

Aus der Klinik für
Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effekt eines multimodalen Antimicrobial Stewardship-
Programms bei Fieber in Neutropenie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Schädel

aus Heidelberg

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
Zusammenfassung.....	6
1. Einleitung.....	9
1.1 Fieber in der Neutropenie	9
1.1.2 Epidemiologie.....	10
1.1.3 Risikoprädiktion	10
1.1.2 Erregerspektrum.....	12
1.1.3 Einteilung der Infektionen bei Fieber in Neutropenie	13
1.1.4 Diagnostik und Therapie.....	13
1.2 Antimicrobial Stewardship.....	14
1.2.1 Elemente und Strategien von ABS-Programmen	16
1.2.2 ABS-Programme als qualitätssichernde Maßnahme	19
1.3 ABS bei Fieber in Neutropenie.....	21
1.4. Fragestellung	23
2. Methodik.....	24
2.1 Studiendesign	24
2.2. Auswahl der Patienten und der Stationen	24
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
2.4 Setting und Durchführung der ABS-Elemente.....	26
2.4.1 Lokale Leitlinie.....	27
2.4.2 Dokumentationsbogen.....	27
2.4.3 Fortbildung	28
2.4.4 Antiinfektivavisite	28
2.5 Untersuchte Parameter	29
2.5.1 Basischarakteristika.....	29
2.5.2 Messung der ABS-Qualität.....	30
2.5.3 Strukturindikatoren	30
2.5.4 Prozessindikatoren.....	30
2.5.5 Ergebnisindikatoren.....	34
2.6 Statistische Methoden.....	36
3. Ergebnisse	37
3.1 Patienteneinschluss.....	37
3.2 Studienpopulation	38

3.3 Prozessindikatoren	40
3.3.1 Initialdiagnostik.....	40
3.3.2 Initialtherapie	42
3.3.3 Diagnostik und Therapie im Verlauf.....	43
3.4 Ergebnisindikatoren	47
3.4.1 Qualität der Diagnostik	47
3.4.2 Einsparpotential an Antibiotika	51
3.4.3 Mortalität.....	52
4. Diskussion	53
4.1 Diskussion der Methodik	54
4.1.1 Studiendesign.....	54
4.1.2 Voraussetzungen und Durchführung der Studie.....	55
4.1.3 Messung der Effektivität von ABS-Programmen	56
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	58
4.3 Ausblick.....	62
Literaturverzeichnis	64
Eidesstattliche Versicherung	72
Lebenslauf.....	73
Publikation	75
Danksagung	76

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antimicrobial/Antibiotic Stewardship
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
ANC	Absolute neutrophil count (Anzahl neutrophiler Granulozyten)
ASP	Antimicrobial Stewardship Program
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CBF	Campus Benjamin Franklin
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
DOT	Days of therapy, Antibiotikatage
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EORTC/MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group
FUO	Fever of unknown origin (Fieber unklarer Ursache)
HR-CT	Hochauflösende Computertomographie
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFI	Invasive fungal infection (invasive Mykose)

Abkürzungsverzeichnis

IFICG	Invasive Fungal Infections Cooperative Group
IfSG	Infektionsschutzgesetz
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
VRE	Vancomycin resistente Enterokokken
WHO	World Health Organization
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Zusammenfassung

Einführung: Die steigende Resistenzentwicklung von Krankheitserregern gegenüber Antibiotika erfordert einen verantwortungsvollen Umgang mit vorhandenen Präparaten. Eine Möglichkeit, dem Wirkverlust von Antibiotika entgegenzuwirken, sind Antibiotic-Stewardship (ABS)-Programme. Sie zielen darauf ab, optimale klinische Behandlungsergebnisse zu sichern und dabei Toxizität, Resistenzentwicklung und Kosten der Antiinfektiva zu minimieren. Fieber in Neutropenie stellt eine dringliche Indikation für eine antimikrobielle Therapie dar. Die Datenlage zu ABS-Programmen bei neutropenen Patienten mit Fieber ist jedoch begrenzt.

Methode: In einer Vorher-Nachher-Studie wurden Effekte eines multimodalen ABS-Programms auf die Versorgungsqualität von Patienten mit febriler Neutropenie untersucht. Die Effektivität wurde anhand von evidenzbasierten Prozess- und Ergebnisindikatoren gemessen. Hierfür wurden retrospektiv erhobene Daten mit prospektiv, nach Einführung der ABS, erhobenen Daten verglichen. Einschlusskriterien waren eine hämatologisch-onkologische Grunderkrankung, Fieber (1x $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ oder $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ für mindestens 1 Stunde bzw. 2x/12 Stunden) und Neutropenie (neutrophile Granulozyten $< 500/\mu\text{l}$). Die eingesetzten ABS-Interventionen waren Entwicklung einer lokalen Leitlinie sowie einer Dokumentationshilfe, Fortbildungen und Antiinfektivavisiten. Letztere wurden zweimal wöchentlich von einem Infektiologen und der Doktorandin durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 58 Patienten mit 82 Fieberepisoden und 64 Patienten mit 83 Fieberepisoden während der je sechsmonatigen retrospektiven und prospektiven Studienphase eingeschlossen. Bezüglich der Prozessqualität zeigte sich nach Einführung der ABS-Maßnahmen eine Verbesserung in der Erhebung des körperlichen Status vor Antibiose (40% (33/82) versus 59% (49/83), p-Wert=0,02) und in der Häufigkeit der Abnahme von mindestens 2 Blutkultur-Pärchen vor Antibiose (23% (19/82) versus 66% (55/83), p-Wert<0.0001). Bezüglich der Ergebnisqualität zeigte sich eine verringerte Zahl an Patientenfällen mit Fieber unklarer Ursache (59% (48/82) vs. 39% (32/83), p-Wert=0,013) zugunsten von Fällen mit mikrobiologisch dokumentiertem Fieber (18% (15/82) vs. 33% (27/83) p-Wert=0,049). Eine gemäß der in der Leitlinie empfohlenen Absetzkriterien ungerechtfertigte Weiterführung der antibiotischen

Therapie bei Fällen mit Fieber unklarer Ursache wurde in beiden Studienphasen in ähnlicher Häufigkeit beobachtet (42% (20/48) vs. 38% (12/32) p-Wert=0,82). Jedoch sank die überflüssige Therapiedauer im Median von 6 auf 2,5 Tage nach Einführung der ABS (p-Wert=0,014). Dies entspricht einer Verringerung des Antibiotikaverbrauchs um insgesamt 140 definierte Tagesdosen (DDDs). Die 30-Tages-Mortalität der Kontroll- (5/58) und ABS-Gruppe (8/64) unterschied sich nicht signifikant voneinander (p-Wert=0,566).

Diskussion: Qualitätsindikatoren eignen sich gut um die Effektivität von ABS-Programmen zu untersuchen. Verschiedene Prozess- und Ergebnisindikatoren verbesserten sich nach Einführung des ABS-Programms. Insbesondere konnten mehr infektiologische Diagnosen gestellt und die Menge an unnötig verabreichten Antibiotika reduziert werden. Um Unterschiede in der Mortalität zu zeigen, sind größere und länger dauernde Studien notwendig. Multimodale ABS-Programme bei Patienten mit Fieber in Neutropenie durchzuführen scheint sicher und effektiv zu sein.

Abstract

Background: The misuse of antibiotics has contributed to the growing problem of antibiotic resistance. The goal of antimicrobial stewardship programs (ASPs) is to improve the quality of antibiotic therapy by optimizing clinical outcomes while minimizing toxicity and emergence of resistance. Febrile neutropenia (FN) is a common medical condition, requiring immediate antimicrobial therapy. However, data on the effectiveness of ASP in patients with FN are scarce.

Methods: A before-and-after-study with inpatients with FN was initiated to assess the quality of clinical management. The efficacy of the ASP was evaluated by use of evidence based measures for structure, process and outcome quality. Inclusion criteria were hematooncological diseases, fever ($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ and $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ for at least 1 hour or twice in 12 hours) and neutropenia (ANC/absolute neutrophil count $< 0.5/\text{nL}$). ASP interventions were implementation of a local guideline and standardised documentation tools, staff member trainings and twice weekly ID specialists audits.

Results: Overall, 58 patients with 82 febrile episodes and 64 patients with 83 febrile episodes were recorded during a retrospective and prospective 6-month period,

respectively. Documentation of physical findings were completed in 40% (33/82) and 59% (49/83) of febrile episodes during the retrospective and prospective period, respectively ($p=0.02$). The rate of double set blood cultures increased from 23% (19/82) to 66% (55/83) ($p<0.0001$). The rate of patients with fever of unknown origin decreased from 59% (48/82) to 39% (32/83) ($p=0.013$), whereas the rate of microbiologically defined infections increased from 18% (15/82) to 33% (27/83) ($p=0.049$). Unjustified continuation of antibacterial therapy beyond guideline termination recommendations in cases with fever of unknown origin (FUO) were found in similar frequencies (42% (20/48) vs. 38% (12/32) $p=0.82$). However its median duration decreased from 6 to 2.5 days ($p=0.014$) during the ASP period indicating a calculated reduction of unjustified antibiotic consumption of 140 defined daily doses. There was no significant difference in the 30-day mortality rates of the control and ASP cohort (9%, 5/58 vs 13%, 8/64, $p=0.566$).

Conclusions: The use of evidence-based quality measures is well suited to assess the efficacy of ASP programs. Various process and outcome measures improved during the ASP intervention. In particular, the ASP increased the proportion of infectiological diagnoses and led to a substantial reduction of unjustified antibiotic usage. Longer lasting studies with more patients are needed to demonstrate an influence on mortality. The implementation of multimodale ASPs in Patients with febrile neutropenia seems safe and effective.

1. Einleitung

1.1 Fieber in der Neutropenie

Die Entwicklung hochwirksamer Zytostatika hat in den letzten Jahrzehnten die Prognose maligner Erkrankungen deutlich verbessert. Insbesondere Patienten, die unter hämatologischen Neoplasien leiden, profitieren von einer intensiven Chemotherapie. Eine charakteristische Komplikation nach derartigen Therapien ist die Neutropenie. Hämatologische Patienten nach durchlaufener Chemotherapie haben daher ein großes Risiko, an lebensbedrohlichen Infektionen zu erkranken.¹ Die Myelosuppression stellt somit eine limitierende Nebenwirkung der zytostatischen Therapie maligner Erkrankungen dar. Sie kann zu Verzögerungen und Dosisreduktion der Chemotherapie führen.

Die Infektgefährdung von Patienten mit Neutropenie erklärt sich aus der Funktion der neutrophilen Granulozyten. Neutrophile Granulozyten wirken als einer der Hauptvertreter der unspezifischen Abwehr in der Verteidigung gegen Bakterien und Pilze, die z.B. über die Schleimhäute eindringen. Durch Phagozytose und Eliminierung vieler Arten von Mikroorganismen spielen sie v.a. bei der akuten Entzündungsreaktion eine entscheidende Rolle. Das Ausmaß der Neutropenie korreliert daher mit dem Infektionsrisiko. Liegt eine Neutropenie von $<500/\mu\text{l}$ vor, besteht ein sehr großes Risiko für bakterielle und mykotische Infektionen.

Oft ist Fieber initial der einzige Indikator einer Infektion. Tritt es bei einem neutropenen Patienten auf, spricht man von febriler Neutropenie. Nur in 50% der Fälle kann ein klinischer und/oder mikrobiologischer Fokus als Ursache des Fiebers ausgemacht werden.² Bei der klinischen Untersuchung ist zu beachten, dass im Rahmen des Immundefekts eine adäquate Reaktion des Organismus auf die Entzündung ausbleiben kann. Dadurch zeigen Patienten in febriler Neutropenie neben Fieber häufig keine weiteren oder nur sehr milde Symptome und Infektzeichen.³

Entscheidend für die Prognose des Patienten ist, dass Infektionen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Bereits bei Verdacht sollten unverzüglich diagnostische Maßnahmen ergriffen und eine antibiotische Therapie eingeleitet werden.

1.1.2 Epidemiologie

Erwünschte und unerwünschte Wirkungen einer Chemotherapie können das Auftreten von Infektionen fördern. Zum einen erleichtern therapiebedingte Schleimhautschädigungen im Mund und Magen-Darm-Trakt den Eintritt von Erregern in die Blutbahn. Zum anderen kann die Chemotherapie zu einer Suppression der Hämato-, Thrombo- und Granulopoese im Knochenmark führen. Aufgrund des mit ihrer kurzen Generationszeit verbundenen hohen Zellumsatzes sind Granulozyten sehr empfindlich gegenüber Zytostatika. Maligne Erkrankungen können auch durch Knochenmarksinfiltration direkt eine Neutropenie bedingen.¹ Die Neutropenie stellt den wichtigsten Risikofaktor für Infektionen dar.¹ Abhängig von der Dauer und Schwere der Neutropenie kommt es in bis zu 100% der Fälle zu Fieber. Aufgrund aggressiverer Therapieregime ist das relative Risiko für das Auftreten einer Neutropenie bei hämatologischen Neoplasien deutlich höher als bei onkologischen Grunderkrankungen. Nach intensiver Chemotherapie, autologer oder allogener Stammzelltransplantation kommt es in ca. 80 % der Fälle zu Fieber und Neutropenie.⁴ Für Patienten mit soliden Tumoren werden sehr unterschiedliche Inzidenzangaben beschrieben. Das Risiko, an febriler Neutropenie zu erkranken, liegt je nach Grunderkrankung und Literatur zwischen 2-50%.^{4,5} Da solide Tumore eine höhere Prävalenz als maligne hämatologische Erkrankungen haben, treten Fieber und Neutropenie absolut gesehen in beiden Gruppen ähnlich häufig auf.⁵

1.1.3 Risikoprädiktion

Eine klinische Einteilung versucht mithilfe der Zellzahl das Infektionsrisiko von Patienten in febriler Neutropenie abzuschätzen. Dabei kann man eine leichte (1500-1000 neutrophile Granulozyten/ μ l) von einer mittelschweren (1000-500 neutrophile Granulozyten / μ l) und einer schweren (<500 neutrophile Granulozyten / μ l) Neutropenie unterscheiden. Die 2003 veröffentlichte Leitlinie der „Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)“ teilte Patienten mit Fieber in Neutropenie in 3 Risikogruppen (low risk, intermediate risk, high risk) ein.² Seit 2012 werden in der AGIHO wie auch in anderen internationalen Leitlinien nur noch 2 Risikogruppen unterschieden (low risk, high risk).⁶ Als wesentlicher prognostischer Parameter dabei wird statt der Zellzahl die Dauer der Neutropenie angesehen. Dabei entspricht eine

Neutropeniedauer von ≤ 7 Tagen einem niedrigen Risiko und eine Neutropeniedauer von >7 Tagen einem hohen Risiko.

Alternativ und unabhängig von der erwarteten Neutropeniedauer wird auch der ‚Multinational Association of Supportive Care in Cancer‘ (MASCC)-Score zu Hilfe genommen (siehe Tabelle 1). Dieser nutzt klinische Risikofaktoren und generelle Patientencharakteristika, um das individuelle Risiko für Komplikationen bei Fieber und Neutropenie einzuschätzen. Ziel des Scoring-Systems ist es, Patienten zu identifizieren, die unter Umständen ambulant und mit oralen Antibiotika therapiert werden können.⁷

Tabelle 1: Einschätzung des Risikos für klinische Komplikationen* mit dem MASCC-Score** bei Patienten mit Fieber und Neutropenie. Eine Punktzahl >21 erlaubt die Einordnung in die Niedrigrisiko-Gruppe ($<10\%$ Komplikationen)⁷

	Punkte
<i>Aktuelle Krankheitsschwere (febrile Neutropenie)</i>	
sehr mild	5
mäßig	3
<i>Keine Hypotension (Blutdruck systolisch >90 mm HG)</i>	5
<i>Keine aktuell behandlungsbedürftige COPD***</i>	4
<i>Solider Tumor oder (bei hämatologischer Neoplasie) anamnestisch keine Pilzinfektion</i>	4
<i>Keine aktuell behandlungsbedürftige Exsikkose</i>	3
<i>Zum Zeitpunkt des Fieberbeginns ambulanter Patient</i>	3
<i>Alter < 60 Jahre</i>	2
<i>*Hypotension, Ateminsuffizienz, disseminierte Gerinnung Desorientiertheit, behandlungspflichtige Herzinsuffizienz, transfusionspflichtige Blutung, behandlungspflichtige Herzrhythmusstörung, Nierenversagen, andere ärztlicherseits als schwer eingestufte medizinische Komplikation, jede Aufnahme auf Intensivstation</i> <i>**MASCC=Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> <i>***COPD= Chronic obstructive Pulmonary Disease / chronisch obstruktive Lungenerkrankung</i>	

Der MASCC-Score ist ein in Studien validiertes Instrument, dessen Vorhersage jedoch von der klinischen Erfahrung des Arztes abhängt. Neben Neutropeniedauer und MASCC-Score haben sich, außer Biomarkern zur Prädiktion einer invasiven Pilzinfektion, keine weiteren Parameter oder Modelle zur Risikovorhersage

durchgesetzt. Eine Klassifikation der Patienten ist jedoch wichtig, um eine risikoadaptierte Therapie durchzuführen und über eine eventuelle stationäre Aufnahme entscheiden zu können.¹

Zu Verminderung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos bei Fieber in Neutropenie gibt es unterschiedliche Strategien. Eine Möglichkeit ist die antimikrobielle Prophylaxe. Eine antibakterielle Prophylaxe mit Fluorchinolonen wie Levofloxacin kann durch Bakteriämien ausgelöste febrile Episoden reduzieren und die Hospitalisierungsrate senken.^{8,9} Nachteil dieser Strategie ist der durch sie ausgeübte Selektionsdruck mit der Förderung der Verbreitung resistenter Bakterien.¹⁰

1.1.2 Erregerspektrum

In ca. einem Drittel der Fälle von Patienten mit Fieber in Neutropenie kann bereits in früh nach Fieberbeginn entnommenen Blutkulturen ein Erreger nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich sowohl um grampositive (*Koagulase negative Staphylokokken*, *Staphylokokkus aureus*, *Streptokokken u.a.*), als auch um gramnegative Bakterien (*E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas*).^{11,12} Insbesondere in längeren Neutropeniephasen spielen auch Pilzinfektionen (v.a. *Aspergillus spp.*) eine Rolle.¹³

In den letzten Jahrzehnten wandelte sich das Spektrum der vorherrschenden Erreger, die sich in Blutkulturen neutropener Patienten fanden.^{14,15} In den 1960er Jahren, nach Einführung der Zytostatikatherapie in die klinische Praxis, waren Infektionen dieser Patienten vor allem durch gramnegative Bakterien bedingt.¹⁵ Ab Mitte der 1980er Jahre dominierten grampositive Kokken.¹⁵ Dies scheint mit der antibiotischen Resistenzentstehung dieser Erreger sowie mit der zunehmenden Verwendung von zentralvenösen Kathetern zusammen zu hängen.¹⁶ In den letzten Jahren zeigte sich eine erneute Veränderung des Erregerspektrums. Gramnegative Bakterien werden nun wieder häufiger nachgewiesen. Unterschiede des klinischen Managements dieser Patienten, wie ein Rückgang der Fluorchinolon-Prophylaxe, werden dafür verantwortlich gemacht.¹²

Gleichzeitig wird weltweit ein Anstieg an multiresistenten gramnegativen Erregern beobachtet.^{12,17,18} Dass Infektionen mit multiresistenten Bakterien mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind, wurde bereits nachgewiesen.¹⁹ Gerade im Verlauf von

mehreren Fieberepisoden und antibiotischen Therapien kann es bei neutropenen Patienten zu einer Verschiebung des Spektrums hin zu Erregern mit einer vermehrten Antibiotikaresistenz kommen. So sind inzwischen auch bei dieser Patientengruppe multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) als Infektionsursache zu erwarten.^{20,21} Im grampositiven Bereich werden Vancomycin resistente Enterokokken (VRE) zunehmend isoliert. Im Jahr 2005 belegte eine Studie einen direkten Zusammenhang zwischen einer Infektion mit VRE und erhöhter Mortalität bei neutropenen Patienten.²² Aufgrund limitierter antibiotischer Therapieoptionen werden diese multiresistenten Keime gerade bei schwerkranken hämatologischen Patienten zunehmend zum Problem und stellen eine große klinische Herausforderung dar.^{12,18}

1.1.3 Einteilung der Infektionen bei Fieber in Neutropenie

Infektionen bei Fieber in Neutropenie lassen sich nach der DGHO in drei Gruppen einteilen.²

a) Fieber unklarer Ursache (FUO, fever of unknown origin)

Unter Fieber unklarer Ursache versteht man Fieber ohne Hinweis auf einen klinischen oder mikrobiellen Fokus.

b) Klinisch definiertes Fieber

Bei klinisch definiertem Fieber besteht ein eindeutiger, lokalisierter Hinweis auf eine Infektion, beispielsweise eine Pneumonie, Haut- oder Weichteilinfektionen. Es fehlt jedoch der Nachweis eines Erregers.

c) Mikrobiologisch definiertes Fieber

Mikrobiologisch definiertes Fieber erfordert einen Infektionsherd und einen damit zusammenhängenden, plausiblen Erregernachweis oder einen Erregernachweis in einer Blutkultur ohne anderen Fokus.

