

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Karl-Walter Jauch

Einfluss von Interventionen eines Apothekers auf den Antibiotikagebrauch auf chirurgischen Stationen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexandra Weber
aus
Berchtesgaden

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Karl-Walter Jauch

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Philippe Khalil
Priv. Doz. Dr. Franz Worek

Mitbetreuung durch
die promovierten Mitarbeiter: Dr. Christian Schneider
Priv. Doz. Dr. Eva Grill
Dr. Cornelia Vetter-Kerkhoff

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 07. 2010

Meinem Vater gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	6
1.1	Antibiotic stewardship.....	7
1.2	Die Rolle des Apothekers	10
1.3	Einfluss auf den Antibiotikaeinsatz	11
2	METHODEN	14
2.1	Pilotstudie	14
2.1.1	Design und Durchführung	14
2.1.2	Statistische Auswertung.....	16
2.2	Interventionsstudie	16
2.2.1	Studiendesign und Durchführung	16
2.2.2	Erhobene Daten.....	18
2.2.3	Dokumentation und Klassifizierung der Intervention.....	21
2.2.4	Inhaltliche Beschreibung der Interventionen	25
2.3	Statistische Auswertung	45
2.3.1	Patientencharakteristika.....	45
2.3.2	Statistische Analyse.....	45
2.4	Ethische und datenschutzrechtliche Fragen	49
3	ERGEBNISSE PILOTSTUDIE.....	52
3.1	Patienten	52
3.2	Antibiotikatherapie	54
3.2.1	Infektdiagnosen.....	54
3.2.2	Therapiedauer	54
3.2.3	Verordnungshäufigkeit.....	57
3.3	Interventionsmöglichkeiten.....	58
3.4	Statistische Auswertung	59
4	ERGEBNISSE INTERVENTIONSSTUDIE	60
4.1	Ergebnisse Interventions- und Kontrollgruppe.....	60
4.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika	60
4.1.2	Erkrankungsbezogene Patientencharakteristika	63
4.1.3	Infektbezogene Patientencharakteristika.....	63

4.1.4	Einfluss der pharmazeutischen Interventionen auf den Antibiotikagebrauch	66
4.1.5	Ökonomische Auswertung des Antibiotikagebrauchs	80
4.1.6	Pharmazeutische Interventionen	81
4.2	Ergebnisse Parallelkontrollgruppe	116
4.2.1	Allgemeine Patientencharakteristika	116
4.2.2	Infektbezogene Patientencharakteristika	117
4.2.3	Antibiotikagebrauch	118
4.2.4	Ökonomische Auswertung des Antibiotikagebrauchs	126
5	DISKUSSION	127
5.1	Methode	127
5.2	Ergebnisse	128
5.2.1	Intervention und deren Akzeptanz	128
5.2.2	Therapiedauer	129
5.2.3	Art der Applikation	131
5.2.4	Standardkonformität	133
5.2.5	Auswahl der Therapie	135
5.2.6	Auswahl der Dosis	136
5.2.7	Sonstige Interventionen	136
5.2.8	Kosten der Therapie	136
5.2.9	Ergebnisse der Parallelkontrollgruppe	137
5.2.10	Einschränkungen	138
6	ZUSAMMENFASSUNG	139
	ANHANG	141
	REFERENZEN	151
	DANKSAGUNG	161
	LEBENS LAUF	162

1 EINLEITUNG

Breiter und unreflektierter Einsatz von Antibiotika ist im ambulanten wie im stationären Bereich problematisch. Obwohl nur 5 - 20% der verordneten Antibiotikadosen in der Klinik angewendet werden [1, 2], ist gerade das dort behandelte Patientengut durch seine Grunderkrankungen und die Infektschwere besonders anfällig für toxische Nebenwirkungen und Superinfektionen mit opportunistischen Erregern. Die räumliche Nähe schwer kranker Patienten mit antimikrobieller Therapie begünstigt darüber hinaus die Verbreitung von resistenten Erregern.

Übermäßiger und fehlerhafter Antibiotikagebrauch setzt den Patienten dem Risiko vermeidbarer Nebenwirkungen aus und begünstigt die Entwicklung resistenter, schwer zu behandelnder Erreger. Eine unter Umständen daraus resultierende Verlängerung des Krankenhausaufenthalts ist, neben den zum Teil erheblichen Einkaufspreisen der Antibiotika, ein bedeutender Kostenfaktor.

Je nach Fachrichtung erhalten 50% oder mehr [3-5] aller stationären Patienten im Krankenhaus Antibiotika, dabei liegt der Antibiotikaverbrauch chirurgischer Intensiv- und Normalstationen etwas hinter dem internistischer und hämato-onkologischer Stationen [6-8]. Der Antibiotikaverbrauch korreliert mit dem Case-Mix-Index [8].

Im Rahmen einer 1998 von der Europäischen Union veranstalteten Konferenz zum Umgang mit zunehmender Antibiotikaresistenz definierte eine Arbeitsgruppe angemessenen Antibiotikagebrauch folgendermaßen [9]:

Treatment should be limited to bacterial infections, using antibiotics directed against the causative agent, given at optimal dosage, dosage intervals and length of treatment with steps taken to ensure maximum patient concordance with the treatment regimen and only when the benefit of the treatment outweighs the individual and global risks.

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass – in Abhängigkeit von der Fachrichtung, dem behandeltem Infekt, dem verwendeten Arzneistoff oder untersuchtem Aspekt der Antibiotikaverordnung – mitunter mehr als 50% der Antibiotika-

verschreibungen im Krankenhaus hinsichtlich Auswahl oder Dauer der Therapie inadäquat oder zumindest nicht optimal waren [3, 10-15].

Hecker et al. [12] analysierten die Therapie aller Patienten einer Klinik mit 650 Betten, bei denen während eines Zeitraums von zwei Wochen eine antibiotische Therapie angesetzt wurde. 30% der 1941 Therapietage wurden als unnötig eingestuft. Bei fast der Hälfte dieser überflüssigen Therapietage lag keine bakterielle Infektion vor bzw. wurde eine Kolonisation (und keine Infektion) behandelt, bei einem Drittel der Tage war bei einer grundsätzlich indizierten Therapie die notwendige Therapiedauer überschritten. Die durch unnötige Antibiotikagaben entstandenen Kosten wurden auf US-\$ 350.400,00 pro Jahr beziffert.

1.1 Antibiotic stewardship

Der Begriff „*antibiotic stewardship*“ taucht erstmals Ende der 1990er Jahre [16, 17] in der Literatur auf und umfasst alle Strategien, die einen verantwortungsvollen und nachhaltigen Umgang mit Antibiotika fördern.

Antibiotic Stewardship Programme beabsichtigen, durch die optimale Auswahl, Dosierung und Dauer der antibiotischen Therapie den bestmöglichen klinischen Erfolg zu erzielen bei gleichzeitig der geringsten Toxizität für den Patienten, dem kleinstmöglichen Einfluss auf die Resistenzentwicklung und der größtmöglichen Kosteneffektivität [18-20].

Erste Interventionsstudien mit der Absicht, den Antibiotikagebrauch zu beeinflussen, stammen aus den 1970er Jahren [21-23].

In einem Cochrane Review von Interventionsstudien mit dem Ziel, die Verschreibungspraxis von Antibiotika im Krankenhaus zu verbessern, werden drei Typen von Interventionen unterschieden: Strukturelle, restriktive und informierende Interventionen [24].

Strukturelle Interventionen:

Strukturelle Interventionen umfassen automatisierte Mechanismen zur Qualitätskontrolle bei Antibiotikaverordnungen [25] (z.B. im Zusammenhang mit dem Bestellvorgang), zur Erhöhung der angemessenen Verordnungen durch automatisiertes Berichten von

Serumkonzentration und Nierenfunktion oder zur schnelleren Identifikation von Erregern und ihrer Antibiotikaempfindlichkeit [26-29].

Diese Interventionen führen zwar zu einer verbesserten Verschreibungspraxis von Antibiotika [25-29], sind aber nur in Einsatzbereichen anwendbar, die zumindest teilweise automatisierbar sind.

Restriktive Interventionen:

Restriktionen haben in der Regel zum Ziel, die Verschreibung bestimmter Antibiotika einzuschränken.

Dies kann durch eine generelle Nichtverfügbarkeit einzelner Substanzen zugunsten anderer geschehen. Derartige Beschränkungen führen eher zu einer Kostenverschiebung [30], beeinflussen jedoch weder den Antibiotikagebrauch als solchen noch den klinischen Erfolg der Therapie, gegebenenfalls jedoch die Therapiekosten und die Resistenzentwicklung [19].

Eine Beschränkung der Verschreibungsfähigkeit einzelner Antibiotika auf bestimmte Indikationen durch Therapierichtlinien oder eine verpflichtende Freigabe bestimmter Antibiotikaverordnungen durch einen Mikrobiologen bzw. Infektiologen lässt einen größeren Spielraum für individuelle Entscheidungen. Dadurch kann neben ökonomischen Effekten auch ein positiver Einfluss auf den Therapieerfolg und die Resistenzentwicklung erreicht werden [31].

Um die Therapiedauer zu beschränken können sogenannte ‚stop orders‘ eingeführt werden. Dabei wird die Therapie nach einer zuvor festgesetzten Zeit beendet und muss, falls weiter benötigt, aktiv verlängert werden [31]. Diese Strategie ist erfolgreich und sinnvoll bei postoperativ prophylaktisch eingesetzten Antibiotika. Bei therapeutisch angewandten Antibiotika ist jedoch das Risiko, dass eine notwendige Therapie unbeabsichtigt unterbrochen wird, als problematisch zu werten [32].

Bei restriktiven Interventionen wird die Fehlanwendung unbeschränkter Antibiotika nicht beeinflusst [19], der Aufwand an Ressourcen zur Einführung dieser Maßnahmen ist vergleichsweise gering.

Informierende Interventionen:

Zu den informierenden Interventionen gehören Weiterbildungsveranstaltungen für die Verschreiber, Informationsmaterial zu bestimmten, als problematisch oder wichtig identifizierten Themengebieten, gezieltes Feedback hinsichtlich des

Verschreibungsverhaltens oder Einführung eines infektiologischen Konsils durch Mitglieder des Antibiotic Stewardship Teams.

Bei informierenden Interventionen bleibt die Autonomie des Verschreibers gewahrt, es können – mit Unterstützung des Antibiotic Stewardship Teams – patientenindividuelle Entscheidungen getroffen werden. Diskussionen über Patientenfälle können das Wissen der Verordner erhöhen und so einen nachhaltigen Effekt haben. Gerade die Einführung eines solchen Teams ist mit nicht unerheblichem Aufwand an Personal und Zeit verbunden. Da die Umsetzung der Therapievorschlüsse freiwillig ist, hängt der Erfolg eines solchen Programms stark von der Akzeptanz durch die Verschreiber ab.

Informierende Interventionen haben einen geringeren und weniger unmittelbaren Effekt als restriktive Interventionen [24], da sie keinen direkten Einfluss auf den Antibiotikagebrauch haben. Gerade Fortbildungsveranstaltungen und Informationen bieten zwar die Möglichkeit, das Verschreibungsverhalten des Einzelnen langfristig zu beeinflussen und so die Qualität der Verordnung zu verbessern, der Erfolg derartiger Unterfangen hängt jedoch stark vom Interesse der Adressaten ab; es ist unwahrscheinlich, dass einzelne passive Fortbildungsveranstaltungen einen dauerhaften Effekt haben.

Antibiotic Stewardship Programme kombinieren häufig mehrere dieser Ansätze.

In vielen Fällen ist ein Antibiotic Stewardship Team multidisziplinär zusammengesetzt und besteht aus Mikrobiologen, Infektiologen, Apothekern oder Epidemiologen. Es ist verantwortlich für Fortbildung, konsiliarische Beratung zu infektionsbezogenen Fragen sowie für die Erstellung und Implementierung von Richtlinien zur Diagnose und evidenzbasierten Therapie von Infektionen [33].

In einer Studie zu Antibiotic Stewardship Programmen in Europa [34] mit Daten aus den Jahren 2002 bis 2005 hatten 77% der 170 Krankenhäuser eine Arzneimittelliste, die Antibiotika enthielt; nur 57% hatten schriftlich fixierte Antibiotikarichtlinien (wovon nur 23% im Intranet der Klinik zugänglich waren). 52% dieser Kliniken hatten ein Gremium, das sich gezielt mit antiinfektiver Therapie beschäftigt. In dieser Studie zeigt sich ein deutliches Nord-Süd Gefälle.

In einer Umfrage unter britischen Krankenhäusern aus dem Jahr 1990 ergab sich ein annähernd identisches Bild: Eine Liste mit im Krankenhaus verfügbaren Antibiotika gab es bei 79% der befragten Kliniken (n = 431) und Therapierichtlinien in 62% [35].

Im Gegensatz dazu hatten alle Krankenhäuser einer Umfrage von 1990 unter 47 US-Krankenhäuser eine Antibiotikalistin und 91% noch weitere Maßnahmen zur Kontrolle des Antibiotikagebrauchs etabliert [36].

1.2 Die Rolle des Apothekers

Apotheker werden in der Literatur als wichtiges Kernmitglied der Antibiotic Stewardship Teams genannt [33, 37-42].

Dass die Rolle eines klinischen Pharmazeuten allerdings in angelsächsischen Ländern stärker etabliert ist, zeigen oben genannte Studien. In der US-Studie von 1990 gaben alle Kliniken an, dass ein Apotheker in irgendeiner Form routinemäßig auf die Antibiotikaauswahl Einfluss nimmt [36], in der britischen Studie von 1990 waren 89% aller *antibiotic committees* mit einem Pharmazeuten besetzt [35]. Im Gegensatz dazu ergab eine europaweite Umfrage aus den Jahren 2002 bis 2005, dass bei nur 49% derartiger Gremien ein Apotheker Mitglied war [34].

Zum einen ist die Apotheke der zentrale Punkt, an dem der Einkauf der Antibiotika stattfindet und Bestellungen der Stationen eingehen. Ein Apotheker hat den besten Überblick über Einkaufspreise und den Verbrauch von Antibiotika. In der Apotheke können zu einem frühen Zeitpunkt Verordnungen identifiziert werden, bei denen eine Intervention erforderlich ist. Diese Interventionen können die Leitlinien-treue betreffen, bei Systemen mit patientenindividuellen Bestellverfahren sind auch klinische Interventionen wie Vorschläge zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz oder Erkennen von Wechselwirkungen denkbar.

Apotheker sind als Mitglied der Arzneimittelkommission direkt an der Erstellung der Arzneimittelliste beteiligt und können in die Erstellung von Richtlinien einbezogen werden. Ein klinischer Pharmazeut kann mit seinem Wissen über Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Antibiotikawirkung einerseits und zur Vermeidung von unerwünschten toxischen Effekten andererseits leisten [43].

An der Forschung zu Auswirkung von Antibiotic Stewardship Programmen oder Fortbildungsveranstaltungen können sich Apotheker beteiligen.

1.3 Einfluss auf den Antibiotikaeinsatz

Die Aspekte der Therapie, die in Studien durch Interventionen verbessert werden sollten, waren unter anderem das Einhalten von klinikinternen Standards zur Anwendung von Antiinfektiva und das an die Hausliste angepasste Verschreibungsverhalten [13, 44].

Eine Antibiotikaverordnung wurde als ungerechtfertigt klassifiziert, wenn eine klare Indikationsstellung für die Therapie fehlte. Dazu gehörte beispielsweise eine zu lange weitergeführte perioperative Antibiotikaphylaxe und der Einsatz von Antibiotika bei nicht-bakteriellen Infektionen oder bloßer Kolonisierung mit Bakterien [45-47]. Darüber hinaus zielten die Studien darauf ab, die Auswahl des therapeutischen Agens zu optimieren, also den Einsatz von Substanzen mit unnötigem oder unpassendem Wirkspektrum zu minimieren [45-47].

Fehlerhafte Antibiotikadosierung bei beispielsweise niereninsuffizienten Patienten [45, 46, 48, 49] oder eine länger als notwendig fortgeführte parenterale Therapie lösten eine Intervention aus [50-53].

In der Studie von Fraser [46] wurden Patienten, die eines von 10 ausgewählten Antibiotika erhielten, in eine Interventions- oder Kontrollgruppe randomisiert. Bei 62 der 141 Patienten der Interventionsgruppe wurde von einem Team aus einem Infektiologen und einem klinischen Pharmazeuten eine schriftliche Empfehlung zur Antibiotikatherapie hinterlassen. 85% dieser Empfehlungen wurden umgesetzt, die meisten betrafen eine Änderung des antibiotischen Therapieregimes und die Oralisierung der parenteralen Therapie. Die Therapiekosten waren durchschnittlich pro Patient um \$ 400,00 niedriger verglichen mit der Kontrollgruppe, der Therapieerfolg in beiden Gruppen vergleichbar.

Regal et al. [54] konnten zeigen, dass durch ein Restriktionsprogramm, bei dem unter anderem der angemessene und standardkonforme Gebrauch von pseudomonasaktiven Antibiotika durch klinische Apotheker überwacht wurde, die *Pseudomonas aeruginosa* Resistenz gegen Ceftazidim, Piperacillin, Imipenem und Aztreonam innerhalb von 4 Jahren signifikant reduziert werden konnte. Die Ciprofloxacinresistenz blieb unbeeinflusst.

Van Gunten et al. [44] verglichen in drei ähnlichen Kliniken einen Kontrollzeitraum mit einen Studienzeitraum, um den Einfluss der Einführung von Leitlinien auf den Antibiotikagebrauch zu messen. In Klinik 1 wurden keine Leitlinien eingeführt, während in Klinik 2 und 3 zu Beginn des Studienzeitraums Standards zur Antibiotikatherapie implementiert wurden. Zusätzlich war in Klinik 3 ein Stationsapotheker vor Ort. In der

Klinik ohne jegliche Leitlinien stiegen die durchschnittliche Dauer und die Kosten der Antibiotikatherapie zwischen Kontroll- und Studienzeitraum an. In den Kliniken 2 und 3 war kein derartiger Trend zu beobachten. Die Standardkonformität war in Klinik 2 ohne pharmazeutischen Input niedriger als in Klinik 3, in der ein Apotheker (unter anderem) auf die standardkonforme Therapieoption verwies (64% vs. 72%).

Kuti et al. [55] etablierten ein Programm, durch das Apotheker autorisiert wurden, die parenterale Levofloxacintherapie zu oralisierten ohne dafür den Verschreiber kontaktieren zu müssen. Die Patienten mussten durch die Arzneimittelkommission festgelegte Kriterien erfüllen, um für eine automatische Oralisierung in Frage zu kommen. Diese Intervention hatte einen signifikanten Einfluss nicht nur auf Zeitpunkt und Häufigkeit der Umstellung auf oral appliziertes Levofloxacin sondern auch auf die Therapiedauer insgesamt und die Aufenthaltsdauer in der Klinik. Verglichen wurde die Interventionsgruppe mit Patienten, die vor der Implementierung des Programms Levofloxacin intravenös erhielten. Zwischen den Patienten beider Gruppen gab es keinen Unterschied hinsichtlich demographischer oder infektbezogener Daten, das Behandlungsergebnis war in beiden Gruppen gleich.

Andere Untersuchungen, die derartige Programme evaluierten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen [50-52].

Therapeutisches Drug Monitoring und pharmakokinetische Beratung zur Antibiotikadosierung nach Bestimmung der Serumkonzentration durch Apotheker führt zu einer Verringerung der antibiotikaassoziierten toxischen Nebenwirkungen und damit zu geringeren Therapiekosten [48, 49].

Durch Identifikation von potentiell redundanten Antibiotikakombinationen bei der patientenindividuellen Arzneimittelbestellung konnte aufgrund der darauf folgenden Intervention durch einen klinischen Pharmazeuten über einen Zeitraum von 23 Tagen in 134 von 137 Fällen ein Kombinationspartner abgesetzt werden [25].

Im angelsächsischen Raum ist der Apotheker im Stationsalltag etabliert. Im Gegensatz dazu ist in deutschen Krankenhäusern ein klinisch tätiger Apotheker auf Station eine Ausnahme, obwohl in zahlreichen Arbeiten der positive Einfluss auf den rationalen Antibiotikaeinsatz und die Qualität und Sicherheit der Arzneimitteltherapie im Allgemeinen [43, 56-58] belegt wurde. Insbesondere wurde bislang nicht untersucht, wie sich die Anwesenheit eines Stationsapothekers auf den Antibiotikaeinsatz in einer deutschen Universitätsklinik auswirkt.

FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss der Betreuung durch einen Stationsapotheker auf Qualität und Kosten des Antibiotikagebrauchs auf chirurgischen Normalstationen einer deutschen Universitätsklinik zu messen.

Mit dieser Studie sollte evaluiert werden, inwiefern die pharmazeutische Beratung durch einen Apotheker dazu geeignet ist, unabhängig von anderen Einflussfaktoren folgende Bereiche der Antibiotikatherapie zu beeinflussen:

1. Dauer der Therapie: Vermeidung unnötig langer Antibiotikaverordnung.
2. Leitlinienentreue der Therapie: Erhöhung der Konformität der Therapie mit den klinikinternen Standards zur Diagnose und Behandlung relevanter Infektionen.
3. Dauer der intravenösen Therapie und Umstellung der parenteralen auf orale Darreichungsformen: Die frühzeitige Oralisierung soll propagiert und damit die Dauer der intravenösen Therapie verkürzt werden.
4. Redundante Antibiotikakombinationen: Vermeidung der grundlosen Applikation von Kombinationen mit sich überlappenden Spektren.
5. Verbesserung der Antibiotikaauswahl: Optimierung der Auswahl des Wirkstoffs und der Dosierung hinsichtlich der Ergebnisse der Resistenztestung, der Organfunktion des Patienten, pharmakokinetischer Überlegungen und der behandelten Infektion.
6. Verringerung der antibiotikaassoziierten Kosten: Förderung des Einsatzes von kostengünstigen, aber gleich wirksamen Präparaten.

2 METHODEN

2.1 Pilotstudie

2.1.1 Design und Durchführung

Um einen ersten Eindruck von der Verschreibungspraxis zu gewinnen, wurde im November 2006 initial eine Pilotstudie durchgeführt.

Ziel dieser Datenerhebung war es, das Verschreibungsverhalten hinsichtlich der antibiotischen Therapie zu erfassen, einerseits um die Interventionen zur Therapieoptimierung und die Datenerhebung planen zu können, und andererseits, um aus den gewonnenen Daten die für die eigentliche Studie benötigte Fallzahl zu errechnen. Für die Fallzahlabeschätzung waren in erster Linie die Therapiedauer und die Möglichkeit, diese durch pharmazeutische Beratung zu beeinflussen, von Interesse.

Die Datenerhebung wurde auf fünf chirurgischen Normalstationen durchgeführt, drei viszeralchirurgische Stationen, eine thoraxchirurgische, sowie eine gefäßchirurgische Station.

In die Pilotstudie waren dieselben Stationen einbezogen, die auch im Rahmen der Interventionsstudie pharmazeutisch betreut werden sollten.

2.1.1.1 Patienten

Eingeschlossen waren alle Patienten, die auf einer der fünf Stationen stationär aufgenommen und für die Antibiotika zur Therapie einer Infektion verordnet worden waren. Ausgeschlossen waren Patienten, die Antibiotika nicht zur Therapie einer Infektion, sondern nur zur Prophylaxe (z.B. perioperativ) erhalten hatten.

2.1.1.2 Vorgehensweise

Während eines Monats wurden bei täglichen Visiten auf den fünf Stationen die Patienten identifiziert, die Antibiotika verordnet bekommen hatten. Dazu wurde die Patientenkurve eingesehen, weitere Informationen über den Patienten konnten der Patientenakte entnommen werden. Die Patienten wurden bis zur Entlassung aus der Klinik bzw. bis zur Verlegung auf eine andere Station beobachtet.

Da in dieser Phase keine Beeinflussung des Verschreibungsverhaltens erwünscht war, wurden weder Ärzte noch das Pflegepersonal auf einzelne Patienten und deren Therapie angesprochen oder Empfehlungen diesbezüglich gegeben.

2.1.1.3 Erfasste Daten

Bei täglichen Visiten wurden folgende Informationen erhoben und auf einem Erfassungsbogen dokumentiert:

- Patientename, Alter, Station
- Allergien
- Größe, Gewicht
- Aufnahme- und Entlassdatum und daraus folgend die Liegedauer
- Hauptdiagnose, ggf. relevante Nebendiagnosen
- Durchgeführter chirurgischer Eingriff
- Hausmedikation und in der Klinik verordnete Medikation
- Infektdiagnose
- Verordnete Antibiotika inkl. Dosierung und Therapiedauer
- Laborparameter: Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP), Serumkreatinin
- Serumspiegel verabreichter Antibiotika
- Fieber
- Ergebnisse der mikrobiologischen Testung inkl. Resistenzmuster der isolierten Erreger
- Wechselwirkungen, Kontraindikationen oder aufgetretene Nebenwirkungen der sonstigen Medikation mit den verordneten Antibiotika

Die notwendigen Patientendaten konnten der Patientenakte entnommen werden. Befunde der klinischen Chemie, der Mikrobiologie und der nach der Entlassung verfasste Arztbrief standen elektronisch zur Verfügung. Nach der Entlassung des Patienten wurde der Arztbrief herangezogen, um die Daten zu vervollständigen und zusätzliche Informationen zur Therapie und zum Behandlungsverlauf zu erhalten.

2.1.2 Statistische Auswertung

Kategoriale Variablen wurden mit ihrer absoluten und relativen Häufigkeit, numerische Daten mit ihrem Mittelwert, Standardabweichung, Median und Interquartilsabstand beschrieben.

Die Ergebnisse der Pilotstudie dienten als Grundlage für die Fallzahlschätzung.

Primärer Zielparameter für die Fallzahlschätzung war die mittlere Dauer des Antibiotikaeinsatzes bei den Patienten, die eine oder mehrere Antibiotikaverordnungen bekommen haben.

2.2 Interventionsstudie

2.2.1 Studiendesign und Durchführung

2.2.1.1 Studiendesign

Die Studie wurde als eine nicht randomisierte, unverblindete, monozentrische Interventionsstudie mit zwei Kontrollgruppen (historische Kontrollen und Parallelgruppendesign) konzipiert. Wir untersuchten prospektiv den Einfluss von pharmazeutischen Interventionen auf die Qualität und die Kosten des Antibiotikagebrauchs. Dazu wurde zunächst auf den vier eingeschlossenen chirurgischen Stationen die Verordnungspraxis beobachtet (historische Kontrollgruppe). Während dieser Zeit wurden ausschließlich Daten zum Antibiotikagebrauch gesammelt, ohne in irgendeiner Weise einzugreifen. Im Anschluss an diese Beobachtungsphase wurde die Intervention auf diesen Stationen begonnen.

Eine fünfte Station blieb über den ganzen Studienzeitraum Kontrollgruppe und erhielt zu keinem Zeitpunkt eine Intervention (Parallelkontrolle). So war es möglich, eine Veränderung des Verschreibungsverhaltens aufgrund anderer Faktoren als der pharmazeutischen Interventionen abzuschätzen.

Die Schwerpunkte der vier für die Intervention ausgewählten Stationen waren hepatobiliäre Chirurgie, kolorektale Chirurgie und Thoraxchirurgie. Die Privatstation war ebenfalls eine hauptsächlich viszeralchirurgische Station. Die Parallelkontrollstation war eine gefäßchirurgische Station.

Die Patienten der historischen Kontrollgruppe wurden von denselben Stationen rekrutiert wie die Patienten der Interventionsgruppe.

2.2.1.2 Patienten

Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten, die auf den ausgewählten chirurgischen Normalstationen Antibiotika zur Therapie einer Infektion verordnet bekamen und der Erfassung ihrer Daten zugestimmt hatten.

Nicht eingeschlossen werden konnten Patienten unter 18 Jahren und solche, die mit der Erhebung ihrer Daten nicht einverstanden waren oder der Teilnahme (z.B. aufgrund eingeschränkter Kommunikationsfähigkeit, fehlenden Deutsch- oder Englischkenntnissen) nicht zustimmen konnten.

Die Studie war beschränkt auf Patienten, bei denen der Grund der Antibiotikatherapie eine vermutete oder nachgewiesene Infektion war. Folglich qualifizierten sich Patienten nicht, die Antibiotika zur Prophylaxe einer Infektion erhielten. Das umfasste einerseits die periinterventionelle Antibiotikaprophylaxe und andererseits die Langzeitprophylaxe wie z.B. Cotrimoxazol zur Pneumocystis-jiroveci-Prophylaxe. Auch antibiotisch wirkende Substanzen, die nicht im Zusammenhang mit einer Infektion verordnet wurden (z.B. Erythromycin als Prokinetikum), waren ausgenommen.

2.2.1.3 Vorgehensweise

Die Probanden wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Die Apothekerin überprüfte bei jeder Neuverordnung einer antibiotischen Therapie, ob der betreffende Patient die Einschlusskriterien erfüllte. Vor der Erhebung wurde der Patient über die Datenerfassung im Rahmen der Studie informiert und gab sein Einverständnis.

Die Daten wurden auf standardisierten und durchlaufend nummerierten Erhebungsbögen festgehalten. Der Name des Patienten wurde nur im Zusammenhang mit der Erhebungsbogennummer auf einer gesonderten Liste gespeichert, um spätere Rückfragen klären zu können. Unmittelbar nach der Datenerhebung überprüfte und ergänzte der Datenerheber den kompletten Erhebungsbogen, korrigierte eventuelle Fehler und Unklarheiten und pflegte die Daten in eine pseudonymisierte Datenbank ein.

Der für die Pilotstudie entwickelte Erhebungsbogen diente als Vorlage für die überarbeitete und erweiterte Version, die bei der eigentlichen Studie zur Anwendung kam. Während der Beobachtungsphase wurde jede Station täglich besucht und die Patientenkurven in Hinsicht auf Änderungen in der Antibiotikatherapie durchgegangen. Bei neu aufgenommenen Patienten wurden die Akten nach – insbesondere für die

Arzneimitteltherapie relevanten – Informationen zur Krankengeschichte oder vorbestehenden Medikation durchgesehen.

In der Interventionsphase begleitete die Apothekerin zusätzlich auf jeder der vier Interventionsstationen zweimal wöchentlich eine der beiden täglichen Visiten. Anmerkungen und Vorschläge zur Therapieoptimierung wurden während der Visiten oder bei den Stationsbesuchen außerhalb der Visitenzeit gemacht.

2.2.2 Erhobene Daten

2.2.2.1 Allgemeine Daten

Erfasst wurden das Alter bei Aufnahme und das Geschlecht des Patienten, außerdem die Station und die chirurgische Fachrichtung.

Die Aufenthaltsdauer wurde aus dem Aufnahmedatum auf die chirurgische Station und dem Datum der Entlassung bzw. Verlegung auf eine andere Station berechnet.

2.2.2.2 Erkrankungsbezogene Daten

Der Grund der Aufnahme und die Art und das Datum des chirurgischen Eingriffs – sofern durchgeführt – wurde auf dem Bogen dokumentiert.

Aufgezeichnet wurde auch, ob ein Patient an einer (aktiven, zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthalts behandelten) Tumorerkrankung litt, wobei diese nicht zwingend Grund des Krankenhausaufenthalts sein musste.

Wenn der Patient während seines Klinikaufenthalts länger als 24 Stunden intensivmedizinisch betreut wurde, wurde dies erfasst. Patienten, die nur postoperativ für nicht länger als einen Tag auf einer Intensivstation überwacht wurden, wurden dabei nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden Arzneimittelallergien, Medikation und – soweit von Bedeutung – Vorerkrankungen notiert.

Sechs Wochen nach der Entlassung wurde erneut das Patientenprofil im Kliniksystem eingesehen und überprüft, ob der Patient in der Zwischenzeit wieder auf eine chirurgische Station aufgenommen wurde und, wenn ja, aus welchem Grund. Auch dies wurde auf dem Erfassungsbogen festgehalten.

2.2.2.3 Infektbezogene Daten

Auf dem Erfassungsbogen notiert wurde der Grund für die Antibiotikaverordnung und die Tatsache, ob die Infektdiagnose in den Patientenunterlagen dokumentiert worden war.

Wenn eine Infektion der Grund für die stationäre Aufnahme war, wurde dies ebenfalls erfasst.

Außerdem wurde aufgezeichnet, wenn Problemkeime, also schwer zu behandelnde, multiresistente Erreger, isoliert worden waren. Problemkeime waren methicillinresistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), multiresistenter *Enterococcus faecium*, vancomycinresistente Enterokokken (VRE), *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* und extended-spectrum β -Lactamase (ESBL) - bildende gramnegative Stäbchen.

Ferner war von Interesse, ob der Infekt ambulant oder nosokomial erworben war.

Laut Infektionsschutzgesetz §2 Abs 8 [59] ist eine nosokomiale Infektion folgendermaßen definiert:

Eine Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen als Reaktion auf das Vorhandensein von Erregern oder ihrer Toxine, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme steht, soweit die Infektion nicht bereits vorher bestand.

Eine Infektion war in dieser Studie nosokomial, wenn sie frühestens 48 Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus auftrat und sich bei Aufnahme noch nicht in der Inkubationsphase befand [60].

2.2.2.4 Daten bezüglich der Antibiotikatherapie

Bezüglich der antiinfektiven Therapie wurden die verordneten Antibiotika mit Dosierung und Darreichungsform erfasst, ferner die Therapiedauer, und jede Änderungen in der Behandlung. In diesem Zusammenhang wurde auch der Grund für die Therapieänderung notiert. Die Dauer zwischen Beendigung der antibiotischen Therapie und der Entlassung oder Verlegung des Patienten wurde berechnet.

Ob eine Therapie in Einklang mit den Standards der chirurgischen Klinik war, wurde dokumentiert. In diesen Standards findet man Empfehlungen für einzelne Arzneistoffe und ihre Dosierung für die spezifische Erkrankung, die Therapiedauer und Alternativen im Fall einer Arzneimittelallergie. Das Merkmal Standardkonformität hatte in der Dokumentation

drei Ausprägungen: ja, nein oder nicht zutreffend. Für die Auswertung der Standardkonformität von Bedeutung waren nur diejenigen Fälle, in denen eine standardkonforme Behandlung möglich gewesen wäre.

Grundsätzlich wurde bei jeder Therapie dokumentiert, ob eine standardkonforme Therapie in Frage kam und, wenn das der Fall war, ob die Auswahl der Antibiotikatherapie dem Standard entsprach.

Gegebenenfalls bestand auch die Möglichkeit, den Serumspiegel bestimmter Antibiotika aufzuzeichnen. Außerdem dokumentiert wurden die im Zusammenhang mit der Antibiotikatherapie aufgetretenen Komplikationen und Nebenwirkungen.

Wenn während des Krankenhausaufenthalts eines Patienten eine weitere Antibiotikabehandlung notwendig wurde, wurde die zweite Behandlungsepisode als neue Episode gewertet, wenn die der zweiten Behandlung zugrunde liegende Infektion eine andere war, als die erste Infektion und ein Intervall von drei Tagen zwischen den Behandlungen lag. Ein Patient konnte folglich mehr als eine Behandlungsepisode pro Aufenthalt haben.

War die Indikation für beide Episoden dieselbe, die antibiotische Therapie also initial nicht erfolgreich, handelte es sich um eine Behandlungsepisode. Der Misserfolg der Therapie wurde ebenfalls dokumentiert.

Die Antibiotikakosten konnten dem Apothekensystem entnommen werden.

2.2.2.5 Befunde der klinischen Chemie und Mikrobiologie

Im Verlauf der Therapie wurden die Körpertemperatur und alle relevanten infektionsassoziierten Laborparameter (Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP)), anhand derer das Ansprechen auf die Antibiotikatherapie überwacht werden konnten, notiert. Der Referenzbereich für Leukozyten ist $4 - 11 \times 10^9/l$, der Referenzbereich für CRP $< 0,5$ mg/dl. Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde der Serumkreatininwert aufgezeichnet (Referenzbereich: 0,5 – 1 mg/dl).

Neue Untersuchungsergebnisse oder veränderte Organfunktion wurden bei den täglichen Stationsbesuchen identifiziert und notiert.

Außerdem aufgezeichnet wurden die aus zur mikrobiologischen Diagnostik versendetem Material isolierten Erreger inklusive Resistenzmuster, sofern es vom normal zu erwartenden Spektrum abwich.

Auf die Ergebnisse der klinischen Chemie und der mikrobiologischen Untersuchungen konnte elektronisch zugegriffen werden. Neben den aus den Abstrichen isolierten Erregern wurde auch deren Empfindlichkeit bzw. Resistenz gegen die gängigsten Antibiotika berichtet.

2.2.3 Dokumentation und Klassifizierung der Intervention

2.2.3.1 Klassifizierung der Interventionen

Um die pharmazeutischen Interventionen sinnvoll qualitativ bewerten zu können, müssen sie in verschiedene Kategorien unterteilt und in eine für die Analyse geeignete Form gebracht werden.

Zur einheitlichen Dokumentation und Klassifizierung pharmazeutischer Interventionen oder arzneimittelbezogener Probleme (ABP) existieren bereits diverse Instrumente. Diese Klassifizierungssysteme unterscheiden sich in ihrer inhaltlichen Ausrichtung je nach Zielgruppe und Zweck.

Das aus Deutschland stammende PI-Doc[®] (Problem-Intervention-Documentation) wurde 1995 in Hinblick auf die Bedürfnisse von Apothekern in öffentlichen Apotheken entwickelt und ist dort mitunter in die Apothekensoftware integriert [61, 62]. Für den Krankenhausbereich ist es nur bedingt einsetzbar, da sich einige im Krankenhaus auftretende arzneimittelbezogene Probleme gar nicht oder nur unzureichend erfassen lassen [63].

Ein etwas breiter anwendbares Klassifizierungssystem ist die 1999 auf der Konferenz des Pharmaceutical Care Networks Europe (PCNE) entstandene „PCNE Classification of Drug-related problems“, die in den folgenden Jahren validiert und weiterentwickelt wurde. Das System wurde zuletzt 2006 aktualisiert (V 5.01) [64]. Auch die PCNE Klassifizierung orientiert sich eher an den Bedürfnissen von öffentlichen Apothekern.

PI-Doc[®] und die PCNE-Klassifikation wurden in diversen Studien im Bereich Pharmazeutische Betreuung verwendet und validiert [62, 65].

Erst seit Ende 2008 stehen mehrere speziell ausgerichtete Systeme zur Dokumentation von ABPs und/oder Interventionen im Krankenhausbereich zur Verfügung. DokuPIK (Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus) des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) ist eine internetbasierte Plattform zur Erfassung von Medikationsfehlern und pharmazeutischen Interventionen für Krankenhausapotheker [66]. APS-Doc (Dokumentation arzneimittelbezogener Probleme im stationären Bereich) dient ausschließlich der Dokumentation von arzneimittelbezogenen Problemen auf Station, nicht aber von Interventionen [67]. Eine weitere, 2009 veröffentlichte, elektronische Datenbank zur Dokumentation und Analyse pharmazeutischer Interventionen ist APOSTAT [68].

Die existierenden, validierten Klassifizierungssysteme konnten für diese Studie nicht direkt übernommen werden. Einige der Kategorien und Subkategorien waren überflüssig (z.B. PCNE: P6.1 „Patient dissatisfied with therapy despite taking drugs correctly“) oder zu detailliert, andere Kategorien dagegen zu unscharf unterteilt für die speziell auf Antibiotika ausgerichtete Studie. So wären alle Untergruppen der Kategorie Intervention Nr. 4 bei der PCNE Klassifikation unter die Subkategorie P2.1 „Inappropriate drug“ gefallen[64].

Dennoch wurden die Kategorien und Subkategorien von PI-Doc[®] und der PCNE Klassifikation als Grundlage für die Interventionsklassifizierung verwendet, allerdings entsprechend der Bedürfnisse, die sich in der Pilotstudie abgezeichnet haben, stark modifiziert und vereinfacht (vgl. Tab. 2.1).

Tabelle 2.1: Interventionsklassifikation: Für die Studie verwendeten 9 Kategorien und Subkategorien

Nr.	Intervention	Inhalt
1	Beenden der Therapie	
1a	Therapiedauer	Ist die Therapie noch notwendig oder wurde die Therapie für die Indikation zu früh beendet?
1b	Klare Indikationsstellung	Liegt überhaupt eine Infektion vor? Ist der Infekt ein bakterieller Infekt? Kolonisation oder Infektion?
2	Änderung der Applikationsart	
2a	i.v. → oral	Umstellung der parenteralen Gabe auf orale Gabe
2b	oral → i.v.	bei Resorptionseinschränkung
3	Anpassung an Standard	Konformität mit klinikinternem Standard
4	Auswahl des Antibiotikums	Auswahl des antibiotischen Agens
4a	Kombinationstherapie	Redundante Kombination von zwei oder mehreren Antibiotika
4b	Auswahl bei Unkenntnis des Erregers	Anpassung der Antibiotikatherapie an das bei der behandelten Infektion zu erwartende Spektrum
4c	Auswahl bei gezielter Antibiotikatherapie	Isolierter Erreger ist resistent, nicht abgedeckt, Spektrum zu breit
4d	Auswahl der kostengünstigsten Alternative	günstigere und gleich effektive Alternative verfügbar
5	Dosisänderung	
5a	Anpassung an Organfunktion	Dosisanpassung an Nieren- oder Leberfunktion
5b	Anpassung an Körpergewicht	Dosisanpassung bei Kachexie, Adipositas
5c	Anpassung an Serumspiegel	Dosisanpassung an den gemessenen Serumspiegel
5d	Dosiskorrektur	Korrektur der Dosierung bei Abweichen von der zugelassenen Dosis
6	Therapeutisches Drug Monitoring	Empfehlung der Serumspiegelkontrolle wenn ein therapeutisches Drug Monitoring sinnvoll ist
7	Sonstiges	z.B. Nebenwirkungen, Wechselwirkungen korrekte Applikation

2.2.3.2 Dokumentation der Intervention

Die Intervention hinsichtlich der Antibiotikatherapie wurde inhaltlich einer Kategorie zugeteilt und zusammen mit der Akzeptanz seitens der Verschreiber auf dem Erfassungsbogen dokumentiert.

Neuerordnungen von Antibiotika oder Patienten, die mit bestehender antibiotischer Therapie auf den betroffenen Stationen eingetroffen waren, wurden an Werktagen

innerhalb von 24 Stunden bzw. am folgenden Montag identifiziert und die Angemessenheit der Therapie beurteilt.

