt, sollte sie nicht bereits anhand der dokumentierten Diagnosen und der Indexierung über das semantische Netz ID MACS® erkannt worden sein. In letzterem Fall kann der Anwender nach Auswahl der ihm angebotenen, zugehörigen **Schweregrade** und **Risikofaktoren** direkt einen **Therapievorschlag generieren**. Schweregrade und Risikofaktoren werden nur kontext-bezogen zu der ausgewählten Infektion angezeigt, so dass es nicht nötig ist, aus der gesamten Liste auszuwählen. Zudem werden Risikofaktoren ebenfalls nach obigem Prinzip automatisch indexiert und sind so im besten Fall schon von vornherein korrekt erkannt. Im linken Bereich in Abbildung 7 werden alle zur Infektion passenden Schweregrade nach unten abgetrennt zu den weiteren Risikofaktoren dargestellt, wogegen im rechten Bereich nur die für den Patienten bereits erkannten und ausgewählten Schweregrade und Risikofaktoren dargestellt werden.

The screenshot displays the ID MEDICS® user interface. At the top, the patient information is shown: "Antibiotika", "Test, Patient (*15.03.1952), 64 Jahre, männlich", and "Hinweise" with a status of "apo". The main area is titled "Auswahl" and contains a dropdown menu for "Zu behandelnde Infektion:" set to "Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)". Below this, the "Infektionsdiagnosen" section shows "Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)" as "Automatisch erkannt". The "Schweregrad/Risikofaktoren" section is divided into two columns. The left column lists various severity levels and risk factors, such as "Leichtgradige COPD + Stockley II + GOLD-Stadium III oder IV" and "hohes Ps. aeruginosa-Risiko". The right column shows the status of these factors for the patient, with some marked as "Automatisch erkannt" (e.g., "Schwere COPD", "Respiratorische Azidose (pH < 7,35)", "Kreislaufrisuffizienz", "Schwere Atemnot mit fehlendem Ansprechen auf die Notfalltherapie", "Komatöser Zustand", "Persistierende Hypoxämie (paO2 < 50 mm Hg trotz O2-Gabe)", "Schwere progrediente Hyperkapnie (paCO2 > 70 mm Hg)", "Respiratorische Azidose (pH < 7,35)", "Kreislaufrisuffizienz", "Procalcitonin > 0,1 ng/ml", "kein bzw. geringes Ps. aeruginosa-Risiko", "hohes Ps. aeruginosa-Risiko", "bekannte Kolonisation mit Pseudomonas aeruginosa", "Bronchiektasen", "Beatmung"). A "Therapievorschlag generieren" button is located at the bottom right of the interface.

Abbildung 7 – ID ANTIBIOTICS: Auswahl und automatische Erkennung der Infektionsdiagnose, Schweregrade und Risikofaktoren

Anhand der hinterlegten Wissensbasis und Rangfolge werden nach Auswahl der **Infektionsdiagnose und Risikofaktoren** (erste Benutzeransicht aus Abbildung 7) Wirkstoffvorschläge generiert, die in der in 3.1.8 beschriebenen Rangfolge angezeigt werden. Zusätzliche Information wie die Priorität aus der **Leitlinie** (1./2./3. Wahl), die Sensibilität des Erregers im **Antibiogramm**, die Abdeckung des Erregers mittels üblichen **Spektrums** des Antibiotikums (üblicherweise wirksam laut Fachinformation bei festgestelltem Erreger), der Status als **Reserve-Antibiotikum**, die **Tagestherapiekosten**, sowie eine Überprüfung einer bereits dokumentierten **Indikation** ergänzen die Übersicht der Wirkstoffvorschläge (Abbildung 8).

ID MEDICS®

Antibiotika | **Larson, Karl** (*14.05.1963), 50 Jahre

Infektionsdiagnose und Risikofaktoren | Antibiotika-Therapievorschläge | Verordnung und Dosierung

Antibiotika-Therapievorschläge

1. Sensibel im Antibiogramm und Leitlinien-gerecht (bzw. zugelassene Indikation)	Wirkstoff	Leitlinien-gerecht ^	Antibiogramm	Spektrum	Reserve-Antibiotikum	Tagestherapiekosten	Indikations-Check
	Meropenem					€	
2. Erreger üblicherweise sensibel und Leitlinien-gerecht (bzw. zugelassene Indikation)							
	Imipenem/Cilastatin					€	
3. Leitlinien-gerecht							
	Piperacillin/Tazobactam					€	
	Cefepim					€	
	Kombinationstherapie						
	Levofloxacin					€	
4. Antibiogramm: restliche Wirkstoffe ohne zusätzliche Empfehlungsgrundlage							
	Imipenem						
	Gentamicin						
	Cotrimoxazol					€	
	Piperacillin					€	
5. Übliches Spektrum laut Fachinformation: Restliche Wirkstoffe ohne zusätzliche Empfehlungsgrundlage							

Quelle: S3-Leitlinie Tiefe Atemwegsinfektion und Pneumonie bei Erwachsenen, ambulant erworben: Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie, Management (2009), AWMF Registernummer 082 - 001 (10.6. Auswahl der antimikrobiellen Therapie bei AECOPD: 24f)

Dosisvorschlag generieren

Abbildung 8 – ID ANTIBIOTICS: Übersicht der Wirkstoffvorschläge in Rangfolge mit zusätzlichen Informationen und angegebener Leitlinien-Quelle

Sobald der Anwender sich für einen antibiotischen Wirkstoff entschieden hat, kann er sich einen **Dosisvorschlag generieren** lassen und wechselt somit in die nächste Ansicht: **Verordnung und Dosierung** (Abbildung 9). Fehlen für die Berechnung der Therapiedauer (in den hier vorliegenden Abbildungen als **Therapielänge** bezeichnet) noch Parameter, öffnet sich zuvor noch ein Pop-up-Fenster (Abbildung 10), um die fehlenden Parameter abzufragen. Sollten alle Parameter vorhanden sein, wird direkt die Ansicht **Verordnung und Dosierung** geöffnet.

ID MEDICS

Antibiotika

Geno, Rische (*08.06.1953), 61 Jahre, männlich

apo

Infektionsdiagnose und Risikofaktoren

Antibiotika-Therapievorschläge

Verordnung und Dosierung

Verordnung und Dosierung

Ampicillin/Subactam

Infusion

Therapielänge

Empfohlene Therapielänge 5-14 Tage(e)

Von : 20.02.2015 14:18 HH:MM Bis : 25.02.2015 14:17 HH:MM

Ausgewählte Therapielänge 5 Tage(e) Therapiekosten : 25 € (5 € x 5 Tage)

Dosiervorschlag

Dosierung alle 12h 2 g (Ampicillin) Applikationsweg/-Form Infusion	Die Berechnung + berücksichtigt die Nierenfunktion (nach Tabelle) Bitte überprüfen Sie, ob eine weitergehende Dosisanpassung notwendig ist. Die folgenden Informationen sollten beachtet werden: GFR von Patientin : 29 ml/min Halbwertszeit von Ampicillin bei normaler GFR: 1:11 h -> individuelle Halbwertszeit bei Patientin : 3:19 h
---	--

Präparate

Suche in : Hauskatalog Auswahl : Ampicillin+Subactam-ratiopharm ...

Abbildung 9 – ID ANTIBIOTICS: Therapielänge, Dosiervorschlag und Präparate-Auswahl zur direkten Verordnung in die digitale Medikationsakte / das CPOE, inklusive integrierter AMTS-Prüfung

In der Ansicht **Verordnung und Dosierung** wird die generierte **Therapielänge** bzw. Therapiedauer direkt vorgelegt mit Start zum aktuellen Zeitpunkt und Ende der Verordnung zum maximalen in der Leitlinie vorgeschlagenen Zeitpunkt. Die Angaben zu Start („Von“) und Ende („Bis“) der Verordnung sind manuell durch den Anwender bearbeitbar. Zusätzlich werden die konkreten Therapiekosten dieser Auswahl berechnet und angezeigt. Das System nutzt die in ID TheraOpt® hinterlegten Mechanismen zur Berechnung der patienten-individuellen Dosierung, z.B. anhand der Nierenfunktion für den **Dosiervorschlag**. Schließlich erfolgt mittels ausgewählten Wirkstoffes und Applikationsweg eine Suche im klinikinternen Hauskatalog, um konkrete **Präparate** zur Verordnung auszuwählen. Mit dem konkreten Arzneimittel wird schließlich vor dem Abschluss eine AMTS-Prüfung mit ID PHARMA CHECK® durchgeführt, und dem Anwender dadurch mögliche Probleme (Kontraindikationen, Interaktionen, Überdosierungen, Allergien, zusätzliche Warnungen etc.) ersichtlich gemacht. Die Dosierung ist nach Auswahl des Präparats über **Dosierschema ändern** anpassbar. Den Abschluss stellt die direkte Verordnung des ausgewählten Antibiotika-Präparats mit patienten-individuell berechneter Dosierung und

festgelegter Therapiedauer in die digitale Medikationsakte im CPOE ID MEDICS® dar, wobei der Anwender frei ist, Dosierung und Therapiedauer dabei anzupassen.

Dosisberechnung (Parametereingabe)

Geschlecht : iw weiblich/männlich

Geburtsdatum : 24 Nov 1941

Größe : 160 cm

Gewicht : 53 kg

Kreatinin Clearance : 20 ml/min

Applikationsweg : Injektion

Bei der Dosierung für Infusion Indarddosierung.
Es wurde keine Anpassung an Nieren- bzw. Leberfunktion und Alter vorgenommen. Die Berechnung
-> berücksichtigt die Nierenfunktion (nach Tabelle)

Bitte überprüfen Sie, ob eine weitergehende Dosisanpassung notwendig ist.

Die folgenden Informationen sollten beachtet werden:

GFR von Patient : 20 ml/min
Halbwertszeit von Meropenem bei normaler GFR: 1 h
-> individuelle Halbwertszeit bei Patient : 3:34 h

Ermitteln Abbrechen

Abbildung 10 – ID ANTIBIOTICS: Eingabe der fehlenden Patientenparameter vor der Berechnung der Therapiedauer und Dosierung

Der oben beschriebene Programm-Workflow wurde mit klinisch tätigen Ärzten und Apothekern besprochen und diskutiert, um eine Grundlage für die Praxistauglichkeit zu legen und eine Integration in bestehende Verordnungsabläufe zu ermöglichen.

3.2 Studie zur Testung des Antibiotika-CDS-Systems

Eine Testung des entwickelten CDSS (s. 3.1) wird im Folgenden anhand einer retrospektiven Analysestudie von elektronischen, patientenbezogenen Medikationsdaten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) dargelegt.

Die ursprüngliche Zielstellung war die Entwicklung und Testung eines Clinical-Decision-Support-Systems (CDSS), das eine adäquate Auswahl und Dosierung der Antibiotika aufgrund elektronisch vorliegender Patientendaten, Diagnosen und Laborwerten vorschlagen kann. Aus verschiedenen Gründen kann die Testung nur unter Verwendung bereits verfügbarer Daten retrospektiv erfolgen. Als Datengrundlage dienten Teile der hausinternen UKE Antiinfektiva-Leitlinie, die im System als Wissensbasis integriert wurde [67]. Mit ID ANTIBIOTICS wurde ein Programm entwickelt, welches direkt in das CPOE ID MEDICS® integrierbar ist. ID MEDICS® ist auch das vom UKE genutzte System zur Erfassung und Dokumentation der im Klinikum verordneten Arzneimittel. Für die hier beschriebene Analysestudie wurden nur die Teile von ID ANTIBIOTICS verwendet, die zu einer Leitlinien-gerechten Antibiotika-Auswahl bei einer Infektion inkl. Risikofaktoren und Schweregrad-Einteilung führen, sowie die zur Leitlinien-gerechten Antibiotikaverordnung zugehörigen Therapiedauer. Es wurden keine Mikrobiologie-Daten, Software-Oberflächen, übliches Spektrum laut Fachinformation oder individuelle Dosisinformationen verwendet. Bezogen auf das HOT-fit Framework von Yusof *et al.* [65] wurden in dieser Analysestudie nur Dimensionen innerhalb des Bereichs „Technologie“ getestet, d.h. Einflüsse von menschlichen und organisatorischen Faktoren wurden nicht berücksichtigt.

3.2.1 Ziel der Studie

Das Ziel der Studie ist einerseits die Bestimmung der Erfüllung von ABS-Qualitätsindikatoren durch das CDSS, sowie die Überprüfung der Leitlinien-treue in den realen Verordnungen bezogen auf die Antibiotika-Auswahl. Eine zusätzliche Nutzenbewertung des CDSS soll anhand des Vergleichs der CDSS-gestützten Verordnungsvorschläge und der real stattgefundenen Verordnungen erfolgen. Dies soll erreicht werden durch eine Verkürzung der Therapiedauer, weniger Einsatz von bestimmten Reserve-Antibiotika und weiteren zu vermeidenden Gruppen, sowie eine Verringerung der Therapiekosten bei den Antibiotikavorschlägen durch das CDSS.

3.2.2 Studiendesign

3.2.2.1 Studienkollektiv

Für die Studie wurden retrospektive Daten aus dem UKE als Microsoft SQL-Datenbank (SQL-Server 2014) aus dem Zeitraum Februar 2014 – Februar 2017, insgesamt 738.467 Patienten-Fälle verwendet. Bestandteil der Daten waren Diagnosen, Arzneimittel-Verordnungen, Patientendaten und Laborwerte.

Aus datentechnischen Gründen wurden nur Antibiotikaverordnungen ab dem 20.07.2015 verwendet. Zeitpunkt der Datenbankerstellung war 24.02.2017. Damit verkürzte sich der Zeitraum von Juli 2015 – Februar 2017 (585 Tage).

3.2.2.2 Anonymisierung

Die Vor- und Nachnamen der Patienten wurden durch zufällig gewählte Namen aus einer statischen Namensdatenbank ersetzt. Die Fall- und Patientennummern der Patienten wurden fortlaufend neu vergeben. Die Adressen der Patienten, sowie alle Signaturen der eingeloggten Benutzer (Mitarbeiter des UKE) wurden entfernt. Die Geburtsdaten wurden per Zufallsgenerator innerhalb eines Zeitraums +/- 100 Tage verschoben (Tabelle 8).

Tabelle 8 – Beispielanonymisierung

Falldaten	Verschlüsselungsart	Musterbeispiel Original	Musterbeispiel Anonymisiert
Fallnummer (9-stellig)	Neuvergabe und Reduzierung auf 7 Stellen	395674759	5076385
Patientennummer (9-stellig)	Neuvergabe und Reduzierung auf 7 Stellen	967056310	4057217
Nachname	Neuvergabe über Zufallsname	T4-soarian	Lexis
Vorname	Neuvergabe über Zufallsname	QS_Apo1	Heinzelmann
Geburtsdatum	Addition einer Zufallszahl auf das Geburtsdatum	1971-03-20 00:00:00.000	1971-03-04 00:00:00.000

3.2.2.3 *Einschlusskriterien*

Eingeschlossen wurden Patientenfälle, bei denen eine der folgenden, in der UKE-Antiinfektiva-Leitlinie aufgeführten, bakteriellen Infektionen dokumentiert wurde (Einschlusskriterium I): Harnwegsinfektionen (HWI), ambulant erworbene Pneumonien (CAP), nosokomiale Pneumonien (HAP), Infektionen des Kopf- und Halsbereichs (HNO) oder akute Exazerbationen der COPD. Die Patienten mussten zusätzlich eine Antibiotikatherapie (für diese Infektion) erhalten haben, also eine Verordnung mit einem Medikament, das einen ATC-Code beginnend mit J01* aufwies (Einschlusskriterium II).

3.2.2.4 *Ausschlusskriterien*

Ausgeschlossen wurden Patientenfälle, die mehreren Empfehlungsgruppen (*Recommendation groups*) zugeordnet werden konnten, d.h. für die das System pro angegebener Diagnose mehr als eine Empfehlung zuordnen konnte (Ausschlusskriterium 1). Zusätzlich ausgeschlossen wurden Patientenfälle, die Verordnungen vorwiesen von Antibiotika, die bei der Veröffentlichung der UKE Leitlinie noch nicht zugelassen bzw. im Handel waren (Ausschlusskriterium 2): Fidaxomicin (ATC: A07AA12, Zulassung 03/2013), Ceftarolin (J01DI02, 03/2013), Telavancin (J01XA03, 01/2015), Ceftobiprol (J01DI01, 02/2015), Tedizolid (J01XX01, 07/2015) und Ceftolozan (J01DI54, 03/2016).

3.2.2.5 *Verwendete Software*

Alle SQL-Abfragen wurden mittels Microsoft SQL Management Studio 2014 (MS SQL-Server 2014) in der in 3.2.2.1 angegebenen SQL-Datenbank durchgeführt. Für die Abfragen bzw. Berechnung der Therapievorschlüsse wurden die eigens entwickelten Services von ID ANTIBIOTICS in derselben SQL-Datenbank verwendet. Alle weiteren Schritte unter 3.2.3, abgesehen der angegebenen statistischen Tests und der Erstellung von Boxplot-Grafiken, wurden in Microsoft Excel 2016 durchgeführt. Für die statistische Auswertung der Ergebnisse, die statistischen Tests und die Erstellung der Boxplot-Grafiken wurde schließlich IBM SPSS Statistics Version 25 verwendet.

3.2.2.6 *Aufbau der Studie*

Zunächst wurden alle Patientenfälle anhand der Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien per SQL-Abfrage erfasst (s. 3.2.3.2). Deren Antibiotikaverordnungen stellen die Kontrollen der Studie dar, d.h. sie dienen als Vergleichsgruppe zu den anschließend generierten virtuellen Antibiotikaverordnungen mit ID ANTIBIOTICS.

Anschließend wurden die o.g. Patientenfälle nämlich in Empfehlungsgruppen (*Recommendation groups*) mittels einer retrospektiven Anwendung von ID ANTIBIOTICS eingeteilt, anhand deren dokumentierten Infektionsdiagnosen, Schweregraden und Risikofaktoren.

Schließlich wurden für diese Fälle durch ID ANTIBIOTICS Antibiotikavorschläge inklusive Therapiedauer generiert. Dies entspricht einer retrospektiven, hypothetischen Intervention, die schließlich zum Vergleich mit den Kontrollen (realen Verordnungen) verwendet wurde.

3.2.2.7 Vermeidung von systematischen Fehlern (Bias)

Um einige systematische Fehler (Bias) vermeiden zu können, wurden folgende Überlegungen angestellt:

Der für die Analysestudie verwendete Stand der UKE-Leitlinien war 07/2012, erst 2018 wurden neue lokale Leitlinien veröffentlicht. Das heißt, es wurden während der Zeit der Studiendaten keine neuen Leitlinien eingeführt, die zu einer Veränderung der Entscheidungsgrundlage der Verordnung und damit zu einer Verfälschung der Ergebnisse hätte führen können.

Allerdings wurden während des Studienzeitraums einige neue Antibiotika eingeführt, die deshalb als Ausschlusskriterien definiert wurden (s. 3.2.2.4). Patientenfälle, denen keine Empfehlungsgruppe durch ID ANTIBIOTICS zugeteilt werden konnte, wurden ebenfalls ausgeschlossen, da kein Leitlinien-gerechter Vorschlag möglich war. Eine Untersuchung von Patientenfällen, bei denen mit ID ANTIBIOTICS kein Leitlinien-gerechter Vorschlag möglich war, wurde aufgrund des hohen Aufwands bei der Feinjustierung der Wissensbasis (3.2.3.3) nicht umgesetzt und damit auch keine *Intention-to-Treat-Analyse* durchgeführt. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientenfälle, denen mehrere Empfehlungsgruppen zugeteilt werden konnten (s. 3.2.2.4). In diesen Fällen hätte der Anwender bei Nutzung von ID ANTIBIOTICS sich für eine konkrete Konstellation aus Infektionsdiagnose, Schweregrad und Risikofaktoren entscheiden müssen. Dies war in einer retrospektiven Analyse nicht überprüfbar.

3.2.2.8 Ethikvotum

Ein Ethikvotum wurde für die oben beschriebene retrospektive Studie bei der Ethikkommission der Ärztekammer in Hamburg beantragt und am 28.06.2017 von der Kommission bestätigt, dass die Durchführung der Studie vertretbar sei (Bearb.-Nr.: WF-037/17). Eine erneute Prüfung der Anonymisierung der Fallnummern wurde wie von der Ethikkommission gefordert durchgeführt (die Fallnummern wurden zufällig mit einer neuen Nummernfolge neu vergeben, s. 3.2.2.2).

3.2.2.9 *Verfügbare Daten in der Datenbank des UKE*

In Tabelle 9 sind die für die Studie verfügbaren Daten in der SQL-Datenbank aus dem UKE aufgelistet. In der Datenbank nicht direkt enthalten und separat zur Verfügung gestellt, wurden die minimalen und maximalen Preise des Studienzeitraums für jedes in der Studie verordnete Antibiotikum.

Tabelle 9 – Verfügbare Daten in der SQL-Datenbank aus dem UKE

Medikationsdaten / Verordnungen	
Konkrete Arzneimittel-Präparate	ATC-Code + Identifikator des Arzneimittels (userid-Nr.)
Dosierungen	in Form von Dosierschemata
Dauer der Verordnung	Beginn des ersten und Ende des letzten Dosierschemas zur Verordnung (in Form von Zeitstempel)
Menge des Wirkstoffs anhand der dokumentierten Gaben	Summe in mg, I.E. oder absoluten Einheiten, wie Tabletten etc.
Diagnosen der Fälle	ICD-Codes und dokumentierte Diagnose (Text)
Patientenparameter	
Alter	in Jahren
Geschlecht	m/w/d
Gewicht	in kg
Größe	in cm
Laborwerte	
z.B. Kreatinin Clearance	in ml/min
Administrative Daten	
Aufnahmedatum	Zeitstempel
Entlassdatum	Zeitstempel

3.2.3 Durchführung der Studie

3.2.3.1 *Grundsätzliche Schritte*

1. Aus der Gesamtdatenbank wurde mittels Microsoft SQL Management Studio eine SQL-Abfrage durchgeführt, die die Ein- und Ausschlusskriterien aus 3.2.2.3 und 3.2.2.4 enthielt, und damit die für die Studie relevanten Patientenfälle identifiziert (3.2.3.2).
2. Die Services von ID ANTIBIOTCS wurden verwendet, um jeden Patientenfall in eine Empfehlungsgruppe einzuteilen. Hierfür wurden dessen Diagnosen und

Patientenmerkmale entsprechend verwendet, um einen Vorschlag eines Wirkstoffs (auf ATC-Code-Basis) nach 1. Wahl, 2. Wahl und 3. Wahl zu treffen und ggf. auch eine Kombinationstherapie vorzuschlagen.

3. Anschließend wurde ein Vergleich der durch ID ANTIBIOTICS vorgeschlagenen ATC-Codes mit denen der real verordneten Medikamente durchgeführt. Die Durchführung des Abgleichs beinhaltete, dass der ATC-Code eines real verordneten Medikaments in den ATC-Codes für die entsprechende Empfehlung durchsucht wurde, d.h. in 1. Wahl, 2. Wahl und 3. Wahl der Vorschläge von ID ANTIBIOTICS. Wurde also das real verordnete Medikament in der Wissensbasis und damit in der Leitlinie gefunden, wurde die Verordnung in diesem Fall als Leitliniengerecht deklariert, unabhängig davon, ob dieses als 1., 2. oder 3. Wahl in der Leitlinie vorgesehen war (3.2.3.5).
4. Feinjustierung der Erkennung/Bestimmung: Die Wissensbasis wurde so lange angepasst, bis alle erkannten Diagnosen auch zu einer *Recommendation* geführt haben. Dies wurde erreicht durch eine Verbesserung der Erkennung der WNC Indices, durch Anpassung der Risikofaktoren in der XML-Wissensbasis und durch Austausch der WNCs der Diagnosen und Risikofaktoren. Daraus resultierten 5.196 Zeilen aus Diagnosen mit Empfehlungsgruppen (3.2.3.3, s. auch 3.2.3.2 Fallselektion und Verlauf).
5. Weiterhin mussten die Wissensbasen aus technischen Gründen für die Diagnosen-Erkennung aufgetrennt werden in eine Wissensbasis für nosokomiale Pneumonie (HAP) und eine Wissensbasis für alle weiteren Diagnosen. Eine Adaption der Wissensbasis bezüglich ambulant erworbener Pneumonie (CAP) wurde aufgrund der zwischenzeitlichen Ergebnisse nötig: Leichte ambulant erworbene Pneumonie wurde als zu erkennende Diagnose entfernt.¹
6. Nachfolgend wurden einzelne Durchläufe der Patientenfälle (SQL-Datenbank) mit den Services von ID ANTIBIOTICS für die beiden getrennten Wissensbasen durchgeführt und schließlich die beide Ergebnistabellen mit den enthaltenen Empfehlungen wieder zusammengefügt (MS Excel).
7. Zusätzlich war es nötig, verschiedene Stammdatentabellen in MS Excel zu erstellen: Zu den ATCs, DDDs, RDDs, den enthaltenen Mengen in den Präparaten, der Priorität (1./2./3. Wahl) der Empfehlungsgruppe, den Applikationswegen (ROAs) für DDDs

¹ Begründung: Es sind nur hospitalisierte Patienten in der Datenbank enthalten, leichte ambulant erworbene Pneumonie bedarf keiner Hospitalisierung und wird für gewöhnlich ambulant behandelt.

- und RDDs und die Zuordnung von ATCs zu ECDC-Indikator-Wirkstoffgruppen und Reserve-Antibiotika wurden einzelne Stammdatentabellen erstellt.
8. Den einzelnen Verordnungen wurde dann zugeordnet, ob sie Reserve-Antibiotika oder ECDC-Indikator-Wirkstoffgruppen beinhalten (3.2.3.6).
 9. Eine Berechnung der Verweildauer wurde für alle Patientenfälle anhand der Differenz ihres Aufnahme- und Entlasszeitpunkts bestimmt.
 10. Die Häufigkeiten der Verordnungen der real verordneten Wirkstoffe und für die Antibiotikavorschläge aus ID ANTIBIOTICS, inkl. deren Summe an DDDs, RDDs bzw. Zuordnung zu Wirkstoffgruppen wurden bestimmt (3.2.3.7).
 11. Die Therapiedauer der realen Verordnungen wurde anhand der Differenz der zwischen Absetzzeitpunkt und Ansetzzeitpunkt der Verordnung bestimmt. Die Therapiedauer der Antibiotikavorschläge von ID ANTIBIOTICS ergab sich aus den Empfehlungen (3.2.3.7).
 12. Schließlich wurden die Auswertungen zur Leitlinien-treue nach Diagnose und nach Wirkstoff nach in 3.2.3.5 beschriebenem Verfahren, sowie ein Vergleich der Verweildauer zwischen Leitlinien-gerechter Behandlung und nicht Leitlinien-gerechter Behandlung durchgeführt.
 13. Ein Vergleich der Therapiedauern zwischen den realen Verordnungen und ID ANTIBIOTICS wurde durchgeführt (Days of therapy, DOT) (3.2.3.7).
 14. Insbesondere für die Infektionen HAP und CAP wurde anhand der Prozess-Qualitätsindikatoren Therapiedauer von ambulante erworbener Pneumonie und nosokomialer Pneumonie aus der S3 Leitlinie zum ABS [17] eine Auswertung bezüglich der Überschreitung der maximal angegebenen Therapiedauern durchgeführt und mit den empfohlenen Therapiedauern aus ID ANTIBIOTICS verglichen (3.2.3.7).
 15. Schließlich wurden die realen Kosten mittels minimaler und maximaler Preise aus dem Studienzeitraum berechnet und mit den berechneten Kosten aus ID ANTIBIOTICS verglichen. Zusätzlich wurden die mittleren Tagestherapiekosten zwischen den beiden Gruppen einem Vergleich unterzogen, der unabhängig der Therapiedauer war (3.2.3.8).
 16. Abschließend wurde anhand der Ergebnisse und der zusammengefassten Entwicklung des CDSS aus 3.1 geprüft, ob ausgesuchte Qualitätsindikatoren aus der ABS Leitlinie [17] mit ID ANTIBIOTICS und der integrierten UKE Leitlinie [67] erfüllbar sind.

3.2.3.2 Fallselektion und Verlauf

Für die Selektierung der Fälle aus der SQL-Datenbank mittels der Einschluss- (I und II) und Ausschlusskriterien (1 und 2) wurde ein SQL-Skript entwickelt und in MS SQL Management Studio ausgeführt (Abbildung 21 im Anhang). Für die initial selektierten Fälle (Abbildung 21) wurde anschließend mittels ID ANTIBIOTICS eine Berechnung der Antibiotikavorschläge (ATC-Codes + Therapiedauer) durchgeführt und die Patienten anhand weiterer notwendiger Faktoren gefiltert (Abbildung 11). In 3.2.3.3 ist dargestellt, wie die Wissensbasis justiert wurde, bis alle erkannten Diagnosen auch zu einer *Recommendation*/Empfehlung geführt haben (Abbildung 12). Wie die realen Verordnungen der Patientenfälle aus Abbildung 11 schließlich extrahiert und weiter gefiltert wurde, wird in 3.2.3.7 dargelegt (s. hierzu Abbildung 13 – Flowchart reale Antibiotikaverordnungen). Eine Anpassung bzw. Kürzung der Fälle bzw. Empfehlungsgruppen wurde aufgrund der nachfolgenden Abfrage der Verordnungen aus Abbildung 13 nötig, so dass nur noch Verordnungen verwendet wurden, die auch als „dem Patienten gegeben“ (dokumentierte Gaben) verwendet wurden.

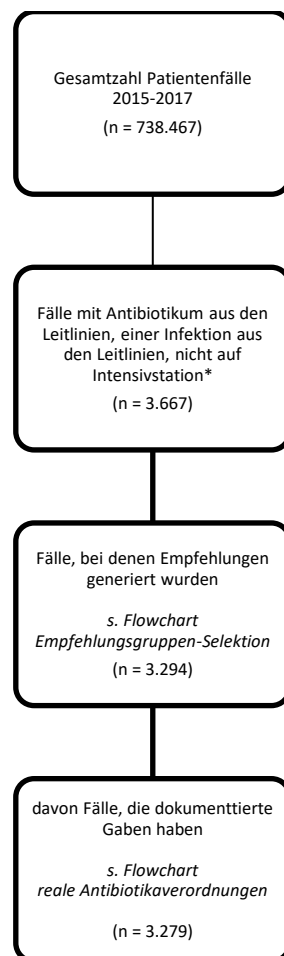


Abbildung 11 – Flowchart Patientenfälle

* mit Antibiotikum (ATC J01*); Infektion, die in den Leitlinien aufgeführt ist; nicht auf Intensivstation; kein Antibiotikum, das bei Leitlinien Veröffentlichung noch nicht zugelassen war

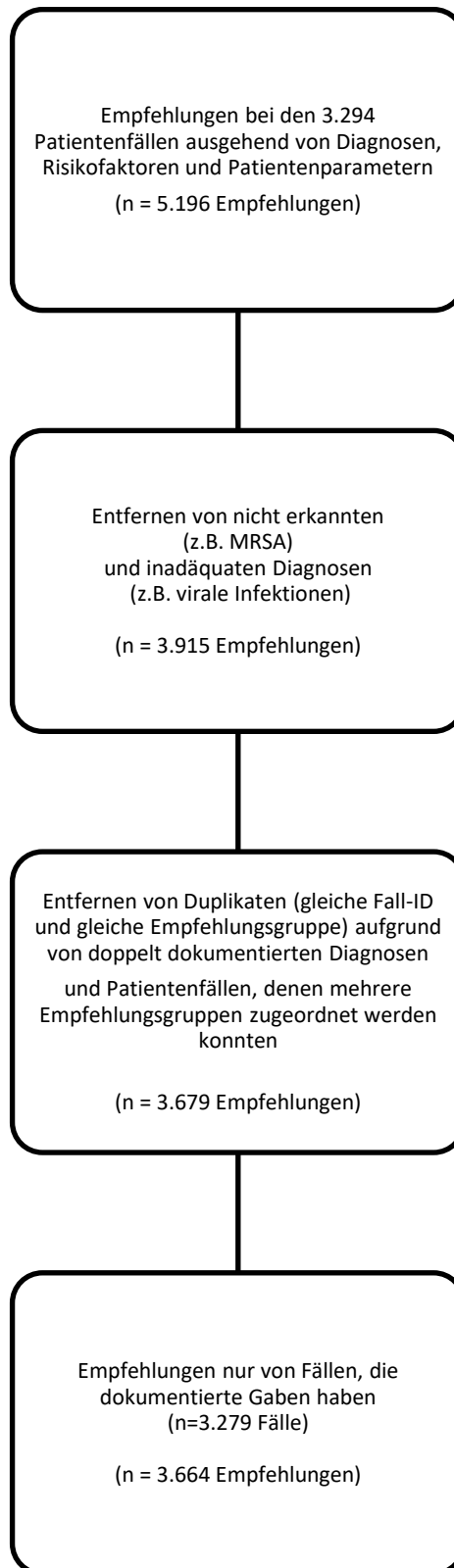


Abbildung 12 – Flowchart Empfehlungsgruppen-Selektion

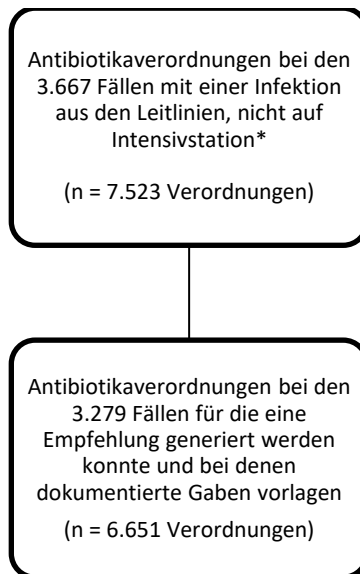


Abbildung 13 – Flowchart reale Antibiotikaverordnungen

* mit Antibiotikum (ATC J01*); Infektion, die in den Leitlinien aufgeführt ist; nicht auf Intensivstation; kein Antibiotikum, das bei Leitlinien Veröffentlichung noch nicht zugelassen war

3.2.3.3 Feinjustierung der Erkennung/Bestimmung

Die Wissensbasis wurde so lange angepasst bis alle erkannten Diagnosen auch zu einer *Recommendation*/Empfehlung geführt haben. Dies wurde erreicht durch eine Verbesserung der Erkennung der WNC Indices, durch Anpassung der Risikofaktoren in der XML-Wissensbasis und durch Austausch der WNCs der Diagnosen und Risikofaktoren. Hierzu waren folgende zusätzliche Schritte nötig:

- Auftrennen der Wissensbasen in eine Wissensbasis für nosokomiale Pneumonie (HAP=hospital acquired pneumonia) und eine Wissensbasis für alle anderen Diagnosen, da andernfalls die Erkennung einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP= community acquired pneumonia) durch die dokumentierten Diagnosen erschwert wurde. Beispiel:
 - Die häufig dokumentierte Diagnose "Pneumonie, nicht näher bezeichnet" würde bei einem allgemein gefassten WNC-Index "Pneumonie" genauso erkannt werden, wie die Diagnose "Im Krankenhaus erworbene Pneumonie", da der WNC-Index "nosokomiale Pneumonie" im semantischen Netzwerk hierarchisch unter dem WNC von "Pneumonie" steht und daher über eine Vererbung erkannt wird.
 - Außerdem kann anhand der Daten nicht genau bestimmt werden, ob nicht zunächst von einer ambulanten Pneumonie ausgegangen wurde und dann später als nosokomial erkannt wurde.
- Ergänzung der nicht erkannten ATC Codes, wenn keine Präparate dazu in der ABDA-Datenbank, also in allen in Deutschland verfügbaren Arzneimitteln, vorhanden waren.

Mit den beiden Wissensbasen wurden zwei Durchläufe gemacht mit den Services von ID ANTIBIOTICS: Einmal mit der Wissensbasis der nosokomialen Pneumonien und einmal mit der Wissensbasis aller anderen Diagnosen. Schließlich wurden die Daten hierzu wieder zusammengefügt (5.196 Zeilen aus Diagnosen mit Empfehlungsgruppen bei 3.294 Patientenfälle) und im gleichen Schritt folgendes durchgeführt:

- Entfernen von nicht erkannten (z.B. MRSA-Infektionen, nicht in den UKE Leitlinien) oder für das System unsinnige Diagnosen (z.B. virale Infektionen)
- Entfernen aller Empfehlungen bei Patientenfällen, denen mehrere Empfehlungsgruppen zugeordnet werden konnten
- Entfernen von Duplikaten (gleiche Fall-ID und gleiche Empfehlungsgruppe) aufgrund von doppelt dokumentierten Diagnosen

Nach diesen Schritten blieben 3.679 Empfehlungen übrig. Diese Zahl musste weiter verringert werden, da für die Abfrage der verordneten Gabemengen lediglich Verordnungen verwendet werden konnten, die auch dokumentierte Gaben enthielten (s. Abbildung 13). Letztendlich wurden die folgenden Analysen mit 3.664 Empfehlungen durchgeführt (Abbildung 12).

Schließlich wurde im Verlauf der Studie eine Adaption der Wissensbasis aufgrund der Ergebnisse durchgeführt: Leichtgradige, ambulant erworbene Pneumonien werden in der Leitlinie nicht empfohlen für hospitalisierte Patienten. Da alle Patientenfälle in der Studie stationäre Fälle sind, werden diese daher immer als mindestens mittelschwer angesehen. Somit wurde die Empfehlungsgruppe „leichtgradige, ambulant erworbene Pneumonie“ für die Studie deaktiviert, da es laut Datenlage ansonsten keine Fälle der „mittelschweren, ambulant erworbenen Pneumonie“ gegeben hätte. Zur Einteilung leicht, mittel, schwer bei CAP siehe auch Huijts *et al.* [79]: Hier wurde in einer einfacheren Skalierung leicht als nicht-hospitalisiert, mittel als hospitalisiert und schwer als intensivmedizinisch behandelt, gleichgesetzt.

3.2.3.4 Umgang mit Kombinationstherapien in den Empfehlungen

Wird mehr als ein Wirkstoff zur antibiotischen Therapie eingesetzt, gibt es die Möglichkeit dies mit einem fixen Kombinationspräparat zu lösen, falls eine solche fixe Kombination verfügbar ist. Alternativ wird eine Kombinationstherapie mit mehreren Monopräparaten durchgeführt. Für Kombinationspräparate gibt es entsprechend eigene ATC-Codes und daher können diese auch mit den oben genannten Methoden erkannt werden. Für Kombinationstherapien, die nicht mittels eines

einzelnen Präparates verordnet werden, war ein gesondertes Vorgehen nötig: ID ANTIBIOTICS gibt in der Rückgabestruktur Kombinationstherapien, die nicht als fixe Kombination vorliegen, folgendermaßen notiert an (das C steht für Combination):

C(<ATC-Code-1> <ATC-Code-2>)

Beispiel: C(J01DD02 J01MA02)

Mit dieser Struktur wurde mittels MS Excel geprüft, ob beide ATC-Codes beim Patientenfall vorhanden sind. Wurden beide ATC-Codes aus der Empfehlung beim Patientenfall real verordnet, wurde dies als komplett Leitlinien-gerecht betrachtet, bei lediglich einer Übereinstimmung als teilweise Leitlinien-gerecht.