1.1.4 Diagnostik und Therapie

In der Initialdiagnostik der febrilen Neutropenie ist die rasche Abnahme mehrerer Blutkulturpärchen wichtig. Entscheidend für die Reduktion des Morbiditäts- und

Mortalitätsrisikos ist außerdem die frühe Einleitung einer antibiotischen Therapie. Standardmäßig wird hier eine empirische Therapie begonnen, auch bei Patienten ohne erkennbaren klinischen Fokus. Handlungsempfehlungen werden durch die AGIHO der DGHO, durch die „European Conference on Infections in Leukemia“ (ECIL), sowie durch die „Infectious Disease Society of America“ (IDSA) gegeben.^{2,23-25} Je nach initialer Risikoabschätzung und -einteilung der Patienten werden unterschiedliche Empfehlungen ausgesprochen. Damit wird über Applikationsart (oral oder intravenös), Therapieort (ambulant oder stationär) und –dauer (abhängig oder unabhängig vom Ende der Neutropenie) entschieden (siehe auch 2.5.3.2). Die oft langzeitige Therapie mit Breitspektrumantibiotika ist mit einem vermehrten Auftreten von Infektionen durch *Candida*, *Clostridium difficile* und multiresistente Erreger assoziiert.^{26,27} Auch kann es durch die eingesetzten Medikamente zu Toxizitäten kommen. Daher sollte bei neutropenen wie bei immunkompetenten Patienten eine unnötige antimikrobielle Therapie soweit wie möglich durch sorgfältige klinische und diagnostische Beobachtung vermieden werden.²⁵

1.2 Antimicrobial Stewardship

Die Entwicklung von Antibiotika im letzten Jahrhundert hat die medizinische Versorgung und Lebenserwartung der Menschen entscheidend verbessert. Die klinische Wirksamkeit von Antibiotika ist jedoch durch die Entstehung von Resistenzen gefährdet. Der unkritische Einsatz von Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin treibt diese antibakterielle Resistenzentwicklung weiter voran. Sie ist zu einer großen klinischen Herausforderung und einem globalen Problem für das öffentliche Gesundheitswesen geworden.^{28,29} Hierbei geht es vor allem um das Aufkommen von Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern, gegen die es nur wenige Behandlungsalternativen gibt.³⁰ Auch jüngste Berichte über Resistenzentwicklungen gegenüber bisherigen Reserveantibiotika, wie z. B. Colistin, geben Anlass zu großer Sorge.³¹

In der Vergangenheit konnte der Entwicklung von Resistenzen die Einführung von neuen Antibiotika entgegen gesetzt werden. Nach Meinung von Experten wird die Einführung neuer Präparate mit der Resistenzentwicklung in Zukunft jedoch nicht mehr

Schritt halten. Ein verantwortlicher Umgang mit vorhandenen Antibiotika ist daher von zentraler Bedeutung, um den Selektionsdruck und somit die weitere Ausbreitung resistenter Erreger zu minimieren. Verschiedene Studien legen jedoch nahe, dass das Verschreiben von Antibiotika in bis zu 50 % unsachgemäß oder überflüssig ist, sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich.^{32,33} Hier besteht offenbar Verbesserungspotential. Die Änderung des Infektionsschutzgesetzes im Juli 2011 war eine Reaktion des Gesetzgebers auf diese Situation. Nach dem neuformulierten Gesetz ist sicherzustellen, dass „Daten ... des Antibiotikaverbrauchs unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika gezogen werden, und dass die erforderlichen Anpassungen des Antibiotikaeinsatzes dem Personal mitgeteilt und umgesetzt werden“ (IfSG §23 Absatz 4).

Eine wichtige Möglichkeit die Effektivität von Antibiotika und anderer Antiinfektiva sicher zu stellen, sind **Antimicrobial-Stewardship-Programme (ASP)**. Der gleichzeitig verwendete Name „Antibiotic Stewardship“ wird in der aktuellen Literatur zunehmend durch „Antimicrobial Stewardship“ ersetzt. Diese Begriffsveränderung verdeutlicht die Ausdehnung des Programms auf andere Antiinfektiva wie Antimykotika und Virostatika. Im deutschsprachigen Raum hat sich jedoch die Abkürzung **ABS (AntiBiotic Stewardship)** durchgesetzt. Da diese sinngemäß auch weitere Antiinfektiva mit einschließt, wurde sie für das in dieser Arbeit beschriebene Projekt gewählt.

Unter ABS versteht man eine organisatorisch strukturierte Initiative einer medizinischen Einrichtung, die darauf abzielt, die Verordnung von Antiinfektiva zu optimieren. Durch verschiedene Methoden und Strategien soll Einfluss auf Auswahl, Dosis, Therapiedauer und Applikationsweise der jeweiligen Antiinfektiva genommen werden, um so ein bestmögliches Behandlungsergebnis für den Patienten zu erreichen.²⁸ Ziel einer ABS ist es, den Umgang mit Antiinfektiva so zu verändern, dass Nebenwirkungen, Selektion pathogener Keime und Resistenzentwicklungen verringert werden können. Außerdem sollen Kosten für die medizinische Versorgung möglichst gesenkt werden. Das Hauptziel dabei bleibt aber eine verbesserte Patientenversorgung.³⁴

Wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung von ABS-Maßnahmen ist ein interdisziplinäres Team. Im Optimalfall besteht dieses Team aus einem Infektiologen, einem Fachapotheker für klinische Pharmazie, einem Mikrobiologen sowie dem

hygienebeauftragten Arzt des Krankenhauses.³⁵ Es sollte von der Krankenhausleitung den Auftrag, die Unterstützung und die nötigen finanziellen Ressourcen zum Durchführen des ABS-Programms erhalten.³⁴ Außerdem sollte das Team im Bereich ABS geschult sein.³⁵ Werden die Empfehlungen eines geschulten ABS-Teams angenommen und umgesetzt, so hilft dies beispielsweise die Anzahl an nosokomialen Infektionen zu vermindern sowie die Verordnungsqualität von Antiinfektiva zu steigern.^{36,37} Eine systematische Übersichtsarbeit zu ABS-Maßnahmen auf Intensivstationen zeigte zudem, dass Programme, die länger als 6 Monate bestehen, mit einer Reduktion der Resistenzraten assoziiert sind.³⁸

Eine kontinuierliche Datenerhebung des Einsatzes von Antiinfektiva erlaubt den Effekt von ABS-Maßnahmen und die Umsetzung von Leitlinien zu messen. Außerdem können dabei Informationen über mögliche Probleme in der Verordnung oder über Entwicklung resistenter Keime entdeckt werden.³⁹

Im Dezember 2013 erschien eine S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) zur Entwicklung von Antibiotic-Stewardship-Programmen in Krankenhäusern (Titel „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“).³⁵ Diese enthält wichtige Voraussetzungen und Komponenten von Antibiotic-Stewardship-Programmen. Sie stützt sich auf eine bereits 2007 erschienene amerikanische Leitlinie sowie ein Cochrane-Review von Davey et al.^{34,40}

Neben dieser Leitlinie reagierten die ‚Infectious Diseases Society of America‘ (IDSA) sowie die ‚Society for Healthcare Epidemiology of America‘ (SHEA) mit einer Reihe von Empfehlungen auf die zunehmende Resistenzentwicklung.^{41,42} Darunter ist auch ein nationaler Aktionsplan, der unter anderem die ab 2020 verpflichtende Einführung einer Antimicrobial Stewardship für Akutkrankenhäuser enthält.

1.2.1 Elemente und Strategien von ABS-Programmen

Die Leitlinie der DGI unterscheidet ABS-Kernmaßnahmen von Maßnahmen, die als optional oder ergänzend bewertet werden. Eine weitere Unterteilung von Moehring et al. beschreibt 4 Gruppen von ABS-Interventionen. Danach gibt es aktive und passive Strategien. Diese können jeweils vor bzw. nach Verschreibung der Antimikrobia eingesetzt werden. Unter passive Strategien fallen z.B. die Bereitstellung einer lokalen

Leitlinie sowie Schulungsmaßnahmen. Die höchste Effektivität haben aktive Maßnahmen, die nach Verschreibung der Antimikrobia genutzt werden.⁴³ Beispiele dafür sind patientenbezogene Konsile mit Feedback sowie Antiinfektivavisiten.

Im Folgenden werden einige ABS-Maßnahmen dargestellt. Diese werden gemäß der DGI-Leitlinie als Kernmaßnahmen bezeichnet. Der Fokus liegt dabei auf den in der Studie angewendeten Komponenten. Weitere Maßnahmen, wie die Verschreibungsrestriktion, werden im Diskussionsteil der Arbeit besprochen. Alle Strategien zielen darauf ab, das therapeutische und diagnostische Management von Infektionspatienten im Sinne einer erhöhten Leitlinienadhärenz zu optimieren.³⁵

1.2.1.1 Patientenbezogenes Konsil mit Feedback und Intervention

Während eines Konsils durch einen ABS-Experten erfolgt zunächst eine Patienten- bzw. krankheitsbezogene Aufklärung durch den behandelnden Arzt. Die bisher verordneten Antiinfektiva werden hinsichtlich Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Applikationsart und Therapiedauer analysiert. Ergebnisse klinischer, radiologischer und mikrobiologischer Diagnostik inklusive Antibiotogramm sowie Vorerkrankungen und Komedikation des Patienten sollen dabei berücksichtigt werden. Gegebenenfalls gibt der ABS-Experte Vorschläge zur Änderung der Therapie. Dies kann ein Absetzen, Umstellen, Wechsel von intravenöser zu oraler Verabreichungsart oder auch eine Deeskalation der Therapie bedeuten. Unter Deeskalation versteht man eine Therapievereinfachung im Sinne einer gezielten anstelle einer Breitspektrumtherapie.³⁵ In Abhängigkeit von der Infektion und der mikrobiologischen Ergebnisse empfiehlt es sich, beispielsweise beim Nachweis gramnegativer Erreger, von einer Kombinations- auf eine Monotherapie umzustellen.⁴⁴ Sobald möglich soll von einer intravenösen auf eine perorale Therapie umgestellt werden. Dies bringt mehrere Vorteile mit sich, u.a. Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes, verringertes Infektionsrisiko und verminderte Kosten. Außerdem ist der Patient mobiler.³⁵ Bei Patienten mit Fieber in Neutropenie bietet sich eine zeitnahe oder sogar initiale Oralisierung der Therapie v.a. in der Low Risk Gruppe an.⁴⁵ Patienten, für die ein infektiologisches Konsil sinnvoll ist, werden computergestützt oder durch Auswahl des behandelnden Stationsarztes bestimmt. Die Effektivität von einem patientenbezogenen Konsil mit Feedback und Intervention ist bereits mehrfach untersucht und bestätigt worden. In einem Review zeigen Paskovaty

et al. einen durch diese Strategie entstandenen verminderten Antibiotikaverbrauch, Kosteneinsparungen sowie gesunkene Resistenzraten auf.⁴⁶

1.2.1.2 Antiinfektivavisite

Antiinfektivavisiten sollten regelmäßig und unabhängig von zusätzlich angeforderten infektiologischen Konsilen stattfinden. Dabei können die zuvor unter „Patientenbezogenes Konsil mit Feedback und Intervention“ erwähnten Punkte in direkter Interaktion und Diskussion mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Die persönliche Rücksprache erwies sich als erfolgreicher als die rein elektronische Übermittlung von Feedback.⁴⁷ Optimalerweise ist diese Strategie gleichzeitig eine Schulungsmaßnahme. Es sollte genug Zeit für Fragen zu Gründen der empfohlenen diagnostischen und therapeutischen Schritte sein. Antiinfektivavisiten stellen ein entscheidendes ABS-Instrument zur Sicherstellung von Leitlinienadhärenz dar. Damit wirken sie sich positiv auf die Prozessqualität aus.^{34,48} In einer Studie aus Hong Kong wurde dies auch bei hämatologischen Patienten belegt. Regelmäßige Konsile im Rahmen von Antiinfektivavisiten führten zu verringertem Verbrauch von Breitspektrumantibiotika bei Infektionen in der hämatologischen Abteilung.⁴⁹

1.2.1.3 Lokale Leitlinie

Lokale Leitlinien gelten als Kernelement einer Antibiotic Stewardship. Im Idealfall sollen lokal erhobene Resistenzdaten sowie besondere lokale Bedingungen in die Leitlinie miteinbezogen werden. Eine Adhärenz an diese Leitlinien kann das Behandlungsergebnis entscheidend verbessern.³⁵ Die lokale Leitlinie sollte sowohl gedruckt, z.B. im Kitteltaschenformat, als auch elektronisch zur Verfügung stehen und von jedem Computerarbeitsplatz aus unkompliziert zugänglich sein.⁵⁰ Bestandteile der Leitlinie können auch in Form von Flowcharts oder SOPs (Standard Operating Procedure) bereitgestellt werden. Behandlungspfade, die das Vorgehen innerhalb eines Prozesses (z.B. beim Verdacht auf Katheterinfektion) schematisch darstellen, vereinfachen Handlungsschritte und können v.a. in der Notaufnahme hilfreich sein.³⁵

Die Bereitstellung von Leitlinien allein führt jedoch nicht unbedingt zu deren Anwendung. Daher sollte sie mit anderen Maßnahmen, wie z.B. Fortbildungen,

kombiniert werden.⁵¹ Verschiedene Studien haben nachgewiesen, dass diese Maßnahmen sehr effektiv sein können. So wurde für die ambulant erworbene Pneumonie mehrfach gezeigt, dass das Einführen einer Leitlinie verbunden mit intensiven Schulungsmaßnahmen die Sterblichkeit sowie die mittlere Therapie- und Liegedauer senkte.^{52,53 54} Für die Behandlung von Patienten mit Fieber in Neutropenie ist die Datenlage spärlicher. Eine Studie von Zuckermann et al. erreichte in dieser Patientengruppe mit den gleichen Maßnahmen eine signifikante Reduktion der Mortalität.⁵⁵ Die Verwendung von Leitlinien kann somit als Grundstein für weitere ABS-Maßnahmen gesehen werden.⁵⁶

1.2.1.4 Fortbildung

Fortbildungen und Schulungen sind ein essentieller Teil von ABS-Programmen. Sie sorgen für die nötigen Kenntnisse im Umgang mit antimikrobiellen Substanzen und erhöhen die Akzeptanz von ABS-Programmen. Da das erworbene Wissen oft keine lange Beständigkeit hat, sollten Schulungen wiederholt werden. Die aktive Anwendung der besprochenen Themen und eine Kombination mit anderen Strategien kann zudem hilfreich sein.³⁹ So kann z.B. auch in Einzelgesprächen während Antiinfektivavisiten infektionsbezogenes Wissen übermittelt werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Struktur und Organisation von Krankenhäusern ist es sinnvoll, ABS-Maßnahmen an die lokalen Gegebenheiten anzupassen.^{40,57} Dementsprechend können unterschiedliche Strategien gewählt werden. Weitere mögliche ABS-Interventionen werden im Diskussionsteil der Arbeit besprochen (siehe 4.1.2).

1.2.2 ABS-Programme als qualitätssichernde Maßnahme

Idealerweise sollten ABS-Programme als Routinemaßnahmen zur Qualitätssicherung angesehen werden.⁵⁷ Voraussetzung für Qualitätssicherung ist deren Bewertung. Dies erfolgt mithilfe sogenannter Qualitätsindikatoren.⁵⁸ Darunter versteht man standardisierte, reproduzierbare Messgrößen, die Eigenschaften medizinischer Versorgung messen. Solche Hilfsgrößen können z.B. ärztliche Maßnahmen, wie das Durchführen einer klinischen Untersuchung, sein.

Voraussetzung einer Qualitätsbewertung ist das Erfassen der Qualitätsindikatoren in Form von Einzeldaten.^{59,60} Für eine retrospektive Datenerfassung ist eine vorherige Dokumentation der jeweiligen Qualitätsindikatoren notwendig. Eine Maßnahme, die durchgeführt, aber nicht dokumentiert wurde, kann nicht in die Beurteilung der Versorgungsqualität eingehen.

Die Qualität der medizinischen Versorgung setzt sich aus Struktur- Prozess- und Ergebnismerkmalen zusammen. Für eine differenzierte Analyse dieser Qualitätsaspekte wird daher bei der Qualitätsbewertung in Struktur-, Prozess- und Ergebnisindikatoren unterteilt. In den folgenden Abschnitten sollen diese drei Teilaspekte der Qualität erklärt werden.