Angemessener Einsatz umfasste:

- Eine Verordnung gemäß den im Intranet zugänglichen Standards zur empirischen Antibiotikatherapie der chirurgischen Klinik. Wenn diese Leitlinien nicht angewandt werden konnten oder für eine Infektion kein klinikinterner Standard existierte, wurden Empfehlungen aus Standardwerken [69, 70], Leitlinien von Fachgesellschaften [71-73] und aktuellen Artikeln aus wissenschaftlichen Zeitschriften verwendet. Eine Übersicht über die Standards der chirurgischen Klinik zur empirischen Antibiotikatherapie relevanter Infektionen findet sich im Anhang.
- Eine Verordnung, bei der die Indikation der Antibiotikatherapie in der Patientenakte dokumentiert war.
- Eine Therapie, bei der keine Kontraindikationen gegen die Anwendung des therapeutischen Agens bestanden.
- Eine Verordnung der für den jeweiligen Patienten geeigneten Dosierung.
- Eine Verordnung der kostengünstigsten Alternative. Wenn ein klinisch gleichermaßen wirksamer und für den Patienten ebenfalls geeigneter Arzneistoff mit geringeren Anschaffungskosten zur Verfügung stand, wurde eine Umstellung auf den günstigeren Arzneistoff empfohlen. Die aktuellen Einkaufspreise konnten im Apothekensystem eingesehen werden. Darüber hinaus veröffentlicht die Apotheke des Klinikums eine Übersicht über die Tagestherapiekosten der im Klinikum verwendeten Antibiotika im Intranet.

2.2.4 Inhaltliche Beschreibung der Interventionen

2.2.4.1 Intervention 1: Beenden der Therapie

2.2.4.1.1 Intervention 1a: Therapiedauer

Zunehmende bakterielle Resistenzen einerseits und steigende Kosten andererseits machen eine Reevaluation der Therapiedauer notwendig. Häufig beruht die empfohlene Behandlungsdauer auf Expertenmeinungen und weniger auf wissenschaftlicher Evidenz. Bei verschiedenen Infektionen wie z.B. Pneumonien [74], Bakteriämien [75, 76], intraabdominellen Infektionen [77], Cholangitiden [78] oder Harnwegsinfekten [79] konnte gezeigt werden, dass eine kürzere Behandlungsdauer einer längeren Therapie hinsichtlich des klinischen Erfolgs keineswegs unterlegen ist, jedoch mit geringeren Kosten, kürzerer Krankenhausaufenthaltsdauer, weniger Nebenwirkungen und geringerer Resistenzentwicklung oder Superinfektion einhergeht [74-79].

Die Entwicklung neuer, potenter und rasch bakterizid wirkender Antibiotika und auch die qualitative Verbesserung der Arzneistoffsynthese und -aufreinigung ermöglichen kürzere Behandlungsregime.

Die Art der Infektion, der Patient und das Antibiotikum müssen Grundvoraussetzungen erfüllen, um für eine verkürzte Therapiedauer in Frage zu kommen [80].

Das Antibiotikum

- muss einen ausreichend hohen Wirkspiegel im Zielgewebe erreichen
- darf keine Resistenzentwicklung induzieren
- soll schnell bakterizid wirken
- muss in einer optimalen Dosis und Dosierungsfrequenz angewandt werden [80]

Der Patient, der für eine kurze Antibiotikabehandlung in Frage kommt

- muss funktionierende Abwehrmechanismen und
- darf keine rezidivierende Infektion haben.

Bei der Infektion

- muss es sich um eine akute Infektion mit
- normal empfindlichen Keimen handeln.
- Der Ort des infektiösen Geschehens muss antibiotisch gut zugänglich sein.

Idealerweise sollte es möglich sein, die Infektionsquelle zu beseitigen und so die Bakterienzahl drastisch zu reduzieren, die verbleibenden Erreger können dann durch die Antibiotikatherapie und die körpereigenen Abwehrmechanismen beseitigt werden.

Gut geeignet für kurze Therapien sind Infektionen wie Harnwegsinfekte oder sanierte Perforationen [81].

Längere Antibiotikatherapie ist erforderlich bei [80]

- komplexen Infektionen mit schwer antibiotisch zugänglichem und/oder nicht chirurgisch sanierbarem Infektfokus wie z.B. Osteomyelitis, Abszessen oder infizierte Pankreasnekrosen.
- Patienten mit eingeschränkter Abwehrlage.
- Infektionen mit Problemkeimen.

Therapie sollte beendet werden, wenn die Abstriche, sofern verfügbar, negativ geworden sind und keine klinischen Zeichen (z.B. Fieber) einer aktiven Infektion (mehr) vorliegen. Laborparameter, die Hinweis auf eine Infektion geben, sind eine weiterhin erhöhte oder auch erniedrigte Leukozytenzahl, und ein erhöhtes CRP.

Ferner sollte die Körpertemperatur für 48 Stunden unter 37,5°C liegen und keine Fieberzacken mehr auftreten.

2.2.4.1.2 Intervention 1b: Klare Indikationsstellung

Ein Einsatz von Antibiotika ist nur gerechtfertigt, wenn ein bakterieller Infekt behandelt oder verhindert werden kann. Eine Behandlung einer durch andere Erreger als Bakterien ausgelösten Infektion ist mit allen negativen Effekten der Antibiotikatherapie (Resistenzentwicklung, Nebenwirkungen, Kosten) assoziiert, ohne dem Patienten einen Nutzen zu bringen. Klassisches Beispiel von derartigem Fehleinsatz von Antibiotika ist der immer noch verbreitete Einsatz bei viralen Infekten der oberen Atemwege im ambulanten Bereich [82, 83].

Genauso wenig ist eine Verordnung für Antibiotika gerechtfertigt, wenn die behandelten Symptome nicht infektiöser Genese sind wie beispielsweise Fieber ohne klaren Infektverdacht.

2.2.4.2 Intervention 2: Änderung der Applikationsart

Ein bedeutender Aspekt des rationalen Einsatzes von Antibiotika ist die Umstellung von intravenösen auf orale Darreichungsformen. Orale Arzneimittelapplikation ist mit vielen Vorteilen gegenüber parenteraler Applikation verbunden. Abgesehen von der Tatsache, dass die Therapie für den Patienten komfortabler ist, ist eine orale Arzneimittelapplikation aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten der intravenösen Therapie deutlich überlegen [50, 84]. Injektionslösungen haben in der Regel deutlich höhere Anschaffungskosten als dieselbe Dosis in oraler Formulierung und sind mit einem Mehraufwand an Personal und Verbrauchsmaterialien verbunden [85]. Untersuchungen, die Programme mit dem Ziel der frühen Oralisierung evaluieren, konnten zeigen, dass sich derartige Interventionen auf die Dauer der i.v.-Antibiotikatherapie [52, 55, 86-88] und mitunter auch auf die Liegedauer auswirken. Patienten mit oraler Therapie können früher entlassen werden [52, 86, 89]. Des Weiteren wird durch eine orale Arzneimittelapplikation das Risiko von Komplikationen in Folge des intravenösen Zugangs (wie Thrombophlebitis oder katheterassoziierte Bakteriämien) eliminiert.

Es gibt insgesamt wenige Kontraindikationen für eine orale Arzneimittelapplikation. Eine parenterale Therapie ist erforderlich bei (nach [90]):

- Patienten in septischem Schock und mit anderen lebensbedrohlichen Infektionen, bei denen schnellstmöglich therapeutische Gewebespiegel erzielt werden müssen
- Patienten mit gastrointestinalen Absorptionsstörungen
- Patienten, die nüchtern bleiben müssen
- Patienten mit Schluckstörungen
- schwerem Erbrechen
- Infektionen, für die es kein oral bioverfügbares Antibiotikum gibt. Aus der Gruppe der Aminoglykoside, der Glykopeptide oder der Carbapeneme gibt es derzeit keinen oral bioverfügbaren Vertreter.

Es gibt keine Infektdiagnose, die grundsätzlich eine ausschließliche intravenöse Therapie erfordert. Gut dokumentiert ist dies für die Sequenztherapie, d.h. eine kurze intravenöse Therapie von wenigen Tagen gefolgt von einer oralen Therapie sobald eine klinische Besserung erkennbar ist und keine Kontraindikationen (mehr) bestehen [84].

In einer Vielzahl von klinischen Szenarien [87, 90, 91] unter anderem bei neutropenen Patienten [92], bei Endokarditis, Bakteriämie [52] oder intraabdominellen Infektionen [93-

95] konnte gezeigt werden, dass die Sequenztherapie verglichen mit einer rein intravenösen Therapie klinisch gleichermaßen erfolgreich ist.

Idealerweise erfolgt die Umstellung auf das gleiche Antibiotikum. Nicht selten gibt es aber keinen ausreichend oral bioverfügbaren Vertreter einer Arzneistoffgruppe, hier kann die orale Weiterbehandlung mit einem Arzneistoff einer anderen Antibiotikaklasse erfolgen, der ebenfalls die erwarteten oder isolierten Erreger abdeckt.

Mitunter kann es sinnvoll sein, trotz vorhandener oraler Darreichungsform, die Therapie auf ein besser bioverfügbares Antibiotikum einer anderen Klasse umzusetzen [96]. Orale Cephalosporinester (z.B. Cefuroximaxetil [97]) sind beispielsweise oft nur mäßig und stark nahrungsabhängig bioverfügbar (vgl. Tab. 2.2).

Die Voraussetzung für den Erfolg einer oralen Antibiotikatherapie ist, neben der Fähigkeit des Patienten zu schlucken und zu absorbieren, die aus pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Gesichtspunkten korrekte Einnahme. Die Bioverfügbarkeit an sich ist eine Stoffkonstante, allerdings darf der Einfluss von Nahrung auf das Ausmaß der Resorption nicht außer Acht gelassen werden [98]. Im Gegensatz zur intravenösen Therapie kann es zu relevanten Wechselwirkungen mit Nahrungsbestandteilen (oder auch Arzneimitteln) kommen. Die Resorption von Ciprofloxacin oder Tetracyclin ist bei gleichzeitiger Anwesenheit von Magnesium- und Calciumsalzen reduziert [99]¹.

Verglichen mit der oralen Applikation werden nach intravenöser Gabe schneller höhere Spitzenspiegel erzielt, daher rührt die Auffassung, dass intravenöse Antibiotika stärker wirksam sind. Je nach PK/PD-Parametern der Antibiotikaklassen korrelieren hohe Spitzenspiegel nicht mit höherer Wirksamkeit. β -Lactame haben eine zeitabhängige Tötungskinetik. Eine optimale Wirkung wird erreicht, wenn die Zeit, während der sich der Serumspiegel über der minimalen Hemmkonzentration (MHK; $T > \text{MHK}$) befindet, einen möglichst großen Teil des Dosierungsintervalls ausmacht. Der während des Dosierungsintervalls erzielte Spitzenspiegel ist dabei nicht von Bedeutung. Bei Fluorochinolonen ist das Verhältnis der AUC (area under the concentration/time curve) zur MHK für die mikrobiologische Effektivität relevant. Hohe Spitzenspiegel sind für bakterizide Wirksamkeit bei einer konzentrationsabhängigen Tötungskinetik wie bei Aminoglykosiden wichtig. Entscheidend für die Effektivität bei diesen Antibiotika ist das Verhältnis von Spitzenspiegel zu MHK ($C_{\text{max}}/\text{MHK}$) [100, 101].

¹ Vgl. Kap. 4.1.7.4

Tabelle 2.2: Orale Bioverfügbarkeit (%) einiger Antibiotika, die in oraler und parenteraler Darreichungsform zur Verfügung stehen

Antibiotikum	Bioverfügbarkeit (%)	Quelle
Amoxicillin Clavulansäure	72 – 94 60	[102]
Cefuroximaxetil	30 – 50	[97]
Ciprofloxacin	70 – 80	[103]
Clindamycin	90	[104]
Cotrimoxazol	90 – 100	[105]
Doxycyclin	> 90	[106]
Linezolid	~ 100	[107]
Metronidazol	~ 100	[108]
Moxifloxacin	91	[109]
Rifampicin	68 -93	[110]

Wenn keine orale Darreichungsform des parenteral verwendeten Antibiotikums verfügbar war, wurden die erwarteten oder identifizierten Erreger sowie die Lokalisation der Infektion und pharmakokinetische Parameter in Betracht gezogen, um eine Empfehlung auszusprechen.

Tabelle 2.3: Mögliche Regime zur Sequenztherapie

Regime i.v.	mögliche Regime p.o.
Piperacillin/Tazobactam 4,5g 1-1-1	<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 + Metronidazol 500mg 1-0-1 • Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg 1-0-1
Ceftriaxon 2g 1-0-0 + Metronidazol 500mg 1-0-1	<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 + Metronidazol 500mg 1-0-1 • Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg 1-0-1 • Moxifloxacin 400mg 1-0-0
Amoxicillin/Clavulansäure 2,2g 1-1-1	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg 1-0-1
Linezolid 600mg 1-0-1	<ul style="list-style-type: none"> • Linezolid 600mg 1-0-1
Ciprofloxacin 400mg 1-0-1	<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacin 500mg 1-0-1
Clindamycin 600mg 1-1-1	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamycin 300mg 1-1-1-1

Eine Umstellung der parenteralen Therapie auf ein orales Regime wurde in Betracht gezogen, wenn eine geeignete orale Alternative verfügbar war (vgl. Tab. 2.3).

Der Patient musste orale Medikation tolerieren und die Resorption von Arzneistoffen durfte nicht beeinträchtigt sein durch z.B. ein Kurzdarmsyndrom oder einen Ileus.

Der Patient musste hämodynamisch stabil sein und die Infektzeichen sollten sich tendenziell verbessern.

Eine Verbesserung war definiert als ein rückläufiges Fieber, ein Trend in Richtung Normalwerte bei Leukozyten und CRP sowie eine Besserung der klinischen Infektzeichen. Erkrankungen, die keine frühzeitige Oralisierung der Antibiotikatherapie erlaubten, waren tiefe Abszesse, schwere Knochen- und Weichteilinfekte, Meningitis, schwere Systemerkrankungen (z.B. zystische Fibrose) oder Neutropenie und andere Zustände, die mit einer Beeinträchtigung des Immunsystems einhergehen.

2.2.4.3 Intervention 3: Anpassung an klinikinternen Standard

Im Intranet der chirurgischen Klinik können die Standards für die empirische Antibiotikatherapie für die in der Chirurgie gängigen Infektionen eingesehen werden (siehe Anhang). Diese Standards wurden 2004 in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Mikrobiologie erstellt und beruhen auf den Leitlinien von Fachgesellschaften (Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG), der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung (äzq)) und sollen einen korrekten, rationalen, evidenzbasierten und optimalen Einsatz von Antibiotika gewährleisten.

Von empirischer – oder kalkulierter – Therapie spricht man, wenn die Auswahl des Antibiotikums ohne Kenntnis des eigentlichen Erregers getroffen wird, da die Therapie unverzüglich und vor der mikrobiologischen Bestätigung der Infektion begonnen werden muss.

Nachdem ein Erreger und dessen Empfindlichkeit auf Antibiotika identifiziert wurden, ist eine Umstellung auf eine sog. gezielte Therapie möglich. Die empirische Auswahl der Antibiotika orientiert sich an den Erregern, die am wahrscheinlichsten die vermutete Infektion auslösen (Leitkeime), darüber hinaus müssen in die Therapieentscheidung die lokale Resistenzlage, die klinische Situation des Patienten und die pharmakologischen, pharmakokinetischen und galenischen Eigenschaften des Arzneimittels einfließen.

Wenn es für eine diagnostizierte Infektion eine Therapieempfehlung gab, wurde dieses Behandlungsregime bzw. die Umstellung der bereits begonnenen, nicht standardkonformen Therapie empfohlen.

Eine standardkonforme Therapie kam in folgenden Fällen nicht in Frage:

- Es war für die Indikation kein Standard festgelegt
- Die Therapie war bereits an mikrobiologische Ergebnisse angepasst
- Gegen die standardkonforme Therapie bestand eine Kontraindikation
- Der Patient war bereits antibiotisch vortherapiert oder die initiale Therapie hatte versagt
- Das Infektgeschehen war komplex (z.B. mehr als einem Infektfokus)
- Es bestand ein begründeter Verdacht auf die Unwirksamkeit der Therapie (z.B. Verdacht auf multiresistente Erreger)

2.2.4.4 Intervention 4: Auswahl des therapeutischen Agens

In diese Kategorie fallen alle Interventionen bezüglich der Auswahl des geeigneten Antibiotikums für den Patienten. Die Kategorie hat 4 Subkategorien:

- Interventionen mit dem Ziel, redundante Antibiotikakombinationen zu vermeiden
- Interventionen betreffend der Auswahl des Antibiotikums bei unbekanntem Erreger, d.h. Vorschläge zur Optimierung der empirischen Therapie
- Interventionen hinsichtlich der Anpassung an das Antibiogramm, also Empfehlungen zur Auswahl eines Antibiotikums bei bekanntem Erreger
- Interventionen zur Auswahl eines Antibiotikums aus ökonomischen Gesichtspunkten

2.2.4.4.1 Intervention 4a: Kombinationstherapie

Der Wert einer Kombinationstherapie gegenüber einer antibiotischen Monotherapie ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die meisten Daten stammen aus in-vitro Studien, die Ergebnisse sind häufig widersprüchlich [111].

Gründe, die für eine Therapie mit zwei oder mehreren Antibiotika angeführt werden, sind

- die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern
- synergistische oder additive Effekte einiger Antibiotika zu nutzen
- das Spektrum der Therapie zu erweitern, falls nicht alle relevanten Erreger durch ein Antibiotikum abgedeckt werden können oder um das antibiotische Regime an die lokal zu erwartenden Resistenzen anzupassen [112]

Bei bestimmten Indikationen steht die Notwendigkeit einer Kombinationstherapie außer Frage. Die Therapie der Tuberkulose oder HIV Infektion muss aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung der Erreger unter Monotherapie immer aus einer Kombination mehrerer Antiinfektiva bestehen. Auch die etablierten *Helicobacter pylori* Eradikationsregime bestehen aus diesem Grund aus einer Kombination zweier Antibiotika [113]. Unter Monotherapie mit Rifampicin und Fosfomycin besteht die Gefahr einer schnellen sekundären Resistenzentwicklung, um dies zu verhindern sollten beide mit einem zweiten Agens kombiniert werden [70].

Hauptsächlich in In-vitro-Modellen konnte eine synergistische Wirkung von Kombinationstherapien auf *Pseudomonas aeruginosa* und andere Nonfermenter gezeigt werden. Eine Therapie mit pseudomonasaktiven β -Lactamen – zumindest initial – in Kombination mit Aminoglykosiden oder Chinolonen bei *P. aeruginosa* Infektionen wird, auch zur Vermeidung von sekundären Resistenzen, in verschiedenen Guidelines empfohlen [71, 73, 114].

Die synergistische Aktivität von β -Lactamen und Aminoglykosiden auf insbesondere Enterokokken und andere grampositive Erreger ist gut dokumentiert. Für eine bakterizide Wirkung auf Enterokokken ist der Synergismus von zellwandaktiven β -Lactamen und Aminoglykosiden erforderlich [115]. Daher ist zur Therapie der Endokarditis durch Enterokokken eine Kombination von Penicillinen mit Aminoglykosiden etabliert [71, 116]. In einer Metaanalyse wurde die β -Lactam-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden bei immunkompetenten septischen Patienten verglichen. Hier zeigte sich jedoch weder hinsichtlich des Therapieerfolgs, noch der Letalität oder der Entwicklung von Resistenzen eine Überlegenheit der Kombinationstherapie. Nephrotoxizität trat unter der Kombinationstherapie signifikant häufiger auf [117].

Bei schweren Infektionen durch *Streptococcus pyogenes* wird eine Kombination von Penicillin G mit Clindamycin empfohlen [69, 71, 118]. Clindamycin hemmt die bakterielle Proteinsynthese und unterbindet so die Bildung von Toxinen [119], die Auslöser des Streptokokken-induzierten Toxic-Shock-Syndrom sind. Die Clindamycinwirkung ist, anders als die des Penicillins, unabhängig von der Wachstumsphase der Bakterien und der Größe des Inokulums [120-122]. In einer in-vitro Studie konnte hingegen kein Synergismus zwischen den beiden Substanzen nachgewiesen werden [123].

Cotrimoxazol ist eine fixe Kombination aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol im Verhältnis 1:5, die Substanzen greifen an unterschiedlichen Stellen in den bakteriellen Folatstoffwechsel ein und wirken dadurch synergistisch. Auch hier wird der Nutzen der Kombination gegenüber Trimethoprim alleine bei Indikationen wie unkomplizierten Harnwegsinfekten, insbesondere im Hinblick auf Nebenwirkungen durch das Sulfonamid, kritisch gesehen [124, 125].

Die Effektivität verschiedener Kombinationen ist in unterschiedlichen klinischen Konstellationen evaluiert worden. Die Ergebnisse sind inkonsistent, häufig zeigt sich ein indifferenten bis additiver Effekt, mitunter auch ein Antagonismus.

Bei schwerer kranken, immunsupprimierten Patienten und schweren Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* oder Erregern mit höherer MHK scheint eine Kombinationstherapie von Nutzen zu sein.

In dieser Untersuchung wurde eine Antibiotikakombination als redundant angesehen, wenn die gemeinsam verordneten Antibiotika ein sich überlappendes Aktivitätsspektrum aufweisen und beide die isolierten oder zu erwartenden Erreger abdeckten.

Ausgenommen waren Fälle in denen es für eine gemeinsame Verordnung dieser Antibiotika eine Indikation gab, d.h. also entweder der Nutzen der Antibiotikakombination im Vergleich zur Therapie mit einer der beiden Komponenten allein belegt war oder Erreger isoliert waren, die diese Kombination rechtfertigten.

Eine überflüssige Komponente einer Kombinationstherapie ist eine zusätzliche Belastung für den Patienten, erhöht unnötig das Risiko, Nebenwirkungen zu erleiden und stellt eine vermeidbare Quelle für Arzneimittelwechselwirkungen dar. Die Kosten für eine solche Therapie sind unbestreitbar höher und bei fehlendem zusätzlichem Nutzen nicht zu rechtfertigen.

Bei Durchsicht aller Erfassungsbögen wurden die Fälle mit potentiell redundanten Kombinationen identifiziert und diese Verordnungen einzeln auf ihre Sinnhaftigkeit überprüft.

Sinnvoll war die Kombination von zwei oder mehreren Antibiotika mit sich überlappendem Spektrum, wenn

- sie erforderlich war, um alle isolierten Erreger abzudecken
- ein Synergismus der Agentien in der Literatur beschrieben war
- es wissenschaftliche Evidenz für einen Nutzen der Kombination gab
- die Erkrankung diese Therapie erforderlich macht (z.B. *Helicobacter pylori* Eradikation)

2.2.4.4.2 Intervention 4b: Auswahl bei Unkenntnis des Erregers

In dieser Subkategorie wurden Interventionen zusammengefasst, die die Anpassung der Antibiotikatherapie an das zu erwartende Erregerspektrum betraf, die verordnete Antibiotikatherapie also nicht alle Erreger abdeckt, mit denen typischerweise bei der jeweiligen Infektion gerechnet werden muss, für die Infektion irrelevante Erreger abdeckt oder die aktuellen Resistenzdaten für ein hohes Resistenzrisiko der Erreger sprechen.

2.2.4.4.3 Intervention 4c: Auswahl bei gezielter Antibiotikatherapie

Nach Erhalt der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik muss die antimikrobielle Therapie reevaluiert werden. Um alle identifizierten Keime antibiotisch abzudecken, kann es erforderlich sein, die antibiotische Therapie an den Erreger und seine Resistenz anzupassen. Häufig erlaubt die Kenntnis der relevanten Erreger auch eine gezielte Therapie mit einem Schmalspektrumantibiotikum, Komponenten einer Kombinationstherapie konnten unter Umständen abgesetzt werden.

2.2.4.4.4 Intervention 4d: Auswahl der kostengünstigsten Alternative

Wenn ein für die Indikation geeignetes und klinisch gleichermaßen wirksames Antibiotikum mit geringeren Anschaffungskosten zur Verfügung stand, wurde eine Umstellung auf den günstigeren Arzneistoff empfohlen.

2.2.4.5 Intervention 5: Dosisänderung

Die vom Hersteller und/oder in der Literatur empfohlene Standarddosis bezieht sich in der Regel auf erwachsene Patienten mit durchschnittlichem Körpergewicht (70kg) und normaler Organfunktion.

Die Notwendigkeit einer Dosisanpassung muss in Betracht gezogen werden, wenn zumindest einer der vier pharmakokinetischen Prozesse – Absorption, Distribution, Metabolismus und Elimination – beeinträchtigt ist.

Die enterale Absorption, die Aufnahme des Pharmakons in die Blutbahn, findet hauptsächlich im Dünndarm statt. Mundhöhle, Magen und Dickdarm spielen nur eine sehr untergeordnete Rolle.

Ort und Umfang der Absorption hängt im Wesentlichen von Stoffeigenschaften (Molekülgröße, Lipophilie) ab, aber auch von individuellen Eigenschaften des Patienten. Die Bioverfügbarkeit ist der Anteil einer verabreichten Arzneistoffdosis, der unverändert systemisch zur Verfügung steht, also im Blut nachweisbar ist. Neben der Absorption beeinflusst der first-pass-Metabolismus (d.h. der präsystemische Abbau während der ersten Leberpassage) das Ausmaß der Bioverfügbarkeit. Bestimmte Grunderkrankungen können die Resorption (z.B. Zöliakie [126, 127], zystische Fibrose [128], Cholestase [129]) und Bioverfügbarkeit (z.B. Lebererkrankungen [130]) beeinflussen.

Das Verteilungsvolumen (V_d) ist das fiktive Volumen, das eine Arzneistofflösung einnehmen würde, in der die gesamte verabreichte Dosis in derselben Konzentration wie im Plasma vorliegt. Anhand des V_d kann man abschätzen, wie ausgeprägt die Verteilung eines Arzneistoffs in die unterschiedlichen Kompartimente (Plasma, interstitieller Raum, Fettgewebe) ist. Wenn die Verteilung eines Arzneistoffs verändert ist, kann die Wirkstoffkonzentration am eigentlichen Wirkort subtherapeutisch sein.

Pathophysiologische Veränderungen des Verteilungsvolumens können z.B. bei ausgeprägten Ödemen, Aszites, septischem Schock [131] oder Adipositas [132-134] beobachtet werden.

Metabolismus ist der Ab- bzw. Umbau eines Arzneistoffs in eine ausscheidbare Form. Beim Arzneistoffmetabolismus werden Phase-I- und Phase-II-Reaktionen unterschieden, diese Reaktionen finden hauptsächlich in der Leber statt.

Für die Phase-I-Reaktionen (Oxidation, Reduktion und Hydrolyse der Substanzen) sind vor allem die hepatischen Cytochrom P-450 (CYP)-Isoenzyme verantwortlich. Die Cytochrom P-450 Enzymfamilie besteht aus ca. 40-50 Isoenzymen, am Metabolismus eines Großteils der gebräuchlichen Arzneistoffe sind allerdings nur wenige Vertreter beteiligt (z.B. 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4). Die Gene, die für diese spezifischen Isoenzyme kodieren, unterliegen einer gewissen Variabilität zwischen verschiedenen Individuen oder ethnischen

Gruppen (Polymorphismus), sodass sich die Aktivität der abbauenden Enzyme individuell unterscheiden kann [135]. Darüber hinaus können Arzneistoffe die abbauenden Enzyme inhibieren oder induzieren und so den Arzneistoffspiegel beeinflussen. Rifampicin (Induktor von CYP 2C9 und CYP 2D6), Makrolide (Inhibitor von CYP 3A4) und Ciprofloxacin (Inhibitor von CYP 1A2) [136] weisen unter den Antibiotika das ausgeprägteste Interaktionspotential auf. Bei Applikation eines Enzyminduktors wird die Menge des abbauenden Enzyms erhöht, das Substrat in Folge schneller verstoffwechselt. Die Konsequenz sind subtherapeutische Spiegel des Substrats und Therapieversagen. Bei gleichzeitiger Gabe eines Enzyminhibitors ist der Abbau des Substrats verlangsamt, das Risiko von Nebenwirkungen aufgrund toxischer Blutspiegel damit erhöht.

In den Phase II Reaktionen (Konjugationsreaktionen) werden die Metabolite aus Phase I mit großen polaren Resten (z.B. Glucuronsäure, Glutathion) verknüpft. Durch diesen Vorgang werden die Moleküle wasserlöslicher und damit besser ausscheidbar.

Ausscheidungsorgane sind in erster Linie Niere und Leber, andere Organe wie Lunge oder Haut spielen eine untergeordnete Rolle. Der pharmakokinetische Parameter, der die Ausscheidung beschreibt, ist die Clearance (CL). Sie wird definiert als das Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von Arzneistoff befreit wird, die Einheit der Clearance ist ml/min. Eine Funktionsbeeinträchtigung der Ausscheidungsorgane vermindert die Clearance, die Folge sind Kumulation und toxische Nebenwirkungen durch Überdosierung.

Für den durchschnittlichen Patienten ohne Ausscheidungs- und Resorptionsprobleme ist die korrekte Dosis eines Antibiotikums in der Regel die in der Produktinformation aufgeführte Standarddosis.

2.2.4.5.1 Intervention 5a: Dosisanpassung an Organfunktion

Nierenversagen und Urämie haben zwar auch einen Einfluss auf Absorption und Metabolismus [137], im Vordergrund steht aber die verminderte Ausscheidung der Arzneistoffe, ihrer Metaboliten oder auch der Hilfsstoffe. Das Ausmaß der renalen Elimination wird von tubulärer Sekretion, glomerulärer Filtration und Reabsorption bestimmt [138].

Die Funktionsfähigkeit der Niere kann chronisch oder akut beeinträchtigt sein. In beiden Fällen werden renal eliminierte Arzneistoffe verlangsamt ausgeschieden, die Halbwertszeit

verlängert sich. Daten zur Arzneimitteldosierung stammen in erster Linie von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die in der Praxis auch auf Patienten mit akutem Nierenversagen übertragen werden. Die pharmakokinetischen Parameter von Patienten mit akutem und chronischem Nierenversagen unterscheiden sich jedoch, so scheinen bei chronischem Nierenversagen auch extrarenale Eliminationsmechanismen beeinträchtigt zu sein [138].

Das Serumkreatinin allein ist kein ausreichend genauer Wert, um die Nierenfunktion zu beurteilen.

Ein 30jähriger Mann mit 90 kg Körpergewicht hat bei einem Serumkreatinin von 1,5 mg/dl nach Cockcroft/Gault eine normale Nierenfunktion (92 ml/min), eine 85jährige 50 kg schwere Frau hat bei demselben Wert eine Kreatininclearance von 22 ml/min, also eine hochgradige Niereninsuffizienz Grad IV nach KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 2002 der National Kidney Foundation [139].

Die Nierenfunktion bzw. die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Maß der Nierenfunktion kann nur gemessen werden unter Verwendung von exogen zugeführten und ausschließlich glomerulär filtrierte Substanzen wie Inulin oder radioaktiv markierten Substanzen [140]. Im Alltag sind diese Verfahren wenig praktikabel. Eine einfachere (wenn auch ungenauere) Methode ist die Berechnung der Kreatinin-Clearance aus dem Serumkreatinin über eine Näherungsformel [141].

Im Laufe der Jahre sind eine Vielzahl von Formeln zur Berechnung der Kreatininclearance aus dem Serumkreatinin veröffentlicht worden. Die gängigsten sind die 1976 von Cockcroft und Gault veröffentlichte Gleichung [142] und die 1999 basierend auf den Daten aus der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Studie entwickelte MDRD-Formeln [143].

Kreatinin ist ein Produkt des Muskelstoffwechsels, sein Serumspiegel daher abhängig von Faktoren, die in Zusammenhang mit der Muskelmasse stehen. Alter und Geschlecht sind Variablen in beiden Formeln. Der Körperbau fließt in die Cockcroft/Gault Gleichung in Form des Gewichts ein. Die MDRD Formel gibt die GFR normiert auf 1,73m² Körperoberfläche an. In der MDRD Formel wird darüber hinaus auch die größere Muskelmasse von Afroamerikanern berücksichtigt.

Ungeeignet sind die Formeln für Nierengesunde, für Dialysepflichtige und für Patienten mit veränderter Muskelmasse wie Amputierte, Paraplegiker, adipöse, extrem muskulöse oder kachektische Patienten. Bei diesen Patienten ist eine Bestimmung der Kreatininclearance aus dem 24h-Sammelurin notwendig.

Die Kreatinin-Serumkonzentration kann durch Arzneimittel (z.B. Trimethoprim, H₂-Blocker, Spironolacton) oder exzessiven Fleischkonsum [140, 144] unabhängig von einer Änderung der Nierenfunktion erhöht sein.

(1) Kreatininclearance nach Cockcroft-Gault:

$$\text{Kreatininclearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Gewicht[kg]}}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}} (\times 0,85 \text{ falls weiblich})$$

(2) GFR nach MDRD-Formel:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73m}^2\text{]} = 186 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} [\text{mg/dl}] \times \text{Alter}^{-0,203} \times 0,742 (\text{falls weiblich}) \times 1,21 (\text{falls schwarze Hautfarbe})$$

Näherungsformeln zur Abschätzung der Nierenfunktion

Beide Formeln können zur Abschätzung der Nierenfunktion zur Dosisanpassung von Arzneimitteln verwendet werden. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass das Ergebnis der MDRD Gleichung auf 1,73m² Körperoberfläche normiert ist und zu diesem Zweck auf die tatsächliche Körperoberfläche des Patienten umgerechnet werden muss. Die meisten Dosierungsempfehlungen bei Niereninsuffizienz beruhen auf Berechnungen nach der Cockcroft/Gault Formel. Da sie zudem im Alltag schneller zu berechnen ist, wurde hier ausschließlich diese verwendet.

Je nach Anteil der renalen Elimination an der Gesamtclearance eines Arzneistoffs, seiner Toxizität und seiner pharmakokinetischen Eigenschaften muss die Dosis eines Arzneistoffs verringert und/oder das Dosisintervall verlängert werden. Bei dialysepflichtigen Patienten kann es darüber hinaus erforderlich sein, nach der Dialyse eine weitere Dosis zu verabreichen, um die Verluste an dialysiertem Wirkstoff auszugleichen.

Nach 4-5 Halbwertszeiten erreicht der Arzneistoffspiegel im Blut den ‚steady state‘. Da bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Halbwertszeit zusätzlich verlängert ist, kann eine höhere Initialdosis zur Beschleunigung der Aufsättigung sinnvoll sein.

Informationen zur Anpassung von Antibiotikadosierungen bei eingeschränkter Nierenfunktion wurden in erster Linie der Fachinformation des Herstellers, speziellen Fachbüchern [69, 138, 145] oder einer online Datenbank [146] entnommen.

Obwohl FDA [147] und EMEA [148] zur Zulassung neuer, hepatisch metabolisierter Arzneimittel explizit auch Untersuchungen zur Dosierungen bei Leberfunktionsstörungen fordern, sind konkrete Informationen zu Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörungen rar. Zur Abschätzung der Leberfunktion gibt es keinen einfach zu bestimmenden Surrogatparameter analog dem Kreatinin. Der Child-Pugh-Score, mit dem die Schwere der Leberfunktionsstörung klassifiziert wird, wird gelegentlich auch für Empfehlungen zur Arzneimitteldosierung [149] herangezogen, reflektiert aber nicht die Komplexität der hepatischen Arzneistoffclearance und die Vielfalt der zugrundeliegenden Erkrankungen. Je nach Grad der Leberzirrhose wird diese in drei Stadien (A, B und C) eingeteilt.

Im Vergleich zu Nierenfunktionsstörungen ist der Einfluss von Leberfunktionsstörungen auf den Arzneistoffmetabolismus ungleich komplexer. Chronische Lebererkrankungen führen zu einer verminderten metabolischen Kapazität der Leber. Diese Abnahme ist jedoch variabel und schwer zu quantifizieren. Phase II Reaktionen sind durch schwere Leberinsuffizienz weniger gestört als Phase I Reaktionen, die Aktivität der verschiedenen metabolisierenden Enzyme ist unterschiedlich stark beeinträchtigt [150]. Solange keine Leberzirrhose vorliegt, haben Lebererkrankungen wie Hepatitis oder Lebertumore zumeist keinen ausgeprägten Einfluss auf den Arzneistoffmetabolismus [151]. Unklar ist folglich auch, inwiefern Erkenntnisse zur Arzneimitteldosierung, die bei Patienten mit Leberinsuffizienz bestimmter Genese gewonnen wurden, auf andere Lebererkrankungen übertragbar sind.

Bei einer Leberzirrhose beeinflussen weitere Faktoren die Pharmakokinetik: Patienten mit ausgeprägtem Aszites haben ein vergrößertes Verteilungsvolumen besonders für wasserlösliche und proteingebundene Arzneistoffe und benötigen möglicherweise höhere Initialdosen [150]. Durch die verminderte Albuminsynthese ist die Proteinbindung beeinträchtigt und damit der freie (eigentlich wirksame) Arzneistoffanteil erhöht [152]. Patienten mit Leberzirrhose haben eine verminderte renale Clearance bei häufig unauffälligem Serumkreatininspiegel [153].

Es gibt wenige Studien, die sich konkret mit der Pharmakokinetik von Antibiotika bei Lebererkrankungen beschäftigt haben [154-156]. Unter den offiziellen Fachinformationen der Hersteller enthalten nur zwei konkrete Dosierungsempfehlungen bei Leberfunktionsstörungen:

Bei Tigecyclin soll nach der regulären Initialdosis von 100mg die Erhaltungsdosis von 50mg halbiert werden [157]. Für Quinupristin/Dalfopristin wird eine Dosisreduktion auf 5mg/kg (anstatt 7,5mg/kg) bei Child Pugh B empfohlen [158].

Die für den betroffenen Patienten korrekte Dosierung wurde entweder der Produktinformation oder anderer Standardliteratur [69, 138, 145] entnommen.

2.2.4.5.2 Intervention 5b: Dosisanpassung an Körpergewicht

Die physiologischen Veränderungen bei starkem Übergewicht gehen einher mit einer Änderung der pharmakokinetischen Parameter vieler Arzneistoffe; die Verteilung und die Ausscheidung sind dabei am stärksten betroffen. Von Adipositas spricht man ab einem body-mass-index (BMI) über 30 kg/m² [159].

Das Verteilungsvolumen eines Arzneistoffs kann – je nach Lipophilie – bei Adipositas vergrößert sein, allerdings korreliert die Zunahme des Verteilungsvolumens nicht linear mit der Zunahme des Körpergewichts [134]. Entsprechend muss bei einigen, wenn auch nicht bei allen, Arzneistoffen die Dosis gesteigert werden. Bei übergewichtigen Personen ist nicht nur die Menge des Fettgewebes, sondern auch die des fettfreien Gewebes erhöht. Je nach chemischen Eigenschaften einer Substanz kann es notwendig sein, das tatsächliche (total body weight, TBW), das ideale (ideal body weight, IBW), oder ein um einen Korrekturfaktor adjustiertes Körpergewicht (adjusted body weight, ABW) der Dosisberechnung zu Grunde zu legen [160].

Verglichen mit normalgewichtigen Kontrollen haben Adipöse eine erhöhte glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion [161, 162]. Die Abschätzung der Kreatininclearance aus den gängigen Formeln ist schwierig. Die MDRD Gleichung wurde nur an normalgewichtigen Patienten validiert, die Formel nach Cockcroft und Gault überschätzt durch das hohe Gewicht die GFR [163]. Die von Salazar und Corcoran speziell für adipöse Individuen entwickelte Gleichung wird im klinischen Alltag kaum verwendet [164]. Eine verhältnismäßig präzise und alltagstaugliche Abschätzung der Kreatininclearance bei Adipösen kann man erhalten, wenn man das *lean body weight* (LBW), berechnet aus Gesamtkörpergewicht und BMI, in die Formel von Cockcroft und Gault einsetzt [163].

Einer Dosierungsempfehlung zur Anpassung der Antibiotikadosis bei extremem Übergewicht konnten Daten wissenschaftlicher Arbeiten oder die Analyse pharmakokinetischer Parameter zugrunde gelegt werden.

2.2.4.5.3 Intervention 5c: Dosisanpassung an den Serumspiegel

Aminoglykoside (z.B. Gentamicin) und Glycopeptide (z.B. Vancomycin) sind Antibiotikagruppen, bei denen zur Ermittlung der korrekten Dosis Blutspiegelkontrollen durchgeführt werden und anhand dieser eine patientenindividuelle Dosisanpassung erfolgen sollte (therapeutisches Drug-Monitoring, TDM).

Bei unangemessen niedrigen Antibiotikakonzentrationen besteht nicht nur die Gefahr des Therapieversagens, sie begünstigen schlimmstenfalls die Entstehung von resistenten Erregern [165, 166]. Bei zu hohen Serumkonzentrationen ist das Risiko toxischer Effekte erhöht.

2.2.4.5.4 Intervention 5d: Dosiskorrektur

Die reguläre, zugelassene Dosierung eines Antibiotikums kann der Fachinformation oder auch dem Beipackzettel und Informationsquellen wie der Roten Liste entnommen werden. Es kann notwendig werden, von diesem vorgegebenen Dosierungsregime abzuweichen, wenn pharmakokinetische Überlegungen, Infektschwere oder besondere Erregerresistenz dies sinnvoll erscheinen lassen. In dieser Kategorie wurden Interventionen aufgenommen, die darauf abzielten, Dosierungen, die ohne erkennbaren Grund von der zugelassenen Dosis abwichen, zu korrigieren.

2.2.4.6 Intervention 6: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Die Bestimmung der Arzneimittelkonzentration im Blut kann ein hilfreiches Verfahren sein, um die Therapie zu optimieren und individualisieren, Medikamententoxizität zu vermeiden und Wechselwirkungen zu erkennen. Eine Blutspiegelkontrolle ist sinnvoll bei Arzneistoffen mit enger therapeutischer Breite, hoher interindividueller Variabilität der Pharmakokinetik oder schwerwiegenden Folgen einer Über- oder Unterdosierung bei fehlenden Surrogatparametern wie Blutdruck, Blutzucker oder Blutgerinnung.

Essentiell für den Erhalt von aussagekräftigen Blutspiegeln ist – Vergiftungen ausgenommen – der korrekte Entnahmezeitpunkt.

Wird der Talspiegel (C_{\min}) bestimmt, muss die Blutentnahme unmittelbar vor der nächsten Medikamentenapplikation erfolgen, der korrekte Zeitpunkt der Blutentnahme zur Bestimmung des Spitzenspiegels (C_{\max}) hängt stark von Medikament und Applikationsform ab.

Im Bereich der Antibiotika gibt es nur wenige Vertreter, bei denen ein TDM zum Zweck der Dosisindividualisierung routinemäßig durchgeführt wird.

Aminoglykoside und Glycopeptide werden fast vollständig renal ausgeschieden, eingeschränkte Nierenfunktion führt bei fehlender Dosisanpassung zur Kumulation der Wirkstoffe und in Folge zu vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen. Die relevantesten Nebenwirkungen beider Antibiotikagruppen sind die dosisabhängige Nephro- und Ototoxizität.

Bei den Aminoglykosiden geht die Nephrotoxizität einher mit hohen Talspiegeln, die Höhe von C_{max} hat keinen Einfluss auf die Häufigkeit und Schwere dieser Nebenwirkung [167]. Hintergrund hierfür ist die Tatsache, dass der Arzneistofftransport in die Zellen ein sehr früh sättigbarer Prozess ist. Aminoglykoside besitzen darüber hinaus eine konzentrationsabhängige Tötungskinetik, d.h. es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und dem Verhältnis von Spitzenspiegel zu MHK (C_{max}/MHK) [100, 101]. Diverse Untersuchungen an Kindern und Erwachsenen konnten mittlerweile zeigen, dass eine Einmaldosierung der bis dahin gebräuchlichen (bei normaler Nierenfunktion) achtstündlichen Gabe bei gleichbleibendem Therapieerfolg mit einer deutlich besseren Verträglichkeit einhergeht [167, 168].