3.2.3.5 Überprüfung der Leitlinientreue

Mithilfe der 3.664 Empfehlungen und den von ID ANTIBIOTICS generierten Vorschlägen pro Empfehlung (n = 12.308 Wirkstoff-Empfehlungen für Monotherapien), sowie den realen Verordnungen der 3.279 Fälle (n = 6.651) wurde überprüft, wie häufig mindestens eines der real verordneten Antibiotika in der Leitlinie für diese klinische Situation (Empfehlungsgruppe) aus Patientenparametern, Diagnosen, Schweregraden und Risikofaktoren erwähnt wurde, unabhängig vom zeitlichen Ablauf der Antibiotikaverordnungen. Kombinationstherapien wurden separat ausgewertet (s. 3.2.3.4 Umgang mit Kombinationstherapien in den Empfehlungen). Diese Vorgehensweise, die 3.664 Empfehlungsgruppen als Basis zu nehmen und nicht die Anzahl der Fälle, ist darin begründet, die Empfehlungsgruppen als Entscheidungspunkte heranzuziehen. Eine Anteilsberechnung bezogen auf die Fälle wurde nicht durchgeführt, da nicht alle Antibiotikaverordnungen zu den Entscheidungen/Empfehlungsgruppen passen müssen und ggf. auch gegen andere Infektionen im Verlauf des stationären Aufenthalts verordnet wurden. Auch eine Definition „Leitlinien-gerecht-behandelter Fall bez. seiner Antibiotikatherapie“ konnte mit den vorliegenden Daten nicht hinreichend ausgewertet werden. Lediglich auf Wirkstoffebene, bei den in den Leitlinien vorkommenden Substanzen wurde ein prozentualer Vergleich mit den realen Verordnungen durchgeführt.

Schließlich wurde noch ein Vergleich der Aufenthaltsdauern der Patienten (LOS=length of stay) mit mindestens einer Leitlinien-gerechten Antibiotikatherapie – bestimmt wie oben beschrieben – gegenüber keiner Leitlinien-gerechten Therapie durchgeführt. Hierbei wurden Subgruppen der Infektionsbereiche HAP, CAP, HNO, HWI und COPD gebildet.

3.2.3.6 ECDC-Indikator-Wirkstoffgruppen und Reserve-Antibiotika

Für die Überprüfung einer Reduktion der ECDC-Indikator-Wirkstoffgruppen wurde jeder realen Verordnungen, sowie aller Antibiotikavorschläge aus ID ANTIBIOTICS erster Wahl anhand deren ATC-Code zugeordnet, ob diese den ECDC-Wirkstoffgruppen zugehörig waren. Hierzu wurde eine Stammtabelle angelegt, in der die Zuordnung ATC-Code zu ECDC-Wirkstoffgruppe (ja/nein) definiert wurde. Anschließend bekam jede Verordnung und jeder Antibiotikavorschlag zugeordnet, ob es sich um eine Verordnung aus den Wirkstoffgruppen der ECDC handelte: Glykopeptide, 3./4.-Generations Cephalosporine, Monobactame, Carbapeneme, Fluorchinolone, Polymyxine, Piperacillin/Tazobactam, Linezolid, Tedizolid und Daptomycin.

Anschließend wurde eine Kreuztabelle angelegt mit den Gruppen reale Verordnungen und ID ANTIBIOTICS und der Zugehörigkeit ECDC-Indikator-Wirkstoff (ja/nein) angelegt und mittels SPSS das Odds Ratio inkl. 95 %-Konfidenzintervall berechnet.

Für den Vergleich zwischen den Gruppen bezüglich der Reserve-Antibiotika wurde analog verfahren um die absoluten Häufigkeiten zu bestimmen. Hierzu wurden mittels des AWaRe-Schemas der WHO [80] folgende Wirkstoffe als Reserve-Antibiotika eingestuft: Tigecyclin, Cefepim, Aztreonam, Colistin, Linezolid und Daptomycin. Den realen Verordnungen, sowie den Antibiotikavorschlägen aus ID ANTIBIOTICS wurde dann jeweils zugeordnet, ob sie einen dieser Wirkstoffe enthielten und damit als Reserve-Antibiotika galten. Auf das Anlegen einer Kreuztabelle und weitere Vergleiche wurde hier verzichtet, da in den Antibiotikavorschlägen aus ID ANTIBIOTICS nur in 3. Wahl Reserve-Antibiotika vorkamen.

3.2.3.7 Überprüfung der Therapiedauer (DOT), DDDs und RDDs (Dosierungen und Gaben)

Aus den realen Verordnungen wurde eine Abfrage durchgeführt, mit der anschließend bestimmt wurde, wie lange die Antibiotikatherapien tatsächlich stattfanden, sowie die Wirkstoffmenge, die der Patient insgesamt tatsächlich bekommen hat. Hierzu wurden die verordneten Dosierschemata verwendet, genauso wie die dokumentierten Gabemengen der einzelnen Verordnungen.

Für die Selektion der Verordnungen wurde eine weitere SQL-Abfrage verwendet (Einschluss- (I und II) und Ausschlusskriterien (1 und 2) wurden ebenfalls berücksichtigt): s. hierzu Abbildung 22 im Anhang. In dieser Abfrage wurden die Wirkstoffmengen der einzelnen Gaben für jede Antibiotikaverordnung summiert. Bei der obenstehenden Abfrage wurde kein Bezug zu Diagnosen gewählt (vgl. SQL-Abfrage unter 3.2.3.2 bzw. Abbildung 21 im Anhang).

Es wurden nur Gaben berücksichtigt mit einem Gabestatus (*administration.STATUS* in Abbildung 22 im Anhang), der darauf hindeutet, dass die Gabe auch tatsächlich den Patienten erreicht hat, die Gabestatus „nicht gegeben“ oder vom Patienten „verweigert“ wurden herausgefiltert. Aus dieser zusätzlichen Abfrage resultierten 7.523 Antibiotikaverordnungen bei Patienten, die anschließend aufgrund der nicht erfolgten Gabledokumentation einiger Verordnungen auf 6.651 Antibiotika-Verordnungen reduziert wurde (Abbildung 13). Die Abfrage in Abbildung 21 (im Anhang) wurde nachträglich noch erweitert um das Aufnahmedatum ADMHOSPITAL.

Berechnung der Therapiedauer (DOT, days of therapy, vgl. [81]):

Für die Berechnung der Therapiedauer mit dem Antibiotikum wurde das Ende des letzten Dosierschemas der Antibiotikaverordnung minus Beginn des ersten Dosierschemas verwendet. Dosierschemata stellen die einzelnen Dosierungen einer Verordnung in ID MEDICS® dar. Etwaige Dosisänderungen in der Zwischenzeit wurden demnach als Fortführung der Therapie betrachtet. Therapiepausen bzw. Tage, an denen ein pausiertes Dosierschemata vorlag, wurden nicht gesondert berücksichtigt. Falls der Patient entlassen wurde, bevor ein Ende eines Dosierschemas eingetragen wurde, wurde der Entlasszeitpunkt anstatt des Endes des letzten Dosierschemas verwendet. Somit wurden nur Therapietage berechnet, die stationäre Verordnungen enthielten bzw. in denen der Patient stationär versorgt wurde. Da in der UKE Leitlinie [67] bei CAP und HAP ausschließlich Spannen von Therapiedauern angegeben waren (Bsp.: 6-8 Tage), wurde für die Antibiotikavorschläge aus ID ANTIBIOTICS ein unterer, ein mittlerer und ein oberer Wert (bzw. untere/mittlere/obere Empfehlung) verwendet, Beispiel: Angabe in der Leitlinie 6-8 Tage:

Wert für Berechnung des unteren Werts = 6 Tage (untere Empfehlung)

Wert zur Berechnung des mittleren Werts = 7 Tage (mittlere Empfehlung)

Wert für Berechnung des oberen Werts = 8 Tage (obere Empfehlung)

Real verordnete Therapiedauer im Vergleich zur angedachten Therapiedauer der Leitlinie:

Der Therapiedauer-Vergleich der real verordneten mit der Therapiedauer aus der Leitlinie wurde nur bei Übereinstimmungen des ATC-Codes zwischen realer Verordnung und Vorgabe der Leitlinie durchgeführt. Außerdem wurde eine höher angesiedelte Priorität (1. Wahl vor 2. Wahl etc.) bevorzugt, falls ein Patient mehrere Leitlinien-gerechte Verordnungen bekommen hat. Hiermit war es dann möglich zu bestimmen, ob das Antibiotikum in der Realität kürzer oder länger als laut Leitlinie gedacht dem Patienten gegeben wurde. Aufgrund dessen, dass in der Leitlinie

[67] mehrere Antibiotika bei 1. und 2. Wahl angegeben waren, wurde ein Durchschnittswert für die Therapiedauer (DOT) 1:1 gebildet, da die Auswahl des Antibiotikums aus den beiden Empfehlungen dann aufgrund anderer Parameter passieren sollte und in dieser Studie nicht bestimmt wurde: Hierfür wurde die Gesamtmenge der DOTs pro Wirkstoff für Szenario A (1. Vorschlag 1. Wahl) und Szenario B (2. Vorschlag 1. Wahl) zu gleichen Teilen (1:1) addiert und durch zwei geteilt, analog wurde mit zweiter Wahl verfahren. Schließlich wurden die beiden Szenarien 1. und 2. Wahl in gleichem Verfahren 1:1 addiert und durch zwei geteilt, so dass ein gemischtes Szenario (*Szenarienmix*) entstand. Vorschläge dritter Wahl und Vorschläge als mögliche Sequenztherapie wurden nicht für die Berechnung der DOTs verwendet, da dritte Wahl nur wenig Vorschläge betraf und es nicht möglich war zu bestimmen, wie häufig dritte Wahl wirklich zum Einsatz gekommen wäre. Die Sequenztherapie wurde nicht verwendet, da sie nicht die initiale Auswahl darstellte. Bei der Therapiedauer für den Wirkstoff Nitrofurantoin wurde die Empfehlung für Retard-Präparate verwendet (5 Tage), da in den realen Verordnungen nur Retard-Präparate verordnet wurden.

Spezifische Vergleiche bez. der Therapiedauer wurden bei HAP und CAP zum Vergleich als Prozess-Qualitätsindikatoren „Therapiedauer von ambulanter Pneumonie und nosokomialer Pneumonie“ gemäß der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ [17] durchgeführt, nicht jedoch für die Bereiche COPD, HWI und HNO.

Hierbei wurde geprüft, ob es bei HAP eine Überschreitung über 10 Tage und bei CAP eine Überschreitung über 7 Tage bei der Therapiedauer gab und anhand dessen die beiden Gruppen reale Verordnungen und mit der oberen Empfehlung aus ID ANTIBIOTICS miteinander verglichen (max. empfohlene Therapiedauer).

Anschließend wurde jeweils eine Kreuztabelle mit den Gruppen reale Verordnungen und ID ANTIBIOTICS und einer Überschreitung (ja/nein) angelegt und mittels SPSS das Odds Ratio inkl. 95%-Konfidenzintervall berechnet.

Berechnung der Defined Daily Doses (DDD) [82] und der Recommended Daily Doses (RDD) nach [83]:

Für die Berechnung und den Vergleich anhand von Defined Daily Doses (DDD) und Recommended Daily Doses (RDD) der Antibiotika wurden die konkret dokumentierten Wirkstoff-Mengen verwendet. D.h. es wurden nicht die verordneten Dosierungen der

Antibiotikaverordnungen verwendet, sondern die Gabemengen, die tatsächlich den Patienten verabreicht wurden bzw. in ID MEDICS® als gegeben dokumentiert wurden.

Zusätzlich war es nötig eine Stammtabelle anzulegen, da viele Verordnungen in ID MEDICS® in der absoluten Einheit (z.B. 1 Tablette) getätigt wurden und nicht in der relativen Einheit (z.B. 100 mg). In dieser Stammtabelle wurde die Wirkstoffmenge mit ihrer absoluten Einheit (z.B. Tablette) der relativen Einheit (z.B. mg) gegenübergestellt.

Im UKE werden auch sogenannte Stückelungsverordnungen verwendet. Stückelungsverordnungen sind wirkstoffbezogene Verordnungen, bei denen ID MEDICS® bei der Anordnung die passenden Präparate inklusive korrekter Dosierungen berechnet. Dabei werden die Wirkstoffmengen und Teilbarkeiten der Präparate berücksichtigt. Die Zuordnung dieser Wirkstoffe in Stückelungsgruppen zu Präparaten wurden zuvor durch einen verantwortlichen Apotheker im UKE definiert. Die übergeordneten, wirkstoffbezogene Verordnungen wurden für die Analysestudie entfernt, da die zugehörigen, untergeordneten Präparate die Menge an Wirkstoff schon repräsentieren. Wäre dies nicht erfolgt, wären doppelte Dosismengen aus übergeordnetem Wirkstoffkonzept und untergeordneten Präparat-Verordnung in die DDD- bzw. RDD-Berechnung eingeflossen und falsche Häufigkeiten aufgrund der Dopplung aufgetreten.

Fälle bzw. Verordnungen mit negativen Werten bei der Wirkstoffmenge wurden komplett entfernt. Diese beruhen auf bei der Verordnung nicht festgelegten X-Dosierungen in ID MEDICS®, die im System intern als "-1" gespeichert werden und nicht bei der Gabedokumentation durch einen Arzt- oder Pflege-Anwender angepasst wurden. Was der Patient hier jeweils in der Realität für eine Dosis erhalten hat, bleibt ungewiss. Normalerweise sollten diese Gabemengen/Dosen spätestens bei der Dokumentation der Gabe konkretisiert und das X durch eine reale Dosis ersetzt werden.

Die Gesamtmengen pro Wirkstoff wurden in g bzw. Millionen Internationalen Einheiten (Mio. I.E.) für Colistin addiert. Für in Absoluteinheiten (Tabletten, Infusionsbeutel etc.) verordnete Antibiotika wurde anhand der erstellten Stammtabelle eine Umrechnung für die eingesetzten Präparate in diese Einheiten durchgeführt. Diese Gesamtwirkstoffmengen wurden dann durch den Wert für DDDs nach [79] und für RDDs nach [65] geteilt um die Werte an DDDs und RDDs für die einzelnen Wirkstoffe zu erhalten. Um einen vergleichbaren Wert zu erhalten wurden diese auf die Gesamtbettentage bezogen und in DDDs pro 100 Bettentage bzw. RDDs pro

100 Bettentage angegeben. Weiterhin wurden die Werte für die Kategorien Reserve-Antibiotika und Watchlist-Antibiotika jeweils summiert.

Die Gesamtbettentage aller mitberücksichtigten Fälle wurden folgendermaßen berechnet:

Um eine Vergleichbarkeit zu bereits veröffentlichten Daten zur Antibiotika-Verbrauchsdichte herstellen zu können, wurde die Verweildauern aller Patienten bestimmt und addiert. Hierbei wurde die Zeit zwischen Aufnahmezeitpunkt und Entlasszeitpunkt als Differenz bestimmt. Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstellung der Datenbank noch nicht entlassen waren (n = 54), wurde für die Berechnung der Verweildauer der Zeitpunkt der Datenbankerstellung als Wert für deren Entlasszeitpunkt verwendet (24.02.2017).

3.2.3.8 Berechnung der Kosten über die Tagestherapiekosten

Für die Berechnung der Kosten wurden Preise der Präparate zu Beginn der Studie und zum Ende der Studie verwendet (erster Preis 2015, letzter Preis 2017). Zunächst musste allerdings jedem Präparat manuell der Applikationsweg (ROA=route of administration), der für dieses Präparat zugelassen ist, zugeordnet werden. Dies war nötig, da die RDD-Werte nach Först *et al.* [83] unterschiedliche Werte für denselben Wirkstoff bei unterschiedlichen ROAs aufweisen (i.v.-Wert der RDD \neq p.o.-Wert). Anschließend konnten dann **für jedes Präparat** minimale und maximale Tagestherapiekosten mittels der RDD-Werte berechnet werden: Dafür wurde der minimale und maximale Preis einer Einzeleinheit (z.B. 1 g) jeweils multipliziert mit dem RDD-Wert nach Först *et al.* [83], der für den Wirkstoff mit der entsprechenden ROA definiert ist.

Den realen Verordnungen wurden dann direkt ihre minimalen und maximalen Tagestherapiekosten ausgehend von denen der Präparate zugeordnet.

Für die Berechnung der Tagestherapiekosten der Antibiotikavorschläge aus ID ANTIBIOTICS war folgende Vorbereitung nötig: **Für jede Kombination aus Wirkstoff und ROA** wurde ein minimaler und maximaler Wert für die Tagestherapiekosten bestimmt. Diese unterschiedliche Art der Berechnung im Vergleich zu den realen Verordnungen wurde gewählt, da bei den Antibiotikavorschlägen aus ID ANTIBIOTICS nicht bestimmt werden konnte, welches Präparat genau verordnet werden würde. Für die weitere Berechnung wurde somit aus allen Tagestherapiekosten der Präparate gleicher ROA der niedrigste und der höchste Wert verwendet. Orale Trockensäfte wurden hierfür nicht verwendet, auch wenn sie in den realen Verordnungen vorkamen, da orale Trockensäfte im Vergleich sehr hohe Tagestherapiekosten haben und beinahe ausschließlich im pädiatrischen Bereich zum Einsatz kommen.

Den Antibiotikavorschlägen aus ID ANTIBIOTICS wurden dann anhand ihres Wirkstoffs und der ROA je ein Wert minimaler und maximaler Tagestherapiekosten der o.g. Kombination aus Wirkstoff und ROA zugeordnet.

Mittlere Tagestherapiekosten wurden jeweils berechnet, um die beiden Gruppen unabhängig von der Therapiedauer der Verordnungen miteinander zu vergleichen. Für die Bestimmung der mittleren Tagestherapiekosten wurden alle Werte der minimalen und maximalen Tagestherapiekosten der Verordnungen beider Gruppen (reale Verordnungen und generierte Antibiotikavorschläge aus ID ANTIBIOTICS) miteinander verglichen und mittels Mann-Whitney-Test in SPSS auf Signifikanz geprüft. Für ID ANTIBIOTICS wurden dabei alle Antibiotikavorschläge aus 1. und 2. Wahl berücksichtigt.

Für die Berechnung der **Gesamtkosten** der realen Verordnungen mittels **Gabemenge** (Gesamtmenge an Wirkstoff pro Verordnung) wurden mithilfe der RDDs in Gramm und der minimalen und maximalen Preise der Einzeleinheiten die minimalen und maximalen Kosten der realen Verordnungen berechnet: Hierfür wurde für jede reale Verordnung der min. und max. Preis pro Einzeleinheit mit der realen Gabemenge multipliziert und somit die minimalen und maximalen Kosten der realen Verordnung berechnet.

Für die Berechnung der **Gesamtkosten** mittels **DOTs** wurden für die entstandenen Kosten die DOTs pro Wirkstoff mit den Tagestherapiekosten multipliziert, jeweils für den min. Preis und max. Preis. Für die generierten Antibiotikavorschläge wurde analog verfahren, um die theoretischen Therapiekosten durch ID ANTIBIOTICS zu bestimmen.

Die Ergebnisse für die Gesamtkosten von ID ANTIBIOTICS wurden dann mit den Werten aus der Berechnung über die Gabemenge, sowie über die DOTs der realen Verordnungen verglichen, jeweils für minimale und maximale Werte der Gesamtkosten.

3.2.3.9 Statistik

Alle in dieser Arbeit durchgeführten statistischen Tests wurden mit einem definierten Signifikanzniveau von 0,05 zweiseitig durchgeführt, sofern nicht anders angegeben. Für multiples Testen wurde nicht adjustiert.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse der realen Verordnungsdaten

4.1.1 Basiswerte des Patientenkollektivs und Infektionen

Die eingeschlossenen Patienten (n = 3.279) waren im Median 67 Jahre alt (IQR 51 – 76 J.). Ihr Geschlecht war zu 43,58 % als männlich und zu 56,42 % als weiblich angegeben. Ihre Verweildauer lag im Median bei 9,00 Tagen (IQR 4,32 – 18,09), maximal lag diese bei 298,73 Tagen (Tabelle 11). Die Krankenhaus-Verweildauer von Patienten mit Infektionen, Atemwegserkrankungen und COPD bewegten sich in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2017 allesamt innerhalb 7,7 und 10,0 Tagen (ICD Codes A00 – B99 Infektionen, J00-J99 Atemwegserkrankungen und J40 – J44 COPD in [84]). Die im Patientenkollektiv bestimmten 9,00 Tage lagen also innerhalb dieses Bereichs und erleichtern die Einordnung, dass es sich bei den eingeschlossenen Patienten um ein repräsentatives Patientenkollektiv handelt. Ähnlich verhält es sich bei der Geschlechterverteilung in den genannten Diagnosebereichen: Hier waren in den Jahren 2015 bis 2017 zwischen 44,20 % und 55,8 % weiblich und die im Patientenkollektiv vorliegenden 56,42 % lagen somit nur knapp darüber. Das Patientenkollektiv entspricht damit den üblichen Verteilungen bezüglich Alter und Geschlecht [84].

Im Patientenkollektiv sind folgende Infektionen am häufigsten diagnostiziert worden, wobei mehrere Infektionsdiagnosen bei einem Fall möglich waren: Nosokomiale Pneumonien (28,14 %), Exazerbation der COPD (27,97 %), ambulant erworbene Pneumonien (21,92 %) und Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs machten 15,50 % und Harnwegsinfektionen 6,47 % der 3.664 erkannten Infektionsdiagnosen aus (Tabelle 10).

**Tabelle 10 – Häufigkeit der Infektionsdiagnosen –
Erkannt durch ID ANTIBIOTICS (n = 3664 Infektionsdiagnosen)**

Infektion	Häufigkeit	Häufigkeit [%]
Nosokomiale Pneumonie (HAP)	1031	28,14 %
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	1025	27,97 %
ambulant erworbene Pneumonie (CAP)	803	21,92 %
HNO*	568	15,50 %
HWI**	237	6,47 %

* HNO-Infektionen: Otitis media acuta, akute Zystitis, Sinusitis chronica, Sialadenitis, Otitis externa diffusa, Sinusitis purulenta acuta, Perichondritis, Lymphadenitis colli, Epiglottitis acuta, Tonsillopharyngitis, Scharlach

** Harnwegsinfekte: akute Zystitis, akute Pyelonephritis, Prostatitis

Die Verweildauer von Patienten mit nosokomialen Pneumonien lag deutlich über dem Schnitt aller Infektionen (Tabelle 11). Patienten mit nosokomialen Pneumonien mussten im Schnitt fast doppelt so lange stationär versorgt werden (Median 18,07 Tage, IQR 10,81 – 31,12), Patienten mit CAP

lagen nur minimal länger (9,13 Tage, IQR 5,04 – 14,92) als der Schnitt aller Infektionen (9,00 Tage, IQR 4,32 – 18,09). Die Summe der Bettentage von Patienten mit HAP entsprachen mehr als die Hälfte (52,36 %) der Gesamtsumme aller eingeschlossenen Patienten der vorliegenden Daten (Tabelle 11).

Tabelle 11 – Verweildauern bei Pneumonien und insgesamt (in Tagen)

	Nosokomiale Pneumonie	Ambulant erworbene Pneumonie	Gesamt (alle Infektionen)
Median	18,07	9,13	9,00
IQR (25 % – 75 %)	10,81 – 31,12	5,04 – 14,92	4,32 – 18,09
Maximum	224,53	298,73	298,73
Gesamt-Bettentage	25658,53 (52,36 %)	6623,66 (13,52 %)	49001,08 (100 %)

Die zusätzliche Verweildauer lag bei nosokomialen Pneumonien in verschiedenen Studien zwischen 4,7 und 25 zusätzlichen Tagen (hier bezogen auf die zusätzliche Zeit auf der Intensivstation) [85]. Der in der vorliegenden Analyse gefundene Wert für die gesamte stationäre Verweildauer von 18,07 Tage lag mit 9,07 zusätzlichen Tagen ebenfalls deutlich über dem Wert aller Infektionen und verdeutlicht damit die Ausnahmeposition der nosokomialen Pneumonien. Auch die mit einer nosokomialen Pneumonie einhergehenden steigenden Letalitätswerte (zwischen 0 und 27 %) deuten auf die Wichtigkeit einer adäquaten Therapie besonders in diesem Infektionsfeld hin [85].

4.1.2 Verordnete Antibiotika

Insgesamt wurden 43 unterschiedliche antibiotische Wirkstoffe (ATC Codes) eingesetzt. Im Vergleich zu den im selben Zeitraum laut amtlichen ATC-Index [82] verfügbaren 278 Wirkstoffen liegt dies weit unter dem verfügbaren „Spektrum“ an verschiedenen Wirkstoffen. Die interne UKE Leitlinie [67] selbst enthielt sogar lediglich 15 unterschiedliche Monotherapien und 12 unterschiedliche Kombinationstherapien. Dies zeigt eine grundsätzliche Fokussierung auf wenige Wirkstoffe, wobei in der Praxis aufgrund von Zulassungsstatus und Verfügbarkeit auch generell nicht alle der 278 Wirkstoffe zur Verordnung auswählbar gewesen wären. Bei der Verfügbarkeit gilt es zudem zu unterscheiden, ob es sich um eine logistische Einschränkung aufgrund einer Nichtlieferbarkeit der Präparate oder um eine gewollte Einschränkung auf den hausinternen Arzneimittelkatalog bzw. Leitlinie handelt. Ersteres ist generell nicht auszuschließen und immer häufiger ein Problem in der Krankenhauspharmazie, zweiteres ist gewolltes Vorgehen und im Sinne einer Leitlinien-gerechten und auf wenige, adäquate Wirkstoffe fokussierte Therapie zielführend.

Die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe in den vorliegenden realen Verordnungen waren Piperacillin/Tazobactam (14,22 %), Ceftriaxon (10,60 %), Ciprofloxacin (9,86 %), Cefuroxim (9,65 %) und Ampicillin/Sulbactam (9,46 %). Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Wirkstoffe, die mindestens in 1 % der Verordnungen vorkamen.

Tabelle 12 – Prozentuale Häufigkeiten der real am häufigsten verordneten Antibiotika

ATC	Wirkstoff	Häufigkeit absolut	Häufigkeit bezogen auf alle Antibiotikaverordnungen [%]
J01CR25	Piperacillin und Tazobactam	946	14,22 %
J01DD04	Ceftriaxon	705	10,60 %
J01MA02	Ciprofloxacin	656	9,86 %
J01DC02	Cefuroxim	642	9,65 %
J01CR21	Ampicillin und Sulbactam	629	9,46 %
J01DH02	Meropenem	582	8,75 %
J01XA01	Vancomycin	355	5,34 %
J01EE01	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	225	3,38 %
J01CR04	Sultamicillin	266	4,00 %
J01FA09	Clarithromycin	187	2,81 %
J01FF01	Clindamycin	158	2,38 %
J01DD02	Ceftazidim	190	2,86 %
J01XX08	Linezolid	134	2,01 %
J01MA14	Moxifloxacin	140	2,10 %
J01CR22	Amoxicillin und Clavulansäure	104	1,56 %
J01XD01	Metronidazol	102	1,53 %
J01CA01	Ampicillin	89	1,34 %
Gesamt	alle Antibiotikaverordnungen	6651	100 %

Die Antibiotika verteilten sich auf die verschiedenen Applikationswege (ROAs) folgendermaßen: Insgesamt waren mehr als Zweidrittel der Verordnungen parenteral (68,83 %) und etwas weniger als ein Drittel peroral (30,91 %); inhalative Verordnungen stellten mit 0,26 % insgesamt und auch bei den einzelnen Infektionen eine absolute Ausnahme dar. Häufiger parenteral als der Schnitt verordnet wurde bei den Pneumonien und bei Harnwegsinfektionen, häufiger peroral bei COPD und HNO-Infektionen im Vergleich zum Durchschnitt aller Infektionen (Tabelle 13).

Tabelle 13 – Applikationswege der Antibiotika, insgesamt und nach Infektion

	HAP	CAP	COPD	HWI	HNO	Gesamt
oral	674 25,14 %	277 26,46 %	586 36,44 %	156 37,96 %	363 45,83 %	2056 30,91 %
inhalativ	9 0,34 %	6 0,57 %	2 0,12 %	0 0,00 %	0 0,00 %	17 0,26 %
parenteral	1998 74,52 %	764 72,97 %	1020 63,43 %	367 89,29 %	429 54,17 %	4578 68,83 %
Gesamt	n = 2681	n = 1047	n = 1608	n = 523	n = 792	n = 6651 100 %

*parenteral enthält folgende bei der Verordnung angegebenen ROAs: intravenös, intramuskulär, parenteral

Im Studienkollektiv lag die Häufigkeit der Patienten, die nur ein Antibiotikum haben bei 50,56 %, exakt zwei Antibiotika haben 25,95 % bekommen. Das bedeutet, dass Patienten, die mehr als ein Antibiotikum während ihres Aufenthalts bekommen haben 49,44 % ausmachten; mehr als zwei Antibiotika bekamen 23,48 % und mehr als drei Antibiotika immerhin noch 11,89 % der Patienten. In einem Fall bekam ein Patient während seines gesamten Aufenthalts insgesamt 33 Antibiotikaverordnungen unterschiedlicher Wirkstoffgruppen. Der Median an verordneten Antibiotika in der vorliegenden Analyse lag bei 1 (IQR 1 – 2).

Aus Sicht des Autors ist die Anzahl an Verordnungen pro Fall dennoch recht hoch, da knapp die Hälfte der Patienten mehr als ein Antibiotikum erhielt und 10 % mehr als drei Antibiotika bekamen. Dies könnte darauf hindeuten, dass sich in vielen dieser Fälle die kalkulierte Therapie als nicht adäquat bzw. wirksam herausgestellt hatte. Adäquatheit in diesem Sinne kann laut Kollef *et al.* [86] nur heißen, dass der Erreger sensibel auf das Antibiotikum reagiert und die Infektion zielgerecht bekämpft werden kann. Eine Aussage zur Adäquatheit benötigt laut Kollef *et al.* [86] mikrobiologische Befunde. In vielen Fällen könnte allerdings auch schon eine klinische Re-Evaluation nach z.B. 48 Stunden dazu geführt haben, einen Substanzwechsel bei ineffektiver Antibiotikatherapie durchzuführen [87]. Ein anderer Grund für einen Wechsel des Antibiotikums könnten mikrobiologische Befunde bzw. Antibiogramme gewesen sein. Diese könnten zu einem Substanzwechsel aus zweierlei Gründen geführt haben: Einerseits aufgrund der Resistenz des Erregers bei Unwirksamkeit des Wirkstoffs oder andererseits aufgrund der Sensibilität des Erregers und anschließender Deeskalation auf ein schmaleres Spektrum [87]. Schließlich ist eine weitere, nicht unerhebliche Ursache für viele Antibiotikaverordnungen auch eine lange Liegedauer, da in der Studie nur pro Fall unterschieden wurde und daher nicht differenziert werden konnte, wenn innerhalb eines Falles bzw. Aufenthalts des Patienten mehrere Infektionen auftraten. Nur so sind vermutlich bis zu 33 Antibiotikaverordnungen bei einem Patientenfall erklärbar. Zur Anzahl an insgesamt verordneten Antibiotika während des Krankenhausaufenthalts ließen sich ansonsten kein Werte in der Literatur finden, eine pädiatrische Studie [88] spricht lediglich von 1.41 ± 0.67 Antibiotika pro Verschreibung, dort wurden allerdings nicht mehrere Verschreibungen pro Patient erfasst.

Die prozentuale Häufigkeit der Verordnung unterschiedlicher Wirkstoffgruppen in den verschiedenen Infektionsbereichen wird in Abbildung 14 dargestellt (siehe auch Tabelle 27 im Anhang). Es zeigte sich, dass insgesamt die Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Kombinationen den größten Anteil (29,24 %) ausmachten, gefolgt von den Cephalosporinen 3. und 4. Generation (14,58 %) und den Fluorchinolonen (12,87 %). Alle β -Lactam-Antibiotika zusammengenommen

nahmen 65,78 % der Verordnungen ein (Penicilline inkl. Kombinationen 32,54 %, Cephalosporine 24,28 %, Carbapeneme 8,86 %, Monobactame 0,11 %). Als besonders kritisch einzustufende Gruppen, wie Carbapeneme (8,86 %), Glykopeptide+Daptomycin (5,74 %) und Linezolid (2,01 %) erreichten insgesamt jeweils einen nicht unerheblichen Anteil an Verordnungen (Abbildung 14 & Tabelle 27 im Anhang).

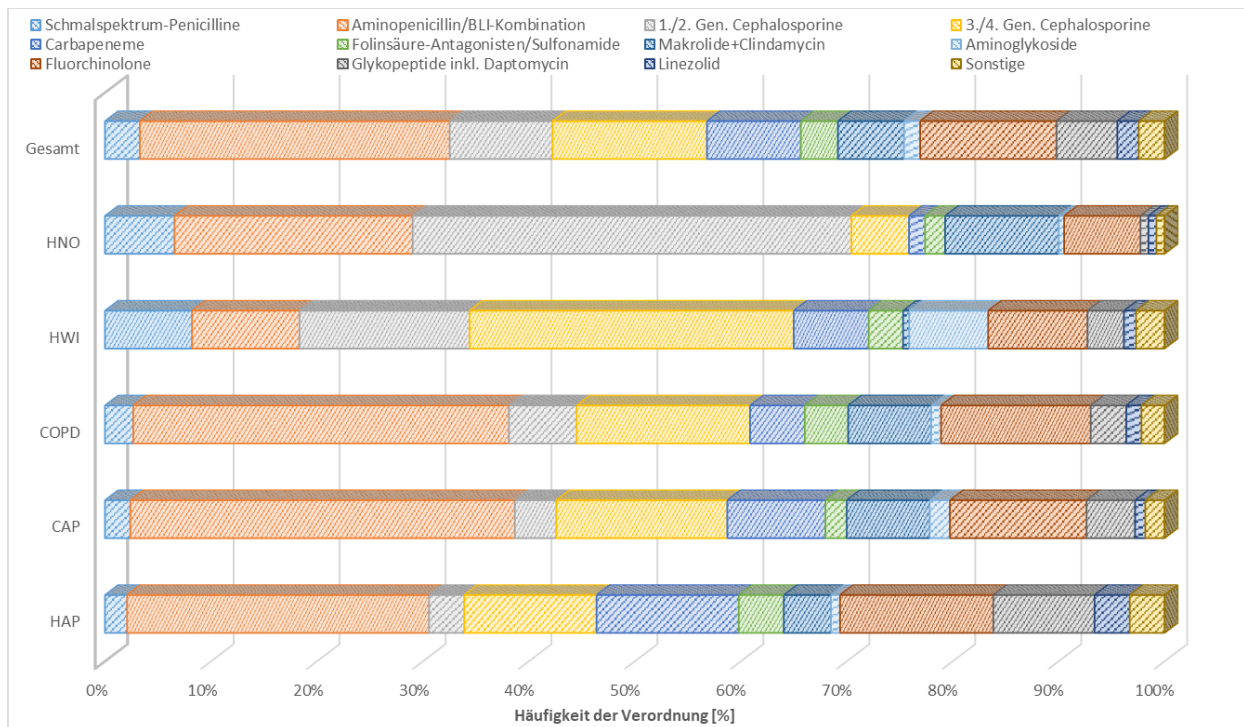


Abbildung 14 – Prozentuale Verteilung der Häufigkeit der Verordnung von Wirkstoffgruppen nach Infektionen und insgesamt, Klassifikation der Gruppen modifiziert nach [89] und [83]

*Sonstige: Nitrofurantoin, Fosfomycin, Tetracycline, Metronidazol, Monobactame

Schmalspektrum-Penicilline, wie Amoxicillin und Ampicillin (ohne Beta-Lactamase-Inhibitor) wurden vermehrt bei HNO- und Harnwegsinfektionen verwendet (6,57 % und 8,22 % gegenüber 3,29 % insgesamt). Die Kombination von Aminopenicillinen mit Beta-Lactamase-Inhibitoren hingegen wurde bei HNO-Infektionen ebenfalls seltener (22,47 %), bei Harnwegsinfektionen (10,13 %) noch seltener eingesetzt im Vergleich zu allen anderen Infektionen (29,24 %). Cephalosporine der 1. und 2. Generation jedoch wurden bei den Pneumonien und COPD seltener eingesetzt (3,32-6,41 %); bei HNO-Infektionen hingegen übermäßig häufig (41,41 %). Betrachtet man wiederum die Cephalosporine der neueren Generationen 3 und 4, so wurden diese bei Harnwegsinfekten häufig (30,59 %) und bei HNO sehr selten (5,43 %) eingesetzt; die Pneumonien und COPD (12,50 – 16,36 %) liegen abermals sehr nah am Schnitt aller Infektionen (14,58 %). Carbapeneme wurden hauptsächlich bei den Pneumonien (HAP: 13,43 %, CAP: 9,26 %) und Harnwegsinfektionen (7,07 %) verordnet. Verordnungen von Makroliden bzw. Clindamycin

fanden sich hauptsächlich bei COPD (7,84 %) und ambulanten Pneumonien (7,83 %). Aminoglykoside hatten den größten Anteil bei den Harnwegsinfektionen (7,46 %) und spielten bei den anderen Infektionen eine untergeordnete Rolle (0,51 – 1,91 %). Fluorchinolone wurden in relevantem Ausmaß in allen Infektionen eingesetzt, am wenigsten bei den HNO-Infektionen (7,20 % im Vergleich zu 12,87 % gesamt). Glykopeptide (inkl. Daptomycin) wurden hingegen hauptsächlich bei nosokomialen Pneumonien verordnet: 9,55 % vs. 5,97 % insgesamt. Linezolid wurde ebenfalls hauptsächlich bei nosokomialen Pneumonien verordnet und lag hier bei 3,32 % im Vergleich zu den anderen Infektionen, bei denen es 0,76 – 1,43 % der Verordnungen ausmachte. Die im Vergleich zu den anderen Infektionen bei den Harnwegsinfektionen dominante Gruppe „Sonstige“ bestand dort hauptsächlich aus Metronidazol (1,57 %) und den Aminoglykosiden (1,55 %), die bei den anderen Infektionen allerdings keine große Rolle spielten (Abbildung 14).

Laut dem AWaRe-Schema der WHO [80] werden folgende Antibiotika, die in den Daten verordnet waren, als Reserveantibiotika angesehen: Tigecyclin, Cefepim, Aztreonam, Colistin, Linezolid und Daptomycin. Die Häufigkeit der Verordnungen bei den untersuchten Patienten legt Tabelle 14 dar. Insgesamt sind 191 Reserveantibiotika verordnet worden, dies entspricht 2,87 % aller realen Verordnungen.

Tabelle 14 – Häufigkeiten der Reserveantibiotika Verordnungen nach AWaRe-Schema der WHO [80]

Wirkstoff	ATC	Absolute Häufigkeit der Verordnungen	Relative Häufigkeit der Verordnungen [%]
Tigecyclin	J01AA12	24	0,36 %
Cefepim	J01DE01	3	0,05 %
Aztreonam	J01DF01	7	0,11 %
Colistin	J01XB01	20	0,30 %
Linezolid	J01XX08	134	2,01 %
Daptomycin	J01XX09	3	0,05 %
Gesamt Reserveantibiotika		191	2,87 %

Antibiotika, die generell unter Beobachtung stehen, wurden von der WHO [80] nach dem AWaRe-Schema auf die sogenannte „Watchlist“ gesetzt. Diese Wirkstoffe sollen nicht uneingeschränkt eingesetzt werden und es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass diese zukünftig als Reserveantibiotikum eingestuft werden könnten. Diese Watchlist-Antibiotika wurden in 68,94 % der Verordnungen (n = 4585) verordnet und stellten damit einen relevanten Anteil der realen Antibiotikaverordnungen (Tabelle 25 im Anhang).