1.2.2.1 Strukturqualität

Unter Strukturqualität versteht man technische und personelle Voraussetzungen wie z.B. die Qualifikation der Mitarbeiter oder auch die Ablauforganisation. Strukturindikatoren für ABSs wurden im Rahmen der deutschsprachigen S3-Leitlinie sowie durch weitere Publikationen definiert.^{35,61,62} Darin werden viele verschiedene Voraussetzungen zur erfolgreichen Durchführung einer ABS genannt. So sollte beispielsweise ein multidisziplinäres ABS-Team existieren, das sich mindestens zweimal jährlich trifft. Außerdem sollte Zugriff auf Antiinfektivverbrauchszahlen und Resistenzraten bestehen.^{35,62} Nur mit guter Ausstattung und ausreichend vorhandenen Ressourcen kann ein hohes Niveau an Prozess- und Ergebnisqualität erreicht werden.

1.2.2.2 Prozessqualität

Prozessqualität beschreibt die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, die für die Versorgung eines Patienten ergriffen werden oder nicht.⁶³ Für deren Bewertung werden Verhalten und Abläufe während der Behandlung analysiert. Die Umsetzung diagnostischer Standards sowie das Ordnungsverhalten der Ärzte werden überprüft. Sofern evidenz-basierte Leitlinien für Diagnostik und Therapie vorhanden sind, spiegelt die Prozessqualität im Wesentlichen die Leitlinienadhärenz wieder. Validierte Prozessindikatoren einer ABS sind z.B. die Anzahl der abgenommenen Blutkulturpärchen oder die Auswahl der Initialtherapie.^{35,62}

1.2.2.3 Ergebnisqualität

Unter Ergebnisqualität versteht man das Behandlungsergebnis, also den Gesundheitszustand des Patienten. Da dieser nicht immer leicht zu objektivieren ist, können auch andere Qualitätsaspekte als Ergebnisindikatoren festgelegt werden, deren Grad der Zielerreichung dann beurteilt wird. Ein Kriterium bei ABS-Maßnahmen ist beispielsweise die Frage, ob Antibiotika eingespart werden können oder nicht.

In jedem ABS-Programm sollten geeignete Indikatoren zu diesen drei Qualitätsaspekten festgelegt und verwendet werden. Die entsprechende S3-Leitlinie empfiehlt, je mindestens drei Qualitätsindikatoren regelmäßig zu bestimmen. Mithilfe dieser Qualitätsindikatoren kann die Effektivität von ABS-Maßnahmen bewertet werden.³⁵

International gibt es jedoch keinen Konsens bezüglich der optimalen Messindikatoren. Welche Parameter zur Beurteilung der Effektivität von ABS-Programmen geeignet sind, ist Gegenstand aktueller Diskussion. In den letzten Jahren wurde v.a. die Wirkung dieser Programme auf Kosteneinsparung und Antibiotika-Resistenzraten analysiert.⁶⁴ Neuere Veröffentlichungen rücken jedoch patientenbezogene Outcomeparameter, wie infektionsbezogene Mortalität, in den Fokus des Interesses.⁶⁵ (siehe auch 4.1.2)

1.3 ABS bei Fieber in Neutropenie

Wie oben ausgeführt, ist die Neutropenie nach einer intensiven Chemotherapie einer der wichtigsten Risikofaktoren für Infektionen. Nicht beherrschbare Infektionen stellen auch heute noch die Haupttodesursache von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen dar.^{25,45} Ein optimales Infektionsmanagement dieser schwerkranken Patienten ist daher wesentlich für ihre Prognose. Zum Zeitpunkt der Entwicklung dieser Studie gab es nur wenige publizierte Daten zu ABS-Maßnahmen in diesem Bereich. Weder die deutsche noch die amerikanische Leitlinie enthält spezifische ABS-Empfehlungen für besondere Gruppen wie die der immunkompromittierten Patienten.⁶⁶ Einige Autoren haben jedoch bereits Ihre Erfahrungen mit ABS bei Patienten mit malignen Erkrankungen geteilt. An dieser Stelle werden nur Arbeiten aufgeführt, in denen die bereits erläuterten ABS-Strategien bei hospitalisierten Patienten Verwendung fanden.

Zwei Studien untersuchten, ob die Einführung eines klinischen Behandlungspfades für Patienten mit Fieber in Neutropenie die Mortalität beeinflusste. Im Jahr 2014 wurden von Rosa et al. Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie publiziert.⁶⁷ In dieser wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Befolgung einer lokalen Leitlinie zu febriler Neutropenie und verringerten Mortalitätsraten festgestellt. Zuckermann et al. zeigten 2008, dass die Kombination von Leitlinie und Schulungsmaßnahmen bei dieser Patientengruppe effektiv sein können. Nach Einführung der ABS kam es ebenfalls zu einer signifikant verringerten Mortalität von hospitalisierten Patienten.⁵⁵ Die gleichen Maßnahmen führten in einer weiteren Veröffentlichung von Nucci et al. zu einem verminderten Verbrauch von Glykopeptiden bei neutropenen Patienten.⁶⁸ Diese Studien verwendeten rein passive ABS-Strategien.

In einer weiteren Publikation aus dem Jahr 2011 wurde eine aktive ABS-Methode (regelmäßige Antiinfektivavisiten am 4. und 7. Therapietag von Patienten mit febriler Neutropenie) eingesetzt. Dabei konnte trotz hoher Complianceraten kein signifikanter Effekt auf Antibiotikaverbrauch oder Resistenzraten erzielt werden.⁶⁹ Unter den publizierten Studien stellt dies somit ein bemerkenswertes Ergebnis dar. Festzuhalten bleibt aber, dass keine negativen Auswirkungen auf hämatologische Patienten festgestellt wurden, was für die Sicherheit von ABS-Maßnahmen in der Behandlung dieses Patientenkollektivs spricht.⁶⁹

In den folgenden Studien sind passive und aktive ABS-Methoden kombiniert worden. Jin et al. aus Singapur überprüften durch Konsile mit Feedback die Compliance mit einem vorher eingeführten Behandlungsleitfaden sowie verschiedene Endpunkte. Eingeschlossen wurden insgesamt 248 Patienten mit 301 Episoden febriler Neutropenie bei soliden Tumoren und Lymphomkrankungen aus zwei verschiedenen Krankenhäusern. Ein Vergleich mit Daten, die vor Einführung der ABS erhoben wurden, oder mit einer Kontrollgruppe fand nicht statt. In dieser Studie wurden somit vorwiegend epidemiologische Daten gesammelt und die Sicherheit einer ambulanten Behandlung von Patienten in der Niedrigrisiko-Gruppe überprüft.⁷⁰ Cheng et al. führten nach Implementierung einer Leitlinie und Fortbildungsmaßnahmen Antiinfektivavisiten in einer großen Universitätsklinik in Hong Kong durch. Zwei Jahre nach Beginn der Studie wurden auch hämatologische Patienten miteingeschlossen. Erst mit Einschluss dieser Patienten zeigte sich eine verminderte Anwendung von Breitspektrumantibiotika.

Insgesamt wurden außerdem gesunkene Resistenzraten von *Klebsiella spp.* und *E. coli* Isolaten festgestellt.⁴⁹ Die jeweiligen Auswirkungen der ABS-Initiative auf unterschiedliche Abteilungen wurde nicht geprüft. Dieses ABS-Programm zeigt einen multimodalen Ansatz, es nutzt also sowohl aktive als auch passive ABS-Strategien. Der Effekt von ABS-Maßnahmen auf die spezifische Gruppe der Patienten mit febriler Neutropenie wurde jedoch nicht untersucht.

Bezüglich der Wirksamkeit eines multimodalen Antimicrobial Stewardship Programms in dieser besonderen Patientengruppe besteht folglich weiterer Forschungsbedarf.

1.4. Fragestellung

Der aktuelle Forschungsstand verdeutlicht, dass Antimicrobial Stewardships helfen können, die Behandlung immunkompromittierter Patienten zu verbessern. Am Campus Benjamin Franklin der Charité ist bisher keine ABS in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie etabliert worden. Gleichzeitig eignet sich die in dieser Abteilung häufig vorkommende und eindeutige Indikation für eine Antibiotikatherapie, Fieber in Neutropenie, gut zum Durchführen einer ABS-Maßnahme. Zudem existieren neben einer nationalen mehrere internationale Leitlinien, in denen ein detailliertes Vorgehen bei Patienten mit Fieber in der Neutropenie beschrieben ist.^{2,24,25}

Ziel dieser Arbeit war es, den Effekt einer multimodalen ABS auf die Versorgungsqualität bei Patienten mit Fieber und Neutropenie am Klinikum Benjamin Franklin zu untersuchen. Dazu wurden Strategien gewählt, die bisher gute Erfolge bei früheren ABS gezeigt haben. Das Programm sollte eine lokale Leitlinie, Fortbildungsmaßnahmen sowie regelmäßig stattfindende Antiinfektivakonsile und -Visiten enthalten. Die Qualitätsbeurteilung erfolgte anhand von Indikatoren zur Prozess- und Ergebnisqualität. Die Prozessindikatoren hatten das Ziel, die Leitlinienadhärenz der eingesetzten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen abzubilden. Um den Einfluss der ABS in der Ergebnisqualität zu zeigen, wurden in der vorliegenden Studie sowohl patientenbezogene Outcome-Parameter wie Mortalität, als auch wirtschaftliche Qualitätsindikatoren wie Antibiotikaverbrauch erhoben.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Der Effekt der ABS-Maßnahmen auf die Versorgungsqualität von Patienten mit Fieber in Neutropenie wurde in einem Vorher-Nachher-Design untersucht. Hierfür wurden definierte Qualitätsparametern über je ca. 6 Monate vor (Evaluationsphase) und nach (Interventionsphase) Einführung von ABS-Maßnahmen gemessen und miteinander verglichen. Vor Beginn der Interventionsphase wurden die unter 2.4 aufgeführten ABS-Elemente etabliert (siehe Abbildung 1).

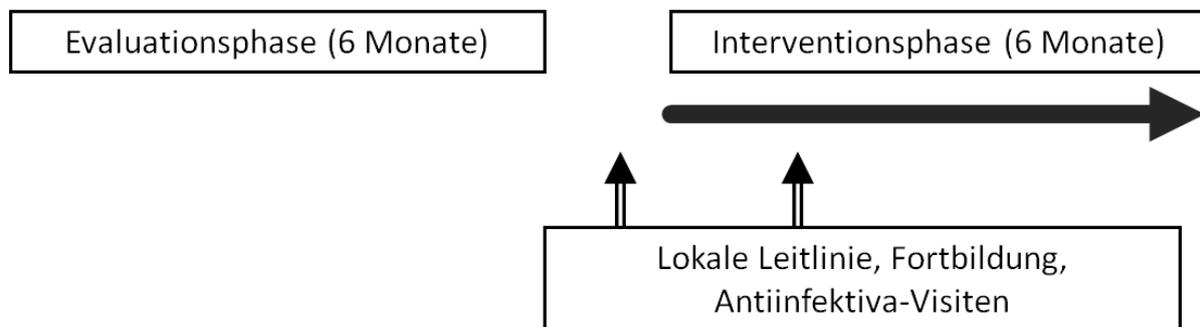


Abbildung 1: Überblick Studienverlauf

2.2. Auswahl der Patienten und der Stationen

Ziel dieser Studie war es, die Versorgungsqualität stationär behandelter Patienten mit Fieber in Neutropenie zu erfassen und zu verbessern. Ambulant versorgte Patienten wurden nicht berücksichtigt.

Die Abteilung für Hämatologie/Onkologie der Charité am Campus Benjamin Franklin umfasst vier Stationen. Zwei davon sind auf Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung spezialisiert, eine dritte auf Patienten mit solider Tumorerkrankung. Außerdem gibt es noch eine palliativmedizinische Station. Aufgrund limitierter personeller Ressourcen konnte nicht die komplette Abteilung für Hämatologie/Onkologie in die Studie miteinbezogen werden. Um dennoch den größtmöglichen Effekt bei einer Patientengruppe mit hohem Risiko für Fieber und Neutropenie zu erzielen, beschränkte

das ABS-Programm sich auf die beiden auf hämatologische Erkrankungen spezialisierten Stationen.

Retrospektiv wurden die Daten sämtlicher Patienten, die im Zeitraum vom 01.09.2012 bis zum 28.02.2013 (Evaluationsphase) mit Fieber in Neutropenie in der hämatologischen Abteilung der Charité am Campus Benjamin Franklin behandelt wurden, in eine neu erstellte Datenbank aufgenommen. Zur Identifizierung der Patienten wurden alle Entlassungen der Abteilung für Hämatologie/Onkologie im gegebenen Zeitraum bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Die Interventionsphase begann nach Implementierung der ABS-Maßnahmen am 15.07.2014 und endete am 17.02.2015, als eine etwa gleiche Fallzahl wie in der Evaluationsphase erreicht worden war. Über den gesamten Zeitraum der Interventionsphase wurden zweimal wöchentlich alle in der hämatologischen Abteilung stationär behandelten Patienten gescreent und die anhand der Einschlusskriterien identifizierten Patienten in die Studie aufgenommen. Auch in der Interventionsphase erfolgte die Datenerhebung im Anschluss an alle durchgeführten Maßnahmen und somit retrospektiv.

Die retrospektive Auswertung routinemäßig erhobener klinischer Daten ist obligatorischer Teil des Vertrags zwischen Patienten und der Charité. Alle Patienten bzw. ihre rechtlichen Vertreter willigten schriftlich in diesen Vertrag ein. Dennoch wurde vor Beginn der Studie das Studienprotokoll bei der zuständigen Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingereicht und durch diese genehmigt. (Ethikantragsnr.: EA4/060/13).

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren Fieber und Neutropenie bei hämatologischer bzw. onkologischer Grunderkrankung gemäß den Definitionen der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie².

Als Fieber galt demnach eine einmalig gemessene orale Temperatur von $\geq 38,3$ °C, eine Temperatur von ≥ 38 °C für ≥ 1 Stunde, oder eine zweifach gemessene Temperatur von ≥ 38 °C innerhalb von 12 Stunden. Als Neutropenie wurde eine Anzahl der neutrophilen

Granulozyten $<500/\mu\text{l}$ definiert.² Um den in der DGHO-Leitlinie nicht präzise definierten Umstand der „zu erwartenden Neutropenie“ zu erfassen, wurden fieberhafte Patienten auch bei initialen Granulozytenzahlen $>500/\mu\text{l}$ eingeschlossen, wenn aufgrund des Verlaufs oder der vorangegangenen Therapie ein der Definition entsprechender Granulozytenabfall zu erwarten war. Dabei wurde eine Zeitspanne von maximal 7 Tagen nach Fieberbeginn festgelegt, innerhalb derer es zu einem Abfall der Granulozyten auf $<500/\mu\text{l}$ kam. Umgekehrt wurde ein Fieber nach Ende der Neutropenie nicht als neutropenes Fieber gewertet.

Eine erneute Episode von Fieber in Neutropenie eines Patienten, der in demselben stationären Aufenthalt bereits eingeschlossen worden war, wurde nur dann als neue Fieberepisode angesehen, wenn zwischen Fieberende und erneutem Fieberbeginn mindestens 14 Tage lagen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die unter einer bereits bekannten Infektion litten oder eine antibiotische Therapie erhielten. Davon ausgenommen waren antimikrobielle Prophylaxen.

2.4 Setting und Durchführung der ABS-Elemente

Die Antibiotic Stewardship Maßnahmen wurde auf den hämatologischen Stationen 1A und 1B der Charité am Campus Benjamin Franklin durchgeführt. Die beiden Stationen umfassen 42 Betten. Das ABS-Team bestand aus zwei Infektiologen (ein Oberarzt der Abteilung für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie sowie ein Oberarzt der Abteilung für Hämatologie und Onkologie) und der Doktorandin. Alle Mitglieder des ABS-Teams waren im Bereich Antibiotic Stewardship fortgebildet, wie es die oben genannte Leitlinie vorsieht.³⁵ Eingesetzt wurden die folgenden ABS-Elemente:

- Lokale Leitlinie
- Dokumentationsbogen
- Fortbildung / Informationsveranstaltung
- standardisierte Dokumentationshilfe
- Antiinfektivavisiten

2.4.1 Lokale Leitlinie

Eine lokale Leitlinie für den Umgang mit Fieber und Neutropenie wurde in Form eines Heftes für die Kitteltasche zur Verfügung gestellt. Die Leitlinie orientierte sich dabei vor allem an den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der DGHO (AGIHO).^{2,71} Ergänzend wurden auch die Leitlinien der IDSA und ECIL-4 berücksichtigt.^{24,25} Aufgrund unterschiedlicher Resistenzsituationen im amerikanischen und europäischen Ausland und damit teilweise abweichender diagnostischer und therapeutischer Empfehlungen, hatten diese jedoch keine Priorität. Zur besseren Handhabung wurde die lokale Leitlinie in Form von Flowcharts erstellt (siehe Abbildung 2, Auszug aus der lokalen Leitlinie). Sie umfasste Hinweise zum klinischen Management von Fieber in Neutropenie ohne Fokus, von febriler Neutropenie und Lungeninfiltraten, V.a invasive Mykosen und Katheterinfektionen. Damit deckte sie die Diagnostik und Behandlung einiger wichtiger Infektionen der Hämatologie ab und sollte nicht nur für die Inhalte der Studie verwendbar sein. Beispielsweise enthielt die lokale Leitlinie auch den MASCC-Score, der international zur Stratifizierung in Niedrig- bzw. Hochrisikogruppen verwendet wird, obwohl dieser nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde. So sollte den aufnehmenden Ärzten die Entscheidung zur Frage der stationären versus ambulanten Therapie erleichtert werden. Die Leitlinienhefte wurden während der Fortbildung zu Beginn der Intervention sowie während der Antiinfektivavisiten an alle ärztlichen und studentischen Mitarbeiter der beiden Stationen ausgehändigt.

2.4.2 Dokumentationsbogen

Als weiteres ABS Element wurde ein Dokumentationsbogen eingeführt. Zur Dokumentation von Beschwerden und Untersuchungsbefunden der Patienten ist, gemäß der Routineversorgung im CBF entweder der Aufnahmestatusbogen oder, bei bereits stationär versorgten Patienten, das Feld „ärztliche Notizen“ am Unterrand des klinischen Verlaufsbogens vorgesehen. In der Auswertung der Daten der Evaluationsphase zeigte sich, dass die Dokumentation von neu aufgetretenen subjektiven und objektiven Symptomen nur unregelmäßig erfolgte. Dies war insbesondere bei Patienten mit stationär aufgetretenem Fieber der Fall. Um dieses Merkmal der Prozessqualität zu verbessern, wurde für die Interventionsphase eine standardisierte Dokumentationshilfe in Form eines Dokumentationsbogens eingeführt.

Dieser wurde mit einem von der Abteilung zeitgleich eingeführten Bogen zur Erfassung der SIRS (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom) - bzw. Sepsiskriterien kombiniert und in die Patientenkurven eingelegt. Darauf wurden in Tabellenform einige wichtige diagnostische und anamnestische Parameter abgefragt, die täglich aktualisiert werden konnten. Durch Auswahl aus einer Checkliste sollten auf dem Bogen außerdem Symptome, Befunde und resultierende Maßnahmen bei Patienten mit Fieber in Neutropenie dokumentiert werden.