Beim TDM von Aminoglykosiden werden Tal- und Spitzenspiegel (30 min nach Infusionsende) bestimmt.

In den 50er und 60er Jahren konnte Vancomycin noch nicht so rein gewonnen werden, wie es seit den 80er Jahren möglich ist. Die Verunreinigungen der frühen Präparate scheint in einem nicht unerheblichen Maß zur Toxizität beigetragen zu haben [169].

Ototoxizität wurde bei Vancomycin in der Regel erst ab Spiegeln von 40 µg/ml beobachtet, Nephrotoxizität tritt heutzutage unter Vancomycin Monotherapie nur mit einer wenig höheren Inzidenz auf als bei nicht-nephrotoxisch eingestuften Antibiotika (z.B. β -Lactamen) und sind ebenfalls abhängig vom Blutspiegel [170]. Unklar ist, wie ausgeprägt die Oto- und Nephrotoxizität bei Vancomycintherapie ist und inwiefern sie auf die Verunreinigungen der frühen (damals noch braun verfärbten) Formulierungen oder den gleichzeitigen Gebrauch von anderen oto- und nephrotoxischen Arzneimitteln (z.B. Aminoglykosiden, Amphotericin B, Schleifendiuretika, NSAR) zurückzuführen ist. Es gibt außerdem Hinweise, dass lange und niedrig dosierte Vancomycintherapie mit der Entstehung von Vancomycin intermediär-empfindlichen Staphylokokken (VISA) assoziiert ist [170-172].

Ob eine Vancomycinspiegel-Bestimmung heutzutage überhaupt noch in jedem Fall notwendig ist, ist immer wieder Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen [173, 174]. Ein TDM sollte immer in folgenden Fällen durchgeführt werden:

- Bei hohen Vancomycindosen
- Bei Patienten mit eingeschränkter oder instabiler Nierenfunktion
- Bei einer Therapie über einen längeren Zeitraum [170]

In einer Studie war die Abnahme der Kreatininclearance in der Gruppe mit Dosisindividualisierung nach Serumspiegel verglichen mit einer Gruppe ohne TDM signifikant stärker ausgeprägt [175].

Bei Vancomycin ist eine Bestimmung des Talspiegels unmittelbar vor der nächsten Dosis ausreichend. Der therapeutische Bereich wird zwischen 5 – 10 µg/ml angegeben, inzwischen werden jedoch zur Vermeidung von Therapieversagen und Resistenzentwicklung höhere Spiegel (10 – 15 µg/ml) propagiert [170, 176], bei schwereren Infektionen (Meningitis, Endokarditis oder nosokomialer Staphylococcus aureus Pneumonie) werden sogar Zielspiegel von 15 – 20 µg/ml empfohlen [170].

Ohne Loadingdose wird erst nach 4 - 5 Halbwertszeiten ein konstanter Plasmaspiegel (steady state) eines Arzneimittels erreicht.

Eine Bestimmung des Talspiegels ist folglich erst nach ca. 4 Dosen aussagekräftig ($t_{1/2}$ von Vancomycin: 4-6h), sie sollte bei längerer Therapiedauer nach Erreichen des angestrebten Werts bei stabilen Patienten wöchentlich, bei hämodynamisch instabilen Patienten häufiger wiederholt werden [170].

2.2.4.7 Intervention 7: Sonstige pharmazeutische Interventionen

In dieser Kategorie wurden Interventionen zusammengefasst, die sich nicht in die obigen Kategorien einfügen ließen.

Dazu gehörten z.B. Hinweise auf Wechselwirkungen der antibiotischen Therapie mit anderen Medikamenten eines Patienten, mögliche Nebenwirkungen und Applikationshinweise.

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln können pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Natur sein. Bei pharmakokinetischen Interaktionen beeinflusst ein

(Arznei-) Stoff die Resorption, die Verteilung, den Metabolismus und die Ausscheidung eines anderen Arzneistoffs. Bei pharmakodynamischen Interaktionen haben Substanzen, die am selben Rezeptor oder physiologischen System wirken, additive oder antagonistische Wirkungen [177].

Diese Effekte können therapeutisch bewusst genutzt werden, häufiger zählen sie jedoch zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Insgesamt betrachtet sind viele Interaktionen klinisch wenig relevant oder haben kaum schwerwiegende Konsequenzen. Bestimmte Patientenkollektive wie Epileptiker, HIV-Positive, pädiatrische oder geriatrische Patienten haben allerdings ein deutlich erhöhtes Risiko, durch Arzneimittelwechselwirkungen geschädigt zu werden. Genauso müssen bei Arzneimitteln oder Arzneimittelgruppen mit enger therapeutischer Breite (z.B. Digoxin, Phenprocoumon, Immunsuppressiva) mögliche Wechselwirkungen bedacht werden, da schon geringe Veränderungen im Blutspiegel schwerwiegende Folgen für den Patienten haben können.

Antibiotika gehören nicht zu den Arzneistoffklassen mit sehr hohem Interaktionspotential wie beispielsweise Antiepileptika, Antimykotika oder antiretrovirale Medikamente.

Rifampicin ist ein starker Induktor diverser Cytochrom P450 Enzyme, Ciprofloxacin ist ein Inhibitor von CYP P450 1A2, Makrolide und Quinopristin/Dalfopristin hemmen CYP P450 3A4 [136].

Bei Umstellung der Therapie wurde gezielt auf Wechselwirkungen der Antibiotika mit der vorbestehenden oder neu angeordneten Therapie geachtet. Falls ein interagierender Arzneistoff verordnet war, wurde der Verschreiber auf dieses Problem aufmerksam gemacht und eine mögliche Lösung vorgeschlagen und diskutiert. Wenn erforderlich wurden mit dem Patienten geeignete Einnahmemodalitäten diskutiert, um Wechselwirkungen zu umgehen.

Nebenwirkungen sind unerwünschte Effekte, die in direktem oder indirektem Zusammenhang mit der Antibiotikatherapie stehen wie z.B. Abnahme der Nierenfunktion, Diarrhoe mit oder ohne Clostridium difficile Infektion oder andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in der Produktinformation oder weiterer Fachliteratur aufgeführt sind.

2.3 Statistische Auswertung

2.3.1 Patientencharakteristika

Kategoriale Variablen wurden mit ihrer absoluten und relativen Häufigkeit, numerische Daten mit ihrem Mittelwert und Standardabweichung beschrieben.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bei kategorialen Variablen mit dem Chi²-Test analysiert. Bei Variablen mit metrischem Skalenniveau wurde der nicht parametrische Wilcoxon-Rangsummentest bzw. – bei Variablen mit mehr als 2 Ausprägungen – der Kruskal-Wallis-Test angewandt.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ wurden die Testergebnisse als signifikant bezeichnet, wenn $p < \alpha$ war.

2.3.2 Statistische Analyse

Für potenzielle Confounder, die das Ergebnis aufgrund fehlender Randomisierung verzerren könnten, kontrollierten wir mit multiplen Regressions-Modellen.

Confounder sind Störgrößen, die den tatsächlichen Zusammenhang zwischen Exposition und Zielgröße verzerren. Das Ergebnis ist also nicht ausschließlich auf die Intervention bzw. Exposition zurückzuführen, sondern auf eine oder mehrere weitere Einflussgrößen, die mit der Zielgröße interagieren und so einen potentiell kausalen Zusammenhang verfälschen. Wenn Confounder nicht von vornherein durch ein entsprechendes Studiendesign (z.B. Randomisierung) ausgeschlossen werden können, muss man für sie bei der Auswertung durch geeignete statistische Verfahren adjustieren.

Für folgende Zielgrößen wurde ein Modell berechnet:

- Dauer der Antibiotikatherapie
- Häufigkeit und Dauer der parenteralen bzw. oralen Therapie
- Oralisierung der parenteralen Therapie
- Standardkonformität
- Häufigkeit und Dauer der Therapie mit redundanten Antibiotika
- Aufenthaltsdauer

Die Einflussgröße war die dichotome Variable Gruppenzugehörigkeit (Interventionsgruppe/Kontrollgruppe).

Typische Confounder sind Alter und Geschlecht. Variablen, die in dieser Studie theoretisch Einfluss auf die Antibiotikatherapie haben konnten, waren solche, die mit der Schwere und der Art der Erkrankung in Zusammenhang standen. Für sie wurde in den statistischen Modellen kontrolliert.

Folgende Variablen wurden bei der Vorselektion für die Modelle berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Intensivaufenthalt ja/nein
- Chirurgischer Eingriff ja/nein
- Infektion mit Problemkeim ja/nein
- Herkunft der Infektion ambulant/nosokomial
- Maligne Erkrankung ja/nein
- Infektdiagnose
- Infektion = Grund der stationären Aufnahme ja/nein

Für die Auswertung der Daten der Parallelkontrollgruppe wurden die gleichen Modelle wie für die Daten der Interventionsstudie verwendet.

2.3.2.1 Modell zur Analyse der Aufenthaltsdauer

Bei der Überlebenszeitanalyse ist die Zielgröße eine Zeitdauer, also die Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses. In diesem Modell zur Aufenthaltsdauer war das Ereignis von Interesse das Ende des stationären Aufenthalts in der Chirurgie, also die Entlassung, die Verlegung in anderes Krankenhaus bzw. auf eine nicht-chirurgische Station oder der Tod des Patienten.

Mit der Cox-Regression kann der Einfluss einer Intervention auf die Überlebenszeit in Abhängigkeit einer oder mehrerer erklärender Variablen modelliert werden. Für eine Verzerrung bei der Schätzung des Expositionseffekts durch systematische Unterschiede der Gruppen aufgrund fehlender Randomisierung kann so adjustiert werden.

Zur Variablenselektion für das Modell wurden zunächst die Daten bivariat (Wilcoxon-Rangsummentest für kategoriale Variablen, Kruskal-Wallis-Test für die Variable „Alter“) auf einen Zusammenhang mit der Aufenthaltsdauer untersucht.

Die Variablen mit auf $p < 0,2$ Niveau signifikantem Einfluss, sowie, unabhängig von ihrer Signifikanz, vorher festgelegte Variablen² (forced-in Variablen) wurden in das Modell aufgenommen und schrittweise entfernt, bis sich das Modell durch das Weglassen weiterer Variablen verschlechterte (backward elimination).

2.3.2.2 Modell zur Analyse der Therapiedauer

Mit der Poisson-Regression werden nicht-negative Zähldaten (z.B. Anzahl der Tage mit intravenöser Therapie) modelliert. Mittels Poisson-Regression kann der Einfluss mehrerer Einflussgrößen auf diese Zielvariable (hier: Therapiedauer in Tagen) statistisch untersucht werden. Zur Selektion der für das Modell relevanten Variablen wurde analog der Cox-Regression verfahren.

2.3.2.3 Modell zur Analyse der Dauer der oralen und intravenösen Therapie

Die Dauer der oralen und intravenösen Therapie wurde mit einem zweistufigen Hurdle-Modell analysiert.

Zunächst wurde die dichotome Variable intravenöse (bzw. orale) Verordnung ja/nein als Zielgröße betrachtet und die Wahrscheinlichkeit, dass die jeweilige Verordnung in den beiden Gruppen auftrat, adjustiert für mögliche Einflussgrößen, mittels logistischer Regression analysiert.

Mit der logistischen Regression kann der Einfluss einer oder mehrerer erklärender Variablen auf ein Zielkriterium mit binärem Messniveau quantifiziert werden.

Zunächst wurden die Variablen wieder bivariat (Chi²-Test für kategoriale Variablen bzw. Wilcoxon-Test für metrische Variablen) auf einen möglichen Zusammenhang mit der dichotomen Variable parenterale (bzw. orale) Therapie ja/nein untersucht. Die auf $p < 0,2$ Niveau signifikanten Variablen wurden in das Modell aufgenommen und sukzessive die Variable mit dem höchsten p-Wert entfernt, bis sich das Modell durch das Entfernen weiterer Variablen nicht mehr verbesserte. Die so erhaltenen Modelle wurden mittels AIC (Akaike's Information Criterion) verglichen. Der AIC-Wert gibt Aufschluss über die

² Alter und Geschlecht wurden initial in jedes Modell aufgenommen

Anpassungsgüte eines Modells, dabei wird auch die Komplexität des Modells berücksichtigt. Das Modell ist umso besser, je kleiner der AIC-Wert ist.

In einem zweiten Schritt wurde die Dauer der Therapie mit intravenösen (bzw. oralen) Antibiotika betrachtet, allerdings nur in den Fällen, in denen tatsächlich eine entsprechende Verordnung vorgenommen worden war; die Variable Verordnung ja/nein also die Ausprägung „ja“ annahm. Zur Analyse des Unterschieds in der Therapiedauer wurde wieder eine Poisson-Regression verwendet.

Die Vorgehensweise bei der Vorselektion der Variablen unterschied sich nicht von den zuvor beschriebenen Modellen.

2.3.2.4 Modell zur Analyse der Oralisierung intravenös verabreichter Antibiotika

In Bezug auf die Oralisierung der Therapie wurde zum einen die Häufigkeit, mit der eine intravenös verabreichte Therapie oralisiert wurde betrachtet, zum anderen die Dauer der intravenösen Therapie bis zur Oralisierung.

Um die Wahrscheinlichkeit zu modellieren, mit der die parenterale Therapie eines Patienten in beiden Gruppen oralisiert wurde, wurde wieder eine Cox-Regression verwendet.

Die gleiche Analyse wurde auf die zwei am häufigsten oralisierten Antibiotika angewandt (Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam).

Zur Präselektion der Variablen für das endgültige Modell wurde analog der bereits beschriebenen Modelle verfahren.

2.3.2.5 Modell zur Analyse der Standardkonformität

Das Merkmal Standardkonformität konnte drei verschiedene Ausprägungen annehmen: Ja, nein oder nicht zutreffend. Da nur die Behandlungsepisoden von Interesse waren, die theoretisch hätten standardkonform behandelt werden können, wurden die Fälle, bei denen eine standardkonforme Behandlung von vornherein nicht möglich war, für die Analyse nicht berücksichtigt.

Die Analyse der Standardkonformität erfolgte mittels multipler logistischer Regression (vgl. 2.3.2.3).

2.3.2.6 Modell zur Analyse der Therapie mit Antibiotika mit redundantem Spektrum

Hier wurde ein zweistufiges Modell analog 2.3.2.4 angewandt.

Der Einfluss der Intervention auf die Wahrscheinlichkeit der Verordnung von redundanten Kombinationen als solche wurde zunächst mittels eines multiplen logistischen Regressionsmodells bestimmt und für potentielle Confounder adjustiert.

Hierzu wurden die Variablen wieder bivariat auf einen möglichen Zusammenhang mit der dichotomen Variable Verordnung ja/nein untersucht.

Mit einer Poissonregression wurde die Ausprägung der binären Zielvariable analysiert. Analog zum ersten Teilmodell wurden mittels Wilcoxon bzw. Kruskal-Wallis Test bivariat der Einfluss einzelner Variablen auf die Dauer der Verordnung geschätzt und, wenn signifikant, in das Poisson-Modell übernommen.

Die zur Analyse verwendete statistische Software war R, Version 2.9.0.

2.4 Ethische und datenschutzrechtliche Fragen

Für epidemiologische Studien am Menschen, bei der personenbezogene Daten aufgezeichnet und ausgewertet werden, ist ein Votum der Ethikkommission erforderlich. In der ethischen Bewertung epidemiologischer Studien ergeben sich jedoch in der Regel geringere Bedenken als im Bereich der klinischen Forschung.

Insbesondere von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang der Datenschutz und die Diskussion der zusätzlichen Belastungen und Risiken für den in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Zur Gewährleistung des Datenschutzes wurden die Daten pseudonymisiert. Zunächst erfolgte die Datensammlung auf standardisierten, durchlaufend nummerierten Erhebungsbögen. Nach Entlassung des Patienten überprüfte der Datenerheber die Bögen auf eventuelle Fehler bzw. Unklarheiten und korrigierte diese gegebenenfalls.

Im Anschluss wurden die Daten unter der Nummer des Erhebungsbogens in eine Datenbank eingepflegt. Eine Liste, über die der Zusammenhang zwischen dem Patientennamen und der Nummer des Erhebungsbogens hergestellt werden konnte, ermöglichte es, bei späteren Rückfragen auf den einzelnen Patienten zurückgreifen zu können (Pseudonymisierung durch Konkordanzliste). Nach Abschluss der Datenauswertung wurde die Konkordanzliste vernichtet.

Um jeden weiteren Rückschluss auf die Patienten zu verhindern, wurden die neuen Variablen Alter bei Aufnahme und Aufenthaltsdauer generiert und die ursprünglichen Variablen Geburtsdatum, Aufnahmedatum und Entlassungsdatum irreversibel gelöscht.

Die Patienten erhielten eine schriftliche Information über Inhalt, Ziele und Methoden der Studie. Sie wurden über voraussichtlichen Nutzen, potentielle Risiken und Nachteile sowie über die Freiwilligkeit der Teilnahme und die Möglichkeit, eine bereits gegebene Einwilligung jederzeit ohne Nachteile zurückzuziehen, informiert. Erst nachdem sie ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten, wurden sie in die Studie eingeschlossen.

Für die einzelnen Patienten war mit keiner zusätzlichen Belastung durch die Teilnahme an der Studie zu rechnen. Die Studie erhob Daten, die im Rahmen einer erweiterten Dokumentation ohnehin vorlagen. Es waren weder gesonderte Wege, noch zusätzliche Befragungen oder speziellen Untersuchungen am Patienten selbst nötig, da ausschließlich Daten interessierten, die aus den Akten oder im Rahmen der Visiten ermittelbar waren.

Auch entstand kein zusätzliches Risiko für den Patienten, da auf die antibiotische Therapie in der Studiengruppe nur beratend Einfluss genommen wurde und bei beiden Gruppen die Therapieentscheidung ausschließlich bei den Ärzten lag. Die Datenerhebung stützte sich auf die Aufzeichnungen im Rahmen des klinischen Routineablaufes, Analyse der Krankenakten, Aufzeichnungen und Auswertungen von patientenbezogenen Besprechungen des Behandlungsteams. Invasive medizinische Untersuchungsverfahren wurden im Rahmen der Studie nicht eingesetzt.

Die Intervention bestand aus aktiver Beratung und Information der verordnenden Ärzte durch eine klinische Pharmazeutin auf den ausgewählten chirurgischen Stationen. Als Vergleich wurden Daten derselben Stationen herangezogen, die vor Beginn der pharmazeutischen Intervention erhoben wurden. Den Ärzten standen während der Kontrollphase alle bisher bestehenden Ressourcen zur Verfügung. Beratung zu pharmazeutischen Problemstellungen konnte von jedem Arzt wie bisher bei der Abteilung für Arzneimittelinformation der Apotheke aktiv angefragt werden.

Die zu prüfende Frage war offen, Chancen und Risiken waren ex ante vergleichbar. Es war nicht zu erwarten, dass den Patienten durch die Intervention zusätzliche Risiken entstanden. Den Kontrollpatienten wurde keine etablierte Therapie vorenthalten, da

pharmazeutische Beratung zu diesem Zeitpunkt auf Station nicht als Standard und regelmäßig durchgeführt wurde. Ferner war nicht bekannt war, ob die erwarteten Effekte tatsächlich erzielt werden konnten. Für Patienten der Kontrollgruppe reduzierte sich das Risiko für schwerwiegende Medikationsfehler, da in diesem Fall auch in der Kontrollgruppe interveniert worden wäre. Insofern trug die Studie auch bei den Kontrollpatienten zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei.

Die Studie erhielt ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München.

3 ERGEBNISSE PILOTSTUDIE

3.1 Patienten

Im November 2006 wurden insgesamt 486 Patienten auf den 5 beobachteten Stationen behandelt, die durchschnittliche Verweildauer aller in diesem Zeitraum stationären Patienten betrug ca. 9 Tage (Quelle: Statistikgruppe/Stabsstelle für medizinisches Controlling, 01/07).

Die in der Pilotstudie erhobenen Daten stammen von 118 konsekutiv eingeschlossenen Patienten, die auf diesen Stationen Antibiotika zur Therapie einer Infektion erhalten haben und bei denen mindestens ein Tag dieser Therapie in den Monat November fiel. Die Patienten wurden bis zur Entlassung bzw. Verlegung von der Station beobachtet.

Der Altersdurchschnitt lag bei 60,6 Jahre (Standardabweichung 15,1 Jahre, Median 63 Jahre, Range 16-88 Jahre), 57% der Patienten waren männlich (vgl. Tab. 3.1 und Abb. 3.1).

Die Verweildauer dieser Patienten war mit durchschnittlich 21,8 Tagen (Standardabweichung 17,9 Tage, Median 15 Tage, Range 3-90 Tage) mehr als doppelt so lange als die durchschnittliche Verweildauer aller Patienten (ca. 9 Tage). Die Aufenthaltsdauer variierte zwischen den einzelnen Stationen (vgl. Abb. 3.2).

Tabelle 3.1: Patientencharakteristika

	Gesamt	1	2	3	4	5
Anzahl Patienten	118	34	25	21	22	16
davon männlich	67 (56,8%)	19 (55,8%)	16 (64,0%)	14 (66,7%)	13 (59,0%)	5 (31,3%)
Alter (Jahre)	60,6	61,6	67,7	56,7	56,1	58,8
Aufenthaltsdauer (Tage)	21,8	20,4	23,0	14,5	25,4	27,5

1: *Viszeralchirurgische Station, kolorektale Chirurgie*

2: *Gefäßchirurgische Station*

3: *Privatstation (Viszeralchirurgie)*

4: *Thoraxchirurgische Station*

5: *Viszeralchirurgische Station, hepatobiliäre Chirurgie*

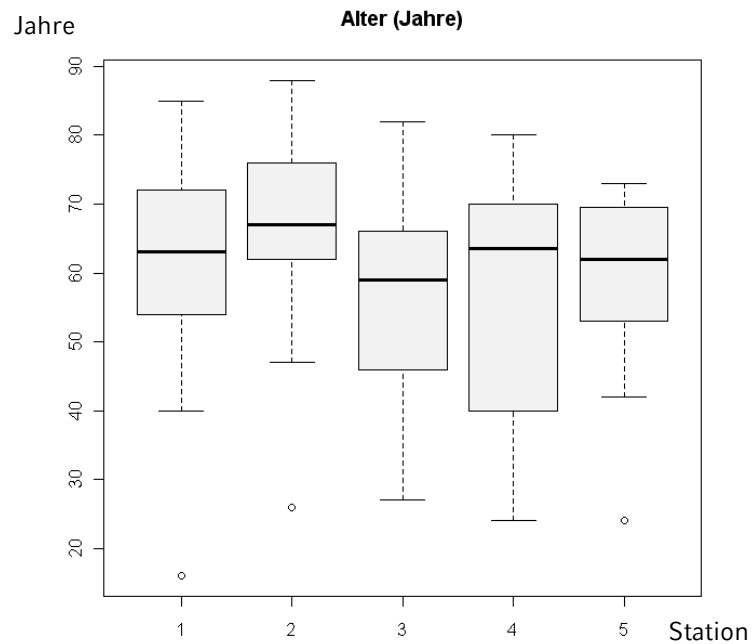


Abbildung 3.1: Graphische Darstellung des Alters nach Station

(1: Viszeralchirurgische Station, kolorektale Chirurgie, 2: Gefäßchirurgische Station, 3: Privatstation (Viszeralchirurgie), 4: Thoraxchirurgische Station, 5: Viszeralchirurgische Station, hepatobiliäre Chirurgie)

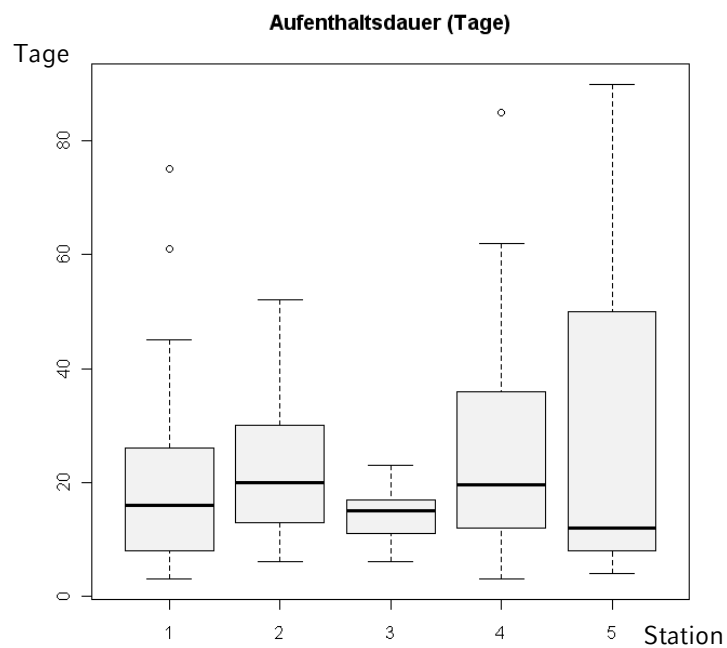


Abbildung 3.2: Graphische Darstellung der Aufenthaltsdauer nach Station

(1: Viszeralchirurgische Station, kolorektale Chirurgie, 2: Gefäßchirurgische Station, 3: Privatstation (Viszeralchirurgie), 4: Thoraxchirurgische Station, 5: Viszeralchirurgische Station, hepatobiliäre Chirurgie)

3.2 Antibiotikatherapie

Die behandelten Infekte wurden einer von acht Gruppen zugeteilt. Die häufigste Indikation für den Antibiotikaeinsatz war die intraabdominelle Infektion gefolgt von Wundinfekt und Pneumonie.

51% der behandelten Infektionen waren ambulant erworben.

3.2.1 Infektdiagnosen

Tabelle 3.2: Infektdiagnosen nach Stationen

	Gesamt	1	2	3	4	5
Fremdkörperassoziierter Infekt, n	8 (6,8%)	0	7	0	0	1
Haut-/Weichteilinfekt, n	8 (6,8%)	1	4	1	1	1
Harnwegsinfekt, n	10 (8,5%)	3	3	2	1	1
Intraabdomineller Infekt, n	46 (39,0%)	19	3	7	8	9
Intrathorakaler Infekt, n	2 (1,7%)	0	0	0	2	0
Pneumonie, n	17 (14,4%)	3	0	6	7	1
Wundinfekt, n	18 (15,3%)	5	8	4	0	1
Sonstiger Infekt, n	9 (7,6%)	3	0	1	3	2

1: *Viszeralchirurgische Station, kolorektale Chirurgie*

2: *Gefäßchirurgische Station*

3: *Privatstation (Viszeralchirurgie)*

4: *Thoraxchirurgische Station*

5: *Viszeralchirurgische Station, hepatobiliäre Chirurgie*

3.2.2 Therapiedauer

118 (24,3%) der 486 im November 2006 behandelten Patienten erhielten insgesamt 217 Antibiotika.

Die durchschnittliche Gesamtdauer der Antibiotikatherapie pro Patient betrug 8,8 Tage, davon wurden im Mittel 6,8 Tage Antibiotika parenteral appliziert (vgl. Tab. 3.3 und Abb. 3.3 /3.4).

Initial war die Therapie bei 83 (70,3%) der Patienten parenteral, bei 30 (25,4 %) davon wurden nach durchschnittlich 4,7 Tagen oralisiert.

Tabelle 3.3: Therapiedauer nach Stationen

Gesamtdauer AB-Therapie	Gesamt	1	2	3	4	5
Range (Tage)	2-34	3-34	4-24	2-12	3-23	2-27
Median (Tage)	7,0	7,0	9,0	6,0	7,5	7,5
Mittelwert (Tage)	8,8	8,5	9,8	6,4	9,8	10,1
Standardabweichung	5,7	6,0	5,9	2,7	5,8	6,9
Gesamtdauer i.v.- Therapie	Gesamt	1	2	3	4	5
Range (Tage)	1-27	1-16	2-12	2-11	1-22	2-27
Median (Tage)	6,0	4,5	5,0	6,0	6,5	6,0
Mittelwert (Tage)	6,8	5,5	5,9	5,7	8,5	8,9
Standardabweichung	5,1	4,5	3,6	3,5	5,8	7,2
Gesamtdauer orale Therapie	Gesamt	1	2	3	4	5
Range (Tage)	1-24	1-18	2-24	2-9	3-18	1-7
Median (Tage)	5,0	4,5	7,0	3,0	7,0	5,0
Mittelwert (Tage)	6,8	6,8	9,2	4,4	8,7	4,5
Standardabweichung	5,0	4,3	7,1	2,7	5,1	2,7

1: *Viszeralchirurgische Station, kolorektale Chirurgie*

2: *Gefäßchirurgische Station*

3: *Privatstation (Viszeralchirurgie)*

4: *Thoraxchirurgische Station*

5: *Viszeralchirurgische Station, hepatobiliäre Chirurgie*

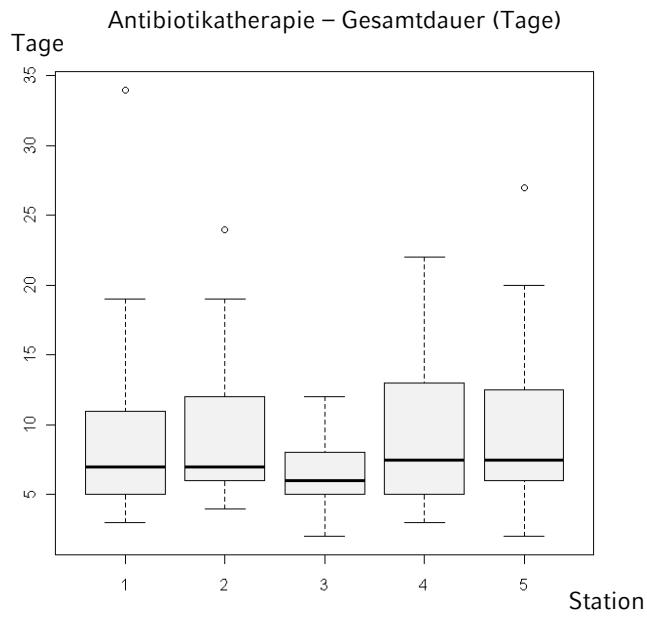


Abbildung 3.3: Graphische Darstellung der Therapiedauer nach Station

(1: Viszeralchirurgische Station, kolorektale Chirurgie, 2: Gefäßchirurgische Station, 3: Privatstation (Viszeralchirurgie), 4: Thoraxchirurgische Station, 5: Viszeralchirurgische Station, hepatobiliäre Chirurgie)

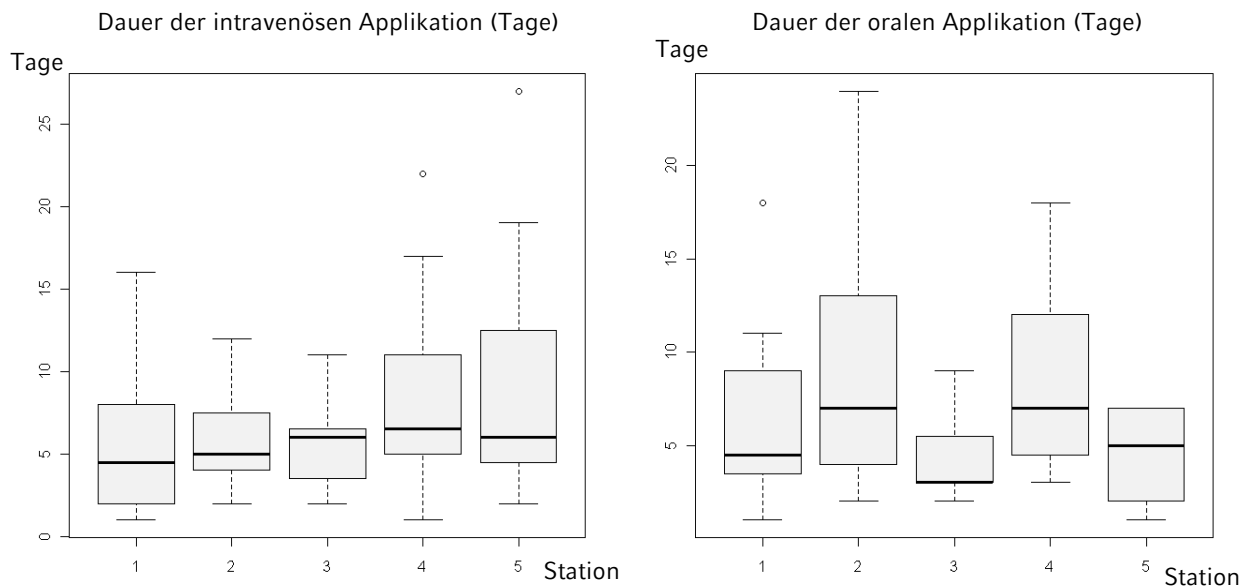


Abbildung 3.4: Graphische Darstellung der Therapiedauer nach Applikationsform und Station

(1: Viszeralchirurgische Station, kolorektale Chirurgie, 2: Gefäßchirurgische Station, 3: Privatstation (Viszeralchirurgie), 4: Thoraxchirurgische Station, 5: Viszeralchirurgische Station, hepatobiliäre Chirurgie)

3.2.3 Verordnungshäufigkeit

Das am häufigsten verordnete Antibiotikum (alle Darreichungsformen) war Ciprofloxacin, gefolgt von Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentan[®]) und Piperacillin/Tazobactam (Tazobac[®]).

Tabelle 3.4: Verordnungshäufigkeit

Antibiotikum	Art der Applikation	Therapietage insgesamt	Anzahl der Verordnungen
Ciprofloxacin	p.o.	200	38
Piperacillin/Tazobactam	i.v.	170	30
Ceftriaxon	i.v.	109	25
Metronidazol	i.v.	151	24
Amoxicillin/Clavulansäure	p.o.	173	21
Ciprofloxacin	i.v.	108	17
Cefuroxim	i.v.	40	10
Amoxicillin/Clavulansäure	i.v.	24	8
Piperacillin/Sulbactam	i.v.	34	7
Meropenem	i.v.	50	6
Cefuroxim	p.o.	28	4
Linezolid	i.v.	28	4
Clindamycin	p.o.	7	3
Cotrimoxazol	p.o.	26	3
Vancomycin	i.v.	25	3
Metronidazol	p.o.	11	2
Sonstige		87	12

(i.v.: intravenös; p.o.: per os)

3.3 Interventionsmöglichkeiten

Bei 45% aller Patienten wurde ein Anlass zu pharmazeutischer Beratung gesehen (vgl. Abb. 3.3). Die Hälfte dieser Interventionen betraf:

- die Therapiedauer
- die zeitnahe Anpassung der antibiotischen Therapie an die Ergebnisse der Resistenztestung
- die Angemessenheit der Kombination mehrerer Antibiotika

Weitere Interventionsmöglichkeiten bieten:

- die fehlende Konformität mit klinikinternen Standards zur empirischen Antibiotikatherapie der chirurgischen Klinik
- die verzögerte Umstellung der parenteralen auf orale Applikation
- die Wahl einer kostengünstigeren aber gleichermaßen effektiven Alternative
- die fehlende patientenindividuelle Dosisanpassung

Bei 38% der Patienten wurde keine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt, eine zeitnahe Anpassung der Antibiotikatherapie an die Ergebnisse der Resistenzprüfung fehlte bei ca. 12% der Patienten.

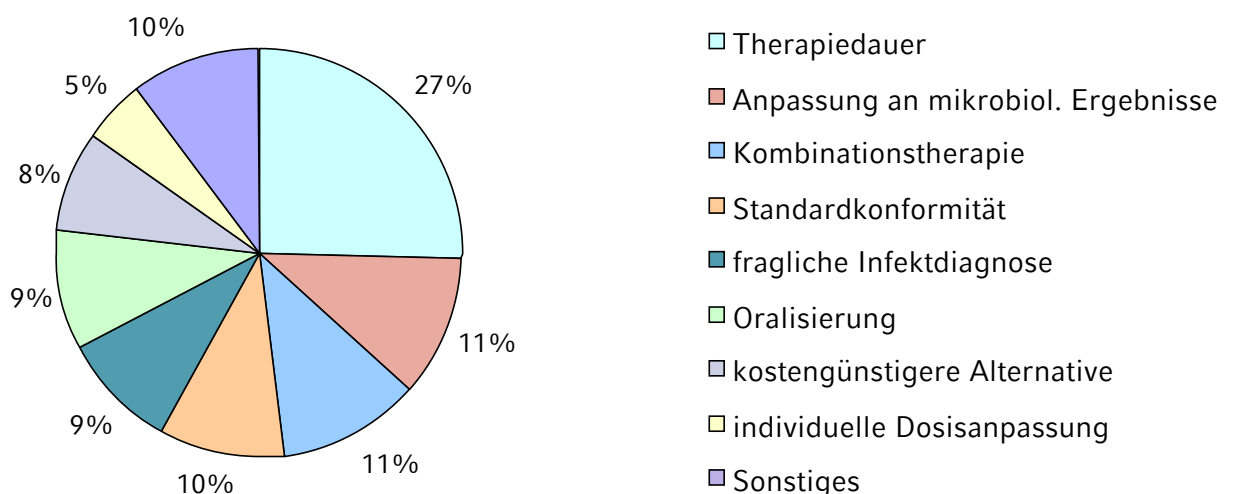


Abbildung 3.3: Potentielle Interventionsmöglichkeiten

3.4 Statistische Auswertung

Die Routineauswertung der Verordnungsdaten von den 118 Patienten der Pilotstudie ergab eine mittlere Verordnungsdauer von 9 Tagen (Standardabweichung 5 Tage). Es wurde geschätzt, dass eine pharmazeutische Intervention die Dauer um 1,5 Tage verkürzen könnte.

Um zwei Vergleiche (Intervention – historische Kontrollgruppe und Intervention – Parallelkontrollgruppe) durchführen zu können, wurde ein (konservatives) testseitiges α -Niveau von 2,5% festgelegt, um das globale α -Niveau von 5% zu erreichen (Bonferroni-Korrektur).

Bei einem α -Niveau von 2.5% und einer Standardabweichung von 5 sind rund 310 Patienten pro Gruppe nötig, um eine Differenz von 2 Tagen mit einer Power von 90% zu erkennen. Abbildung 3.4 zeigt das entsprechende Power-Diagramm für 1,5 und 2 Tage Differenz und einer Standardabweichung von 4 bzw. 5 Tagen (vgl. Abb. 3.4). Die Berechnung erfolgte mit SAS proc power (SAS V9.1, SAS Institute, Cary, NC) auf der Basis eines zweiseitigen t-Tests.

Stichprobengröße

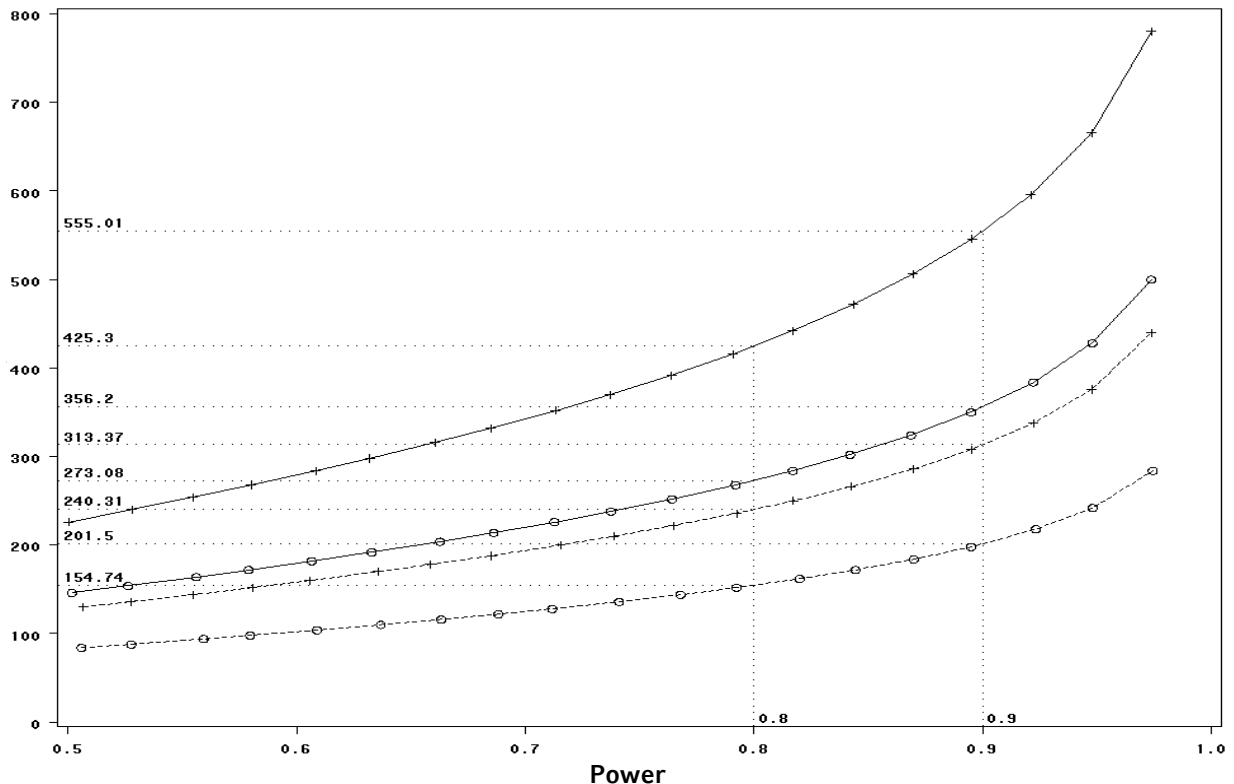


Abbildung 3.4: Fallzahlberechnung: Power-Diagramm ($\alpha = 2,5\%$) für 1,5 (durchgezogene Linie) und 2 (Strichlinie) Tage Differenz in der Verordnungsdauer und einer Standardabweichung von 4 (Kreise) bzw. 5 (Kreuze) Tagen.

4 ERGEBNISSE INTERVENTIONSSTUDIE

4.1 Ergebnisse Interventions- und Kontrollgruppe

4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Von Februar 2007 bis Februar 2008 wurden insgesamt 638 Patienten für die Kontroll- und Interventionsgruppe rekrutiert. In den Beobachtungszeitraum (Februar 2007 bis Juli 2007) fielen 317 Patienten, 321 Patienten in den Interventionszeitraum (August 2007 bis Februar 2008). Einen Überblick über die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten gibt Tabelle 4.1.

Ein Patient der Kontrollgruppe (Nr. 335) wurde von der Datenanalyse ausgeschlossen. Mit insgesamt 103 Tagen Antibiotikatherapie wäre durch diesen Patient die Therapiedauer zu Lasten der Kontrollgruppe verzerrt und die Ergebnisse verfälscht worden.