4.1.3 Verordnete Mengen und Therapiedauer

1.617 der realen Antibiotika Verordnungen (24,31 %) liefen laut Datenlage bis zum Entlasszeitpunkt der Patienten. Bei allen anderen Verordnungen (75,69 %) wurde das Antibiotikum innerhalb des stationären Aufenthalts abgesetzt oder schon initial geplant für einen begrenzten Zeitraum angesetzt.

Die meisten „definierten Tagesdosen“ (DDD) wurden eingesetzt bei Meropenem (14,18 %), Piperacillin und Tazobactam (11,20 %) und Ciprofloxacin (8,97 %) und es zeigt sich damit eine etwas andere Verteilung als bei den Häufigkeiten der Verordnungen. Auch wenn man die RDDs als „empfohlene Tagesdosen“ zu Rate zieht, sind die Werte etwas anders verteilt: Piperacillin und Tazobactam (16,54 %), Meropenem (11,97 %), Ceftriaxon (9,83 %) erreichen die höchsten RDD-Summen (Tabelle 26 im Anhang). Zum Vergleich bei den Häufigkeiten der Verordnungen waren Piperacillin/Tazobactam (14,22 %), Ceftriaxon (10,60 %) und Ciprofloxacin (9,86 %) am häufigsten. Meropenem hingegen lag nur bei 8,75 %.

Reserveantibiotika nahmen 1,96 % der DDDs und 1,46 % der RDDs ein, Watchlist-Antibiotika 69,97 % der DDDs und 71,30 % der RDDs. Wenn man die prozentualen Häufigkeiten der Reserveantibiotika (2,87 %) und der Watchlist-Antibiotika (68,94 %) mit den Werten bei DDDs und RDDs vergleicht, so lagen die Werte berechnet anhand der Wirkstoffmengen für Reserveantibiotika für DDDs darunter; für RDDs ist dies sogar noch deutlicher, circa beim halben Prozentwert der Häufigkeiten. Für die Watchlist-Antibiotika sind die Werte im Vergleich zu den Häufigkeiten der Verordnungen für DDD sehr ähnlich und für RDDs ebenfalls nahe am Wert der Verordnungshäufigkeiten (Tabelle 15).

Tabelle 15 – Mengen aller Antibiotikaverordnungen, der Reserve und der Watchlist-Antibiotika in DDDs [82] und RDDs nach Först *et al.* [83], sowie Days of therapy (DOTs), in Prozent und pro 100 Bettentage

Gruppe	DDD	DDD [%]	DDD / 100 BT	RDD	RDD [%]	RDD / 100 BT	DOT	DOT [%]	DOT / 100 BT
Reserve-Antibiotika gesamt	877,53	1,96 %	1,791	518,10	1,46 %	1,057	486,35	1,38 %	0,993
Watchlist Antibiotika gesamt	31382,36	69,97 %	64,044	25249,04	71,30 %	51,528	24460,82	69,57 %	49,919
Sonstige	12590,21	28,07 %	25,694	9644,74	27,24 %	19,683	10210,63	29,04 %	20,838
Gesamt	44850,11	100 %	91,529	35411,87	100 %	72,268	35157,80	100 %	71,749

Als weiterer wichtiger Vergleichswert wurde die Therapiedauer als *days of therapy* (DOT) [81] unabhängig der konkret verabreichten Mengen (DDD bzw. RDD) bestimmt: Die Resultate bei den DOTs sind vergleichbar mit den Werten der RDDs, mit insgesamt 35.157,8

Antibiotikatherapietagen (vgl. RDD: 35.411,87 und DDD: 44.850,11), sowie 71,749 DOTs pro 100 Bettentage (vgl. 72,268 RDDs/100 BT und 91,529 DDDs/100 BT). Auch bei den Werten für Watchlist- und Reserve-Antibiotika lagen die Werte mit 49,919 DOTs / 100 BT und 0,993 DOTs / 100 BT nahe an den Werten der RDDs (Watchlist: 51,528 RDDs /100 BT und Reserve: 1,057 RDDs /100 BT) und weiter entfernt von den DDD Werten (Watchlist: 66,044 DDDs / 100 BT und Reserve: 1,791 DDDs / 100 BT). Die Wirkstoffe mit den meisten Therapietagen berechnet als DOT waren Piperacillin/Tazobactam (14,28 %), Meropenem (13,59 %), Vancomycin (11,31 %) und Ciprofloxacin (9,23 %) und zeigen daher ebenfalls eine etwas andere Verteilung als bei den RDDs, DDDs und den Häufigkeiten. Tabelle 26 im Anhang zeigt alle Werte der realen Wirkstoffmengen in DDDs/RDDs nach [83], sowie DOTs, in Prozent und pro 100 Bettentage. Die Tabelle ist sortiert nach den höchsten Werten für DOTs.

Die Auswertung der Prozess-Qualitätsindikatoren Therapiedauer von ambulant erworbener Pneumonie (CAP) und nosokomialer Pneumonie (HAP) gemäß der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ [17] ergaben für die realen Verordnungsdaten folgende Ergebnisse: Demnach waren bei nosokomialen Pneumonien 15,55 % und bei ambulant erworbenen Pneumonien 21,78 % der real durchgeführten Antibiotikatherapien länger als aus ABS Gesichtspunkten sinnvoll [17] (Tabelle 16).

Tabelle 16 – Erfüllung von Prozess-Qualitätsindikatoren Therapiedauer von nosokomialen (HAP) und ambulant erworbenen (CAP) Pneumonien nach [17] in den realen Verordnungen

	Anzahl der realen Verordnungen	[%]
Nosokomiale Pneumonie: Verordnungen länger 10 Tage	417	15,55 %
Nosokomiale Pneumonie: Verordnungen insgesamt	2681	100,00 %
Ambulant erworbene Pneumonie: Verordnungen länger 7 Tage	228	21,78 %
Ambulant erworbene Pneumonie: Verordnungen insgesamt	1047	100,00 %

4.1.4 Therapiekosten

Anhand der RDD und der Menge der DOTs pro Wirkstoff und ROA wurden die berechneten minimalen und maximalen Tagestherapiekosten (Tabelle 29 im Anhang) verwendet, um die direkten Arzneimittelkosten anhand der **DOTs** zu berechnen.

Die direkten Kosten für die betrachteten Antibiotikaverordnungen im Gesamtzeitraum der realen Verordnung berechnet über die **DOTs** belaufen sich auf folgende Werte: Die direkten Kosten der

verordneten Antibiotika beliefen sich demnach auf zwischen 199.069,10 € und 372.083,86 €. Pro Jahr entsprach dies zwischen 124.185,34 € und 232.117,19 € (Tabelle 28 im Anhang).

Mittels der dokumentierten **Gabenmengen** konnten folgende direkte Gesamtkosten der Antibiotikaverordnungen im Zeitraum berechnet werden: Laut dieser Berechnung lagen die Kosten zwischen 188.901,69 € und 224.819,75 €. Auf das Jahr gerechnet wären dies zwischen 117.842,60 € und 140.249,38 € gewesen (Tabelle 30 im Anhang).

Die mittleren Tagestherapiekosten der realen Antibiotika Verordnungen, die unabhängig der Therapiedauern mittels der RDD-Werte nach Först *et al.* [83] berechnet wurden, lagen bei 4,78 € im Median (IQR 0,86 € – 6,57 €).

4.2 Analyse mit ID ANTIBIOTICS

4.2.1 Durch das CDS generierte Antibiotikavorschläge

Bei 3.279 Patientenfällen wurden 3.664 Empfehlungen durch ID ANTIBIOTICS generiert. Die zugehörigen Antibiotikavorschläge enthielten 15 unterschiedliche Mono- und 12 unterschiedliche Kombinationstherapien. Insgesamt wurden 17 verschiedene Wirkstoffe aus der UKE Leitlinie vorgeschlagen (Tabelle 31 im Anhang).

Die am häufigsten durch das System als 1. Wahl vorgeschlagenen Wirkstoffe waren Ceftriaxon (36,08 %), Ampicillin/Sulbactam (23,52 %), sowie Cefuroxim (13,00 %) und Piperacillin/Tazobactam (10,72 %). Insgesamt wurden als 1. Wahl 6.015 Antibiotikavorschläge, darunter 5.623 Monotherapien und 201 Kombinationstherapien generiert und 191-mal vorgeschlagen, keine Antibiotikatherapie durchzuführen. Nimmt man bei den Kombinationen jedes Antibiotikum als einzelnen Verordnungsvorschlag, summieren sich die Antibiotika-Verordnungsvorschläge auf 6.025. Im Vergleich dazu standen 6.651 reale Verordnungen insgesamt, die bei den Patienten in der Realität angeordnet und verabreicht wurden (5.075 davon aus den Wirkstoffen, die ID ANTIBIOTICS vorschlägt). Unter 2. Wahl waren die häufigsten Vorschläge Moxifloxacin (50,92 %), Ampicillin/Sulbactam (12,76 %) und Meropenem (10,65 %). Insgesamt konnten unter 2. Wahl vom System 6.058 Therapievorschläge mit 6.823 einzelnen Antibiotikaverordnungen generiert werden. 3. Wahl (n = 258, einzelne Verordnungen n = 516) bestand quasi ausschließlich aus den Kombinationstherapie-Vorschlägen Meropenem + Ciprofloxacin, sowie Piperacillin/Tazobactam + Clarithromycin. Als mögliche Sequenztherapien

wurden in je 696 Empfehlungen Sultamicillin und Cefuroxim generiert, dies entsprach 1.392 einzelnen Verordnungen (Tabelle 31 im Anhang).

Die Applikationswege der Vorschläge zeigten eine andere Verteilung als die der realen Verordnungen (Tabelle 17, vgl. Tabelle 13): Insgesamt sind parenterale Therapien (n = 7320) etwas seltener als bei den realen Verordnungen (54,09 % im Vergleich zu 68,83 % real), allerdings gibt es in den hausinternen Leitlinien auch öfter eine Wahlmöglichkeit, ob parenteral oder peroral verordnet werden soll. Zudem wurden Kombinationstherapien aus einem parenteralen und einem oralen Antibiotikum vorgeschlagen: 18,16 % sind aus diesen beiden Gründen als „oral oder parenteral“ generiert worden. Addiert man diese zu den parenteralen Therapien, waren die Werte vergleichbar bzw. höher bei den von ID ANTIBIOTICS generierten Vorschlägen (max. 72,25 % vs. real: 68,83 %). Die oralen Antibiotikavorschläge waren demnach vergleichbar oder bei Addition von „oral oder parenteral“ deutlich höher bei ID ANTIBIOTICS (27,75 % – 45,91 % vs. real: 30,91 %). Bei COPD wurden vom System etwas weniger parenterale Therapien vorgeschlagen (45,89 % vs. 63,43 % real); bei HWI (72,58 %) und HNO (63,65-94,24 %) wurden deutlich mehr orale Antibiotikavorschläge im Vergleich zu den realen Verordnungen empfohlen (HWI real: 37,96 %, HNO real: 45,83 %). Die nosokomialen Pneumonien (HAP) wurden in der Realität häufiger peroral behandelt, als dies in der Leitlinie vorgesehen ist (real: 25,14 % vs. max. 18,52 %), der Anteil an parenteralen Antibiotikavorschlägen lag hier besonders hoch: 81,48-100 %. (Tabelle 17 im Vergleich zu Tabelle 13).

Tabelle 17 – Applikationswege (ROAs) der Antibiotikavorschläge aus ID ANTIBIOTICS, insgesamt und nach Infektion

	HAP		CAP		COPD		HWI		HNO		Gesamt	
oral	0	0,00 %	0	0,00 %	2417	54,11 %	720	72,58 %	618	63,65 %	3755	27,75 %
parenteral [†]	2578	81,48 %	2364	60,03 %	2050	45,89 %	272	27,42 %	56	5,77 %	7320	54,09 %
oral oder parenteral	586	18,52 %	1574	39,97 %	0	0,00 %	0	0,00 %	297	30,59 %	2457	18,16 %
Gesamt	n = 3164		n = 3938		n = 4467		n = 992		n = 971		n = 13532	100 %*

[†]parenteral enthält folgende bei der Verordnung angegebenen ROAs: intravenös, intramuskulär, parenteral

*191-mal wurde zusätzlich der Vorschlag vom System gebracht, keine Antibiotikatherapie zu verordnen (in dieser Tabelle nicht enthalten)

Insgesamt wurden hierfür die Applikationswege der Antibiotikavorschläge 1./2./3. Wahl, sowie für eine Sequenztherapie berücksichtigt. Betrachtet man nur Antibiotika der 1. Wahl waren 86,81 – 87,63 % der Vorschläge parenteral (gesamt n = 5824), bei 2. Wahl 44,34 – 84,37 % (n = 6058), bei 3. Wahl 100 % (n = 258) und bei einer möglichen Sequenztherapie logischerweise 0 % parenteral und 100 % peroral (n = 1392).

Jede Sequenztherapie besteht allerdings aus einer initialen parenteralen, sowie einer nachfolgenden oralen Therapie, d.h. bei entsprechendem Wechsel des Applikationswegs bei klinischer Besserung des Patienten (sog. Oralisierung) würde somit zumindest im Verlauf eine orale Therapie verordnet. Subtrahiert man also die Sequenztherapien von den parenteralen Vorschlägen, um einen Wert zu erhalten, der rein parenterale Therapievorschläge enthält, belaufen sich diese auf 5.928 Vorschläge, die rein parenteral waren (48,83 %). Es wurden also 6.212 Therapien generiert, bei denen mindestens eine orale Sequenztherapie auf die parenterale Therapie folgt oder ein Kombinationspartner oral verabreicht wird (51,17 %). Dieser Wert liegt deutlich über den 30,91 % der oralen real verordneten Antibiotika, wobei die Subtraktion der Sequenztherapien hier nicht durchgeführt wurde.

Betrachtet man die Gruppe der Reserve-Antibiotika wieder gesondert, zeigt sich, dass Reserve-Antibiotika lediglich als 3. Wahl vorgeschlagen wurden und generell nicht in 1. oder 2. Wahl auftauchten (jeweils 0 % in 1./2. Wahl, 1,88 % aller Vorschläge). 3. Wahl bestand ausschließlich aus Therapien mit mindestens einem Reserve-Antibiotikum (n = 258, 100 % der Vorschläge 3. Wahl). Hierbei gilt es zu erwähnen, dass Kombinationstherapien, die mindestens ein Reserve-Antibiotikum enthielten (hier ausschließlich Fosfomycin parenteral), in die Gruppe Reserve-Antibiotika eingeteilt wurden. Im Vergleich dazu standen 191 reale Verordnungen an Reserve-Antibiotika (2,87 % der gesamten Verordnungen) und damit etwas mehr als in den generierten Vorschlägen von ID ANTIBIOTICS (1,88 %). Die Watchlist-Antibiotika zeigten hingegen in erster und zweiter Wahl eine ähnliche Verteilung wie bei den realen Verordnungen: 1. Wahl 65,72 %, 2. Wahl 82,75 %, vgl. 68,94 % real. Der Anteil an Antibiotika, die weder als Reserve- noch Watchlist-Antibiotika eingeteilt wurden, war vergleichbar zwischen den realen Verordnungen (28,19 %) und den Vorschlägen erster Wahl aus ID ANTIBIOTICS (34,28 %) (Abbildung 15 und Tabelle 32 im Anhang).

Kombinationstherapien wurden bei 1. Wahl in 3,34 % (n = 201) und bei 2. Wahl in 12,63 % (n = 765) vorgeschlagen. Die Vorschläge 3. Wahl bestanden wie oben beschrieben ausschließlich aus Kombinationstherapien (n = 258).

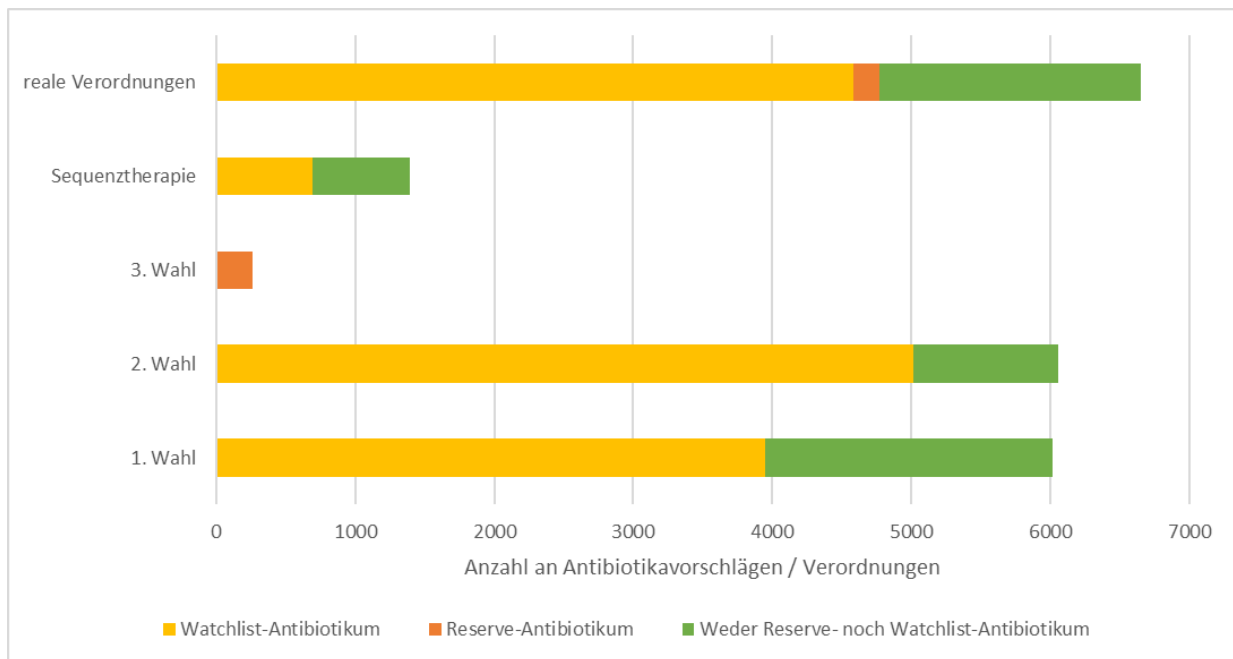


Abbildung 15 – Anteil von Reserve- und Watchlist-Antibiotika an den Vorschlägen durch ID ANTIBIOTICS 1., 2. und 3. Wahl sowie der realen Verordnungen

In Abbildung 16 werden die generierten Antibiotikavorschläge der 1. Wahl im Vergleich zu den realen Verordnungen in ihrer prozentualen Verteilung auf Wirkstoffgruppen und zusätzlich aufgeteilt nach Infektionsgebiet dargestellt (vgl. Abbildung 14). Insgesamt wurden hauptsächlich folgende Wirkstoffgruppen als 1. Wahl vorgeschlagen: Aminopenicillin/BLI-Kombination (38,22 %) und Cephalosporine (1./2. Generation: 13,05 %, 3./4. Generation: 38,72 %) machten über 90 % der Empfehlungen 1. Wahl aus (Abbildung 16 und Tabelle 33 im Anhang).

Betrachtet man die vorgeschlagenen Wirkstoffgruppen bei den jeweiligen Infektionen, fallen folgende Unterschiede auf: Bei HNO-Infektionen wurden Aminopenicilline mit Beta-Lactamase-Inhibitor sehr häufig vorgeschlagen (83,25 % der Empfehlungen 1. Wahl), die real häufig verordneten Cephalosporine der 1. und 2. Generation waren nur selten in einer Empfehlung 1. Wahl enthalten (3,88 %). Bei den Harnwegsinfekten ergab sich ein sehr gleichmäßiges Bild: Jeweils circa ein Viertel der Empfehlungen fallen auf die Fluorchinolone (24,36 %), 3./4. Generations Cephalosporine (24,36 %), Nitrofurantoin (25,64 %, im Diagramm unter Sonstige) und Fosfomycin (25,64 %) (Abbildung 16 und Tabelle 33 im Anhang).

Bei COPD waren die Empfehlungen 1. Wahl auf zwei Gruppen begrenzt; auf die Aminopenicilline mit BLI (59,56 %) und die Cephalosporine 3. und 4. Generation (40,44 %). Bei den ambulant erworbenen Pneumonien dominieren die Cephalosporine das Bild: 1./2. Generation machen 46,00 % aus und 3./4. Generation 47,79 %. Folgende weitere Empfehlungen gab es bei CAP bei

1. Wahl: Makrolide+Clindamycin 4,06 %, Aminopenicilline/BLI 1,97 % und Fluorchinolone 0,18 %. Nosokomiale Pneumonien bekamen folgende Empfehlungen 1. Wahl: 51,66 % Aminopenicilline mit Beta-Lactamase-Inhibitor, 40,95 % Cephalosporine der 3./4. Generation und Fluorchinolone 7,39 % (Abbildung 16).

Die Verteilung der Antibiotika-Empfehlungen 1. Wahl auf die Infektionen war folgendermaßen: HAP 28,98 %, CAP 27,78 %, COPD 28,56 %, HWI 7,83 %, HNO 6,84 %. Insgesamt würde eine konsequente Verordnungen der in den Leitlinien bzw. ID ANTBIOTICS empfohlenen **ersten Wahl** eine Verschiebung hin zu folgenden Wirkstoffgruppen nach sich ziehen: Cephalosporine 3. und 4. Generation +20,49 % Aminopenicilline/Beta-Lactamase-Inhibitoren +5,38 %, Cephalosporine 1. und 2. Generation +2,12 %, Nitrofurantoin +1,61 % und Fosfomycin +1,82 %, wobei die beiden letztgenannten ausschließlich bei Harnwegsinfektionen vorgeschlagen wurden und bei Fosfomycin lediglich die orale Einmalgabe gemeint ist. Folgende Wirkstoffe fanden als 1. Wahl keinen Einsatz (jeweils keine einzige Empfehlung 1. Wahl): Carbapeneme (-8,86 %), Glykopeptide inkl. Daptomycin (-5,74 %), Folinsäure-Antagonisten/Sulfonamide (-3,50 %), Linezolid (-2,01 %), Metronidazol (-1,53 %), Tetracycline (-0,59 %) und Monobactame (-0,11 %). Ebenfalls reduziert waren Fluorchinolone (-8,54 %), Makrolide+Clindamycin (-5,22 %), Schmalspektrum-Penicilline (-3,23 %) und Aminoglykoside (-1,50 %) (Abbildung 16 und Tabelle 33 im Anhang).

Die Empfehlungen für die 2. Wahl führten bei allen Infektionen zu höheren Zahlen bei den Fluorchinolonen (56,49 % aller Empfehlungen 2. Wahl, HAP 50,36 %, CAP 66,82 %, COPD, 60,90 %), außerdem wurden Cephalosporine 1./2. Generation bei HNO-Infektionen (43,75 %) und Carbapeneme, insbesondere bei HAP (26,55 %) und COPD (19,55 %), deutlich präsenter. Aminopenicillin/BLI-Kombinationen waren auch in 2. Wahl mit 20,14 % empfohlen. Zusätzlich wurden nun auch Aminoglykoside, insbesondere bei HAP (7,70 %) und HWI (7,47 %) empfohlen. 3. und 4. Generations Cephalosporine wurden in 2. Wahl lediglich bei HAP (7,70 %) und HWI (21,53 %) in nennenswerter Zahl generiert. Auffällig zusätzlich noch die höhere Zahl (21,53 %) an Empfehlungen von Folinsäure-Antagonisten/Sulfonamiden bei Harnwegsinfektionen (Tabelle 34 im Anhang).

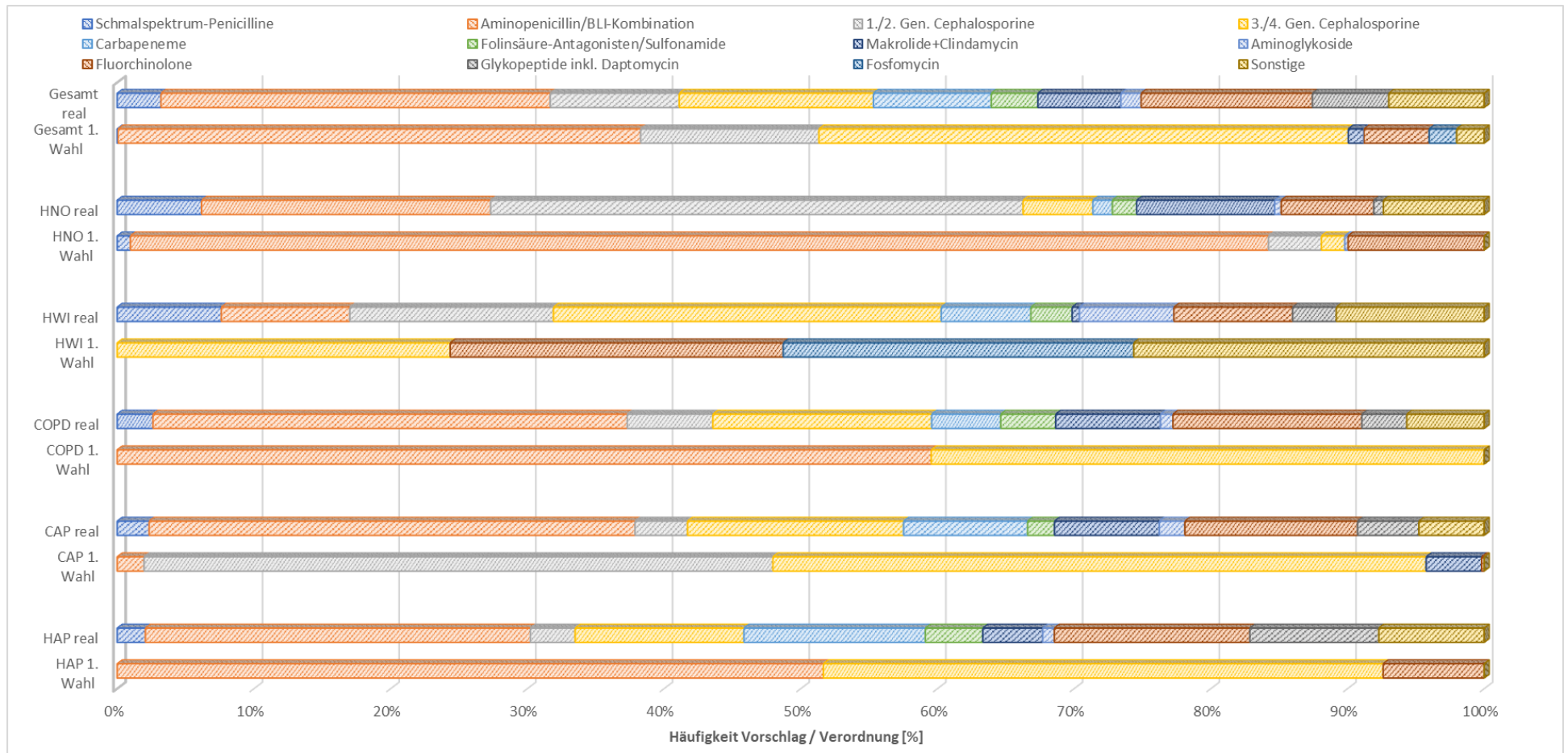


Abbildung 16 – Prozentuale Verteilung der Häufigkeit der Verordnung und Vorschläge 1. Wahl aus ID ANTIBIOTICS nach Wirkstoffgruppen, Infektionen und insgesamt, Klassifikation der Gruppen modifiziert nach [89] und [83] *Sonstige: Nitrofurantoin, Tetracycline, Metronidazol, Monobactame, Linezolid

Die von der European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) angegebenen Indikator-Wirkstoffgruppen [42] waren in den realen Verordnungen zu 58,4 % (bzw. 63,53 % der DDDs) vorhanden; in den Antibiotikavorschlägen erster Wahl aus ID ANTIBIOTICS lag die Häufigkeit bei 57,2 %. Das berechnete Odds Ratio für einen Wirkstoff aus einer ECDC-Indikatorwirkstoffgruppe lag bei 0,953 (95%-KI: 0,890-1,020). Somit war die hier bestimmte absolute Reduktion von 1,2 % und relative Reduktion um 2,8 % durch ID ANTIBIOTICS nicht signifikant (95%-Konfidenzintervall enthält 1, s. Tabelle 18).

Tabelle 18 – ECDC-Indikatorwirkstoffgruppen [42], Vergleich zwischen realen Verordnungen und ID ANTIBIOTICS

ECDC-Indikator-Wirkstoffgruppen Kreuztabelle

			ECDC-Indikator-Wirkstoffgruppe		Gesamt
			nein	ja	
realgeneriert	reale Verordnung	Anzahl	2767	3884	6651
		% innerhalb von realgeneriert	41,6 %	58,4 %	100,0 %
mit ID ANTIBIOTICS generierter Antibiotikavorschlag 1. Wahl		Anzahl	2972	3974	6946*
		% innerhalb von realgeneriert	42,8 %	57,2 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	5739	7858	13597
		% innerhalb von realgeneriert	42,2 %	57,8 %	100,0 %

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für realgeneriert (reale Verordnung / mit ID ANTIBIOTICS generierter Antibiotikavorschlag 1. Wahl)	0,953	0,890	1,020
Anzahl der gültigen Fälle	13597		

ECDC-Indikator-Wirkstoffgruppen enthielten:

Glykopeptide, 3./4.-Generations Cephalosporine, Monobactame, Carbapeneme, Fluorchinolone, Polymyxine, Piperacillin/Tazobactam, Linezolid, Tedizolid und Daptomycin

* Da bei 1. Wahl maximal 2 Wirkstoffvorschläge möglich waren, wurden Szenario A und B zusammengenommen (6.946 Wirkstoffe = 2 x 3.473 Wirkstoffe = 2 x (3.664 Empfehlungen – 191 Empfehlungen ohne Wirkstoff))

Die ECDC-Indikator-Wirkstoffgruppen könnten mit dem CDSS zwar reduziert werden, allerdings war das Ergebnis nicht signifikant. Der positive Indikator, d.h. ein geringerer Einsatz dieser Gruppen, kann anhand vorliegender Ergebnisse damit nur eingeschränkt für ID ANTIBIOTICS bestätigt werden.

4.2.2 Leitlinien-treue

Bei 3.664 Empfehlungen ergab sich ein Anteil von 27,89 % Leitlinien-gerechter Antibiotikabehandlungen bezüglich der Auswahl des Wirkstoffs. Insgesamt wurden 12.308 einzelne Antibiotika-Empfehlungen für Monotherapien durch ID ANTIBIOTICS generiert, mit denen jeweils verglichen wurde, ob bei dem Patienten eine Leitlinien-gerechte Therapie vorlag. Ursache hiervon waren mehrere Wirkstoff-Empfehlungen durch die Leitlinie in 1./2./3. Wahl. Demnach wurden 1.022 Antibiotika verordnet, die in der Leitlinie für die klinische Situation als adäquat definiert waren. Für 72,11 % der Empfehlungen fand sich keine entsprechende Verordnung eines Leitlinien-gerechten Wirkstoffs. Von den Leitlinien-gerechten Verordnungen waren 14,98 % erste Wahl und 9,63 % zweite Wahl; einer möglichen Sequenztherapie konnten 120 Antibiotika zugeordnet werden (3,28 %). Vorschläge dritter Wahl fanden sich nicht in den realen Verordnungen; bei 27 Empfehlungen wurde mehr als ein Leitlinien-gerechtes Antibiotikum festgestellt (Abbildung 17).

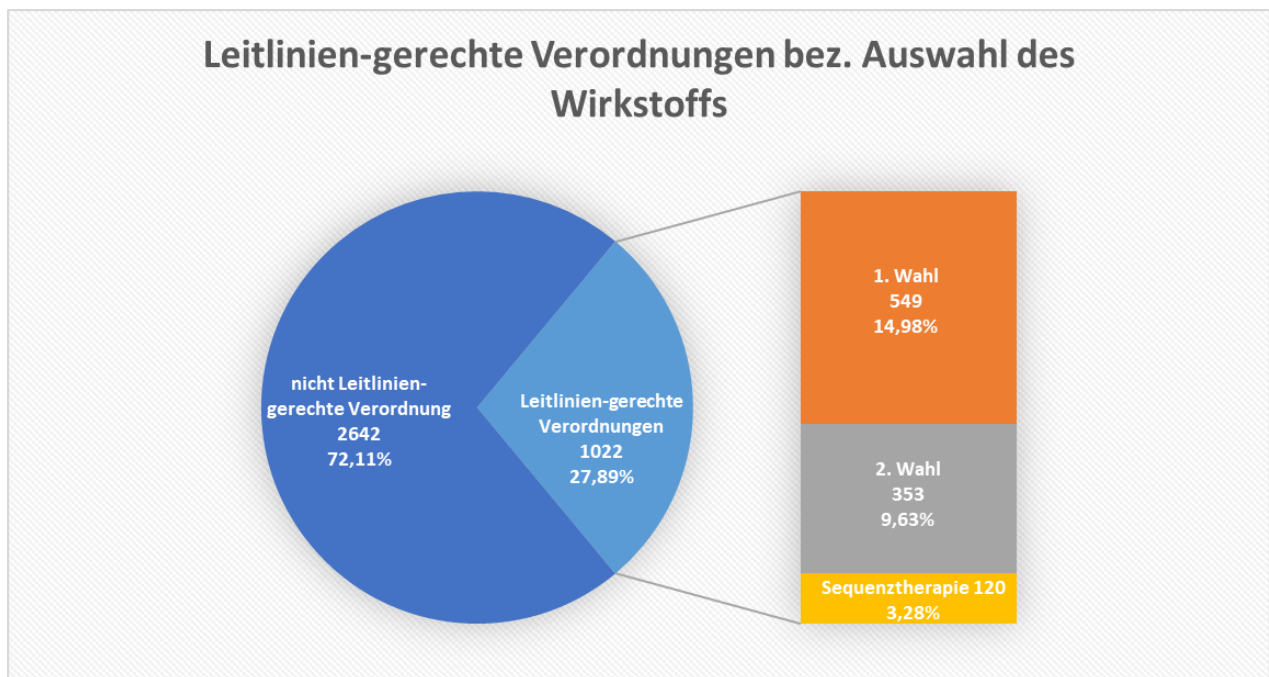


Abbildung 17 – Leitlinien-gerechte Verordnungen: Prozentualer Anteil an den möglichen Empfehlungen (n= 3664)

3. Wahl hatte keinen Anteil, 27 Empfehlungen enthielten mehr als ein Leitlinien-gerechtes Antibiotikum

Die mittels ID ANTIBIOTICS ermittelte Leitlinien-treue zeigte, dass bei mehr als Zweidrittel der Patienten nicht ein einziges Leitlinien-gerechtes Antibiotikum verordnet wurde und dass die große Mehrheit der Patientenfälle (87,09 %) nicht nach erster Wahl behandelt wurde, wenn man die internen Leitlinien und die Einordnung mittels ID ANTIBIOTICS zu Grunde legt.

Betrachtet man den Anteil der Leitlinien-gerechten Verordnungen pro Wirkstoff, finden sich demzufolge nur für die in den Leitlinien vorkommenden Wirkstoffe entsprechende Werte, siehe Tabelle 35 im Anhang.

Die am häufigsten Leitlinien-gerecht verordneten Substanzen waren Ceftriaxon (n = 216, ausschließlich 1. Wahl), Cefuroxim (n = 190, überwiegend 2. Wahl und Sequenztherapie), Ampicillin/Sulbactam (n = 189, überwiegend 1. Wahl), Piperacillin/Tazobactam (n = 157, überwiegend 1. Wahl), Sultamicillin (n = 71, überwiegend Sequenztherapie), Moxifloxacin (n = 66, ausschließlich 2. Wahl), Meropenem (n = 57, ausschließlich 1. Wahl) und Ciprofloxacin (n = 38, 1. und 2. Wahl). Vergleicht man die Anzahl der Leitlinien-gerechten Verordnungen mit der Gesamtanzahl pro Wirkstoff, so hat Moxifloxacin mit 47,14 % die meisten Leitlinien-gerechten Verordnungen, gefolgt von Ceftriaxon (30,64 %), Ampicillin/Sulbactam (30,05 %), Sultamicillin (26,69 %), Cefuroxim (29,60 %). Unter allen Wirkstoffen, die mehr als 100 reale Verordnungen hatten, lag Sulfamethoxazol/Trimethoprim mit nur 3,11 % Leitlinien-gerechten Verordnungen am niedrigsten, gefolgt von Ciprofloxacin (5,79 %), Meropenem (9,79 %) und Piperacillin/Tazobactam (16,60 %). Vancomycin, Linezolid, Clindamycin, Ceftazidim, Clarithromycin, Metronidazol und Amoxicillin/Clavulansäure lagen sogar je bei 0 %, trotz jeweils über 100 realer Verordnungen. Dies ist allerdings leicht erklärbar, da sie in der Leitlinie nicht als Monotherapie vorkamen (Tabelle 35 im Anhang).

Schaut man sich die Verteilung nach Infektionen an und betrachtet jeweils nur die Wirkstoffe, die für diesen Infektionsbereich auch in der Leitlinie bzw. in ID ANTIBIOTICS als Vorschläge vorkommen konnten, so lag der Bereich COPD vorn, was die Leitlinientreue angeht: 34,72 % der Verordnungen waren Leitlinien-gerecht (n = 1158 Verordnungen von Wirkstoffen aus der Leitlinie). Die ambulant erworbenen Pneumonien (26,37 %, n = 785), HNO- (23,55 %, n = 586) und Harnwegsinfekte (25,13 %, n = 195) liegen ungefähr gleich auf. Nosokomiale Pneumonien lagen mit 13,61 % am niedrigsten, was die Leitlinientreue bezogen auf die empfohlenen Wirkstoffe der Leitlinie angeht (n = 1462) (Tabelle 19).