2.4.3 Fortbildung

Während einer ersten Fortbildungsveranstaltung im Januar 2014 wurde das Projekt den ärztlichen Mitarbeitern der hämatologischen Abteilung vorgestellt. Ziel der Fortbildung war in erster Linie, Akzeptanz und Unterstützung für das Programm zu gewinnen und Informationen zu den einzelnen Interventionen zu liefern. Um die Motivation zur Umsetzung der ABS-Maßnahmen zu erhöhen, wurden Sinnhaftigkeit und Zielsetzung von ABS vor dem Hintergrund der zunehmenden Resistenzentwicklung und anderer Kollateralschäden einer Antibiotikatherapie, wie die *C. difficile* Infektion, erläutert. Anschließend wurden die erstellten Flowcharts der Leitlinie zum klinischen Management von Fieber in Neutropenie vorgestellt und diskutiert. Anhand der Präsentation der in der Evaluationsphase erhobenen Daten wurden einige Punkte besonders herausgestellt. So konnte auf Schritte im Behandlungspfad hingewiesen werden, die sich in der ersten Phase als problematisch erwiesen hatten. Wo bisher nicht ausreichend leitlinienadhärent gehandelt wurde, versuchte das Team ein Verbesserungspotential aufzuzeigen. Schließlich wurde der Bogen zur standardisierten Dokumentationshilfe und dessen Verwendung vorgestellt.

2.4.4 Antiinfektivavisite

In Absprache mit den behandelnden und leitenden Ärzten wurden Art und Häufigkeit der Antiinfektivavisiten festgelegt. Die Stationen wurden zweimal pro Woche, dienstags und freitags, visitiert. Dabei wurden die Kurvenblätter und elektronischen Daten aller Patienten gesichtet, um diejenigen mit Fieber und Neutropenie ausfindig zu machen und einen Überblick über das bisherige infektiologische Management zu gewinnen. Gegebenenfalls gab das ABS-Team Empfehlungen zur Optimierung der Fokussuche und der antimikrobiellen Therapie ab. Zur Motivation der Mitarbeiter wurde ferner

Feedback zu bisheriger Diagnostik und antimikrobieller Therapie sowie zum Dokumentationsstatus gegeben. Dabei wurden Auswahl und Therapiedauer der Antiinfektiva mit den behandelnden Ärzten diskutiert. Komplexe Fälle wurden ausführlich mit den Stationsärzten besprochen.

2.5 Untersuchte Parameter

2.5.1 Basischarakteristika

Neben allgemeinen Patientencharakteristika wurden einige relevante klinische Parameter erfasst. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Basischarakteristika

Alter
Geschlecht
Grunderkrankung (Akute Leukämie/ Lymphom/ andere hämatologische Erkrankung/ solider Tumor)
Fieberbeginn ambulant / während stationärem Aufenthalt
Fieberdauer
Leukopenie-, Neutropeniedauer
Neutropeniedauer bis Fieberbeginn
Hochdosis-Chemotherapie oder Autologe PBSCT / Chemotherapie in Standarddosis vor Fieberepisode
Antibiotikaprophylaxe (bei stationärem Fieberbeginn)

Legende: Autologe PBSCT = autologe periphere Blutstammzelltransplantation

Die in der AGIHO und in anderen Leitlinien vorgesehene Stratifizierung in Hochrisiko-versus Niedrigrisikogruppe zur Identifizierung von ambulant mit oralen Antibiotika zu behandelnden Patienten war kein Gegenstand der Auswertung, da nur stationär behandelte Patienten eingeschlossen wurden.

2.5.2 Messung der ABS-Qualität

Um die Effektivität des ABS-Programms zu evaluieren, wurden Qualitätsindikatoren genutzt. Diese Messinstrumente wurden zu Patientenkollektiv und lokalen Gegebenheiten passend ausgewählt. Die Auswahl orientierte sich dabei an evidenzbasierten bzw. in Leitlinien empfohlenen Parametern. (siehe auch 4.1.3). Enthalten waren Indikatoren zur Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität. Für jeden dieser Qualitätsbereiche wurden mehrere Parameter untersucht.

2.5.3 Strukturindikatoren

Zur Verbesserung der Strukturqualität tragen alle strukturellen Faktoren bei, die eine ABS ermöglichen. Im Rahmen dieser Studie waren dies die Konstituierung eines ABS-Teams, das sich regelmäßig trifft, sowie alle unter 2.4 genannten ABS-Interventionen.

2.5.4 Prozessindikatoren

Für die Beurteilung der Prozessqualität werden Maßnahmen und Abläufe während der Behandlung analysiert (siehe 1.2.2.2). Nur dokumentierte Prozessindikatoren können in die Qualitätsbeurteilung miteinbezogen werden. Daher galten in dieser Studie nicht dokumentierte Maßnahmen als nicht durchgeführt. Bei den gewählten Indikatoren handelte es sich durchweg um medizinisch relevante Maßnahmen bzw. Parameter. Gemäß den Regeln der guten klinischen Praxis ist deren Dokumentation Bestandteil einer qualitativen Versorgung.

2.5.4.1 Initialdiagnostik

Gemäß der Leitlinie der AGHIO der DGHO sollen bei Fieberbeginn Symptome und ein klinischer Untersuchungsstatus der Patienten erhoben und dokumentiert werden.² Dabei soll v.a. auf Haut- oder Schleimhautveränderungen, Kathetereinstichstellen, respiratorische, abdominelle und urogenitale Befunde als möglichen Fieberfokus geachtet werden.² Während die Evaluationsphase wurden Aufnahmestatusbogen oder, bei bereits stationär versorgten Patienten, das Feld „ärztliche Notizen“ am Unterrand des klinischen Verlaufsbogens auf dokumentierte Befunde überprüft. Zur Erleichterung der Dokumentation von Beschwerden und Untersuchungsbefunden der Patienten wurde zu Beginn der Interventionsphase der Dokumentationsbogen eingeführt (siehe

2.4.2). Hier konnten Fokushinweise und resultierende diagnostische Maßnahmen bei Fieber in Neutropenie einfach und schnell notiert werden. Neben dieser Dokumentationsmöglichkeit wurden während der Interventionsphase weiterhin Aufnahmestatus- und klinischer Verlaufsbogen auf notierte Befunde überprüft.

Als weitere Prozessindikatoren der Initialdiagnostik wurde eine Blutbildbestimmung zu Fieberbeginn festgelegt. Bei Patienten mit ambulant aufgetretenem Fieber sollte bei Aufnahme ein Differentialblutbild erfolgen, um eine eventuelle Neutropenie möglichst schnell zu diagnostizieren und die Patienten ggf. zu isolieren. Außerdem sollte bei dieser Patientengruppe ein Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen durchgeführt werden.

Ein weiterer Prozessindikator der Initialdiagnostik war die Abnahme von Blutkulturen. Gemäß aller verfügbaren Leitlinien sollten mindestens zwei Pärchen, möglichst gleich nach Fieberbeginn und vor Start der antibiotischen Therapie, abgenommen werden. Gab es einen zentralvenösen Katheter, so sollte aus diesem ebenfalls ein Pärchen abgenommen werden.²

2.5.4.2 Initialtherapie

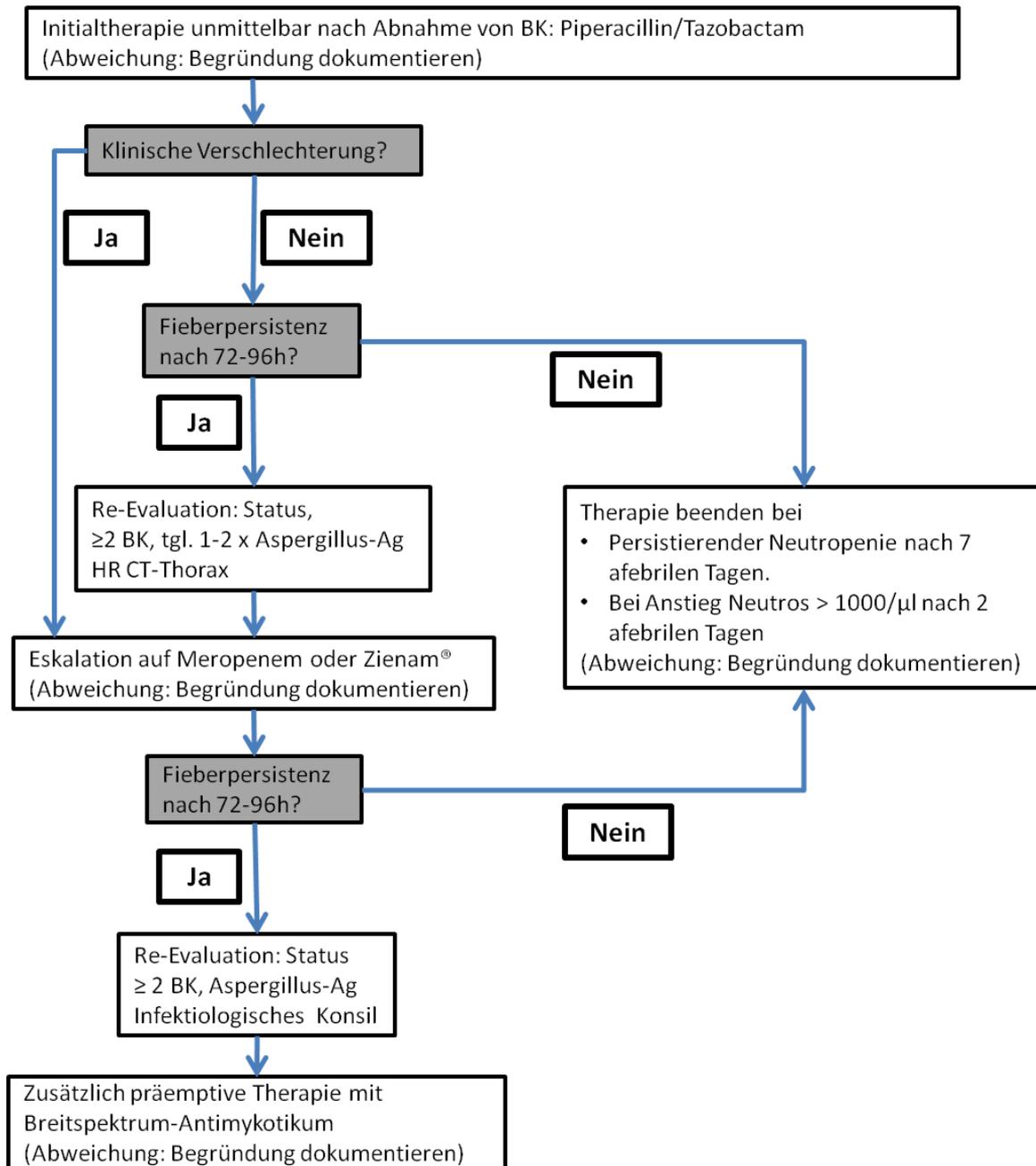


Abbildung 2: Management von High-Risk Patienten mit Fieber ohne Fokus und Neutropenie, Auszug aus lokaler Leitlinie, S.3, BK=Blutkultur, h=Stunden, tgl.=täglich, Aspergillus-Ag=Aspergillus-Antigen

Die Auswahl der Initialtherapie wurde mithilfe von Leitlinienempfehlungen überprüft. Für die Evaluationsphase galt eine Therapie gemäß den AGIHO² Leitlinien als adhären. Darunter fallen pseudomonasaktive Antibiotika (Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Imipenem.) Um einen klaren Algorithmus vorzugeben wurde in der für das Projekt erstellten hausinternen Leitlinie eine

Monotherapie mit Piperacillin/Tazobactam empfohlen (siehe Abbildung 2). In der Evaluationsphase wurde folglich nur noch diese Therapie als leitlinienkonform angesehen. Eine Abweichung von der Erstlinientherapie mit dokumentierter Begründung wurde ebenfalls als leitlinienadhärent bewertet. Mögliche Begründungen für Abweichungen waren z.B. eine Allergie gegen Erstlinientherapeutika oder eine Besiedlung des Patienten mit resistenten Erregern, die eine Anpassung im Sinne einer kalkulierten Initialtherapie erforderten.

2.5.4.3 Diagnostik und Therapie im Verlauf

Bei fehlender Entfieberung soll laut AGIHO sowie hausinterner Leitlinie nach 72- 96 Stunden reevaluiert werden (1. Reevaluation). Dazu gehören eine erneute klinische Untersuchung des Patienten, die erneute Abnahme von zwei Blutkulturpärchen, von Aspergillusantigen und die Durchführung einer HR-CT (hochauflösende Computertomographie). Bei klinischer Instabilität soll die antibiotische Therapie umgestellt werden. Dabei sollte auf Imipenem oder Meropenem eskaliert werden. In der Interventionsphase wurde während Antiinfektivavisiten und Fortbildung mehrfach auf die Möglichkeit hingewiesen, bei Fieberpersistenz und klinischer Stabilität nicht zu eskalieren.⁷²

Die Infektion eines zentralvenösen Zugangs stellt bei Fieber unklarer Ursache eine wichtige Differentialdiagnose dar. Zwar ist bei V.a. Katheterinfektion eine empirische Gabe von Vancomycin nicht zwingend notwendig.⁷³ Da aber Infektionen zentraler Venenkatheter (ZVK) einen schwerwiegenden Morbiditätsfaktor darstellen, wurde eine empirische Eskalation auf Vancomycin bei Fieberpersistenz in dieser Studie unter bestimmten Umständen als angemessen betrachtet. Eine Möglichkeit hierbei war das Vorliegen von klinischen Hinweisen auf eine Katheterinfektion. Diese mussten allerdings mindestens einmal auf Verlaufs- oder Dokumentationsbogen notiert worden sein. Ähnlich wurde mit einem Nachweis von für ZVK-Infektionen typischen grampositiven Erregern (z.B. Koagulase-negative Staphylokokken, Staphylokokkus aureus) umgegangen. Da das zugehörige Antibiogramm oft einige Tage nach dem Nachweis des Bakteriums erscheint, wurde eine frühzeitige Eskalation auf Vancomycin als angemessen eingestuft. Stellte sich nach Empfang des Antibigramms jedoch eine mangelnde Indikation für Vancomycin heraus, sollte wieder deeskaliert werden. Ist in

einem solchen Fall keine Deeskalation erfolgt oder wurden keine klinischen Hinweise für eine ZVK-Infektion dokumentiert, wurde eine mangelnde Indikation für Vancomycin notiert. (siehe auch 2.5.4.1).

Bei der Erfassung einer erfolgten Therapieumstellung wurde außerdem überprüft, ob zu früh (vor Ablauf von 72 Stunden und ohne Dokumentation von klinischer Instabilität) eskaliert wurde. Bei Fieberpersistenz um weitere 72 – 96 Stunden soll eine erneute Reevaluation stattfinden (2. Reevaluation). Darunter wird eine wiederholte klinische Untersuchung, Abnahme von Blutkulturen und Aspergillusantigenen sowie eine Therapieerweiterung um ein Breitspektrumantimykotikum (Voriconazol, Caspofungin) verstanden. Darüber hinausgehende Fieberpersistenz und das weitere therapeutische und diagnostische Vorgehen waren nicht Gegenstand der Studie.

Für alle Patientenfälle mit klinisch definiertem Fieber (siehe 1.1.3) wurde registriert, ob eine adäquate antimikrobielle Therapie erfolgt ist. Im Falle einer Pneumonie wurde des Weiteren erfasst, ob bei auffälligem CT und ohne Kontraindikationen eine BAL (Bronchoalveoläre Lavage) durchgeführt wurde.

Bei mikrobiologisch definiertem Fieber (siehe 1.1.3) wurde bewertet, ob eine zeitnahe und antibiogrammgerechte Anpassung der Therapie erfolgte. Als zeitnah wurde ein Anpassung 4 Tage nach Abnahme der später positiven Blutkultur angesehen. Außerdem wurde eine durchgeführte bzw. nicht durchgeführte (sofern gemäß Antibiogramm mögliche) Deeskalation der antibiotischen Therapie als Indikator erfasst.

Für Patienten mit Fieber unklarer Ursache (siehe 1.1.3) wurde die Therapiedauer nach den Absetzkriterien der AGIHO der DGHO analysiert (siehe Abbildung 2).² Dabei wurden Fieberepisoden mit zu kurzer und zu langer antibiotischer Therapie ausgewertet.

2.5.5 Ergebnisindikatoren

Gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie der DGI bezüglich ABS-Kernstrategien wurden zur Überprüfung der Ergebnisqualität drei Parameter ausgewählt.³⁵ Diese werden im Folgenden vorgestellt.

2.5.5.1 Qualität der Diagnostik

Zur Beurteilung der Qualität der Diagnostik erfolgte die Einteilung der Fieberepisoden in 3 Gruppen: FUO, klinisch definiertes Fieber und mikrobiologisch definiertes Fieber (siehe 1.1.3). Der Anteil an klinisch oder mikrobiologisch definiertem Fieber galt dabei als Maß der Qualität der Diagnostik. Konnte im Verlauf einer Fieberepisode vor und nach Reevaluation kein Fokus ausgemacht werden, erfolgte die Zuteilung zur FUO-Gruppe.

Als klinisch definiertes Fieber galt z.B. die Pilzpneumonie. Zur Diagnosestellung wurden die Definitionskriterien für invasive Mykosen der Invasive Fungal Infections Cooperative Group (IFICG) der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/ National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG) herangezogen.⁷⁴ Demnach wurden die invasiven Mykosen in mögliche, wahrscheinliche und gesicherte Infektion unterteilt. Zur Diagnosestellung von Katheterinfektionen wurden die Definitionskriterien der lokalen Leitlinie herangezogen. Diese teilten die Infektionen in Anlehnung an die entsprechende AGIHO Leitlinie ebenfalls in mögliche, wahrscheinliche und gesicherte Katheterinfektion ein.⁷³ Als mikrobiologisch definiertes Fieber galten beispielsweise Erregernachweise aus Blutkulturen. Koagulase negative Staphylokokken mussten in mindestens zwei separat abgenommenen Blutkulturen nachgewiesen werden, um nicht als Kontamination zu gelten.

Gab es sowohl einen klinischen als auch einen mikrobiologischen Grund für das Fieber wurde die Episode zur mikrobiologisch definierten Gruppe gezählt. Weitere Diagnostik und Therapie bei diesen beiden Fieberarten wurden aufgrund der Uneinheitlichkeit der Infektionen nur noch beschränkt dokumentiert.

2.5.5.2 Einsparpotential an Antibiotika

Es wurde gemäß der genannten Absetzkriterien der AGIHO der DGHO die Überverordnung von Antibiotika bei Patienten mit FUO analysiert.² Die Überverordnung wurde in zwei unterschiedlichen Maßeinheiten erhoben. Zum einen in Antibiotikatagen (Days of Therapy, DOT) zum anderen in DDD (Defined Daily Dose). Die DDD ist eine internationale von der WHO (World Health Organization) festgelegte Maßeinheit im

Arzneimittelverbrauch. Sie beschreibt die durchschnittliche Tagesdosis eines Medikaments für dessen Hauptindikation bei Erwachsenen. Vorteil gegenüber der Angabe in Antibiotiktagen ist, dass die DDDs von mehreren gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln bei einem Patienten addiert werden können. So kann eine Vergleichbarkeit von Antibiotikaverbrauchsdaten hergestellt werden.⁷⁵

2.5.5.3 Mortalität

Als dritter Ergebnisindikator wurde die Mortalität der Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Fieberbeginn gewählt. Außerdem wurde die Überlebensrate 100 Tage nach Fieberbeginn dokumentiert.