Tabelle 4.1: Patientencharakteristika

	Interventionsgruppe n = 321	Kontrollgruppe n = 317	p
Alter, Mittelwert (SD)	60,9 (14,9)	61,8 (14,9)	0,70
Aufenthaltsdauer, Mittelwert (SD)	23,6 (19,2)	26,6 (29,2)	0,86
Männlich	190 (59,9%)	170 (52,9%)	0,18
Maligne Erkrankung	158 (49,8%)	184 (57,3%)	0,03
Intensivaufenthalt	87 (27,4%)	86 (26,8%)	0,94
Chirurgischer Eingriff	244 (77,0%)	256 (80,0%)	0,17
Infektion = Aufnahmegrund	122 (38,5%)	84 (26,2%)	0,002
Nosokomiale Infektion	184 (58,0%)	205 (63,9%)	0,17
Infektion mit Problemkeimen	59 (18,6%)	59 (18,4%)	0,98
Auftreten von UAWs	9 (2,8%)	9 (2,8%)	0,83
Wiederaufnahme innerhalb von 6 Wochen	13 (4,1%)	20 (6,2%)	0,27

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 63 Jahre. 58% dieser Patienten waren männlich. Die Aufenthaltsdauer von Patienten, die älter waren als das Durchschnittsalter, war signifikant länger als die Aufenthaltsdauer von jüngeren Patienten (27,0 bzw. 22,6 Tage; $p = 0,03$).

8 % aller Patienten gaben an, gegen ein oder mehrere Antibiotika allergisch zu sein.

4.1.1.1 Station und Fachrichtung

Die Verteilung der rekrutierten Patienten auf die einzelnen Stationen kann der Tabelle 4.2 entnommen werden.

Tabelle 4.2: Verteilung der Patienten auf die Stationen

	Interventionsgruppe n = 321	Kontrollgruppe n = 317	p
Viszeralchirurgische Station (Kolorektale Chirurgie)	86	72	0,38
Privatstation (Viszeralchirurgie)	70	62	
Thoraxchirurgische Station	70	84	
Viszeralchirurgische Station (Hepatobiliäre Chirurgie)	95	99	

Der größte Teil der Patienten waren viszeralchirurgische Patienten, gefolgt von thoraxchirurgischen und allgemeinchirurgischen.

Tabelle 4.3: Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Fachrichtungen

	Interventionsgruppe n = 321	Kontrollgruppe n = 317	p
Viszeralchirurgie	254	248	0,45
Thoraxchirurgie	36	40	
Allgemeinchirurgie	22	15	
Transplantationschirurgie	7	13	
Gefäßchirurgie	2	1	

4.1.1.2 Aufenthaltsdauer

Die mittlere Liegedauer in der Kontrollgruppe war länger als in der Interventionsgruppe (26,5 bzw. 23,6 Tage).

Im multivariaten Cox-Modell, adjustiert für potenzielle Confounder, zeigte sich für die Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe keine verkürzte Liegedauer (vgl. Tab. 4.4). Abbildung 4.1 zeigt, dass der deutliche Unterschied der Mittelwerte auf eine

Verzerrung durch 4 Patienten in der Kontrollgruppe mit Aufenthalten von jeweils über 150 Tagen zurückzuführen ist.

Variablen mit signifikantem Einfluss auf die Aufenthaltsdauer waren Intensivaufenthalt, Infektion mit einem Problemkeim, chirurgischer Eingriff und die Herkunft der Infektion.

Tabelle 4.4: Cox-Modell zum Einfluss der Intervention auf die Aufenthaltsdauer

n = 638	RR [95% KI]	p
Interventions- vs. Kontrollgruppe	1,02 [0,87; 1,19]	0,84
Intensivaufenthalt ja vs. nein	0,52 [0,43; 0,64]	< 0,001
Problemkeim ja vs. nein	0,49 [0,39; 0,61]	< 0,001
Chirurgischer Eingriff ja vs. nein	0,56 [0,45; 0,89]	< 0,001
Nosokomial vs. ambulant erworbene Infektion	0,62 [0,52; 0,74]	< 0,001

(RR: Relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall)

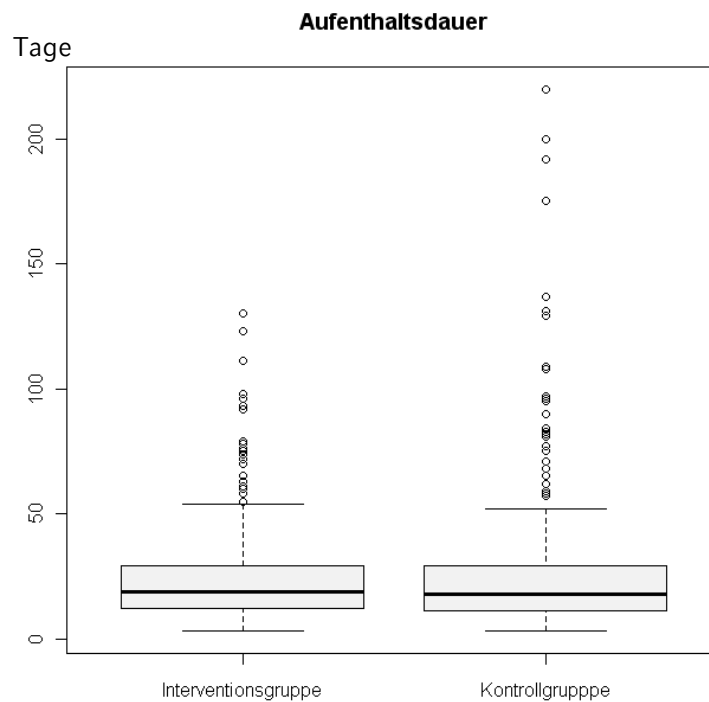


Abbildung 4.1: Boxplot Aufenthaltsdauer

4.1.2 Erkrankungsbezogene Patientencharakteristika

4.1.2.1 Tumorerkrankungen

Verglichen mit der Kontrollgruppe enthielt die Interventionsgruppe weniger Tumorpatienten (184 bzw. 154; $p = 0,03$).

Der Krankenhausaufenthalt der Patienten mit Tumorerkrankung war länger als der von Patienten ohne maligne Grunderkrankung (21,7 bzw. 28,1 Tage; $p < 0,001$). Personen mit maligner Erkrankung waren signifikant älter ($p < 0,001$).

4.1.2.2 Intensivaufenthalt

Die Gruppen stimmten überein in Bezug auf die Häufigkeit, mit der ein Patient für einen längeren Zeitraum intensivmedizinisch betreut werden musste.

Patienten mit Tumorerkrankungen hatten ein erhöhtes relatives Risiko, intensivpflichtig zu werden ($p = 0,02$; $RR = 1,4$), ebenso Patienten, die operiert wurden ($p < 0,001$; $RR = 3,6$).

Die Dauer des Krankenhausaufenthalts war bei Intensivpatienten länger als bei Patienten, die nicht intensivmedizinisch versorgt werden mussten (19,7 bzw. 39,9 Tage; $p < 0,001$).

4.1.2.3 Operation

Die Zahl der Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthalts operiert wurden, war in den Gruppen vergleichbar ($p = 0,17$).

Bei 84% der Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe mit Tumorerkrankung und bei 70% der Patienten ohne Tumorerkrankung wurde ein chirurgischer Eingriff vorgenommen. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$) und trat in der Interventions- und Kontrollgruppe auf.

Die Liegedauer der operierten Patienten war annähernd doppelt so lange wie die Liegedauer der Patienten ohne chirurgischen Eingriff (14,2 bzw. 27,6 Tage; $p < 0,001$).

4.1.3 Infektbezogene Patientencharakteristika

4.1.3.1 Infektdiagnosen

Aufgrund des viszeralchirurgischen Schwerpunkts war die intraabdominelle Infektion die insgesamt häufigste während der Studie behandelte Infektion (Tab.4.5).

An zweiter und dritter Stelle folgten Pneumonie und Harnwegsinfekte. Ein vergleichbares Verteilungsmuster tritt auch auf, wenn man isoliert die nosokomialen Infektionen betrachtet.

Bei den 317 Patienten der Beobachtungsgruppe wurden 341 unterschiedliche Infektionen behandelt, bei den 321 Patienten der Kontrollgruppe 337. 8% bzw. 5% der Patienten in Kontroll- bzw. Interventionsgruppe erhielten folglich mehr als eine Episode an Antibiotikatherapie.

Tabelle 4.5: Infektdiagnosen

	Interventionsgruppe n = 337	Kontrollgruppe n = 341	p
Intraabdominelle Infektion	159 (47,2%)	157 (46,0%)	
Pneumonie	56 (16,6%)	60 (17,6%)	
Harnwegsinfekt	40 (11,9%)	59 (17,3%)	
Wundinfekt	36 (10,7%)	26 (7,6%)	
Haut-/Weichteil-/Knocheninfekt	18 (5,3%)	15 (4,4%)	0,29
Intrathorakale Infektion	12 (3,6%)	15 (4,4%)	
Fremdkörperassoziierter Infekt	6 (1,8%)	5 (1,5%)	
Unklarer Infekt	8 (2,4%)	2 (0,6%)	
Sonstiger Infekt	2 (0,6%)	2 (0,6%)	

4.1.3.2 Infektion als Aufnahmegrund

Eine Infektion war in der Interventionsgruppe häufiger der Grund für die stationäre Aufnahme als in der Kontrollgruppe ($p = 0,002$). Die Patienten, die wegen einer Infektion aufgenommen wurden, waren jünger (57,5 bzw. 63,2 Jahre; $p < 0,001$), blieben weniger lang stationär (18,5 bzw. 28,3 Tage; $p < 0,001$) und wurden seltener intensivmedizinisch betreut ($p < 0,001$; RR = 0,4).

4.1.3.3 Infektion mit Problemkeimen

Schwer zu behandelnde, multiresistente Keime traten in allen Gruppen gleich häufig auf. Problemkeime wurden häufiger bei Patienten isoliert, die intensivmedizinisch behandelt worden sind ($p < 0,001$; RR = 2,4) und bei denen ein chirurgischer Eingriff durchgeführt worden war ($p < 0,001$; RR = 2,8). Eine maligne Grunderkrankung spielte keine Rolle als Risikofaktor für eine Infektion mit Problemkeimen ($p = 0,8$; RR = 1,1).

Eine Infektion mit multiresistenten Erregern wirkte sich auf die Liegedauer aus. Patienten mit schwer zu behandelnden Keimen blieben 43,8 Tage stationär, wurde kein Problemkeim isoliert betrug die Liegedauer nur 20,7 Tage ($p < 0,001$).

4.1.3.4 Herkunft der Infektionen

55% der Infektionen waren im Krankenhaus erworben. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Herkunft der Infektion ($p = 0,2$).

Nosokomiale Infektionen waren häufiger von Problemkeimen ausgelöst als ambulant erworbene Infektionen ($p < 0,001$), auch traten sie häufiger bei Patienten auf, die operiert wurden oder einen Aufenthalt auf der Intensivstation hinter sich hatten.

Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen sind höheres Alter, vorangegangener Intensivaufenthalt, eine Tumorerkrankung und ein chirurgischer Eingriff während des Krankenhausaufenthalts.

In der Studienpopulation waren die Patienten mit nosokomialen Infektionen älter (63,4 Jahre) als Patienten mit ambulanten Infektionen (58,8 Jahre; $p < 0,001$).

Während 63,2% der Infektionen bei operierten Patienten im Krankenhaus erworben waren, waren nur 20,2% der Patienten ohne chirurgischen Eingriff davon betroffen ($p < 0,001$; RR = 3,1).

Ein Aufenthalt auf der Intensivstation erhöhte das Risiko einer nosokomialen Infektion. Bei 77% der intensivmedizinisch betreuten Patienten war die behandelte Infektion nosokomial, die Rate bei Patienten auf Normalstationen betrug demgegenüber 48% ($p < 0,001$; RR = 1,7). Tumorpatienten hatten ein höheres Risiko, dass ihr Aufenthalt durch eine nosokomiale Infektion kompliziert wurde (RR = 1,8).

Auch die durchschnittliche Liegedauer war länger bei Patienten mit nosokomialer Infektion (16,5 Tage bzw. 32,0 Tage, $p < 0,001$).

4.1.4 Einfluss der pharmazeutischen Interventionen auf den Antibiotikagebrauch

4.1.4.1 Einfluss auf die Dauer der antibiotischen Therapie

4.1.4.1.1 Einfluss auf die Gesamtdauer der Therapie

In der Interventionsgruppe betrug die mittlere Therapiedauer 9,9 Tage (SD 6,5 Tage) verglichen mit 11,2 Tagen (SD 10,4 Tage) in der Kontrollgruppe.

Tabelle 4.6: Gesamtdauer der Therapie

	Interventionsgruppe n = 321	Kontrollgruppe n = 317
Mittelwert (SD)	9,9 (6,5)	11,2 (10,4)
Median	8,0	8,0
IQR	6,0-12,0	5,0-13,0
Maximum	43,0	76,0

(IQR: Interquartilsabstand, Bereich in dem sich die mittleren 50% der Werte befinden)

In der bivariaten Analyse ergaben sich folgende Variablen mit auf 0,2-Niveau signifikantem Einfluss auf die Therapiedauer: Alter, Herkunft der Infektion, Intensivaufenthalt, Operation, Infektion mit Problemkeimen und die Infektdiagnose. Geschlecht wurde als ‚forced-in Variable‘ aufgenommen, verblieb jedoch nicht im Modell, genauso wenig die Herkunft der Infektion.

Die Verkürzung der Therapiedauer in der Interventionsgruppe war statistisch signifikant, ($p < 0,001$). Das Incidence Rate Ratio (IRR) von 0,88 bedeutet, dass die Therapiedauer in der Interventionsgruppe um 12% kürzer war als in Kontrollgruppe (vgl. Tab. 4.7).

Die Häufigkeit mit der eine antibiotische Therapie für die gleiche Indikation wieder angesetzt, die Therapie also möglicherweise zu früh beendet wurde, unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. In beiden Gruppen war dies 26-mal der Fall ($p = 0,92$).

Tabelle 4.7: Poisson-Modell zum Einfluss der Intervention auf die Gesamtdauer der Therapie

n = 638	IRR [95% KI]	p
Interventions- vs. Kontrollgruppe	0,88 [0,84; 0,93]	< 0,001
Alterseffekt (pro 10 Jahre) ³	1,03 [1,02; 1,03]	0,003
Infektion mit Problemkeim ja vs. nein	1,66 [1,57; 1,76]	< 0,001
chirurgischer Eingriff ja vs. nein	1,11 [1,04; 1,19]	0,001
Intensivaufenthalt ja vs. nein	1,20 [1,14; 1,27]	< 0,001
Intraabdomineller Infekt vs.		
Harnwegsinfekt	0,90 [0,83; 0,97]	0,004
Pneumonie	0,79 [0,73; 0,85]	< 0,001
Fremdkörperassoziiertes Infekt	0,86 [0,76; 1,06]	0,16
Haut-/Weichteil-/Knocheninfekt	1,36 [1,00; 1,85]	0,77
Wundinfekt	1,15 [1,06; 1,25]	< 0,001
Intrathorakaler Infekt	1,32 [1,18; 1,47]	< 0,001
Sonstiger Infekt	0,46 [0,35; 0,59]	< 0,001

(IRR: Incidence Rate Ratio, KI: Konfidenzintervall)

4.1.4.1.2 Einfluss auf die Häufigkeit und Dauer der parenteral verabreichten Therapie

Tabelle 4.8: Dauer der parenteralen Therapie (Tage)

	Interventionsgruppe n = 272	Kontrollgruppe n = 257
Mittelwert (SD)	8,2 (6,0)	9,7 (9,0)
Median	7,0	7,0
IQR	4,0-10,0	5,0-11,0
Maximum	34,0	76,0

(IQR: Interquartilsabstand)

Von den insgesamt 638 Patienten haben 529 zumindest eine Dosis ihrer Antibiotikatherapie intravenös verabreicht bekommen, 257 davon befanden sich in der

³ Interpretation: Pro 10 Jahre Altersunterschied verlängert sich die Therapiedauer um 3%.

Kontrollgruppe (81,1%) und 272 in der Interventionsgruppe (84,7%). 109 Patienten erhielten während ihres Aufenthalts Antibiotika ausschließlich per os.

Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die Dauer der intravenösen Therapie war in der Interventionsgruppe mehr als einen Tag kürzer (8,2 vs. 9,7; vgl. Tab. 4.8). Im Poisson-Regressionsmodell, adjustiert für die Variablen Infektion mit Problemkeimen, maligne Erkrankung, Intensivaufenthalt und Infektdiagnose, war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$).

Die Häufigkeit der parenteralen Verordnung von Antibiotika hat in der Interventionsgruppe zugenommen, wenn auch nicht signifikant. Die Dauer der Therapie hingegen war in der Interventionsgruppe um 14% verkürzt.

Tabelle 4.9: Logistisches Regressionsmodell zur Häufigkeit und Poisson Regressionsmodell zur Dauer der parenteralen Therapie

	Häufigkeit der intravenösen Therapie n = 638		Dauer der intravenösen Therapie n = 529	
	OR [95% KI]	p	IRR [95% KI]	p
Interventions- vs. Kontrollgruppe	1,24 [0,79; 1,97]	0,35	0,86 [0,82; 0,91]	< 0,001
Maligne Erkrankung ja vs. nein			1,14 [1,07; 1,21]	< 0,001
Infektion=Aufnahmegrund ja vs. nein	2,11 [1,19; 3,74]	0,01		
Infektion mit Problemkeim ja vs. nein	3,70 [1,52; 9,01]	0,004	1,71 [1,60; 1,83]	< 0,001
Intensivaufenthalt ja vs. nein	2,51 [1,27; 4,97]	0,008	1,24 [1,16; 1,32]	< 0,001
Intraabdomineller Infekt vs.				
Harnwegsinfekt	0,24 [0,13; 0,44]	< 0,001	0,92 [0,83; 1,01]	0,09
Pneumonie	1,12 [0,53; 2,38]	0,76	0,88 [0,81; 0,95]	0,002
Fremdkörperassoziiierter Infekt	– ⁴	0,99	0,81 [0,64; 1,02]	0,007
Haut-/Weichteil-/Knocheninfekt	0,29 [0,13; 0,68]	0,004	0,88 [0,74; 1,04]	0,12
Wundinfekt	0,40 [0,19; 0,82]	0,01	1,16 [1,05; 1,28]	0,004
Intrathorakaler Infekt	– ⁴	0,98	1,37 [1,22; 1,55]	< 0,001
Sonstiger Infekt	0,32 [0,10; 1,07]	0,06	0,50 [0,36; 0,70]	< 0,001

(OR: Odds Ratio, IRR: Incidence Rate Ratio, KI: Konfidenzintervall)

⁴ Wert nicht interpretierbar, da alle Infekte parenteral therapiert wurden

4.1.4.1.3 Einfluss auf die Häufigkeit und Dauer der oral verabreichten Therapie

Tabelle 4.10: Gesamtdauer der oralen Therapie

	Interventionsgruppe n = 150	Kontrollgruppe n = 152
Mittelwert (SD)	6,9 (5,7)	8,1 (7,5)
Median	6,0	6,0
IQR	3,0-9,0	3,0-9,0
Maximum	43,0	57,0

(IQR: Interquartilsabstand)

Die Häufigkeit der Verordnung oral applizierter Antibiotika war vergleichbar in beiden Gruppen. 46,7% (150/321) bzw. 47,9% (152/317) in Interventions- bzw. Kontrollgruppe bekamen zumindest eine Dosis eines Antibiotikums per os verabreicht. Auch im logistischen Regressionsmodell (Tab. 4.11) konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden (OR = 1,0; p = 0,88).

Die Therapiedauer der oral applizierten Antibiotikatherapie bei den Patienten, die während ihres Aufenthalts mindestens eine Dosis oral verabreicht bekommen haben, war signifikant länger in der Kontrollgruppe: 8,1 vs. 6,9 Tage in der Interventionsgruppe (p < 0,001).

In der Interventionsgruppe war die Dauer der oralen Therapie um 18 % verkürzt (Tab. 4.11).

Tabelle 4.11: Logistisches Regressionsmodell zur Häufigkeit und Poisson Regressionsmodell zur Dauer der oralen Therapie

	Häufigkeit der oralen Therapie n = 638		Dauer der oralen Therapie n = 302	
	OR [95% KI]	p	IRR [95% KI]	p
Interventions- vs. Kontrollgruppe	0,98 [0,71; 1,35]	0,878	0,82 [0,76; 0,90]	< 0,001
Geschlecht weiblich vs. männlich	⁵		0,78 [0,71; 0,85]	< 0,001
Alterseffekt (pro 10 Jahre)	⁵		1,04 [1,04; 1,05]	0,003
Infektion mit Problemkeim ja vs. nein	⁵		1,66 [1,50; 1,84]	< 0,001
chirurgischer Eingriff ja vs. nein	⁵		1,53 [1,36; 1,71]	< 0,001
Intraabdomineller Infekt vs.				
Harnwegsinfekt	2,74 [1,66; 4,53]	< 0,001	0,90 [0,80; 1,01]	0,08
Pneumonie	0,51 [0,32; 0,81]	0,005	0,85 [0,73; 0,99]	0,03
Fremdkörperassoziiertes Infekt	0,69 [0,20; 2,40]	0,56	0,65 [0,42; 1,01]	0,05
Haut-/Weichteil-/Knocheninfekt	1,63 [0,79; 3,38]	0,19	1,31 [1,11; 1,55]	0,002
Wundinfekt	1,53 [0,87; 2,69]	0,14	1,24 [1,09; 1,41]	0,001
Intrathorakaler Infekt	0,80 [0,35; 1,84]	0,60	1,30 [1,06; 1,60]	0,01
Sonstiger Infekt	0,91 [0,31; 2,68]	0,86	0,69 [0,47; 1,02]	0,07

(OR: Odds Ratio, IRR: Incidence Rate Ratio, KI: Konfidenzintervall)

4.1.4.2 Einfluss auf die Oralisierung der Therapie

4.1.4.2.1 Oralisierung aller Antibiotika

257 Patienten in der Kontrollgruppe und 272 Patienten in der Interventionsgruppe erhielten während des Aufenthalts zumindest eine Dosis der antibiotischen Therapie parenteral. Diese parenterale Therapie wurde bei 43 (15,8%) in der Kontrollgruppe vs. 65 (25,3%) Patienten in der Interventionsgruppe umgestellt.

Insgesamt waren 1343 Antibiotika verordnet worden. Von den insgesamt 932 intravenös applizierten Antibiotika wurden 452 in der Kontrollgruppe verabreicht, 49 (10,8%) davon waren oralisiert worden, in der Interventionsgruppe wurden 85 (17,7%) der 480 Antibiotika von der parenteralen auf die orale Darreichungsform umgestellt. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,006$).

⁵ Variablen ohne Einfluss auf die Häufigkeit, jedoch mit Einfluss auf die Dauer der oral applizierten Therapie

In der Interventionsgruppe wurde die Therapie früher umgestellt (4,3 vs. 4,9 Tage). Die Wahrscheinlichkeit, dass die parenterale Therapie oralisiert wird, war in der Interventionsgruppe um 79% höher (vgl. Tab. 4.12). Der Unterschied war signifikant ($p = 0,001$).

Tabelle 4.12: Cox Modell zur Wahrscheinlichkeit der Oralisierung der Therapie

n = 932	HR [95% KI]	p
Interventions- vs. Kontrollgruppe	1,79 [1,26; 2,55]	0,001
chirurgischer Eingriff ja vs. nein	0,68 [0,47; 1,00]	0,05
Alterseffekt (pro 10 Jahre)	0,85 [0,85; 0,86]	0,004
Infektion mit Problemkeim ja vs. nein	0,21 [0,11; 0,38]	< 0,001
Intraabdomineller Infekt vs.		
Harnwegsinfekt	0,95 [0,50; 1,78]	0,87
Pneumonie	0,41 [0,22; 0,77]	0,005
Fremdkörperassoziierter Infekt	0,48 [0,12; 2,00]	0,32
Haut-/Weichteil-/Knocheninfekt	0,71 [0,31; 1,66]	0,43
Wundinfekt	1,71 [0,99; 2,96]	0,05
Intrathorakaler Infekt	0,44 [0,18; 1,09]	0,08
Sonstiger Infekt	– ⁶	0,98

(HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall)

Tabelle 4.13: Dauer bis zur Oralisierung der Therapie (Tage)

	Interventionsgruppe n = 480	Kontrollgruppe n = 452
Mittelwert (SD)	4,3 (2,8)	4,9 (3,0)
Median	4,0	5,0
IQR	2,0-5,0	3,0-6,0
Maximum	14,0	19,0
Häufigkeit der Oralisierung (%)	65 (25,3%)	43 (15,8%)

(IQR: Interquartilsabstand)

⁶ Wert kann nicht interpretiert werden, da bei keinem dieser Patienten die parenterale Therapie oralisiert wurde.

4.1.4.2.2 Einfluss auf die Oralisierung von Ciprofloxacin

In zwei weiteren Cox-Modellen wurde der Einfluss auf die Oralisierung einzelner, häufig verordneter parenteraler Antibiotika betrachtet. Ciprofloxacin i.v. wurde insgesamt 106-mal (Interventionsgruppe: 44-mal, Kontrollgruppe: 62-mal) verordnet.

Insgesamt wurde parenterales Ciprofloxacin 6,6 Tage in der Kontrollgruppe und 4,7 Tage in der Interventionsgruppe verabreicht. Die parenterale Therapie wurde 19-mal in der Interventionsgruppe und 12-mal in der Kontrollgruppe oralisiert, in diesen Fällen geschah dies nach 4,2 bzw. 4,9 Tagen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Ciprofloxacin oralisiert wird, war in der Interventionsgruppe 3,5-mal höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$; vgl. Tab. 4.14)).

Tabelle 4.14: Cox-Modell zur Oralisierung von Ciprofloxacin

n = 31	HR [95% KI]	p
Interventions- vs. Kontrollgruppe	3,55 [1,69; 7,48]	< 0,001
Alterseffekt (pro 10 Jahre)	0,78 [0,76; 0,80]	0,02
Infektion mit Problemkeim ja vs. nein	0,26 [0,09; 0,74]	0,01

(HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall)

Tabelle 4.15: Dauer bis zur Oralisierung von Ciprofloxacin (Tage)

	Interventionsgruppe n= 44	Kontrollgruppe n= 62
Mittelwert (SD)	4,9 (2,8)	4,2 (1,8)
Median	4,0	4,0
IQR	2,5-7,0	3,5-5,25
Maximum	11,0	7,0
Häufigkeit der Oralisierung	19 (43,2%)	12 (19,4%)

(IQR: Interquartilsabstand)

4.1.4.2.3 Einfluss auf die Oralisierung von Piperacillin/Tazobactam

Piperacillin/Tazobactam (Tazobac[®]) wurde insgesamt 250-mal (Interventionsgruppe: 124-mal, Kontrollgruppe: 126-mal) verordnet.

Die Therapiedauer von Piperacillin/Tazobactam betrug in der Kontrollgruppe insgesamt 7,7 Tage und 6,8 Tage in der Interventionsgruppe. 15-mal wurde die Therapie in der Interventionsgruppe und 10-mal in der Kontrollgruppe oralisiert nach jeweils 5,3 Tagen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Piperacillin/Tazobactam oralisiert wurde, war in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,51$; vgl. Tab. 4.16).

Tabelle 4.16: Cox Modell zur Wahrscheinlichkeit der Oralisierung von Piperacillin/ Tazobactam

n = 25	HR [95% KI]	p
Interventions- vs. Kontrollgruppe	1,32 [0,58; 2,99]	0,511
Infektion = Aufnahmegrund	0,39 [1,15; 5,80]	0,021
Infektion mit Problemkeim ja vs. nein	0,22 [0,05; 0,95]	0,042

(HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall)

Tabelle 4.17: Dauer bis zur Oralisierung von Piperacillin/Tazobactam (Tage)

	Interventionsgruppe n = 124	Kontrollgruppe n = 126
Mittelwert (SD)	5,3 (3,5)	5,3 (2,7)
Median	4,0	5,5
IQR	3,0-7,5	4,0-6,75
Maximum	14,0	10,0
Häufigkeit der Oralisierung (%)	15 (12,1%)	10 (7,9%)

(IQR: Interquartilsabstand)

4.1.4.3 Einfluss auf die Standardkonformität der Therapie

Eine standardkonforme Behandlung war möglich bei 163 Patienten der Interventionsgruppe und 181 Patienten der Kontrollgruppe. Standardkonform behandelt wurden 116 (71,2%) Patienten in der Interventionsgruppe und 116 (64,1%) in der Kontrollgruppe.

Die Anzahl der Therapieepisoden, für die keine standardkonforme Therapie in Frage kam, betrug 176 (51,6%) bzw. 160 (46,9%) in Interventions- bzw. Kontrollgruppe.

Der Einfluss der pharmazeutischen Intervention auf die Konformität der Therapie mit den Standards für die kalkulierte Antibiotikatherapie wurde mittels logistischer Regression bestimmt. Mit der multiplen logistischen Regression wird der Einfluss einer oder mehrerer erklärender Variablen auf ein dichotomes Zielkriterium (hier: Standardkonform ja/nein) untersucht (vgl. Tab. 4.18).

Für die logistische Regression wurden nur die Fälle berücksichtigt, die theoretisch hätten standardkonform behandelt werden können.

Nach Variablenselektion verblieben folgende Einflussvariablen im logistischen Regressionsmodell: Infektion als Grund der stationären Aufnahme, chirurgischer Eingriff und Infektdiagnose.

Kategoriale Einflussvariablen mit mehr als zwei Ausprägungen wurden automatisch in Dummy-Variablen konvertiert. Referenzkategorie der Variable Infektdiagnose war der intraabdominelle Infekt.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten nicht standardkonform behandelt wurden, war in der Interventionsgruppe um 44% niedriger als in Kontrollgruppe.

Tabelle 4.18: Logistisches Regressionsmodell zum Einfluss der Intervention auf die Standardkonformität

n= 344	OR [95% KI]	p
Interventions- vs. Kontrollgruppe	0,56 [0,33; 0,95]	0,03
chirurgischer Eingriff ja vs. nein	2,60 [1,22; 5,55]	0,01
Infektion = Aufnahmegrund ja vs. nein	3,48 [1,80; 6,71]	< 0,001
Alterseffekt (pro 10 Jahre)	1,20 [1,18; 1,22]	0,05
Intraabdomineller Infekt vs.		
Harnwegsinfekt	0,31 [0,13; 0,72]	0,007
Pneumonie	7,50 [3,49; 16,10]	< 0,001
Haut- und Weichteilinfekt	– ⁷	0,99
Wundinfekt	1,24 [0,58; 2,64]	0,58

(OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall)

Abbildung 4.1 zeigt die Auswertung der Standardkonformität nach Infektdiagnose. Diese ergab, dass lediglich bei Haut- und Weichteilinfekten in beiden Gruppen die Substanzwahl in 100% der Fälle in Einklang mit den Empfehlungen (Amoxicillin/Clavulansäure oder

⁷ Wert nicht interpretierbar, da alle Haut- und Weichteilinfekte standardkonform behandelt wurden.

Clindamycin) war; die Patienten wurden im Durchschnitt 6,5 bzw. 7,5 Tage behandelt, laut Standard empfohlen sind maximal 7 Tage.

Bei der postoperativen Peritonitis war in der Interventionsgruppe die Auswahl des Antibiotikums in allen Fällen standardkonform, in der Kontrollgruppe entsprachen 80% dem Standard.

85% bzw. 92% der Patienten mit nosokomial erworbenen Harnwegsinfekten wurden mit einem der im Standard empfohlenen Antibiotika (Ciprofloxacin oder Amoxicillin/Clavulansäure) behandelt, die mittlere Therapiedauer von 6,5 bzw. 7,8 Tagen war länger als die empfohlene von 3-5 Tagen.

Für die lokal abgegrenzte und chirurgisch sanierte sekundäre Peritonitis ist die Therapie nach Standard Amoxicillin/Clavulansäure oder Ceftriaxon/Metronidazol für 1-2 Tage nach Fokussanierung. Nur 28 % der Patienten in der Kontrollgruppe wurden standardkonform behandelt, 57% in der Interventionsgruppe. Die Therapiedauer überschritt mit durchschnittlich 6,6 Tagen in beiden Gruppen die empfohlenen 1-2 Tage deutlich.

Die Behandlung der nosokomialen Pneumonie unterscheidet sich je nach dem Risiko für das Auftreten bestimmter Erreger und wird entsprechend in drei Gruppen stratifiziert.

Eine Pneumonie der Gruppe I wird von einem ähnlichen Keimspektrum ausgelöst wie eine ambulant erworbene Pneumonie, also in erster Linie durch die endogene Flora der oberen Atemwege (Pneumokokken, Haemophilus influenzae) wohingegen in der Gruppe III mit schwerer zu behandelnden, opportunistischen Erregern wie Pseudomonaden, Acinetobacter spp. oder auch Anaerobiern zu rechnen ist.

Standardkonform waren jeweils 83% bzw. 0% in den Gruppen I und II und 38 bzw. 34% in Interventions- und Kontrollgruppe für die Pneumonie Gruppe III (vgl. Abb.4.2).

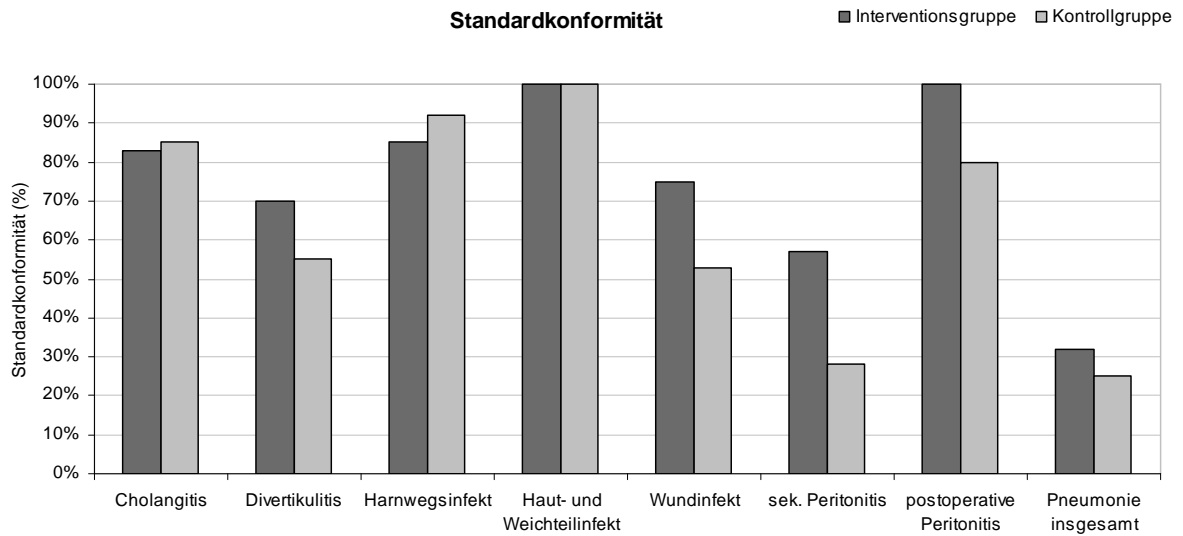


Abbildung 4.1: Standardkonformität der Behandlung in Kontroll- und Interventionsgruppe nach Indikation

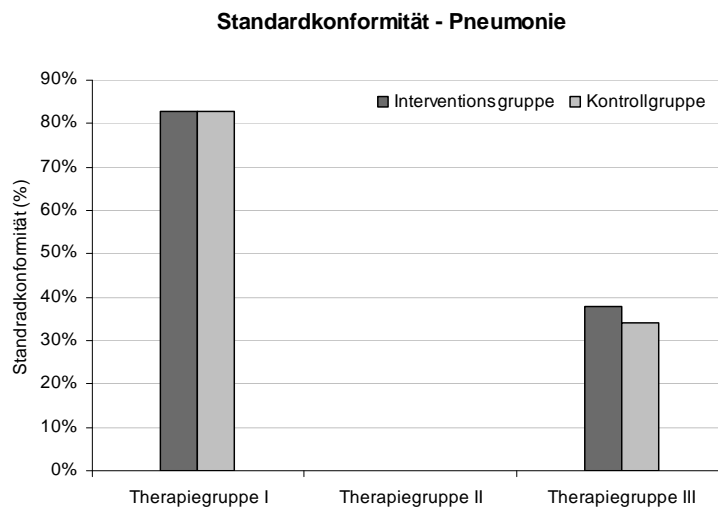


Abbildung 4.2: Standardkonformität der Behandlung der Pneumonie in Kontroll- und Interventionsgruppe – stratifiziert nach Risikofaktoren für schwer zu behandelnde, multiresistente Erreger

4.1.4.4 Einfluss auf die Kombinationstherapie

27 (8,4%) bzw. 21 (6,6%) aller Patienten in Kontroll- bzw. Interventionsgruppe erhielten eine redundante Antibiotikakombination.

Im logistischen Regressionsmodell, adjustiert für die Variablen Infektion = Aufnahmegrund und Infektion mit Problemkeim, konnte ein deutlicher Einfluss der pharmazeutischen Intervention auf die Verordnungshäufigkeit gezeigt werden, der jedoch nicht statistisch signifikant war ($p = 0,18$). Die Wahrscheinlichkeit in der Interventionsgruppe eine redundante Antibiotikakombination verordnet zu bekommen war, verglichen mit der Kontrollgruppe, um 34% geringer (vgl. Tab. 4.19).

Die Dauer der Verordnung redundanter Kombinationen betrug 3,5 Tage (SD 2,7) in der Interventionsgruppe und 6,2 (SD 3,6) Tage in der Kontrollgruppe.

Die Verordnungsdauer war im Poisson-Modell adjustiert für den Intensivaufenthalt in der Interventionsgruppe um 41% kürzer ($p < 0,001$) als in der Kontrollgruppe (vgl. Tab. 4.19).

Tabelle 4.19: Logistisches Regressionsmodell zur Häufigkeit und Poisson Regressionsmodell zur Dauer der redundanten Therapie

	Häufigkeit der redundanten Therapie n = 638		Dauer der redundanten Therapie n = 48	
	OR [95% KI]	p	IRR [95% KI]	p
Interventions- vs. Kontrollgruppe	0,66 [0,36; 4,24]	0,18	0,59 [0,45; 0,79]	< 0,001
Intensivaufenthalt nein vs. ja			1,36 [1,00; 1,85]	0,05
Infektion = Aufnahmegrund ja vs. nein	2,47 [1,11; 13,58]	0,003		
Infektion mit Problemkeim nein vs. ja	2,17 [1,35; 4,53]	0,02		

(OR: Odds Ratio, IRR: Incidence Rate Ratio, KI: Konfidenzintervall)

4.1.4.5 Sonstiger Einfluss der pharmazeutischen Intervention auf die Antibiotikatherapie

4.1.4.5.1 Dokumentation der Infektdiagnose

In der Interventionsgruppe war die Infektdiagnose häufiger (75,8% vs. 44,9%; $p < 0,001$) in der Patientenakte dokumentiert als in der Kontrollgruppe, die Infektdiagnose war oft erst nach dem Hinweis auf die fehlende Dokumentation nachgetragen worden.

4.1.4.5.2 Verhältnis von Therapieende zur Entlassung

Im Verhältnis zur Entlassung wurde die Therapie in der Interventionsgruppe früher beendet. Während in der Kontrollgruppe 40,7% (129/317) der Patienten die antibiotische Therapie bis zum Tag der Entlassung, war dies nur bei 28,3% (91/321) der Patienten der Interventionsgruppe der Fall. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,001$). Die Anzahl der Patienten, deren antibiotische Therapie nach der Entlassung fortgeführt wurde, unterschied sich in den Gruppen nicht (57 in der Interventionsgruppe und 56 in der Kontrollgruppe).

Die Therapie war in der Interventionsgruppe 6,7 Tage (SD 10,2 Tage) vor Entlassung beendet, in der Kontrollgruppe erhielten die Patienten bis 4,6 (SD 8,6 Tage) vor ihrer Entlassung Antibiotika. Auch dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,001$).

4.1.4.5.3 Wiederansetzen der Therapie für dieselbe Indikation

In jeweils 26 Fällen wurden in Interventions- und Kontrollgruppe eine bereits beendete Therapie für dieselbe Indikation wieder angesetzt ($p = 0,92$).

4.1.4.5.4 Verordnungshäufigkeit

Die Häufigkeit mit der die einzelnen Antibiotika in Kontroll- und Interventionsgruppe verordnet wurden, unterschied sich signifikant ($p = 0,02$; Tab. 4.20).

Tabelle 4.20: Verordnungshäufigkeit einzelner Antibiotika, die relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Verordnungen.

		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	p
Antibiotika insgesamt		694	648	
davon i.v.		480	452	
davon p.o.		214	196	
davon:				
Piperacillin/ Tazobactam	i.v.	124 (17,9%)	126 (19,4%)	0,02
Ciprofloxacin	i.v.	44 (6,3%)	62 (9,6%)	
Ciprofloxacin	p.o.	74 (10,7%)	108 (16,7%)	
Amoxicillin/ Clavulansäure	i.v.	31 (4,5%)	28 (4,3%)	
Amoxicillin/ Clavulansäure	p.o.	54 (7,8%)	38 (5,9%)	
Metronidazol	i.v.	61 (8,8%)	37 (5,7%)	
Metronidazol	p.o.	13 (1,9%)	14 (2,2%)	
Ceftriaxon	i.v.	64 (9,2%)	52 (8,0%)	
Meropenem	i.v.	50 (7,2%)	39 (6,0%)	
Clindamycin	i.v.	19 (2,7%)	15 (2,3%)	
Clindamycin	p.o.	9 (1,3%)	5 (0,8%)	
Vancomycin	i.v.	20 (2,9%)	15 (2,3%)	
Vancomycin	p.o.	7 (1,0%)	7 (1,1%)	
Linezolid	i.v.	9 (1,3%)	10 (1,5%)	
Linezolid	p.o.	13 (1,9%)	5 (0,8%)	
Cefuroxim	i.v.	16 (2,6%)	10 (1,5%)	
Cefuroxim	p.o.	5 (0,7%)	4 (0,6%)	
Cotrimoxazol	i.v.	1 (0,1%)	0 (0%)	
Cotrimoxazol	p.o.	12 (1,7%)	6 (0,9%)	
Tigecyclin	i.v.	8 (1,2%)	10 (1,5%)	
Piperacillin/ Sulbactam	i.v.	6 (0,9%)	6 (0,9%)	
Moxifloxacin	i.v.	1 (0,1%)	1 (0,2%)	
Moxifloxacin	p.o.	5 (0,7%)	3 (0,5%)	
Amoxicillin	p.o.	6 (0,9%)	1 (0,2%)	
Ertapenem	i.v.	3 (0,4%)	10 (1,5%)	
Andere	i.v./p.o.	39 (5,6%)	36 (5,6%)	

4.1.5 Ökonomische Auswertung des Antibiotikagebrauchs

Die Gesamtkosten der Antibiotikatherapie waren in der Interventionsgruppe um € 15.000,- geringer als in der Kontrollgruppe (€ 108.379,- vs. € 94.628,-). Der Unterschied der mittleren Kosten/Antibiotikum zwischen den Gruppen war signifikant ($p = 0,04$; Tab 4.21). Die mittleren Antibiotikakosten pro Patient betragen € 342,- in der Kontrollgruppe und € 295,- in der Interventionsgruppe.