Tabelle 19 – Leitliniengerechte Verordnungen bei den verschiedenen Infektionsgruppen im Vergleich zu den jeweils insgesamt real verordneten Antibiotika gleichen Wirkstoffs

Wirkstoff	bei HAP real verordnet	Leitlinien gerecht	Leitlinien gerecht [%]	bei CAP real verordnet	Leitlinien gerecht	Leitlinien gerecht [%]	bei COPD real verordnet	Leitlinien gerecht	Leitlinien gerecht [%]	bei HWI real verordnet	Leitlinien gerecht	Leitlinien gerecht [%]	bei HNO real verordnet	Leitlinien gerecht	Leitlinien gerecht [%]
Amoxicillin	5			7	0	0,00 %	5			1			20		
Piperacillin	8			0	0	-	2			0			0		
Phenoxymethylpenicillin	2			0			1			0			1	1	100,00 %
Sultamicillin	80	0	0,00 %	44	0	0,00 %	97	60	61,86 %	23			22	11	50,00 %
Ampicillin und Sulbactam	149	23	15,44 %	123	71	57,72 %	208	79	37,98 %	14			135	16	11,85 %
Piperacillin und Tazobactam	511	68	13,31 %	186	0	0,00 %	228	84	36,84 %	13	5	38,46 %	8	0	0,00 %
Cefuroxim	89	0	0,00 %	41	31	75,61 %	103	60	58,25 %	84			325	99	30,46 %
Ceftriaxon	215	51	23,72 %	118	76	64,41 %	233	82	35,19 %	112	6	5,36 %	27	1	3,70 %
Cefpodoxim	10			6			8			6	0	0,00 %	1		
Meropenem	357	39	10,92 %	95	0	0,00 %	81	18	22,22 %	37			12		
Cotrimoxazol	113			21			61			15	7	46,67 %	15		
Clarithromycin	59			53	0	0,00 %	63			1			11	0	0,00 %
Ciprofloxacin	299			89	0	0,00 %	166	0	0,00 %	46	28	60,87 %	56	10	17,86 %
Moxifloxacin	61	18	29,51 %	36	29	80,56 %	42	19	45,24 %	0			1	0	0,00 %
Nitrofurantoin	4			1			4			3	3	100,00 %	2		
Gesamt*	1462*	199	13,61 %*	785*	207	26,37 %*	1158*	402	34,72 %*	195*	49	25,13 %*	586*	138	23,55 %*

* für die Summe der realen Verordnungen, sowie dem Anteil [%] wurden nur die Wirkstoffe verwendet, die auch in den Leitlinien vorkamen (siehe dazu jeweils Spalte Leitlinien-gerecht)

Prozentual betrachtet waren bei HAP Moxifloxacin (29,51 %, n = 18) und Ceftriaxon (23,72 %, n = 51) die Wirkstoffe, die am ehesten Leitlinien-gerecht eingesetzt wurden, in Summe wurden Piperacillin/Tazobactam (n = 68) und Ceftriaxon (n = 51) aber häufiger Leitlinien-gerecht verordnet. Sultamicillin und Cefuroxim wurden zwar häufig bei nosokomialen Pneumonien eingesetzt (jeweils über 80-mal), laut der Überprüfung mit ID ANTIBIOTICS aber nicht Leitlinien-gerecht (jeweils 0 %). Bei den ambulant erworbenen Pneumonien waren lediglich die Verordnungen von Moxifloxacin (80,56 %, n = 29), Cefuroxim (75,61 %, n = 31), Ceftriaxon (64,41 %, n = 76), Ampicillin/Sulbactam (57,72 %, n = 71) Leitlinien-gerecht; mit deutlich höheren prozentualen Werten. Alle anderen Substanzen hatten als Monotherapien eine ermittelte Leitlinientreue von 0 %, obwohl sie in den Leitlinien vorkamen und real verordnet wurden (Sultamicillin, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Clarithromycin, Ciprofloxacin). Bei Exazerbationen der COPD zeigten bis auf Ciprofloxacin (0 % bei 166 realen Verordnungen) alle Wirkstoffe eine akzeptable Leitlinientreue: Sultamicillin (61,86 %), Cefuroxim (58,25 %) und Moxifloxacin (45,24 %) zeigten die höchsten prozentualen Werte; Piperacillin/Tazobactam (n = 84), Ceftriaxon (n = 82) und Ampicillin/Sulbactam (n = 79) die höchsten absoluten Werte. Ciprofloxacin zeigte bei den Harnwegsinfektionen den höchsten absoluten Wert an Leitlinientreue mit n = 28 und einen relativ hohen prozentualen Wert mit 60,87 %. Alle anderen Wirkstoffe bei HWI bewegten sich im niedrigen einstelligen Bereich. Antibiotikaverordnungen bei Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs waren am nächsten an der Leitlinie was die Antibiotika-Auswahl betrifft: Cefuroxim war das häufigste und das am häufigsten leitlinien-gerechte Antibiotikum (n = 99; 30,46 %), alle anderen Wirkstoffe waren im niedrigen zweistelligen Bereich (Tabelle 19).

Kombinationstherapien mit mehreren Wirkstoffen, d.h. nicht als Kombinationspräparat verordnet, waren in 322 Fällen teilweise Leitlinien-gerecht, d.h. zumindest ein Kombinationspartner wurde als Leitlinien-gerecht erkannt (8,79 % der Empfehlungen, 9,82 % der Fälle und 26,31 % der Kombinationstherapie-Vorschläge). Lediglich in 35 Fällen waren Kombinationen als komplett Leitlinien-gerecht erkannt worden, d.h. beide in der Leitlinie empfohlenen Kombinationspartner wurden auch verordnet (0,96 % der Empfehlungen, 1,07 % der Fälle, 2,86 % der Kombinationstherapie-Vorschläge).

Es zeigte sich also insgesamt, dass nur wenige Wirkstoffe als Leitlinien-gerecht festgestellt wurden, nicht zuletzt, weil in der Leitlinie insgesamt auch nur 17 Wirkstoffe für die jeweiligen Infektionen vorgeschlagen wurden, hauptsächlich betraf dies: Moxifloxacin, Ceftriaxon, Piperacillin/Tazobactam, Cefuroxim, Ampicillin/Sulbactam und Ciprofloxacin. Aber auch bei diesen Wirkstoffen waren längst nicht alle Verordnungen als Leitlinien-gerecht durch das System

erkannt worden. Das bedeutet, dass auch diese Wirkstoffe in großer Anzahl außerhalb des Leitlinienkontexts bzw. nicht Leitlinien-gerecht verordnet wurden.

Ein Vergleich der Aufenthaltsdauer (Length of Stay, LOS) der Patienten zwischen den mit mindestens einer Leitlinien-gerechten Antibiotikatherapie behandelten Patienten und denen, die kein einziges Leitlinien-gerechtes Antibiotikum gegen ihre Infektion bekamen, ergab folgendes Ergebnis (Abbildung 18): Bei Patienten mit einer Diagnose, bei denen zumindest eine hierfür passende Leitlinie-gerechte Antibiotika-Behandlung erfolgte, lag die LOS im Median bei 7,96 Tagen (IQR 4,13 – 14,89). Im Vergleich hierzu lagen Patienten mit keiner einzigen Leitlinien-gerechten Antibiotikatherapie im Median bei 10,95 Tagen (IQR 5,05 – 21,71).

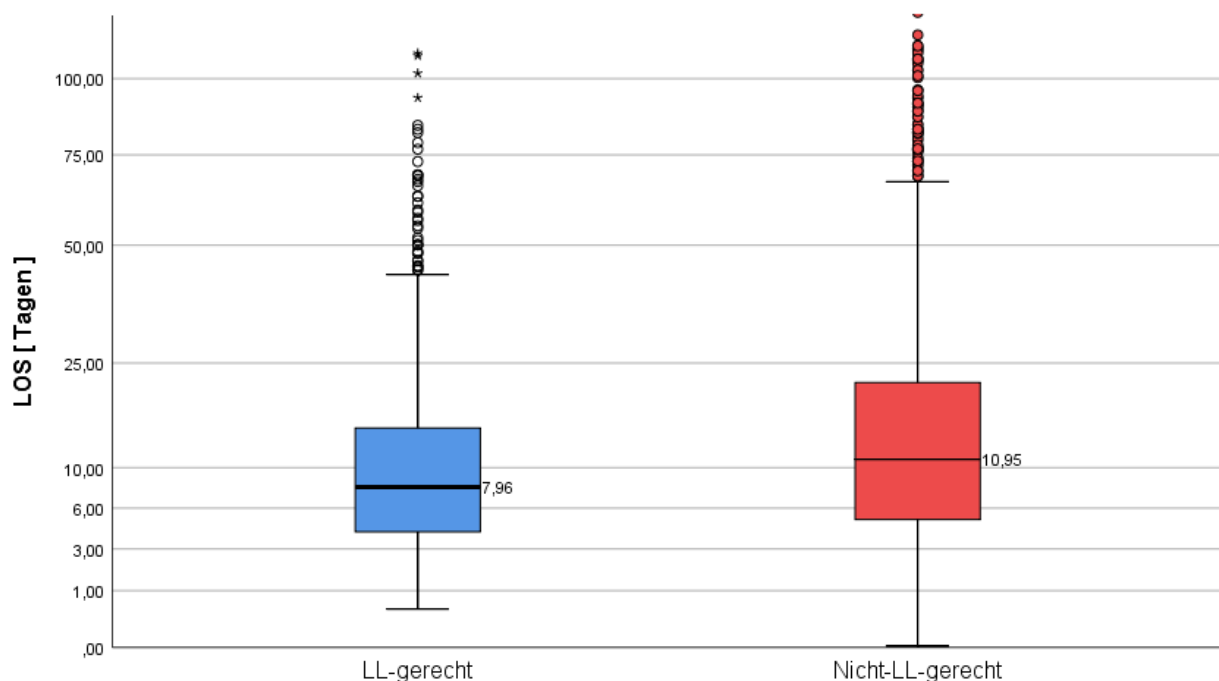


Abbildung 18 – Aufenthaltsdauer (LOS) bei Patienten, die zumindest einmalig Leitlinien-gerecht behandelt wurden gegenüber Patienten mit keiner einzigen Leitlinien-gerechten Antibiotikatherapie, berechnet anhand der LOS in Tagen der Empfehlungsgruppen/individuellen Diagnosen

(n = 3664, LL-gerecht: n = 995, Nicht-LL-gerecht: n = 2669)

Prüfung auf Signifikanz mittels des Mann-Whitney-Tests ergab ein Signifikanzniveau $p < 0,001$ und eine Effektstärke von $r = 0,126$ und damit einen schwachen Effekt (Tabelle 38 im Anhang).

Obwohl Patienten der Gruppe Leitlinien-gerecht lediglich eine einzelne Leitlinien-gerechte Antibiotikaverordnung mehr haben als die Patienten der anderen Gruppen (Nicht-LL-gerecht),

zeigte sich ein Unterschied der Mediane, eine Verschiebung der Quartile und der Verteilung der Verweildauer insgesamt zu höheren Werten.

Aufgetrennt in Subgruppen anhand der verschiedenen Infektionsgruppen ergab sich ein etwas differenzierteres Bild (Abbildung 19): Bei CAP (Median 9,34 vs. 12,70 Tage), HAP (15,11 vs. 18,89 Tage) und COPD (7,25 vs. 9,01 Tage) war durch mindestens eine Leitlinien-gerechte Behandlung eine Verkürzung der LOS zu sehen. Bei Patienten, die wegen einer HNO-Infektion behandelt worden waren, lag die LOS bei min. einmal Leitlinien-gerecht behandelten Patienten höher (3,98 vs. 3,33 Tage). Bei HWI Infektionen lag die LOS (4,68 vs. 5,02 Tage) nur leicht niedriger als wenn kein Leitlinien-gerechtes Präparat verordnet wurde.

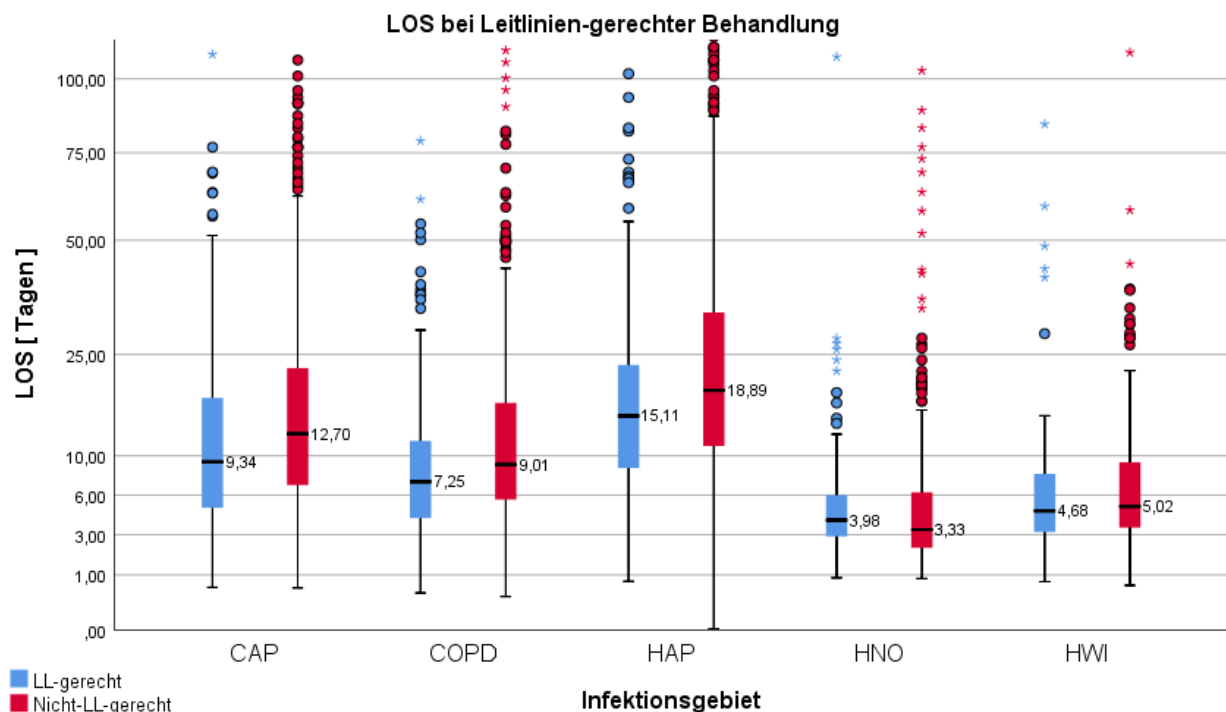


Abbildung 19 – Aufenthaltsdauer (LOS) pro Infektionsgruppe bei Patienten, die zumindest einmalig Leitlinien-gerecht behandelt wurden gegenüber Patienten mit keiner einzigen Leitlinien-gerechten Antibiotikatherapie, berechnet anhand der LOS in Tagen der Empfehlungsgruppen/individuellen Diagnosen

(CAP: LL-gerecht n = 207, Nicht-LL-gerecht n = 596; COPD: LL-gerecht n = 402 Nicht-LL-gerecht n = 623; HAP: LL-gerecht n = 199, Nicht-LL-gerecht n = 832; HNO: LL-gerecht n = 138, Nicht-LL-gerecht n = 431; HWI: LL-gerecht n = 49, Nicht-LL-gerecht n = 187)

Die Signifikanzniveaus lagen bei CAP, COPD und HAP bei $p < 0,001$ und die Effektstärken zwischen $r = 0,124$ (CAP) und $r = 0,158$ (COPD) und waren damit auch eher schwache Effekte. Für Harnwegsinfektionen ($p = 0,626$) und HNO-Infektionen ($p = 0,416$) ergab sich jeweils kein signifikanter Unterschied (im Anhang: Tabelle 39 bis Tabelle 43).

Mit der Bildung von Subgruppen bezüglich der Infektionsgebiete konnte das obenstehende Ergebnis aller Patienten noch etwas weiter differenziert werden, so dass sich nur bei den Pneumonien (HAP, CAP) und COPD eine signifikante Verkürzung der Verweildauer bei mindestens einer Leitlinien-gerechte Antibiotikaverordnung zeigte. In diesen drei Infektionsbereichen ist es laut vorliegender Daten also möglich, mittels Leitlinien-gerechter Antibiotikaverordnung die Verweildauer zu verkürzen.

4.2.3 Therapiedauer (DOT = days of therapy)

Die nach dem in 3.2.3.7 beschriebenen Verfahren ermittelten Mediane und Mittelwerte für die DOTs für den Szenarienmix aus 1. und 2. Wahl (sowie deren jeweiligen Szenarien A und B) sind in Tabelle 36 im Anhang dargestellt. Im Vergleich zu den real ermittelten DOTs ergaben sich im Schnitt ausschließlich längere Therapiedauern für die einzelnen Wirkstoffe: Insgesamt lag der Median der Therapiedauer bei den realen Verordnungen bei 3,11 Tagen (IQR 1,03 – 6,50 Tage). Die berechneten Mediane für ID ANTIBIOTICS lagen für untere, mittlere und obere Werte der Therapiedauer alle bei 7 Tagen (IQR 5 – 8; 6 – 9; 7 – 10). Lediglich bei Cotrimoxazol betrug die mittlere reale Therapiedauer im Median 6,85 Tage, mit ID ANTIBIOTICS vorgeschlagen wurden im Median 3,00 DOTs (min./mittlerer/max. Wert). Ursächlich hierfür könnte ein real häufiger Prophylaxe-Einsatz von Cotrimoxazol sein. Bei allen anderen Wirkstoffen lag die reale Therapiedauer deutlich unter den Werten, die mit ID ANTIBIOTICS generiert wurden.

Die Summen der DOTs pro vorgeschlagenem Wirkstoff und insgesamt sind in Tabelle 37 im Anhang aufgelistet, die Summe für die realen Verordnungen insgesamt liegt mit 35157,80 DOTs über der Summe der DOTs die durch ID ANTIBIOTICS generiert wurde (Summe untere Werte: 27029,00 DOTs, Summe mittlere Werte: 30952,50 DOTs und Summe obere Werte: 34876,00 DOTs). Eine Reduktion des Gesamtverbrauchs an Antibiotika scheint demnach generell möglich zu sein, ist aber im Vergleich zwischen realen Verordnungen und ID ANTIBIOTICS rein theoretischer Natur.

Die Überprüfung der Prozess-Qualitätsindikatoren Therapiedauer von ambulanter Pneumonie und nosokomialer Pneumonie gemäß der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ [17] ergaben für die Antibiotikavorschläge folgendes Ergebnis (bei mehreren möglichen Antibiotikavorschlägen aus ID ANTIBIOTICS (Szenario A und B) wurden alle Vorschläge verwendet) (Tabelle 20):

**Tabelle 20 – Therapiedauer der Antibiotikavorschläge anhand der Prozess-Qualitätsindikatoren
Therapiedauer von nosokomialen und ambulant erworbenen Pneumonien nach [17]**

	Anzahl der realen Verordnungen	[%]	Anzahl Antibiotikavorschläge ID ANTIBIOTICS	[%]
Nosokomiale Pneumonie: Verordnungen länger 10 Tage	433	16,2 %	258	12,5 %
Nosokomiale Pneumonie: Verordnungen insgesamt	2681	100 %	2062	100 %
Ambulant erworbene Pneumonie: Verordnungen länger 7 Tage	254	24,3 %	66	4,1 %
Ambulant erworbene Pneumonie: Verordnungen insgesamt	1047	100 %	1606	100 %

Das Odds Ratio (OR), die Therapiedauer von 7 Tage bei ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) nicht zu überschreiten, lag bei 0,134 (95%-Konfidenzintervall: 0,101 – 0,178) im Vergleich von ID ANTIBIOTICS zu den realen Verordnungen. Dieses deutliche Ergebnis zugunsten von ID ANTIBIOTICS wird als signifikant angesehen, da das 95%-Konfidenzintervall 1 nicht einschloss (Tabelle 22).

Tabelle 21 – Kreuztabelle und Odds Ratio für Qualitätsindikator Therapiedauer > 7 Tage bei ambulant erworbenen Pneumonien (CAP), bei max. empfohlener Therapiedauer durch ID ANTIBIOTICS

		Therapiedauer		Gesamt
		<= 7 Tage	> 7 Tage	
reale Verordnungen	Anzahl	793	254	1047
	% innerhalb der realen Verordnungen	75,7 %	24,3 %	100,0 %
durch ID ANTIBIOTICS generierte Antibiotikavorschläge*	Anzahl	1540	66	1606*
	% innerhalb von ID ANTIBIOTICS	95,9 %	4,1 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	2333	320	2653
	% Gesamt	87,9 %	12,1 %	100,0 %

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis / Odds Ratio (reale Verordnungen / durch ID ANTIBIOTICS generierte Antibiotikavorschläge)	0,134	0,101	0,178
Anzahl der gültigen Fälle	2653		

*ID ANTIBIOTICS n = 1606, da Szenario A und B (mehrere Möglichkeiten bei der Auswahl der Vorschläge) gleichermaßen verwendet wurden (jeweils n = 803)

Für nosokomiale Pneumonien (HAP) lag das Odds Ratio, die Therapiedauer von 10 Tagen nicht zu überschreiten bei 0,742 (95%-Konfidenzintervall: 0,629 – 0,877). Das Ergebnis war damit ebenfalls signifikant und fiel zugunsten der durch ID ANTIBIOTICS generierten Therapievorschläge aus (Tabelle 21).

Tabelle 22 – Kreuztabelle und Odds Ratio für Qualitätsindikator Therapiedauer > 10 Tage bei nosokomialen Pneumonien (HAP), bei max. empfohlener Therapiedauer durch ID ANTIBIOTICS

		Therapiedauer		Gesamt
		<= 10 Tage	> 10 Tage	
reale Verordnungen	Anzahl	2248	433	2681
	% innerhalb der realen Verordnungen	83,8 %	16,2 %	100,0 %
durch ID ANTIBIOTICS generierte Antibiotikavorschage*	Anzahl	1804	258	2062*
	% innerhalb von ID ANTIBIOTICS	87,5 %	12,5 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	4052	691	4743
	% Gesamt	85,4 %	14,6 %	100,0 %

Risikoschatzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis / Odds Ratio (reale Verordnungen / durch ID ANTIBIOTICS generierte Antibiotikavorschage)	0,742	0,629	0,877
Anzahl der gültigen Fälle	4743		

*ID ANTIBIOTICS n = 2062, da Szenario A und B (mehrere Möglichkeiten bei der Auswahl der Vorschage) gleichermaßen verwendet wurden (jeweils n = 1031)

Lediglich 4,1 % der Therapievorschläge für ambulant erworbene Pneumonien lagen demnach über den von der ABS-Leitlinie [17] maximal definierten Zeitrahmen von 7 Tagen. Die Vorschage aus ID ANTIBIOTICS liegen in den untersuchten Fällen damit in 95,9 % unterhalb von 7 Tagen und könnten in diesen Fällen zu einer Einhaltung dieses ABS-QIs beitragen, falls die Therapien nicht nachträglich zusätzlich verlängert würden. Bei den nosokomialen Pneumonien lagen mit den Therapievorschlagen aus ID ANTIBIOTICS 12,5 % über den maximal empfohlenen 10 Tagen und damit 87,5 % im empfohlenen Zeitrahmen. Auch bei HAP könnte damit zu einer Erfüllung des ABS-QIs beigetragen werden. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion mit ID ANTIBIOTICS bei der Therapiedauer über 10 Tage für HAP (absolute Reduktion 3,7 %) und über 7 Tage für CAP

(absolute Reduktion 20,2 %) mit der Verwendung der oberen Empfehlungen für die Therapiedauer aus der UKE Leitlinie (Tabelle 22 und Tabelle 21).

Die Mediane der DOTs aus ID ANTIBIOTICS lagen indes sowohl bei CAP, als auch bei HAP über den realen Medianen, selbst die unteren empfohlenen Werte waren jeweils unterschritten, siehe Tabelle 23. Verwendet man den Szenarienmix mit Szenario A und B für 1. und 2. Wahl (siehe 3.2.3.7) resultieren exakt die gleichen Werte für HAP und CAP für die Mediane und die Überschreitung von 7 bzw. 10 Tagen Therapiedauer, da die Empfehlungen der Therapiedauer für 1. und 2. Wahl in der UKE Leitlinie gleich lauteten.

Tabelle 23 – Mediane der DOTs bei HAP und CAP

	Median real verordnet [Tage]	Median DOT generiert [Tage]
Nosokomiale Pneumonie (HAP)	4,11 (IQR 1,29 – 7,83)	9 (8 – 10)*
Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)	3,21 (IQR 0,99 – 6,72)	6 (5 – 7)*

*untere bis obere Mittelwerte /Mediane der empfohlenen unteren und oberen Therapiedauern

4.2.4 Theoretische Therapiekosten

Da keine echten Kosten durch ID ANTIBIOTICS bei dieser retrospektiven Analyse entstanden oder reduziert wurden, wird im Folgenden von theoretischen Kosten gesprochen.

Für die theoretischen Gesamtkosten der Antibiotikavorschläge aus ID ANTIBIOTICS wurde der Berechnungsweg über die RDD-Werte pro Wirkstoff/ROA-Kombination multipliziert mit den DOTs pro Wirkstoff/ROA-Kombination gewählt.

Hierfür wurden die gleichen minimalen und maximalen Tagestherapiekosten verwendet wie für die realen Verordnungen (Tabelle 29 im Anhang) und mit der jeweils minimalen und maximalen Therapiedauer der Antibiotikavorschläge aus ID ANTIBIOTICS multipliziert. Die Ergebnisse der maximalen Kosten pro Wirkstoff und ROA finden sich in Tabelle 44, die der minimalen in Tabelle 45 im Anhang.

Insgesamt ergaben sich mittels des Szenarienmix aus erster und zweiter Wahl (innerhalb der Wahl ebenfalls aus Szenario A und B) minimale Kosten der Antibiotikavorschläge aus ID ANTIBIOTICS von 47.739,87 € und maximale Kosten von 133.939,91 € (Tabelle 46 im Anhang). Vergleicht man den maximalen Wert von ID ANTIBIOTICS mit den minimalen realen Kosten, so konnte lediglich mit dieser Berechnung eine Steigerung der Kosten pro Jahr festgestellt werden: Zwischen 9.754,57 € (berechnet über DOT/RDD) und 16.097,31 € (berechnet über Gabemenge) müsste mehr für die Leitlinien-gerechte Therapie ausgegeben werden. Bei allen anderen

Berechnungen konnte eine deutliche **Kostenreduktion** durch die Leitlinien-gerechten Therapien festgestellt werden: Vergleicht man minimale theoretische Werte mit minimalen realen Werten, lag die Kostenreduktion pro Jahr zwischen -70.102,73 € (Gabemenge) und -76.445,47 € (DOT/RDD). Beim Vergleich der maximalen Werte lag die Reduktion zwischen -6.309,46 € (Gabemenge) und -98.177,28 € (DOT/RDD). Im Extremfall (Vergleich minimale theoretische Werte mit maximal realen Werten) konnte sogar eine Reduktion um -92.509,51 € (Gabemenge) und -184.377,32 € (DOT/RDD) pro Jahr festgestellt werden (Tabelle 46 im Anhang).

Da in der Realität die Verordnungen generell eine kürzere Therapiedauer als durch ID ANTIBIOTICS empfohlen zeigten, sind die obenstehenden Auswertungen eher theoretischer Natur. Aus diesem Grund wurden zusätzlich die mittleren Tagestherapiekosten aller Verordnungen direkt verglichen, um damit den Einfluss des Faktors Therapiedauer herauszurechnen. Hierbei wurden die minimalen und maximalen Tagestherapiekosten der realen Verordnungen anhand der RDD-Werte und der dokumentierten Gabemenge berechnet und mit den minimalen und maximalen Tagestherapiekosten der generierten Antibiotikavorschlägen verglichen (Abbildung 20).

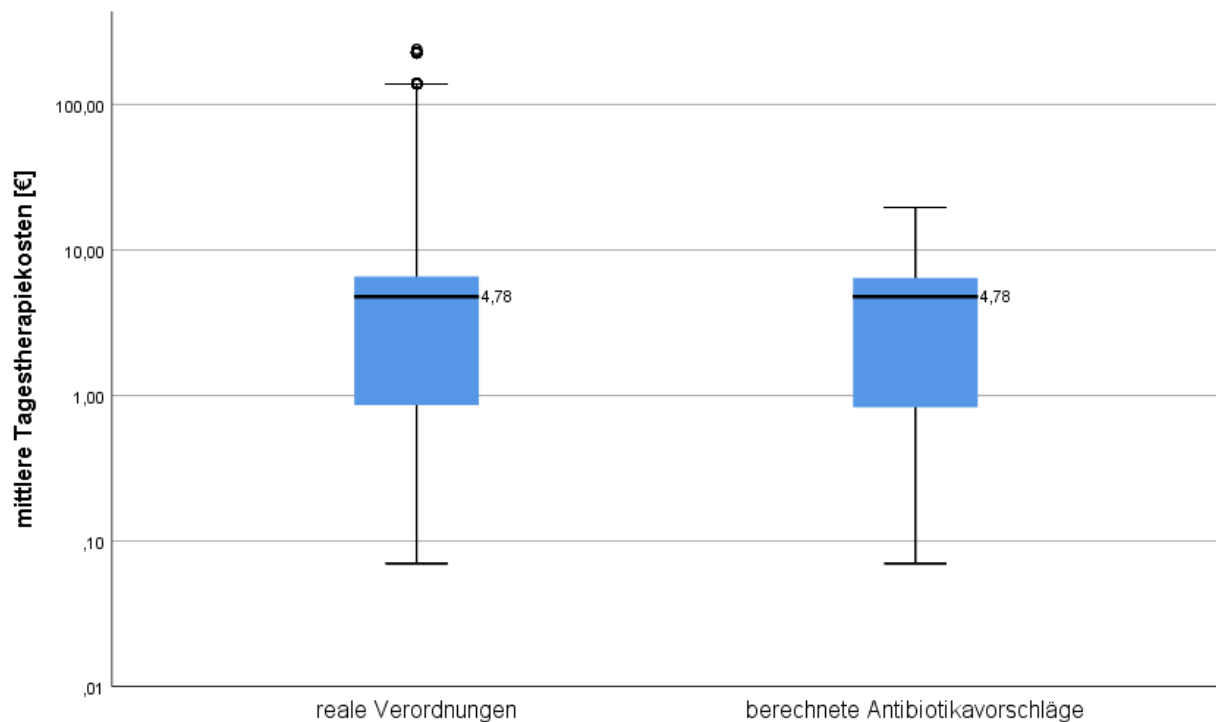


Abbildung 20 – Vergleich der mittleren Tagestherapiekosten in € zwischen realen Verordnungen und den von ID ANTIBIOTICS generierten Antibiotikavorschlägen

- Vorschläge, keine Antibiotikatherapie durchzuführen (0 €), wurden nicht miteinberechnet
- Für beide Gruppen wurden alle minimalen und maximalen Werte der Preise verwendet

Es ergab sich bei den mittleren Tagestherapiekosten der Verordnungen kein Unterschied zwischen realen Verordnungen und den Vorschlägen von ID ANTIBIOTICS, die Mediane lagen beide bei 4,78 € (real IQR: 0,86 € – 6,57 €, berechnet IQR: 0,83 € – 6,43 €). Die Prüfung mittels Mann-Whitney-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,081$) zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 47 im Anhang).

Dieser Vergleich war damit unabhängig der Therapiedauer eines aus dem System verordneten Antibiotikums, da er lediglich auf die Tagestherapiekosten der Verordnungen schaute. Demzufolge ist festzuhalten, dass die mittleren Tagestherapiekosten durch einen Einsatz eines CDS-Systems, wie ID ANTIBIOTICS es ist, nicht steigen. Bei konsequenter Leitlinien-gerechter Therapie und ähnlich langer Therapiedauer wie in der Realität könnten die Kosten sogar deutlich sinken (s. Vergleiche der Gesamtwerte oben).

4.3 ABS-Qualitätsindikatoren

Anhand der obenstehenden Ergebnisse und der zusammengefassten Entwicklung des CDSS in 3.1 wurde geprüft, ob ausgesuchte Qualitätsindikatoren aus der ABS Leitlinie [17] mit ID ANTIBIOTICS und der integrierten UKE Leitlinie [67] erfüllt werden (Tabelle 24):

Generell können mit ID ANTIBIOTICS die Strukturindikatoren „lokale Leitlinien und ABS-Dokumente elektronisch verfügbar“, „elektronisch verfügbare Entscheidungshilfe für den Einsatz der Antiinfektiva entsprechend lokal konsentierter Leitlinien“, sowie „Benennung von Standard-versus Spezial-/Reservepräparaten in der Hausliste“ erfüllt werden. Die Auswirkungen des Strukturindikators „Verwendung selektiver Antibiotogramme (reduzierte, nach lokalen Leitlinien adaptierte Befundmitteilung)“ können abgemildert werden mittels des strukturellen Aufbaus des CDSS und der Rangfolge der Antibiotikavorschläge, falls im Klinikum nicht selektive Antibiotogramme verwendet werden.

Für ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonien kann die „initiale Therapie (Substanzen, Dosierung) nach lokaler/nationaler Leitlinie“ erfolgen und es könnten zu lange Therapien (HAP > 10 Tage, CAP > 7 Tage) verringert werden (s. 4.2.3). Der Prozessindikator „Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion innerhalb von 2 Tagen“ wird unterstützt, in dem schon initial eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion im Dosisvorschlag des CDSS enthalten ist. Vor „keine[r] gleichzeitige[n] Verabreichung oraler Fluorchinolone mit mehrwertigen Kationen“ kann mittels der integrierten AMTS-Prüfung gewarnt werden und die Erfüllung dieses ABS-QI damit unterstützt werden.

Tabelle 24 – Erfüllung von ABS-Qualitätsindikatoren (ABS-QIs) aus [17] mit ID ANTIBIOTICS

Bezeichnung des ABS-QIs	Struktur-/ oder Prozessindikator	Ranking in [17]	erfüllbar mit ID ANTIBIOTICS und den integrierten Leitlinien [67]
lokale Leitlinien und ABS-Dokumente elektronisch verfügbar	Strukturindikator	1	möglich
elektronisch verfügbare Entscheidungshilfe für den Einsatz der Antiinfektiva entsprechend lokal konsentrierter Leitlinien	Strukturindikator	3	möglich
Benennung von Standard- versus Spezial-/Reservepräparaten in der Hausliste	Strukturindikator	2	möglich*
Verwendung selektiver Antibiotogramme (reduzierte, nach lokalen Leitlinien adaptierte Befundmitteilung)	Strukturindikator	1	Problematik kann teilweise reduziert werden
Ambulant erworbene Pneumonie			
Initiale Therapie (Substanzen, Dosierung) nach lokaler/ nationaler Leitlinie	Prozessindikator	1	möglich
Therapiedauer nicht länger als 7 Tage (Patienten auf Normalstation)	Prozessindikator	1	möglicher Erfüllungsgrad: 95,9 %
nosokomiale erworbene Pneumonie			
Initiale Therapie (Substanzen) nach lokaler/ nationaler Leitlinie	Prozessindikator	1	möglich
Therapiedauer nicht länger als 10 Tage (Patienten auf Normalstation)	Prozessindikator	1	möglicher Erfüllungsgrad: 87,5 %
Antiinfektiva-Dosierung, -applikation			
Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion innerhalb von 2 Tagen	Prozessindikator	2	möglich
Keine gleichzeitige Verabreichung oraler Fluorchinolone mit mehrwertigen Kationen	Prozessindikator	1	möglich ⁺

*generell unterstützbar mit individueller Anpassung an die Klinik-Gegebenheiten

⁺unterstützbar mit der integrierten AMTS-Prüfung

5 Diskussion

Mit ID ANTIBIOTICS wurde ein Entscheidungsunterstützungs-System (CDSS) zur Auswahl einer adäquaten Antibiotikatherapie entwickelt. Eine Leitlinien-gerechte Auswahl der Wirkstoffe, der Therapiedauer und der Dosierung und nicht zuletzt auch eine Erfüllung und Bewertung von Qualitätsindikatoren für die Antibiotikaverordnung standen dabei im Vordergrund. Lokal konsentrierte, hausinterne Leitlinien sind bei Verfügbarkeit zu bevorzugen und können als Wissensbasis in das System eingebunden werden. Bei Nicht-Verfügbarkeit lokaler Leitlinien können nationale Leitlinien verwendet und integriert werden. Auch für den weiteren Verlauf bei vorliegendem Erregernachweis mit oder ohne Antibiogramm kann ID ANTIBIOTICS Unterstützung geben. Dosierungen werden zudem an den individuellen Patienten angepasst vorgeschlagen. Eine Prüfung der Arzneimitteltherapiesicherheit ist ebenfalls integriert und kann vor Kontraindikationen, Wechselwirkungen, Allergien etc. warnen.

Einen großen Vorteil von ID ANTIBIOTICS stellt die direkte Integration in das bestehende Medikationssystem (CPOE) ID MEDICS[®] dar, so dass der verordnende Arzt seine für die Arzneimittelverordnung gewohnte Anwenderumgebung nicht verlassen muss. Ein in den bestehenden Workflow integriertes CDSS wird für die Implementierung in der Klinik als besonders wichtig erachtet [64]. Ein weiterer wichtiger Benefit ist die direkte Einspeisung des generierten Antibiotikavorschlags als Verordnung in das CPOE, so dass hierbei keine erneute Eingabe in das CPOE durch den Anwender stattfinden muss.

Die Erfüllung mehrerer **Struktur-Qualitätsindikatoren** des Antibiotic Stewardships (ABS-QIs) aus der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (ABS-Leitlinie) kann mit ID ANTIBIOTICS unterstützt werden [17]:

ID ANTIBIOTICS stellt eine „elektronisch verfügbare Entscheidungshilfe für den Einsatz der Antiinfektiva“ dar (Ranking dieses ABS-QI in [17]: 3 = niedrig). Bei integrierten lokalen Leitlinien sind diese elektronisch verfügbar und damit auch dieser ABS-QI erfüllbar (Ranking: 1 = hoch). Definitionen für Reserve-Antibiotika können direkt hinterlegt werden und damit die Erfüllung des Qualitätsindikators „Benennung von Standard- versus Spezial-/Reservepräparaten in der Hausliste“ (Ranking: 2 = mittel) unterstützen. Der Forderung nach „Verwendung selektiver Antibiogramme (reduzierte, nach lokalen Leitlinien adaptierte Befundmitteilung)“ (Ranking: 1) kann mit ID ANTIBIOTICS nicht im Sinne der ursprünglichen Forderung nachgekommen werden. Allerdings kann aufgrund der hinterlegten Rangfolge eine Milderung der Problematik unterstellt werden: Sind lokale Leitlinien integriert, führen diese dazu, dass im Antibiogramm sensible

Wirkstoffe nach oben sortiert werden und somit die geforderte Adaption in gewissem Maße stattfindet.

Die Erfüllung einiger **Prozess-Qualitätsindikatoren** der ABS-Leitlinie (ABS-QIs) kann aufgrund der Struktur von ID ANTIBIOTICS unterstützt werden [17]:

Der Prozessindikator „Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion innerhalb von 2 Tagen“ (Ranking: 2) kann mittels ID ANTIBIOTICS bereits bei der initialen Verordnung berücksichtigt werden, wenn die entsprechenden Laborwerte bzw. der Nierenstatus des Patienten zu diesem Zeitpunkt vorliegt. Alternativ kann eine Dosisanpassung im Verlauf mit denselben Mechanismen erfüllt werden. In der ABS-Leitlinie [17] ist der Erfüllungsgrad dieses ABS-QI bereits mit 69 % (49 – 82 %) angegeben, so dass zwar schon viele Patienten eine Dosisanpassung anhand ihrer Nierenfunktion erhalten, aber in einigen Häusern doch noch größeres Potential vorhanden ist, eine durchgängige Dosisanpassung durchzuführen. In einer Studie, die die pharmazeutische Unterstützung bei Dosisanpassungen untersuchte, waren Antibiotika (ATC: J01*) ebenfalls die häufigste Gruppe, bei denen eine Anpassung nötig war [90]. Dies zeigt den durchaus vorhandenen Handlungsbedarf bezüglich Antibiotika und Dosisanpassung an die Nierenfunktion, den CDS-Systeme wie ID ANTIBIOTICS unterstützen könnten. Für die vorliegende retrospektive Analyse wurden allerdings keine Vorschläge der Dosierung aus ID ANTIBIOTICS verwendet, da die strukturierte Auswertung der Dosierschemata aus ID MEDICS® einen sehr hohen Aufwand bedeutet hätte und zunächst die initiale Auswahl der Antibiotika analysiert werden sollte. Dies stellt dennoch einen wichtigen Punkt für die Nutzenbewertung von ID ANTIBIOTICS dar und sollte in weiteren Analysen geprüft werden.