2.6 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten der beiden Phasen wurden miteinander verglichen. Die statistischen Analysen wurden mit GraphPad Prism, Version 6, durchgeführt. Dazu erfolgte eine statistische Beratung im Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité.

Die Daten sind, sofern nicht anders gekennzeichnet, sowohl in Tabellen und Abbildungen als auch im Text als Median (25. – 75. Perzentile) oder als absolute Zahl mit prozentualem Anteil am jeweiligen Kollektiv angegeben. Unter den unter 2.3 genannten Bedingungen ist von nicht verbundenen Stichproben ausgegangen worden. Für den Vergleich wurden daher statistische Tests für unverbundene Stichproben genutzt. Metrisch skalierte Variablen fanden vor allem bei Subgruppenanalysen mit kleinen Stichproben Verwendung. Statistische Tests für nicht-parametrisch verteilte Daten zeigen sich bei kleinen Populationen weniger empfindlich gegenüber Ausreißern.⁷⁶ Daher erfolgte die Datenanalyse kontinuierlicher Variablen mittels Mann-Whitney-U Test für nicht normalverteilte Daten. Für die Analyse binärer oder kategorischer Variablen kam der Fishers Exact Test zur Anwendung. Statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert $<0,05$ angenommen. Zur Vermeidung einer α -Fehler-Kumulierung erfolgte bei der Analyse von Subgruppen eine α -Niveau-Adjustierung. Hierfür wurde das α -Niveau (0,05) durch die Anzahl der Einzeltests dividiert und das korrigierte α -Niveau galt als Obergrenze der statistischen Signifikanz.

3. Ergebnisse

Zur vereinfachten Darstellung wurde die Evaluationsphase in Abbildungen und Tabellen der Ergebnisse als Phase I und die Interventionsphase als Phase II bezeichnet.

3.1 Patienteneinschluss

Von allen Entlassungen zwischen dem 01.09.2012 bis 28.02.2013 wurden 82 passende Patientenfälle mit Fieber und Neutropenie gefunden und in die Studie eingeschlossen. Davon stellten sich 33 mit Fieber in der Notaufnahme vor. Während der Interventionsphase vom 15.07.2014 bis 17.02.2015 entsprachen 83 Fälle den Einschlusskriterien, von denen 26 bereits ambulant Fieber entwickelt hatten. Das detaillierte Ein- und Ausschlussverfahren ist in Abbildung 3 dargestellt. 11 Patienten der Evaluationsphase und 12 Patienten der Interventionsphase hatten zwei oder mehr Fieberepisoden. Die maximale Anzahl an Fieberepisoden pro Patient lag bei vier.

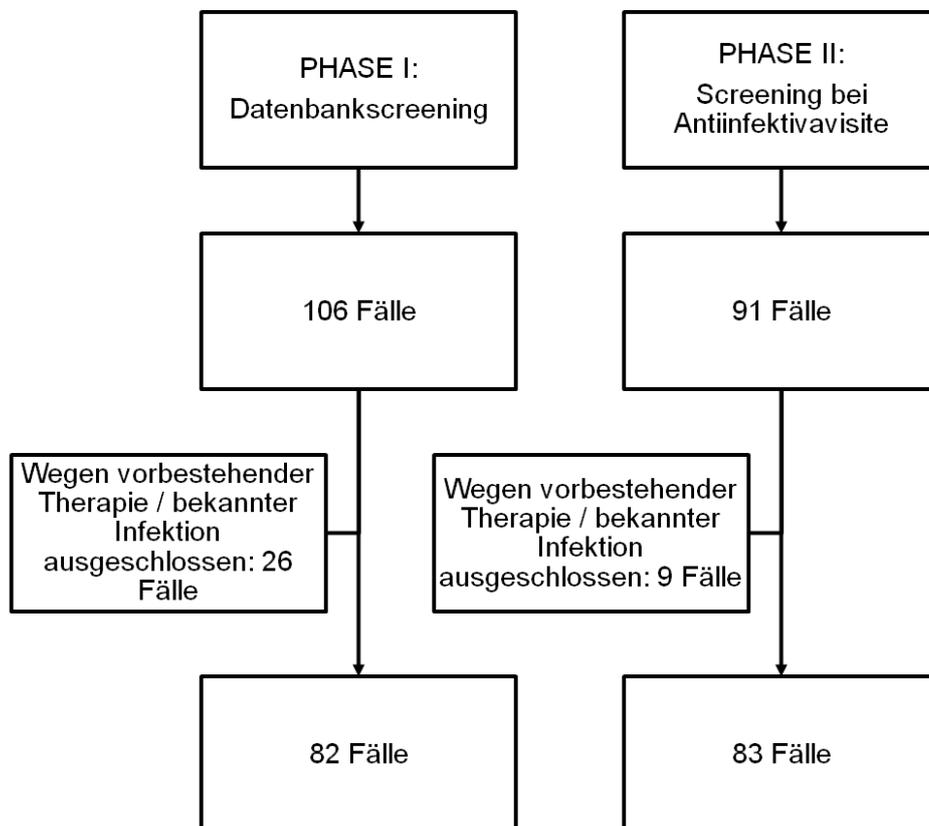


Abbildung 3: Ein- und Ausschlussverfahren als Flussdiagramm. Phase I = Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

3.2 Studienpopulation

Zur Charakterisierung der Population und zum Vergleich der in Evaluations- und Interventionsphase eingeschlossenen Patienten wurden Alter, Geschlecht sowie einige weitere klinische Parameter erfasst. (Siehe Tabelle 3)

Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesign kam es zu leichten Unterschieden der Patientencharakteristika in beiden Gruppen bei zwei Parametern. Das in der Interventionsphase eingeschlossene Patientenkollektiv enthielt signifikant mehr Fälle mit soliden Tumoren als Grunderkrankung. Außerdem war die Krankenhausverweildauer dieser Gruppe signifikant länger als bei den Patientenfällen der Evaluationsphase.

Ergebnisse

Tabelle 3: Basischarakteristika im eingeschlossenen Patientenkollektiv

Variable	Phase I (n=82)	Phase II (n=83)	p-Wert
Patientenzahl	58	64	
Patienten mit >1 Fieberepisode	14	12	0,51
Alter (Range)	61* (18-78)	60* (21-93)	0,92
Geschlecht weiblich	29 (35)	31 (37)	0,87
Grunderkrankung:			
- Akute Leukämie	47 (57)	53 (64)	0,43
- Lymphom	30 (37)	23 (28)	0,25
davon Multiples Myelom	7 (9)	5 (6)	1,00
- andere hämatologische Erkr.	5 (6)	1 (1)	0,12
- solider Tumor	0 (0)	6 (7)	0,029
Ambulanter Fieberbeginn	33 (40)	26 (31)	0,26
Stationärer Fieberbeginn	49 (60)	57 (69)	0,26
Hochdosischemotherapie / Autologe PBSCT	54 (66)	61 (73)	0,86
Leukopeniedauer bis Fieberbeginn:			
< 0 Tage	25 (31)	16 (21)	0,15
0 – 6 Tage	40 (49)	40 (51)	0,87
≥ 7 Tage	16 (20)	22 (28)	0,27
Patienten mit Antibiotikaprophylaxe vor stationärem Fieberbeginn	35 (71)	50 (88)	0,05
Krankenhausverweildauer in Tagen	21*	27*	0,003

Legende: Die Daten sind als *Median (25. – 75. Perzentile) oder, falls nicht weiter gekennzeichnet, absolute Zahl (Anteil in %) angegeben. Erkr.=Erkrankungen, Autologe PBSCT = autologe periphere Blutstammzelltransplantation. Phase I= Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

3.3 Prozessindikatoren

3.3.1 Initialdiagnostik

Von den Patienten angegebene Beschwerden wurden in der Interventionsphase im Vergleich zur Evaluationsphase deutlich öfter dokumentiert (64 % vs. 40 %, siehe Abbildung 4). Insgesamt, sowie im Bereich der Fälle mit stationärem Fieberbeginn konnte die Dokumentation von Symptomen signifikant gesteigert werden (p-Wert insgesamt: 0,003; p-Wert stationär: 0,005).

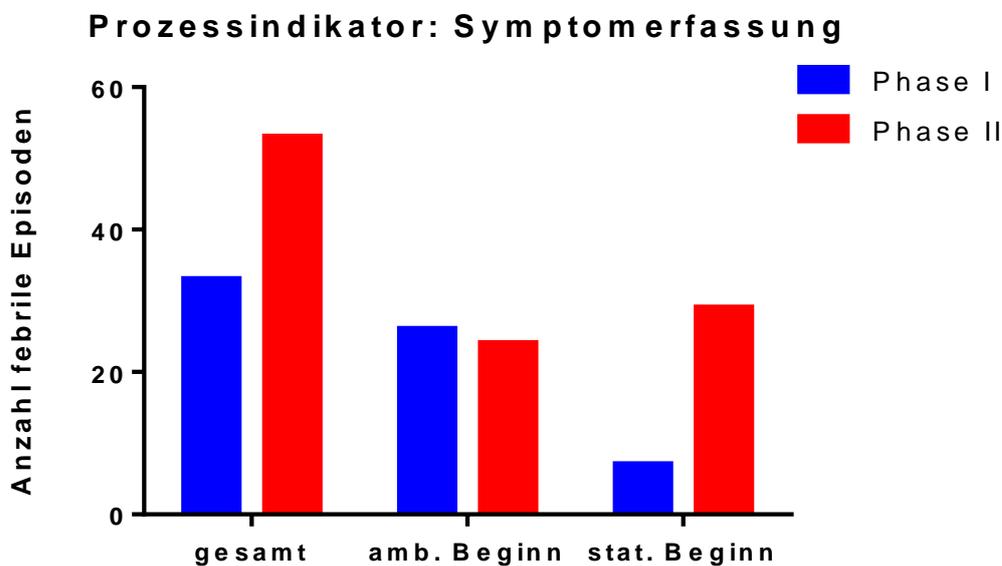


Abbildung 4: Dokumentation von Symptomen. amb. Beginn = ambulanter Fieberbeginn, stat. Beginn = stationärer Fieberbeginn. Phase I = Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

Vergleichbare Ergebnisse konnten bei der Dokumentation der Untersuchungsbefunde zu Fieberbeginn beobachtet werden (siehe Abbildung 5). Wieder konnte sowohl insgesamt, als auch bei stationärem Fieberbeginn eine signifikante Steigerung erzielt werden (p-Werte: 0,020; 0,013). Dies zeigte sich auch an einer häufigen Verwendung der Dokumentationshilfe. In 53 von 74 Fällen, bei denen ein solcher Bogen in der Kurve zur Verfügung stand, wurde mindestens einmal eine Notiz darauf verfasst.

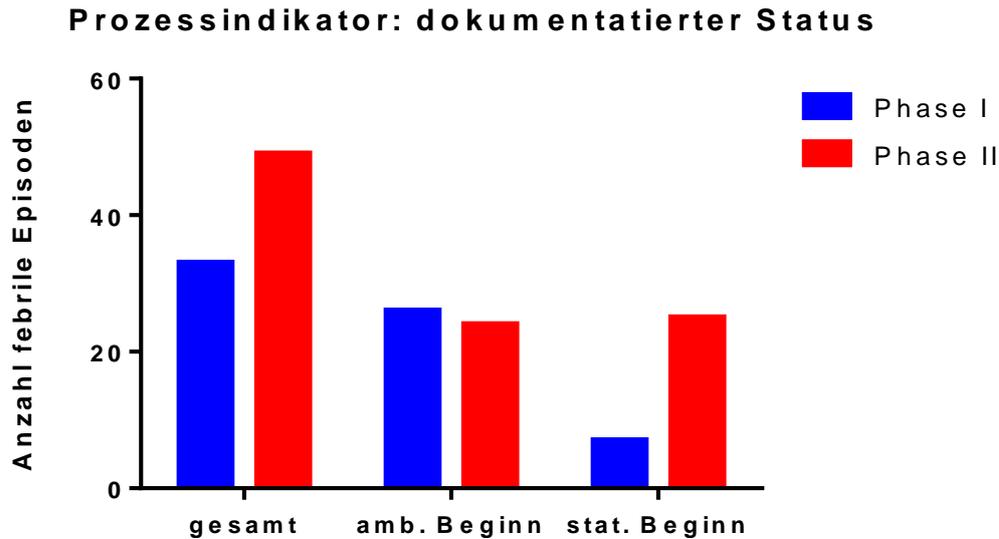


Abbildung 5: Dokumentation klinischer Status. amb. Beginn = ambulanter Fieberbeginn, stat. Beginn = stationärer Fieberbeginn. Phase I = Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

Ein wichtiger Prozessindikator der initialen Diagnostik war die Anzahl der abgenommenen Blutkulturen. Wie Abbildung 6 veranschaulicht, konnte die geforderte Abnahme von zwei oder mehr Blutkulturpärchen nach Implementierung der ABS-Maßnahmen signifikant gesteigert werden (Evaluationsphase 23 %, Interventionsphase 66 %, p -Wert: $<0,0001$). Auch Fälle, in denen überhaupt keine Blutkultur bei Fieberbeginn abgenommen wurde, konnten von 12 % auf 4 % gesenkt werden (p -Wert: $0,187$). Eine Differenzierung in zentralvenös bzw. peripher entnommene Blutkulturen konnte wegen mangelnder Dokumentation auf den mikrobiologischen Anforderungsscheinen nicht erfolgen.

Prozessindikator: Blutkulturabnahme

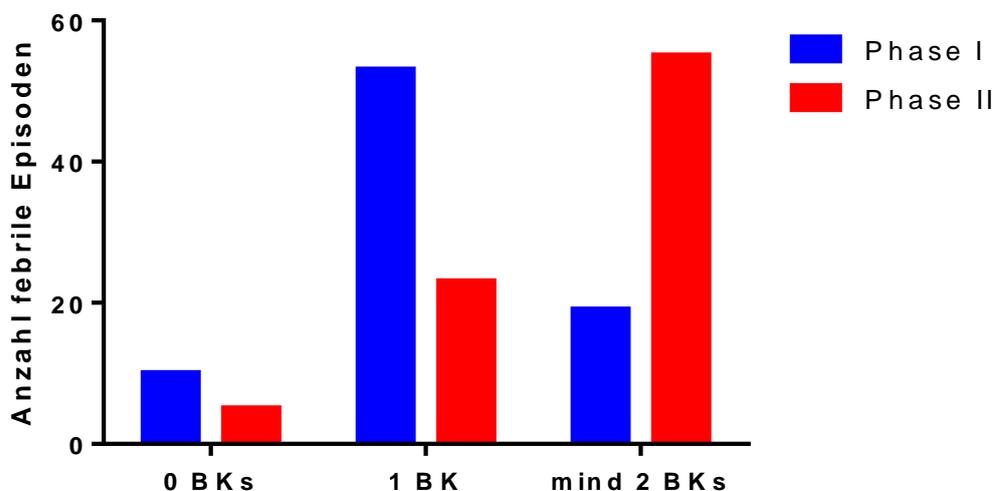


Abbildung 6: abgenommene Blutkulturpärchen. BK = Blutkulturpärchen, Phase I= Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

Bei Patienten, die bereits ambulant Fieber entwickelt hatten, wurden außerdem die in Tabelle 4 dargestellten diagnostischen Parameter überprüft. Dabei zeigte sich, dass ein Röntgenbild des Thorax unmittelbar nach stationärer Aufnahme häufiger durchgeführt wurde. Dieser Trend war allerdings nicht signifikant.

Tabelle 4: Initialdiagnostik bei ambulant aufgetretenem Fieber

Variable	Phase I (n=33)	Phase II (n=26)	p-Wert
Röntgen Thorax	21 (64)	22 (85)	0,09
Röntgen Thorax in 2 Ebenen	16 (49)	19 (73)	0,07
Differenzialblutbild	18 (55)	17 (65)	0,44

Legende: Die Daten sind als absolute Zahl (Anteil in %) angegeben. Phase I= Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

3.3.2 Initialtherapie

Die Initialtherapie erfolgte in beiden Phasen in den meisten Fällen leitliniengerecht (siehe Tabelle 5). In der Interventionsphase kam es in 6 Fieberepisoden nachvollziehbar zu einem anderen Therapieregime. Folgende Gründe erforderten dabei ein Abweichen von der Erstlinientherapie mit Piperacillin/Tazobactam: In zwei Fällen

hatte der Patient dieses Antibiotikum kurze Zeit vor Fieberbeginn aufgrund einer nicht-neutropenen Infektion bereits erhalten. Da diese Therapie bei Fieberbeginn bereits beendet war, trafen die unter 2.3 genannten Ausschlusskriterien nicht zu. Zweimal bestand eine Allergie gegen Piperacillin/Tazobactam. In zwei weiteren Fieberepisoden lag ein positiver Nachweis von multiresistenten Erregern im Sinne einer Kontamination vor. In beiden Studienphasen wurde folglich in je 4 Fällen ohne dokumentierte oder anderweitig nachvollziehbare Begründung von der Leitlinienempfehlung zur Initialtherapie abgewichen.

Tabelle 5: Initialtherapie

Variable	Phase I (n=82)	Phase II (n=83)	p-Wert
Leitlinienkonform	78 (95)	73 (88)	0,16
Begründete Abweichung	0 (0)	6 (7)	0,03

Legende: Die Daten sind als absolute Zahl x/n, n =Gesamtzahl des jeweiligen Kollektivs, (Anteil in %) angegeben. Phase I= Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

3.3.3 Diagnostik und Therapie im Verlauf

Gemäß der Leitlinie der AGIHO der DGHO sowie der hausinternen Leitlinie soll bei einer Fieberpersistenz nach 72-96 Stunden reevaluiert werden (1. Reevaluation).² Die dafür erforderlichen diagnostischen Parameter sind in Tabelle 6 dargestellt. Darin sowie in Tabelle 7 sind alle Episoden mit fehlender Entfieberung erfasst, auch solche, bei denen nach dieser weiterführenden Diagnostik ein klinischer oder mikrobiologischer Fokus gefunden werden konnte. Ab diesem Zeitpunkt galt ein Patientenfall als klinisch oder mikrobiologisch definiertes Fieber.

Bei der 1. Reevaluation konnte nach Einführung der ABS-Maßnahmen eine signifikante Steigerung der Abnahme von mindestens 2 Blutkulturpärchen beobachtet werden. Nach Adjustierung des α -Niveaus bei Subgruppenanalyse ist die Statusdokumentation in diesem Patientenkollektiv nicht signifikant gestiegen.