Die durch intravenös applizierte Antibiotika verursachten Kosten waren ebenfalls signifikant geringer in der Interventionsgruppe (Gesamtsumme € 96.472,- vs. € 81.559,-). Pro Patient beliefen sich folglich die mittleren i.v. – Antibiotikakosten auf € 375,- in der Kontrollgruppe und € 299,- in der Interventionsgruppe.

Betrachtet man die durch oral verabreichte Antibiotika verursachten Kosten, so ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Kosten pro oral appliziertem Antibiotikum ($p = 0,47$, Tab. 4.21). Die Gesamtsumme der Kosten der oralen Antibiotika insgesamt war in der Interventionsgruppe höher (€ 13.069,-) als in der Kontrollgruppe (€ 11.906,-), die durchschnittlichen Kosten pro Patient betragen damit € 87,- bzw. € 78,- in Interventions- bzw. Kontrollgruppe.

Tabelle 4.21: Kosten pro Antibiotikum insgesamt und von parenteral bzw. oral verabreichten Antibiotika

	insgesamt		parenteral		oral	
	I	K	I	K	I	K
Mittelwert €, (SD)	136,40 (276,57)	167,30 (397,95)	169,90 (280,66)	213,40 (379,20)	61,07 (252,00)	60,75 (420,15)
Median, €	14,85	28,00	41,25	73,35	3,18	2,90
IQR, €	4,50-155,30	5,00-195,00	9,80 – 234,00	16,20 – 273,00	1,53 – 9,60	1,20 – 6,40
Maximum, €	2.552,00	5.208,00	2.552,00	4.060,00	2.232,00	5.208,00
p	0,04		0,001		0,47	

(I: Interventionsgruppe, K: Kontrollgruppe, IQR: Interquartilsabstand)

4.1.6 Pharmazeutische Interventionen

4.1.6.1 Anzahl und Akzeptanz

Bei 216 (67%) der 321 Patienten der Interventionsgruppe wurde ein potentielles antibiotikabezogenes Problem identifiziert und angesprochen. Insgesamt wurde 331-mal interveniert (1,5 Interventionen pro Patient; range 1-5), in 232 der Fälle führte die Intervention zu einer Therapieänderung. Die Akzeptanzrate betrug damit im Durchschnitt 70%. Tabelle 4.22 zeigt die Anzahl und Akzeptanz der Interventionen nach Kategorie.

Die häufigsten pharmazeutischen Interventionen hatten das Absetzen der antibiotischen Therapie zum Ziel (141 Interventionen; 43% aller Interventionen), gefolgt von Interventionen betreffend die Auswahl des therapeutischen Agens (73 Interventionen; 22% aller Interventionen) und des Applikationswegs (42 Interventionen; 13% aller Interventionen).

Alle Empfehlungen in den Kategorien 6 (Therapeutisches Drug Monitoring) und 5d (Dosiskorrektur) wurden umgesetzt. In den Kategorien 2 (Applikationsweg) und 5 (Dosisänderung) wurde in 83% bzw. 91% der Fälle die Therapie geändert.

Die Kategorie mit der geringsten Akzeptanz der pharmazeutischen Intervention war 3 (Anpassung der Therapie an den Standard) mit 22 % und die Subkategorie 4d – Auswahl der kostengünstigeren Therapiealternative (38% der Vorschläge umgesetzt).

Tabelle 4.22: Anzahl und Akzeptanz der pharmazeutischen Interventionen

INTERVENTIONSZIEL	Anzahl Interventionen		davon angenommen	
	n	(%)	n	(%)
insgesamt	331	(100%)	232	(70%)
1 Beenden der Therapie	141	(43%)	97	(69%)
Therapiedauer	113	(34%)	76	(67%)
klare Indikationsstellung	28	(9%)	21	(75%)
2 Änderung der Applikationsart	42	(13%)	35	(83%)
i.v. → oral	41	(13%)	34	(83%)
oral → i.v.	1	(0%)	1	(100%)
3 Anpassung an Standard	27	(8%)	6	(22%)
4 Auswahl des Antibiotikums	73	(22%)	52	(71%)
Änderung einer redundanten Kombinationstherapie	30	(9%)	23	(77%)
Auswahl bei Unkenntnis des Erregers	11	(3%)	8	(73%)
Auswahl bei gezielter Antibiotikatherapie	24	(7%)	18	(75%)
Auswahl der kostengünstigsten Alternative	8	(2%)	3	(38%)
5 Dosisänderung	32	(10%)	29	(91%)
Anpassung an Organfunktion	16	(5%)	15	(94%)
Anpassung an Körpergewicht	3	(1%)	2	(67%)
Anpassung an Serumspiegel	3	(1%)	2	(67%)
Dosiskorrektur	10	(3%)	10	(100%)
6 Therapeutisches Drug Monitoring	6	(2%)	6	(100%)
7 Sonstige pharmazeutische Interventionen	9	(2%)	7	(77%)

4.1.6.2 Intervention 1: Beenden der Therapie

4.1.6.2.1 Intervention 1a Therapiedauer

Die meisten Interventionen fielen in die Kategorie Therapiedauer. 113-mal (34% aller Interventionen) wurde eine Beendigung der Therapie vorgeschlagen, in 77 Fällen wurde dies umgesetzt (68%).

Fallbeispiele:

Beispiel 1: Patient 449 (w, 72J)

Notfallmäßige Ulkusexzision aufgrund eines perforierten Magenulkus.

Postoperativ sollte die Antibiotikatherapie laut OP-Protokoll noch 2 Tage weitergeführt werden. Die Patientin hatte keinen relevanten Komorbiditäten, der postoperative Verlauf war völlig unauffällig, Leukozyten und CRP waren am sechsten postoperativen Tag noch erhöht.

Abstriche (intraoperativ): vergrünende Streptokokken: Ceftriaxon empfindlich

Therapie: Ceftriaxon 2g 1-0-0 i.v.
Metronidazol 500mg 1-1-1 i.v.
seit insgesamt 6 Tagen

Empfehlung: Therapie beenden.

Laut Standard ist bei einer lokal begrenzten sekundären Peritonitis, die chirurgisch sanierbar ist, eine Kurzzeittherapie von 1–2 Tagen ausreichend. Auch in den Guidelines der Surgical Infection Society [178] wird bei innerhalb von 24 Stunden sanierten gastroduodenalen Perforationen keine therapeutische Antibiotikagabe (länger als 24 Stunden) empfohlen.

Die Therapie wurde ohne weitere Probleme beendet.

Beispiel 2: Patient 622 (w, 75J)

Von internistischer Station zuverlegt zur Abklärung der Möglichkeit einer chirurgischen Sanierung einer Pankreaszyste.

Auf der internistischen Station war ein symptomatischer Harnwegsinfekt diagnostiziert worden, der zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die chirurgische Station bereits den sechsten Tag behandelt wurde.

Therapie: Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 p.o.
seit insgesamt 8 Tagen

Empfehlung: Therapie beenden

Die Patientin war beschwerdefrei, hatte keinen Blasenkatheter, eine Urinkultur (unter Antibiotikatherapie) brachte kein positives Ergebnis. Die Patientin war zwar Diabetikerin, was ein Risikofaktor für kompliziertere Verläufe von Harnwegsinfekten ist, sie hatte aber keine rezidivierenden Harnwegsinfekte in der Anamnese und keine eingeschränkte Nierenfunktion.

Laut Standard und den Leitlinien der PEG [71] ist bei Harnwegsinfekten mit unkompliziertem Verlauf eine Antibiotikatherapie von 3 – 5 Tagen ausreichend.

Die Therapie wurde problemlos beendet.

Beispiel 3: Patient 741 (m, 34J)

Verwachsungsbedingter Subileus und Wundheilungsstörung nach Adhäsiolyse.

Abstriche (Wunde): E. coli Amoxicillin/Clavulansäure empfindlich

Therapie: Amoxicillin/Clavulansäure 2,2g 1-1-1 i.v.
Seit 9 Tagen

Empfehlung: Therapie beenden.

Die Entzündungszeichen hatten sich normalisiert, die Rötung der Wunde war deutlich zurückgegangen. Ein zweiter Wundabstrich blieb negativ.

Die Therapie wurde beibehalten, jedoch oralisiert und 2 Tage später beendet.

4.1.6.2.2 Intervention 1b Klare Indikationsstellung

In dieser Studie wurde bei 28 Patienten die Indikationsstellung in Frage gestellt, in 21 Fällen (75%) wurde daraufhin die Therapie beendet.

Fallbeispiele:

Beispiel 1: Patient 544 (m, 76J)

Verdacht auf pulmonale Metastasen bei Nierenzellkarzinom.

Die Entzündungszeichen lagen bei Aufnahme im Normbereich (Leukozyten: $7,7 \times 10^9/l$, CRP: 0,2mg/dl, kein Fieber oder Auswurf). Wegen lang anhaltendem trockenem Hustens war vom Hausarzt bei Verdacht auf einen Atemwegsinfekt Doxycyclin verordnet worden.

Therapie: Doxycyclin 100mg 1 – 0 – 0 p.o.
Seit einem Tag

Empfehlung: Beenden der Therapie mit Doxycyclin.

Klinisch bestand kein Anhalt für einen Atemwegsinfekt; der Husten ist am ehesten auf die Lungenmetastasen zurückzuführen. Ein am nächsten Tag angefertigtes Röntgenbild war unauffällig.

Beispiel 2: Patient 564 (w, 50J)

Zur Ileostomaanlage bei Proktitis nach Radiochemotherapie bei Zervixkarzinom.

Therapie: Piperacillin/Tazobactam 4,5g 1-1-1 i.v.
Seit 4 Tagen

Empfehlung: Beenden der Therapie mit Piperacillin/Tazobactam.

Einer Strahlenproktitis liegt eine Schädigung der Darmmukosa durch die ionisierende Strahlung und keine bakterielle Infektion zugrunde.

Therapie wurde daraufhin ohne weitere klinische Probleme beendet.

Beispiel 3: Patient 530 (w, 59J)

Stationäre Aufnahme aufgrund von Diarrhoe und abdominellen Schmerzen.

Therapie: Metronidazol 400mg 1-1-1 p.o.
Seit mehreren Tagen

Empfehlung: Beenden der Therapie mit Metronidazol.

Die im Pflegebereich tätige Patientin hatte die Therapie als Selbstmedikation bei selbstdiagnostizierter Clostridium difficile assoziierter Diarrhoe begonnen. Risikofaktoren für eine C. difficile Infektion wie vorangegangener Antibiotikagebrauch oder eine positive Stuhlkultur [179] bestanden nicht. Bei der Patientin wurde ein Blasenkarzinom mit Metastasen in Kolon und Lunge nachgewiesen.

Die Therapie wurde beendet.

Beispiel 4: Patient 694 (m, 67J)

Nekrosenabtragung nach rezidivierenden Pankreatitiden. Im Laufe des stationären Aufenthalts entwickelte der Patient leichte Dyspnoe und erhöhte Temperatur (37,8°C, einmalig). Bei Verdacht auf eine Pneumonie wurde die antibiotische Therapie begonnen.

Therapie: Ceftriaxon 2g 1-0-0 i.v.
Seit einem Tag

Empfehlung: Beenden der Therapie mit Ceftriaxon.

Im Röntgenbild konnten keine pneumonischen Infiltrate nachgewiesen werden. Entzündungszeichen und Körpertemperatur war abgesehen von einem Messwert unauffällig.

Die Therapie wurde beendet.

Beispiel 5: Patient 437 (m, 24J)

Patient nach Lungentransplantation, nach Sturz in der Rehaklinik aufgrund einer Hypoglykämie zum Ausschluss einer Fraktur in das Klinikum Grosshadern zurückverlegt. Der klinische Zustand des Patienten war unauffällig, die Entzündungszeichen ebenfalls.

Therapie: Meropenem 1g 1-1-1 i.v.
 Metronidazol 500mg 1-1-1 i.v.
 Seit 3 Tagen

Empfehlung: Beenden der Therapie.

Für die antibiotische Therapie war keine Indikation erkennbar, auch ein Grund für die Kombination von Meropenem mit Metronidazol war nicht ersichtlich. Die Therapie wurde beendet.

4.1.6.3 Intervention 2: Änderung der Applikationsart

Insgesamt betrafen 42 Interventionen die Art der Applikation, 35 davon wurden angenommen (83%).

Die häufigsten Antibiotika, bei denen eine Oralisierung vorgeschlagen wurde, waren Piperacillin/Tazobactam (10-mal) und Ciprofloxacin (13-mal).

Die Gründe, eine Therapie nicht umzustellen, waren Bedenken hinsichtlich der gleichen Wirksamkeit, der Resorption oder der Zustand des Patienten (z.B. bei Übelkeit, keine orale Zufuhr von Nahrung und Medikamenten erwünscht)

Lediglich einmal wurde der Vorschlag gemacht, eine oral verabreichte Antibiotikatherapie (Clindamycin) intravenös anzuwenden. Die adäquate enterale Resorption war bei diesem Patienten aufgrund seines funktionellen Kurzdarmsyndroms nicht sichergestellt.

Fallbeispiele:

Beispiel 1: Patient 758 (m, 67J)

Neoadjuvant vorbehandeltes Rektumkarzinom und sakrale Wundheilungsstörung nach tiefer anteriorer Rektumresektion.

Die antibiotische Therapie wurde mit Cefuroxim 1,5g 1-1-1 i.v. begonnen und nach dem Hinweis auf die schwache Anaerobierwirkung um Metronidazol 500mg 1-0-1 i.v. erweitert. Bei gleichbleibend hohen Entzündungszeichen und Isolierung von Enterococcus faecalis, Escherichia coli und Bacteroides fragilis wurde die antibiotische Therapie am vierten Tag auf Piperacillin/Tazobactam umgestellt.

Therapie: Piperacillin/Tazobactam 4,5g 1-1-1 i.v.
seit 4 Tagen

Empfehlung: Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg 1-0-1 p.o.

Nach der Umstellung auf Piperacillin/Tazobactam hat sich der Zustand des Patienten deutlich gebessert, er war kostaufgebaut und nahm andere Arzneimittel p.o. ein. Es bestand also keine Kontraindikation für eine orale Arzneimittelanwendung. Die drei mehrmals isolierten Erreger waren auf Amoxicillin/Clavulansäure sensibel.

Die Therapie wurde umgestellt und – nach dem Hinweis auf die Therapiedauer – nach 14 Tagen beendet.

Beispiel 2: Patient 486 (m, 57J)

Verdacht auf Sigmadivertikulitis.

In der Notaufnahme wurde mit der standardkonformen antibiotischen Therapie begonnen. Am Tag darauf klagte der Patient zunehmend über Dyspnoe und thorakale Schmerzen, das daraufhin angefertigte Röntgenbild zeigte pneumonietypische Infiltrate. Der Patient litt an chronischer rheumatoider Arthritis, die mit niedrig dosiertem Leflunomid behandelt wurde. Leflunomid ist ein antiproliferativ und entzündungshemmend wirkender

Arzneistoff, der als antirheumatisches Basistherapeutikum eingesetzt wird. Es kann Leberschäden hervorrufen.

Unter der antibiotischen Therapie besserte sich der klinische Zustand sowohl hinsichtlich der Sigmadivertikulitis als auch der Pneumonie.

Therapie:	Ceftriaxon 2g	1-0-0
	Metronidazol 500mg	1-0-1
	Seit 4 Tagen	
Empfehlung:	Moxifloxacin 400mg	1-0-0 p.o.

Der klinisch gute Zustand des Patienten ermöglichte eine orale Applikation der Antibiotika, zumal die baldige Entlassung des Patienten diskutiert wurde. Mögliche Regime, eine Sigmadivertikulitis mit oralen Antibiotika zu behandeln, sind Ciprofloxacin in Kombination mit Metronidazol, Amoxicillin/Clavulansäure oder Moxifloxacin [69]. Unklar war bei diesem Patienten, ob die Pneumonie ambulant oder nosokomial erworben war, die Symptome waren weniger als 48 Stunden nach Aufnahme aufgetreten. In beiden Fällen – im Krankenhaus behandelte ambulant erworbene Pneumonie oder nosokomiale Pneumonie mit unkompliziertem Verlauf bei einem Patienten ohne Risikofaktoren – ist Moxifloxacin eine Therapieoption [69, 180-182]. Die unzuverlässige Wirkung von Ciprofloxacin gegen Pneumokokken und Staphylokokken [69, 183] macht es ungeeignet zur empirischen Therapie einer ambulant erworbenen Pneumonie; Amoxicillin/Clavulansäure sollte zur Therapie einer ambulant erworbenen Pneumonie mit einem Makrolid kombiniert werden, um auch atypische Erreger abzudecken [181, 182, 184]. Moxifloxacin ist aktiv gegen atypische Erreger.

Die Leberfunktion des Patienten war durch die Leflunomidtherapie nicht beeinträchtigt, sodass aus dieser Hinsicht keine Kontraindikation gegen eine Therapie mit Moxifloxacin bestand.

Der Patient wurde mit geänderter Therapie am darauffolgenden Tag entlassen.

Beispiel 3: Patient 585 (m, 42J)

Verdacht auf perforierte Sigmadivertikulitis und Abszess.

Der Abszess wurde CT-gesteuert punktiert und eine antibiotische Therapie mit Cefuroxim 1,5g 1-1-1 i.v. und Metronidazol 500mg 1-1-1 i.v. begonnen.

Punktat	Escherichia coli	Cefuroxim empfindlich
		Amoxicillin/Clavulansäure empfindlich
	vergrünende Streptokokken	Cefuroxim empfindlich
		Amoxicillin/Clavulansäure empfindlich
	Bacteroides ovatus	Metronidazol empfindlich
		Amoxicillin/Clavulansäure empfindlich

Nach 6 Tagen wurde die Therapie oralisiert.

Therapie:	Cefuroxim 500mg	1-1-1 p.o.
	Metronidazol 500mg	1-1-1 p.o.
	Seit 8 Tagen	

Empfehlung:	Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg	1-0-1 p.o.
-------------	---------------------------------------	------------

Cefuroxim ist aufgrund seines Spektrums geeignet, in Kombination mit Metronidazol zur Therapie einer intraabdominellen Infektion [178] verwendet zu werden. Die Resorption des oral applizierbaren Esters Cefuroximaxetil ist nur unvollständig, die orale Bioverfügbarkeit von Cefuroximaxetil liegt bei ca. 30 – 50% [70, 97]. Die zugelassene Höchstdosis von Cefuroximaxetil ist 500mg 1-0-1 p.o. [97].

Die orale Bioverfügbarkeit von Amoxicillin/Clavulansäure ist mit 72 – 94% für Amoxicillin und 60% für Clavulansäure deutlich günstiger und damit besser für eine Sequenztherapie geeignet [102].

Die Therapie wurde umgestellt, der Vorschlag, die Therapie ganz zu beenden, abgelehnt.

4.1.6.4 Intervention 3: Anpassung an klinikinternen Standard

Von den 27 Interventionen hinsichtlich Standardkonformität führten nur 6 zu einer Anpassung. In der Regel war die Begründung für die Ablehnung des Vorschlags man wolle eine bereits bestehende erfolgreiche Therapie nicht umstellen.

Fallbeispiele:

Beispiel 1: Patient 739 (m, 77J)

Wundinfekt nach Rektumextirpation bei neoadjuvant vorbehandeltem Rektumkarzinom.

Therapie: Piperacillin/Tazobactam 4,5g 1-1-1 i.v.

Empfehlung: Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg 1-0-1 p.o.
nach Standard für postoperative Wundinfektion.

Da sich der klinische Zustand des Patienten deutlich gebessert hatte, er kostaufgebaut war und keine Resorptionsstörung vorlag, war eine orale Therapie problemlos möglich. Unter Amoxicillin/Clavulansäure besserte sich der Zustand des Patienten weiter, nach 6 Tagen wurde nach einer weiteren Intervention die Antibiotikatherapie beendet.

Beispiel 2: Patient 720 (m, 72J)

Zum Bruchlückenverschluss bei Nabelhernie.

Bei Verdacht auf eine beginnende Pneumonie wurde eine antibiotische Therapie begonnen.

Therapie: Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 p.o.
Seit 4 Tagen

Empfehlung: Moxifloxacin 400mg 1-0-0 p.o.
nach Standard für Pneumonie (Risikoklasse I).

Moxifloxacin ist Ciprofloxacin hinsichtlich der Wirksamkeit auf grampositive Erreger, insbesondere Pneumokokken deutlich überlegen, kann aber auch p.o. verabreicht werden.

Die Therapie wurde mit dem Hinweis auf den Therapieerfolg beibehalten, wurde aber zwei Tage später bei neu aufgetretenem Wundinfekt auf Amoxicillin/Clavulansäure umgestellt.

Auf eine mögliche Wechselwirkung von Ciprofloxacin mit vom Patienten eingenommenen Phenytoin wurde hingewiesen⁸.

Beispiel 3: Patient 715 (w, 74J)

Verdacht auf Sigmadivertikulitis.

Vom Hausarzt war eine antibiotische Therapie mit Cefpodoxim 200mg 1-0-1 p.o. und Metronidazol 400mg 1-1-1 p.o. begonnen worden. Die Entzündungszeichen bei Aufnahme waren unauffällig (Leukozyten: $9,8 \times 10^9/l$; CRP: 3,2mg/dl).

Therapie: Piperacillin/Tazobactam 4,5g 1-1-1 i.v.

Empfehlung: Ceftriaxon 2g 1-0-0 i.v.

Metronidazol 500mg 1-0-1 i.v.

nach Standard

Die Therapie wurde beibehalten, da sie zu einer klinischen Besserung der Patientin geführt hatte.

Beispiel 4: Patient 476 (m, 53J)

14 Tage zuvor erfolgte eine Lungentransplantation.

Aufgrund steigender Infektparametern und zunehmender Dyspnoe wurde bei Verdacht auf eine Pneumonie eine antibiotische Therapie begonnen.

Therapie: Ceftriaxon 2g 1-0-0 i.v.

Seit einem Tag

⁸ vgl. Kap 4.1.6.9

Empfehlung: Meropenem 1g 1-1-1 i.v.
Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 p.o.
nach Standard für nosokomiale Pneumonie bei einem Patienten mit hohem Risiko.

Der Patient hatte mehrere Risikofaktoren für eine Infektion mit opportunistischen Erregern, insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*: Krankenhausaufenthalt länger als 5 Tage inklusive intensivmedizinische Behandlung mit Beatmung und Immunsuppression. Ceftriaxon deckt viele in dieser Situation relevanten Erreger wie Anaerobier, Pseudomonaden oder *Acinetobacter* [69] nicht oder nur unzuverlässig ab.

Die Therapie wurde entsprechend der Empfehlung geändert und nach 13 Tagen beendet.

Der Patient wurde über die zeitversetzte Einnahme von Ciprofloxacin und Magnesium- und Calciumsupplementen informiert⁹.

4.1.6.5 Intervention 4: Auswahl des therapeutischen Agens

Insgesamt 22% der Interventionen fielen in diesen Bereich, 52 der 73 (71%) Empfehlungen wurden umgesetzt.

4.1.6.5.1 Intervention 4a Kombinationstherapie

77% der Empfehlungen, eine redundante Komponente der Antibiotikatherapie zu beenden wurden angenommen. Das häufigste redundante Antibiotikum war Metronidazol in Kombination mit anderen Antibiotika mit per se schon guter Wirksamkeit gegen Anaerobier (z.B. Piperacillin/Tazobactam, Meropenem).

⁹ vgl. Kap 4.1.6.9

Fallbeispiele

Beispiel 1: Patient 705 (m, 55J)

Rektumresektion bei Rektumkarzinom, Anastomoseninsuffizienz und diverse Revisionen.

Bei Übernahme auf Normalstation nach 30-tägigem Intensivaufenthalt wurde die auf der Intensivstation begonnene Antibiotikatherapie mehrere Tage beibehalten. Die Entzündungsparameter befanden sich im Normbereich, die letzten positiv getesteten Abstriche waren 15 Tage alt.

Abstrich (ENTA):	Escherichia coli	Meropenem empfindlich Ciprofloxacin resistent Amoxicillin/Clavulansäure resistent
Abstrich (Drainage):	Enterococcus faecalis	Amoxicillin empfindlich Meropenem empfindlich

Die Empfindlichkeit von Tigecyclin wurde nicht getestet, es hat jedoch eine zuverlässige und gute Aktivität gegen beide Erreger [69].

Therapie:	Meropenem 1g	1-1-1 i.v.
	Tigecyclin 50mg	1-0-1 i.v.
	Ampicillin 2g	1-1-1 i.v.
	seit ca. 17 Tagen Tagestherapiekosten € 190	

Empfehlung: Falls der Patient überhaupt noch weiter antibiotisch behandelt werden soll, reicht eine Monotherapie mit Tigecyclin aus oder, je nach klinischem Zustand, Weiterbehandlung mit einem oralen Antibiotikum.

Da klinisch die Pneumonie ausgeheilt war, wurde die Therapie auf Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg 1-0-1 p.o. (Tagestherapiekosten (TTK) € 1,60) umgestellt.

Nach 7 Tagen wurde der Vorschlag, die Therapie ganz zu beenden, angenommen.

Beispiel 2: Patient 393 (m, 71J)

Hepatisch metastasiertes Rektumkarzinom und postoperatives Nierenversagen.

Seit 4 Tagen wurde ein schwerer Harnwegsinfekt mit Piperacillin/Tazobactam behandelt, aufgrund einer später aufgetretenen Rötung der Wunde wurde Amoxicillin/Clavulansäure gegen einen postoperativen Wundinfekt angesetzt. Beide Antibiotika waren aufgrund der Niereninsuffizienz in der Dosierungsfrequenz reduziert.

Therapie: Piperacillin/Tazobactam 4,5 g 1-0-1 i.v.
Amoxicillin/Clavulansäure 2,2g 1-0-1 i.v.

Empfehlung: Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg 1-0-1 p.o.

Die Ergänzung der Therapie um Amoxicillin/Clavulansäure hat keinen zusätzlichen Nutzen. Beide Arzneimittel sind β -Lactame in Kombination mit einem β -Lactamaseinhibitor und decken ein ähnliches Erregerspektrum ab. Kein Erreger wurde isoliert, der diese Kombination rechtfertigen würde. Ein Synergismus zwischen den β -Lactamen besteht nicht [185, 186].

Der Harnwegsinfekt war bereits 4 Tage therapiert und der Patient voll kostaufgebaut, gegen eine orale Applikation bestand keine Kontraindikation. Da die die Kreatininclearance (nach Cockcroft/Gault [142]) 35ml/min betrug, war eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion weder von Piperacillin/Tazobactam noch von Amoxicillin/Clavulansäure notwendig [187, 188].

Die Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure p.o. wurde nach weiteren 4 Tagen beendet.

Beispiel 3: Patient 419 (w, 71J)

Akutes Abdomen und Verdacht auf Divertikulitis oder Enteritis.

Der Grund der Beschwerden war letztendlich ein Volvulus.

Therapie: Piperacillin/Tazobactam 4,5 g 1-0-1 i.v.
Metronidazol 500mg 1-0-1 i.v.
Vancomycin 1g 1-1-1-1 p.o.
seit 4 Tagen

Empfehlung: Absetzen von Vancomycin und Metronidazol, da kein Hinweis auf Clostridium difficile assoziierter Diarrhoe

Metronidazol besitzt ein breites anaerobes Spektrum, Piperacillin/Tazobactam hat ebenfalls eine exzellente Wirkung auf eine Vielzahl von Anaerobiern. Theoretisch gibt es zwar Indikationen für eine Kombinationstherapie von Metronidazol und Piperacillin/Tazobactam (z.B. Clostridium difficile assoziierter Diarrhoe, Infektion mit Protozoen), bei intraabdominellen Infektionen bringt die zusätzliche Gabe von Metronidazol jedoch keinen weiteren Nutzen, da alle relevanten Anaerobier durch Piperacillin/Tazobactam abgedeckt sind.

Vancomycin ist oral nicht bioverfügbar, enteral verabreichtes Vancomycin ist indiziert bei Clostridium difficile Infektion (CDI), da hier lokale Wirkung im Darm erwünscht ist.

Clostridium difficile ist ein sporenbildender, grampositiver Anaerobier und Erreger der CDI. Risikofaktoren für das Auftreten der CDI sind vorausgegangene Antibiotikatherapie, höheres Alter (> 65 Jahre) und langer Krankenhausaufenthalt [179].

CDI kann mit Metronidazol 3 x 500mg p.o. oder i.v. oder Vancomycin 4 x 125 - 500mg p.o. behandelt werden. Asymptomatische Kolonisierung mit C. difficile ist ein protektiver Faktor was die Entwicklung der CDAD betrifft und muss nicht behandelt werden [189].

Bei Patienten mit mildem Erkrankungsverlauf gibt es keine Evidenz, dass eine Behandlung mit Vancomycin einer Behandlung mit Metronidazol hinsichtlich Therapieerfolg und Rezidivraten überlegen ist [190, 191].

Metronidazol wird wegen geringerer Kosten und aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Selektion von vancomycinresistenten Enterokokken durch Vancomycin als first line Therapie bei mildem Erkrankungsverlauf propagiert. Bei schweren Verlaufsformen ist Vancomycin vorzuziehen [189, 192-194]. Die systemische Toxizität von Vancomycin ist wegen der fehlenden Resorption vernachlässigbar.

Metronidazol wird unverändert biliär ausgeschieden und gelangt so auch nach parenteraler Applikation in therapeutisch wirksamen Mengen in das Kolon.

Eine Kombinationstherapie beider Agentien wird bei sehr schweren Verläufen oder rezidivierenden Infektionen empfohlen [193].

Höhere Dosen (500mg) Vancomycin zeigten in einer kleinen Studie an 46 Patienten keinen Vorteil gegenüber der niedrigeren Dosis (125mg) hinsichtlich Therapiedauer und

Rezidivrate [195]. Eine höhere Dosierung als 2g Vancomycin p.o. pro Tag wurde in keiner Empfehlung erwähnt.

Bei der Patientin lag weder ein positiver Clostridium difficile Nachweis (Stuhlkultur belanglos), noch eine akute Diarrhoe, noch ein Risikofaktor für eine schwere CDI vor, die die Kombinationstherapie von Vancomycin und Metronidazol oder auch die sehr hohe Dosis Vancomycin rechtfertigen würden.

Der Vorschlag, die Therapie mit Vancomycin und Metronidazol zu beenden, wurde umgesetzt, die Therapie mit Piperacillin/Tazobactam wurde wegen erhöhter Entzündungszeichen zwei Tage fortgeführt.

Beispiel 4: Patient 665 (m, 43J)

Peritonitis nach Insuffizienz der Magennaht.

Die antibiotische Therapie wurde mit Piperacillin/Tazobactam begonnen und nach Isolierung von multiresistenten Enterokokken aus den Drainagen um Vancomycin erweitert. Bei Nichtansprechen, persistierend hohen Entzündungszeichen und Nachweis von β -Lactam-Antibiotika resistentem E. coli, wurde die Therapie von Piperacillin/Tazobactam auf Tigecyclin umgestellt. Vancomycin wurde beibehalten.

Therapie: Tigecyclin 50mg 1-0-1 i.v.
 Vancomycin 1g 1-0-1 i.v.

Empfehlung: Absetzen von Vancomycin, da kein zusätzlicher Nutzen zu erwarten ist. Vancomycin ist ausschließlich aktiv gegen grampositive Erreger, hat somit keine Wirkung auf den isolierten E. coli. Tigecyclin wirkt zuverlässig auf alle isolierten Keime.

Die Therapie mit Vancomycin wurde beendet.

4.1.6.6 Intervention 4b: Auswahl bei Unkenntnis des Erregers

Von 11 Interventionen in dieser Kategorie wurden 8 angenommen (73%).

Fallbeispiele

Beispiel 1: Patient 474 (m, 60J):

Hepatisch metastasiertes Magenkarzinom, diverse Revisionen nach Gastrektomie, mehrwöchiger Intensivaufenthalt.

Bei Aufnahme des Patienten auf Normalstation wurde von der Apothekerin der Vorschlag gemacht, die zu diesem Zeitpunkt intravenös applizierten Antibiotika oral zu verabreichen. Linezolid wie Ciprofloxacin besitzen eine exzellente orale Bioverfügbarkeit, Kontraindikationen gegen eine orale Arzneimittelapplikation bestanden bei diesem Patienten nicht mehr. Die Therapie war mehr als 14 Tage zuvor wegen einer Peritonitis auf der Intensivstation angesetzt worden. Bei einem erneuten Ansteigen der Infektparameter wurde der Verdacht auf eine Aspirationspneumonie geäußert.

Therapie:	Ciprofloxacin 500mg	1-0-1 p.o.
	Linezolid 600mg	1-0-1 p.o.
Empfehlung:	Piperacillin/Tazobactam 4,5g	1-1-1 i.v.

Das Regime Ciprofloxacin/Linezolid deckt zwar theoretisch alle aeroben Erreger im grampositiven und im gramnegativen Bereich ab, die bei einer Aspirationspneumonie eine Rolle spielen, hat aber keine zuverlässige Aktivität gegenüber gramnegativen Anaerobiern [196], die den Oropharynxbereich besiedeln. Bei einer Aspirationspneumonie muss von einer Mitbeteiligung anaerober Bakterien ausgegangen werden [197, 198].

Besonders vor dem Hintergrund der breiten antibiotischen Vorbehandlung, muss mit einer Infektion mit resistenten oder nicht abgedeckten Erregern gerechnet werden.

Piperacillin/Tazobactam ist aktiv gegen anaerobe Bakterien und deckt auch andere für eine Aspirationspneumonie relevante Erreger wie beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* oder *Klebsiella pneumoniae* ab.

Unter der geänderten Therapie besserte sich der Zustand des Patienten, sie wurde nach sechs Tagen beendet.

Beispiel 2: Patient 447 (w, 51J)

Appendektomie bei perforierter Appendizitis, Penicillinallergie.

Therapie: Ciprofloxacin 400mg 1-0-1 i.v.

Empfehlung: Metronidazol 500mg 1-0-1 i.v. zusätzlich zu Ciprofloxacin

Bei intraabdominellen Infektionen jenseits des proximalen Ileum (z.B. perforierte Appendizitis oder Sigmadivertikulitis) sind häufig Anaerobier wie *Bacteroides fragilis* beteiligt. Ciprofloxacin allein weist keine Aktivität gegen diese Erreger auf. In der Literatur wird daher eine Kombination von Ciprofloxacin mit Metronidazol empfohlen [69, 72], wenn eine β -lactam-freie Therapie erforderlich ist. Moxifloxacin hat eine gute Aktivität gegen Anaerobier und wäre in diesem Fall eine Therapiealternative gewesen [199]. Allerdings übersteigen die klinikinternen Tagestherapiekosten von Moxifloxacin i.v. die von Ciprofloxacin/Metronidazol i.v. erheblich (€ 37,49 vs. € 7,21). Die Patientin litt zu diesem Zeitpunkt noch an starker Übelkeit und Erbrechen, eine orale Arzneimittelapplikation war daher nicht möglich.

Beispiel 3: Patient 719 (w, 77J)

Hemifunduplicatio bei Upside-Down-Magen bei Hiatushernie.

3 Tage nach dem Eingriff klagte die Patientin zunehmend über Dyspnoe, die Infektparameter waren erhöht. Im daraufhin angefertigten Röntgenbild konnten beginnende Infiltrate nachgewiesen werden. Unter der Therapie mit Ceftriaxon besserte sich die Symptomatik, sodass nach zwei Tagen die Therapie oralisiert wurde.

Therapie: Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 p.o.

Empfehlung: Moxifloxacin 400mg 1-0-0 p.o.

Moxifloxacin hat verglichen mit Ciprofloxacin eine größere Aktivität gegen grampositive und anaerobe Erreger. Es hat eine gute Wirksamkeit gegen Erreger von bakteriellen Atemwegsinfekten, bei Ciprofloxacin dagegen ist insbesondere die Wirkung auf Pneumokokken schwach ausgeprägt [70, 200].

Aus diesem Grund wird Ciprofloxacin als Monotherapie, im Gegensatz zu Moxifloxacin und Levofloxacin, nicht für den kalkulierten Einsatz bei Atemwegsinfektionen empfohlen [69, 71, 73, 180]). Die Patientin hatte keine Risikofaktoren für multiresistente Erreger als Auslöser der nosokomialen Pneumonie wie z.B. einen vorangegangenen Intensivaufenthalt oder antiinfektive Vorbehandlung, die Infektion trat in den ersten 5 Tagen des Krankenhausaufenthalts auf. Bei hohem Risiko für Problemkeime wäre Moxifloxacin wegen seiner fehlenden Pseudomonasaktivität ungeeignet [73].

Die Therapie wurde beibehalten und die Patientin zwei Tage später entlassen.

4.1.6.6.1 Intervention 4c: Auswahl bei gezielter Antibiotikatherapie

In 18 der 24 Fälle wurde der Vorschlag zur Anpassung der Therapie an das Antibiogramm angenommen (75%).

Fallbeispiele

Beispiel 1: Patient 409 (w, 85J)

Notfallmäßige Aufnahme mit perforierter Appendizitis und Abszess.

Postoperativ wurde eine antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam begonnen, die nach 2 Tagen auf Amoxicillin/Clavulansäure per os umgestellt wurde.

Aus den intraoperativ gewonnenen Abstrichen wurden E. coli, Pseudomonas aeruginosa und Bacteroides ovatus isoliert.

Die Entzündungszeichen waren unter der Therapie wieder leicht angestiegen.

Abstriche (intraoperativ): Escherichia coli	Ciprofloxacin empfindlich
	Amoxicillin/Clavulansäure empfindlich
Bacteroides ovatus	Amoxicillin/Clavulansäure empfindlich
	Metronidazol empfindlich
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin empfindlich
Therapie:	Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg 1-0-1 p.o.

Empfehlung:	Ciprofloxacin 500mg	1-0-1 p.o.
	Metronidazol 500mg	1-0-1 p.o.

Im Gegensatz zu Piperacillin ist Amoxicillin/Clavulansäure kein pseudomonaswirksames Antibiotikum. Das einzige Antibiotikum zur oralen Anwendung mit zuverlässiger Aktivität gegen Pseudomonas aeruginosa ist Ciprofloxacin, das auch den hier isolierten E. coli abdeckt, nicht jedoch den anaeroben Keim. Eine Kombination mit Metronidazol ist daher erforderlich, um alle isolierten Erreger zu behandeln.

Die Therapie wurde umgestellt und bei gutem Ansprechen nach 5 Tagen beendet.

Beispiel 2: Patient 453 (m, 69J)

Peritonitis aufgrund einer intestinalen Nekrose bei Lokalrezidiv eines Magenkarzinoms und Sepsis, Peritonealkarzinose, achtwöchige intensivmedizinische Behandlung.

Abstrich (ENTA):	Escherichia coli	Ciprofloxacin empfindlich
Abstrich (Drainage):	Enterobacter cloacae	Ciprofloxacin resistent Ampicillin empfindlich
	Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin empfindlich
	Candida albicans	

Therapie:	Vancomycin 1g	1-0-0
	Ampicillin 2g	1-1-1
	Ciprofloxacin 400mg	1-0-1

Empfehlung:	Beenden der Therapie mit Vancomycin
-------------	-------------------------------------

Die Therapie mit Vancomycin war aufgrund eines multiresistenten Enterococcus faecium begonnen worden, der 20 Tage zuvor zuletzt aus der Drainage isoliert worden war. Die Entzündungszeichen hatten sich normalisiert (Leukozyten: $8,6 \times 10^9/l$; CRP: 1,0mg/dl)

Vancomycin wurde abgesetzt, zwei Tage später auch Ampicillin und Ciprofloxacin.

Beispiel 3: Patient 703 (m, 64J)

Peritonitis, nach Dünndarmresektion, 2 Tage intensivmedizinisch betreut und maschinell beatmet.

Bei Übernahme auf die Normalstation erhielt der Patient aufgrund einer Aspirationspneumonie Ceftriaxon und Metronidazol.

Abstrich (Sputum):	Citrobacter freundii ESBL	Ceftriaxon resistent
Abstrich (Abdomen):	E. coli	Ceftriaxon empfindlich
	E. faecalis	Ceftriaxon resistent
Therapie:	Ceftriaxon 2g	1-0-0 i.v.
	Metronidazol 500mg	1-1-1 i.v.
Empfehlung:	Meropenem 1g	1-1-1 i.v.

Enterokokken sind grundsätzlich resistent gegen alle bislang verfügbaren Cephalosporine.

Extended-spectrum β -Lactamasen (ESBL) ist eine von gramnegativen Erregern gebildete Gruppe von Enzymen, die, abgesehen von Carbapenemen, alle β -Lactam-Antibiotika hydrolysieren. ESBL werden durch β -Lactamaseinhibitoren (Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam) meist nur unzureichend gehemmt [201]. Die Resistenz der ESBL produzierenden Keime beschränkt sich nicht nur auf β -Lactame, häufig sind sie auch gegen andere Antibiotikaklassen (Chinolone, Aminoglykoside) resistent [202, 203].

Verlässliche Therapieoptionen bei ESBL-Bildnern beschränken sich auf Carbapeneme. Tigecyclin, Nitrofurantoin, Fosfomycin oder Colistin stellen mögliche Therapiealternativen dar [204-206].

Die beiden anderen Keime waren ebenfalls Meropenem empfindlich.

Die Therapie wurde umgestellt.

4.1.6.6.2 Intervention 4d: Auswahl der kostengünstigsten Alternative:

Von den acht Interventionen in diesem Bereich wurden lediglich drei (38%) angenommen.

Fallbeispiele

Beispiel 1: Patient 503 (m, 55J)

Wundinfekt bei Sternumdefekt nach Lungentransplantation.

Anfangs wurde ein Verdacht auf eine Infektion mit MRSA geäußert, der isolierte *Staphylococcus aureus* war jedoch methicillinsensibel. Der Patient gab an, penicillinallergisch zu sein. Der Allgemeinzustand des Patienten war gut.

Therapie: Linezolid 600mg 1-0-1 p.o.
seit 11 Tagen

Empfehlung: Clindamycin 600mg 1-1-1 p.o.

Linezolid und Clindamycin haben beide eine exzellente Gewebegängigkeit, auch im Knochengewebe werden therapeutische Wirkspiegel erreicht. Linezolid, der einzige Vertreter der Antibiotikaklasse der Oxazolidinone, hemmt selektiv die bakterielle Proteinbiosynthese durch Bindung an das bakterielle Ribosom und wirkt auf grampositive Erreger meist bakteriostatisch. Besondere Bedeutung hat Linezolid durch seine Aktivität gegen MRSA und andere multiresistente, grampositive Problemkeime.

Clindamycin gehört zu der Antibiotikaklasse der Lincosamide und hemmt die Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50s-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Clindamycin hat eine zumeist bakteriostatische Wirkung auf *Staphylococcus aureus*, Streptokokken und diverse Anaerobier.

Der bei diesem Patienten isolierte *Staphylococcus aureus* war Clindamycin und Erythromycin sensibel, es bestand keine Notwendigkeit, die Therapie mit Linezolid fortzusetzen. Bei Staphylokokkenstämmen, die in vitro gegen Erythromycin resistent und gegen Clindamycin sensibel sind, kann eine induzierbare Clindamycinresistenz vorliegen. In einem solchen Fall kann es unter Therapie zur Entwicklung einer Kreuzresistenz gegen Clindamycin kommen [207-209].