Ein Prozessindikator aus der ABS-Leitlinie bezieht sich auf die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) bei der Gabe von oralen Fluorchinolonen. Diese sollten bekanntermaßen nicht gleichzeitig mit mehrwertigen Kationen verabreicht werden, um ihre Wirksamkeit nicht negativ zu beeinflussen [17]. Die in ID ANTIBIOTICS integrierte AMTS-Prüfung warnt vor dieser und ähnlichen Interaktionen, so dass der Anwender diese vor Verordnung bereits einsehen und vermeiden kann. Zudem werden alle bekannten Kontraindikationen, Allergien und weitere die AMTS betreffende Warnmeldungen ausgewiesen. Bezogen auf die nicht „(...) gleichzeitige Verabreichung oraler Fluorchinolone mit mehrwertigen Kationen“ [17] konnte in vorliegender Analyse nicht bestimmt werden, wie oft die Anwender in der Realität eine solche Meldung ignorieren und trotzdem gleichzeitig die beiden Präparate anordnen würden. Dennoch wird vermutet, dass der in Deutschland bereits hohe Erfüllungsgrad von 68 % (41 – 80 %) mit

deutlichen Warnungen vor dieser Verordnung noch weiter gesteigert werden kann. Weitere, bisher nicht als ABS-QIs angegebene, zu vermeidende Interaktionen, Kontraindikation, Maximaldosisüberschreitungen etc. könnten vermutlich zusätzlich verhindert werden [68, 91].

Mittels der Ergebnisse der vorliegenden Analysestudie kann die Erfüllung zweier anderer **Prozessindikatoren** bestätigt werden [17]:

Die Therapiedauer bei nosokomialen Pneumonien (HAP) soll laut ABS-QI maximal 10 Tage dauern (Ranking: 1) [17]. Mit einer konsequenten Einhaltung der UKE Leitlinie, die bei HAP eine Therapiedauer „bis 3 – 5 Tage nach Besserung der klinischen Symptome längstens 8 – 10 Tage“ bzw. bei schwereren Fällen „längstens 8 – 15 Tage“ vorgibt [67], wäre es möglich gewesen, die Verordnungen über 10 Tage dennoch um absolute 3,7 % zu senken (OR 0,742; 95%-KI: 0,629 – 0,877). Eine Einhaltung des ABS-QIs für die Therapiedauer nosokomialer Pneumonien wäre daher in 87,5 % im Bereich des Möglichen: 2019 wurde nämlich in 24 Krankenhäuser in Deutschland in 64 % der Fälle bei HAP der Qualitätsindikator erfüllt (angegebener Bereich 40 – 75 %), d.h. die Therapiedauer lag in diesen Fällen nicht über 10 Tagen [17].

Bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP) sollte die „Therapiedauer nicht länger als 7 Tage (Patienten auf Normalstation)“ betragen (Ranking: 1) [17]. In der UKE Leitlinie waren die Vorgaben für die Therapiedauer bei ambulant erworbenen Pneumonien mit 5 – 7 Tagen bzw. bis zu 8 – 15 Tagen angegeben [67]. In der vorliegenden Analysestudie war mittels CDS-gestützten Vorschlägen eine theoretische Reduktion um absolute 20,2 % der Verordnungen möglich (OR 0,134; 95%-KI: 0,101 – 0,178). Der in der ABS-Leitlinie [17] angegebene Erfüllungsgrad von 40 % (29 – 50 %) könnte mit ID ANTIBIOTICS auf bis zu 95,9 % gesteigert werden (Ausgangspunkt waren 75,7 % in den vorliegenden realen Verordnungsdaten). Voraussetzung hierfür – und analog für HAP – wäre allerdings, dass die Anwender beim initialen Anordnen die Therapiedauer nicht selbstständig über die von der Leitlinie empfohlene maximale Therapiedauer erhöhen und dass die Therapie nachträglich im Verlauf nicht noch weiter verlängert wird. Ein Vorteil der direkten Verordnung mittels ID ANTIBIOTICS in das CPOE ist, dass von Vorneherein eine begrenzte Therapiedauer festgelegt werden kann. Damit wird die Wahrscheinlichkeit verringert, dass Antibiotikatherapien ohne eine fortbestehende Indikation weitergeführt werden, wie häufig in der Praxis vorkommend. So konnten Vaughn *et al.* [92] zeigen, dass Zweidrittel der Antibiotikatherapie bei Pneumonien zu lange durchgeführt wurden (eigene, dort definierte Maßstäbe: CAP: max. 6 Tage, HAP: max. 10 Tage, mit unterschiedlichen Bedingungen jeweils). Die längeren Therapien zeigten dabei kein schlechteres Outcome (u.a. Tod, Re-Hospitalisierung

und *Clostridioides* Infektion), waren aber mit einer 5 % höheren Quote an Antibiotika-assoziierten unerwünschten Ereignissen verbunden [92].

Bei den in dieser Analyse generierten Werten der Therapiedauer war es unerheblich, ob 1./2. oder 3. Wahl verwendet wurde, da die Therapiedauer in der UKE Leitlinie lediglich von der Schweregrad-Einteilung, nicht jedoch von der Priorität 1./2./3. Wahl abhängig war [67]. Dies zeigte sich auch bei den Medianen, die unabhängig der 1./2. oder 3. Wahl gleiche Werte annahmen. Erstaunlich ist jedoch, dass trotz weniger längeren Therapien – wie oben beschrieben – die Mediane für HAP und CAP für die generierten Therapien deutlich höher waren als in der Realität. Gründe hierfür könnten sein:

- Die Therapien wurden nach der Entlassung ambulant fortgeführt. Dafür spricht, dass 24,31 % der stationären Antibiotikaverordnungen bis zum Entlasszeitpunkt der Patienten liefen und nach einer Oralisierung und klinischer Besserung die Entlassung und Weiterversorgung im ambulanten Bereich absolut üblich ist.
- Die initial gewählten Antibiotika waren nicht ausreichend wirksam und wurden durch andere verordnete Substanzen ersetzt, dafür spricht ebenfalls die hohe Anzahl an verschiedenen Antibiotika bei den Patienten (die Hälfte der Patienten bekam mehr als ein Antibiotikum, ein Viertel der Patienten mehr als zwei und mehr als 10 % bekamen mehr als drei Antibiotika).
- Die initial gewählten Antibiotika waren ausreichend wirksam und wurden nach mikrobiologischem Befund im Sinne einer Deeskalation durch andere Substanzen mit geringerem Spektrum ersetzt.
- Bei den realen Verordnungen kann es bei der Anordnung im CPOE-System nötig sein, dass für eine Antibiotikaverordnung gleichen Wirkstoffs technisch betrachtet mehrere Verordnungen im System nötig sind (z.B. Stückelungsverordnungen, Präparatewechsel, Pausieren durch Absetzen der Verordnung etc.) oder mehrfache Verordnungen mit entsprechend kürzeren Therapiedauern aus diversen anderen Gründen (z.B. Dokumentationsfehler) passieren.

Die meist längeren Therapiedauervorschläge aus ID ANTIBIOTICS waren einer der Gründe dafür, dass für die Vergleiche der Leitlinientreue keine DOTs, sondern die Häufigkeiten der Verordnungen verwendet wurden. Eine abgeänderte hausinterne Leitlinie, die keine Therapien

über 10 Tage bei HAP bzw. über 7 Tage bei CAP enthalten würde, könnte vermutlich noch weitere positive Effekte auf die o.g. ABS-QIs, sowie auf die Therapiedauern insgesamt ausüben.

Weiterhin sind folgende zusätzliche Limitationen der hier vorliegenden Analysestudie bezüglich der Therapiedauern/DOTs zu erwähnen:

Die Verordnungsdaten der vorliegenden Analyse wurden in der Routine erfasst, daher wies die Datenqualität in einigen Bereichen deutliche Mängel auf. So mussten zum Beispiel einige Gabemengen bei Benzylpenicillin und Colistin auf realistische Werte korrigiert werden, da offensichtlich bei der Verordnung übersehen wurde, dass in Flaschen bzw. Mio. I.E. anstatt I.E. zu dosieren ist und es nicht realistisch ist, mehrere Hundert Flaschen in wenigen Tagen dem Patienten zu verordnen bzw. zu verabreichen. Dies ist ein häufiges Problem bei ungeschulten Anwendern von CPOE Systemen. CPOEs haben für solche Anwenderprobleme zwar häufig Plausibilitätsprüfungen eingebaut, können aber nicht in allen Fällen eine solche Verordnung verhindern und bergen damit auch selbst teilweise neue Fehlerquellen im Vergleich zur herkömmlichen, papiergestützten Verordnung [93, 94].

Vergleiche nur anhand der Länge der Therapie (DOT) weisen zusätzlich folgende Schwächen auf: Sie berücksichtigen nicht ausreichend Aufsättigungsdosen (sog. *loading doses*), zusätzliche Einmalgaben oder Gaben im Tages-Intervall (z.B. alle 2 Tage), wobei letztere bei Antibiotika eher nicht auftreten. Auch pausierte Therapieschemata würden voll mitgezählt werden, wenn die Verordnung nicht zeitweise abgesetzt würde.

Aufgrund der großen Differenzen und Variabilität der Ergebnisse bei den einzelnen Wirkstoffen bei DDDs und RDDs (Tabelle 26) lieferten Kallen *et al.* [95] eine Begründung für die alternative Verwendung von DOTs in dieser Analysestudie: Die von der Infectious Diseases Society of America (IDSA) in ihrer Antibiotic Stewardship Leitlinie [96] empfohlenen DOTs werden anhand von Patientendaten erfasst und nicht beeinflusst von Dosisanpassungen. Kallen *et al.* [95] verweisen allerdings darauf, dass diese patienten-individuellen Daten nur dann zugänglich sind, wenn ein CPOE-System verwendet wird, was in vorliegender Analysestudie der Fall war.

Der ABS-QI „Auswahl der initialen Therapie bezüglich Substanzen, Dosierung nach lokaler bzw. nationaler Leitlinie“ bei den Pneumonien (HAP & CAP, Ranking jeweils: 1) [17] kann durch das CDSS ebenfalls unterstützt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Analysestudie können hierbei allerdings keine aussagekräftige Ergebnisse liefern, da die lokale UKE Leitlinie [67] in der

Analysestudie die einzige Grundlage der Wissensbasis war. Vielmehr wird es zukünftig wichtig zu prüfen, ob die Erkennung der klinischen Situationen durch das CDSS dem entspricht, was als Leitlinien-gerecht gilt. Für eine retrospektive Analyse, wie sie hier vorliegt, war die Dokumentationsqualität der Daten dafür allerdings limitierend. So war es nicht immer eindeutig, wann die Diagnosestellung erfolgte oder ob die Dokumentation der Diagnose nach dem eigentlichen Zeitpunkt der Diagnosestellung stattfand. Unter anderem aus diesem Grund wurde entschieden, mittels ID ANTIBIOTICS zu überprüfen, ob eine Leitlinientreue in den realen Daten vorliegt, obwohl dieser Maßstab der Leitlinientreue durch ID ANTIBIOTICS gewissermaßen erst definiert wird. Außerdem könnte sich damit ein weiteres Einsatzgebiet für ID ANTIBIOTICS ergeben: Eine Überwachung von Leitlinien-gerechtem Antibiotikaeinsatz und entsprechendes Benchmarking zwischen Stationen und Kliniken könnte unterstützt werden.

Lediglich 27,89 % der realen Antibiotikatherapie wurden mittels ID ANTIBIOTICS als Leitlinien-gerecht erkannt. Verglichen mit den Werten der Leitlinientreue bei Pneumonien aus Kern *et al.* [1] zeigen sich deutliche Unterschiede: Für ambulant erworbene Pneumonien (CAP) lag dort der Erfüllungsgrad und damit die Leitlinientreue bei 53 %, in den hier vorliegenden Daten lediglich bei 26,37 %. Bei nosokomialen Pneumonien (HAP) ist dies sogar noch deutlicher: 47 % [1] gegenüber 13,61 % in den vorliegenden Daten aus dem UKE. Harnwegsinfektionen schneiden vergleichsweise besser ab mit 25,13 % gegenüber dem Wert von 35 % aus Kern *et al.* [1]. Die Erfüllungsgrade aus der ABS-Leitlinie [17] zeigen mit 50 % (IQR 20 – 73 %) bei HAP und 54 % (IQR 24 – 76 %) bei CAP sogar noch deutlichere Unterschiede zu den vorliegenden Daten (HAP: -36,39 %, CAP: -27,63 %).

Hierbei muss beachtet werden, dass die retrospektive Analyse Unterschiede zwischen verschiedenen Fachrichtungen oder bezüglich der Intention des Antibiotikaeinsatzes nicht gesondert betrachtet hat. Eine Antibiotikaphylaxe war ebenso in den Daten enthalten wie initiale, kalkulierte Antibiotikaverordnungen, sowie gezielte Therapien nach Erregernachweis. Patienten, die per Verlegung von Intensivstationen kamen, hätten anhand der ursprünglich vorgesehenen Ausschlusskriterien herausgefiltert werden sollen, mussten allerdings – aufgrund der fehlenden Information in den Daten – mitbetrachtet werden. Ebenfalls wurden die gezielten Therapien nach Erregernachweis mitbewertet. Gerade aus diesen Gründen wurde die Hürde mit lediglich „einem Leitlinien-gerechten Antibiotikum für die klinische Situation des Patienten“ für diese Analysestudie so tief gesetzt. Dennoch war in den Ergebnissen für die jeweilige klinische Situation (bestimmt aus dokumentierter Infektionsdiagnose und dokumentierten Risikofaktoren) sehr selten Leitlinien-gerecht verordnet worden im Vergleich zu den Angaben in der Literatur.

Dies legt nahe, dass einerseits wiederum die Dokumentationsqualität der Daten einen limitierenden Faktor darstellte, andererseits eine Evaluation von ID ANTIBIOTICS in einem realitätsnäheren Setting mit aktuelleren Leitlinien nötig wäre, um einen realen Nutzen darzustellen.

Diese These wird gestützt durch das eingangs beschriebene HOT-fit Framework von Yusof *et al.* [65]: In der vorliegenden Analysestudie wurde lediglich in den Dimensionen Systemqualität, Informationsqualität und Service Qualität, also ausschließlich innerhalb des Bereichs „Technologie“ getestet. Besonders wichtig für eine erfolgreiche Implementierung und Prüfung des realen Nutzens (*net benefit*) sind aber auch die Systembenutzung und die Anwenderzufriedenheit (Bereich „Mensch“), sowie die Struktur und das Umfeld innerhalb der „Organisation“. Vorab durchgeführte Usability-Tests [97] können die Performance bezüglich Systembenutzung und Anwenderzufriedenheit (Bereich „Mensch“) zumindest anfänglich prüfen, allerdings wird erst im Zusammenspiel aller Bereiche sichtbar, welche Akzeptanz das System real aufweist und welche reale Verwendung es findet [64]. Wichtig für die Erfüllung aller o.g. Qualitätsindikatoren ist für ein System zur Entscheidungsunterstützung natürlich eine hohe Anwenderakzeptanz und damit auch eine breite Verwendung, um entsprechende Ergebnisse zu erzielen [98]. Eine – die Entwicklung abschließende – Testung zur Nutzenbewertung kann hierfür idealerweise mit einer Pilotierung der Software auf einer Teststation durchgeführt werden [97].

Ursachen für die noch nicht stattgefundenen Erprobung unter Praxisbedingungen von ID ANTIBIOTICS gibt es einige: Der Aufbau von ABS-Programmen ist für die Kliniken mit nicht unerheblichen Kosten und Zeitaufwänden verbunden [99]. Diese amortisieren sich anhand des Nutzens der Maßnahmen scheinbar recht schnell [99], nichtsdestotrotz ist es nachvollziehbar, dass zunächst Maßnahmen und Methoden eingeführt werden, die mit geringeren Aufwänden größeren Nutzen erzielen können. Diese Vorgehensweise ist zielführend und folgt dem Optimumprinzip in der Betriebswirtschaftslehre, welches ein günstiges Verhältnis zwischen Einsatz und Ertrag verlangt [100]. Unter anderem aufgrund dieser nachvollziehbaren Bevorzugung von *low-hanging-fruits* bei ABS Programmen [43] fand sich noch kein klinischer Partner für die Pilotierung von ID ANTIBIOTICS, das deshalb bisher noch nicht in einer realen Pilot-Testung zum Einsatz gekommen ist.

Im Cochrane-Review zum ABS von 2017 wurde eine Steigerung der Leitlinien-treue von 43 % auf 65 % mit unterschiedlichen ABS-Maßnahmen gezeigt [101]. Bei einem Ausgangswert von 27,89 % der hier vorliegenden Daten bei nur einfacher Prüfung auf eine Leitlinien-gerechte

Verordnung, steckt deutlich mehr Potential. Allerdings muss erwähnt werden, dass zum Ende des Studienzeitraums ein ABS-Team am UKE bereits gegründet war und eine Revision der Antiinfektiva Leitlinie nach dem Studienzeitraum eingeführt wurde und somit das Potential zu einer Steigerung nach dem Studienzeitraum vermutlich geringer ausfällt.

Die Ergebnisse bezüglich der Verweildauer bei Leitlinien-gerechter Behandlung in den Infektionsgruppen HAP, CAP und COPD zeigten, dass mittels Leitlinien-gerechter Antibiotikaverordnung die Verweildauer um 1,76 bis 3,78 Tage verkürzt werden könnte, obwohl lediglich ein Leitlinien-gerechtes Antibiotikum mehr bei den Patienten festgestellt wurde. Das Ergebnis für HAP deckt sich damit mit den Erkenntnissen von Wilke *et al.* [102], bei denen Leitlinien-gerechte Antibiotikatherapie von nosokomialen Pneumonien zu einer Senkung der Verweildauer um mehr als 4 Tage führte, sowie kosteneffizienter waren als nicht Leitlinien-gerechte Therapien [102]. Zusätzlich konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass durch Leitlinien-gerechte Antibiotikatherapie auch die Mortalität gesenkt werden kann [31, 102]. Die meisten Studien zu CDS-Systemen in der Antibiotikatherapie unterstellen den getesteten CDSS ebenfalls ein verkürzenden Effekt auf die Verweildauer [103]. Auch die Ergebnisse des Cochrane Reviews zum ABS aus 2017 zeigten, dass mit ABS-Maßnahmen generell die Liegedauer um mindestens 1 Tag verkürzt werden kann [101].

Der statistisch bestimmte schwache Effekt auf die Verweildauer bei Leitlinien-gerechter Behandlung kann vermutlich damit begründet werden, dass nur die Antibiotikaauswahl beurteilt wurde. Würde man weitere Parameter miteinbeziehen, die zu einer Leitlinien-gerechten Verordnung gehören, wie z.B. die korrekte Dosierung, könnte sich ggf. ein stärkerer Effekt ergeben, allerdings würden dann vermutlich noch weniger Therapieverläufe das Gütesiegel Leitlinien-gerecht erhalten.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Analysestudie bezüglich der Leitlinientreue ergab sich durch die begrenzten Möglichkeiten der retrospektiven Routinedaten und deren Analyse: Die Beurteilung der Leitlinientreue im Vergleich zu anderen Studien [104] war auf der einen Seite recht streng, da nur dann als Leitlinien-gerecht gewertet wurde, wenn der Fall exakt in die vorliegende klinische Situation eingestuft wurde, also eine Indikation vorhanden war. Zusätzlich wurde die korrekte Auswahl des Antibiotikums aus der Leitlinie gefordert. D.h. bei einem anderen als dem real festgestellten Schweregrad oder Nicht-Erwähnung eines der verordneten Antibiotika in der Leitlinie wurde die Verordnung als nicht Leitlinien-gerecht gewertet. Andererseits wurde nur verglichen, ob exakt eine Substanz davon im Verlauf des Patientenaufenthalts dieser

Definition entsprach und damit als Leitlinien-gerecht gewertet. Ein ursprünglich geplanter Vergleich zwischen hypothetischer Intervention (ID ANTIBIOTICS) und den Kontrollen (reale Verordnungen) bezüglich der Leitlinientreue wurde nicht durchgeführt, da analog einer Per-Protokoll-Analyse bei ID ANTIBIOTICS eine Leitlinientreue von 100 % anzunehmen wäre, weil lediglich die UKE Leitlinie als Grundlage diente. Ebenfalls wurde kein Matching-Verfahren verwendet, da die exakt gleichen Patientenfälle mit identischen Parametern Grundlage aller Berechnungen darstellten.

Aus den o.g. Limitationen ergeben sich einige der Schwierigkeiten, die bei diesen retrospektiven Auswertungen bezüglich der Leitlinientreue auftreten können. Eine direkte Auswirkung mittels Entscheidungsunterstützung von ID ANTIBIOTICS auf die Verweildauer (LOS) konnte in dieser Analysestudie aufgrund der theoretischen Ausrichtung ebenfalls nicht dargestellt werden. Dennoch sind die Voraussetzungen, dass ID ANTIBIOTICS dies in einem realen Setting leisten könnte, nach Meinung des Autors zunächst einmal gegeben.

Nach Möglichkeit ist bei gleicher Bioverfügbarkeit eines antibiotischen Wirkstoffs eine orale der parenteralen Therapie vorzuziehen, wenn keine Kontraindikationen für erstere vorliegen. Diese können eine ungeeignete Infektion, wie z.B. Meningitis sein oder aber auch Resorptionsstörungen des Patienten, so dass in beiden Fällen die Wirkstoffkonzentrationen am Wirkort nicht ausreichend hoch wären. In der Literatur finden sich keine umfangreichen Untersuchungen zur generellen Verteilung von Applikationswegen (ROAs) bei stationären Antibiotikaverordnungen. Generell wird aber davon ausgegangen, dass eine gleichwertige orale Therapie günstiger und mit weniger Komplikationsrisiken verbunden ist und daher bevorzugt werden sollte. Unter dieser Erkenntnis scheint es definitiv möglich, mit einem Leitlinien-gestützten CDS-System ein besseres Verhältnis zugunsten oraler Applikationswege zu schaffen, wenn das System entsprechend konstruiert wurde. Für ID ANTIBIOTICS müsste bei der Wahlmöglichkeit oral/parenteral konsequent die orale ROA gewählt werden und konsequent in eine Sequenztherapie übergegangen werden. Die Wahlmöglichkeit betraf in der vorliegenden Analysestudie hauptsächlich Moxifloxacin, welches mehr als 50 % der Vorschläge zweiter Wahl ausmachte. Zusätzlich könnte bei der Erstellung des CDS-Systems bzw. der Wissensbasis eine Wahl der ROA ausgeschlossen werden oder nur bei Kontraindikationen für die orale Therapie eine parenterale Verordnung vorgeschlagen werden [17, 73, 105, 106].

In der GERMAP aus 2015 von Kern *et al.* [89] wurden die TOP 5 der verordneten Substanzen nach RDD angegeben: Cefuroxim (15,3 %), Piperacillin/Tazobactam (9,3 %), Ciprofloxacin (7,8 %), Ceftriaxon (7,8 %), sowie Metronidazol (6,5 %). Nimmt man alleine die Häufigkeiten der Verordnungen der hier vorliegenden Analyse, fanden sich auch hier fast alle dieser Wirkstoffe in den TOP5 wieder, ebenfalls wenn man die RDD- oder DDD-Werte zu Rate zieht.

Bei den von ID ANTIBIOTICS nach erster Wahl vorgeschlagenen Antibiotika fanden sich ebenfalls 4 der TOP 5 aus der GERMAP von Kern *et al.* [89] ganz oben wieder. Dabei spielte es keine Rolle, ob die Häufigkeit der Vorschläge oder die berechneten DOTs verwendet wurden. Ampicillin/Sulbactam ersetzte hierbei das Metronidazol unter den TOP 5. Unter den Vorschlägen zweiter Wahl dominierten Moxifloxacin und Meropenem bei den berechneten DOTs und bei den Häufigkeiten, dort allerdings in etwas abgeschwächter Form. Es gilt hierbei zu erwähnen, dass Auswertungen anhand der Häufigkeiten der Verordnungen mit CPOE-Systemen zum Überschätzen der Realität führen. Der Grund hierfür liegt darin begründet, dass Verordnungen mit unterschiedlichen Präparaten als einzelne Verordnungen eingetragen werden (wenn nicht grundsätzlich nur eine Wirkstoffverordnung durchgeführt wird). Das wiederum führt bei Wechsel des Präparats – aber nicht des Wirkstoffs – zu einer neuen Verordnung. Auch Dokumentations- bzw. Eingabefehler verbleiben im System als Verordnungen aufgrund der unveränderlichen Dokumentensicherheit, wenn zu der Verordnung mindestens eine Gabelokumentation vorliegt. Außerdem erhöhen Wirkstoffe, die aufgrund einer Oralisierung bei einer Sequenztherapie zu zwei Verordnungen führen, die Anzahl an Verordnungen des Wirkstoffs. Generell fand sich eine andere Verteilung, aber dennoch Ähnlichkeiten bei den häufigsten empfohlenen Antibiotika im Vergleich zur GERMAP von Kern *et al.* [89].

Die bereits hohen Anteile der Beta-Lactame in den realen Daten könnten mit einer Verwendung eines Leitlinien-gestützten CDS-Systems noch weiter gesteigert werden, nach erster Wahl auf bis zu über 90 %. Dies konnte ohne die real nicht selten eingesetzten Carbapeneme und Monobactame erreicht werden, allerdings mit großen Anteilen von Piperacillin/Tazobactam und Cephalosporinen der 3. und 4. Generation. Genauso wie Glykopeptide (inkl. Daptomycin) und Linezolid nicht als Empfehlung in der hausinternen Leitlinie auftauchen, kann auch bei den Carbapenemen, Monobactamen und anderen kritisch gesehenen Wirkstoffgruppen natürlich selbst bei strikter Einhaltung der Leitlinien nicht verhindert werden, dass ein Einsatz in der Realität nötig wird. Dennoch scheint es möglich, dass die hohen realen Werte mit einem CDS-System gesenkt werden könnten. Laut der S3-Leitlinie zum ABS ist die Senkung dieser Wirkstoffgruppen effektiv durch verschiedene Maßnahmen eines konsequenten Antibiotic Stewardship möglich [17].

Bei unkomplizierten Harnwegsinfekten ist eine häufige Empfehlung orales Fosfomycin (Monuril® oder Generika). Dieses stand auch als Empfehlung erster Wahl in den hausinternen Leitlinien des UKE und wurde daher nicht als Reserveantibiotikum eingestuft. Auch parenteral verabreichtes Fosfomycin ist bei einigen Infektionen in Kombinationstherapie indiziert, hier allerdings als Reserveantibiotikum [67]. In den vorliegenden Daten war allerdings keine einzige reale Verordnung von Fosfomycin zu finden. Vermutet wird hierbei ein Datenfehler, z.B. kein ATC-Code an den Verordnungen (J01XX01 für Fosfomycin systemisch), so dass die SQL-Abfrage hierfür keine Ergebnisse liefern konnte. Auch der Einsatz des bei Harnwegsinfektionen häufig empfohlenen Nitrofurantoin könnte mit einer höheren Leitlinien-treue und dem Einsatz eines CDS-Systems vermutlich gesteigert werden (47,10 DOTs real auf 152,25 DOTs mit ID ANTIBIOTICS).

Bei den Pneumonien und COPD waren die Empfehlungen erster Wahl der Leitlinie häufig Aminopenicilline mit Beta-Lactamase-Inhibitor und hierbei häufig Piperacillin/Tazobactam, sowie 3./4. Generation Cephalosporine. Eine Verbesserung bezüglich dieser Gruppen ist also vermutlich nicht zu erreichen so lange die Leitlinie diese häufig als Empfehlung erster Wahl angibt. Dieser Nachteil kann jedoch auch zum Vorteil werden: Die Performance und damit der klinische Nutzen eines solchen Entscheidungshilfe-Systems kann nur so gut sein, wie die Datengrundlage selbst ist, vorausgesetzt das CDSS bzw. der integrierte Algorithmus funktioniert bestimmungsgemäß und wird dem Anwender transparent gemacht [107]. Sofern eine Leitlinie integriert würde, die weniger Wirkstoffe aus diesen Gruppen enthalten würde, würden die retrospektiv bestimmbareren Ergebnisse entsprechend anders ausfallen.

Ein Vergleich der Empfehlungen zweiter Wahl direkt mit den realen Verordnungen wurde nicht als sinnvoll erachtet, da eine generelle Verwendung der Empfehlungen zweiter Wahl und gänzliche Missachtung der Vorschläge erster Wahl nicht realistisch erscheint. Zumal die Entscheidung, warum nicht erste Wahl verwendet werden sollte, vielfältiger Natur sein kann. Damoiseaux *et al.* [108] geben ein Überblick welche Faktoren zu einer nicht-Leitlinien-gerechten Entscheidung führen können. Nicht alle diese Gründe können hier gleichermaßen als Erklärung herangezogen werden, auch da Damoiseaux *et al.* [108] beschreiben, welche Gründe zu einer positiven Therapieentscheidung bei *Otitis media* ohne Leitlinien-Begründung führten. Dennoch spielen einige dieser Gründe eine Rolle, warum eine Entscheidung für oder gegen ein gewisses Antibiotikum getroffen wird, auch wenn – rational betrachtet – möglicherweise eine andere Entscheidung sinnvoll gewesen wäre. Die Autoren unterschieden bei o.g. Studie zwischen medizinischen Gründen; Gründen, die im Patienten begründet und solche die im verschreibenden

Arzt begründet liegen. Als medizinische Gründe wurden aufgeführt: Risikopatient, Schweregrad, Komorbidität, unpassendes Alter, schnellere Heilung mit Antibiotikum. Im Patienten begründete Faktoren waren Krankheitsverhalten des Patienten, Wunsch oder Erwartungshaltung des Patienten, Auswirkungen der Krankheiten auf den Patienten. Schließlich wurden auch noch im Mediziner selbst liegende Gründe genannt: „Um den Patienten zu beruhigen“, negative Ereignisse in der Vergangenheit, „um den Arzt zu beruhigen“, „das Gefühl performen zu müssen“, der Patient steht kurz vor Urlaub oder Wochenende [108]. Auch wenn diese Gründe zumeist auf eine ambulante Situation besser passen, zeigen sie dennoch welche vielfältigen Faktoren bei der Entscheidung der Antibiotika-Auswahl und damit auch dem Ignorieren eines Vorschlags erster Wahl eine Rolle spielen können.

Generell war bei zweiter Wahl eine Verschiebung zu deutlich mehr Fluorchinolonen zu sehen, sowie zu mehr Kombinationstherapien. Dies deutet darauf hin, dass die Empfehlung zweiter Wahl (oder auch dritter Wahl) einerseits als Eskalationsstrategie interpretiert werden kann. Andererseits kommen zu den von Damoiseaux *et al.* [108] genannten, teilweise unterbewussten Gründen weitere medizinisch sinnvolle Faktoren für das Ignorieren der Vorschläge erster Wahl hinzu, z.B. ein Substanzwechsel aufgrund (ambulanter) antibiotischer Vorbehandlung, auch mit einer bestimmen Wirkstoffgruppe. Als Beispiel kann hier die Risikostratifizierung bei HAP genannt werden, bei der eine antibiotische Vorbehandlung ggf. zu einer anderen Schweregradeinstufung führen kann. Weitere Gründe können sein: Unverträglichkeiten, Kontraindikationen, Arzneimittelwechselwirkungen oder andere im AMTS-Profil des Patienten begründete Ursachen für das Ignorieren der vorrangigen Wahl. Entscheidend aus Sicht des Autors ist es, wie die Empfehlungen in der Leitlinie zu interpretieren sind, welche Gründe von den Autoren der Leitlinie als ausreichend für einen Substanzwechsel gesehen und vor allem, ob und wie diese Gründe angegeben wurden. In der vorliegenden Leitlinie war dies bezüglich der zweiten und dritten Wahl häufig nicht der Fall [67].

Als relativ konservativer Ansatz wurde daher für weitere Berechnungen ein Szenarienmix verwendet (1. Wahl zu 2. Wahl 1:1), auch wenn vermutlich bei konsequenter Verordnung aus den Leitlinien nicht 50 % von der ersten Wahl abweichen sollten. Dementsprechend nahmen kritische Gruppen wie Fluorchinolone und Cephalosporine 3./4. Generation in den Ergebnissen von ID ANTIBIOTICS im Vergleich zu den realen Verordnungen zu, andere kritische Gruppen wie Glykopeptide (+Daptomycin), Makrolide/Clindamycin, Carbapeneme und Linezolid aber ab.

Das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) berichtete 2019 darüber, dass in Ländern die durchgängig über den Antibiotika-Einsatz berichten, eine Senkung der als Reserveantibiotika bekannten Substanzen Linezolid, Daptomycin und Tigecyclin über die vorherigen Jahre feststellbar war, wogegen in Ländern die nicht durchgängig berichteten, eine Steigerung dieser Substanzen zu sehen war. Allerdings wurden der ECDC bis Stand 2019 keine deutschen Daten aus dem Krankenhaussektor geliefert, so dass hier ein Vergleich mit den aus dieser Analyse vorliegenden Daten erschwert wurde bzw. nicht möglich war. In den Daten der realen Verordnungen dieser Analyse lagen die von der ECDC angegebenen Indikator-Wirkstoffgruppen mit 63,53 % der DDDs weit über dem europäischen Durchschnitt von 33,7 % der DDDs und auch über dem jedes EU- bzw. EWR-Lands (16,6 % – 58,5 % der DDDs). In der vorliegenden Analyse wurde schließlich zu Vergleichszwecken mit dem Prozentwert der Häufigkeiten anstatt der DDDs gerechnet. Die Häufigkeit der realen Verordnungen aus diesen Wirkstoffgruppen von 58,4 % konnten mit der vorliegenden Leitlinie mit ID ANTIBIOTICS zwar reduziert werden (absolut: -1,2 %, relativ: -2,8 %), allerdings war das Ergebnis statistisch nicht signifikant (OR 0,953; 95%-KI: 0,890 – 1,020). Für 2. und 3. Wahl wurde die Analyse nicht durchgeführt, da hier weit mehr Fluorchinolone und Reserve-Antibiotika vorgeschlagen werden. Als Begründung für das gefundene Ergebnis lässt sich die zugrundeliegende UKE Leitlinie nennen, die aus dem Jahr 2012 stammt, kaum an ABS-Standards angepasst war und somit sehr viele Wirkstoffe aus dieser Gruppe enthielt, die in späteren Empfehlungen eher seltener vorkommen. So werden in einer neueren Ausgabe der UKE Leitlinie weniger Cephalosporine 3./4. Generation, keine Empfehlungen zu Meropenem (in den in dieser Studie untersuchten Infektionen) außer bei HWI und häufig Piperacillin als Monotherapie anstatt in Kombination mit Tazobactam empfohlen. Nichtsdestotrotz ist es nach Meinung des Autors möglich, mit dem Einsatz eines CDSS, dessen integrierte Leitlinie weniger zu vermeidende Wirkstoffe enthält, diese kritischen Antibiotikagruppen zu reduzieren und den Indikator der ECDC besser zu erfüllen [42, 67, 109].

Der Ansatz des AWaRe-Schemas der WHO (Access, Watchlist und Reserve) [80] für die Definition von Reserveantibiotika hatte im Antibiotic Stewardship bisher kein besonderes Gewicht [17]. Die veröffentlichten Empfehlungen zum Antibiotic Stewardship (ABS) empfehlen zwar Beschränkungen von gewissen Wirkstoffen und Antibiotika-Gruppen, allerdings wurde in Veröffentlichungen zu ABS bisher keine allgemein gültige Liste veröffentlicht, sondern eher darauf verwiesen, dass die einzuschränkenden Antibiotika für jedes Krankenhaus anhand der Resistenzsituation und weiterer Faktoren anzupassen seien [110, 111].

Aufgrund des Fehlens anderer allgemein gültiger Definitionen wurden die Definitionen des AWaRe-Schemas dennoch für die vorliegende Analyse verwendet. Die theoretische Reduktion durch ID ANTIBIOTICS insgesamt lag bei 0,99 % in absoluten Prozentwerten aller Verordnungen (1,88 % statt 2,87 % real). Dieses Ergebnis kam zu Stande, wenn alle Empfehlungen 1./2. und 3. Wahl zum Einsatz kämen, also ein ausgesprochen unrealistisches Szenario. Aufgrund dieser Tatsache und weil sowohl nach erster und zweiter Wahl keinerlei Reserve-Antibiotika nach dem AWaRe-Schema vorgeschlagen wurden (je 0 %) kann davon ausgegangen werden, dass eine Verbesserung durch eine Restriktion über ein CDS-System erreicht werden kann. Hierfür spricht zusätzlich, dass der Wert der Watchlist-Antibiotika für Empfehlungen erster Wahl unter dem Wert der realen Verordnungen liegt (65,72 % vs. 68,94 % real). Außerdem könnten bei Integration in ein CPOE-System – wie geschehen bei ID ANTIBIOTICS in ID MEDICS® – weitere Restriktionsschritte eingebaut werden, die z.B. eine Sonderanforderung bedingen etc. und damit zusätzliche Hürden darstellen, Reserve- bzw. beschränkte Antibiotika zu verordnen. Es bleibt zu erwähnen, dass die Verwendung anderer Restriktionsmodelle zu anderen Ergebnissen führen würde und folgende weitere Limitationen bezüglich der Auswertung der Reserve-Antibiotika aufgeführt werden müssen: Die Zuordnungen der WHO wurden aus dem Jahr 2019 verwendet, eine vorherige Definition der WHO zeigte andere Zuordnungen zu Reserve- und Watchlist-Antibiotika. Antibiotika, die als zugänglich („Access“) wurden nicht besonders ausgewertet, obwohl diese ebenfalls nützliche Erkenntnisse hervorbringen hätten können.

Die Betrachtung der Kosten der Verordnungen zeigte, dass durch Vorschläge aus ID ANTIBIOTICS keine Kostensteigerung resultieren würde, wenn man die mittleren Tagestherapiekosten zu Grunde legt. Diese lagen bei den realen Verordnungen und bei den generierten Vorschlägen bei jeweils 4,78 € pro Tag mit keinen signifikanten Unterschieden in den Gruppen ($p = 0,081$). Bei den aufsummierten Kosten aller Verordnungen war eine leichte Tendenz zur Reduktion der Kosten der Antibiotika bei Verwendung von ID ANTIBIOTICS zu erkennen, wenn auch nicht signifikant nachweisbar. Eine Leitlinien-gerechte Antibiotika-Behandlung ist generell assoziiert mit niedrigeren Kosten [102]. CDS-Systeme zur Antibiotikatherapie haben bei guter Anwenderakzeptanz ebenfalls häufiger zu Kostenreduktionen als zu -steigerungen geführt [45, 103].

Besonders eindrucksvoll gelang es Evans *et al.* [112] bereits 1998 den Unterschied bei den Antibiotika-Kosten und der Verweildauer (LOS) abhängig vom Ignorieren oder Befolgen der

Empfehlungen des CDSS zu zeigen. Eine Steigerung der Kosten und der LOS war assoziiert mit einem Ignorieren der Empfehlungen, wogegen ein Folgen der CDSS-Empfehlungen mit einer Senkung von Kosten und LOS verbunden war [112].

Wilke *et al.* [102] konnten zeigen, dass bei Leitlinien-gerechter Antibiotikaverordnung für die Gesamtkosten eine Reduktion signifikant nachweisbar ist, allerdings nicht für die reinen Arzneimittelkosten. Hierbei waren alle Arzneimittel berücksichtigt und nicht nur die Antibiotikaverordnungen, wie in vorliegender Analysestudie. Dennoch wird hier ein wichtiger Punkt deutlich: Kosten, die aufgrund inadäquater Behandlung entstehen, sind in der vorliegenden Analysestudie keineswegs berücksichtigt und machen häufig ein Vielfaches der direkten Arzneimittelkosten aus.