Tabelle 6: Weiterführende Diagnostik bei Fieberpersistenz (1. Reevaluation)

Variable	Phase I (n=26)	Phase II (n=29)	p-Wert
Status dokumentiert	3 (12)	11 (38)	0,03
min. 2 Blutkulturpärchen	3 (12)	20 (69)	<0,0001
HR- CT	10 (39)	16 (55)	0,28
Aspergillus-Antigen	16 (62)	19 (66)	0,79

Legende: Die Daten sind als absolute Zahl (Anteil in %) angegeben. Phase I= Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

Tabelle 7 zeigt Prozessindikatoren zur Diagnostik bei Fieberpersistenz um weitere 72-96 Stunden (2. Reevaluation). Da nur bei einem Teil der Patienten das Fieber bis zu diesem Zeitpunkt persistierte und die Kriterien für die 2. Reevaluation nur für persistierendes FUO zur Anwendung kamen, handelt es sich nun um ein sehr kleines Patientenkollektiv.

Tabelle 7: Weiterführende Diagnostik bei Fieberpersistenz (2. Reevaluation)

Variable	Phase I (n=6)	Phase II (n=9)	p-Wert
Status dokumentiert	1 (16,7)	4 (44)	0,58
Aspergillus-Antigen	6 (100)	9 (100)	nicht mgl.

Legende: Die Daten sind als absolute Zahl (Anteil in %) angegeben. Phase I= Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase. mgl.=möglich.

Ob ein Patient als klinisch instabil eingestuft wurde und damit eine Therapieumstellung bei Fieberpersistenz erforderlich war, konnte anhand der Aktenlage nicht eindeutig nachvollzogen werden. Daher wurde von einer Beurteilung dieses Punktes abgesehen. In beiden Studienphasen fanden sich je 21 Fällen, bei denen bereits vor Ablauf der 72 Stunden die Therapie eskaliert wurde (siehe Tabelle 8). Die Leitlinie der AGIHO der DGHO empfiehlt ein Abwarten von 72 bis 96 Stunden, da diese Zeit bis zum kompletten Wirkungseintritt der Antibiotika nötig ist.² Als nachvollziehbare Begründung für eine frühere Umstellung galt eine allergische Reaktion auf das Erstlinientherapeutikum oder ein früher positiver Erregernachweis in einer Blutkultur. Klinische Instabilität, die eine weitere Indikation zur frühen Eskalation wäre, konnte auch in diesem Fall retrospektiv

nicht ausreichend beurteilt werden und wurde daher bei der Bewertung ausgeklammert. Des Weiteren wurde häufig eine Doppeleskalation auf Vancomycin und Meropenem bei Fieberpersistenz beobachtet (siehe Tabelle 8). Die Gesamtzahl (n=42/46) steht hier für alle Fälle, in denen die antibiotische Therapie eskaliert worden ist. Sie schließt folglich auch Fälle mit ein, in denen vor Reevaluation bzw. ohne Fieberpersistenz eskaliert wurde. Bei Fieberpersistenz ist eine zusätzliche Gabe von Vancomycin bei liegendem zentralvenösem Katheter und V.a. Katheterinfektion vertretbar, sobald bei fehlendem Nachweis einer solchen Infektion wieder deeskaliert wird (siehe 2.5.3.3). Dabei kann das Ergebnis des Antibiogramms abgewartet werden. Unter diesen Gesichtspunkten wurde eine vorläufige Doppeleskalation in der Mehrzahl der Fälle in beiden Phasen als angemessen gesehen.

Insgesamt wurden in der Evaluationsphase jedoch 7 Fälle registriert, in denen kein Erreger gefunden, Vancomycin aber nicht rechtzeitig abgesetzt wurde. In der Interventionsphase wurde unter den gleichen Gesichtspunkten eine Deeskalation von Vancomycin viermal versäumt.

Die erfasste Qualität der Antibiotikatherapie bei mikrobiologisch definiertem Fieber wird in Tabelle 9 wiedergegeben. ‚Mögliche Deeskalation versäumt‘ bedeutet hier, dass Erreger gefunden wurden, welche auch auf andere, Nicht-Reserve-Antibiotika sensibel gewesen wären. In diesen Fällen hätte Vancomycin oder ein Carbapenem nach Erhalt des Antibiogramms abgesetzt werden können.

Ergebnisse

Tabelle 8: Therapie im Verlauf

Variable	Phase I (n=82)	Phase II (n=83)	p-Wert
Therapie bei Fieberpersistenz I			
Umstellung/Eskalation erfolgt	25/26 (96)	25/29 (86)	0,36
Umstellung nach <72 h o. dok. Begründung*	9/21 (43)	7/21 (33)	0,75
Doppeleskalation auf Vancomycin/Meropenem o. dok. Begründung*	9/42 (21)	6/46 (13)	0,40
Therapie bei Fieberpersistenz II			
Breitspektrumantimykotikum	3/6 (50)	9/9 (100)	0,044
Therapiedauer bei FUO – Fällen**			
zu kurz	4/48 (8)	3/32 (9)	1,00
zu lang	20/48 (42)	12/32 (38)	0,82

Legende: Die Daten sind als absolute Zahl x/n, n =Gesamtzahl des jeweiligen Kollektivs, (Anteil in %) angegeben.*ohne dokumentierte Begründung. **gemäß Absetzkriterien der AGIHO². Phase I= Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

Tabelle 9: Therapiecharakteristika bei mikrobiologisch definiertem Fieber

Variable	Phase I (n=15)	Phase II (n=28)	p-Wert
Anpassung der Therapie erfolgt	9 (60,0)	16 (57)	1,00
Keine Anpassung erforderlich	6 (40)	11 (39)	1,00
Resistenzgerechte Therapie innerhalb von 4 Tagen*	14 (93)	25 (89)	1,00
Mögliche Deeskalation versäumt*	7 (47)	5 (18)	0,07

Legende: Die Daten sind als absolute Zahl (Anteil in %) angegeben. *nach Erhalt des Antibiogramms. Phase I= Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

Bei mikrobiologisch definiertem Fieber war eine Anpassung der Therapie aufgrund der recht breiten Initialtherapie oder schon stattgefundenen Eskalation mit beispielsweise Meropenem oder Vancomycin nicht immer nötig. In ca. 90 % erhielten die Patientenfälle mit mikrobiologisch definiertem Fieber in beiden Studienpopulationen 4 Tage nach Erhalt des Antibiotogramms eine resistenzgerechte Therapie. Aufgrund eines komplexen Therapieverlaufs in Einzelfällen wird hier von einer genaueren Beschreibung der Abweichungen abgesehen.

3.4 Ergebnisindikatoren

3.4.1 Qualität der Diagnostik

Die Patientenfälle wurden je nach Art der Infektion in drei Gruppen (FUO, klinisch definiertes Fieber, mikrobiologisch definiertes Fieber) eingeteilt (siehe 2.5.4.1). Die Ergebnisse als absolute Zahlen sind in Abbildung 7 dargestellt. In der Interventionsphase der Studie konnte eine signifikante Steigerung des Anteils an mikrobiologischem Fieber von 18 % in der Evaluationsphase auf 33 % erzielt werden (p-Wert:0,049). Gleichzeitig sank der Prozentsatz von Patientenfällen mit Fieber unklarer Ursache von 59 % auf 39 % (p-Wert: 0,013).

Ergebnisindikator: Qualität der Diagnostik

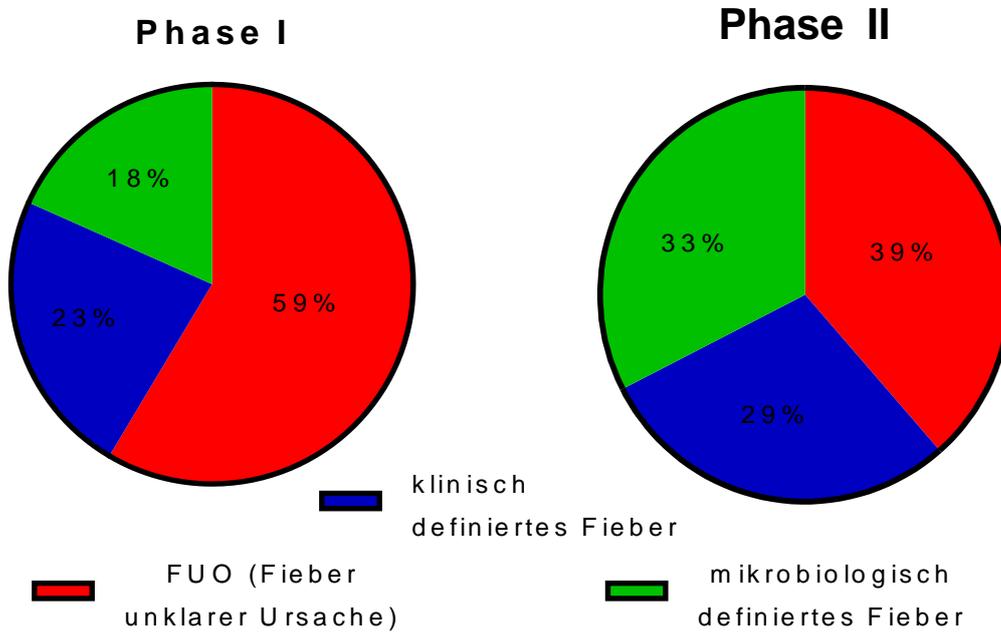


Abbildung 7: Anteil der drei Fieberarten. Phase I = Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die bei den Patientenfällen mit mikrobiologisch definiertem Fieber gefundenen Erreger in Blutkulturen. Bakteriämien stellten bei dieser Fieberart einen Anteil von 87 % in der Evaluationsphase und 74 % Prozent in der Interventionsphase dar (p-Wert: 0,243). Teilweise kam es zum Nachweis von zwei unterschiedlichen Isolaten im selben Probenmaterial oder auch zum Nachweis von Erregern in unterschiedlichen Materialien.

Tabelle 10: Mikrobiologische Charakteristika

Variable	Phase I (n=82)	Phase II (n=83)
Bakteriämien	13 (16)	20 (24)
– Koagulase-negative Staphylokokken*	8	11
– Escherichia coli	4	5
– Pseudomonas aeruginosa	4	0
– Staphylococcus aureus	0	2
– Streptococcus mitis	1	1
– Enterobacter species	1	0
– Klebsiella pneumonia	0	1
– Gemella haemolysans	0	1
– Citrobacter freundii	1	0
– Campylobacter jejunii	0	1
Davon MRGN (inkl. ESBL**)	0	2
Davon MRSA***	0	0

Legende: Die Daten sind als absolute Zahl (Anteil in %) angegeben. *Nachweis in min. zwei separat abgenommenen Blutkulturen. **ESBL=Extended-Spectrum-Betalaktamasen ***MRSA=Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus. Phase I= Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

Neben den positiven Blutkulturen kam es in der Evaluationsphase zu folgenden Erregernachweisen; 1 Erregernachweis im Urin, 3 an Katheterspitzen und 1 in Abstrichmaterial. In der Urinkultur wurden Escherichia coli und Enterococcus faecalis nachgewiesen. Bei den Erregernachweisen an Katheterspitzen handelte es sich um 2 Mischinfektionen; einmal Escherichia coli und Staphylococcus epidermidis sowie einmal Escherichia coli und Staphylococcus epidermidis. Einmal wurde Staphylococcus epidermidis isoliert. Aus einer Weichteilinfektion wurde mittels Abstrich ein multiresistenter Staphylococcus epidermidis isoliert.

In der Interventionsphase fanden sich neben den Bakteriämien folgende Erregernachweise; 9 Erregernachweise im Urin, 3 an Katheterspitzen, 1 in einer BAL sowie 1 in Gallenflüssigkeit. Die Harnwegsinfektionen waren durch die folgenden

Ergebnisse

Bakterien bedingt (teilweise gelang der Nachweis mehrerer Erreger in einer Urinkultur): Escherichia coli (4x), Koagulase-negative Staphylococci (2x), Enterococcus faecalis (2x), Enterobacter cloacae (1x), Scedosporium proliferans (1x), darunter insgesamt 2 MRGN. An den Katheterspitzen wurden dreimal Koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen. In der BAL fanden sich Escherichia coli sowie Candida krusei und Candida glabrata. Enterococcus faecium und faecalis wurden in Gallenflüssigkeit nachgewiesen.

In Tabelle 11 sind die aufgetretenen Infektionen bei klinisch definiertem Fieber aufgelistet. Klinisch definiertes Fieber stellte in der Evaluationsphase einen Anteil von 23% und in der Interventionsphase von 29% an allen febrilen Episoden (p-Wert: 0,479). Bei allen Fällen invasiver Mykosen (IFI, Invasive Fungal Infection) lag ein pulmonologischer Fokus vor.

Tabelle 11: Klinisch definiertes Fieber, Auflistung der Infektionen

Variable	Phase I (n=82)	Phase II (n=83)
Klinische Infektionen	19 (23)	24 (29)
Mögliche IFI*	4	11
Wahrscheinliche IFI*	8	3
Gesicherte IFI*	1	0
Andere Pneumonie	6	9
Katheterinfektion	4	1
Mukositis (ab Grad III)	9	4
Otitis media	1	0
Weichteilinfektion	1	0
Diarrhoe ohne Erregernachweis	0	1

Legende: Die Daten sind als absolute Zahl (Anteil in %) angegeben. * Invasive Fungal Infection (Invasive Mykose, Kriterien zur Stadieneinteilung⁷⁴). Phase I= Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

Bei den Katheterinfektionen der Evaluationsphase handelt es sich gemäß den in der lokalen Leitlinie aufgeführten Definitionskriterien um drei gesicherte und eine wahrscheinliche Infektion (siehe 2.5.4.1). Bei einer von diesen vier war die Kathetereinstichstelle als gerötet dokumentiert und der ZVK gezogen worden. In der Interventionsphase wurde in einem Fall eine positive Blutkultur aus dem Port sowie lokale Infektzeichen gefunden. Außerdem besserten sich diese innerhalb von 48 Stunden nach Portexplantation. Somit lag in diesem Fall eine wahrscheinliche Infektion vor. Da eine leichte Mukositis als Begleiterkrankung der Neutropenie häufig auch ohne Fieber auftritt, wurde sie erst ab einem dokumentierten Schweregrad von III bzw. nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten als ursächlich für das Fieber angesehen.

3.4.2 Einsparpotential an Antibiotika

Die mediane Therapiedauer bei FUO-Fällen betrug in der Evaluationsphase 9,5 und in der Interventionsphase 8,3 Tage. Wie Tabelle 8 bereits aufzeigte, ist in beiden Phasen der Studie in ca. 40 % der Patientenfälle mit Fieber unklarer Ursache zu lang antibiotisch therapiert worden. Tabelle 12 gibt an, wie viel Antibiotika in dieser Kohorte hätten eingespart werden können, wenn leitliniengerecht abgesetzt worden wäre. Für die Verbrauchsangabe in Antibiotikatagen zeigt sich ein signifikant gesunkenes Einsparpotential. Das Einsparpotential in der Angabe DDD ist der einzige signifikante Parameter in der vorliegenden Arbeit, bei dem nach Adjustierung des α -Niveaus bei Subgruppenanalysen keine Signifikanz mehr bestand. Bei einem Signifikanzniveau $<0,05$ kann von einem signifikanten Unterschied des Einsparpotentials in DDD ausgegangen werden. Nach Adjustierung des α -Niveaus ist in dieser Verbrauchsangabe jedoch kein signifikanter Rückgang mehr feststellbar. (siehe 2.6, korrigiertes α -Niveau $<0,038$)

Tabelle 12: Antibiotika Einsparpotential bei FUO-Fällen mit zu langer Therapiedauer

Variable	Phase I (n=20)	Phase II (n=12)	p-Wert
Einsparpotential p/P**			
in Tagen	6*	2,5*	0,014
in DDD***	8,5*	2*	0,038
Einsparpotential gesamt			
in Tagen	134	38	
in DDD***	195	55	

Legende: Die Daten sind als *Median (25. – 75. Perzentile) oder, falls nicht weiter gekennzeichnet, absolute Zahl angegeben. **p/P: pro Patient, ***DDD: Defined Daily Dosis (siehe oben). Phase I= Evaluationsphase, Phase II = Interventionsphase.

3.4.3 Mortalität

In der Evaluationsphase starben 5 Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Fieberbeginn. In der Interventionsphase waren es 8 Todesfälle. (p-Wert: 0,566) Die außerdem dokumentierte 100-Tage-Überlebensrate kam zu folgenden Ergebnissen: In der Evaluationsphase waren 44 Patienten (dies entspricht 59 Fällen) 100 Tage nach Fieberbeginn am Leben. In der Periode der Intervention waren dies 45 Patienten (dies entspricht 61 Fällen, p-Wert Patienten: 0,278, p-Wert Fälle: 0,434). Trotz Prüfung ambulanter Akten und telefonischer Rücksprache mit den nach Entlassung weiter betreuenden Ärzten konnten nicht alle Follow-Up-Daten erhoben werden (Ausfälle Evaluationsphase: 12 Fälle, 8 Patienten, Interventionsphase: 3 Fälle und Patienten).

4. Diskussion

Hämatologische Patienten erhalten oft mehrere Zyklen einer immunsuppressiven Chemotherapie, die zu unterschiedlich lang dauernden Neutropeniephasen führen. Viele dieser Patienten entwickeln währenddessen Fieber und erhalten eine antibiotische Prophylaxe oder Therapie. Die schnelle Einleitung einer kalkulierten Antibiotikatherapie ist entscheidend für die Prognose von Patienten mit febriler Neutropenie. Diese wird über Tage oder sogar Wochen verabreicht. Der Antibiotikaverbrauch in hämatologisch-onkologischen Abteilung ist dementsprechend hoch. Die Therapie mit Breitspektrumantibiotika kann jedoch zu Kollateralschäden führen, wie zum Beispiel der Selektion multiresistenter Erreger oder der Entwicklung einer *Clostridium difficile* Infektion.⁷⁷ Insbesondere die fortschreitende Resistenzentwicklung ist zu einem großen, internationalen Problem für das öffentliche Gesundheitswesen geworden.^{28,29} Folglich besteht ein globales Interesse an einem rationalen Einsatz von Antibiotika. Antimicrobial-Stewardship-Programme können helfen, dem Wirkverlust von Antibiotika entgegenzuwirken. Ihr Ziel ist es, die Verordnung von Antiinfektiva zu optimieren, um ein bestmögliches Behandlungsergebnis für die Patienten zu erzielen. Gleichzeitig sollen Nebenwirkungen, Selektion pathogener Keime, Resistenzentwicklungen und Kosten gesenkt werden.