Die Tagestherapiekosten von Linezolid p.o. in der Klinik betragen ca. € 106,00 (im ambulanten Bereich ca. € 190,00), für Clindamycin beträgt der Klinikpreis für die empfohlene Dosierung € 0,80 pro Tag.

Einsparung pro Tag: € 105,20

Die Therapie wurde umgestellt, der Patient nach weiteren 10 Tagen entlassen.

Beispiel 2: Patient 639 (w, 82J)

Wundheilungsstörung bei Anastomoseninsuffizienz nach anteriorer Rektumresektion bei Sigmadivertikulitis.

Behandelt wurde ein nosokomialer Harnwegsinfekt. Die Therapie war ursprünglich mit Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 p.o. begonnen worden, in der Urinkultur wurden jedoch ein Ciprofloxacin intermediär empfindlicher E. coli und E. faecalis isoliert. Die Antibiotikatherapie wurde aufgrund des mikrobiologischen Befunds auf Piperacillin/Tazobactam umgestellt.

Therapie: Piperacillin/Tazobactam 4,5g 1-1-1 i.v

Empfehlung: Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg 1-0-1 p.o.

Beide isolierten Keime waren sowohl auf Amoxicillin wie auf Piperacillin jeweils in Kombination mit einem β -Lactamaseinhibitor empfindlich. Amoxicillin/Clavulansäure wird genauso wie Piperacillin/Tazobactam überwiegend unverändert renal eliminiert und sind für die Behandlung von Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwegen zugelassen.

Bei diesem Patient war die enterale Resorption nicht beeinträchtigt, gegen eine orale Arzneimittelapplikation bestand keine Kontraindikation. Die klinikinternen Tagestherapiekosten betragen für Piperacillin/Tazobactam 4,5g und Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg € 33,00 bzw. € 1,20.

Einsparung pro Tag: € 31,80

Eine Änderung der Therapie wurde mit dem Verweis auf den Therapieerfolg abgelehnt und diese für 6 Tage weitergeführt.

Beispiel 3: Patient 525 (m, 57J)

Operative Entfernung eines infizierten Portkatheters

Postoperativ wurde eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg begonnen. Die intraoperativen Abstriche und auch die Urinkultur ergaben eine Infektion mit MRSA, in Folge wurde die Antibiotikatherapie auf Linezolid umgestellt.

Therapie: Linezolid 600mg 1-0-1 p.o.

Empfehlung: Vancomycin 1g 1-0-1 i.v. initial, dann nach Serumkonzentration

Linezolid und Vancomycin sind effektive Möglichkeiten, MRSA-Infektionen zu behandeln. Die Therapie von katheterassoziierten Infektionen mit MRSA mit Vancomycin ist etabliert und wird in den Guidelines als first-line Therapie ([210], Standard der Klinik) genannt. Linezolid ist als Behandlungsoption mangels schlüssiger Daten nicht empfohlen [210, 211]. In einer Phase-III-Studie zu katheterassoziierten Bakteriämien war die Letalität in der Linezolidgruppe gegenüber der Vancomyningruppe erhöht bei Patienten, die eine gemischt grampositiv/gramnegative oder nur gramnegative katheterassoziierte Infektion hatten, auch wenn die gramnegativen Erreger durch ein weiteres Antibiotikum adäquat abgedeckt waren (OR 2,5; $p = 0,02$). Bei ausschließlich grampositiven Infektionen waren die Letalitätsraten in beiden Gruppen vergleichbar (OR 1,0) [212, 213].

Linezolid wird hepatisch zu inaktiven Metaboliten abgebaut, nur ca. 30% aktive Substanz werden im Urin wiedergefunden. Vancomycin wird fast vollständig unverändert in den Urin ausgeschieden, ist also in diesem Fall auch für die Therapie des Harnwegsinfekts besser geeignet [107, 214].

Für Linezolid sprechen die Möglichkeit der oralen Applikation und damit die Option der ambulanten Behandlung. Bei diesem Patienten stand jedoch eine ambulante Behandlung zu diesem Zeitpunkt aus anderen Gründen nicht zur Diskussion.

Unter Vancomycintherapie sollte der Blutspiegel erstmals nach der dritten bis vierten Dosis kontrolliert werden und im Verlauf der Therapie bei stabilen Patienten ungefähr einmal wöchentlich [170], da es bei eingeschränkter Nierenfunktion zur Kumulation des Wirkstoffs und in der Folge zu Nebenwirkungen kommen kann.

Die Tagestherapiekosten für Linezolid p.o. betragen € 106,00, die von Vancomycin 2 x 1g i.v. € 8,33. Eine Bestimmung des Vancomycinspiegels im Klinikum Großhadern kostet derzeit € 7,55.

Einsparung pro Tag: ca. € 99,00 bei wöchentlicher Spiegelbestimmung

Die Therapie wurde nicht geändert.

4.1.6.7 Intervention 5: Dosisänderung

32-mal wurde der Vorschlag gemacht, die Dosis aufgrund von pharmakokinetischen Überlegungen zu verändern. 29 dieser Vorschläge wurden angenommen (91%).

4.1.6.7.1 Intervention 5a Dosisanpassung an Organfunktion

16-mal wurde eine Dosisanpassung an die Organfunktion empfohlen, 15 dieser Empfehlungen wurden angenommen (94%). Zwei Empfehlungen betrafen die Leberfunktion, 14 die Nierenfunktion. In 10 Fällen war die Dosis nicht an die eingeschränkte Organfunktion angepasst und musste reduziert werden. Bei 6 Patienten mit noch akzeptabler GFR war die Dosierung aufgrund des erhöhten Serumkreatinins reduziert worden, ohne dass eine Notwendigkeit bestand.

Fallbeispiele

Beispiel 1: Patient 681 (m, 47J)

Elektive Cholezystektomie bei Cholezystolithiasis, Leberzirrhose (Child B), hepatisch bedingte Niereninsuffizienz.

Abstriche (Wunde, Aszites):	E. coli	Ciprofloxacin resistent
		Amoxicillin/Clavulansäure empfindlich
	E. faecalis	Amoxicillin/Clavulansäure empfindlich

Nach einem kurzfristigen Anstieg der Retentionsparameter hatte sich das Serumkreatinin wieder auf Werte von ca. 2mg/dl eingependelt.

Therapie: Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg 1-0-0 p.o.
seit 3 Tagen

Empfehlung: Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg 1-0-1 p.o.

Bei Beginn der Therapie betrug die Kreatininclearance nach Cockcroft/Gault des Patienten (47J, 88kg bei Aufnahme, S_{Cr} 2,3mg/dl) 50ml/min, aus dem 24h-Sammelurin wurde einige Tage später eine Clearance von 52ml/min ermittelt.

Laut Fachinformation soll die Dosis von Amoxicillin/Clavulansäure [102] erst ab einer GFR < 30ml/min reduziert werden. Im Renal Drug Handbook [145] wird bei oraler Applikation von Amoxicillin/Clavulansäure eine Dosisreduktion erst ab einer GFR < 10ml/min empfohlen.

Für eine Dosisanpassung eignen sich die Filmtabletten mit 875mg Amoxicillin und 125mg Clavulansäure aufgrund der verhältnismäßig niedrigen Clavulansäurekonzentration nicht. Die Clavulansäureausscheidung ist durch eine Niereninsuffizienz weniger beeinträchtigt als die Amoxicillinausscheidung [215, 216]. Die vom Hersteller empfohlene Tagesdosis beträgt 1000/250mg in zwei Einzeldosen, hierfür stehen Tabletten mit 500mg Amoxicillin und 125mg Clavulansäure oder die Suspension (250mg/62,5mg pro 5ml) zur Verfügung.

Amoxicillin/Clavulansäure hat wie alle β -Lactame eine zeitabhängige Tötungskinetik, die Applikation mehrerer niedriger Dosen ist einer hohen Dosis bei längerem Dosisintervall überlegen.

Hinsichtlich der Leberfunktionsstörungen gibt es keine konkreten Dosisempfehlungen [102, 217] für Amoxicillin/Clavulansäure, auch eine Literaturrecherche erbrachte keine zusätzliche Informationen. Leberfunktionsstörungen können jedoch als Nebenwirkung unter Amoxicillin/Clavulansäuretherapie auftreten. Clavulansäure ist potentiell hepatotoxisch, Amoxicillin dagegen unbedenklich [70]. Vor diesem Hintergrund wurde eine engmaschige Überwachung der Leberwerte und ggf. Therapieänderung bei Verschlechterung empfohlen [218].

Die Therapie konnte 10 Tage später beendet werden.

Beispiel 2: Patient 613 (w, 82J)

Blutendes Ulcus duodeni, positiver Helicobacter-Urease-Test, dialysepflichtige Niereninsuffizienz.

Tripletherapie zur Helicobacter Pylori Eradikation.

Therapie:	Amoxicillin 750g	1-1-1-1 p.o.
	Clarithromycin 500mg	1-0-1 p.o.
	Pantoprazol 40mg	1-0-1 p.o.
Empfehlung:	Amoxicillin 750mg	1-0-0 p.o.
	plus weitere 750mg nach jeder Dialyse	
	Clarithromycin 250mg	1-0-1 p.o.
	Pantoprazol 40mg	1-0-1 p.o.

Die Standardtripeltherapie zur Eradikation von Helicobacter pylori besteht aus einem Protonenpumpenhemmer und einer Kombination aus zwei Antibiotika (vgl. Tab 4.23) [108, 113, 219-221].

Tabelle 4.23: Helicobacter pylori Eradikationsregime

Bezeichnung	Arzneistoff	Dosis	Frequenz
Italienische Tripeltherapie	Protonenpumpenhemmer	Standarddosierung	1-0-1
	Amoxicillin	1000mg	1-0-1
	Clarithromycin	500mg	1-0-1
Französische Tripeltherapie	Protonenpumpenhemmer	Standarddosierung	1-0-1
	Metronidazol	500mg	1-0-1
	Clarithromycin	500mg	1-0-1

Die Therapie sollte für mindestens 7 Tage durchgeführt werden, je nach lokaler Resistenz kann eine längere Therapie (10-14 Tage) zu einer höheren Eradikationsrate führen [113, 219, 222]. Der Erfolg der Therapie ist durch eine Clarithromycinresistenz stärker beeinträchtigt als durch eine Metronidazolresistenz des Erregers [223]. In der nördlichen Hälfte Europas ist die Resistenzsituation noch günstig [224].

Bei hämodialysepflichtigen Patienten muss die Dosis beider Antibiotika angepasst werden.

Amoxicillin wird durch Hämodialyse entfernt. Die Dosisanpassung erfolgt entsprechend der Dosierungsempfehlung für eine glomeruläre Filtrationsrate < 10 ml/min [145]. Laut Fachinformation [221] beträgt die Amoxicillin Dosis bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 20ml/min) 1/3 der Normaldosis, zur Dosierung bei Hämodialyse werden keine Angaben gemacht.

In der amerikanischen ‚prescribing information‘ von Amoxil® [225] wird - abhängig von der Infektionsschwere - eine Dosis von 250mg bis 500mg einmal täglich mit zusätzlichen Dosen während und nach der Dialyse empfohlen.

In der drugdex Datenbank [226] findet man darüber hinaus ein weiteres Regime: 750mg einmal täglich mit einer zusätzlichen Dosis von 750mg nach jeder Dialyse. Da sich dieses Regime in etwa mit der Empfehlung der Fachinformation deckt und in der Klinik nur Tabletten mit 750mg Amoxicillin verfügbar sind, wurde dieses Regime empfohlen.

Clarithromycin wird ebenfalls durch Hämodialyse entfernt. Die Dosis entspricht auch hier der Dosierung bei einer glomerulären Filtrationsrate von < 10 ml/min: 250 mg 1-0-1 [145], [220]. Die zweite Dosis sollte nach der Dialyse gegeben werden.

Während der einwöchigen Tripeltherapie wird die übliche Dosis von 2 x 40mg Pantoprazol beibehalten [227].

Die Patientin wurde nach 8 Tagen entlassen, die Therapie bis zum 14. Tag fortgeführt.

Beispiel 3: Patient 592 (m, 76J)

Dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Sternumosteomyelitis.

In den Wundabstrichen wurden zwei Staphylococcus aureus Stämme isoliert, von denen einer methicillinresistent war.

Therapie: Vancomycin 1g 1-0-1
 Rifampicin 600mg 1-0-1

Empfehlung: Vancomycin 1g ca. einmal wöchentlich, gegebenenfalls früher.
 Spiegelkontrolle nach 3 Tagen
 Rifampicin 600mg 1-0-1

Rifampicin hat eine gute Wirkung gegen grampositive Erreger, darunter auch Staphylococcus aureus. Es weist eine gute Gewebepenetration und orale Bioverfügbarkeit

auf. Der hier isolierte MRSA war rifampicinsensibel. Aufgrund der schnellen sekundären Resistenzentwicklung unter Monotherapie muss Rifampicin immer mit einem anderen wirksamen Antibiotikum kombiniert werden [70]. Die Dosis von Rifampicin muss auch bei hämodialysepflichtigen Patienten nicht adaptiert werden [69, 110]. Für Rifampicin und Vancomycin ist eine synergistische Wirkung auf *Staphylococcus aureus* (inkl. MRSA) beschrieben worden und wird insbesondere bei infiziertem Fremdmaterial empfohlen [228, 229]. In einer kleinen Studie an Osteomyelitispatienten war der Therapieerfolg bei den Patienten, die eine Kombination aus Rifampicin und Vancomycin erhielten, deutlich schlechter als in der Gruppe, die Rifampicin in Kombination mit anderen Antibiotika erhalten hatten [230].

Vancomycin ist ein Standardantibiotikum zur Behandlung von MRSA-Infektionen. Es wird nicht metabolisiert und fast vollständig renal eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt bei Erwachsenen ca. 4 – 7 Stunden, bei reduzierter Nierenfunktion kann sie sich bis auf mehrere Tage verlängern [228]. Die Dosierung muss in diesem Fall, unter Serumspiegelkontrolle, entsprechend reduziert werden. Vancomycin wird nur zu einem geringen Anteil während der Dialyse entfernt, das Ausmaß ist abhängig von der Art der Dialysemembran [231]. Bei dialysepflichtigen Patienten reicht eine Dosis von 1g alle 4 bis 7 Tage aus [138].

Empfehlung: Vancomycin pausieren, nach drei Tagen Spiegelbestimmung und ggf. Applikation einer weiteren Dosis.

Der Spiegel am dritten Tag betrug 10,4 mg/l, der Patient erhielt eine weitere Dosis, ebenso am Therapietag 6, eine vor dieser Dosis durchgeführte Spiegelbestimmung ergab 16,1 mg/l.

Empfehlung: Vancomycin pausieren

6 Tage später lag der Spiegel bei 6,8 mg/l, am darauffolgenden Tag wurde eine weitere Dosis verabreicht.

Nachdem bei drei Wundabstrichen innerhalb von 14 Tagen ausschließlich MSSA isoliert wurde, wurde die Therapie auf Amoxicillin/Clavulansäure umgestellt.

Empfehlung: Amoxicillin/Clavulansäure 500mg/125mg 1-0-0 p.o.
plus weitere 500mg/125mg nach jeder Dialyse [69].

Weitere Kontrollen der Wunde, um ein erneutes Auftreten des MRSA frühzeitig zu entdecken. Während des stationären Aufenthalts war dies nicht der Fall.

4.1.6.7.2 Intervention 5b Dosisanpassung an Körpergewicht

Bei drei Patienten wurde eine Dosisanpassung an das Körpergewicht empfohlen, zwei davon wurden umgesetzt (67%).

Fallbeispiele

Beispiel 1: Patient 588 (m, 68J; 1,70m; 120kg; BMI 41)

Netzinfekt und Dünndarmfisteln nach Bruchlückenverschluss.

In den Wundabstrichen wurden diverse grampositive und gramnegative Keime isoliert, darunter auch multiresistente Enterokokken. Der Patient war penicillinallergisch.

Therapie:	Ciprofloxacin 400mg	1-0-1 i.v.
	Vancomycin 1g	1-0-0 i.v.
	Seit 3 Tagen	
Empfehlung:	Ciprofloxacin 400mg	1-1-1 i.v.
	Vancomycin 750mg	1-1-1 i.v. oder zumindest 1g 1-0-1 i.v. ggf. mehr nach Blutspiegel

Zwei Studien, die die Verteilung bzw. Gewebekonzentration von Ciprofloxacin bei adipösen mit normalgewichtigen Personen verglichen, zeigten übereinstimmend, dass eine Standarddosis bei adipösen Patienten womöglich zu subtherapeutischen Spiegeln führt [232, 233]. Das Verteilungsvolumen und die Clearance der Substanz waren bei den übergewichtigen Probanden signifikant erhöht [232].

Da die zugelassene Höchstdosis 400mg 1-1-1 beträgt, wurde eine Dosiserhöhung empfohlen [234].

Auch bei Vancomycin sind Verteilungsvolumen und vor allem die renale Clearance bei Adipösen signifikant erhöht [235, 236]. Um ähnliche Blutspiegelverläufe wie bei

normalgewichtigen Individuen zu erzielen, sollte das tatsächliche Körpergewicht der Dosisberechnung zugrunde gelegt werden und die Tagesdosis wie bei Normalgewichtigen zwischen 20 und 30 mg/kg/d liegen [133, 134, 237]. Um der bei Adipositas verkürzten Halbwertszeit (3,2 vs. 4,8 Stunden [236] bzw. 3,3 vs. 7,2 Stunden [235]) Rechnung zu tragen, kann eine erhöhte Dosisfrequenz sinnvoll sein [133].

Die Vancomycindosis wurde mit Hinweis auf das Nebenwirkungspotential der Substanz nicht geändert, obwohl die Dosis von 1g täglich selbst für einen normalgewichtigen Patienten mit normaler Ausscheidungskapazität nicht ausreichend ist. Der im Laufe der Therapie bestimmte Vancomycinspiegel war mit 3,6 mg/l deutlich subtherapeutisch.

4.1.6.7.3 Intervention 5c: Dosisanpassung an den Serumspiegel

Die drei Interventionen in dieser Kategorie betrafen Vancomycin. Der Blutspiegel war zwar z.T. mehrmals bestimmt worden, dennoch war nicht auf sub- oder suprathérapeutische Spiegel reagiert worden. In nur einem Fall war der Blutspiegel zu hoch, in den zwei anderen Fällen subtherapeutisch. Bei zwei Patienten wurde die Dosis entsprechend dem Blutspiegel angepasst, im dritten Fall wurde die niedrige Dosierung beibehalten.

4.1.6.7.4 Intervention 5d: Dosiskorrektur

Alle der zehn Interventionen in dieser Kategorie wurden angenommen.

So wurde z.B. einem Patienten für eine ambulant erworbene Pneumonie Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg viermal anstatt zweimal täglich verordnet. Bei einem weiteren Patienten war durch das Pflegepersonal versehentlich Ceftriaxon 2g 1-0-1 anstatt 1-0-0 übertragen worden.

Vier der zehn Interventionen betrafen Helicobacter pylori-Eradikationsregime.

In den Fachinformationen der Antibiotika sowie in internationalen Empfehlungen findet man als first-line Therapie gleichwertig zwei Therapieregime aus einem Protonenpumpenhemmer und Clarithromycin in Kombination mit entweder Amoxicillin oder Metronidazol (vgl. Tab. 4.23)

Ein Patient erhielt Amoxicillin 1000mg 1-1-1 p.o. bei weiteren zwei Patienten wurde statt Amoxicillin 1000mg Amoxicillin/Clavulansäure 875mg/125mg verabreicht. Grund für diese Unklarheiten war die Tatsache, dass nur Amoxicillin Tabletten 750mg in der

Arzneimittelliste des Klinikums aufgenommen waren, die Tabletten mit 1000mg Amoxicillin als Sonderanforderung bestellt werden mussten. Dieses Problem wurde daraufhin in der Arzneimittelkommission angesprochen und Amoxicillin 1000mg p.o. ebenfalls in die Arzneimittelliste aufgenommen. Außerdem wurde zur Verbesserung der Compliance ein Eradikationsset (analog dem im Handel verfügbaren ZacPac[®]) eingeführt, in dem bereits alle Tabletten einer Tagesdosis zusammen verpackt geliefert werden.

4.1.6.8 Intervention 6: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

In allen sechs Fällen (alle Vancomycin), in denen eine Spiegelkontrolle angeregt wurde, wurde der Vorschlag angenommen.

4.1.6.9 Intervention 7: Sonstige pharmazeutische Interventionen

In dieser Kategorie wurden Interventionen zusammengefasst, die sich nicht in die obigen Kategorien einfügen ließen. Von den 9 pharmazeutischen Interventionen wurden 7 angenommen (77%).

Dazu gehörten z.B. Hinweise auf Wechselwirkungen der antibiotischen Therapie mit anderen Medikamenten eines Patienten, mögliche Nebenwirkungen und Applikationshinweise.

In der Interventionsgruppe wurde auf folgende Wechselwirkungen aufmerksam gemacht:

Ciprofloxacin und Phenytoin:

Ciprofloxacin kann den Phenytoinspiegel senken und so das Risiko von epileptischen Krampfanfällen erhöhen, es gibt allerdings auch Einzelfälle, in denen ein erhöhter Phenytoinspiegel unter Ciprofloxacintherapie gemessen wurde [99, 238], in diesem Fall muss man verstärkt mit dem Auftreten von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Ataxie oder Tremor rechnen. Bei den Studienpatienten wurde die Therapie problemlos vertragen.

Linezolid und selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI):

Linezolid ist ein schwacher, reversibler Hemmer der Monoaminoxidase (MAO) A und B, die u.a. die monoaminigen Neurotransmitter Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin und Dopamin abbauen. Bei gleichzeitiger Gabe von Linezolid mit einem SSRI oder einem

anderen Arzneistoff, der die zentrale Serotoninkonzentration beeinflusst (z.B. andere Antidepressiva, 5-HT₃-Antagonisten), kann es zu Serotoninintoxizität kommen [239]. Die Häufigkeit dieser Wechselwirkung wurde in einer Studie mit 3% beziffert [240]. Symptome können Unruhe, Agitiertheit, Blutdruckanstieg, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Hyperreflexie und Myoklonien sein [241].

In der Interventionsgruppe erhielten zwei Patienten Linezolid in Kombination mit einem serotonergen Arzneistoff, beide blieben unauffällig. In der Kontrollgruppe entwickelte einer von drei Patienten Bewusstseinsstörungen, die möglicherweise auf die Kombination von Linezolid mit einem SSRI zurückzuführen war, nach Absetzen von Linezolid verschwanden die Symptome.

Ciprofloxacin und Kationen:

Höherwertige Kationen wie Calcium, Magnesium, Eisen oder Zink, wie sie in Mineralstoffsupplementen, Phosphatbindern oder Antazida enthalten sind, bilden Komplexe mit Ciprofloxacin und beeinträchtigen so die Resorption [103]. Auch Sucralfat (Ulcogant[®]) kann bei gleichzeitiger Einnahme die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin um bis zu 95% reduzieren [99].

Das Anionenaustauscherharz Colestyramin bindet oral verabreichte Arzneistoffe und vermindert so das Ausmaß der Resorption.

Um einer Effektivitätsminderung aufgrund der Wechselwirkung aus dem Weg zu gehen, muss Ciprofloxacin – oder im Fall von Colestyramin auch andere Antibiotika – eine Stunde vor oder mindestens 3 Stunden nach den interagierenden Arzneistoffen eingenommen werden.

In diesen Fällen wurde der Patient direkt auf diese Wechselwirkung aufmerksam gemacht und mit ihm die geeigneten Einnahmemodalitäten besprochen.

4.1.6.10 Interventionen in der Kontrollgruppe

Ein Patient der Kontrollgruppe wurde bei Verdacht auf Cholezystitis mit Ceftriaxon und Clindamycin behandelt. Unklar war, ob der Patient an einer akuten Porphyrrie litt.

Clindamycin ist, genauso wie Metronidazol, ein potentiell porphyrinogener Arzneistoff und somit kontraindiziert bei akuter Porphyrrie [242].

Als Alternative wurde Amoxicillin/Clavulansäure empfohlen, das als ‚nicht porphyrinogen‘ eingestuft wird [242] und für die Indikation gleichermaßen geeignet ist. Der Patient wurde letztendlich einen weiteren Tag mit dem ebenfalls unbedenklichen Mezlocillin behandelt

und die antibiotische Therapie nach insgesamt zwei Tagen beendet, da eine infektiöse Genese der Beschwerden ausgeschlossen worden war. Auch der Verdacht auf Porphyrie konnte nicht bestätigt werden.

4.2 Ergebnisse Parallelkontrollgruppe

4.2.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Ebenfalls von Februar 2007 bis Februar 2008 wurden auf einer weiteren Station 141 Patienten für die Parallelkontrollgruppe rekrutiert. Während des Beobachtungszeitraums wurden 66 Patienten in die Parallelkontrollgruppe (PK-B) aufgenommen, 75 Patienten während des Interventionszeitraums (PK-I). In keiner der beiden Parallelkontrollgruppen wurde interveniert.

Tabelle 4.24: Patientencharakteristika in der Parallelkontrollgruppe

	PK-I n = 75	PK-B n = 66	p
Alter, Mittelwert (SD)	69,0 (14,4)	68,1 (14,8)	0,62
Aufenthaltsdauer, Mittelwert (SD)	21,6 (19,2)	24,3 (29,2)	0,46
Männlich	48 (64,0%)	48 (72,7%)	0,24
Maligne Grunderkrankung	4 (5,3%)	9 (13,6%)	0,16
Intensivaufenthalt	10 (13,3%)	11 (16,6%)	0,75
Chirurgischer Eingriff	58 (77,3%)	53 (80,3%)	0,82
Infektion = Aufnahmegrund	35 (46,7%)	27 (40,9%)	0,61
Nosokomiale Infektion	33 (44,0%)	33 (50,0%)	0,59
Infektion mit Problemkeimen	10 (13,3%)	12 (18,2%)	0,58
Auftreten von UAWs	2 (2,7%)	6 (9,1%)	0,20
Wiederaufnahme innerhalb von 6 Wochen	1 (1,3%)	3 (4,8%)	0,52

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum)

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 68,6 Jahre. 48% dieser Patienten waren männlich. Die Charakteristika der Patienten der Parallelkontrollgruppen zeigt Tabelle 4.24)

Der größte Teil der Patienten waren gefäßchirurgische Patienten, gefolgt von allgemeinchirurgischen (vgl. Tab. 4.25).

Tabelle 4.25: Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Fachrichtungen in der Parallelkontrollgruppe

	PK-I n = 75	PK-B n = 66	p
Viszeralchirurgie	13	7	0,43
Thoraxchirurgie	0	1	
Allgemeinchirurgie	12	14	
Gefäßchirurgie	50	44	

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum)

4.2.1.1 Aufenthaltsdauer

Die mittlere Liegedauer in der PK-B war länger als in der PK-I (24,3 bzw. 21,6 Tage).

Im multivariaten Cox-Modell, adjustiert für potenzielle Confounder, zeigte sich für die PK-I gegenüber der PK-B keine veränderte Liegedauer.

Tabelle 4.26: Aufenthaltsdauer in der Parallelkontrollgruppe

n = 141	RR [95% KI]	p
PK-I vs. PK-B	1,18 [0,84; 1,66]	0,34
Infektion = Aufnahmegrund ja vs. nein	1,41 [0,96; 2,08]	0,08
Problemkeim ja vs. nein	0,53 [0,31; 0,89]	0,02
Chirurgischer Eingriff ja vs. nein	0,51 [0,32; 0,80]	0,004

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, RR: Relatives Risiko)

4.2.2 Infektbezogene Patientencharakteristika

4.2.2.1 Infektdiagnosen

Die insgesamt häufigste, während der Studiendauer behandelte Infektion war Wund- sowie Haut- und Weichteilinfektion (vgl. Tab. 4.27).

Bei den 141 Patienten der Parallelkontrollgruppe wurden insgesamt 148 unterschiedliche Infektionen behandelt, 78 Patienten in der PK-I, 70 Patienten in der PK-B.

6% bzw. 4% der Patienten in der PK-B bzw. PK-I erhielten mehr als eine Episode an Antibiotikatherapie.

Tabelle 4.27: Infektdiagnosen in der Parallelkontrollgruppe

	PK-I n = 78	PK-B n = 70	p
Intraabdominelle Infektion	8 (10,3%)	10 (14,3%)	0,35
Pneumonie	7 (9,0%)	5 (7,1%)	
Harnwegsinfekt	11 (14,1%)	10 (14,3%)	
Wundinfektion	28 (35,9%)	13 (18,6%)	
Haut-/Weichteil-/Knocheninfekt	15 (19,2 %)	17 (24,2%)	
Fremdkörperassoziierter Infekt	6 (7,7%)	13 (18,6%)	
Unklarer Infekt	3 (3,8%)	1 (1,4%)	
Sonstiger Infekt	0	1 (1,4%)	

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum)

4.2.3 Antibiotikagebrauch

4.2.3.1 Dauer der antibiotischen Therapie

4.2.3.1.1 Gesamtdauer der Therapie

Tabelle 4.28: Gesamtdauer der Therapie in der Parallelkontrollgruppe

	PK-I n = 321	PK-B n = 317
Mittelwert (SD)	11,4 (7,1)	12,9 (11,3)
Median	10,0	9,5
IQR	6,5-14,0	7,0-14,75
Maximum	37,0	67,0

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, IQR: Interquartilsabstand)

In der PK-I betrug die mittlere Therapiedauer 11,4 Tage (SD 7,1 Tage) verglichen mit 12,9 Tagen (SD 11,3 Tage) in der PK-B. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (vgl. Tab. 4.29).

Die Häufigkeit mit der eine antibiotische Therapie für die gleiche Indikation wieder angesetzt wurde, unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. In PK-B bzw. PK-I war dies 7 bzw. 6-mal der Fall ($p = 0,81$).

Tabelle 4.29: Poisson-Modell zur Gesamtdauer der Therapie in der Parallelkontrollgruppe

n = 141	IRR [95% KI]	p
PK-I vs. PK-B	0,93 [0,84; 1,03]	0,14
Altereffekt (pro 10 Jahre)	0,93 [0,93; 0,93]	< 0,001
Infektion mit Problemkeim ja vs. nein	0,66 [0,58; 0,74]	< 0,001
Infektion = Aufnahmegrund ja vs. nein	1,14 [1,01; 1,28]	0,04
Nosokomial vs. ambulant erworbene Infektion	0,75 [0,65; 0,85]	< 0,001
Intraabdomineller Infekt vs.		
Harnwegsinfekt	0,93 [0,72; 1,21]	0,58
Pneumonie	1,13 [0,85; 1,51]	0,38
Fremdkörperassoziiertes Infekt	1,76 [1,41; 2,19]	< 0,001
Haut-/Weichteil-/Knocheninfekt	1,55 [1,27; 1,88]	< 0,001
Wundinfekt	1,72 [1,43; 2,08]	< 0,001
Sonstiger Infekt	0,46 [0,86; 1,63]	0,30

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, IRR: Incidence Rate Ratio)

4.2.3.1.2 Häufigkeit und Dauer der parenteral verabreichten Therapie

Tabelle 4.30: Dauer der parenteralen Therapie (Tage) Therapie in der Parallelkontrollgruppe

	PK-I n = 51	PK-B n = 36
Mittelwert, Tage (SD)	7,0 (4,7)	7,9 (9,9)
Median, Tage	6,0	6,0
IQR, Tage	3,0-9,5	3,0-9,0
Maximum, Tage	21,0	56,0

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, IQR: Interquartilsabstand)

Von den insgesamt 141 Patienten haben 87 zumindest eine Dosis ihrer Antibiotikatherapie intravenös verabreicht bekommen, 36 davon befanden sich in der PK-B und 51 in der PK-I. 54 Patienten erhielten während ihres Aufenthalts Antibiotika ausschließlich per os.

Tabelle 4.31 zeigt, dass die beiden Gruppen sich weder in der Häufigkeit, mit der parenterale Antibiotika verordnet wurden ($p = 0,16$), noch hinsichtlich der Dauer der parenteralen Therapie ($p = 0,87$) unterschieden.

Tabelle 4.31: Logistisches Regressionsmodell zur Häufigkeit und Poisson Regressionsmodell zur Dauer der parenteralen Therapie in der Parallelkontrollgruppe

	Häufigkeit der intravenösen Therapie n = 141		Dauer der intravenösen Therapie n = 87	
	OR [95% KI]	p	IRR [95% KI]	p
PK-I vs. PK-B	1,74 [0,80; 3,77]	0,16	1,01 [0,86; 1,19]	0,87
Nosokomial vs. ambulant erworbene Infektion	0,35 [0,13; 0,95]	0,04		
Geschlecht weiblich vs. männlich			0,82 [1,16; 1,85]	0,03
Infektion mit Problemkeim ja vs. nein			0,53 [0,44; 0,64]	< 0,001
Intensivaufenthalt ja vs. nein			1,47 [1,16; 1,85]	0,001
Intraabdomineller Infekt vs.				
Harnwegsinfekt	0,10 [0,02; 0,67]	0,02		
Pneumonie	2,37 [0,17; 32,61]	0,52		
Fremdkörperassoziierter Infekt	0,32 [0,05; 2,01]	0,22		
Haut-/Weichteil-/Knocheninfekt	0,11 [0,02; 0,58]	0,01		
Wundinfekt	0,29 [0,05; 1,52]	0,14		
Sonstiger Infekt	0,16 [0,01; 1,84]	0,14		

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, OR: Odds Ratio, IRR: Incidence Rate Ratio, KI: Konfidenzintervall)

4.2.3.1.3 Häufigkeit und Dauer der oral verabreichten Therapie

Tabelle 4.32: Gesamtdauer der oralen Therapie in der Parallelkontrollgruppe

	PK-I n = 58	PK-B n = 58
Mittelwert, Tage (SD)	9,1 (6,0)	10,4 (8,0)
Median, Tage	7,5	8,0
IQR, Tage	4,0-13,0	5,25-11,75
Maximum, Tage	30,0	41,0

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, IQR: Interquartilsabstand)

87,9% (58/66) bzw. 77,3% (58/75) in PK-I bzw. PK-B bekamen zumindest eine Dosis eines Antibiotikums per os verabreicht. Im logistischen Regressionsmodell (vgl. Tab. 4.33) war die Verordnungshäufigkeit zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, die Therapiedauer war kürzer in der PK-I.

Tabelle 4.33: Logistisches Regressionsmodell zur Häufigkeit und Poisson Regressionsmodell zur Dauer der oralen Therapie in der Parallelkontrollgruppe

	Häufigkeit der oralen Therapie n = 141		Dauer der oralen Therapie n = 116	
	OR [95% KI]	p	IRR [95% KI]	p
PK-I vs. PK-B	0,36 [0,13; 1,02]	0,06	0,86 [0,76; 0,97]	0,01
Alterseffekt (pro 10 Jahre)			0,95 [0,94; 0,95]	0,01
Infektion mit Problemkeim ja vs. nein			0,82 [0,71; 0,95]	0,01
Nosokomial vs. ambulant erw. Infektion			0,73 [0,62; 0,86]	0,01
Intraabdomineller Infekt vs.				
Harnwegsinfekt	18,8 [1,95; 180,9]	0,01	1,36 [0,96; 1,94]	0,08
Pneumonie	0,51 [0,32; 0,81]	0,44	1,40 [0,91; 2,15]	0,13
Fremdkörperassoziierter Infekt	3,90 [0,79; 19,32]	0,1	1,79 [1,28; 2,50]	<0,001
Haut-/Weichteil-/Knocheninfekt	9,25 [1,93; 44,33]	0,01	2,16 [1,60; 2,90]	<0,001
Wundinfekt	10,62 [2,43; 46,43]	0,002	2,15 [1,61; 2,87]	<0,001
Sonstiger Infekt	0,91 [0,31; 2,68]	0,68	1,86 [1,20; 2,90]	0,006

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, OR: Odds Ratio, IRR: Incidence Rate Ratio, KI: Konfidenzintervall)

4.2.3.2 Oralisierung der Therapie

36 Patienten in der PK-B und 51 Patienten in der PK-I erhielten während des Aufenthalts zumindest eine Dosis parenteral. Diese parenterale Therapie wurde bei 23 (63,9%) vs. 33 (64,7%) Patienten umgestellt.

Insgesamt waren 329 Antibiotika verordnet worden. Von den 139 intravenös applizierten Antibiotika wurden 62 in der PK-B verabreicht, 23 (37,1%) davon sind oralisiert worden. In der PK-I wurden 33 (42,8%) der 77 Antibiotika von der parenteralen auf die orale Darreichungsform umgestellt. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,61$).

In der PK-I wurde die Therapie später umgestellt (4,0 vs. 5,5 Tage). Die Wahrscheinlichkeit, dass die parenterale Therapie oralisiert wird, war in der PK-I um 44% geringer (vgl. Tab. 4.34). Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,06$).

Tabelle 4.34: Cox Modell zur Wahrscheinlichkeit der Oralisierung der Therapie in der Parallelkontrollgruppe

n = 139	HR [95% KI]	p
PK-I vs. PK-B	0,56 [0,31; 1,02]	0,06
Infektion mit Problemkeim ja vs. nein	0,34 [0,15; 0,76]	0,009
Intraabdomineller Infekt vs.		
Harnwegsinfekt	3,00 [0,58; 15,48]	0,19
Pneumonie	2,55 [0,70; 9,32]	0,16
Fremdkörperassoziierter Infekt	0,51 [0,12; 2,15]	0,36
Haut-/Weichteil-/Knocheninfekt	2,95 [1,11; 7,83]	0,03
Wundinfekt	2,98 [1,19; 2,96]	0,02
Sonstiger Infekt	0,82 [0,98; 7,50]	0,85

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, HR: Hazard Ratio)

Tabelle 4.35: Dauer bis zur Oralisierung der Therapie (Tage) in der Parallelkontrollgruppe

	PK-I n = 77	PK-B n = 62
Mittelwert, Tage (SD)	5,5 (4,8)	4,0 (3,2)
Median, Tage	3,0	4,0
IQR, Tage	2,0-8,0	2,0-4,5
Maximum, Tage	21,0	15,0

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, IQR: Interquartilsabstand)

4.2.3.3 Standardkonformität der Therapie

Eine standardkonforme Therapie war möglich bei 106 der 148 Behandlungsepisoden; 57 Episoden davon in der PK-I und 49 Episoden in der PK-B. Standardkonforme Antibiotikatherapie erhielten 38 (66,6%) Patienten in der PK-I und 27 (55,1%) in der PK-B. Nach Variablenselektion verblieb nur der Intensivaufenthalt als Einflussvariable im logistischen Regressionsmodell. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant (vgl. Tab. 4.36).

Tabelle 4.36: Standardkonformität in der Parallelkontrollgruppe

n = 106	OR [95% KI]	p
PK-I vs. PK-B	1,53 [1,53; 3,46]	0,31
Intensivaufenthalt ja vs. nein	0,18 [0,04; 0,71]	0,02

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, OR: Odds Ratio)

4.2.3.4 Kombinationstherapie

12 (18,2%) bzw. 20 (26,7%) aller Patienten in Kontroll- bzw. PK-I erhielten eine redundante Antibiotikakombination.

Die Dauer der Verordnung redundanter Kombinationen betrug 11,5 Tage in der PK-I und 6,3 Tage in der PK-B.

Die Verordnungsdauer war im Poisson-Modell adjustiert für den Intensivaufenthalt in der PK-I um 89% länger ($p < 0,001$) als in der PK-B.

Tabelle 4.37: Logistisches Regressionsmodell zur Häufigkeit und Poisson Regressionsmodell zur Dauer der redundanten Therapie in der Parallelkontrollgruppe

	Häufigkeit der redundanten Therapie n = 141		Dauer der redundanten Therapie n = 48	
	OR [95% KI]	p	IRR [95% KI]	p
PK-I vs. PK-B	1,72 [0,69; 4,24]	0,24	1,89 [1,46; 2,46]	< 0,001
maligne Erkrankung nein vs. ja			6,00 [1,49; 24,14]	0,01
Fremdkörperassoziierter Infekt vs.				
Harnwegsinfekt	– ¹⁰	0,99		
Pneumonie	0,21 [0,02; 2,19]	0,19		
Haut-/Weichteil-/Knocheninfekt	1,28 [0,35; 4,65]	0,71		
Wundinfekt	1,13 [0,32; 4,06]	0,85		
Intraabdomineller Infekt	– ¹⁰	0,99		
Sonstiger Infekt	0,54 [0,05; 6,31]	0,63		

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, OR: Odds Ratio, IRR: Incidence Rate Ratio, KI: Konfidenzintervall)

¹⁰ Daten nicht interpretierbar, kein Patient mit Harnwegsinfekt bzw. intraabdominellen Infekt erhielt eine redundante Antibiotikakombination.

4.2.3.5 Sonstige Antibiotikatherapie

4.2.3.5.1 Dokumentation der Infektdiagnose

In der PK-I war die Infektdiagnose seltener (70,7% vs. 74,2% in der PK-B; $p = 0,74$) in der Patientenakte dokumentiert als in der PK-B.

4.2.3.5.2 Verhältnis von Therapieende zur Entlassung

Das Verhältnis von Entlassung zum Ende der Therapie unterschied sich in den Gruppen nicht. In der PK-B erhielten 37,3% (28/75) der Patienten die antibiotische Therapie bis zum Tag der Entlassung (oder darüber hinaus), in der PK-I war dies bei 39,4% (26/66) der Patienten der Fall. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,9$). Die Therapie war in der PK-I 5,4 Tage (SD 8,2 Tage) vor Entlassung beendet, in der PK-B erhielten die Patienten bis 4,2 Tage (SD 6,0 Tage) vor ihrer Entlassung Antibiotika. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,57$).

4.2.3.5.3 Wiederansetzen der Therapie für dieselbe Indikation

In 6 bzw. 7 Fällen wurden in PK-I und PK-B eine bereits beendete Therapie für dieselbe Indikation wieder angesetzt ($p = 0,81$).

4.2.3.5.4 Verordnungshäufigkeit

Die Häufigkeit mit der die einzelnen Antibiotika in PK-B und PK-I verordnet wurden, unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,41$).

Tabelle 4.38: Verordnungshäufigkeit einzelner Antibiotika in der Parallelkontrollgruppe, die relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Verordnungen.