Bei der Berechnung der Kosten ergaben sich außerdem folgende Limitationen: Preise von antibiotischen Trockensäften wurden nicht berücksichtigt, könnten aber gerade im Pädiatrischen Bereich einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Kosten der Arzneimitteltherapie haben. Die Preise dieser Trockensäfte sind durch deutlich teurer als die vergleichbaren festen oralen Darreichungsformen (Tagestherapiekosten von über 32 € im Vergleich zu 0,45 € bei Amoxicillin/Clavulansäure).

Zusätzlich wurden aufgrund der Komplexität die Vorschläge 3. Wahl nicht einberechnet. Die Gründe hierfür waren Überlegungen, wann eine 3. Wahl tatsächlich zum Einsatz kommt und dass es nur wenige Empfehlungen dazu insgesamt gab, die einen einfacheren Szenarienmix (1:1) deutlich verkompliziert hätten. Ebenfalls nicht miteinberechnet wurden Sequenztherapien, daher könnten die Kosten mit Leitlinien-gerechtem Einsatz weiter sinken, da Oralia für gewöhnlich günstiger sind als Parenteralia. Dies könnte man auf die direkten Arzneimittelkosten beziehen, aber zusätzlich auch auf die indirekten Kosten, die aus Komplikationen resultieren, welche nachweislich häufiger bei parenteraler Gabe auftreten [105].

Das Vorgehen zur Berechnung der Kosten über die mittleren Tagestherapiekosten (berechnet aus minimalen und maximalen Tagestherapiekosten) wurde gewählt, da abhängig von der konkreten Präparatwahl die Tagestherapiekosten deutlich schwanken können. Außerdem hätte für die generierten Vorschläge aus ID ANTIBIOTICS nicht vorhergesagt werden können, welches Präparat in der Realität verordnet worden wäre. Bei den realen Daten war schließlich auch die Auswahl des konkreten Präparats abhängig von der Verfügbarkeit/Lieferbarkeit der jeweiligen Präparate. Zusätzlich wäre bei den generierten Antibiotikavorschlägen in einigen Fällen eine Stückelungsverordnung, also die Aufteilung auf mehrere Präparate nötig gewesen. Dies hätte die

Berechnung weiter verkompliziert. Nichtsdestotrotz ist in dieser Arbeit mithilfe der Kostenberechnung ein Näherungswert für die Veränderung der Kosten durch Leitlinien-gerechte Therapie dargestellt worden. Eine Auswertung mit konkreten anstatt theoretisch berechneten Kosten wäre für eine bessere Vergleichbarkeit nötig. Die Botschaft, dass die von ID ANTIBIOTICS vorgeschlagenen Therapien im Mittel nicht teurer sind als die real verordneten Antibiotika, sollte allerdings erstmal ausreichend sein, um weitere Untersuchungen – auch bezüglich der Kosten – anzustreben.

Bei einer solchen Pilotierung mit Nutzevaluation sollten dabei auch die Auswirkungen auf die Gesamtkosten der Fälle untersucht werden, da die reinen Kosten der Verordnungen insgesamt nur einen kleinen Teil der Gesamtkosten ausmachen [102].

Eine weitere ursprüngliche Zielstellung für ID ANTIBIOTICS war die Unterstützung im Verlauf der Therapie bei klinischer Re-Evaluation, Sequenztherapie/Oralisierung und Deeskalation. Für die Oralisierung existiert der Strukturindikator „schriftlich verfügbare Empfehlungen zur Oralisierung von Antiinfektiva (Kriterien & Substanzen) aktualisiert (nicht länger als 2 Jahre)“ (Ranking 2) und der Prozessindikator bei nosokomialer Pneumonie zur Oralisierung nach 4 Tagen, bei vertretbarem klinischen Zustand auf Normalstation (Ranking: 2) [17]. Für die Deeskalation existieren ebenfalls mehrere Prozessindikatoren, so dass nach wenigen Tagen auf Monotherapie, bzw. gezielte Therapie umgestellt werden soll, dass eine positive Urinkultur vorliegen muss (HWI) bzw. die Forderung zur rechtzeitigen Entnahme von Blutkulturen (Ranking jeweils: 1) [17]. Für alle diese Prozessschritte könnten zukünftig ebenfalls Regeln in ID ANTIBIOTICS und ID MEDICS® integriert werden, um die ABS-Prozesse auch hierbei zu unterstützen.

Der in der Literatur bisher gezeigte Nutzen für Entscheidungsunterstützungssysteme zur Antibiotikatherapie umfasst schließlich viele positive Outcomes:

Neugebauer *et al.* [113] konnten zeigen, dass mittels einer Unterstützung eines CDSS eine adäquatere Antibiotikatherapie möglich ist. Signifikante Verbesserungen bei Diagnosestellung und Therapieempfehlung konnten bei nicht erhöhtem Zeitaufwand für die Benutzung des CDSS festgestellt werden. CDS-Systeme schienen in dieser Studie bei Harnwegsinfektionen gegenüber herkömmlichen Informationsquellen überlegen [113].

Übersichtsarbeiten wie die von Curtis *et al.* [103] und Rittmann & Stevens [45] zeigen, dass eine Reduktion der Mortalität, des Verordnungsvolumens, der Resistenzen sowie eine Steigerung der Leitlinientreue und der adäquaten Auswahl der Antibiotika bezogen auf den nachgewiesenen Erreger möglich sind.

Positive Effekte auf die Verweildauer (LOS) und die Kosten waren nicht durchgängig nachweisbar, aber häufig vorhanden [103]. Die Art der Entscheidungsunterstützung und Integration können bei unterschiedlichen CDS-Systemen generell weit voneinander abweichen. Nicht alle CDS-Systeme gaben bei Rittmann & Stevens [45] spezifische Empfehlungen (42,2 %) und nur mit wenigen CDS-Systemen konnten direkt Verordnungen in ein CPOE durchgeführt werden (6,7 %). Dies legt nahe, dass eine generell positive Nutzenbewertung für CDS-Systeme zur Antibiotikatherapie zwar vorliegt, der reale Nutzen allerdings für das individuelle CDSS jeweils neu bestimmt werden sollte. Letztendlich ist der Nutzen eines CDS-Systems abhängig von den zu unterstützenden Prozessschritten, der Integration und vielen anderen Faktoren, die im jeweiligen Umfeld real getestet und evaluiert werden müssen.

6 Schlussfolgerung

Ein wissensbasiertes System zur Entscheidungsunterstützung – besonders im Bereich Antibiotic Stewardship – kann nur dann nützlich und wirksam sein, wenn es mit fundierten Informationen befüllt ist, spezifisch und sensitiv klinische Situationen erkennt, praktikabel benutzbar und gut in den Workflow integriert ist. Nicht zuletzt muss es auch durch die Entscheidungsträger, aber vor allem die Anwender akzeptiert werden und zwar aufgrund seiner Praktikabilität und seines nachweisbaren Nutzens unter Routinebedingungen.

Weitere Untersuchungen zu Nutznachweisen durch retrospektive Analysen mit aktuellen Verordnungsdaten sind nötig, um die Evaluation für CDS-Systeme anhand einer breiteren Datenbasis zu optimieren. Im Bereich Antibiotic Stewardship ist eine klinische Entscheidungsunterstützung noch weit entfernt von einem breiten Einsatz. Ursachen hierfür sind nicht zuletzt unzureichende Digitalisierung und Verbreitung von CPOE-Systemen in den Kliniken und mitunter auch die fehlende Bereitschaft in den Kliniken, CDS-Systeme in der Praxis einzusetzen.

Die Software zur Entscheidungsunterstützung ID ANTIBIOTICS kann den Arzt bei einer adäquaten Antibiotika-Auswahl unterstützen und dabei helfen, hausinterne Leitlinien einzuhalten. Die Erfüllung verschiedener Qualitätsindikatoren des Antibiotic Stewardships können unterstützt werden [17]. So konnte eine theoretische Reduktion einer langen Therapiedauer bei ambulant erworbenen (> 7 Tage) und nosokomialen (> 10 Tage) Pneumonien gezeigt werden. Zudem konnte dargestellt werden, dass die mittleren Tagestherapiekosten nicht steigen würden, wenn mit ID ANTIBIOTICS verordnet würde. Eine Reduktion von kritischen Antibiotika-Gruppen (ECDC-Indikator-Wirkstoffgruppen [42] und Reserve-Antibiotika nach dem AWaRe-Schema der WHO [80]) war mit den integrierten Leitlinien zwar nachweisbar, jedoch nicht signifikant. Dennoch liegt die Vermutung nahe, dass eine solche Reduktion im Bereich des Möglichen liegt und mit der Integration anderer, aktuellerer Leitlinien leichter erreicht werden kann.

Der Vorschlag zu einer Leitlinien-gerechten Dosierung mit etwaiger Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist im vorliegenden System ein weiterer wichtiger Baustein der Entscheidungsunterstützung. Die zusätzlich integrierte Prüfung auf Arzneimitteltherapiesicherheit kann dem Verordner zudem weitere Sicherheit bei der Antibiotika-Auswahl geben. Das ABS-Team der Klinik indessen profitiert von der Individualisierung des Systems auf die Klinik-Spezifika. Sowohl eine Integration der lokalen Leitlinien, als auch eigene Definitionen für Reserve-Antibiotika und Tagestherapiekosten sind vorgesehen.

Die vorliegende retrospektive Analysestudie ersetzt nicht eine begleitende Nutzenbewertung bei der Betreuung von Echtpatienten mit Infektionen, welche mit vorliegendem CDSS noch nicht durchgeführt werden konnte. Eine Pilotierung des CDSS (ID ANTIBIOTICS) sollte demnach angestrebt werden, um einen realen Nutzen und die Praktikabilität in der Praxis nachweisen zu können. Die hierbei festgestellten, zusätzlichen Anwenderanforderungen sollten dann so lange zu Anpassungen am Prototyp des CDSS führen, bis einem Echtbetrieb (sog. *Go-live*) der Software – abgesehen von einem möglichen Konformitätsbewertungsverfahren als Medizinprodukt – nichts mehr im Wege steht [97]. Die in der vorgelegten Analysestudie verwendeten Qualitätsindikatoren und andere Parameter, z.B. zur Überprüfung einer adäquaten Dosierung oder zur Optimierung des AMTS-Profiles könnten ebenfalls als Zielgrößen für eine Testung unter Realbedingungen dienen.

Vor dem Hintergrund der sich intensivierenden Diskussion über die Anwendungsmöglichkeiten von künstlicher Intelligenz im klinischen Alltag zeigt diese Arbeit aber auch, wie viele Detailfragen bei der Dokumentation und Verarbeitung patientenbezogener Daten – vom Datenschutz einmal ganz abgesehen – zu berücksichtigen sind und technische Lösungen erfordern. IT-Lösungen können das klinische Personal deshalb immer nur unterstützen, wenn die notwendigen Kenntnisse zur Interpretation von Verordnungsvorschlägen und anderen Ergebnissen einer künstlichen Intelligenz in die endgültige Entscheidungsfindung eingebracht werden.

ANHANG

Verwendete Standards

1. Für die Klassifizierung von Wirkstoffen und Defined Daily Doses (DDD):
ATC Index amtlich Deutschland Version 2018 [82]
2. Für die Definition von Reserveantibiotika nach dem AWaRe-Schema:
World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019 [80]
3. Integrierte Leitlinie:
interne UKE Antiinfektiva Leitfaden (2. Auflage 2011, aktualisiert 07/2012 für die Online-Ausgabe im Intranet, Herausgeber: Arzneimittelkommission des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) [67]
4. Preise der Antibiotika pro einzelne Einheit (Tabletten, Infusionsbeutel etc.)
in € des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aus Juli 2015 – Februar 2017
(erster Preis 2015, letzter Preis 2017)

Zusätzliche Tabellen und Abbildungen

```
1 select distinct pat.EHRID, c.ID, dx.NAME, dx.ID, c.CID, p.PDATE, CODES.VALUE
2 from
3 CASES c, PRESCRIPTIONS p, PRESCRIPTIONS_CODES pc, CODES, DIAGNOSES dx, DIAGNOSES_WNC dw, PATIENTS pat
4 where
5 p.CID = c.ID
6 and pat.ID = c.PID
7 and pc.PRESCRIPTIONS_ID = p.ID
8 and codes.ID = pc.codes_ID
9 and CODES.CODINGSYSTEM = 'ATC DE'
10 and (
11 CODES.VALUE like 'J01%'
12 and CODES.VALUE not in ('A07AA12', 'J01DI02', 'J01XA03', 'J01DI', 'J01XX01', 'J01DI54')
13 )
14 and dw.DIAGNOSES_ID = dx.ID
15 and dx.CID = c.ID
16 and dw.WNC_CHAIN in
17 ('M00238F', 'M002429', 'M002368', 'M0021BA', 'D001719', 'D00093A', 'M001F4D', 'E001606',
18 'M001CC4', 'M00237A', 'M0014BA', 'M0014C1', 'M001BC2', 'M002281', 'M002270', 'M002268', 'D000056',
19 'M0027EA', 'M0021A4', 'M001D31'
20 )
21 and c.ward not in
22 ('00008120', '00008210', '00008211', '00018100', '00018110', '00018120',
23 '00018130', '00018140', '00018150', '00018160', '00018170', '00018180',
24 '00018190', '00018200', 'H08120', 'H18040', 'H18100', 'H18110', 'H18120',
25 'H18130', 'H18140', 'H18150', 'H18160', 'H18170', 'H18180', 'H18190', 'H18200'
26 )
```

Abbildung 21 – SQL Skript für die Fallsektion

```
1 select pat.EHRID, c.ID as I_CASEID, c.CID as E_CASEID, c.AGE, c.AGE_UNIT, c.BIRTHDAY, co.VALUE AS CODE,
2 p.PDATE AS PDATE, p.ID as PESC_ID, p.NAME AS PESC_NAME, p.ROA, SUM(a.AMOUNT) AS TOTAL_ADMIN_AMOUNT, a.UNIT,
3 MIN(ds.FROMDATE) as ds_MIN, MAX(ds.TODATE) AS ds_MAX, DATEDIFF(day, MIN(ds.FROMDATE), MAX(ds.TODATE)) AS ds_IN_DAYS, c.SEPHOSPITAL
4 from ADMINISTRATIONS a
5 left join PRESCRIPTIONS p on p.id = a.PRESCRIPTIONID
6 left join PRESCRIPTIONS_CODES pc on pc.PRESCRIPTIONS_ID = p.ID
7 left join DOSESCHMAS ds on ds.ID = a.DOSESCHMAID
8 left join CODES co on co.ID = pc.codes_ID
9 left join CASES c on c.ID = p.CID
10 left join PATIENTS pat on pat.ID = c.PID
11 where
12 a.ID in (
13 select distinct a.ID
14 from ADMINISTRATIONS a
15 left join PRESCRIPTIONS p on p.id = a.PRESCRIPTIONID
16 left join PRESCRIPTIONS_CODES pc on pc.PRESCRIPTIONS_ID = p.ID
17 left join CODES co on co.ID = pc.codes_ID
18 left join CASES c on c.ID = p.CID
19 left join PATIENTS pat on pat.ID = c.PID
20 left join DIAGNOSES dx on dx.CID = c.ID
21 left join DIAGNOSES_WNC dw on dw.DIAGNOSES_ID = dx.ID
22 where
23 co.CODINGSYSTEM = 'ATC DE'
24 and (
25 co.VALUE like 'J01%'
26 and co.VALUE not in ('A07AA12', 'J01DI02', 'J01XA03', 'J01DI', 'J01XX01', 'J01DI54')
27 )
28 and dw.WNC_CHAIN in
29 ('M00238F', 'M002429', 'M002368', 'M0021BA', 'D001719', 'D00093A', 'M001F4D', 'E001606',
30 'M001CC4', 'M00237A', 'M0014BA', 'M0014C1', 'M001BC2', 'M002281', 'M002270', 'M002268', 'D000056',
31 'M0027EA', 'M0021A4', 'M001D31', 'M001B89'
32 )
33 and c.ward not in
34 ('00008120', '00008210', '00008211', '00018100', '00018110', '00018120',
35 '00018130', '00018140', '00018150', '00018160', '00018170', '00018180',
36 '00018190', '00018200', 'H08120', 'H18040', 'H18100', 'H18110', 'H18120',
37 'H18130', 'H18140', 'H18150', 'H18160', 'H18170', 'H18180', 'H18190', 'H18200'
38 )
39 and a.STATUS in (0, 1, 3, 4, 6, 7, 8)
40 )
41 group by pat.EHRID, c.ID, c.CID, c.AGE, c.AGE_UNIT, c.BIRTHDAY, co.VALUE, p.PDATE, p.ID, p.NAME, p.ROA, a.Unit, c.SEPHOSPITAL
42 order by c.ID, p.ID DESC
```

Abbildung 22 – SQL-Skript für die Fallsektion bez. der realen Dosierungen und Gaben

Die Abfrage wurde nachträglich noch erweitert um das Aufnahmedatum ADMHOSPITAL.

Tabelle 25 – Häufigkeiten der realen Verordnungen von Reserve- (n = 191, 2,87 %) und Watchlist-Antibiotika (n = 4585, 68,94 %) [80], sowie aller anderen (Gesamt n = 6651)

ATC	Wirkstoff	Prozentual	Häufigkeit	Reserve (R) / Watchlist (W)
Doxycyclin	J01AA02	15	0,23 %	
Tetracyclin	J01AA07	0	0,00 %	
Tigecyclin	J01AA12	24	0,36 %	R
Ampicillin	J01CA01	89	1,34 %	
Amoxicillin	J01CA04	38	0,57 %	
Piperacillin	J01CA12	10	0,15 %	
Benzylpenicillin	J01CE01	18	0,27 %	
Phenoxymethylpenicillin	J01CE02	4	0,06 %	
Flucloxacillin	J01CF05	60	0,90 %	
Sultamicillin	J01CR04	266	4,00 %	
Ampicillin und Sulbactam	J01CR21	629	9,46 %	W
Amoxicillin und Clavulansäure	J01CR22	104	1,56 %	
Piperacillin und Tazobactam	J01CR25	946	14,22 %	W
Cefuroxim	J01DC02	642	9,65 %	W
Cefaclor	J01DC04	3	0,05 %	W
Cefotaxim	J01DD01	41	0,62 %	
Ceftazidim	J01DD02	190	2,86 %	R
Ceftriaxon	J01DD04	705	10,60 %	R
Cefpodoxim	J01DD13	31	0,47 %	W
Cefepim	J01DE01	3	0,05 %	W
Aztreonam	J01DF01	7	0,11 %	
Meropenem	J01DH02	582	8,75 %	
Imipenem und Enzym-Inhibitoren	J01DH51	7	0,11 %	
Trimethoprim	J01EA01	7	0,11 %	W
Sulfadiazin	J01EC02	1	0,02 %	W
Sulfamethoxazol und Trimethoprim	J01EE01	225	3,38 %	W
Erythromycin	J01FA01	34	0,51 %	
Clarithromycin	J01FA09	187	2,81 %	
Azithromycin	J01FA10	36	0,54 %	
Clindamycin	J01FF01	158	2,38 %	
Tobramycin	J01GB01	43	0,65 %	W
Gentamicin	J01GB03	53	0,80 %	W
Amikacin	J01GB06	5	0,08 %	W
Ciprofloxacin	J01MA02	656	9,86 %	W
Norfloxacin	J01MA06	9	0,14 %	W
Levofloxacin	J01MA12	51	0,77 %	W
Moxifloxacin	J01MA14	140	2,10 %	R
Vancomycin	J01XA01	355	5,34 %	
Teicoplanin	J01XA02	4	0,06 %	
Colistin	J01XB01	20	0,30 %	R
Metronidazol	J01XD01	102	1,53 %	R

Tabelle 26 Reale Wirkstoffmengen in DDDs/RDDs nach [83], sowie DOTs, in Prozent und pro 100 Bettentage

ATC	Wirkstoff	DDDs	DDDs [%]	DDDs / 100 BT	RDDs	RDDs [%]	RDDs / 100 BT	DOTs	DOTs [%]
J01CR25	Piperacillin und Tazobactam	5021,05	11,20%	10,247	5857,89	16,54%	11,955	5018,80	14,28%
J01DH02	Meropenem	6357,79	14,18%	12,975	4238,53	11,97%	8,650	4776,64	13,59%
J01XA01	Vancomycin	3012,30	6,72 %	6,147	3012,30	8,51 %	6,147	3976,56	11,31%
J01MA02	Ciprofloxacin	4022,23	8,97 %	8,208	2621,98	7,40 %	5,351	3243,67	9,23 %
J01EE01	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	1470,15	3,28 %	3,000	1220,56	3,45 %	2,491	2734,58	7,78 %
J01DD04	Ceftriaxon	3482,50	7,76 %	7,107	3482,50	9,83 %	7,107	2709,22	7,71 %
J01CR21	Ampicillin und Sulbactam	2998,47	6,69 %	6,119	2998,47	8,47 %	6,119	2412,65	6,86 %
J01DC02	Cefuroxim	3365,37	7,50 %	6,868	1883,26	5,32 %	3,843	1573,32	4,48 %
J01DD02	Ceftazidim	2876,69	6,41 %	5,871	1917,79	5,42 %	3,914	1210,71	3,44 %
J01CR04	Sultamicillin	1132,63	2,53 %	2,311	1132,63	3,20 %	2,311	915,25	2,60 %
J01XX08	Linezolid	870,57	1,94 %	1,777	870,57	2,46 %	1,777	902,15	2,57 %
J01FF01	Clindamycin	1193,07	2,66 %	2,435	930,23	2,63 %	1,898	797,11	2,27 %
J01FA09	Clarithromycin	1677,39	3,74 %	3,423	831,34	2,35 %	1,697	719,17	2,05 %
J01XD01	Metronidazol	502,50	1,12 %	1,025	502,50	1,42 %	1,025	519,24	1,48 %
J01MA14	Moxifloxacin	742,25	1,65 %	1,515	742,25	2,10 %	1,515	481,85	1,37 %
J01GB03	Gentamicin	296,48	0,66 %	0,605	222,36	0,63 %	0,454	370,95	1,06 %
J01CF05	Flucloxacillin	935,00	2,08 %	1,908	428,44	1,21 %	0,874	337,88	0,96 %
J01CA01	Ampicillin	519,26	1,16 %	1,060	70,58	0,20 %	0,144	276,17	0,79 %
J01MA12	Levofloxacin	333,00	0,74 %	0,680	333,00	0,94 %	0,680	227,23	0,65 %
J01CR22	Amoxicillin und Clavulansäure	339,25	0,76 %	0,692	339,25	0,96 %	0,692	215,17	0,61 %
J01GB01	Tobramycin	275,10	0,61 %	0,561	207,94	0,59 %	0,424	208,84	0,59 %
J01XB01	Colistin	529,83	1,18 %	1,081	317,90	0,90 %	0,649	189,24	0,54 %
J01DD01	Cefotaxim	101,71	0,23 %	0,208	67,81	0,19 %	0,138	151,68	0,43 %
J01AA12	Tigecyclin	184,95	0,41 %	0,377	184,95	0,52 %	0,377	146,08	0,42 %
J01FA01	Erythromycin	128,04	0,29 %	0,261	64,02	0,18 %	0,131	140,93	0,40 %
J01DF01	Aztreonam	117,00	0,26 %	0,239	n.a.	n.a.	n.a.	124,11	0,35 %
J01FA10	Azithromycin	192,17	0,43 %	0,392	126,50	0,36 %	0,258	118,22	0,34 %
J01DD13	Cefpodoxim	80,45	0,18 %	0,164	78,35	0,22 %	0,160	102,19	0,29 %
J01CE01	Benzylpenicillin	1457,08	3,25 %	2,974	437,12	1,23 %	0,892	86,83	0,25 %
J01CA04	Amoxicillin	266,17	0,59 %	0,543	44,36	0,13 %	0,091	75,28	0,21 %
J01AA02	Doxycyclin	84,00	0,19 %	0,171	42,00	0,12 %	0,086	67,15	0,19 %
J01GB06	Amikacin	51,49	0,11 %	0,105	34,32	0,10 %	0,070	60,31	0,17 %
J01XA02	Teicoplanin	26,88	0,06 %	0,055	26,88	0,08 %	0,055	53,02	0,15 %
J01XE01	Nitrofurantoin	39,58	0,09 %	0,081	25,83	0,07 %	0,053	47,10	0,13 %
J01DH51	Imipenem und Enzym-Inhibitoren	25,00	0,06 %	0,051	25,00	0,07 %	0,051	30,43	0,09 %
J01MA06	Norfloxacin	18,00	0,04 %	0,037	18,00	0,05 %	0,037	29,38	0,08 %
J01CA12	Piperacillin	21,71	0,05 %	0,044	25,33	0,07 %	0,052	28,97	0,08 %
J01DE01	Cefepim	45,75	0,10 %	0,093	15,25	0,04 %	0,031	26,92	0,08 %
J01EA01	Trimethoprim	7,58	0,02 %	0,015	7,06	0,02 %	0,014	24,41	0,07 %
J01XX09	Daptomycin	22,32	0,05 %	0,046	12,50	0,04 %	0,026	15,27	0,04 %
J01DC04	Cefaclor	4,56	0,01 %	0,009	2,28	0,01 %	0,005	10,03	0,03 %
J01EC02	Sulfadiazin	16,67	0,04 %	0,034	6,67	0,02 %	0,014	1,97	0,01 %
J01CE02	Phenoxymethylpenicillin	6,13	0,01 %	0,013	5,39	0,02 %	0,011	1,11	0,00 %
J01AA08	Minocyclin	0,00	0,00 %	0,000	0,00	0,00 %	0,000	0,00	0,00 %

Tabelle 27 – Häufigkeit der realen Verordnungen nach Wirkstoffgruppen, Infektionen und insgesamt, modifiziert nach [89] und [83]

Gruppe	HAP		CAP		COPD		HWI		HNO		Gesamt	
Tetracycline	24	0,90 %	3	0,29 %	8	0,50 %	2	0,38 %	2	0,25 %	39	0,59 %
Schmalspektrum-Penicilline	56	2,09 %	25	2,39 %	43	2,67 %	43	8,22 %	52	6,57 %	219	3,29 %
Aminopenicillin/BLI-Kombination	764	28,50 %	380	36,29 %	570	35,45 %	53	10,13 %	178	22,47 %	1945	29,24 %
1./2. Gen. Cephalosporine	89	3,32 %	41	3,92 %	103	6,41 %	84	16,06 %	328	41,41 %	645	9,70 %
3./4. Gen. Cephalosporine	335	12,50 %	169	16,14 %	263	16,36 %	160	30,59 %	43	5,43 %	970	14,58 %
Monobactame	5	0,19 %	2	0,19 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	7	0,11 %
Carbapeneme	360	13,43 %	97	9,26 %	83	5,16 %	37	7,07 %	12	1,52 %	589	8,86 %
Folinsäure-Antagonisten/Sulfonamide	114	4,25 %	21	2,01 %	66	4,10 %	17	3,25 %	15	1,89 %	233	3,50 %
Makrolide+Clindamycin	119	4,44 %	82	7,83 %	126	7,84 %	3	0,57 %	85	10,73 %	415	6,24 %
Aminoglykoside	23	0,86 %	20	1,91 %	15	0,93 %	39	7,46 %	4	0,51 %	101	1,52 %
Fluorchinolone	388	14,47 %	135	12,89 %	227	14,12 %	49	9,37 %	57	7,20 %	856	12,87 %
Glykopeptide inkl. Daptomycin	256	9,55 %	48	4,58 %	54	3,36 %	18	3,44 %	6	0,76 %	382	5,74 %
Metronidazol	55	2,05 %	13	1,24 %	23	1,43 %	9	1,72 %	2	0,25 %	102	1,53 %
Nitrofurantoin	4	0,15 %	1	0,10 %	4	0,25 %	3	0,57 %	2	0,25 %	14	0,21 %
Fosfomycin	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Linezolid	89	3,32 %	10	0,96 %	23	1,43 %	6	1,15 %	6	0,76 %	134	2,01 %
Gesamt	n = 2681 entspricht 40,31 %		n = 1047 entspricht 15,74 %		n = 1608 entspricht 24,18 %		n = 523 entspricht 7,86 %		n = 792 entspricht 11,91 %		n = 6651 100 % aller Verordnungen	

Tabelle 28 – Berechnung der realen Kosten über DOTs, Tagestherapiekosten und RDD-Werte nach [83]: minimale und maximale Kosten

ATC	Wirkstoff	DOTs IVN*	DOTS OR (oral)	min. IVN* Tagestherapie-kosten	min. OR Tagestherapie-kosten	min. Kosten gesamt (DOT)	max. IVN* Tagestherapie-kosten	max. OR Tagestherapie-kosten	max. Kosten gesamt (DOT)
J01AA02	Doxycyclin	13,62	53,52	1,04 €	0,09 €	19,17 €	1,33 €	0,09 €	23,13 €
J01AA12	Tigecyclin	146,08	0,00	113,29 €	- €	16.549,17 €	116,62 €	- €	17.035,91 €
J01CA01	Ampicillin	276,17	0,00	9,64 €	- €	2.661,99 €	23,56 €	- €	6.507,09 €
J01CA04	Amoxicillin	0,00	75,28	- €	0,35 €	26,66 €	- €	0,65 €	48,92 €
J01CA12	Piperacillin	28,97	0,00	4,64 €	- €	134,46 €	6,57 €	- €	190,31 €
J01CE01	Benzylpenicillin	86,83	0,00	2,31 €	- €	200,45 €	11,07 €	- €	960,85 €
J01CE02	Phenoxyethylpenicillin	0,00	1,11	- €	0,14 €	0,15 €	- €	0,23 €	0,25 €
J01CF05	Flucloxacillin	277,79	60,10	8,57 €	1,46 €	2.468,04 €	20,47 €	12,76 €	6.452,51 €
J01CR04	Sultamicillin	0,00	915,25	- €	2,38 €	2.178,30 €	- €	2,38 €	2.178,30 €
J01CR21	Ampicillin und Sulbactam	2412,65	0,00	5,00 €	- €	12.058,42 €	8,93 €	- €	21.532,89 €
J01CR22	Amoxicillin und Clavulansäure	0,00	215,17	- €	0,45 €	96,02 €	- €	0,64 €	138,46 €
J01CR25	Piperacillin und Tazobactam	5018,80	0,00	5,13 €	- €	25.728,99 €	6,27 €	- €	31.480,39 €
J01DC02	Cefuroxim	748,25	825,07	3,57 €	0,52 €	3.103,26 €	4,78 €	0,79 €	4.227,50 €
J01DC04	Cefaclor	0,00	10,03	- €	34,27 €	343,91 €	- €	35,56 €	356,81 €
J01DD01	Cefotaxim	151,68	0,00	2,75 €	- €	416,95 €	7,00 €	- €	1.061,31 €
J01DD02	Ceftazidim	1210,71	0,00	5,89 €	- €	7.131,69 €	10,71 €	- €	12.966,71 €
J01DD04	Ceftriaxon	2709,22	0,00	0,86 €	- €	2.321,26 €	1,17 €	- €	3.159,49 €
J01DD13	Cefpodoxim	0,00	102,19	- €	0,60 €	60,80 €	- €	0,71 €	72,96 €
J01DE01	Cefepim	26,92	0,00	64,35 €	- €	1.732,07 €	64,35 €	- €	1.732,07 €
J01DF01	Aztreonam**	124,11	0,00	125,38 €	- €	15.560,87 €	125,38 €	- €	15.560,87 €
J01DH02	Meropenem	4776,64	0,00	10,89 €	- €	52.010,44 €	14,14 €	- €	67.528,31 €
J01DH51	Imipenem und Enzym-Inhibitoren	30,43	0,00	13,52 €	- €	411,42 €	14,71 €	- €	447,64 €
J01EA01	Trimethoprim	0,00	24,41	- €	0,81 €	19,80 €	- €	1,71 €	41,83 €
J01EC02	Sulfadiazin	0,00	1,97	- €	1,06 €	2,09 €	- €	1,06 €	2,09 €
J01EE01	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	365,91	2368,67	5,52 €	0,07 €	2.197,96 €	5,70 €	0,15 €	2.430,45 €
J01FA01	Erythromycin	108,94	31,98	4,17 €	0,74 €	477,35 €	4,88 €	1,08 €	566,02 €
J01FA09	Clarithromycin	192,89	526,28	10,23 €	0,43 €	2.199,48 €	13,33 €	1,97 €	3.605,42 €

ATC	Wirkstoff	DOTs IVN*	DOTS OR (oral)	min. IVN* Tagestherapie-kosten	min. OR Tagestherapie-kosten	min. Kosten gesamt (DOT)	max. IVN* Tagestherapie-kosten	max. OR Tagestherapie-kosten	max. Kosten gesamt (DOT)
J01FA10	Azithromycin	26,38	91,84	11,19 €	2,68 €	541,03 €	11,19 €	2,68 €	541,03 €
J01FF01	Clindamycin	485,26	311,85	1,82 €	0,57 €	1.061,64 €	3,43 €	2,71 €	2.508,45 €
J01GB01	Tobramycin	208,84	0,00	34,18 €	- €	7.137,59 €	34,27 €	- €	7.157,47 €
J01GB03	Gentamicin	370,95	0,00	1,46 €	- €	540,31 €	2,32 €	- €	861,67 €
J01GB06	Amikacin	60,31	0,00	25,50 €	- €	1.537,95 €	28,56 €	- €	1.722,47 €
J01MA02	Ciprofloxacin	759,17	2484,49	1,99 €	0,16 €	1.907,84 €	4,05 €	0,43 €	4.139,59 €
J01MA06	Norfloxacin	0,00	29,38	- €	0,68 €	20,10 €	- €	0,87 €	25,48 €
J01MA12	Levofloxacin	76,33	150,90	1,02 €	0,19 €	106,84 €	1,84 €	0,30 €	186,76 €
J01MA14	Moxifloxacin	55,29	426,55	3,92 €	0,62 €	480,89 €	6,43 €	0,83 €	710,64 €
J01XA01	Vancomycin	3852,70	123,86	4,69 €	4,71 €	18.647,43 €	5,19 €	5,19 €	20.631,96 €
J01XA02	Teicoplanin	53,02	0,00	21,42 €	- €	1.135,66 €	56,88 €	- €	3.015,81 €
J01XB01	Colistin	189,24	0,00	42,25 €	- €	7.994,25 €	64,14 €	- €	12.137,75 €
J01XD01	Metronidazol	519,24	0,00	1,22 €	- €	633,96 €	1,25 €	- €	648,79 €
J01XE01	Nitrofurantoin	0,00	47,10	- €	0,18 €	8,41 €	- €	0,81 €	37,94 €
J01XX08	Linezolid	432,56	469,59	7,85 €	4,65 €	5.581,17 €	138,75 €	117,81 €	115.341,79 €
J01XX09	Daptomycin	15,27	0,00	106,24 €	- €	1.622,86 €	137,99 €	- €	2.107,78 €
Gesamt		25811,19	9346,618	661,48 €	57,82 €	199.069,10 €	957,25 €	191,39 €	372.083,86 €

*IVN enthielt alle nicht oral angewendeten Präparate, da diese die gleichen Darreichungsformen verwendet haben.

** für Aztreonam wurde aufgrund fehlenden RDD-Werts der DDD-Wert verwendet

Es wurden die minimalen und maximalen Kosten berechnet, da keine vollständige Preishistorie vorlag, nur der jeweilige Preis zu Beginn und Ende der Studie.

Tabelle 29 – Min. und max. Tagestherapiekosten am UKE 2015-2017 pro Wirkstoff, berechnet aus dem kleinsten Preis für Tagestherapiekosten und dem höchsten der jeweiligen Präparate (aus 2015-2017) bzw. Wirkstoffmenge der Gabe-Einheit multipliziert mit den Werten der RDDs aus [83]

ATC	Wirkstoff	ROA	min. Tagestherapie- kosten UKE (2015-2017)	max. Tagestherapie- kosten UKE (2015-2017)
J01GB06	Amikacin	IVN	25,50 €	28,56 €
J01CA04	Amoxicillin	OR	0,35 €	0,65 €
J01CR22	Amoxicillin und Clavulansäure	OR	0,45 €	0,64 €
J01CA01	Ampicillin	IVN	9,64 €	23,56 €
J01CR21	Ampicillin/Sulbactam	IVN	5,00 €	8,93 €
J01FA10	Azithromycin	OR	2,68 €	2,68 €
J01FA10	Azithromycin	IVN	11,19 €	11,19 €
J01DF01	Aztreonam**	IVN**	125,38 €	125,38 €
J01DC04	Cefaclor	OR	34,27 €	35,56 €
J01DE01	Cefepim	IVN	64,35 €	64,35 €
J01DD01	Cefotaxim	IVN	2,75 €	7,00 €
J01DD13	Cefpodoxim	OR	0,60 €	0,71 €
J01DD02	Ceftazidim	IVN	5,89 €	10,71 €
J01DD04	Ceftriaxon	IVN	0,86 €	1,17 €
J01DC02	Cefuroxim	IVN	3,57 €	4,78 €
J01DC02	Cefuroxim-Axetil	OR	0,52 €	0,79 €
J01MA02	Ciprofloxacin	IVN	1,99 €	4,05 €
J01MA02	Ciprofloxacin	OR	0,16 €	0,43 €
J01FA09	Clarithromycin	IVN	10,23 €	13,33 €
J01FA09	Clarithromycin	OR	0,43 €	1,97 €
J01FF01	Clindamycin	IVN	1,82 €	3,43 €
J01FF01	Clindamycin	OR	0,57 €	2,71 €
J01XB01	Colistin	IVN	42,25 €	64,14 €
J01EE01	Cotrimoxazol	OR	0,07 €	0,15 €
J01EE01	Cotrimoxazol	IVN	5,52 €	5,70 €
J01XX09	Daptomycin	IVN	106,24 €	137,99 €
J01AA02	Doxycyclin	OR	0,09 €	0,09 €
J01AA02	Doxycyclin	IVN	1,04 €	1,33 €
J01FA01	Erythromycin	OR	0,74 €	1,08 €
J01FA01	Erythromycin	IVN	4,17 €	4,88 €
J01CF05	Flucloxacillin	OR	1,46 €	12,76 €
J01CF05	Flucloxacillin	IVN	8,57 €	20,47 €
J01XX01	Fosfomycin [†]	OR [†]	3,33 €	17,68 €
J01XX01	Fosfomycin	IVN	99,66 €	125,85 €
J01GB03	Gentamicin	IVN	1,46 €	2,32 €
J01DH51	Imipenem/Cilastatin	IVN	13,52 €	14,71 €
J01MA12	Levofloxacin	OR	0,19 €	0,30 €
J01MA12	Levofloxacin	IVN	1,02 €	1,84 €
J01XX08	Linezolid	OR	4,65 €	117,81 €
J01XX08	Linezolid	IVN	7,85 €	138,75 €
J01DH02	Meropenem	IVN	10,89 €	14,14 €
J01XD01	Metronidazol	IVN	1,22 €	1,25 €
J01MA14	Moxifloxacin*	IVN*	3,92 €	6,43 €

ATC	Wirkstoff	ROA	min. Tagestherapie- kosten UKE (2015-2017)	max. Tagestherapie- kosten UKE (2015-2017)
J01MA14	Moxifloxacin*	OR*	0,62 €	0,83 €
J01XE01	Nitrofurantoin	OR	0,18 €	0,81 €
J01MA06	Norfloxacin	OR	0,68 €	0,87 €
J01CE01	Penicillin G	IVN	2,31 €	11,07 €
J01CE02	Phenoxymethylpenicillin	OR	0,14 €	0,23 €
J01CA12	Piperacillin	IVN	4,64 €	6,57 €
J01CR25	Piperacillin + Tazobactam	IVN	5,13 €	6,27 €
J01EC02	Sulfadiazin	OR	1,06 €	1,06 €
J01CR04	Sultamicillin	OR	2,38 €	2,38 €
J01XA02	Teicoplanin	IVN	21,42 €	56,88 €
J01AA12	Tigecyclin	IVN	113,29 €	116,62 €
J01GB01	Tobramycin	IVN	34,18 €	34,27 €
J01EA01	Trimethoprim	OR	0,81 €	1,71 €
J01XA01	Vancomycin	IVN	4,69 €	5,19 €
J01XA01	Vancomycin	OR	4,71 €	5,19 €
C(J01DD02 J01MA02)	Ceftazidim + Ciprofloxacin	IVN	7,88 €	14,76 €
C(J01CR25 J01MA02)	Piperacillin/Tazobactam + Ciprofloxacin	IVN	7,11 €	10,32 €
C(J01DD02 J01GB03)	Ceftazidim + Gentamicin	IVN	7,35 €	13,03 €
C(J01DH02 J01MA02)	Meropenem + Ciprofloxacin	IVN	11,05 €	14,57 €
C(J01DH02 J01XX01)	Meropenem + Fosfomycin	IVN	110,55 €	139,99 €
C(J01CR25 J01XX01)	Piperacillin/Tazobactam + Fosfomycin	IVN	99,66 €	125,85 €
C(J01DD04 J01FA09)	Ceftriaxon + Clarithromycin	IVN/OR	1,29 €	3,13 €
C(J01DD04 J01FA09)	Ceftriaxon + Clarithromycin	IVN	11,09 €	14,49 €
C(J01CR25 J01FA09)	Piperacillin/Tazobactam + Clarithromycin	IVN	15,36 €	19,60 €
C(J01MA02 J01CR04)	Ciprofloxacin + Sultamicillin	OR	2,54 €	0,43 €
C(J01MA02 J01GB03)	Ciprofloxacin + Gentamicin	IVN	1,62 €	6,37 €
C(J01DC02 J01FA09)	Cefuroxim+Clarithromycin	IVN/OR	4,00 €	6,75 €
C(J01CR21 J01FA09)	Ampicillin/Sulbactam + Clarithromycin	IVN/OR	5,43 €	10,89 €
J01MA14	Moxifloxacin*	IVN/OR*	0,62 €	6,43 €

IVN enthielt alle nicht oral angewendeten Präparate, da diese die gleichen Darreichungsformen verwendet haben.