Die Datenlage zu ABS-Programmen im Bereich Fieber in Neutropenie ist jedoch spärlich. In drei Studien wurden passive ABS-Strategien wie Leitlinien oder Schulungsmaßnahmen für die Behandlung der febrilen Neutropenie eingesetzt. Zwei davon stellten nach Einführung der ABS-Initiative eine verminderte Mortalität fest (siehe auch 1.3).^{55,67} In einer Studie von Nucci et al. konnte der Glykopeptidverbrauch für Patienten mit febriler Neutropenie gesenkt werden.⁶⁸ Beispiel für die Verwendung aktiver Strategien ist ein ABS-Programm von Yeo et al. Hierbei konnten allerdings durch Antiinfektivavisiten keine signifikanten Veränderungen von Antibiotikaverbrauch oder Resistenzraten erreicht werden.⁶⁹ Zwei Studien kombinierten aktive und passive Strategien, wie das auch in der vorliegenden Arbeit der Fall war. Allerdings sind diese beiden nur bedingt geeignet den Effekt der eingesetzten Strategien auf die Behandlungsqualität von neutropenen Patienten mit Fieber abzubilden. Ziel einer ABS-Initiative aus Singapur war dabei nämlich v.a. das Sammeln epidemiologischer Daten,

der Vergleich mit einer Kontrollgruppe fand nicht statt.⁷⁰ In einer weiteren großen Studie aus Hong Kong wurden hämatologische Patienten zwei Jahre nach Studienbeginn in ein ABS-Programm mit einbezogen. Dabei kam es zu keiner detaillierten Auswertung für die spezielle Gruppe der neutropenen Patienten. Die Wirksamkeit eines multimodalen ABS-Programms, das also verschiedene Methoden kombiniert, ist in dieser Patientenkohorte noch nicht untersucht worden.⁴⁹

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Vorher-Nachher-Studie. Nach den Richtlinien der evidenzbasierten Medizin ist diese Studienart einer randomisiert kontrollierten Untersuchung im Evidenzgrad unterlegen. Da ein Einfluss durch Störgrößen schwieriger festzustellen ist, lässt sich die Kausalität möglicher Korrelationen mit Hilfe von nicht-kontrollierten Studien nicht sicher erfassen. Die Aussagekraft der Ergebnisse kann zusätzlich geschwächt werden durch mögliche Lücken in der Dokumentation retrospektiv erhobener Daten. Prinzipiell wäre ein randomisiertes und kontrolliertes Studiendesign nur mit erheblich größeren personellen und finanziellen Ressourcen möglich gewesen. In einer monozentrischen Studie wäre zudem eine getrennte Beobachtung von Patientenfällen, bei denen ABS-Maßnahmen angewendet werden und solche ohne Intervention, wie dies für eine randomisierten kontrollierten Studie notwendig gewesen wäre, kaum realisierbar. Schließlich wurden die ausgewählten ABS-Elemente auf die gesamte Abteilung angewandt. Während der Fortbildungsmaßnahmen beispielsweise wurden alle ärztlichen Mitarbeiter einbezogen. Ihr Handeln stand damit automatisch unter dem Einfluss des Programms. Da die Assistenzärzte wechselnd auf beiden hämatologischen Stationen der Abteilung eingesetzt werden, wäre es auch nicht möglich gewesen, nur eine Station dem ABS Programm zu unterziehen. Der Vergleich mit einer externen Kontrollgruppe war im Rahmen dieses Projekts nicht realisierbar. Studien mit vergleichender retrospektiver und prospektiver Datenerhebung sind daher ein häufig verwendetes Design für ABS-Programme. In einer Übersicht von Kaki et al. zu ABS-Initiativen auf Intensivstationen waren beispielsweise 75% der 24 analysierten Studien im Vorher-Nachher-Design gestaltet.³⁸

4.1.2 Voraussetzungen und Durchführung der Studie

Ein multidisziplinäres Team war zur Durchführung des ABS-Programms leider nicht verfügbar. Es fehlten ein Apotheker, ein Mikrobiologe sowie der hygienebeauftragte Arzt des Krankenhauses. Für die Tätigkeit im Rahmen der ABS wurden keine Vollzeitstellen geschaffen, wie es die deutschsprachige Leitlinie eigentlich vorsieht.³⁵ Arbeits- und Zeitaufwand sind den ABS-Team-Mitgliedern auch nicht auf andere Weise kompensiert worden. So wurden die verschiedenen Maßnahmen durch die beiden Infektiologen neben ihren sonstigen dienstlichen Verpflichtungen als Oberarzt durchgeführt. Aufgrund der eingeschränkten personellen und finanziellen Ressourcen wurden für diese Arbeit drei Kernelemente von ABS-Programmen eingesetzt: Lokale Leitlinie, Fortbildung und Antiinfektivavisiten. Die Wirksamkeit dieser Instrumente ist in verschiedenen Studien und bei unterschiedlichen Krankheitsbildern belegt (siehe auch 1.2.1).^{48,52-54} Zusätzlich wurde eine standardisierte Dokumentationshilfe eingeführt.

Eine Analyse der Auswirkungen der eingesetzten ABS-Maßnahmen auf den abteilungsbezogenen Antiinfektivverbrauch konnte leider nicht erfolgen, da zum Zeitpunkt des Studienbeginns entsprechende Daten in der Charité nicht zur Verfügung standen. Daher wurde eine patientenbezogene Auswertung durchgeführt, die sich an den Leitlinien-Empfehlungen zur Dauer der Antibiotikatherapie orientierte. Ebenso konnten mangels entsprechend aufbereiteter institutioneller Daten die Empfehlung zur empirischen Therapie nicht an lokalen Erreger- und Resistenzraten ausgerichtet werden. Zumindest anhand der während der Studie gewonnenen Blutkultur-Isolate war diesbezüglich aber kein Problem mit erhöhter Resistenzrate auf das initial eingesetzte Piperacillin/Tazobactam erkennbar.

Eine Cochrane-Übersicht von Davey, Brown et al. untersuchte 2013 unterschiedliche ABS-Methoden auf deren Wirksamkeit.⁴⁰ Dabei wurden restriktive von überzeugenden Ansätzen abgegrenzt. Unter restriktiven Interventionen versteht man die Verschreibungsrestriktion für bestimmte Substanzen. Nach dieser ist für manche Präparate eine Erlaubniseinforderung und damit eine inhaltliche Stellungnahme eines ABS-Team-Mitglieds notwendig. Dies ist eine sehr direkte Methode, um Einfluss auf den Antibiotikagebrauch zu nehmen⁴⁶. Ein Problem restriktiver Ansätze ist, dass zur Überwindung vorher festgelegter Restriktionen meist zeitintensive Absprachen notwendig werden, die möglicherweise die Behandlung von schwer kranken Patienten

verzögern könne, weshalb diese Strategie gerade für immunkompromittierte Patienten mit Fieber in Neutropenie weniger geeignet erscheint.⁵⁶ Ferner sind sie aufgrund der Einschränkung der Autonomie des behandelnden Arztes oft wenig geschätzt bei Stationsärzten und Oberärzten der verschiedenen Bereiche.²⁸ Vorteil restriktiver Ansätze ist ihr rascher Effekt. Wie in der Cochrane Übersicht dargestellt, sind Wirkungen im Sinne einer Senkung des Antibiotikaverbrauchs und der Kosten innerhalb weniger Wochen erwiesen.⁴⁰ Ein Beispiel für die Verwendung dieser Methode bei hämatologisch-onkologischen Patienten ist die Restriktion von Fluorchinolonen zur antibakteriellen Prophylaxe.⁷⁸ Betroffene Antibiotika können auch Bestandteile von Eskalationstherapien sein. Eine 2002 veröffentlichte Arbeit erzielte durch eine Verschreibungsrestriktion von Vancomycin einen signifikanten Rückgang des Verbrauchs.⁷⁹ Überzeugende Ansätze setzen auf die Verhaltensänderung durch Vermittlung von relevantem Wissen. Bei ihrem Einsatz werden den Antibiotika verschreibenden Ärzten direkt Handlungsempfehlungen oder Feedback gegeben. Beispielinterventionen sind die auch in dieser Studie durchgeführte Antiinfektivavisite. Nach der Cochrane-Übersicht sind die schneller wirksamen restriktiven Methoden für Situationen, in denen akuter Handlungsbedarf bezüglich Antiinfektivaverbrauch besteht, zu empfehlen. Nach einer Dauer von 6 Monaten zeigten sich allerdings restriktive und überzeugende Ansätze, wie sie in dieser Studie verwendet wurden, als gleichwertig effektiv.

In anderen medizinischen Bereichen sind drei oder mehr unterschiedliche ABS-Maßnahmen schon häufig kombiniert worden, um das infektiologische Management zu verbessern.^{46,80} Eine Übersichtsarbeit von John und Fishman stellt fest, dass multidisziplinäre ABS-Teams am besten dazu in der Lage sind, verschiedene ABS-Strategien zu kombinieren. Ein derartiger multimodaler Ansatz scheint für den nachhaltigen Erfolg eines ABS-Programms wichtig zu sein.⁸⁰ Aktive Strategien, die nach Verschreibung der Antimikrobia greifen, sollten darin enthalten sein.⁴³ Diese Erkenntnisse wurden bei Planung und Aufbau der hier vorliegenden Studie berücksichtigt.

4.1.3 Messung der Effektivität von ABS-Programmen

Obwohl weltweit bereits viele Antimicrobial Stewardship Programme durchgeführt wurden, ist es nicht einfach, deren Wirkung zu messen.⁸¹ Es herrscht keine einheitliche

Meinung darüber, welche Prozess- und Ergebnisparameter zum Abschätzen einer Veränderung herangezogen werden sollen.⁸² Die Auswahl richtet sich nach dem Fokus der jeweiligen Untersuchung. Ältere publizierte ABS-Programme zielten v.a. darauf ab, Arzneimittelkosten zu senken und ein Ansteigen der Antibiotikaresistenzraten zu verhindern.^{34,65} In neueren Veröffentlichungen hingegen nehmen auch patientenbezogene Outcome-Parameter, wie die infektionsbedingte Mortalität oder die Krankenhausverweildauer einen zunehmenden Stellenwert in der Beurteilung von ABS-Programmen ein.⁸³

Die deutsche S3-Leitlinie, die einige Struktur- und Prozessindikatoren zur Messung der Effektivität von ABS-Maßnahmen empfiehlt, war zum Zeitpunkt der Planung dieser Studie noch nicht fertiggestellt.³⁵ Bereits 2007 sprach sich die amerikanische Leitlinie zur Implementierung von Antimicrobial Stewardships für die Verwendung von Prozess- und Ergebnisindikatoren aus.^{34,64} Verschiedene Autoren versuchen seitdem durch Definition von evidenzbasierten Qualitätsindikatoren die Lücke an konkreten Empfehlungen zu füllen.^{62,84} 2014 wurde von Thern et al. ein Katalog an Struktur- und Prozessindikatoren veröffentlicht. Dieses Übereinkommen entstand durch Befragung von 75 deutschen ABS-Experten und enthält 42 Qualitätsindikatoren, die nach klinischer, ökologischer und ökonomischer Relevanz sowie nach Praktikabilität bewertet wurden.⁶² Strukturindikatoren wie regelmäßige Antiinfektivavisiten und Fortbildungen, die beispielsweise darin aufgelistet sind, wurden im vorliegenden Projekt eingesetzt. Im Folgenden werden die wichtigsten Prozess- und Ergebnisindikatoren, die in dieser Studie verwendet wurden, diskutiert.

Zur Messung der Diagnostik-bezogenen Prozessqualität empfehlen verschiedene Leitlinien einhellig die Abnahme von mindestens zwei Blutkulturpärchen bei febrilen Patienten mit V.a. Bakteriämie. Hintergrund ist die Sensitivitätssteigerung durch Abnahme mehrerer Blutkulturen..^{2,25} Die Überwachung der Anzahl abgenommener Blutkulturen gilt als ein etablierter Indikator für die Qualität der Diagnostik.^{85,86} Auch in dem von Thern et al. herausgegebenen Katalog wird die Abnahme von 2 Blutkulturpärchen am Beispiel der ambulant bzw. nosokomial erworbenen Pneumonie als Qualitätsindikator für ABS-Programme empfohlen.⁶² Die Auswahl der anderen in dieser Studie genutzten Prozessindikatoren der Initialdiagnostik sowie der Diagnostik im Verlauf orientierte sich an Leitlinienempfehlungen zu Fieber in Neutropenie.^{2,25}

Zur Evaluierung der Prozessqualität der Therapie wurde die Verschreibung einer leitliniengerechten Initialtherapie als Indikator ausgewertet. Dies wurde von mehreren Autoren empfohlen sowie z.B. von Zuckermann et al. auch schon in einem anderen ABS-Programm verwendet.^{55,62,84} Ein häufig untersuchter Prozessindikator ist die Therapiedauer.⁶⁸⁻⁷⁰ In dieser Studie wurde er in der Behandlung von Fieber unklarer Ursache ebenfalls analysiert. Auch die Ergebnisindikatoren sind möglichst evidenzbasiert ausgewählt worden. Dabei wurde darauf geachtet, sowohl Indikatoren zum Antibiotikaverbrauch, als auch patientenbezogene Ergebnisindikatoren zu berücksichtigen. Die Qualität der Diagnostik wurde durch den Anteil der drei Fieberarten (FUO, klinisch definiertes Fieber, mikrobiologisch definiertes Fieber) am Gesamtkollektiv gemessen. Diese Unterteilung ist an die Leitlinie der AGIHO der DGHO angelehnt.² Auch in anderen ABS-Studien wurde die Anzahl an Bakteriämien und klinischen Diagnosen erhoben.^{67,70} Eine konkrete Gegenüberstellung der drei Fieberarten fand dabei nicht statt. Zwei weitere Veröffentlichungen definieren das Antibiotikaeinsparpotential in Therapietagen (bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie) als geeigneten patientenbezogenen Outcomeparameter.^{81,84} In der hier vorliegenden Studie wurde dies ebenfalls als ein Ergebnisindikator bei Patienten mit FUO gewählt. Außerdem wurde die Mortalität 30 Tage nach Fieberbeginn als Ergebnisindikator untersucht. Die Mortalität ist ein etablierter Indikator zur Messung der Effektivität von ABS-Programmen.^{64,67,70} Nach der 2013 veröffentlichten deutschen Leitlinie zur Implementierung von ABS-Programmen sollen für die Überprüfung der Prozess- und Ergebnisqualität mindestens je drei Indikatoren ausgewählt werden. Dies ist in der vorliegenden Studie geschehen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Untersuchung belegt die Wirksamkeit der durchgeführten ABS-Maßnahmen. Nach deren Einführungen zeigte sich eine signifikante Verbesserung in der Diagnostik mit häufigerer klinischer Untersuchung und insbesondere mehr Abnahmen von Blutkulturen.

Ein besonderes Ergebnis der Intervention stellt die um 43 % gesteigerte Abnahme von mindestens zwei Blutkulturpärchen dar. Vor Beginn der Intervention wurde nur in 23% der Fälle zwei Blutkulturpärchen abgenommen. Diese Quote ähnelt anderen deutschen

Veröffentlichungen und stellt im internationalen Vergleich ein eher mäßiges Ergebnis dar.⁸⁵⁻⁸⁷

Dieses Ergebnis steht in eindeutigem Zusammenhang mit der fast verdoppelten Fallzahl, in denen ein mikrobiologischer Fokus für die febrile Neutropenie gefunden werden konnte (Evaluationsphase 18%; Interventionsphase 32%). In der Veröffentlichung von Rosa et al. konnte ebenfalls eine Steigerung der Blutstrominfektionen erzielt werden. Nach Einführung des ABS-Programms stiegen diese von 35% auf 40% an, ein doppelter Nachweis von koagulase-negativen Staphylokokken scheint für diese Zählung jedoch nicht notwendig gewesen zu sein.⁶⁷ Eine valide Infektionsdiagnose ermöglicht eine gezieltere und damit zugleich effektivere wie nebenwirkungsärmere antimikrobielle Therapie. In der vorliegenden Studie konnte nur noch in 39 % der Fälle die Ursache des Fiebers nicht ausgemacht werden. Dies stellt im Vergleich mit aktueller Literatur einen äußerst guten Wert dar.^{2,55} Eine verbesserte Prozessqualität führte folglich zu einer besseren Ergebnisqualität.

Auch weitere Parameter der Initialdiagnostik (körperliche Untersuchung, Röntgen Thorax), und der Diagnostik bei Fieberpersistenz (Aspergillus Antigen, HR-CT Thorax) zeigten eine signifikante Veränderung in der Interventionsphase. Die Steigerungen in der Dokumentation von Symptomen und Untersuchungsbefunden bei Patientenfällen mit stationärem Fieberbeginn lassen sich v.a. durch das Einführen und die mehrheitliche Verwendung der Dokumentationshilfe erklären. Diese Ergebnisse sprechen für eine mit der ABS zusammenhängende verbesserte Fokussuche, die zu mehr Infektionsdiagnosen führte.

Ein häufiges Problem bei der Anwendung von Antibiotika ist die zu lange Therapiedauer. Während die Entscheidung über Therapiedauer von Infektionen bei hämatologischen Patienten häufig komplex und schwieriger zu treffen ist, gibt es für die antibiotische Therapie bei FOU eindeutige, u. a. von der DGHO definierte Absetzkriterien, die in der lokalen Leitlinie genannt und in den Fortbildungen und Antibiotikavisiten vermittelt wurden.² Die Therapiedauer von FOU Patienten konnte um durchschnittlich 1,2 Tage pro Patient gesenkt werden. Dass ABS-Maßnahmen einen positiven Effekt auf die Therapiedauer der febrilen Neutropenie haben können, wurde bereits in anderen Studien beschrieben. Zuckermann et al. stellten in dieser Patientengruppe nach Einführung eines Behandlungspfades eine verkürzte

Therapiedauer von Cephalosporinen (ausgenommen Cefepim) und Fluorchinolonen fest.⁵⁵ Allerdings wurden Penicilline und Antimykotika nach der Intervention im Median länger verabreicht. Neben der Einführung eines Behandlungspfades wurden in diesem ABS-Programm auch Schulungsmaßnahmen eingesetzt. Durch eine lokale Leitlinie, regelmäßige infektiologische Visiten und Fortbildungen erreichten Cheng et al. bei neutropenen Patienten mit Fieber einen signifikant gesunkenen Verbrauch von Breitspektrumantibiotika.⁴⁹ Die genaue Therapiedauer wurde in dieser Studie nicht erhoben.

In der vorliegenden Studie wurden die in der europäischen Leitlinie empfohlenen Absetzkriterien als Empfehlung in den lokalen Behandlungsalgorithmus aufgenommen und entsprechend in den Antibiotikavisiten und Fortbildungen vermittelt. Allerdings wurden diese in einer von Micol et. al publizierten Studie angezweifelt, nachdem bei 3 von 7 Patienten mit FUO nach Beendigungen der Therapiedauer erneut Fieber auftrat.⁸⁸ Autoren der europäischen Leitlinie reagierten wiederum auf die Publikation von Micol et al. und stellten deren Methodik und Ergebnisse in Frage.⁷² Nach ihren Einschätzungen, die auf Erkenntnissen aus neun anderen Studien basieren, ist eine Beendigung der Therapie nach den von ihnen empfohlenen Absetzkriterien als sicher einzustufen.