		PK-I	PK-B	p
Antibiotika insgesamt		177	152	
davon i.v.		77	62	0,70
davon p.o.		100	90	
davon:				
Amoxicillin/ Clavulansäure	p.o.	42 (23,7%)	36 (23,7%)	
Amoxicillin/ Clavulansäure	i.v.	23 (13,0%)	13 (8,6%)	
Clindamycin	p.o.	20 (11,3%)	9 (5,9%)	
Ciprofloxacin	p.o.	18 (10,2%)	24 (15,8%)	
Clindamycin	i.v.	11 (6,2%)	13 (8,6%)	
Ceftriaxon	i.v.	10 (5,6%)	6 (3,9%)	
Cotrimoxazol	p.o.	10 (5,6%)	7 (4,6%)	
Piperacillin/ Tazobactam	i.v.	8 (4,5%)	8 (5,3%)	
Metronidazol	p.o.	7 (4,0%)	1 (0,7%)	
Metronidazol	i.v.	6 (3,4%)	3 (2,0%)	0,41
Ciprofloxacin	i.v.	4 (2,3%)	2 (1,3%)	
Meropenem	i.v.	4 (2,3%)	3 (2,0%)	
Vancomycin	i.v.	3 (1,7%)	5 (3,3%)	
Linezolid	p.o.	1 (0,6%)	3 (2,0%)	
Tigecyclin	i.v.	1 (0,6%)	0	
Piperacillin/ Sulbactam	i.v.	1 (0,6%)	3 (2,0%)	
Moxifloxacin	p.o.	1 (0,6%)	2 (1,3%)	
Vancomycin	p.o.	0	4 (2,6%)	
Andere	i.v./p.o.	7 (4,0%)	10 (6,6%)	

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum)

4.2.4 Ökonomische Auswertung des Antibiotikagebrauchs

Weder bei den Gesamtkosten der Antibiotikatherapie noch bei den parenteral oder oral verabreichten Antibiotika ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen der Parallelkontrollgruppe.

Die mittleren Antibiotikakosten pro Patient betragen € 159,- in der PK-B und € 102,- in der PK-I.

Die Gesamtsumme der durch intravenös applizierte Antibiotika verursachten Kosten betrug € 6.283,- in der PK-I und € 5.365,- in der PK-B. Pro Patient beliefen sich die mittleren i.v.-Antibiotikakosten folglich auf € 149,- in der PK-B und € 123,- in der PK-I.

Die Gesamtsumme und die Kosten der oralen Antibiotika pro Patient waren in der PK-B höher (€ 5.175,- bzw. € 89,-) als in der PK-I (€ 1.417,- bzw. € 24,-).

Tabelle 4.39: Kosten pro Antibiotikum insgesamt und von parenteral bzw. oral verabreichten Antibiotika in der Parallelkontrollgruppe

	insgesamt		parenteral		oral	
	PK-I	PK-B	PK-I	PK-B	PK-I	PK-B
Mittelwert, € (SD)	43,50 (115,10)	69,30 (214,10)	81,60 (152,10)	86,50 (138,00)	14,20 (61,80)	57,50 (253,70)
Median, €	10,80	11,20	26,50	32,40	6,40	6,40
IQR, €	4,20 – 26,50	4,00 – 33,60	10,80 – 72,90	14,10 – 81,00	1,60 – 12,20	2,55 – 12,80
Maximum, €	759,-	1612,-	759,-	624,-	620,-	1.612,-
p	0,29		0,36		0,47	

(PK-I: Parallelkontrollgruppe während Interventionszeitraum, PK-B: Parallelkontrollgruppe während Beobachtungszeitraum, IQR: Interquartilsabstand)

5 DISKUSSION

Zahlreiche internationale Studien haben in den vergangenen Jahren den Einfluss von Interventionen durch Apotheker auf unterschiedliche Aspekte des Antibiotikagebrauchs im Krankenhaus untersucht.

Die vorliegende Arbeit ist unseres Wissens die erste Studie, die auch für Deutschland zeigen konnte, dass die Mitarbeit eines Stationsapothekers Qualität und Quantität der Antibiotikaverordnung beeinflussen kann.

5.1 Methode

Die vorliegende Arbeit untersuchte, inwiefern Interventionen durch einen Apotheker Einfluss auf die Verordnung von Antibiotika auf chirurgischen Normalstationen haben. Betrachtet wurden nur Antibiotika, die zur Therapie einer Infektion (und nicht zur perioperativen Prophylaxe) eingesetzt wurden. Die Studie war als Interventionsstudie mit Vorher-Nachher-Design konzipiert.

Vor Beginn der Intervention wurde der Ist-Zustand der Verordnungspraxis auf den ausgewählten Stationen beobachtet (historische Kontrollgruppe) und anschließend mit der Verordnungspraxis während der Interventionsperiode verglichen. Auf einer weiteren Station wurde über die gesamten 12 Monate nur die Verordnungspraxis dokumentiert, ohne zu intervenieren (Parallelkontrolle).

Die Patienten wurden von vier chirurgischen Normalstationen rekrutiert, allein der Aufnahmezeitpunkt entschied über die Zugehörigkeit zu einer der Gruppen. Die Rekrutierungszeiträume betragen für Kontroll- und Interventionsgruppe jeweils 6 Monate, die Anzahl der eingeschlossenen Patienten war fast identisch (317 bzw. 321).

Dieses Studiendesign wurde schon in diversen Interventionsstudien mit dem Ziel, den Antibiotikagebrauch zu beeinflussen, verwendet [29, 55, 243, 244].

Eine Randomisierung war bei dieser Studie nicht durchführbar. Fehlende Randomisierung kann dazu führen, dass sich die beobachteten Patientenkollektive in für die Studienergebnisse relevanten Eigenschaften unterscheiden und diese so verzerrt werden.

Da es nur eine begrenzte Zahl chirurgischer Stationen im Klinikum gibt und nicht auszuschließen war, dass die Intervention auch Ärzte beeinflusst, die für die Verordnungen

bei den Kontrollpatienten verantwortlich waren, konnte die Intervention nur für eine ganze Station durchgeführt werden, nicht aber nur für einzelne Patienten.

Das Risiko für einen Selektionsbias ist gering. Die Patienten waren von denselben Stationen rekrutiert worden, der Schwerpunkt (Abdominal-, Thorax- und Gefäßchirurgie) der Stationen blieb unverändert über den Studienzeitraum. Für etwaige Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mittels statistischer Modelle kontrolliert.

Die beiden Gruppen wurden zu unterschiedlichen Jahreszeiten in der Klinik behandelt. Eine jahreszeitlich bedingte Änderung des Case-Mix kann theoretisch einen Einfluss auf die Häufigkeit und Intensität der Antibiotikaverordnung haben. Allerdings sind chirurgische Infektionen nicht jahreszeitabhängig, zwischen den Grundeigenschaften und den Infektdiagnosen der Patienten in beiden Gruppen bestand kein relevanter Unterschied. In der Interventionsgruppe erhielten 19% aller stationär behandelten Patienten Antibiotika, in der Kontrollgruppe 18%. Der durchschnittliche Case-Mix-Index aller Patienten der Chirurgischen Klinik (nicht nur die der Interventionsstationen) betrug 2,04 während der Kontrollperiode und 2,07 während der Interventionsperiode.

Die Natur der Intervention machte auch eine Verblindung unmöglich.

Nicht ausgeschlossen werden konnte, dass die Anwesenheit der Apothekerin in der Kontrollphase auch ohne Intervention einen gewissen Effekt auf den Arzneimittelgebrauch hat. Um dies zu verhindern wurden Informationen über den Inhalt der Datenerfassung nur zurückhaltend gegeben.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Intervention und deren Akzeptanz

Die Akzeptanz der Interventionen variierte stark nach Kategorie der Intervention. Insgesamt resultierten 70% der Vorschläge in einer Therapieänderung mit einer Spannweite von 22% bis 100% je nach Kategorie. In vergleichbaren Studien, die den Einfluss von Apothekern auf ein oder mehrere Aspekte der Antibiotikatherapie untersuchen, wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Diese Arbeiten sind allerdings nur bedingt miteinander vergleichbar, da sich eingeschlossenes Patientengut, Art und Ziel der Intervention sowie eingesetztes Personal und Ressourcen unterscheiden [45, 46, 243, 245,

246]. Arnold et al. [45] berichten eine Akzeptanz der Empfehlungen eines *antimicrobial management teams* von 69% in der Chirurgie und 84% auf internistischen Stationen.

Tabelle 5.1: Vergleich des Anteils ausgewählter Interventionen an den Interventionen insgesamt und deren Akzeptanz

Interventionen bezüglich:	vorliegende Arbeit		Fraser, 1997 [46]		Arnold, 2004 [45]	
	Anteil an Gesamt (n=331)	davon umgesetzt (n=232)	Anteil an Gesamt (n=74)	davon umgesetzt (n=63)	Anteil an Gesamt (n=1103)	davon umgesetzt (n=890)
Therapiedauer	43%	69%	9,5%	85%	17%	72%
Dosierung	7%	86%	9,5%	71%	41%	80%
AB - Auswahl	22%	71%	32%	92%	42%	85%
Darreichungsform	13%	83%	31%	87%	–	–

Die geringste Akzeptanz der pharmazeutischen Intervention war in der Kategorie 3 (Anpassung der Therapie an den Standard) mit 22% und in der Subkategorie 4d (Auswahl der kostengünstigeren Therapiealternative) mit 38% zu verzeichnen. Man wolle eine bereits bestehende und erfolgreiche Therapie nicht verändern, war die häufigste Begründung, mit der die vorgeschlagene Änderung des Antibiotikaregimes abgelehnt wurde.

Interventionen mit eher pharmazeutischem Inhalt, die eine Erhöhung der Patientensicherheit oder eine Optimierung der Therapie zur Folge hatten, fanden eine breitere Akzeptanz. Dosierungsempfehlungen und Hinweise auf alternative Applikationsformen wurden in 91% bzw. 83% der Fälle angenommen.

5.2.2 Therapiedauer

Interventionen, die unmittelbar eine Verkürzung der Therapiedauer zur Folge hatten, d.h. das Beenden einer ausreichend langen oder nicht indizierten Therapie, wurden bei 69% umgesetzt.

Dieser Einfluss spiegelte sich auch in den Ergebnissen der statistischen Modelle wieder. Die Therapiedauer war in der Interventionsgruppe um 1,3 Tage von 11,2 Tagen in der Kontrollgruppe auf 9,9 Tage verkürzt.

Im Poisson-Regressionsmodell ergab sich eine signifikante Verkürzung der Therapiedauer um 12%. Einflussgrößen, die die Therapiedauer neben der Zugehörigkeit zu Interventions-

oder Kontrollgruppe beeinflussten, waren höheres Alter, Infektion mit Problemkeimen, chirurgischer Eingriff während des stationären Aufenthalts, intensiv-medizinische Behandlung und die Art des Infekts.

Hauptgründe für ausufernde Antibiotikatherapie (nach [81]) sind

- Fehleinschätzung der Schwere der Infektion
- Behandlung einer Kontamination (und nicht Infektion) mit Bakterien
- antibiotische Behandlung einer Infektion, die eigentlich chirurgisch behandelt werden müsste
- Angst vor einem Rezidiv

In dieser Untersuchung war ein weiterer Grund der zu langen Therapiedauer die zu späte Reevaluierung der Notwendigkeit der Antibiotikatherapie.

Durch die Intervention wurde eine Therapie im Verhältnis zur Entlassung signifikant früher beendet. Während in der Kontrollgruppe bei 40,7% der Patienten die Therapie bis zum Tag der Entlassung gegeben wurde, war dies bei 28,3% in der Interventionsgruppe der Fall. Die Anzahl der Patienten, deren Therapie nach Entlassung fortgeführt werden sollte, war in beiden Gruppen gleich.

Theoretisch bestand die Möglichkeit, dass aufgrund der Intervention die Therapie zu früh beendet wurde. Als Indikator dafür wurde erhoben, wie oft eine Therapie für die gleiche Indikation während des Aufenthalts wiederangesetzt wurde. Zwischen den Gruppen bestand kein Unterschied in der Häufigkeit, mit der die Therapie für die gleiche Indikation wieder begonnen wurde (jeweils 26-mal).

In Interventionsstudien wurde selten die Änderung der Therapiedauer direkt als Outcome berichtet, sondern der Einfluss von Interventionen auf die Therapiekosten insgesamt [24]. Die Reduktion der Therapiedauer durch Vermeidung von ganz oder teilweise unnötigen Antibiotikaregimen war jedoch häufig ein wesentlicher Faktor zur Kosteneinsparung [47, 247].

Fraser et al. [46] konnten durch ihre Interventionen die Therapiedauer um 1,4 Tage von 13,6 auf 12,2 Tage reduzieren, die Interventionen von Masia et al. [245] führten bei Levofloxacin, Vancomycin und Carbapenemen zu einer nicht signifikanten Reduktion der medianen Therapiedauer von 6 auf 4 Tage.

5.2.3 Art der Applikation

Betrachtete man isoliert die parenteral oder oral applizierten Antibiotika, zeigte sich, dass die Häufigkeit, mit der intravenöse bzw. orale Antibiotika verordnet wurden, erhöht war, wenn auch nicht statistisch signifikant ($p = 0,35$ bzw. $0,88$). Im Fall der oral verabreichten Antibiotika war kein Unterschied in der Verordnungshäufigkeit zu erwarten, da die Umstellung von parenteraler auf orale Therapie ein Ziel der pharmazeutischen Intervention war. Patienten, die intravenöse Antibiotika verordnet bekommen hatten, hatten häufiger eine Infektion mit einem Problemkeim, waren intensivmedizinisch behandelt oder wegen dieser Infektion stationär aufgenommen worden. Diagnosen, die verglichen mit intraabdominellen Infektionen häufiger oral therapiert wurden, waren Harnwegs-, Haut- und Weichteil- sowie Wundinfektionen.

Die Therapiedauer pro Patient war jedoch für beide Applikationsformen signifikant verkürzt ($p < 0,001$): Die Dauer der parenteralen Antibiotikaapplikation von 9,7 auf 8,2 Tage und der oralen Applikation von 8,1 auf 6,9 Tage.

Neben der Zugehörigkeit zur Kontrollgruppe waren Infektion mit Problemkeimen, maligne Erkrankung und Intensivaufenthalt Einflussgrößen, die zu einer längeren Dauer der parenteralen Therapie führten. In Bezug auf die orale Therapie waren Prädiktoren für eine kürzere Therapie Einschluss in die Interventionsgruppe und weibliches Geschlecht. Verglichen mit männlichen Patienten erkrankten Frauen häufiger an unkomplizierten Harnwegsinfektionen, die entsprechend kurz behandelt werden konnten. Ein Harnwegsinfekt war bei insgesamt 58 Frauen und 34 Männern die Infektdiagnose.

Die Umstellung der parenteralen auf die orale Darreichungsform fand in der Interventionsgruppe häufiger (25,3% vs. 15,8% aller parenteralen Antibiotika) und früher (Median 4,0 vs. 5,0 Tage) statt. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine parenterale Therapie oralisiert wird, war in der Interventionsgruppe signifikant höher ($p = 0,001$).

Exemplarisch wurde dieselbe Analyse für die am häufigsten verordneten Antibiotika Ciprofloxacin und Piperacillin/Tazobactam durchgeführt.

Ciprofloxacin wurde in der Interventionsgruppe generell seltener intravenös verordnet und häufiger oralisiert (43,2% vs. 19,4%). Die Anzahl der Verordnungen von Piperacillin/Tazobactam war in beiden Gruppen ähnlich, die Umstellung auf orale Antibiotika erfolgte ebenfalls häufiger. Im Cox-Modell zur Wahrscheinlichkeit der

Oralisierung beider Substanzen war der Unterschied im Fall von Ciprofloxacin signifikant, im Fall von Piperacillin/Tazobactam nicht. Da Ciprofloxacin eine exzellente Bioverfügbarkeit besitzt, kann, im Gegensatz zu Piperacillin/Tazobactam, bei der Umstellung auf eine orale Applikation der Wirkstoff beibehalten werden. Piperacillin/Tazobactam hingegen muss gegen ein anderes Antibiotikum mit ausreichender oraler Bioverfügbarkeit ausgetauscht werden. Unsicherheit bezüglich vergleichbarer Wirksamkeit beider Substanzen wie auch die Tatsache, dass Piperacillin/Tazobactam tendenziell für schwerere Infektionen als Ciprofloxacin eingesetzt wird, sind Hauptgründe für diesen Unterschied.

Von den 42 Vorschlägen, die Darreichungsform zu ändern, wurden 83% umgesetzt.

Vorausgesetzt, der Patient toleriert orale Zufuhr, hat keine Resorptionseinschränkung und ein geeignetes oral bioverfügbares Antibiotikum existiert, ist die orale Therapie verglichen mit parenteraler Therapie in vielen Fällen genauso geeignet, jedoch weniger risikobehaftet, für den Patienten angenehmer und aus mehreren Gründen kostengünstiger. Die reinen Anschaffungskosten intravenöser Zubereitungen übersteigen die der Tabletten, Kapseln oder Suspensionen mitunter um ein Vielfaches; parenterale Applikation erfordert darüber hinaus einen größeren Aufwand an Verbrauchsmaterial und Personal [85]. Probleme, die in Zusammenhang mit dem intravenösen Zugang stehen, wie katheterassoziierte Thrombophlebitis oder Bakteriämie, treten selbstverständlich bei Arzneimittelapplikation p.o. nicht auf.

Eine orale Therapie kann ambulant weitergeführt werden und so die stationäre Aufenthaltsdauer verkürzen.

Eine Vielzahl von Studien zu den Auswirkungen von Interventionen mit dem Ziel der Umstellung der Applikationsart konnte eine frühere Umstellung der parenteralen Therapie bewirken. Vereinzelt erfolgte die Umstellung durch Apotheker ohne Rücksprache mit einem Arzt, sobald ein Patient zuvor definierte Kriterien erfüllte [50, 53].

Auch andere Arbeiten konnten häufig einen sehr ausgeprägten Einfluss zeigen, der sich mitunter auch auf die Aufenthaltsdauer auswirkte [52, 86, 89].

Allerdings waren diese Studien oftmals beschränkt auf bestimmte Indikationen wie ambulant erworbene Infektionen [50, 244], die in der Regel gut durch orale Antibiotika behandelbar sind oder auf einzelne, leicht zu oralisierende Antibiotikagruppen wie Chinolone [30, 50, 52, 53, 55].

Durch die Einführung von Guidelines konnten in einer Studie der Anteil der umgestellten Antibiotikaregime bei chirurgischen und internistischen Patienten von 54% auf 83%

erhöht und die Dauer bis zur Umstellung von 9,3 auf 6 Tage (median) reduziert werden [4]. Mertz et al. reduzierten durch Anbringen einer Checkliste in der Patientenakte mit Fragen zur Oralisierung der parenteralen Therapie bei internistischen Patienten die Dauer bis zur Oralisierung von 6 auf 5 Tage und erhöhte den Anteil der umgestellten Regime von 29,6% auf 61,4%.

Bei chirurgischen Patienten ist die Möglichkeit zur Oralisierung insbesondere nach Eingriffen am Gastrointestinaltrakt oft erst später gegeben als bei internistischen Patienten. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass oralisierte Therapie bei intraabdominellen Infektionen einer rein parenteralen Therapie nicht unterlegen ist [93-95].

5.2.4 Standardkonformität

Die Standardkonformität der Therapie war im adjustierten Modell signifikant erhöht, auch wenn die Akzeptanz der Intervention gering war (22%). Die Begründung hierfür war in der Regel, man wolle eine bereits bestehende und erfolgreiche Therapie nicht ändern.

Unmittelbar vor dem Start der Interventionsphase wurden in einer klinikinternen Fortbildung die Standards der chirurgischen Klinik zur Therapie relevanter Infektionen erneut vorgestellt und eine Auswertung der Standardkonformität in der Kontrollphase präsentiert. Durch diese Veranstaltung und durch vermehrtes Hinweisen auf die standardkonforme Therapie kann sich ein Lerneffekt eingestellt haben.

Der Hauptgrund für eine nicht-standardkonforme Therapie war die Unkenntnis der Standards unter den Ärzten.

In der Interventionsgruppe waren 72% der potentiell nach Standard behandelbaren Infektionen auch standardkonform behandelt worden, in der Kontrollgruppe 64%. Van Gunten et al. kamen in der bereits eingangs erwähnten Studie zu ähnlichen Ergebnissen: In der Klinik mit pharmazeutischen Input durch einen Stationsapotheker waren 72% der behandelten Infekte gemäß der Leitlinien therapiert, in der Klinik ohne Stationsapotheker nur 56% [44].

Im adjustierten Modell war eine Therapie weniger standardkonform bei Patienten, die wegen dieser Infektion stationär aufgenommen worden waren, die Antibiotikatherapie also direkt bei der Aufnahme angesetzt worden war.

Die Standardkonformität war je nach Infektion sehr unterschiedlich. Ein Haut- und Weichteilinfekt wurde in beiden Gruppen vollständig, ein Harnwegsinfekt, Cholangitis und die postoperative Peritonitis zu einem hohen Anteil (> 80%) standardkonform behandelt. Wenig standardkonform war die Therapie der sekundären Peritonitis und der Pneumonie.

Der Standard zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie beruht auf den Empfehlungen der Paul Ehrlich Gesellschaft [183]. Nach diesen Empfehlungen werden im Krankenhaus erworbenen Pneumonie entsprechend dem Risiko für Problemkeime als Auslöser der Infektion behandelt.

Anhand eines Punktesystems wird die Infektion einer von drei Gruppen zugeordnet (vgl. Tab. 5.2). Die drei Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Erreger, die mit hoher Wahrscheinlichkeit die Pneumonie verursachen und damit in der Auswahl der antibiotischen Therapie.

Eine Pneumonie, die der Therapiegruppe III zugeteilt wurde, hat das höchste Risiko von multiresistenten, schwer zu behandelnden Erregern ausgelöst zu werden.

Tabelle 5.2: Einteilung der nosokomial erworbenen Pneumonie in drei Gruppen nach Risikofaktoren (nach [183])

Risikofaktoren	Punkte
Alter > 65	1 Punkt
Strukturelle Lungenerkrankung (COPD)	2 Punkte
Antiinfektive Vorbehandlung	2 Punkte
Erkrankung ab dem 5. Tag des Klinikaufenthalts	3 Punkte
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung	3 Punkte
Extrapulmonales Organversagen	4 Punkte

Gruppe I: bis 2 Punkte

Gruppe II: 3-5 Punkte

Gruppe III: mehr als 5 Punkte

Eine Standardadhärenz von 0% bei der Behandlung einer Pneumonie der Risikogruppe II ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass nicht Piperacillin/Sulbactam nach Standard, sondern das generell weiter verbreitete Piperacillin/Tazobactam (in 31 bzw. 45% der Fälle)

verwendet wurde. Piperacillin/Tazobactam und Piperacillin/Sulbactam sind zwar in Bezug auf Spektrum und Eigenschaften sehr ähnlich, unterscheiden sich aber in den Therapiekosten (€ 39,00 bzw. € 21,90).

Da diese Empfehlungen verhältnismäßig komplex sind, werden sie womöglich weniger berücksichtigt, wenn eine schnelle Therapieentscheidung am Krankenbett getroffen werden muss.

5.2.5 Auswahl der Therapie

Knapp ein Viertel der Interventionen betraf die Auswahl des therapeutischen Agens.

Die Interventionen waren zumeist reaktiv und fanden nicht im Moment der Verordnung statt.

Folglich war die Häufigkeit, mit der eine Antibiotikatherapie mit sich überlappendem Spektrum verordnet wurde, in der Interventionsgruppe nicht signifikant niedriger (21 vs. 28-mal). Die Dauer mit der eine redundante Antibiotikaverordnung beibehalten wurde, war in der Interventionsgruppe signifikant kürzer (3,5 vs. 6,2 Tage). Der häufigste überflüssige Kombinationspartner war Metronidazol mit anderen gut anaerobierwirksamen Antibiotika (z.B. Piperacillin/Tazobactam). Ein Umstand, der zu redundanter Kombinationstherapie führte, war das Ansetzen eines neuen Antibiotikum um einen neu isolierten Erreger abzudecken, ohne die vorherige Therapie zu beenden, obwohl durch die neue Therapie alle isolierten Erreger behandelt wurden.

77% der Interventionen bezüglich der Sinnhaftigkeit von Antibiotikakombinationen wurden umgesetzt. Insgesamt wurde bei 30 der 321 Patienten (9,6%) eine redundante Therapie identifiziert. Hecker et al. [12] fanden bei ihrer Analyse unnötig verabreichter Antibiotika einen Anteil an redundanten Kombinationen von 10%. In der Interventionsstudie zur Vermeidung von Antibiotikakombinationen mit sich überlappenden Spektren von Glowacki et al. [25] waren 11,5% aller Patienten davon betroffen, Patienten auf chirurgischen Stationen mehr als solche auf internistischen Stationen. Die Akzeptanz der Interventionen betrug 98% in dieser Studie.

5.2.6 Auswahl der Dosis

Wenn pharmakokinetische Parameter von der Norm abweichen – sei es in Folge von verminderter Ausscheidung bei Organinsuffizienz oder erhöhtem Verteilungsvolumen bei adipösen Patienten – muss die Arzneimitteldosis entsprechend verändert werden. Geschieht das nicht, besteht das Risiko von toxischen Nebenwirkungen durch Überdosierung bzw. von Therapieversagen durch Unterdosierung.

Im Zusammenhang mit der Dosisanpassung an die Organfunktion wurde nicht nur eine Reduktion der Dosis in Abhängigkeit von der Kreatininclearance empfohlen, sondern auch eine Dosissteigerung bei Patienten, deren Dosis aufgrund von erhöhtem Serumkreatinin reduziert wurde, deren Ausscheidungskapazität aber noch ausreichend gut für eine reguläre Dosierung war.

Obwohl bei Vancomycintherapie in den meisten Fällen Blutspiegel bestimmt wurden, wurde in einigen Fällen nicht auf Werte außerhalb des Referenzbereichs reagiert. Dabei waren die gemessenen Werte wegen Bedenken hinsichtlich des Nebenwirkungspotentials der Substanz häufiger sub- als supratherapeutisch.

5.2.7 Sonstige Interventionen

Wechselwirkungen zwischen Antibiotika und anderen Arzneimitteln mit schwerwiegenden Konsequenzen sind selten. Die Arzneimitteltherapie wurde unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, die Relevanz der identifizierten Wechselwirkung bewertet und gegebenenfalls Vorschläge gemacht, wie man dem Problem im Einzelfall begegnen kann. Handelte es sich um chemische Wechselwirkungen von einem Antibiotikum mit Nahrungsbestandteilen oder Arzneimitteln wurde der Patient selbst hinsichtlich des optimalen Einnahmezeitpunkts beraten.

5.2.8 Kosten der Therapie

Analysen der reinen Antibiotikakosten zeigen signifikant geringere Antibiotikakosten in der Interventionsgruppe.

Die Reduktion der Kosten fand primär im Bereich der parenteralen Antibiotika statt, die Ausgaben für oral applizierbare Antibiotika blieben weitgehend unbeeinflusst. Die

Oralisierung parenteraler Antibiotika war eine Zielgröße dieser Arbeit, orale Antibiotika sind in der Regel günstiger in den Anschaffungskosten und verbrauchen bei der Applikation weniger Ressourcen.

Antibiotika können einen beträchtlichen Teil des Arzneimittelbudgets ausmachen. In den Jahren 2003 bis 2008 betrug der Anteil der Antibiotika am gesamten Arzneimittelverbrauch der chirurgischen Klinik Großhadern im Mittel 21,6% (19,4% – 25,0%), der anteilige Verbrauch an Antibiotika auf Normalstationen lag mit durchschnittlich 27,9% (26,6% – 29,2%) etwas höher.

5.2.9 Ergebnisse der Parallelkontrollgruppe

Patienten der Parallelkontrollgruppe unterschieden sich deutlich von den Patienten der Kontroll- und Interventionsgruppe, da sie auf einer Station mit gefäßchirurgischen Schwerpunkt rekrutiert wurden. Zwischen den Patienten, die während des Beobachtungszeitraums behandelt wurden (PK-B) und denen, die zeitgleich mit der Interventionsgruppe in der Parallelkontrollgruppe (PK-I) waren, gab es keine nennenswerten Unterschiede.

Die Daten der Parallelkontrollgruppe unterliefen die gleichen Analysen wie die der Interventions- und Kontrollgruppe. Wie erwartet wies die Parallelkontrolle keine ausgeprägten Unterschiede im Verordnungsverhalten auf. In der PK-I erfolgte die Oralisierung der Antibiotikatherapie später als in der PK-B, die Dauer der oralen Antibiotikatherapie war in Folge signifikant kürzer. Die Dauer mit der redundante Antibiotikakombinationen angewandt wurden, war signifikant länger. Die deutlich höheren Kosten für p.o. Antibiotika in der PK-I waren auf zwei Patienten mit langer Linezolid-Therapie zurückzuführen.

Die Daten der Parallelkontrollgruppen sind aufgrund der kleineren Fallzahl weniger aussagekräftig als die Daten der Interventionsgruppe. Dennoch geben sie einen weiteren Hinweis darauf, dass die Veränderungen in der Interventions- und Kontrollgruppe nicht auf einen säkularen Trend zurückzuführen sind.

5.2.10 Einschränkungen

Die in dieser Studie erhobenen Daten reichen nicht aus für eine detaillierte pharmakoökonomische Kosten-Wirksamkeitsanalyse. Neben den Arzneimittelkosten müssen in eine ausführliche pharmakoökonomische Analyse auch Kosten für Verbrauchsmaterial, Personal, Laborkosten, die Behandlung von Komplikationen uvm. einfließen, die hier nicht erfasst wurden. Um den Erfolg zweier Behandlungsstrategien bzw. Intervention/Nicht-Intervention in einem ökonomischen Kontext vergleichen zu können, muss das Zielkriterium „Therapieerfolg“ objektiviert und unabhängig beurteilt werden [248]. Auch das war in dieser Studie nicht der Fall.

Generell schwer quantifizierbar sind Einsparungen, die mit der Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit und Vermeidung von arzneimittelbezogenen Problemen einhergehen. Durch Interventionen zur Dosisanpassung, Hinweise auf potentielle Wechselwirkungen und Kontraindikationen wurde die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöht.

Die Studie war nicht darauf ausgelegt, einen Einfluss auf Resistenzentwicklung zu messen. Der zeitliche Rahmen war zu kurz gesteckt, um einen derartigen Effekt beobachten zu können. Da durch Verlegungen innerhalb der Klinik Patienten durchmischte werden und die Intervention nur auf wenige Stationen im Klinikum beschränkt war, würde es zu einer Verwaschung eines möglichen Effekts kommen.

Eine Einschränkung des Erfolgs der Empfehlungen war insbesondere in der Anfangsphase der Intervention eine zurückhaltende Akzeptanz von Vorschlägen und Kooperation durch den Arzt. Diese nahm jedoch im Verlauf der Studie zu. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse deutlicher ausgefallen wären, wenn die Rolle eines klinischen Pharmazeuten auf Station von vornherein etabliert gewesen wäre. Die meisten vergleichbaren Interventionsstudien stammen aus angelsächsischen Ländern, wo standardmäßig ein Apotheker als fester Mitarbeiter auf Station unmittelbar an Therapieentscheidungen beteiligt ist.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass Interventionen durch einen Apotheker einen Einfluss auf unterschiedliche Aspekte der Antibiotikaverordnung auf chirurgischen Normalstationen haben, ohne den Krankheitsverlauf negativ zu beeinflussen.

Die Empfehlungen zur Antibiotikatherapie wurden den behandelnden Ärzten im persönlichen Gespräch gegeben, die Interventionen waren nicht restriktiv.

Die Therapiedauer insgesamt sowie die Häufigkeit und Dauer der Verordnung parenteraler Therapie und redundanter Antibiotikakombinationen konnte reduziert werden. Parenterale Antibiotikatherapie wurde häufiger und früher oralisiert.

Zugehörigkeit zur Interventionsgruppe war in der multivariaten Analyse ein signifikanter Prädiktor für die Standardkonformität der Therapie.

Während der Interventionsphase wurden Dosiskorrekturen aus pharmakokinetischen Überlegungen (z.B. bei Organinsuffizienz) vorgenommen oder auf Wechselwirkungen hingewiesen. Derartige Interventionen tragen zur Arzneimitteltherapiesicherheit für den Patienten bei. Interventionen mit dem Ziel, die Auswahl des Antibiotikums (z.B. durch Anpassung an bei der behandelten Infektion üblicherweise erwartete oder isolierte Erreger) zu optimieren, erhöhen den Therapieerfolg.

Die Aufenthaltsdauer, die Häufigkeit, mit der Patienten innerhalb von 6 Wochen wieder stationär aufgenommen wurden oder mit der die antibiotische Therapie während des Aufenthalts für dieselbe Indikation wiederangesetzt wurde, sowie das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder die Mortalität waren unbeeinflusst von der Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen.

Kürzere Therapiedauer und frühere Oralisierung parenteraler Therapie beeinflusst direkt die Arzneimittelkosten. Interventionen, mit der Absicht, die Qualität der Therapie zu steigern, senken die Rate an unerwünschten Wirkungen, erhöhen die Patientensicherheit und den Therapieerfolg. Auch das wirkt sich indirekt auf die Kosten des Krankenhausaufenthalts aus.

Kosteneinsparungen konnten vor allem im Bereich der i.v.-Antibiotika erzielt werden. Da durch die Interventionen eine verstärkte Umstellung auf oral applizierte Antibiotika

erfolgte, wurden die Kosten im Bereich oraler Antibiotika in der Interventionsgruppe nicht reduziert.

Zahlreiche Studien weltweit demonstrieren, dass die Mitarbeit eines Apothekers den Antibiotikagebrauch positiv beeinflussen kann. Die vorliegende Arbeit ist die erste Interventionsstudie dieser Art aus Deutschland. Es konnte gezeigt werden, dass sich diese Ergebnisse auch auf ein deutsches Universitätsklinikum übertragen lassen, wo bislang die Rolle eines klinischen Pharmazeuten auf Station nicht etabliert ist.

ANHANG**Abkürzungen**

AB	Antibiotikum
ABP	arzneimittelbezogene Probleme
ABW	Adjusted body weight
AUC	area under the concentration/time curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BMI	Body-Mass-Index
CDI	Clostridium difficile Infektion
CL	Clearance
Cmax	Spitzenspiegel
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom P 450
DokuPIK	Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus
E	empfindlich
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ENTA	Endotracheale Absaugung
ESBL	extended spectrum β -lactamase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
I	Interventionsgruppe
i.v.	intravenös
IBW	Ideal body weight
IQR	Interquartile range – Interquartilsabstand
IRR	Incidence rate ratio
K	Kontrollgruppe
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KI	Konfidenzintervall
l	Liter

m	männlich
MAO	Monoaminoxidase
MDRD	Modification of diet in renal disease
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
ml	Milliliter
MRSA	Methicillin resistenter Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin empfindlicher (susceptible) Staphylococcus aureus
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
p.o.	per os
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PD	Pharmakodynamik
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft
PI-Doc	Problem-Intervention-Documentation
PK	Pharmakokinetik
PK-B	Parallelkontrollgruppe während des Beobachtungszeitraums
PK-I	Parallelkontrollgruppe während des Interventionszeitraums
R	resistent
RR	Relatives Risiko
SCr	Serumkreatinin
SD	standard deviation - Standardabweichung
SSRI	selective Serotonin reuptake inhibitor – selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
T	Zeit
TBW	Total body weight
TDM	therapeutic drug monitoring
TTK	Tagestherapiekosten
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Vd	volume of distribution - Verteilungsvolumen
VISA	Vancomycin intermediär empfindlicher Staphylococcus aureus
VRE	Vancomycinresistente Enterokokken
w	weiblich

STANDARDS DER CHIRURGISCHEN KLINIK – KALKULIERTE ANTIBIOTIKATHERAPIE

1. KALKULIERTE ANTIBIOTIKATHERAPIE DER WEICHTEILINFEKTIONEN

1.1 Infektionen der Haut mit überwiegend konservativer Therapie:

Definition:

Impetigo contagiosa, Follikulitis, Furunkel, Karbunkel, begrenzte Phlegmone und Erysipeloid

Therapie:

Allgemeinreaktion des Körpers: Fieber (über 38,5 °C), Leukozytose (über 10 000/ml) und deutlicher CRP-Anstieg

- Clindamycin 4 x 300mg p.o.
- Amoxicillin/Clavulansäure 2 x 875mg/125mg p.o.

Therapiedauer:

≤ 7 Tage

1.2 Infektionen mit dringlicher chirurgischer Versorgung:

Definition:

Abszess, Panaritium, Phlegmone oder eitrige Bursitis

Therapie:

Bei Risikofaktoren im Sinne einer komplizierten Weichteilinfektion (tiefer Infekt, Bakteriämie, Immunsuppression, Leberzirrhose Child B und C, Diabetes mellitus) und bei Allgemeinsymptomen (s.o).

- Clindamycin 4 x 300mg p.o.
- Amoxicillin/Clavulansäure 2 x 875mg/125mg p.o.

Therapiedauer:

Nach erfolgreicher chirurgischer Sanierung ≤ 7 Tage, ggf. i.v.-Therapie

1.3 Schwere, lebensbedrohliche Weichteilinfektionen, nekrotisierende Infektionen

Definition:

Destruierende Weichteilinfektionen mit akutem Verlauf und frühzeitiges Organversagen (Gasbrand, nekrotisierende Fasziiitis, Fournier'sche Gangrän, sekundär infizierte Spritzenabszesse und Myositis)

Therapie:

- Piperacillin/Tazobactam 3 x 4,5g i.v. + Clindamycin 3 x 600mg
- Meropenem 3 x 1 g i.v. + Clindamycin 3 x 600mg

Therapiedauer:

nach klinischem Verlauf

1.4 Sonderformen:

1.4.1 Erysipel:

Infektion durch Streptokokken

schweres Krankheitsbild mit Allgemeinreaktion in stationärer Behandlung (Fieber usw.)

Therapie:

- Benzylpenicillin (Penicillin G) 4 x 10 Mega i.v. + Clindamycin 3 x 600mg i.v.

leichteres Krankheitsbild in ambulanter Behandlung

Therapie:

- Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) 4 x 1 Mega p.o.
- Clindamycin 4 x 300mg p.o.

Therapiedauer:

10 - 14 Tage (beim Rezidiv 6 Wochen)

1.4.2 Lymphangitis:

Fast immer assoziiert mit kleineren Wunden, Rhagaden oder dermatologischen Hauterkrankungen (z.B. Hautmykose) → deshalb Therapie wie bei Infektionen der Haut mit überwiegend konservativer Therapie:

Therapie:

- Clindamycin 4 x 300mg p.o.
- Amoxicillin/Clavulansäure 2 x 875mg/125mg p.o.

Therapiedauer:

≤ 7 Tage

1.4.3 Bissverletzung:

Nur bei tiefen Bissverletzungen:

Therapie:

- Amoxicillin/Clavulansäure 2 x 875mg/125mg p.o.

Therapiedauer:

7 Tage

1.4.4 Diabetischer Fuß:

Bei leichten Infektionen:

Therapie:

- Amoxicillin/Clavulansäure 2 x 875mg/125mg p.o.
- Ciprofloxacin 2 x 500mg p.o. + Clindamycin 4 x 300mg p.o.
- Moxifloxacin 1 x 400mg p.o.

Bei schweren Infektionen:

parenterale Therapie:

- Ceftriaxon 1 x 2g + Clindamycin 3 x 600mg i.v.
- Piperacillin/Tazobactam 3 x 4,5g
- Meropenem 3 x 1g i.v.

nach 1-2 Wochen Umstellung auf orales Antibiotikum

Therapiedauer:

3 - 6 Wochen

2. KALKULIERTE ANTIBIOTIKATHERAPIE DER NOSOKOMIALEN PNEUMONIE

Diagnostik:

Röntgenbild des Thorax mit Nachweis eines neuen oder persistierenden Infiltrats

Mindestens zwei von drei der Folgenden Kriterien (Temperatur allein nicht ausreichend):

- Leukozytose (≥ 12 G/l) oder Leukopenie (< 4 G/l)
- Fieber über 38,3 °C oder Hypothermie unter 36 °C
- Purulentes Bronchialsekret

Kalkulierte Therapie:

Abnahme von Sputum (ENTA, ggf. Blutkulturen), ggf. im Verlauf Anpassung an Antibiotogramm, nach 72 h keine Besserung → Regimeänderung

Art und Dauer der Therapie:

Oralisierung in der Therapiegruppe I möglich bei Besserung der klinischen Symptome (Entfieberung, Besserung des Allgemeinzustandes, pulmonaler Gasaustausch)

Fortführung für 3 bis 5 Tage nach klinischer Besserung, in der Regel nach einer Gesamtdauer von höchstens 10 bis 14 Tagen Beendigung der Therapie.

Risikofaktoren	Gruppe I (bis 2 Punkte)	Gruppe II (3 bis 5 Punkte)	Gruppe III (6 Punkte und mehr)
Antibiotika (Evidenz- grad A)	Ceftriaxon 1 x 2g i.v. oder Moxifloxacin 1 x 400mg p.o. oder Cefuroxim 3 x 1,5g i.v. oder Cefotaxim 3 x 2g i.v. oder Moxifloxacin 1 x 400mg i.v.	Piperacillin 3 x 4g i.v. + Sulbactam 3 x 1g i.v.	Piperacillin/Tazo- bactam 3 x 4,5g i.v. oder Cefepim 2 x 2g i.v. oder Ceftazidim 3 x 2g i.v. oder Meropenem 3 x 1g i.v. <u>jeweils in Kombination mit</u> Ciprofloxacin 2 x 400mg i.v.

Risikofaktoren	Punkte
Alter > 65	1 Punkt
Strukturelle Lungenerkrankung (COPD)	2 Punkte
Antiinfektive Vorbehandlung	2 Punkte
Erkrankung ab dem 5. Tag des Klinikaufenthalts	3 Punkte
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung	3 Punkte
Extrapulmonales Organversagen	4 Punkte

3. KALKULIERTE ANTIBIOTIKATHERAPIE DER UNKOMPLIZIERTEN DIVERTIKULITIS

Definition:

Divertikulitis ohne Abszess

bei Abszess -> perkutane Drainage

bei nicht beherrschbarem Abszess , Perforation , Fistel oder Obstruktion -> operative Sanierung

Therapie:

- Ceftriaxon 1 x 2g i.v. + Metronidazol 2 x 500mg i.v.
- Cefotaxim 3 x 2g i.v. + Metronidazol 2 x 500mg i.v.

Therapiedauer:

5 Tage

4. KALKULIERTE ANTIBIOTIKATHERAPIE DER SEKUNDÄREN PERITONITIS: FRISCHE MAGENPERFORATION, AKUTE CHOLEZYSTITIS UND FRISCH PERFORIERTE APPENDIZITIS

4.1 Sekundäre Peritonitis:

Definition:

Lokal begrenzt und chirurgisch sanierbar

Steril oder mit geringer Erregerzahl < 10³/ml

Klares bis leicht trübes Sekret

Beispiel: Frische Magenperforation < 6 h, akute Cholezystitis, frisch perforierte
Appendizitis

Therapie:

- Amoxicillin / Clavulansäure 3 x 2,2g i.v.
- Ceftriaxon 1 x 2g i.v. + Metronidazol 2 x 500mg i.v.
- Cefotaxim 3 x 2g i.v. + Metronidazol 2 x 500mg i.v.

Therapiedauer:

Kurzzeittherapie (Fokussanierung) 1 bis 2 Tage mit 1 bis 2 Antibiotikagaben ausreichend.