* Moxifloxacin war in der Leitlinie mit konkreter ROA oder zur Auswahl enthalten: in diesem Fall ist IVN/OR zur Auswahl, bei den Kombinationen wurde es als sowohl als auch genutzt.

** für Aztreonam wurde aufgrund fehlenden RDD-Werts der DDD-Wert verwendet.

+ Als Startpreis für Fosfomycin wurde im Vergleich zu allen anderen nicht der von Juli 2015, sondern der von August 2015 verwendet

Tabelle 30 – Berechnung der realen Kosten über die dokumentierten Gabemengen: min. und max. Kosten

ATC	Wirkstoff	min. Kosten gesamt (dokumentierte Gaben)	max. Kosten gesamt (dokumentierte Gaben)
J01AA02	Doxycyclin	9,85 €	10,89 €
J01AA12	Tigecyclin	7,92 €	7,92 €
J01CA01	Ampicillin	15,62 €	15,62 €
J01CA04	Amoxicillin	92,63 €	103,91 €
J01CA12	Piperacillin	517,03 €	631,63 €
J01CE01	Benzylpenicillin	5.212,18 €	6.772,71 €
J01CE02	Phenoxymethylpenicillin	0,54 €	0,62 €
J01CF05	Flucloxacillin	3.343,03 €	3.739,33 €
J01CR04	Sultamicillin	727,82 €	727,82 €
J01CR21	Ampicillin und Sulbactam	12.157,86 €	13.184,21 €
J01CR22	Amoxicillin und Clavulansäure	673,43 €	741,45 €
J01CR25	Piperacillin und Tazobactam	120.122,40 €	146.974,27 €
J01DC02	Cefuroxim	3.181,39 €	3.405,03 €
J01DC04	Cefaclor	0,05 €	0,05 €
J01DD01	Cefotaxim	444,02 €	488,36 €
J01DD02	Ceftazidim	13.556,10 €	14.925,41 €
J01DD04	Ceftriaxon	4.621,95 €	4.962,12 €
J01DD13	Cefpodoxim	35,93 €	39,56 €
J01DE01	Cefepim	55,53 €	62,06 €
J01DF01	Aztreonam	0,39 €	0,39 €
J01DH02	Meropenem	7.717,09 €	8.624,98 €
J01DH51	Imipenem und Enzym-Inhibitoren	- €	- €
J01EA01	Trimethoprim	2,48 €	3,23 €
J01EC02	Sulfadiazin	3,52 €	3,52 €
J01EE01	Sulfamethoxazol / Trimethoprim	2.328,60 €	3.025,78 €
J01FA01	Erythromycin	133,73 €	165,53 €
J01FA09	Clarithromycin	672,95 €	729,61 €
J01FA10	Azithromycin	74,51 €	82,04 €
J01FF01	Clindamycin	1.756,41 €	2.207,16 €
J01GB01	Tobramycin	66,12 €	85,91 €
J01GB03	Gentamicin	70,70 €	91,87 €
J01GB06	Amikacin	437,63 €	490,14 €
J01MA02	Ciprofloxacin	3.835,27 €	4.340,95 €
J01MA06	Norfloxacin	- €	- €
J01MA12	Levofloxacin	131,95 €	145,28 €
J01MA14	Moxifloxacin	201,68 €	221,87 €
J01XA01	Vancomycin	3.171,33 €	3.265,04 €
J01XA02	Teicoplanin	230,27 €	611,48 €
J01XB01	Colistin	1.592,96 €	2.052,72 €
J01XD01	Metronidazol	457,45 €	511,27 €
J01XE01	Nitrofurantoin	4,41 €	4,84 €
J01XX08	Linezolid	1.230,74 €	1.355,05 €
J01XX09	Daptomycin	6,21 €	8,07 €
Gesamt		188.901,69 €	224.819,75 €

Tabelle 31 – Durch ID ANTIBIOTICS generierte Antibiotikaverordnungen insgesamt und pro Wirkstoff und Kombinationstherapie, inkl. Aufteilung nach 1./2./3. Wahl, so wie möglicher Sequenztherapie und Häufigkeit der realen Verordnungen und Angabe Reserve- oder Watchlist-Antibiotikum

ATC	Wirkstoff	1. Wahl	1. Wahl [%]	2. Wahl	2. Wahl [%]	3. Wahl	Sequenztherapie	real verordnet	Reserve / Watchlist
J01CA04	Amoxicillin	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0	38	
J01CA12	Piperacillin	0	0,00 %	23	0,38 %	0	0	10	
J01CE02	Phenoxymethylpenicillin	4	0,07 %	0	0,00 %	0	0	4	
J01CR04	Sultamicillin	210	3,49 %	7	0,12 %	0	696	266	
J01CR21	Ampicillin und Sulbactam	1415	23,52 %	773	12,76 %	0	0	629	
J01CR25	Piperacillin und Tazobactam	645	10,72 %	132	2,18 %	0	0	946	W
J01DC02	Cefuroxim	782	13,00 %	245	4,04 %	0	696	642	W
J01DD04	Ceftriaxon	2170	36,08 %	1	0,02 %	0	0	705	W
J01DD13	Cefpodoxim	0	0,00 %	121	2,00 %	0	0	31	
J01DH02	Meropenem	0	0,00 %	645	10,65 %	0	0	582	W
J01EE01	Sulfamethoxazol und Trimethoprim	0	0,00 %	121	2,00 %	0	0	225	
J01FA09	Clarithromycin	0	0,00 %	3	0,05 %	0	0	187	W
J01MA02	Ciprofloxacin	139	2,31 %	137	2,26 %	0	0	656	W
J01MA14	Moxifloxacin	16	0,27 %	3085	50,92 %	0	0	140	W
J01XE01	Nitrofurantoin	121	2,01 %	0	0,00 %	0	0	14	
J01XX01	Fosfomycin	121	2,01 %	0	0,00 %	0	0	0	*
C(J01DD02 J01MA02)	Ceftazidim + Ciprofloxacin	129	2,14 %	0	0,00 %	0	0	+	W
C(J01CR25 J01MA02)	Piperacillin/Tazobactam + Ciprofloxacin	3	0,05 %	129	2,13 %	0	0	+	W
C(J01DD02 J01GB03)	Ceftazidim + Gentamicin	0	0,00 %	129	2,13 %	0	0	+	W
C(J01DH02 J01MA02)	Meropenem + Ciprofloxacin	0	0,00 %	132	2,18 %	0	0	+	W
C(J01DH02 J01XX01)	Meropenem + Fosfomycin	0	0,00 %	0	0,00 %	129	0	+	R
C(J01CR25 J01XX01)	Piperacillin/Tazobactam + Fosfomycin	0	0,00 %	0	0,00 %	129	0	+	R
C(J01DD04 J01FA09)	Ceftriaxon + Clarithromycin	34	0,57 %	0	0,00 %	0	0	+	W
C(J01CR25 J01FA09)	Piperacillin/Tazobactam + Clarithromycin	30	0,50 %	0	0,00 %	0	0	+	W
C(J01MA02 J01CR04)	Ciprofloxacin + Sultamicillin	0	0,00 %	329	5,43 %	0	0	+	W
C(J01MA02 J01GB03)	Ciprofloxacin + Gentamicin	1	0,02 %	42	0,69 %	0	0	+	W
C(J01DC02 J01FA09)	Cefuroxim+Clarithromycin	4	0,07 %	0	0,00 %	0	0	+	W
C(J01CR21 J01FA09)	Ampicillin/Sulbactam + Clarithromycin	0	0,00 %	4	0,07 %	0	0	+	W
	Keine Antibiotikatherapie	191	3,18 %	0	0,00 %	0	0	+	
		1. Wahl	1. Wahl [%]	2. Wahl	2. Wahl [%]	3. Wahl	Sequenztherapie	real verordnet	
	Gesamt	6015	100 %	6058	100 %	258	1392	5075	

* Fosfomycin als Monotherapie war in den Leitlinien lediglich als perorale Einzeldosis bei Harnwegsinfekten enthalten und wird in dieser Form nicht als Reserve-Antibiotikum eingestuft

*Eine Überprüfung der real verordneten Kombinationen zum gleichen Zeitpunkt wurde nicht durchgeführt

Tabelle 32 – Prozentuale Anteile von Reserve- und Watchlist-Antibiotika an den Vorschlägen durch ID ANTIBIOTICS nach 1., 2. und 3. Wahl sowie der realen Verteilung der Verordnungen

	1. Wahl	2. Wahl	3. Wahl	Sequenztherapie	reale Verordnungen
Watchlist-Antibiotikum	3953	5013	0	696	4585
Watchlist-Antibiotikum pro Wahl [%]	65,72 %	82,75 %	0,00 %	50,00 %	68,94 %
Reserve-Antibiotikum	0	0	258*	0	191
Reserve-Antibiotikum pro Wahl [%]	0,00 %	0,00 %	100,00 %	0,00 %	2,87 %
Weder Reserve- noch Watchlist-Antibiotikum	2062	1045	0	696	1875
Weder Reserve- noch Watchlist-Antibiotikum pro Wahl [%]	34,28 %	17,25 %	0,00 %	50,00 %	28,19 %
Gesamt	6015	6058	258	1392	6651

* Kombinationstherapien, die mindestens ein Reserveantibiotikum (hier Fosfomycin parenteral) enthielten, wurden in die Gruppe Reserve-Antibiotika eingeteilt

Tabelle 33 – Häufigkeit der Antibiotikavorschläge 1. Wahl durch ID ANTIBIOTICS nach Wirkstoffgruppen, Infektionen und insgesamt, modifiziert nach [89] und [83]

Gruppe	HAP		CAP		COPD		HWI		HNO*		Gesamt	
Tetracycline	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Schmalspektrum-Penicilline	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	4	0,97 %	4	0,07 %
Aminopenicillin/BLI-Kombination	902	51,66 %	33	1,97 %	1025	59,56 %	0	0,00 %	343	83,25 %	2303	38,22 %
1./2. Gen. Cephalosporine	0	0,00 %	770	46,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	16	3,88 %	786	13,05 %
3./4. Gen. Cephalosporine	715	40,95 %	800	47,79 %	696	40,44 %	115	24,36 %	7	1,70 %	2333	38,72 %
Monobactame	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Carbapeneme	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Folinsäure-Antagonisten/Sulfonamide	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Makrolide+Clindamycin	0	0,00 %	68	4,06 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	68	1,13 %
Aminoglykoside	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	1	0,24 %	1	0,02 %
Fluorchinolone	129	7,39 %	3	0,18 %	0	0,00 %	115	24,36 %	41	9,95 %	288	4,78 %
Glykopeptide inkl. Daptomycin	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Metronidazol	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Nitrofurantoin	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	121	25,64 %	0	0,00 %	121	2,01 %
Fosfomycin	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	121	25,64 %	0	0,00 %	121	2,01 %
Linezolid	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Gesamt	n = 1746 entspricht 28,98 %		n = 1674 entspricht 27,78 %		n = 1721 entspricht 28,56 %		n = 472 entspricht 7,83 %		n = 412* entspricht 6,84 %*		n = 6025*	100 %*

*hinzu kommen 191 Empfehlungen 1. Wahl bei HNO-Infektionen, keine Antibiotikatherapie durchzuführen

Tabelle 34 – Häufigkeit der Antibiotikavorschläge 2. Wahl durch ID ANTIBIOTICS nach Wirkstoffgruppen, Infektionen und insgesamt, modifiziert nach [89] und [83]

Gruppe	HAP		CAP		COPD		HWI		HNO		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tetracycline	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Schmalspektrum-Penicilline	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	23	4,11 %	23	0,34 %
Aminopenicillin/BLI-Kombination	129	7,70 %	770	32,88 %	329	19,55 %	115	20,46 %	31	5,54 %	1374	20,14 %
1./2. Gen. Cephalosporine	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	245	43,75 %	245	3,59 %
3./4. Gen. Cephalosporine	129	7,70 %	0	0,00 %	0	0,00 %	121	21,53 %	1	0,18 %	251	3,68 %
Monobactame	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Carbapeneme	445	26,55 %	3	0,13 %	329	19,55 %	0	0,00 %	0	0,00 %	777	11,39 %
Folinsäure-Antagonisten/Sulfonamide	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	121	21,53 %	0	0,00 %	121	1,77 %
Makrolide+Clindamycin	0	0,00 %	4	0,17 %	0	0,00 %	0	0,00 %	3	0,54 %	7	0,10 %
Aminoglykoside	129	7,70 %	0	0,00 %	0	0,00 %	42	7,47 %	0	0,00 %	171	2,51 %
Fluorchinolone	844	50,36 %	1565	66,82 %	1025	60,90 %	163	29,00 %	257	45,89 %	3854	56,49 %
Glykopeptide inkl. Daptomycin	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Metronidazol	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Nitrofurantoin	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Fosfomycin	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Linezolid	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %	0	0,00 %
Gesamt	n = 1676, entspricht 24,56 %		n = 2342, entspricht 34,33 %		n = 1683, entspricht 24,67 %		n = 562, entspricht 8,24 %		n = 560, entspricht 8,21 %		n = 6823	100 %

Tabelle 35 – Leitlinien-gerechte Verordnungen bez. der Auswahl des Antibiotikums im Vergleich zu den realen Verordnungen (sowie als 1./2./3. Wahl bzw. als mögliche Sequenztherapie), Gesamt n=995

ATC	Wirkstoff	real verordnet	Reserve / Watch- list	Leitlinien- gerecht / reale Verordnung [%]	Häufigkeit Leitlinien- gerechte Auswahl	davon 1. Wahl	davon 2. Wahl	davon 3. Wahl	davon Sequenz- therapie
J01AA02	Doxycyclin	15		0,00 %					
J01AA12	Tigecyclin	24	R	0,00 %					
J01CA01	Ampicillin	89		0,00 %					
J01CA04	Amoxicillin	38		0,00 %	0	0	0	0	0
J01CA12	Piperacillin	10		0,00 %	0	0	0	0	0
J01CE01	Benzylpenicillin	18		0,00 %					
J01CE02	Phenoxymethylpenicillin	4		25,00 %	1	1	0	0	0
J01CF05	Flucloxacillin	60		0,00 %					
J01CR04	Sultamicillin	266		26,69 %	71	9	2	0	60
J01CR21	Ampicillin und Sulbactam	629		30,05 %	189	116	73	0	0
J01CR22	Amoxicillin und Clavulansäure	104		0,00 %					
J01CR25	Piperacillin und Tazobactam	946	W	16,60 %	157	152	5	0	0
J01DC02	Cefuroxim	642	W	29,60 %	190	32	98	0	60
J01DC04	Cefaclor	3		0,00 %					
J01DD01	Cefotaxim	41	W	0,00 %					
J01DD02	Ceftazidim	190	W	0,00 %					
J01DD04	Ceftriaxon	705	W	30,64 %	216	216	0	0	0
J01DD13	Cefpodoxim	31		0,00 %	0	0	0	0	0
J01DE01	Cefepim	3	R	0,00 %					
J01DF01	Aztreonam	7	R	0,00 %					
J01DH02	Meropenem	582	W	9,79 %	57	0	57	0	0
J01DH51	Imipenem / Enzym- Inhibitoren	7	W	0,00 %					
J01EA01	Trimethoprim	7		0,00 %					
J01EC02	Sulfadiazin	1		0,00 %					
J01EE01	Cotrimoxazol	225		3,11 %	7	0	7	0	0
J01FA01	Erythromycin	34	W	0,00 %					
J01FA09	Clarithromycin	187	W	0,00 %	0	0	0	0	0
J01FA10	Azithromycin	36	W	0,00 %					
J01FF01	Clindamycin	158		0,00 %					
J01GB01	Tobramycin	43		0,00 %					
J01GB03	Gentamicin	53		0,00 %					
J01GB06	Amikacin	5		0,00 %					
J01MA02	Ciprofloxacin	656	W	5,79 %	38	20	18	0	0
J01MA06	Norfloxacin	9	W	0,00 %					
J01MA12	Levofloxacin	51	W	0,00 %					
J01MA14	Moxifloxacin	140	W	47,14 %	66	0	66	0	0
J01XA01	Vancomycin	355	W	0,00 %					
J01XA02	Teicoplanin	4	W	0,00 %					
J01XB01	Colistin	20	R	0,00 %					
J01XD01	Metronidazol	102		0,00 %					
J01XE01	Nitrofurantoin	14		21,43 %	3	3	0	0	0
J01XX08	Linezolid	134	R	0,00 %					
J01XX09	Daptomycin	3	R	0,00 %					

Tabelle 36 – DOTs: Mediane und Mittelwerte der unteren, mittleren und oberen empfohlenen Therapiedauern im Vergleich zu Medianen und Mittelwerten der realen Verordnungen

Wirkstoff	Median real	Median untere Werte ⁺	Median mittlere Werte ⁺	Median obere Werte ⁺	Mittelwert real	Mittelwert untere Werte ⁺	Mittelwert mittlere Werte ⁺	Mittelwert obere Werte ⁺
Piperacillin	1,35	5,00	6,00	7,00	2,90	5,00	6,00	7,00
Phenoxyethylpenicillin	0,24	7,00	8,50	10,00	0,28	7,75	8,88	10,00
Sultamicillin	1,99	7,00	7,00	7,00	3,51	7,00	7,02	7,05
Ampicillin und Sulbactam	2,86	7,00	7,00	7,00	3,84	6,56	7,32	8,08
Piperacillin und Tazobactam	4,79	8,00	8,50	10,00	5,33	7,87	8,48	9,10
Cefuroxim	1,84	5,00	6,00	7,00	2,47	5,49	6,43	7,36
Ceftriaxon	3,21	7,00	7,00	7,00	3,85	6,57	7,28	7,99
Meropenem	5,98	8,00	9,00	10,00	8,25	8,00	8,66	9,32
Sulfamethoxazol und Trimethoprim	6,85	3,00	3,00	3,00	12,21	3,00	3,00	3,00
Clarithromycin	2,76	7,00	8,50	10,00	3,87	7,00	8,50	10,00
Ciprofloxacin	3,52	5,00	6,00	7,00	4,97	5,10	5,85	6,61
Moxifloxacin	2,14	5,00	6,00	7,00	3,52	6,14	6,74	7,35
Nitrofurantoin	3,23	5,00	5,00	5,00	3,62	5,00	5,00	5,00
Gesamt	3,11*	7,00	7,00	7,00	5,32*	6,61	7,38	8,15

*in den Gesamtwerten der realen Verordnungen sind alle (auch in dieser Tabelle nicht aufgelistete) Wirkstoffe enthalten.

+ aus den Vorschlägen berechnete DOTs (untere/mittlere/obere) enthalten keine Werte aus Kombinationstherapien

Tabelle 37 – Summe der Therapiedauern (DOTs) der generierten unteren/mittleren/oberen Werten aus ID ANTIBIOTICS, verglichen mit den real verordneten Therapien

Wirkstoff	Summe DOTs real verordnet	Summe DOTs unterer Wert	Summe DOTs mittlerer Wert	Summe DOTs oberer Wert
Piperacillin	28,97	57,50	69,00	80,50
Phenoxymethylpenicillin	1,11	15,50	17,75	20,00
Sultamicillin	915,25	2083,25	2089,88	2096,50
Ampicillin und Sulbactam	2412,65	4461,25	5152,88	5844,50
Piperacillin und Tazobactam	5018,80	3600,50	4082,00	4563,50
Cefuroxim	1573,32	1399,50	1638,00	1876,50
Ceftazidim	1210,71	774,00	1112,63	1451,25
Ceftriaxon	2709,22	3706,75	4111,88	4517,00
Meropenem	4776,64	1946,00	2114,50	2283,00
Sulfamethoxazol und Trimethoprim	2734,58	90,75	90,75	90,75
Clarithromycin	719,17	285,25	324,38	363,50
Gentamicin	370,95	817,00	1193,25	1569,50
Ciprofloxacin	3243,67	2015,00	2627,50	3240,00
Moxifloxacin	481,85	5595,25	6146,63	6698,00
Nitrofurantoin	47,10	151,25	151,25	151,25
Fosfomycin	0,00	30,25	30,25	30,25
Ceftazidim + Ciprofloxacin	0,00 ⁺	516,00 ⁺	741,75 ⁺	967,50 ⁺
Piperacillin/Tazobactam + Ciprofloxacin	0,00 ⁺	270,00 ⁺	388,13 ⁺	506,25 ⁺
Ceftazidim + Gentamicin	0,00 ⁺	258,00 ⁺	370,88 ⁺	483,75 ⁺
Meropenem + Ciprofloxacin	0,00 ⁺	12,00 ⁺	17,25 ⁺	22,50 ⁺
Meropenem + Fosfomycin	0,00 ⁺	0,00 ⁺	0,00 ⁺	0,00 ⁺
Piperacillin/Tazobactam + Fosfomycin	0,00 ⁺	0,00 ⁺	0,00 ⁺	0,00 ⁺
Ceftriaxon + Clarithromycin	0,00 ⁺	65,00 ⁺	73,50 ⁺	82,00 ⁺
Piperacillin/Tazobactam + Clarithromycin	0,00 ⁺	60,00 ⁺	67,50 ⁺	75,00 ⁺
Ciprofloxacin + Sultamicillin	0,00 ⁺	658,00 ⁺	658,00 ⁺	658,00 ⁺
Ciprofloxacin + Gentamicin	0,00 ⁺	150,50 ⁺	225,75 ⁺	301,00 ⁺
Cefuroxim+Clarithromycin	0,00 ⁺	5,00 ⁺	6,00 ⁺	7,00 ⁺
Ampicillin/Sulbactam + Clarithromycin	0,00 ⁺	10,00 ⁺	12,00 ⁺	14,00 ⁺
Gesamt	35157,80*	27029,00⁺	30952,50⁺	34876,00⁺

*im Gesamtwert der realen Verordnungen sind alle (auch in dieser Tabelle nicht aufgelistete) Wirkstoffe enthalten, siehe hierzu Tabelle 15 und Tabelle 26.

⁺die Werte der Kombinationstherapien sind bei den einzelnen Monosubstanzen oben eingerechnet.

Tabelle 38 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie Gesamt

		Ränge		
	Leitliniengerecht	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
LOS	nein	2669	1913,92	5108249,50
	ja	995	1614,10	1606030,50
Gesamt		3664		

Statistik für Test^a

LOS	
Mann-Whitney-U	1110520,500
Wilcoxon-W	1606030,500
Z	-7,630
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000

a. Gruppenvariable: Leitliniengerecht

$$\text{Effektstärke } r = \frac{|Z|}{\sqrt{n}} = 0,136$$

Tabelle 39 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie CAP

		Ränge		
	Leitliniengerecht	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
LOS	nein	596	418,92	249675,50
	ja	207	353,29	73130,50
Gesamt		803		

Statistik für Test^a

LOS	
Mann-Whitney-U	51602,500
Wilcoxon-W	73130,500
Z	-3,507
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000

a. Gruppenvariable: Leitliniengerecht

$$\text{Effektstärke } r = \frac{|Z|}{\sqrt{n}} = 0,124$$

Tabelle 40 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie COPD

		Ränge		
	Leitliniengerecht	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
LOS	nein	623	550,51	342970,50
	ja	402	454,86	182854,50
Gesamt		1025		

Statistik für Test^a

LOS	
Mann-Whitney-U	101851,500
Wilcoxon-W	182854,500
Z	-5,051
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000

a. Gruppenvariable: Leitliniengerecht

$$\text{Effektstärke } r = \frac{|Z|}{\sqrt{n}} = 0,158$$

Tabelle 41 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie HAP

		Ränge		
	Leitliniengerecht	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
LOS	nein	832	534,45	444660,50
	ja	199	438,87	87335,50
Gesamt		1031		

Statistik für Test^a

LOS	
Mann-Whitney-U	67435,500
Wilcoxon-W	87335,500
Z	-4,068
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000

a. Gruppenvariable: Leitliniengerecht

$$\text{Effektstärke } r = \frac{|Z|}{\sqrt{n}} = 0,127$$

Tabelle 42 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie HNO

		Ränge		
	Leitliniengerecht	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
LOS	nein	431	281,83	121468,00
	ja	138	294,91	40697,00
	Gesamt	569		

Statistik für Test^a

		LOS
Mann-Whitney-U		28372,000
Wilcoxon-W		121468,000
Z		-0,813
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		0,416

a. Gruppenvariable: Leitliniengerecht

$$\text{Effektstärke } r = \frac{|Z|}{\sqrt{n}} = 0,028$$

Tabelle 43 – Mann-Whitney-Test zu LOS bei Leitlinien-gerechter Therapie HWI

		Ränge		
	Leitliniengerecht	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
LOS	nein	187	119,61	22367,00
	ja	49	114,27	5599,00
	Gesamt	236		

Statistik für Test^a

		LOS
Mann-Whitney-U		4374,000
Wilcoxon-W		5599,000
Z		-0,488
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		0,626

a. Gruppenvariable: Leitliniengerecht

$$\text{Effektstärke } r = \frac{|Z|}{\sqrt{n}} = 0,032$$

Tabelle 44 – Berechnung der maximalen theoretische Kosten der Vorschläge aus ID ANTIBIOTICS über DOTs, Tagestherapiekosten und RDD-Werte nach [83]: maximale Kosten pro Wirkstoff / ROA

Wirkstoff	ROA	max. Kosten 1. Wahl A	max. Kosten 1. Wahl B	max. Kosten 2. Wahl A	max. Kosten 2. Wahl B	max. 1. Wahl MIX	max. 2. Wahl MIX	max. MIX
Amikacin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Amoxicillin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Amoxicillin und Clavulansäure	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ampicillin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ampicillin/ Sulbactam	IVN	90.553,05 €	- €	41.550,34 €	- €	45.276,52 €	20.775,17 €	33.025,85 €
Azithromycin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Azithromycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Aztreonam	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Cefaclor	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Cefepim	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Cefotaxim	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Cefpodoxim	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ceftazidim	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ceftriaxon	IVN	69,39 €	18.401,47 €	24,49 €	- €	9.235,43 €	9.212,98 €	9.224,20 €
Cefuroxim	IVN	21.986,34 €	- €	- €	- €	10.993,17 €	- €	5.496,59 €
Cefuroxim-Axetil	OR	- €	- €	1.490,69 €	7,85 €	- €	745,34 €	372,67 €
Ciprofloxacin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ciprofloxacin	OR	418,76 €	- €	155,51 €	- €	209,38 €	77,75 €	143,57 €
Clarithromycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Clarithromycin	OR	- €	- €	- €	50,13 €	- €	- €	- €
Clindamycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Clindamycin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Colistin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Cotrimoxazol	OR	- €	- €	- €	52,70 €	- €	- €	- €
Cotrimoxazol	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Daptomycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Doxycyclin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Doxycyclin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Erythromycin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Erythromycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Flucloxacillin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Flucloxacillin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Fosfomycin	OR	2.139,28 €	- €	- €	- €	1.069,64 €	- €	534,82 €
Fosfomycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Gentamicin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Imipenem/Cilastatin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Levofloxacin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Levofloxacin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Linezolid	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €

Wirkstoff	ROA	max. Kosten 1. Wahl A	max. Kosten 1. Wahl B	max. Kosten 2. Wahl A	max. Kosten 2. Wahl B	max. 1. Wahl MIX	max. 2. Wahl MIX	max. MIX
Linezolid	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Meropenem	IVN	- €	- €	77.415,31 €	40.206,20 €	- €	38.707,65 €	19.353,83 €
Metronidazol	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Moxifloxacin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Moxifloxacin	OR	- €	- €	2.898,84 €	2.898,84 €	- €	1.449,42 €	724,71 €
Nitrofurantoin	OR	- €	487,26 €	- €	- €	243,63 €	243,63 €	243,63 €
Norfloxacin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Penicillin G	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Phenoxymethyl- penicillin	OR	8,08 €	8,08 €	- €	- €	8,08 €	4,04 €	6,06 €
Piperacillin	IVN	- €	- €	906,49 €	906,49 €	- €	453,25 €	226,62 €
Piperacillin + Tazobactam	IVN	34.348,16 €	34.348,16 €	6.131,36 €	4.726,32 €	34.348,16 €	20.239,76 €	27.293,96 €
Sulfadiazin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Sultamicillin	OR	3.498,60 €	3.498,60 €	- €	141,61 €	3.498,60 €	1.749,30 €	2.623,95 €
Teicoplanin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Tigecyclin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Tobramycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Trimethoprim	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Vancomycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Vancomycin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ceftazidim + Ciprofloxacin	IVN	21.897,59 €	21.897,59 €	- €	- €	21.897,59 €	10.948,79 €	16.423,19 €
Piperacillin/ Tazobactam + Ciprofloxacin	IVN	356,15 €	356,15 €	- €	15.314,54 €	356,15 €	178,08 €	267,11 €
Ceftazidim + Gentamicin	IVN	- €	- €	19.334,28 €	- €	- €	9.667,14 €	4.833,57 €
Meropenem + Ciprofloxacin	IVN	- €	- €	502,51 €	502,51 €	- €	251,26 €	125,63 €
Meropenem + Fosfomycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Piperacillin/ Tazobactam + Fosfomycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ceftriaxon + Clarithromycin	IVN/ OR	75,17 €	- €	- €	- €	37,58 €	- €	18,79 €
Ceftriaxon + Clarithromycin	IVN	3.913,43 €	- €	- €	- €	1.956,72 €	- €	978,36 €
Piperacillin/ Tazobactam + Clarithromycin	IVN	- €	5.292,13 €	- €	- €	2.646,07 €	2.646,07 €	2.646,07 €
Ciprofloxacin + Sultamicillin	OR	- €	- €	- €	1.127,55 €	- €	- €	- €
Ciprofloxacin + Gentamicin	IVN	- €	133,85 €	- €	5.621,55 €	66,92 €	66,92 €	66,92 €
Cefuroxim+ Clarithromycin	IVN/ OR	- €	161,99 €	- €	- €	81,00 €	81,00 €	81,00 €
Ampicillin/ Sulbactam + Clarithromycin	IVN/ OR	- €	- €	261,38 €	261,38 €	- €	130,69 €	65,35 €
Moxifloxacin	IVN/ OR	- €	514,08 €	35.625,74 €	77.128,07 €	257,04 €	18.069,91 €	9.163,48 €
Summe		179.264,00 €	85.099,35 €	186.296,94 €	148.945,75 €	132.181,68 €	135.698,15 €	133.939,91 €
Summe pro Jahr						132.181,68 €	135.698,15 €	133.939,91 €

Tabelle 45 – Berechnung der minimalen theoretische Kosten der Vorschläge aus ID ANTIBIOTICS über DOTs, Tagestherapiekosten und RDD-Werte nach [83]: minimale Kosten pro Wirkstoff / ROA

Wirkstoff	ROA	max. Kosten 1. Wahl A	max. Kosten 1. Wahl B	max. Kosten 2. Wahl A	max. Kosten 2. Wahl B	max. 1. Wahl MIX	max. 2. Wahl MIX	max. MIX
Amikacin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Amoxicillin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Amoxicillin und Clavulansäure	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ampicillin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ampicillin/ Sulbactam	IVN	47.780,88 €	- €	19.387,24 €	- €	23.890,44 €	9.693,62 €	16.792,03 €
Azithromycin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Azithromycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Aztreonam	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Cefaclor	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Cefepim	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Cefotaxim	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Cefpodoxim	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ceftazidim	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ceftriaxon	IVN	41,98 €	12.204,26 €	12,00 €	- €	6.123,12 €	6.108,13 €	6.115,62 €
Cefuroxim	IVN	13.673,10 €	- €	- €	- €	6.836,55 €	- €	3.418,28 €
Cefuroxim-Axetil	OR	- €	- €	899,54 €	5,24 €	- €	449,77 €	224,89 €
Ciprofloxacin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ciprofloxacin	OR	129,32 €	- €	58,32 €	- €	64,66 €	29,16 €	46,91 €
Clarithromycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Clarithromycin	OR	- €	- €	- €	9,00 €	- €	- €	- €
Clindamycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Clindamycin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Colistin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Cotrimoxazol	OR	- €	- €	- €	27,21 €	- €	- €	- €
Cotrimoxazol	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Daptomycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Doxycyclin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Doxycyclin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Erythromycin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Erythromycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Flucloxacillin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Flucloxacillin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Fosfomycin	OR	402,93 €	- €	- €	- €	201,47 €	- €	100,73 €
Fosfomycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Gentamicin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Imipenem/Cilastatin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Levofloxacin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Levofloxacin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Linezolid	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €

Wirkstoff	ROA	max. Kosten 1. Wahl A	max. Kosten 1. Wahl B	max. Kosten 2. Wahl A	max. Kosten 2. Wahl B	max. 1. Wahl MIX	max. 2. Wahl MIX	max. MIX
Linezolid	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Meropenem	IVN	- €	- €	56.184,66 €	27.526,13 €	- €	28.092,33 €	14.046,17 €
Metronidazol	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Moxifloxacin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Moxifloxacin	OR	- €	- €	2.153,42 €	2.153,42 €	- €	1.076,71 €	538,36 €
Nitrofurantoin	OR	- €	107,99 €	- €	- €	54,00 €	54,00 €	54,00 €
Norfloxacine	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Penicillin G	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Phenoxymethyl- penicillin	OR	4,30 €	4,30 €	- €	- €	4,30 €	2,15 €	3,22 €
Piperacillin	IVN	- €	- €	533,72 €	533,72 €	- €	266,86 €	133,43 €
Piperacillin + Tazobactam	IVN	26.452,84 €	26.452,84 €	4.126,85 €	3.265,59 €	26.452,84 €	15.289,85 €	20.871,34 €
Sulfadiazin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Sultamicillin	OR	3.498,60 €	3.498,60 €	- €	116,62 €	3.498,60 €	1.749,30 €	2.623,95 €
Teicoplanin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Tigecyclin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Tobramycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Trimethoprim	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Vancomycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Vancomycin	OR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ceftazidim + Ciprofloxacin	IVN	8.129,89 €	8.129,89 €	- €	- €	8.129,89 €	4.064,94 €	6.097,42 €
Piperacillin/ Tazobactam + Ciprofloxacin	IVN	170,73 €	170,73 €	- €	7.341,46 €	170,73 €	85,37 €	128,05 €
Ceftazidim + Gentamicin	IVN	- €	- €	7.582,17 €	- €	- €	3.791,08 €	1.895,54 €
Meropenem + Ciprofloxacin	IVN	- €	- €	265,18 €	265,18 €	- €	132,59 €	66,29 €
Meropenem + Fosfomycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Piperacillin/Tazobactam + Fosfomycin	IVN	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Ceftriaxon + Clarithromycin	IVN/ OR	25,70 €	- €	- €	- €	12,85 €	- €	6,43 €
Ceftriaxon + Clarithromycin	IVN	2.661,79 €	- €	- €	- €	1.330,90 €	- €	665,45 €
Piperacillin/ Tazobactam + Clarithromycin	IVN	- €	3.686,52 €	- €	- €	1.843,26 €	1.843,26 €	1.843,26 €
Ciprofloxacin + Sultamicillin	OR	- €	- €	- €	6.686,99 €	- €	- €	- €
Ciprofloxacin + Gentamicin	IVN	- €	22,64 €	- €	950,92 €	11,32 €	11,32 €	11,32 €
Cefuroxim +Clarithromycin	IVN/ OR	- €	79,97 €	- €	- €	39,98 €	39,98 €	39,98 €
Ampicillin/ Sulbactam + Clarithromycin	IVN/ OR	- €	- €	108,53 €	108,53 €	- €	54,26 €	27,13 €
Moxifloxacin	IVN/ OR	- €	29,70 €	3.049,45 €	6.463,37 €	14,85 €	1.539,57 €	777,21 €
Summe		102.972,08 €	54.387,45 €	94.361,07 €	55.453,37 €	78.679,76 €	74.374,26 €	76.527,01 €
Summe pro Jahr						49.082,82 €	46.396,92 €	47.739,87 €

Tabelle 46 – Theoretische Kosten der Vorschläge aus ID ANTIBIOTICS über DOTs, Tagestherapiekosten und RDD-Werte nach [83]: minimale und maximale Kosten, sowie Differenz zu den realen Werten (min. und max., aus DOT und Gabemengen berechnet)

		Szenarienmix 1. Wahl	Szenarienmix 2. Wahl	Szenarienmix 1.+ 2.Wahl
Gesamt-Absolutwerte pro Jahr	ID ANTIBIOTICS min. pro Jahr	49.082,82 €	46.396,92 €	47.739,87 €
	pro Jahr real min (Gabemenge)	117.842,60 €	117.842,60 €	117.842,60 €
	pro Jahr real min (DOT)	124.185,34 €	124.185,34 €	124.185,34 €
	pro Jahr real max. (Gabemenge)	140.249,38 €	140.249,38 €	140.249,38 €
	pro Jahr real max. (DOT)	232.117,19 €	232.117,19 €	232.117,19 €
Differenz zu ID ANTIBIOTICS min. pro Jahr	pro Jahr real min (Gabemenge)	- 68.759,78 €	- 71.445,68 €	- 70.102,73 €
	pro Jahr real min (DOT)	- 75.102,52 €	- 77.788,42 €	- 76.445,47 €
	pro Jahr real max. (Gabemenge)	- 91.166,55 €	- 93.852,46 €	- 92.509,51 €
	pro Jahr real max. (DOT)	- 183.034,37 €	- 185.720,28 €	- 184.377,32 €
Gesamt-Absolutwerte pro Jahr	ID ANTIBIOTICS max. pro Jahr	132.181,68 €	135.698,15 €	133.939,91 €
	pro Jahr real min (Gabemenge)	117.842,60 €	117.842,60 €	117.842,60 €
	pro Jahr real min (DOT)	124.185,34 €	124.185,34 €	124.185,34 €
	pro Jahr real max. (Gabemenge)	140.249,38 €	140.249,38 €	140.249,38 €
	pro Jahr real max. (DOT)	232.117,19 €	232.117,19 €	232.117,19 €
Differenz zu ID ANTIBIOTICS max. pro Jahr	pro Jahr real min (Gabemenge)	+ 14.339,08 €	+ 17.855,55 €	+ 16.097,31 €
	pro Jahr real min (DOT)	+ 7.996,33 €	+ 11.512,81 €	+ 9.754,57 €
	pro Jahr real max. (Gabemenge)	- 8.067,70 €	- 4.551,23 €	- 6.309,46 €
	pro Jahr real max. (DOT)	- 99.935,52 €	- 96.419,05 €	- 98.177,28 €

Es wurden die minimalen und maximalen Kosten berechnet, da keine vollständige Preishistorie vorlag, nur der jeweilige Preis zu Beginn und Ende der Studie.