In der hier vorliegenden Studie konnte die Therapiedauer von FUO Fällen ohne erkennbare Verschlechterung der Behandlungsergebnisse signifikant gesenkt werden. Die gemäß den Leitlinienempfehlungen unnötigerweise verabreichten Antibiotika wurden als Antibiotikaeinsparpotential erfasst. Zwar war die Behandlungsdauer auch in der Interventionsphase noch in 38% aller FUO-Fälle zu lang, das Einsparpotential an Antibiotika in dieser Gruppe sank jedoch im Median um 3,5 Tage pro Patient. Des Weiteren wurden die nach Leitlinie unnötigerweise verabreichten Antibiotika auch als DDD dokumentiert. Bei 20 Patienten in der Evaluationsphase hätte die Antibiotikatherapie früher beendet und dadurch 195 DDDs eingespart werden können. Dies entspricht fast 100 DDDs pro 10 Patienten. Während in der Angabe mediane Therapietage ein eher geringer Unterschied festgestellt wurde, zeigt die Angabe der Gesamtmenge an einzusparenden Antibiotika in DDDs deutlichere Ergebnisse. Dieser Unterschied ist dadurch zu erklären, dass es einige Patientenfälle mit einer sehr langen Therapiedauer gab. Diese hätte beispielsweise durch die Dokumentation klinischer Instabilität gerechtfertigt werden können. Motivation der behandelnden Ärzte waren

vermutlich eher Vorsicht und Sorge um die Patienten. Leitlinien und andere ABS-Maßnahmen helfen an dieser Stelle der Tendenz zur Übertherapie aus übertriebenem Sicherheitsdenken entgegenzuwirken. Die Ergebnisse dieses Qualitätsindikators verdeutlichen das große Potential von ABS-Interventionen zur Senkung des Antiinfektivaverbrauchs.

Es gibt bislang einige Daten zur Auswirkung von Antimicrobial Stewardships auf die Mortalität von Patienten in febriler Neutropenie. In zwei Publikationen führte die Einführung eines Behandlungspfades zu einer Verringerung der Mortalität. Rosa et al. schlossen in 23 Monaten insgesamt 307 Fieberepisoden von 169 Patienten in ihre Studie ein, also ein wesentlich größeres Kollektiv als in dem hier beschriebenen Projekt. Die Mortalität der Patienten, die entsprechend der eingeführten Leitlinie behandelt wurden, war signifikant niedriger als in einer Vergleichsgruppe.⁶⁷ Zuckermann et al. untersuchten sogar 190 Fieberepisoden pro Studiengruppe. Die Mortalität 140 Tage nach Fieberbeginn sank von 24% auf 14% ab.⁵⁵

Bei einer Fallzahl von insgesamt 165 konnte in der hier vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang zwischen den eingeführten ABS-Maßnahmen und der 30-Tages-Mortalität gefunden werden. Allerdings ergaben sich Hinweise dafür, dass die Patienten der Interventionsphase insgesamt schwerer erkrankt waren als Patienten der Evaluationsphase. So war die mediane Krankenhausverweildauer im Median 6 Tage länger für Patientenfälle der Interventionsphase. Nicht überraschend ist, dass eine längere Krankenhausverweildauer mit Prädiktoren eines schwereren Krankheitsverlaufes assoziiert ist.⁸⁹ Nach Rosa et al. sind mögliche Prädiktoren: Dauer der Neutropenie, Hochdosischemotherapie, Bakteriämie mit gramnegativen oder multiresistenten Erregern.⁸⁹ Aufgrund der zu geringen Zahl eingeschlossener Patienten konnte in der hier vorliegenden Studie diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede detektieren. Numerisch gab es aber in der Interventionsphase mehr Patienten mit einer Neutropenedauer ≥ 7 Tage, häufiger eingesetzte Hochdosischemotherapien und mehr Bakteriämien mit MRGN-Erregern (siehe Tabelle 3 und Tabelle 10). Man könnte die Patienten dieser Phase folglich als insgesamt schwerer erkrankt als diejenigen im Beobachtungszeitraum bezeichnen. Bei gleicher Mortalität in beiden Gruppen kann folglich geschlossen werden, dass das ASP zumindest keinen negativen Einfluss auf die Mortalität der Patienten hatte und somit als sicher bewertet werden kann. Ob bei

einer höheren Fallzahl die Verbesserung der Diagnostik und Therapie durch das ASP auch zu einem besseren Überleben der Patienten geführt hätte, wäre nur in einer größeren randomisiert-kontrollierten Studie zu klären.

Neben der Fallzahl und dem retrospektiven Vorher-Nachher-Design der Studie ist eine weitere Limitation des Projekts die relativ kurze Interventionsdauer. Mikrobiologische Endpunkte, wie z.B. eine Reduktion der Resistenzentwicklung, zeigen sich meist erst in Programmen, die länger als 6 Monate durchgeführt werden.³⁸ Deshalb wurden sie in der vorliegenden Studie nicht mitefassen. Zwei aktuelle Übersichtsarbeiten verdeutlichen jedoch die große Rolle von ABS-Maßnahmen im Hinblick auf eine Resistenzminimierung.^{38,40}

4.3 Ausblick

Diese ABS Maßnahme war als ein Pilotprojekt angelegt. Auch wenn die strukturellen Voraussetzungen dieser Intervention sicherlich noch Verbesserungspotential haben, konnten eindeutig positive Hinweise für Sinn und Nutzen einer ABS-Maßnahme für stationär behandelte neutropene Patienten mit Fieber festgestellt werden. Aufgrund des hohen Antibiotikaverbrauchs in der Hämato-Onkologie ist die Einführung von Antimicrobial Stewardship Programmen bei hämatologischen Patienten wichtig. Gleichzeitig stellt dies jedoch eine große Herausforderung dar.⁵⁶ Der zunehmenden Resistenzentwicklung, die die Forderung nach einer Minimierung des Antibiotikaverbrauchs begründet, stehen immunkompromittierte Patienten gegenüber, die im Falle von Fieber in Neutropenie eine effektive antiinfektive Therapie dringend benötigen. Weitere Probleme erschweren zusätzlich das infektiologische Management dieser Patientengruppe. Die häufige Anwendung antimikrobieller Prophylaxen bei neutropenen Patienten fördert möglicherweise die Resistenzentstehung. Zusätzlich beeinträchtigt die durch abgeschwächte Immunantwort häufig atypischen Krankheitsmanifestationen eine frühe Diagnosestellung. Aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung sind in dieser Patientengruppe damit oft lange und kalkulierte Antibiotikabehandlungen nötig. Häufig ist die Therapiedauer der seltenen Infektionen in Leitlinien nicht genau definiert. Eine Veränderung der Therapie im Sinne einer Durchsetzung von Leitlinieninhalten stößt jedoch häufig auf Skepsis bei den behandelnden Ärzten.⁹⁰ So war es auch in dieser Studie eine Herausforderung, die

Vorschläge des ABS-Teams gegen fest etablierte Schemata der hämatologischen Oberärzte durchzusetzen. Um die Compliance zu verbessern, ist der offene Dialog zwischen ABS-Team und jeweils behandelnden Ärzten von zentraler Bedeutung. Dabei sollte deutlich gemacht werden, dass der Fokus eines ABS-Programms auf einer angemessenen und sicheren Antibiotikatherapie im Kontext der weiter fortschreitenden Resistenzentwicklung liegt.⁵⁶

Die genannten Schwierigkeiten verdeutlichen, wie komplex die Einführung von Antimicrobial Stewardships in der klinischen Behandlung immunkompromittierter Patienten ist. Umso wichtiger erscheint es zu zeigen, dass auch bei dieser besonderen Patientengruppe ABS-Initiativen keine negativen Effekte haben. Wie in der vorliegenden Studie gezeigt, kam es nach Einführung von ABS-Maßnahmen zu keiner erhöhten Mortalität. Die Behandlungsergebnisse konnten durch gezieltere Therapien bei häufigerem mikrobiologischem Keimnachweis sogar verbessert werden.

Literaturverzeichnis

1. Kern WV. [Antibiotics in patients with fever and neutropenia]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(23):1217-1220.
2. Link H, Bohme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol.* 2003;82 Suppl 2:S105-117.
3. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med.* 1975;135(5):715-719.
4. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Suppl 1:S32-37.
5. Schelenz S, Giles D, Abdallah S. Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1889-1893.
6. Weissinger F, Auner HW, Bertz H, et al. Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2012;91(8):1161-1174.
7. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):3038-3051.
8. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med.* 2005;353(10):988-998.
9. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005;353(10):977-987.
10. Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis.* 1995;20(3):557-560; discussion 561-553.
11. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological

- malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1103-1110.
12. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(5):474-479.
 13. Ananda-Rajah MR, Cheng A, Morrissey CO, et al. Attributable hospital cost and antifungal treatment of invasive fungal diseases in high-risk hematology patients: an economic modeling approach. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(5):1953-1960.
 14. Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetiere MF. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(7):841-850.
 15. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1999;29(3):495-502.
 16. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Suppl 1:S25-31.
 17. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(3):657-663.
 18. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(12):775-781.
 19. Eagye KJ, Kuti JL, Nicolau DP. Risk factors and outcomes associated with isolation of meropenem high-level-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(8):746-752.
 20. Ram R, Farbman L, Leibovici L, et al. Characteristics of initial compared with subsequent bacterial infections among hospitalised haemato-oncological patients. *International journal of antimicrobial agents.* 2012;40(2):123-126.
 21. Ohmagari N, Hanna H, Graviss L, et al. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer.* 2005;104(1):205-212.
 22. DiazGranados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis.* 2005;191(4):588-595.

23. Buchheidt D, Bohme A, Cornely OA, et al. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2003;82 Suppl 2:S127-132.
24. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013;98(12):1826-1835.
25. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-93.
26. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Vos P, Sigounas G. Analysis of factors related to the occurrence of chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia in a non-bone marrow transplant setting: a follow-up study. *Cancer.* 2001;92(6):1349-1353.
27. Gifford AH, Kirkland KB. Risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea on an adult hematology-oncology ward. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(12):751-755.
28. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control.* Vol 34. United States 2006:S55-63; discussion S64-73.
29. McGowan JE, Jr. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(2):286-292.
30. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36 Suppl 2:S50-54.
31. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2015.
32. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis.* 1988;157(5):869-876.
33. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis.* Vol 33. United States 2001:757-762.
34. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-177.

35. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2013 (accessed February 2, 2015 at http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001I_S3_Antibiotika_Anwendung_im_Krankenhaus_2013-12.pdf).
36. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(9):699-706.
37. Bevilacqua S, Demore B, Erpelding ML, et al. Effects of an operational multidisciplinary team on hospital antibiotic use and cost in France: a cluster controlled trial. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(3):521-528.
38. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* Vol 66. England2011:1223-1230.
39. Ohl CA, Luther VP. Antimicrobial stewardship for inpatient facilities. *J Hosp Med.* 2011;6 Suppl 1:S4-15.
40. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD003543.
41. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):322-327.
42. IDSA : National Action Plan for Combating Antibiotic Resistant Bacteria CARB. 2015; (accessed December 8, 2015 at http://www.idsociety.org/CARB_Action_Plan/).
43. Moehring RW, Anderson DJ. Antimicrobial stewardship as part of the infection prevention effort. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14(6):592-600.
44. Boyd N, Nailor MD. Combination antibiotic therapy for empiric and definitive treatment of gram-negative infections: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2011;31(11):1073-1084.
45. Klastersky J, Paesmans M. Risk-adapted strategy for the management of febrile neutropenia in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2007;15(5):477-482.
46. Paskovaty A, Pflomm JM, Myke N, Seo SK. A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: evolution into the 21st century. *Int J Antimicrob Agents.* Vol 25. Netherlands2005:1-10.

47. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD000259.
48. Camins BC, King MD, Wells JB, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(10):931-938.
49. Cheng VC, To KK, Li IW, et al. Antimicrobial stewardship program directed at broad-spectrum intravenous antibiotics prescription in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(12):1447-1456.
50. Pulver LK, Tett SE, Coombes J. The Queensland experience of participation in a national drug use evaluation project, Community-Acquired Pneumonia Towards Improving Outcomes Nationally (CAPTION). *BMC Pulm Med.* Vol 9. England2009:38.
51. Gross PA, Pujat D. Implementing practice guidelines for appropriate antimicrobial usage: a systematic review. *Med Care.* 2001;39(8 Suppl 2):II55-69.
52. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA.* Vol 283. United States2000:749-755.
53. Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest.* Vol 130. United States2006:794-799.
54. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med.* Vol 110. United States2001:451-457.
55. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, Moreira LM, Kuchenbecker RS, Polanczyk CA. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. *Ann Hematol.* 2008;87(2):139-145.
56. Tverdek FP, Rolston KV, Chemaly RF. Antimicrobial stewardship in patients with cancer. *Pharmacotherapy.* 2012;32(8):722-734.
57. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(2):211-216.
58. Geraedts M, Selbmann HK, Ollenschlager G. [Assessment of methodological quality of clinical performance measures]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2002;96(2):91-96.

59. UniversitätsKlinikum Heidelberg: Qualitätssicherung & Dokumentation. 2015; (accessed June 15, 2015 at <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Qualitaetssicherung-Dokumentation.8865.0.html>).
60. Kopp IB, Geraedts M, Jackel WH, Altenhofen L, Thomeczek C, Ollenschlager G. [The German program for disease management guidelines: evaluation by use of quality indicators]. *Med Klin (Munich)*. 2007;102(8):678-682.
61. Buyle FM, Metz-Gercek S, Mechtler R, et al. Development and validation of potential structure indicators for evaluating antimicrobial stewardship programmes in European hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(9):1161-1170.
62. Thern J, de With K, Strauss R, Steib-Bauert M, Weber N, Kern WV. Selection of hospital antimicrobial prescribing quality indicators: a consensus among German antibiotic stewardship (ABS) networkers. *Infection*. 2014;42(2):351-362.
63. Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität - Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015; (accessed March 15, 2015 at <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/qualitaetssicherung/ergebnisqualitaet/>).
64. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):638-656.
65. Nagel JL, Stevenson JG, Eiland EH, 3rd, Kaye KS. Demonstrating the value of antimicrobial stewardship programs to hospital administrators. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 3:S146-153.
66. Aitken SL, Palmer HR, Topal JE, Gabardi S, Tichy E. Call for antimicrobial stewardship in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(9):2499.
67. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. Vol 14. England2014:286.
68. Nucci M, Landau M, Silveira F, Spector N, Pulcheri W. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22(10):651-653.
69. Yeo CL, Chan DS, Earnest A, et al. Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4):583-590.
70. Jin J, Lee YM, Ding Y, et al. Prospective audit of febrile neutropenia management at a tertiary university hospital in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;39(6):453-459.

71. Penack O, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Oncol*. Vol 22. England2011:1019-1029.
72. Orasch C, Averbuch D, Mikulska M, et al. Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic leukaemia patients with fever of unknown origin is ethical. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(3):e25-27.
73. Wolf HH, Leithauser M, Maschmeyer G, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2008;87(11):863-876.
74. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-1821.
75. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - DDD - Definition and general considerations.(accessed December 19, 2015 at http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/).
76. Buehl A. *SPSS 20 Einfuehrung in die moderne Datenanalyse*. 13., aktualisierte Aufl. ed. Muenchen u.a.: Pearson; 2012.
77. Gyssens IC, Kern WV, Livermore DM, Ecil ajvoEElaEoE. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients. *Haematologica*. Vol 98. Italy2013:1821-1825.
78. Shaikh ZH, Osting CA, Hanna HA, Arbuckle RB, Tarr JJ, Raad, II. Effectiveness of a multifaceted infection control policy in reducing vancomycin usage and vancomycin-resistant enterococci at a tertiary care cancer centre. *J Hosp Infect*. 2002;51(1):52-58.
79. Thursky KA, Buising KL, Bak N, et al. Reduction of broad-spectrum antibiotic use with computerized decision support in an intensive care unit. *Int J Qual Health Care*. Vol 18. England2006:224-231.
80. John JF, Jr., Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):471-485.
81. Dodds Ashley ES, Kaye KS, DePestel DD, Hermsen ED. Antimicrobial stewardship: philosophy versus practice. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 3:S112-121.
82. Khadem TM, Dodds Ashley E, Wrobel MJ, Brown J. Antimicrobial stewardship: a matter of process or outcome? *Pharmacotherapy*. 2012;32(8):688-706.

83. Bumpass JB, McDanel PM, DePestel DD, et al. Outcomes and metrics for antimicrobial stewardship: survey of physicians and pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 3:S108-111.
84. Morris AM, Brener S, Dresser L, et al. Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(5):500-506.
85. Schifman RB, Strand CL, Braun E, Louis-Charles A, Spark RP, Fried ML. Solitary blood cultures as a quality assurance indicator. *Qual Assur Util Rev*. 1991;6(4):132-137.
86. Schifman RB, Bachner P, Howanitz PJ. Blood culture quality improvement: a College of American Pathologists Q-Probes study involving 909 institutions and 289 572 blood culture sets. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120(11):999-1002.
87. Karch A, Castell S, Schwab F, et al. Proposing an empirically justified reference threshold for blood culture sampling rates in intensive care units. *J Clin Microbiol*. 2015;53(2):648-652.
88. Micol JB, Chahine C, Woerther PL, et al. Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic acute myeloid leukaemia patients with fever of unknown origin: is it ethical? *Clin Microbiol Infect*. Vol 20. France: 2013 The Authors Clinical Microbiology and Infection 2013 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.; 2014:O453-455.
89. Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia. *PLoS One*. Vol 9. United States 2014:e108969.
90. Abbo LM, Ariza-Heredia EJ. Antimicrobial stewardship in immunocompromised hosts. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(2):263-279.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jana Schädel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effekt eines multimodalen Antimicrobial Stewardship-Programms bei Fieber in Neutropenie“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum:

Unterschrift:

Lebenslauf

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

Publikation

Teilergebnisse der Promotion wurden von der Doktorandin in Form eines Posterbeitrags auf dem ICAAC (Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy) 2015 in San Diego, USA, vorgestellt (Postertitel: Effects of an Antimicrobial Stewardship Program (ASP) in Febrile Patients with Neutropenia).

Danksagung

Ich danke Ihnen, Herr PD Dr. Hans-Jörg Epple für die Überlassung des Promotionsthemas und für Ihre gute Betreuung. Besonders bedanke ich mich für die immer freundliche, kollegiale und konstruktive Zusammenarbeit sowie die Durchsicht meiner Dissertation.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Ihnen, Herr PD Dr. Stefan Schwartz für Ihre umfassende Unterstützung der Kongressvor- und Nachbereitungen sowie Ihre große Hilfsbereitschaft in allen Promotionsfragen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich beim Ärzteteam der hämatologischen Stationen 1A und 1B des Campus Benjamin Franklin für die Unterstützung der Studiendurchführung.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, danke ich für die intensive Unterstützung während des gesamten Studiums. Vielen Dank, dass ihr mir immer zur Seite standet.

Zuletzt danke ich dir, Philipp, von Herzen, dass du mir auch in anstrengenden Phasen immer wieder Kraft, Mut und Verständnis zugesprochen hast.