Tabelle 47 – Mann-Whitney-Test zum Vergleich der mittleren Tagestherapiekosten der Verordnungen zwischen realen Verordnungen und generierten Antibiotikavorschlägen

		Ränge			
		real_generiert	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
mittlere Tagestherapiekosten [€]	reale Verordnungen		13058	20080,37	262209422,50
	generierte Antibiotikavorschläge		26814	19866,44	532698705,50
	Gesamt		39872		

Statistik für Test^a

	mittlere Tagestherapiekosten [€]
Mann-Whitney-U	173190000,500
Wilcoxon-W	532698705,500
Z	-1,744
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,081

a. Gruppenvariable: real_generiert

Effektstärke $r = \frac{|Z|}{\sqrt{n}} = 0,009$

Literaturverzeichnis

1. Kern, W.V., De With, K., Joost, I., Först, G., Hennelly, C., Borde, J., & Steib-Bauert, M. *Machbarkeitsstudie zu ausgesuchten Qualitätsindikatoren im Bereich rationale Antibiotikaverordnung («Antibiotic Stewardship») im Krankenhaus. Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie“ (DART, öffentliche Ausschreibung vom 02.08.2011) 2015 14.04.21]; Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/Abschlussbericht_ABS-QIs.pdf*
2. Goldman, M.P. & Nair, R., *Antibacterial treatment strategies in hospitalized patients: what role for pharmacoeconomics?* Cleve Clin J Med, 2007. **74 Suppl 4**: p. S38-47.
3. McGregor, J.C., Harris, A.D., Furuno, J.P., Bradham, D.D., & Perencevich, E.N., *Relative influence of antibiotic therapy attributes on physician choice in treating acute uncomplicated pyelonephritis.* Med Decis Making, 2007. **27**(4): p. 387-94.
4. Srinivasan, A., Song, X., Richards, A., Sinkowitz-Cochran, R., Cardo, D., & Rand, C., *A survey of knowledge, attitudes, and beliefs of house staff physicians from various specialties concerning antimicrobial use and resistance.* Arch Intern Med, 2004. **164**(13): p. 1451-6.
5. Lode, H., Torres, A., & Cockle, A., *What drives our choices? Evidence, guidelines or habit?* Int J Antimicrob Agents, 2007. **29 Suppl 1**: p. S17-22.
6. Fille, M. & Ziesing, S., *Auswahl antimikrobieller Substanzen (Indikation), in Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* 2012, Springer: Berlin, Heidelberg. p. 706-708.
7. Lawton, R.M., Fridkin, S.K., Gaynes, R.P., & McGowan, J.E., Jr., *Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations.* Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000. **21**(4): p. 256-9.
8. Behar, P., Wagner, M.B., Freitas, I., Auler, A., Selistre, L., Fossatti, L., & Asquidamini, S., *Assessing the antimicrobial prescription request process in a teaching hospital in Brazil: regulations and training.* Braz J Infect Dis, 2000. **4**(2): p. 76-85.
9. Shlaes, D.M., Gerding, D.N., John, J.F., Jr., Craig, W.A., Bornstein, D.L., Duncan, R.A., Eckman, M.R., Farrer, W.E., Greene, W.H., Lorian, V., Levy, S., McGowan, J.E., Jr., Paul, S.M., Ruskin, J., Tenover, F.C., & Watanakunakorn, C., *Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals.* Clin Infect Dis, 1997. **25**(3): p. 584-99.
10. Schouten, J.A., Hulscher, M.E., Trap-Liefers, J., Akkermans, R.P., Kullberg, B.J., Grol, R.P., & van der Meer, J.W., *Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial.* Clin Infect Dis, 2007. **44**(7): p. 931-41.

11. Holmberg, S.D., Solomon, S.L., & Blake, P.A., *Health and economic impacts of antimicrobial resistance*. Rev Infect Dis, 1987. **9**(6): p. 1065-78.
12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), *DART - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie*. 2011: Berlin. p. 1-112.
13. Acar, J., *Broad- and narrow-spectrum antibiotics: an unhelpful categorization*. Clin Microbiol Infect, 1997. **3**(4): p. 395-396.
14. van Saene, R., Fairclough, S., & Petros, A., *Broad- and narrow-spectrum antibiotics: a different approach*. Clin Microbiol Infect, 1998. **4**(1): p. 56-57.
15. Wilke, M., Grube, R.F., & Bodmann, K.F., *Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy*. Eur J Med Res, 2011. **16**(7): p. 315-23.
16. Ferrer, M., Menendez, R., Amaro, R., & Torres, A., *The impact of guidelines on the outcomes of community-acquired and ventilator-associated pneumonia*. Clin Chest Med, 2011. **32**(3): p. 491-505.
17. De With, K., Wilke, K., Kern, W., Strauß, R., Kramme, E., Friedrich, A., Geiss, H., Isner, C., Fellhauer, M., Ameln-Mayerhofer, A., Abele-Horn, M., Häcker, G., Walger, P., Deja, M., Vehreschild, J., Kather, A., Friese, E., Porsche, U., Janata, O., Krause, R., & Wechsler-Fördös, A., *S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus*, in *AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018*. 2019, S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) (federführend) in Zusammenarbeit mit den folgenden Fachgesellschaften/Verbänden/Institutionen: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), Arbeitsgemeinschaft Österreichischer Krankenhausapotheker (AAHP), Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT), Österreichische Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie (ÖGACH), Robert Koch-Institut (RKI), Berlin, Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (DGKH), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM). (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/092-001.html>)
18. Breithaupt, H., *Prinzipien der antiinfektiven Therapie*, in *Medizinische Therapie 2007 / 2008*, J. Schölmerich, Editor. 2007, Springer Berlin Heidelberg. p. 44-49.
19. Pablos, A.I., Escobar, I., Albinana, S., Serrano, O., Ferrari, J.M., & Herreros de Tejada, A., *Evaluation of an antibiotic intravenous to oral sequential therapy program*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005. **14**(1): p. 53-9.
20. Barlow, G.D. & Nathwani, D., *Sequential antibiotic therapy*. Curr Opin Infect Dis, 2000. **13**(6): p. 599-607.
21. Kresken, M., Becker, K., Seifert, H., Leitner, E., Korber-Irrgang, B., von Eiff, C., & Loschmann, P.A., *Resistance trends and in vitro activity of tigecycline and 17 other antimicrobial agents against Gram-positive and Gram-negative organisms, including*

- multidrug-resistant pathogens, in Germany*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011. **30**(9): p. 1095-103.
22. de With, K., Günther, J., Kern, W.V., Nink, K., & Schröder, H., *Solange sie noch wirken... Analysen und Kommentare zum Antibiotikaverbrauch in Deutschland*. 2003, Bonn / Freiburg: Universitätsklinikum Freiburg / Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) (Hrsg.). 1-127.
 23. Schaefer, M., [Systematic drug documentation]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2005. **48**(7): p. 736-41.
 24. Schaefer, M., *Medikationsmanagement - Zwischen Anspruch und Wirklichkeit*. Dt. Apoth. Ztg., 2013. **37**(153): p. 3806-3815.
 25. Fernandes, M., Leite, A., Basto, M., Nobre, M.A., Vieira, N., Fernandes, R., Nogueira, P., & Jorge, P., *Non-adherence to antibiotic therapy in patients visiting community pharmacies*. Int J Clin Pharm (2014) 36:86–91
 26. Deege, M.P. & Paterson, D.L., *Reducing the development of antibiotic resistance in critical care units*. Curr Pharm Biotechnol, 2011. **12**(12): p. 2062-9.
 27. Lipman, J. & Boots, R., *A new paradigm for treating infections: "go hard and go home"*. Crit Care Resusc, 2009. **11**(4): p. 276-81.
 28. Hartmann, B., Czock, D., & Keller, F., *Drug Therapy in Patients With Chronic Renal Failure.. Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(37): 647–56 DOI: 10.3238/arztebl.2010.0647
 29. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Website AWMF online*. 2021 [cited 2021 08.03.2021]; Available from: <https://www.awmf.org/die-awmf/geschichte-der-awmf.html>, <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>.
 30. Arts, D.L., Voncken, A.G., Medlock, S., Abu-Hanna, A., & van Weert, H.C.P.M., *Reasons for intentional guideline non-adherence: A systematic review*. International Journal of Medical Informatics, 2016. **89**: p. 55-62.
 31. Wathne, J.S., Harthug, S., Kleppe, L.K.S., Blix, H.S., Nilsen, R.M., Charani, E., & Smith, I., *The association between adherence to national antibiotic guidelines and mortality, readmission and length of stay in hospital inpatients: results from a Norwegian multicentre, observational cohort study*. Antimicrobial Resistance & Infection Control, 2019. **8**:63, <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0515-5>
 32. Paul, R., Neuman, M.I., Monuteaux, M.C., & Melendez, E., *Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay*. Pediatrics, 2012. **130**(2): p. e273-e280.
 33. Van Der Velden, L.B.J., Tromp, M., Bleeker-Rovers, C.P., Hulscher, M., Kullberg, B.J., Mouton, J.W., Sturm, P.D.J., & Pickkers, P., *Non-adherence to antimicrobial treatment guidelines results in more broad-spectrum but not more appropriate therapy*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2012. **31**(7): p. 1561-1568.

34. Bell, B.G., Schellevis, F., Stobberingh, E., Goossens, H., & Pringle, M., *A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance*. BMC Infectious Diseases, 2014. **14**(1): p. 13.
35. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K.E., Light, B., Parrillo, J.E., Sharma, S., Suppes, R., Feinstein, D., Zanotti, S., Taiberg, L., Gurka, D., Kumar, A., & Cheang, M., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Crit Care Med, 2006. **34**(6): p. 1589-96.
36. Ott, S.R., Hauptmeier, B.M., Ernen, C., Lepper, P.M., Nuesch, E., Pletz, M.W., Hecht, J., Welte, T., & Bauer, T.T., *Treatment failure in pneumonia: impact of antibiotic treatment and cost analysis*. Eur Respir J, 2012. **39**(3): p. 611-8.
37. Gasch, O., Camoez, M., Domínguez, M.A., Padilla, B., Pintado, V., Almirante, B., Lepe, J.A., Lagarde, M., Ruiz de Gopegui, E., Martínez, J.A., Montejo, M., Torre-Cisneros, J., Arnáiz, A., Goenaga, M.A., Benito, N., Rodríguez-Baño, J., Pujol, M., & Groups, o.b.o.t.R.G.S., *Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2013. **68**(6): p. 1423-1430.
38. Berild, D., Mohseni, A., Diep, L.M., Jensenius, M., & Ringertz, S.H., *Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs*. J Antimicrob Chemother, 2006. **57**(2): p. 326-30.
39. Gould, S.W., Cuschieri, P., Rollason, J., Hilton, A.C., Easmon, S., & Fielder, M.D., *The need for continued monitoring of antibiotic resistance patterns in clinical isolates of Staphylococcus aureus from London and Malta*. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2010. **9**: p. 20.
40. Beardsley, J.R., Williamson, J.C., Johnson, J.W., Ohl, C.A., Karchmer, T.B., & Bowton, D.L., *Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia*. Chest, 2006. **130**(3): p. 787-93.
41. Macdougall, C. & Polk, R.E., *Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems*. Clinical Microbiology Reviews, 2005. **18**(4): p. 638-656.
42. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *Antimicrobial consumption - Annual Epidemiological Report for 2019*. 2020. (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2019>)
43. Goff, D.A., Bauer, K.A., Reed, E.E., Stevenson, K.B., Taylor, J.J., & West, J.E., *Is the "Low-Hanging Fruit" Worth Picking for Antimicrobial Stewardship Programs?* Clinical Infectious Diseases, 2012. **55**(4): p. 587-592.
44. Kern, W.V., *Rationale Antibiotikaverordnung in der Humanmedizin*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2018. **61**(5): p. 580-588.
45. Rittmann, B. & Stevens, M.P., *Clinical Decision Support Systems and Their Role in Antibiotic Stewardship: a Systematic Review*. Current Infectious Disease Reports, 2019. **21**:29 (<https://doi.org/10.1007/s11908-019-0683-8>).

46. de Dombal, F.T., Leaper, D.J., Staniland, J.R., McCann, A.P., & Horrocks, J.C., *Computer-aided diagnosis of acute abdominal pain*. Br Med J, 1972. **2**(5804): p. 9-13.
47. Lobach, D., Sanders, G.D., Bright, T.J., Wong, A., Dhurjati, R., Bristow, E., Bastian, L., Coeytaux, R., Samsa, G., Hasselblad, V., Williams, J.W., Wing, L., Musty, M., & Kendrick, A.S., *Enabling health care decisionmaking through clinical decision support and knowledge management*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2012(203): p. 1-784.
48. Garg, A.X., Adhikari, N.K., McDonald, H., Rosas-Arellano, M.P., Devereaux, P.J., Beyene, J., Sam, J., & Haynes, R.B., *Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review*. JAMA, 2005. **293**(10): p. 1223-38.
49. Kawamoto, K., Houlihan, C.A., Balas, E.A., & Lobach, D.F., *Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success*. BMJ, 2005. **330**(7494): p. 765.
50. Tafelski, S., Nachtigall, I., Trefzer, T., Halle, E., Mende, H., Briedigkeit, L., Martin, J., Welte, T., Quintel, M., Bause, H., Geldner, G., Schleppers, A., & Spies, C., *[Evidence-based anti-infective program "ABx" - Online-program for anti-infective therapy broadens functions for local adaptations]*. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2009. **44**(7-8): p. 500-1.
51. Thursky, K.A., Buising, K.L., Bak, N., Macgregor, L., Street, A.C., Macintyre, C.R., Presneill, J.J., Cade, J.F., & Brown, G.V., *Reduction of broad-spectrum antibiotic use with computerized decision support in an intensive care unit*. Int J Qual Health Care, 2006. **18**(3): p. 224-31.
52. Paul, M., Andreassen, S., Tacconelli, E., Nielsen, A.D., Almanasreh, N., Frank, U., Cauda, R., & Leibovici, L., *Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial*. J Antimicrob Chemother, 2006. **58**(6): p. 1238-45.
53. Mullett, C.J. & Thomas, J.G., *Database-driven computerized antibiotic decision support: novel use of expert antibiotic susceptibility rules embedded in a pathogen-antibiotic logic matrix*. AMIA Annu Symp Proc, 2003: p. 480-3.
54. Buising, K.L., Thursky, K.A., Black, J.F., MacGregor, L., Street, A.C., Kennedy, M.P., & Brown, G.V., *Improving antibiotic prescribing for adults with community acquired pneumonia: Does a computerised decision support system achieve more than academic detailing alone?--A time series analysis*. BMC Med Inform Decis Mak, 2008. **8**: p. 35.
55. Nachtigall, I., Deja, M., Halle, E., Kastrup, M., Weber-Carstens, S., Krieg, H., Puhlmann, B., Eggers, V., Heymann, A., Rohr, J., Viviano, E., von Dossow, V., MacGuill, M., Sander, M., Gobel, U., & Spies, C., *[Implementation of standard operating procedures for the initial empirical antimicrobial therapy for adults--a new computer program at the University Hospital Charite]*. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2006. **41**(10): p. 626-35.
56. Simões, A.S., Maia, M.R., Gregório, J., Couto, I., Asfeldt, A.M., Simonsen, G.S., Póvoa, P., Viveiros, M., & Lapão, L.V., *Participatory implementation of an antibiotic*

- stewardship programme supported by an innovative surveillance and clinical decision-support system. Journal of Hospital Infection, 2018. 100(3): p. 257-264.*
57. Yoon, C.H., Ritchie, S.R., Duffy, E.J., Thomas, M.G., McBride, S., Read, K., Chen, R., & Humphrey, G., *Impact of a smartphone app on prescriber adherence to antibiotic guidelines in adult patients with community acquired pneumonia or urinary tract infections. PLOS ONE, 2019. 14(1): p. e0211157.*
 58. Lamy, J.-B., Sedki, K., & Tsopra, R., *Explainable decision support through the learning and visualization of preferences from a formal ontology of antibiotic treatments. Journal of Biomedical Informatics, 2020. 104: p. 103407.*
 59. Reckmann, M.H., Westbrook, J.I., Koh, Y., Lo, C., & Day, R.O., *Does computerized provider order entry reduce prescribing errors for hospital inpatients? A systematic review. J Am Med Inform Assoc, 2009. 16(5): p. 613-23.*
 60. McKibbin, K.A., Lokker, C., Handler, S.M., Dolovich, L.R., Holbrook, A.M., O'Reilly, D., Tamblyn, R., B, J.H., Basu, R., Troyan, S., Roshanov, P.S., Archer, N.P., & Raina, P., *Enabling medication management through health information technology (Health IT). Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2011(201): p. 1-951.*
 61. Weir, C.R., Staggers, N., & Laukert, T., *Reviewing the impact of computerized provider order entry on clinical outcomes: The quality of systematic reviews. Int J Med Inform, 2012. 81(4): p. 219-31.*
 62. Langebrake, C., Melzer, S., & Baehr, M., *[Formal criteria for good prescribing in the hospital]. Ther Umsch, 2014. 71(6): p. 343-51.*
 63. Fox, J., Patkar, V., Chronakis, I., & Begent, R., *From practice guidelines to clinical decision support: closing the loop. Journal of the Royal Society of Medicine, 2009. 102(11): p. 464-473.*
 64. Kilsdonk, E., Peute, L.W., & Jaspers, M.W.M., *Factors influencing implementation success of guideline-based clinical decision support systems: A systematic review and gaps analysis. International Journal of Medical Informatics, 2017. 98: p. 56-64.*
 65. Yusof, M.M., Kuljis, J., Papazafeiropoulou, A., & Stergioulas, L.K., *An evaluation framework for Health Information Systems: human, organization and technology-fit factors (HOT-fit). Int J Med Inform, 2008. 77(6): p. 386-98.*
 66. Marquet, K., Liesenborgs, A., Bergs, J., Vleugels, A., & Claes, N., *Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. Critical Care, 2015. 19(1): p. 63.*
 67. Arzneimittelkommission des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, *UKE Antiinfektiva-Leitfaden: Ein Leitfaden zur empirischen antiinfektiven Therapie. 2012. (internes Dokument / unveröffentlichter Bericht)*
 68. *Broschüre ID MEDICS und Webseite. 2018 [cited 2019 28.12.2019]; Available from: <https://www.id-berlin.de/produkte/emedikation/id-medics/>, https://www.id-berlin.de/wp-content/uploads/2019/08/brosch_prod_mdx_de.pdf }*

69. Schmücker, P., Seidel, C., & Dujat, C., *gmds-Praxisleitfaden „Dokumentenmanagement, digitale Archivierung und elektronische Signaturen im Gesundheitswesen“*. 2012. p. 34-35.
70. Völkel, M., Bußmann, A., Woermann, A., Schirp, J., & Frölich, J. *Improvement of drug safety and dose optimization by the computerized physician order entry (CPOE) system TheraOpt (R): A pilot study on an internal medicine ward*. in *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology*. 2008. Springer 233 Spring Street, New York, NY 10013 USA.
71. Wingert, F., *Automated indexing based on SNOMED*. *Methods Inf Med*, 1985. **24**(1): p. 27-34.
72. Dalhoff, K., Abele-Horn, M., Andreas, S., Bauer, T., von Baum, H., Deja, M., Ewig, S., Gastmeier, P., Gatermann, S., Gerlach, H., Grabein, B., Höffken, G., V., K.W., Kramme, E., Lange, C., Lorenz, J., Mayer, K., Nachtigall, I., Pletz, M.W., Rohde, G., Rosseau, S., Schaaf, B., Schaumann, R., Schreiter, D., Schütte, H., Seifert, H., Sitter, H., Spies, C., & Welte, T., *S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie*. 2012: Lübeck. (<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0032-1325924>)
73. Höffken, G., Lorenz, J., Kern, W., Welte, T., Bauer, T., Dalhoff, K., Ewig, S., Gastmeier, P., Grabein, B., Halle, E., Kolditz, M., Marre, R., & Sitter, H., *S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie*. 2009, Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und des Kompetenznetzwerks CAPNETZ (https://www.thieme.de/statics/dokumente/thieme/final/de/dokumente/zw_pneumologie/Ambulant_erworbene_Pneumonie.pdf)
74. Reinhart, K., Brunkhorst, F., Bone, H.-G., Bardutzky, J., Dempfle, C.-E., Forst, H., Gastmeier, P., Gerlach, H., Gründling, M., John, S., Kern, W., Kreyman, G., Krüger, W., Kujath, P., Marggraf, G., Martin, J., Mayer, K., Meier-Hellmann, A., Oppert, M., Putensen, C., Quintel, M., Ragaller, M., Rossaint, R., Seifert, H., Spies, C., Stüber, F., Weiler, N., Weimann, A., Werdan, K., & Welte, T., *S2-Leitlinie: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis*. 2010, Erstellt im Auftrag der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. (https://www.dgni.de/images/stories/Leitlinien/praevention_diagnose_therapie_und_nachsorge_der_sepsis.pdf)
75. Naber, K.G., Vahlensieck, W., Wagenlehner, F.M.E., Hummers-Pradier, E., Schmiemann, G., Hoyme, U., Watermann, D., Kaase, M., Kniehl, E., Sester, U., Fünfstück, R., Kaase, M., Kniehl, E., & Selbach, I., *S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten*. 2010, Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) federführend, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und

Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie(DGI), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG).
(<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-044.html>)

76. Federspil, P., Elies, W., Federspil, A., Luckhaupt, H., Marklein, G., Mollenhauer, H.W., Otten, J.E., Otto, K., Pelz, K., Scholz, H., Schrappe, M., Seifert, H., Staib, H., Straube, E., Sybrecht, G.W., Unertl, K., Faetkenheuer, G., Fischer, M., Gatermann, S., Koch, A., Müller, R., Schedler, M., & Seegers, D., *S2-Leitlinie Antibiotikatherapie der Infektionen an Kopf und Hals*. 2008, Arbeitsgemeinschaft HNO Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf und Halschirurgie, Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V., Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für klinische Pharmakologie und Therapie, Deutsche Gesellschaft für Mund, Kiefer und Gesichtschirurgie, Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie.
(https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-0661_S2k_Antibiotikatherapie_der_Infektionen_an_Kopf_und_Hals_2019-11_1.pdf)
77. Pulcini, C., Tebano, G., Mutters, N.T., Tacconelli, E., Cambau, E., Kahlmeter, G., & Jarlier, V., *Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey*. Int J Antimicrob Agents, 2017. **49**(2): p. 162-166.
78. Johnson, L.S., Patel, D., King, E.A., & Maslow, J.N., *Impact of microbiology cascade reporting on antibiotic de-escalation in cefazolin-susceptible Gram-negative bacteremia*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2016. **35**(7): p. 1151-1157.
79. Huijts, S.M., van Werkhoven, C.H., Boersma, W.G., Buijs, J., Buunk, G., Compaijen, C.J., van Elden, L.J.R., Gisolf, J.E.H., Kamp, R.J., Kluytmans, J.A.J.W., Kuipers, B.A.F., Mager, J.J., Oppedijk, B., Palmen, F., Prins, J.M., van Reemst, B., Silbermann, M.H., van Tiel, F.H., van der Wall, E.E., van der Werf, T.S., & Bonten, M.J.M., *Guideline adherence for empirical treatment of pneumonia and patient outcome*. Netherlands Journal of Medicine, 2013. **71**(10): p. 502 - 507.
80. World Health Organization, *World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019*. 2019, World Health Organization: Geneva.
81. Morris, A.M., Brener, S., Dresser, L., Daneman, N., Dellit, T.H., Avdic, E., & Bell, C.M., *Use of a Structured Panel Process to Define Quality Metrics for Antimicrobial Stewardship Programs*. Infection Control & Hospital Epidemiology, 2012. **33**(5): p. 500-506.
82. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDo). *ATC Index 2018:Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018*. 2018 [cited

2021 01.02.2021]; Available from:

<https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>

83. Först, G., de With, K., Weber, N., Borde, J., Querbach, C., Kleideiter, J., Seifert, C., Hagel, S., Ambrosch, A., Löbermann, M., Schröder, P., Steib-Bauert, M., & Kern, W.V., *Validation of adapted daily dose definitions for hospital antibacterial drug use evaluation: a multicentre study*. J Antimicrob Chemother, 2017. **72**(10): p. 2931-2937.
84. *Krankenhausstatistik - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2015-2017 [cited 2021 02.04.2021]; Available from: .
85. Geffers, C., Rüden, H., & Gastmeier, P. *Nosokomiale Infektionen [Gesundheitsberichterstattung - Themenhefte, Juni 2002]*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2015-2017 [cited 2021 02.04.2021]; Available from: https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung_prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=7845.
86. Kollef, M.H., Sherman, G., Ward, S., & Fraser, V.J., *Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients*. Chest, 1999. **115**(2): p. 462-74.
87. Alvarez-Lerma, F., *Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit*. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med, 1996. **22**(5): p. 387-94.
88. Choudhury, D. & Bezbaruah, B., *Antibiotic prescriptions pattern in paediatric in-patient department gauhati medical college and hospital, Guwahati*. J Appl Pharm Sci, 2013. **3**(8): p. 144-148.
89. Kern, W.V., Greif, G., Peters, G., & Rösler, U. *GERMAP 2015 - Antibiotika-Resistenz und Verbrauch - Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland*. 2016 [cited 2021 30.01.2021]; Available from: https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/05_Tierarzneimittel/01_Aufgaben/05_Aufg_AntibiotikaResistenz/04_GERMAP/GERMAP_node.html.
90. Amkreutz, J., Lensen, R., Marx, G., Deisz, R., & Eisert, A., *Medication safety in a German telemedicine centre: Implementation of a telepharmaceutical expert consultation in addition to existing tele-intensive care unit services*. Journal of Telemedicine and Telecare, 2020. **26**(1-2): p. 105-112.
91. Niedrig, D.F. *Improving hospital drug safety - identification of medication errors and subsequent development, implementation and outcome evaluation of alert algorithms for their targeted prevention*. 2016 [cited 2021 03.04.2021]; Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/124894/>.
92. Vaughn, V.M., Flanders, S.A., Snyder, A., Conlon, A., Rogers, M.A.M., Malani, A.N., McLaughlin, E., Bloemers, S., Srinivasan, A., Nagel, J., Kaatz, S., Osterholzer, D., Thyagarajan, R., Hsaiky, L., Chopra, V., & Gandhi, T.N., *Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Multihospital Cohort Study*. Ann Intern Med, 2019. **171**(3): p. 153-163.

93. Shulman, R., Singer, M., Goldstone, J., & Bellingan, G., *Medication errors: a prospective cohort study of hand-written and computerised physician order entry in the intensive care unit*. *Critical Care*, 2005. **9**(5): p. R516.
94. Villamañán, E., Larrubia, Y., Ruano, M., Vélez, M., Armada, E., Herrero, A., & Álvarez-Sala, R., *Potential medication errors associated with computer prescriber order entry*. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2013. **35**(4): p. 577-583.
95. Kallen, M.C., Natsch, S., Opmeer, B.C., Hulscher, M.E.J.L., Schouten, J.A., Prins, J.M., & Van Der Linden, P., *How to measure quantitative antibiotic use in order to support antimicrobial stewardship in acute care hospitals: a retrospective observational study*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2019. **38**(2): p. 347-355.
96. Barlam, T.F., Cosgrove, S.E., Abbo, L.M., Macdougall, C., Schuetz, A.N., Septimus, E.J., Srinivasan, A., Dellit, T.H., Falck-Ytter, Y.T., Fishman, N.O., Hamilton, C.W., Jenkins, T.C., Lipsett, P.A., Malani, P.N., May, L.S., Moran, G.J., Neuhauser, M.M., Newland, J.G., Ohl, C.A., Samore, M.H., Seo, S.K., & Trivedi, K.K., *Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America*. *Clinical Infectious Diseases*, 2016. **62**(10): p. e51-e77.
97. Khairat, S., Marc, D., Crosby, W., & Al Sanousi, A., *Reasons For Physicians Not Adopting Clinical Decision Support Systems: Critical Analysis*. *JMIR Medical Informatics*, 2018. **6**(2): p. e24.
98. Davis, F.D., *User acceptance of information technology: system characteristics, user perceptions and behavioral impacts*. *International Journal of Man-Machine Studies*, 1993. **38**(3): p. 475-487.
99. Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), D.G.f.K.e.V.D., Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI), Kommission Antiinfektiva, R.u.T.K.A.b.R.K.-I., Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), & Robert Koch-Institut, G.d.K.A., *Strukturelle und personelle Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivverordnung in Krankenhäusern*, in *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2020, Springer Science and Business Media LLC. p. 749-760.
100. Lamers, A., *Grundbegriffe der Betriebswirtschaftslehre*, in *Public Management*. 2018, Springer Fachmedien Wiesbaden. p. 3-29.
101. Davey, P., Marwick, C.A., Scott, C.L., Charani, E., Mcneil, K., Brown, E., Gould, I.M., Ramsay, C.R., & Michie, S., *Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, Issue 2. Art. No.: CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub4.
102. Wilke, M., Grube, R., & Bodmann, K., *Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy*. *European Journal of Medical Research*, 2011. **16**(7): p. 315.

103. Curtis, C.E., Al Bahar, F., & Marriott, J.F., *The effectiveness of computerised decision support on antibiotic use in hospitals: A systematic review*. PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0183062.
104. Gouvêa, M., Novaes, C.D.O., Pereira, D.M.T., & Iglesias, A.C., *Adherence to guidelines for surgical antibiotic prophylaxis: a review*. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2015. **19**(5): p. 517-524.
105. Macgregor, R.R. & Graziani, A.L., *Oral Administration of Antibiotics: A Rational Alternative to the Parenteral Route*. Clinical Infectious Diseases, 1997. **24**(3): p. 457-467.
106. Nathwani, D., Lawson, W., Dryden, M., Stephens, J., Corman, S., Solem, C., Li, J., Charbonneau, C., Baillon-Plot, N., Haider, S., & Eckmann, C., *Implementing criteria-based early switch/early discharge programmes: a European perspective*. Clinical Microbiology and Infection, 2015. **21**: p. S47-S55.
107. IMDRF, *Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation (SaMD WG (PDI)/N41R3)*. 2016, IMDRF (International Medical Device Regulators Forum). (<https://www.imdrf.org/sites/default/files/2021-09/imdrf-cons-samd-ce.pdf>)
108. Damoiseaux, R.A., De Melker, R.A., Ausems, M.J., & Van Balen, F.A., *Reasons for non-guideline-based antibiotic prescriptions for acute otitis media in The Netherlands*. Family Practice, 1999. **16**(1): p. 50-53.
109. Arzneimittelkommission des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf & Antibiotic Stewardship Team des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, *UKE Antiinfektiva-Leitfaden: Ein Leitfaden zur empirischen antiinfektiven Therapie*. 2018. (internes Dokument / unveröffentlichter Bericht)
110. Pakyz, A.L., Moczygemba, L.R., Wang, H., Stevens, M.P., & Edmond, M.B., *An evaluation of the association between an antimicrobial stewardship score and antimicrobial usage*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2015. **70**(5): p. 1588-1591.
111. Schuts, E.C., Hulscher, M.E.J.L., Mouton, J.W., Verduin, C.M., Stuart, J.W.T.C., Overdiek, H.W.P.M., Van Der Linden, P.D., Natsch, S., Hertogh, C.M.P.M., Wolfs, T.F.W., Schouten, J.A., Kullberg, B.J., & Prins, J.M., *Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Infectious Diseases, 2016. **16**(7): p. 847-856.
112. Evans, R.S., Pestotnik, S.L., Classen, D.C., Clemmer, T.P., Weaver, L.K., Orme, J.F., Jr., Lloyd, J.F., & Burke, J.P., *A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents*. N Engl J Med, 1998. **338**(4): p. 232-8.
113. Neugebauer, M., Ebert, M., & Vogelmann, R., *A clinical decision support system improves antibiotic therapy for upper urinary tract infection in a randomized single-blinded study*. BMC Health Services Research, 2020. **20**(1): p. 10.
114. Groß, U., *Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 2009, Thieme, Stuttgart.

115. Ewig, S., Ruiz, M., Mensa, J., Marcos, M.A., Martinez, J.A., Arancibia, F., Niederman, M.S., & Torres, A., *Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(4): p. 1102-8.
116. Lackes, R. & Siepermann, M. *Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: Benutzerfreundlichkeit, online im Internet*. [cited 2013 23.10.2013]; Available from: <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/75615/benutzerfreundlichkeit-v7.html>.
117. Lim, W.S., van der Eerden, M.M., Laing, R., Boersma, W.G., Karalus, N., Town, G.I., Lewis, S.A., & Macfarlane, J.T., *Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study*. Thorax, 2003. **58**(5): p. 377-82.
118. Deja, M., Nachtigall, I., Halle, E., Kastrup, M., Guill, M.M., & Spies, C.D., [*Strategies in the treatment of infections with antibiotics in intensive care medicine*]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2007. **42**(2): p. 108-15.
119. Hesse, W. *Ontologie(n)*. Lexikon, Webseite Gesellschaft für Informatik e.V. 2002 [cited 2021 22.04.2021]; Available from: <https://gi.de/informatiklexikon/ontologien>.
120. Denecke, K., *Semantic structuring of and information extraction from medical documents using the UMLS*. Methods Inf Med, 2008. **47**(5): p. 425-34.
121. Lackes, R. & Siepermann, M. *Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: XML, online im Internet*. [cited 2013 30.08.13]; Available from: <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/75488/xml-v10.html>.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marius Schaut, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Entwicklung und Testung eines Clinical Decision Support-Systems zur Antibiotikatherapie anhand von retrospektiven Verordnungsdaten eines Universitätsklinikums (englischer Titel: Development and testing of a clinical decision support system for antibiotic therapy using retrospective prescription data from a university hospital) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung und Danksagung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichtet.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Marius Schaut hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

- Publikation 1:
M. Schaut, Prof. Dr. M. Schaefer, Dr. S. Schwenzer, Dr. U. Trost, Prof. Dr. R. Schindler, Dr. C. Colpe, A. Sander, D. Diekmann, *Entwicklung und Testung eines Clinical Decision Support Systems (CDSS) zur Antibiotika-Auswahl und -Dosierung auf Stationen der Nephrologie*, Arzneiverordnung in der Praxis, 2013, Themenheft Arzneimitteltherapiesicherheit zum 4. Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie, Berlin

Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen):

Alle Teile der Publikation, sowie alle Abbildungen wurden von Marius Schaut erstellt.

- Publikation 2:
M. Schaut, Prof. Dr. M. Schaefer, Dr. U. Trost, Prof. Dr. R. Schindler, A. Sander, Dr. C. Colpe *Antibiotika-Auswahl und -Dosierung auf Stationen der Nephrologie – Entwicklung eines Clinical Decision Support Systems (CDSS)*, Poster ADKA Kongress 2014, Der elektronische Arzneimittelversorgungsprozess, Schlüssel zur Arzneimitteltherapiesicherheit (Hamburg 15.–18. Mai 2014), ADKA (Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker)

Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen):

Alle Teile der Publikation, sowie alle Abbildungen wurden von Marius Schaut erstellt. Die Screenshots wurden aus dem Software-Programm erstellt, für das Marius Schaut die Vorgaben und das Design erstellt hat.

- Publikation 3:
Marius Schaut, Marion Schaefer, Ulrike Trost, Christine Colpe, André Sander, *CLINICAL DECISION SUPPORT FOR APPROPRIATE CHOICE OF ANTIBIOTIC AND DOSAGE*, Poster 2015 FIP Congress in Düsseldorf (Germany), International Pharmaceutical Federation (FIP)

Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen):

Alle Teile der Publikation, sowie alle Abbildungen wurden von Marius Schaut erstellt. Die Screenshots wurden aus dem Software-Programm erstellt, für das Marius Schaut die Vorgaben und das Design erstellt hat.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagungen

Ich danke zuallererst meinen Eltern und meiner Familie, ohne Euch wäre ich nicht hier und nie so weit gekommen.

Ich danke meiner Freundin Beatriz, die mich zuletzt bis hierhin gepusht, unterstützt und motiviert hat und immer Verständnis hatte. Muchas gracias, mi amor!

Prof. Dr. Marion Schaefer danke ich für die immer freundliche und wegweisende Betreuung. Weiterhin danke ich Ihr dafür, dass sie trotz der langen Zeit immer ansprechbar war und mir stets zielführend, konstruktiv und sehr zeitnah geantwortet hat. Außerdem danke ich Ihr für den tollen Masterstudiengang Consumer Health Care, der einen umfassenden Blick auf das Gesundheitssystem vermittelt hat; den Patienten dabei immer im Mittelpunkt.

Der Charité, im Speziellen der Promotionskommission und dem Promotionsbüro danke ich dafür, dass sie mir die Gelegenheit gegeben haben, zu promovieren und für mich stets ansprechbar waren und lösungsorientiert auftraten.

Ich danke Dr. Ulrike Trost für ihre hilfreiche Unterstützung vor allem am Anfang und am Ende der Arbeit an dieser Dissertation, sowie allen anderen Unterstützern aus der Charité: Dr. Susan Bischoff, Dr. Georg Berndt und viele weitere.

Ich danke meinem Arbeitgeber ID Information und Dokumentation im Gesundheitswesen GmbH & Co. KGaA für die Gelegenheit, dieses System zu entwickeln und diese Arbeit zu schreiben, sowie allen Mitarbeitern, die mir bei technischen und anderen Fragen zur Verfügung gestanden zu haben, insbesondere: Dr. Daniel Diekmann, Dr. André Sander, René Wallor, Franz Werner, Christian Fabeck, Dr. Christine Colpe, Stephan Orth, Tobias Hübner, Dr. Lukas Faulstich. Die Programmierungen der Software ID ANTIBIOTICS, sowie weitere technische Entwicklungen und das Erstellen des Schemas der Wissensbasis konnte nur durch Euch und mit Eurer Hilfe abgeschlossen werden.

Ich danke dem UKE in Hamburg für die Bereitstellung der Daten und die tolle Unterstützung, insbesondere: Dr. Steffen Härterich, Ilva Hille, Hacer Gencay, Dr. Michael Baehr

Jil Kollmus-Heege vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike) der Charité danke ich für die immer freundliche statistische Beratung.

Özlem Vural danke ich für das fleißige, zügige und hilfreiche Korrekturlesen.