4.2 Diffuse Peritonitis (sekundär):

Definition:

Peritonitisdauer > 2 - 4 h

Nicht vollständig chirurgisch sanierbar

Mittlere Erregerzahl 10³ bis 10⁵/ml

Trübes, fäkalentes Exsudat

Risikofaktoren: Karzinom, drohendes/manifestes Organversagen, Enterokokken im Exsudat

Therapie:

- Piperacillin / Tazobactam 3 x 4,5g i.v.
- Cefepim 2 x 2g i.v. + Metronidazol 2 x 500mg i.v.

Therapiedauer:

3 bis 5 Tage je nach klinisch/bakteriologischem Befund und Organfunktion (Darm), ggf.
Umstellung am Tag 3 auf orale Therapie mit Ciprofloxacin 2 x 500 mg, bei Organinsuffizienz
entspricht die Therapiedauer der Klinik.

4.3 Postoperative Peritonitis:

Definition:

Eigene Einheit im Rahmen der sekundären Peritonitis aufgrund der besonderen Mischmikrobiologie

Therapie:

- Piperacillin / Tazobactam 3 x 4,5g i.v.
- Meropenem 3 x 1g i.v.

Therapiedauer:

10 (bis 14 Tage), ggf. Umstellung nach Testung.

5. KALKULIERTE ANTIBIOTIKATHERAPIE VON POSTOPERATIVEN INFEKTIONEN

5.1 Wundinfekt postoperativ:

Definition:

Infekt im Bereich der Operationswunde

Therapie:

Chirurgische Sanierung ist primäre Therapie und eine antibiotische Therapie ist nur in Ausnahmefällen notwendig (Immunsuppression, Sepsis immer i.v.), ferner Indikation einer Antibiotikatherapie bei Allgemeinreaktion des Körpers: Fieber (über 38,5 °C), Leukozytose (Über 10 000/ml) und deutlicher CRP-Anstieg

- Clindamycin 4 x 300mg p.o.
- Amoxicillin / Clavulansäure 2 x 875mg/125mg p.o.

Therapiedauer:

Nach erfolgreicher chirurgischer Sanierung ≤ 7 Tage

5.2 Harnwegsinfekt:

Definition:

Urinkatheterassoziierte, postoperativer Harnwegsinfekt

Therapie oral:

- Amoxicillin / Clavulansäure 2 x 875mg/125mg p.o.
- Ciprofloxacin 2 x 500mg p.o.

Therapie parenteral nur wenn orale Therapie nicht möglich:

- Cefotaxim 3 x 2g i.v.
- Amoxicillin / Clavulansäure 3 x 2,2g i.v.
- Ciprofloxacin 2 x 200mg i.v.

Therapiedauer:

3 - 5 Tage

5.3 Katheterassoziierte Infektionen:

Definition:

Generell keine Indikation zur Antibiotikatherapie. Bei entsprechender Symptomatik Entfernung der Katheter oder Wechsel! Abnahme von Blutkulturen und mikrobiologische Untersuchung der Katheterspitze.

Therapie:

Nur bei Fortbestehen der Symptomatik nach Entfernen des zentralen Venenkatheters und positiven Blutkulturen:

- Vancomycin 2 x 1g i.v.

Therapiedauer:

nach klinischem Verlauf bis zum Entfiebern, ggf. Antibiotikawechsel nach Resistenzprüfung (Minimum 3 Tage)

5.4 Sekundäre Cholangitis:

Definition:

Entzündung der hepatischen Gallenwege in der Regel aufgrund einer Abflussbehinderung

Therapie:

Primäre Therapie ist die chirurgische Sanierung (z.B. Cholezystektomie) oder vor allem postoperativ oder aufgrund einer tumorbedingten Obstruktion die endoskopische ERC / Papillotomie / Stent

- Ceftriaxon 1 x 2g i.v. + Metronidazol 2 x 500mg i.v.
- Piperacillin / Tazobactam 3 x 4,5g i.v.
- Ciprofloxacin 2 x 400mg i.v.

Therapiedauer:

Nach Sanierung < 3 Tage, nach Abflussstörung > 3 Tage

5.5 Postoperative / posttraumatische Ostitis:

Definition:

Direkte Kontamination während eines Traumas oder intraoperativ. Möglichst frühzeitiges Chirurgisches Debridement und ggf. Stabilisierung des Knochens

Therapie:

- Cefuroxim 3 x 1,5g i.v. + Clindamycin 3 x 600mg i.v.
- Amoxicillin / Clavulansäure 3 x 2,2g i.v. + Clindamycin 3 x 600mg i.v.

Therapiedauer:

1 bis 4 Wochen i.v. gefolgt von 2 bis 6 Wochen oral (insgesamt min. 8 Wochen)

REFERENZEN

1. **de With, K., et al.,** *Antibiotic use in Germany and Europe.* Dtsch Med Wochenschr, 2004. 129: p. 1987-1992.
2. **Ferech, M., et al.,** *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient antibiotic use in Europe.* J Antimicrob Chemother, 2006. 58(2): p. 401-407.
3. **Raveh, D., et al.,** *Longitudinal surveillance of antibiotic use in the hospital.* QJM, 2001. 94(3): p. 141-152.
4. **Sevinc, F., et al.,** *Early switch from intravenous to oral antibiotics: Guidelines and implementation in a large teaching hospital.* J Antimicrob Chemother, 1999. 43(4): p. 601-606.
5. **Polk, Ronald E., et al.,** *Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy.* Clin Infect Dis, 2007. 44(5): p. 664-670.
6. **de With, K., et al.,** *Antibiotic use in German university hospitals 1998–2000 (Project INTERUNI-II).* Int J Antimicrob Agents, 2004. 24(3): p. 213-218.
7. **de With, K., et al.,** *Is There Significant Regional Variation in Hospital Antibiotic Consumption in Germany?* Infection, 2006. 34(5): p. 274-277.
8. **Kuster, S.P., et al.,** *Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals.* J Antimicrob Chemother, 2008. 62(4): p. 837-842.
9. **Mevius, D.J., M.J.W. Sprenger, and H.C. Wegener,** *EU conference 'The Microbial Threat'.* Int J Antimicrob Agents, 1999. 11(2): p. 101-105.
10. **Byl, B., et al.,** *Impact of Infectious Diseases Specialists and Microbiological Data on the Appropriateness of Antimicrobial Therapy for Bacteremia.* Clin Infect Dis, 1999. 29(1): p. 60-66.
11. **Vlahovic-Palcevski, V., et al.,** *Antimicrobial prescribing at a university hospital: Justified or 'just in case'. Testing a new scoring system as a key quality indicator.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2005. 14(8): p. 561-566.
12. **Hecker, M.T., et al.,** *Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity.* Arch Intern Med, 2003. 163(8): p. 972-978.
13. **Gomez, J., et al.,** *The influence of the opinion of an infectious disease consultant on the appropriateness of antibiotic treatment in a general hospital.* J Antimicrob Chemother, 1996. 38(2): p. 309-314.
14. **Gross, R., et al.,** *Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes.* Clin Infect Dis, 2001. 33(3): p. 289-295.
15. **Thuong, M., et al.,** *Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: The importance of empirical therapy and assisted re-evaluation.* J Antimicrob Chemother, 2000. 46(3): p. 501-508.
16. **Shlaes, David M., et al.,** *Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals.* Clin Infect Dis, 1997. 25(3): p. 584-599.
17. **Gould, I.M.,** *Stewardship of antibiotic use and resistance surveillance: The international scene.* J Hosp Infect, 1999. 43(Supplement 1): p. S253-S260.
18. **Owens Jr, R.C., G.L. Fraser, and P. Stogsdill,** *Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use.* Pharmacotherapy, 2004. 24(7): p. 896-908.
19. **MacDougall, C. and R.E. Polk,** *Antimicrobial stewardship programs in health care systems.* Clin Microbiol Rev, 2005. 18(4): p. 638-656.
20. **Polk, R.,** *Optimal use of modern antibiotics: Emerging trends.* Clin Infect Dis, 1999. 29(2): p. 264-274.
21. **McGowan, J.E. and M. Finland,** *Usage of Antibiotics in a General Hospital: Effect of Requiring Justification.* J Infect Dis, 1974. 130(2): p. 165-168.
22. **Zeman, B., M. Pike, and C. Samet,** *The antibiotic utilization committee.* Hospitals, 1974. 48(8): p. 73.
23. **Witte, K., Nelson AA, Jr, and R. Hutchinson,** *Effect of pharmacist consultation on rational antimicrobial therapy.* Am J Health Syst Pharm, 1980. 37(6): p. 829-832.

24. **Davey, P., et al.,** *Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.* Cochrane Database Syst Rev, 2005. 4.
25. **Glowacki, R.C., et al.,** *Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: Clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance.* Clin Infect Dis, 2003. 37(1): p. 59-64.
26. **Doern, G.V., et al.,** *Clinical impact of rapid in vitro susceptibility testing and bacterial identification.* J Clin Microbiol, 1994. 32(7): p. 1757-1762.
27. **Trenholme, G.M., et al.,** *Clinical impact of rapid identification and susceptibility testing of bacterial blood culture isolates.* J Clin Microbiol, 1989. 27(6): p. 1342-1345.
28. **Burton, M.E., et al.,** *A controlled trial of the cost benefit of computerized bayesian aminoglycoside administration.* Clin Pharm Ther, 1991. 49(6): p. 685-694.
29. **Evans, R., et al.,** *Evaluation of a computer-assisted antibiotic-dose monitor.* Ann Pharmacother, 1999. 33(10): p. 1026-1031.
30. **Paladino, J.,** *Economics of antibiotic use policies.* Pharmacotherapy, 2004. 24(12): p. 232-238.
31. **Martin, C., et al.,** *Results of an antimicrobial control program at a university hospital.* Am J Health Syst Pharm, 2005. 62(7): p. 732-738.
32. **Connor, Denise M., et al.,** *Impact of Automatic Orders to Discontinue Vancomycin Therapy on Vancomycin Use in an Antimicrobial Stewardship Program.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. 28(12): p. 1408-1410.
33. **Struelens, M., et al.,** *Status of infection control policies and organisation in European hospitals, 2001: The ARPAC study.* Clin Microbiol Infect, 2006. 12(8): p. 729.
34. **Bruce, J., et al.,** *Antibiotic stewardship and consumption: findings from a pan-European hospital study.* J Antimicrob Chemother, 2009. 64(4): p. 853-860.
35. **Gould, I., et al.,** *Working Party Report: Hospital antibiotic control measures in the UK.* J Antimicrob Chemother, 1994. 34: p. 21-42.
36. **Lawton, R.M., et al.,** *Practices to Improve Antimicrobial Use at 47 US Hospitals: The Status of the 1997 SHEA/IDSA Position Paper Recommendations.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2000. 21(4): p. 256-259.
37. **Paskovaty, A., et al.,** *A multidisciplinary approach to antimicrobial stewardship: Evolution into the 21st century.* Int J Antimicrob Agents, 2005. 25(1): p. 1-10.
38. **Hand, K.,** *Antibiotic pharmacists in the ascendancy.* J Antimicrob Chemother, 2007. 60(suppl_1): p. i73-76.
39. **Weller, T.M.A. and C.E. Jamieson,** *The expanding role of the antibiotic pharmacist.* J Antimicrob Chemother, 2004. 54(2): p. 295-298.
40. **Fishman, N.,** *Antimicrobial stewardship.* Am J Infect Control, 2006. 34(5, Supplement 1): p. S55-S63.
41. **Drew, R., et al.,** *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists on Antimicrobial Stewardship Guidelines from the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America.* Pharmacotherapy, 2009. 29(5): p. 593-607.
42. **Dellit, T., 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): p. 159-177.
43. **Leape, L.L., et al.,** *Pharmacist Participation on Physician Rounds and Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit.* JAMA, 1999. 282(3): p. 267-270.
44. **von Gunten, V., et al.,** *Impact of an interdisciplinary strategy on antibiotic use: A prospective controlled study in three hospitals.* J Antimicrob Chemother, 2005. 55(3): p. 362-366.
45. **Arnold, F., et al.,** *Improving antimicrobial use: Longitudinal assessment of an antimicrobial team including a clinical pharmacist.* J Manag Care Pharm, 2004. 10(2): p. 152-58.
46. **Fraser, G., et al.,** *Antibiotic optimization: An evaluation of patient safety and economic outcomes.* Arch Intern Med, 1997. 157(15): p. 1689.
47. **Gums, J., et al.,** *A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team.* Pharmacotherapy, 1999. 19(12): p. 1369-1377.
48. **Streetman, D., et al.,** *Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs.* Pharmacotherapy, 2001. 21(4): p. 443-451.

49. **Bond, C.A. and C.L. Raehl**, *Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy*. Am J Health Syst Pharm, 2005. 62(15): p. 1596-1605.
50. **Davis, S., J. Delgado, G. and P. McKinnon**, *Pharmacoeconomic considerations associated with the use of intravenous-to-oral moxifloxacin for community-acquired pneumonia*. Clin Infect Dis, 2005. 41(S2): p. 136-143.
51. **McLaughlin, C.M., et al.**, *Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study*. QJM, 2005. 98(10): p. 745-752.
52. **Amodio-Groton, M., et al.**, *Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteremia: A pharmacoeconomic analysis*. Ann Pharmacother, 1996. 30(6): p. 596-602.
53. **Ho, B.P., et al.**, *The impact of a pharmacist-managed dosage form conversion service on ciprofloxacin usage at a major Canadian teaching hospital: A pre- and post-intervention study*. BMC Health Serv Res, 2005. 5(1): p. 48.
54. **Regal, R.E., et al.**, *The Effect of an Antimicrobial Restriction Program on Pseudomonas aeruginosa Resistance to β -Lactams in a Large Teaching Hospital*. Pharmacotherapy, 2003. 23(5): p. 618-624.
55. **Kuti, J., et al.**, *Pharmacoeconomics of a pharmacist-managed program for automatically converting levofloxacin route from i.v. to oral*. Am J Health Syst Pharm, 2002. 59(22): p. 2209-2215.
56. **Kucukarslan, S.N., et al.**, *Pharmacists on Rounding Teams Reduce Preventable Adverse Drug Events in Hospital General Medicine Units*. Arch Intern Med, 2003. 163(17): p. 2014-2018.
57. **Benjamin, D.M.**, *Reducing Medication Errors and Increasing Patient Safety: Case Studies in Clinical Pharmacology*. J Clin Pharmacol, 2003. 43(7): p. 768-783.
58. **Scarsi, K., M. Fotis, and G. Noskin**, *Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors*. Am J Health Syst Pharm, 2002. 59(21): p. 2089-2092.
59. **Robert-Koch-Institut**, *Infektionsschutzgesetz IfSG*. 2006: http://www.rki.de/cln_151/nn_196012/DE/Content/Infekt/IfSG/Gesetze/gesetze__node.html?__nnn=true.
60. **Benenson, A.**, *Control of communicable diseases manual* 16th ed. 1995, Washington: American Public Health Association.
61. **Schaefer, M.**, *Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc[®]*. Pharm World Sci, 2002. 24(4): p. 120-127.
62. **van Mil, J.W.F., et al.**, *Drug-related problem classification systems*. Ann Pharmacother, 2004. 38(5): p. 859-867.
63. **Eckhardt, M., et al.**, *Der „Teacher-Practitioner“ als Brücke zwischen Universität und Patient*. Krankenhauspharmazie, 2007. 28(1): p. 5-10.
64. **PCNE**, *The PCNE Classification V 5.01*. 2006 [Zugriff am 15.4.2009]: <http://www.pcne.org/dokumenter/DRP/PCNE%20classification%20V5.01.pdf>.
65. **Ganso, M., et al.**, *Verlässlichkeit eines Klassifikationssystems für pharmazeutische Interventionen*. Krankenhauspharmazie, 2007. 28(7): p. 273-283.
66. **Langebrake, C. and P. Kantelhardt**, *DokuPIK – ein Dokumentationssystem für Medikationsfehler und Interventionen*. Krankenhauspharmazie, 2009. 30(4): p. 149-155.
67. **Hohmann, C., et al.**, *Entwicklung eines Dokumentationssystems für arzneimittel-bezogene Probleme im stationären Bereich (APS-Doc)* Krankenhauspharmazie, 2008. 29(10): p. 435 - 441.
68. **Kunkel, M. and M. Ganso**, *APOSTAT – eine elektronische Datenbank zur Dokumentation und Analyse der pharmazeutischen Betreuung* Krankenhauspharmazie, 2009. 30(4): p. 156-165.
69. **Gilbert, D.N. and J.P. Sanford**, *The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2008*. 2006, Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc.
70. **Stille, W., et al.**, *Antibiotika-Therapie - Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung*. Vol. 11. 2005, Stuttgart, New York: Schattauer
71. **Vogel, F. and K. Bodmann**, *Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen*. Chemother J, 2004. 4: p. 46-105.
72. **Solomkin, J.S., et al.**, *Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections*. Clin Infect Dis, 2003. 37(8): p. 997-1005.
73. **Niederman, M.S., et al.**, *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 171(4): p. 388-416.

74. **Chastre, J., et al.,** *Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial.* JAMA, 2003. 290(19): p. 2588-2598.
75. **Corona, A., et al.,** *Prospective audit of bacteraemia management in a university hospital ICU using a general strategy of short-course monotherapy.* J Antimicrob Chemother, 2004. 54(4): p. 809-817.
76. **Raad, I. and M. Sabbagh,** *Optimal duration of therapy for catheter-related Staphylococcus aureus bacteremia: A study of 55 cases and review.* Clin Infect Dis, 1992: p. 75-82.
77. **Hedrick, T.L., et al.,** *Can We Define the Ideal Duration of Antibiotic Therapy?* Surg Infect (Larchmt), 2006. 7(5): p. 419-432.
78. **van Lent, A., et al.,** *Duration of antibiotic therapy for cholangitis after successful endoscopic drainage of the biliary tract.* Gastrointest Endosc, 2002. 55(4): p. 518-522.
79. **Lutters, M. and N. Vogt-Ferrier,** *Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women.* Cochrane database of systematic reviews (Online), 2008(3).
80. **Rubinstein, E.,** *Short antibiotic treatment courses or how short is short?* Int J Antimicrob Agents, 2007. 30: p. 76-79.
81. **Wittmann, D. and M. Schein,** *Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery.* Am J Surg, 1996. 172(6 A): p. 26-32.
82. **Gonzalez, R., et al.,** *Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: Background, specific aims, and methods.* Ann Emerg Med, 2001. 37(6): p. 690-697.
83. **Avorn, J. and D.H. Solomon,** *Cultural and Economic Factors That (Mis)Shape Antibiotic Use: The Nonpharmacologic Basis of Therapeutics.* Ann Intern Med, 2000. 133(2): p. 128-135.
84. **Lelekis, M. and I. Gould,** *Sequential antibiotic therapy for cost containment in the hospital setting: Why not?* J Hosp Infect, 2001. 48(4): p. 249-257.
85. **Van Zanten, A., et al.,** *Importance of nondrug costs of intravenous antibiotic therapy.* Crit Care, 2003. 7(6): p. R184-R190.
86. **Przybylski, K., et al.,** *A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion.* Pharmacotherapy, 1997. 17(2): p. 271.
87. **Athanassa, Z., et al.,** *Early Switch to Oral Treatment in Patients with Moderate to Severe Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis.* Drugs, 2008. 68(17): p. 2469-2481.
88. **Wurtz, R., G. Itokazu, and K. Rodvold,** *Antimicrobial dosing in obese patients.* Clin Infect Dis, 1997. 25(1): p. 112-118.
89. **Ehrenkranz, N.J., et al.,** *Intervention to Discontinue Parenteral Antimicrobial Therapy in Patients Hospitalized with Pulmonary Infections: Effect on Shortening Patient Stay.* Infect Control Hosp Epidemiol, 1992. 13(1): p. 21-32.
90. **Cunha, B.A.,** *Oral Antibiotic Therapy of Serious Systemic Infections.* Med Clin North Am, 2006. 90(6): p. 1197-1222.
91. **Barlow, G. and D. Nathwani,** *Sequential antibiotic therapy.* Curr Opin Infect Dis, 2000. 13(6): p. 599.
92. **Bucaneve, G., et al.,** *Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia.* N Engl J Med, 2005. p. 977-987.
93. **Wacha, H., et al.,** *Comparison of sequential intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole with intravenous ceftriaxone plus metronidazole for treatment of complicated intra-abdominal infections.* Surg Infect (Larchmt), 2006. 7(4): p. 341-354.
94. **Solomkin, J.S., et al.,** *Results of a Randomized Trial Comparing Sequential Intravenous/Oral Treatment with Ciprofloxacin Plus Metronidazole to Imipenem/Cilastatin for Intra-Abdominal Infections.* Ann Surg, 1996. 223(3): p. 303-315.
95. **Starakis, I., et al.,** *Results of a prospective, randomized, double blind comparison of the efficacy and the safety of sequential ciprofloxacin (intravenous/oral)+metronidazole (intravenous/oral) with ceftriaxone (intravenous)+metronidazole (intravenous/oral) for the treatment of intra-abdominal infections.* Int J Antimicrob Agents, 2003. 21(1): p. 49-57.
96. **Davey, P. and D. Nathwani,** *Sequential antibiotic therapy: The right patient, the right time and the right outcome.* J Infect, 1998. 37: p. 37-44.
97. **Fachinformation,** *Elobact® (Stand 10/08).*
98. **MacGowan, A. and K. Bowker,** *Sequential antimicrobial therapy: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in sequential therapy.* J Infect, 1998. 37: p. 30-36.
99. **Stockley's Drug Interaction [online],** K. Baxter, Editor. 2009, Pharmaceutical Press, London.

-
100. **Nicolau, D.P.**, *Optimizing outcomes with antimicrobial therapy through pharmacodynamic profiling*. J Infect Chemother, 2003. 9(4): p. 292-296.
 101. **Schuck, E.L. and H. Derendorf**, *Pharmacokinetic/ pharmacodynamic evaluation of anti-infective agents*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2005. 3(3): p. 361.
 102. **Fachinformation**, *Augmentan® Filmltabletten (Stand 01/09)*.
 103. **Fachinformation**, *Ciprobay® 500mg (Stand 10/08)*.
 104. **electronic Medicines Compendium**, *Summary of Product Characteristics: Clindamycin 150mg Capsules (Sandoz Limited)*. Stand 09/03: [http://emc.medicines.org.uk/medicine/21628/SPC/Clindamycin150mgCapsules\(SandozLimited\)/](http://emc.medicines.org.uk/medicine/21628/SPC/Clindamycin150mgCapsules(SandozLimited)/).
 105. **UpToDate**, *Trimethoprim-sulfamethoxazole: Drug information*, UpToDate, Inc., Clinical Database, Wellesley, MA USA.
 106. **Fachinformation**, *Doxycyclin Stada® 100mg Filmltabletten (Stand 06/07)*.
 107. **Fachinformation**, *Zyvoxid® (Stand 09/08)*.
 108. **Fachinformation**, *Arilin® 500mg (Stand 01/09)*.
 109. **Fachinformation**, *Avalox® 400mg Filmltabletten (Stand 06/07)*.
 110. **Fachinformation**, *Rifa® überzogene Tabletten (Stand 03/08)*.
 111. **Chow, J.W. and V.L. Yu**, *Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: A commentary*. Int J Antimicrob Agents, 1999. 11(1): p. 7-12.
 112. **Owens, R.C.**, *Antimicrobial stewardship: Concepts and strategies in the 21st century*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008. 61(1): p. 110-128.
 113. **Malfertheiner, P., et al.**, *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht III Consensus Report*. BMJ, 2007. 56(6): p. 772-781.
 114. **Kanj, S. and D. Sexton**, *Treatment of Pseudomonas aeruginosa infections*. 2009, UpToDate, Inc., Clinical Database, Wellesley, MA USA.
 115. **Murray, B.**, *Treatment of enterococcal infections*. 2009, UpToDate, Inc., Clinical Database, Wellesley, MA USA.
 116. **Baddour, L.M., et al.**, *Infective Endocarditis: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America*. Circulation, 2005. 111(23): p. e394-434.
 117. **Paul, M., et al.**, *β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: Systematic review and meta-analysis of randomised trials*. BMJ, 2004. 328(7441): p. 668.
 118. **Stevens, Dennis L., et al.**, *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections*. Clin Infect Dis, 2005. 41(10): p. 1373-1406.
 119. **Mascini, E.M., et al.**, *Penicillin and clindamycin differentially inhibit the production of pyrogenic exotoxins A and B by group A streptococci*. Int J Antimicrob Agents, 2001. 18(4): p. 395-398.
 120. **Bisno, A.L. and D.L. Stevens**, *Streptococcal Infections of Skin and Soft Tissues*. N Engl J Med, 1996. 334(4): p. 240-246.
 121. **Russell, N. and R. Pachorek**, *Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes*. Ann Pharmacother, 2000. 34(7): p. 936-939.
 122. **Stevens, D.L., S. Yan, and A.E. Bryant**, *Penicillin-Binding Protein Expression at Different Growth Stages Determines Penicillin Efficacy in vitro and in vivo: An Explanation for the Inoculum Effect*. J Infect Dis, 1993. 167(6): p. 1401-1405.
 123. **Stevens, D.L., K.J. Madaras-Kelly, and D.M. Richards**, *In Vitro Antimicrobial Effects of Various Combinations of Penicillin and Clindamycin against Four Strains of Streptococcus pyogenes*. Antimicrob. Agents Chemother., 1998. 42(5): p. 1266-1268.
 124. **Periti, P.**, *Evolution of the bacterial dihydrofolate reductase inhibitors*. J Antimicrob Chemother, 1995. 36(6): p. 887-890.
 125. **Brumfitt, W. and J. Hamilton-Miller**, *Combinations of sulphonamides with diaminopyrimidines: how, when and why?* J Chemother, 1995. 7(2): p. 136.
 126. **Parsons, R.L., G. Hossack, and G. Paddock**, *The absorption of antibiotics in adult patients with coeliac disease*. J Antimicrob Chemother, 1975. 1(1): p. 39-50.
-

-
127. **Parsons, R. and G. Paddock**, *Absorption of two antibacterial drugs, cephalexin and co-trimoxazole, in malabsorption syndromes*. J Antimicrob Chemother, 1975. 1(3 Suppl): p. 59-67.
 128. **Rey, E., J.M. Treluyer, and G. Pons**, *Drug Disposition in Cystic Fibrosis*. Clin Pharmacokinet, 1998. 35(4): p. 313-329.
 129. **Hayes, P.C.**, *Liver Disease and Drug Disposition*. Br J Anaesth, 1992. 68(5): p. 459-461.
 130. **Wilkinson, G.R.**, *The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans*. Adv Drug Deliv Rev, 1997. 27(2-3): p. 129-159.
 131. **Joukhadar, C., et al.**, *Impaired target site penetration of β -lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock*. Crit Care Med, 2001. 29(2): p. 385.
 132. **Bearden, D.T. and K.A. Rodvold**, *Dosage Adjustments for Antibacterials in Obese Patients: Applying Clinical Pharmacokinetics*. Clin Pharmacokinet, 2000. 38: p. 415-426.
 133. **Erstad, B.**, *Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting*. Intensive Care Med, 2004. 30(1): p. 18-32.
 134. **Cheymol, G.**, *Effects of Obesity on Pharmacokinetics: Implications for Drug Therapy*. Clin Pharmacokinet, 2000. 39(3): p. 215.
 135. **Wilkinson, G.R.**, *Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response*. N Engl J Med, 2005. 352(21): p. 2211-2221.
 136. **Division of clinical pharmacology, Indiana University**, *Cytochrome P450 Drug Interaction Table*. 2009 [Zugriff am 17.6.09]: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>.
 137. **Heintz, B., G. Matzke, and W. Dager**, *Antimicrobial Dosing Concepts and Recommendations for Critically Ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy or Intermittent Hemodialysis*. Pharmacotherapy, 2009. 29(5): p. 562-577.
 138. **Aronoff, G.R.**, *Drug prescribing in renal failure: Dosing guidelines for adults and children*. 2007, Philadelphia, Pa.: American College of Physicians.
 139. **Levey, A., J. Coresh, and K. Bolton**, *National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification, Part 4. Definition and Classification of Stages of Chronic Kidney Disease*. Am J Kidney Dis, 2002. 39(suppl 1): p. S1-S266.
 140. **Menz, W.**, *Die Beurteilung der Nierenfunktion bei Erwachsenen Stärken und Schwächen der häufigsten Laboruntersuchungen*. PZ Prisma, 2008. 15(1): p. 13.
 141. **Dhillon, S.**, *Clin Pharmacokinet*. 2006, London Pharmaceutical Press.
 142. **Cockcroft, D. and M. Gault**, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. 16(1): p. 31-41.
 143. **Levy, A., et al.**, *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation*. Ann Intern Med, 1999. 130: p. 4461-4470.
 144. **Stevens, L. and R. Perrone**, *Drugs that elevate the serum creatinine concentration*. 2009, UpToDate, Inc., Clinical Database, Wellesley, MA USA.
 145. **Ashley, C., A. Currie, and the U.K. Renal Pharmacy Group**, *The renal drug handbook*. 2008, Abingdon: Radcliffe.
 146. **www.dosing.de**.
 147. **U.S. Department of Health and Human Services**, *Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function*. 2003 [Zugriff am 2.6.09]: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072123.pdf>.
 148. **EMA**, *Guidelines on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function*. 2005 [Zugriff am 2.6.09]: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/233902en.pdf>.
 149. **Spray, J., et al.**, *Dosage adjustment for hepatic dysfunction based on Child-Pugh scores*. Am J Health Syst Pharm, 2007. 64(7): p. 690.
 150. **Verbeeck, R. and Y. Horsmans**, *Effect of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing*. Pharm World Sci, 1998. 20(5): p. 183-192.
 151. **Verbeeck, R.**, *Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction*. Eur J Clin Pharmacol, 2008. 64(12): p. 1147-1161.
 152. **Delcò, F., et al.**, *Dose Adjustment in Patients with Liver Disease*. Drug Saf, 2005. 28(6): p. 529.
 153. **Eckardt, K.M.**, *Renal failure in liver disease*. Intensive Care Med, 1999. 25(1): p. 5-14.
 154. **Dvorchik, B.**, *Moderate Liver Impairment Has No Influence on Daptomycin Pharmacokinetics*. J Clin Pharmacol, 2004. 44(7): p. 715-722.
-

-
155. **Montay, G. and J. Gaillot**, *Pharmacokinetics of fluoroquinolones in hepatic failure*. J Antimicrob Chemother, 1990. 26(Supplement B): p. 61.
 156. **Thyrum, P.T., et al.**, *Pharmacokinetics of Meropenem in Patients with Liver Disease*. Clin Infect Dis, 1997. 24: p. S184-S190.
 157. **Fachinformation**, *Tigacyl[®] (Stand 10/08)*.
 158. **Fachinformation**, *Synercid[®] (Stand 09/04)*.
 159. **Flegal, K.M., et al.**, *Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000*. JAMA, 2002. 288(14): p. 1723-1727.
 160. **Green, B. and S. Duffull**, *What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese?* Br J Clin Pharmacol, 2004. 58(2): p. 119.
 161. **Chagnac, A., et al.**, *Glomerular hemodynamics in severe obesity*. Am J Physiol Renal Physiol, 2000. 278(5): p. F817-822.
 162. **Blouin, R. and G. Warren**, *Pharmacokinetic considerations in obesity*. J Pharm Sci, 1999. 88(1): p. 1-7.
 163. **Demirovic, J., A. Pai, and M. Pai**, *Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients*. Am J Health Syst Pharm, 2009. 66(7): p. 642.
 164. **Salazar, D. and G. Corcoran**, *Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass*. Am J Med, 1988. 84(6): p. 1053-1060.
 165. **Low, Donald E.**, *Antimicrobial Drug Use and Resistance among Respiratory Pathogens in the Community*. Clin Infect Dis, 2001. 33(s3): p. S206-S213.
 166. **Guillemot, D., et al.**, *Low Dosage and Long Treatment Duration of β -Lactam: Risk Factors for Carriage of Penicillin-Resistant Streptococcus pneumoniae*. JAMA, 1998. 279(5): p. 365-370.
 167. **Drew, R.**, *Consolidated once-daily aminoglycoside dosing with gentamicin and tobramycin*. 2009, UpToDate, Inc., Clinical Database, Wellesley, MA USA.
 168. **Hatala, R., T. Dinh, and D.J. Cook**, *Once-Daily Aminoglycoside Dosing in Immunocompetent Adults: A Meta-Analysis*. Ann Intern Med, 1996. 124(8): p. 717-725.
 169. **Baillie, G. and D. Neal**, *Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review*. Med Toxicol Adverse Drug Exp, 1988. 3(5): p. 376.
 170. **Rybak, M., et al.**, *Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. Am J Health Syst Pharm, 2009. 66(1): p. 82-98.
 171. **Srinivasan, A., J.D. Dick, and T.M. Perl**, *Vancomycin Resistance in Staphylococci*. Clin Microbiol Rev, 2002. 15(3): p. 430-438.
 172. **Sakoulas, G., et al.**, *Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia*. J Antimicrob Chemother, 2006. 57(4): p. 699-704.
 173. **Moellering, R.C., Jr.**, *Monitoring Serum Vancomycin Levels: Climbing the Mountain Because It Is There?* Clin Infect Dis, 1994. 18(4): p. 544-546.
 174. **Cantu, T.G., N.A. Yamanaka-Yuen, and P.S. Lietman**, *Serum Vancomycin Concentrations: Reappraisal of Their Clinical Value*. Clin Infect Dis, 1994. 18(4): p. 533-543.
 175. **Iwamoto, T., Y. Kagawa, and M. Kojima**, *Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin*. Biol Pharm Bull, 2003. 26(6): p. 876-879.
 176. **Hidayat, L.K., et al.**, *High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: Efficacy and Toxicity*. Arch Intern Med, 2006. 166(19): p. 2138-2144.
 177. **Walker, R. and C. Edwards**, *Clinical pharmacy and therapeutics*. 2003, Edinburgh; New York: Churchill Livingstone.
 178. **Mazuski, J., et al.**, *The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary*. Surg Infect (Larchmt), 2002. 3(3): p. 161-173.
 179. **Barbut, F. and J. Petit**, *Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections*. Clin Microbiol Infect, 2001. 7(8): p. 405.
 180. **Rotstein, C., et al.**, *Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults*. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2008. 19(1): p. 19.
 181. **Armitage, K. and M. Woodhead**, *New guidelines for the management of adult community-acquired pneumonia*. Curr Opin Intern Med, 2007. 6(3): p. 275.
-

-
182. **Mandell, L.A., et al.,** *Update of Practice Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults.* Clin Infect Dis, 2003. 37(11): p. 1405-1433.
 183. **Bodmann, K., et al.,** *Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie.* Chemother J, 2003. 12(2): p. 33-44.
 184. **Weiss, K. and G.S. Tillotson,** *The Controversy of Combination vs Monotherapy in the Treatment of Hospitalized Community-Acquired Pneumonia.* Chest, 2005. 128(2): p. 940-946.
 185. **Moellering Jr, R.,** *Rationale for use of antimicrobial combinations.* Am J Med, 1983. 75(2A): p. 4.
 186. **Gutmann, L., et al.,** *Synergism and antagonism in double β -lactam antibiotic combinations.* Am J Med, 1986. 80(5C): p. 21.
 187. **Fachinformation,** *Tazobac[®] EF 4g/0,5g.* 01/2008, Wyeth.
 188. **Fachinformation,** *Augmentan[®] iv (Stand 01/09).*
 189. **Poutanen, S.M. and A.E. Simor,** *Clostridium difficile-associated diarrhea in adults.* CMAJ, 2004. 171(1): p. 51-58.
 190. **Nelson, R.,** *Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults.* Cochrane database of systematic reviews (Online), 2007(3).
 191. **Pepin, J.,** *Vancomycin for the Treatment of Clostridium difficile Infection: For Whom Is This Expensive Bullet Really Magic?* Clin Infect Dis, 2008. 46(10): p. 1493-1498.
 192. **Zar, Fred A., et al.,** *A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of Clostridium difficile Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity.* Clin Infect Dis, 2007. 45(3): p. 302-307.
 193. **Kelly, C.P. and J.T. LaMont,** *Treatment of antibiotic-associated diarrhea caused by Clostridium difficile.* Mai 2009, UpToDate, Inc.
 194. **Department of health,** *Clostridium difficile infection: How to deal with the problem.* 12/2008: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_093218.pdf
 195. **Fekety, R., et al.,** *Treatment of antibiotic-associated Clostridium difficile colitis with oral vancomycin: Comparison of two dosage regimens.* Am J Med, 1989. 86: p. 15-19.
 196. **Halle, E. and B. Drewelow,** *Linezolid: Das erste Antibiotikum aus der Klasse der Oxazolidinone.* Chemother J, 2002. 11: p. 1-11.
 197. **Ott, S.R. and H. Lode,** *Diagnostik und Therapie der Aspirationspneumonie.* Dtsch Med Wochenschr, 2006. 131(12): p. 624-628.
 198. **Finegold, S.M.,** *Aspiration pneumonia.* Am J Med, 1991: p. 737-742.
 199. **Malangoni, M., et al.,** *Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections.* Ann Surg, 2006. 244(2): p. 204-211.
 200. **Saravolatz, L., et al.,** *Antimicrobial activity of moxifloxacin, gatifloxacin and six fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae.* J Antimicrob Chemother, 2001. 47(6): p. 875-877.
 201. **Paterson, D.L. and R.A. Bonomo,** *Extended-Spectrum β -Lactamases: A Clinical Update.* Clin Microbiol Rev, 2005. 18(4): p. 657-686.
 202. **Nathisuwan, S., D. Burgess, and J. Lewis,** *Extended-spectrum β -lactamases: Epidemiology, detection, and treatment.* Pharmacotherapy, 2001. 21(8): p. 920-928.
 203. **Perez, F., et al.,** *The continuing challenge of ESBLs.* Curr Opin Pharmacol, 2007. 7(5): p. 459-469.
 204. **Garau, J.,** *Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum β -lactamases: Fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline.* Clin Microbiol Infect, 2008. 14(s1): p. 198-202.
 205. **Kelesidis, T., et al.,** *Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies.* J Antimicrob Chemother, 2008: 62 (5): p. dkn311.
 206. **Endimiani, A. and D. Paterson,** *Optimizing Therapy for Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing Extended-Spectrum β -Lactamases.* Semin Respir Crit Care Med, 2007. 28(6): p. 646-655.
 207. **Steward, C.D., et al.,** *Testing for Induction of Clindamycin Resistance in Erythromycin-Resistant Isolates of Staphylococcus aureus.* J Clin Microbiol, 2005. 43(4): p. 1716-1721.
-

-
208. **Gatermann, S. and M. Kaase**, *Erkennung von bakteriellen Resistenzmechanismen in der täglichen Diagnostik / Recognition of bacterial resistance mechanisms in routine diagnostics*. Laboratoriumsmedizin, 2008. 32(4): p. 235-252.
209. **Genné, D. and H. Siegrist**, *Vom Antibiogramm zur Wahl eines Antibiotikums*. Schweiz Med Forum, 2003. 20: p. 464-468.
210. **Corey, G.R.**, *Staphylococcus aureus Bloodstream Infections: Definitions and Treatment*. Clin Infect Dis, 2009. 48(s4): p. S254-S259.
211. **US Food and Drug Administration**, *Linezolid (marketed as Zyvox) - Healthcare Professional Sheet text version*. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers 03/2007: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126262.htm>.
212. **Wilcox, Mark H., et al.**, *Complicated Skin and Skin-Structure Infections and Catheter-Related Bloodstream Infections: Noninferiority of Linezolid in a Phase 3 Study*. Clin Infect Dis, 2009. 48(2): p. 203-212.
213. **Pfizer Pharma GmbH**, *Wichtige Sicherheitsinformation - Zyvoxid® - Indikationseinschränkung bei schweren Haut- und Weichteilinfektionen aufgrund von Ergebnissen einer klinischen Studie zu Katheter-assoziierten Gram-positiven Bakteriämien*. 2007 [Zugriff am 3.5.09]: http://www.ifap.de/pdf/Zyvoxid_BfArM.pdf.
214. **Fachinformation**, *Vancomycin Hikma® (Stand 12/05)*.
215. **de la Pena, A., A. Gräbe, and H. Derendorf**, *Pharmakokinetik von β -Lactamase-Inhibitoren bei eingeschränkter Nierenfunktion*. Chemother J, 2000. 9: p. 107-113.
216. **Horber, F.F., et al.**, *Differential effect of impaired renal function on the kinetics of clavulanic acid and amoxicillin*. Antimicrob Agents Chemother, 1986. 29(4): p. 614-619.
217. **Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and British Medical Association**, *BNF 53: March 2007*. 2007, London: BMJ and RPS Pub.
218. **Gresser, U.**, *Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects - review of the literature*. Eur J Med Res, 2001. 6(4): p. 139-149.
219. **Fischbach, W., et al.**, *S3-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)*. S3-Guideline Helicobacter Pylori and Gastroduodenal Ulcer Disease. Z Gastroenterol, 2009. 47(01): p. 68-102.
220. **Fachinformation**, *Clarithromycin Heumann® (Stand 09/08)*.
221. **Fachinformation**, *Amoxicillin dura® (Stand 07/08)*.
222. **Fuccio, L., et al.**, *Treatment of Helicobacter pylori infection*. BMJ, 2008. 337(Sep15): p. 1454.
223. **Megraud, F.**, *Basis for the Management of Drug-Resistant Helicobacter pylori Infection*. Drugs, 2004. 64(17): p. 1893-1904.
224. **Glupczynski, et al.**, *European Multicentre Survey of in Vitro Antimicrobial Resistance in Helicobacter pylori*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001. 20(11): p. 820-823.
225. **Prescribing Information Amoxil®**, (Stand 05/08), GlaxoSmithKline.
226. **Klasco RK (Ed)**: *DRUGDEX® System*. Thomson Reuters, G.V., Colorado (Edition expires 09/09). *Drugdex®*, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado.
227. **Fachinformation**, *Pantozol® (Stand 03/09)*.
228. **AHFS Drug Information 2008**, ed. G.K. McEvoy. 2008: American Society of Health System Pharmacists.
229. **Perlroth, J., et al.**, *Adjunctive Use of Rifampin for the Treatment of Staphylococcus aureus Infections: A Systematic Review of the Literature*. Arch Intern Med, 2008. 168(8): p. 805-819.
230. **Daver, N.G., et al.**, *Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for Staphylococcus aureus osteomyelitis*. J Infect, 2007. 54(6): p. 539-544.
231. **Lanese, D.M., P.S. Alfrey, and B.A. Molitoris**, *Markedly increased clearance of vancomycin during hemodialysis using polysulfone dialyzers*. Kidney Int, 1989. 35(6): p. 1409-1412.
232. **Allard, S., et al.**, *Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity*. Clin Pharmacol Ther, 1993. 54(4): p. 368-373.
233. **Hollenstein, U., et al.**, *Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing*. Int J Obes, 2001. 25(3): p. 354-358.
234. **Fachinformation**, *Ciprobay® 400mg (Stand 10/08)*.
235. **Bauer, L.A., D.J. Black, and J.S. Lill**, *Vancomycin dosing in morbidly obese patients*. Eur J Clin Pharmacol, 1998. 54(8): p. 621-625.
-

-
236. **Blouin, R.A., et al.,** *Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects.* Antimicrob Agents Chemother, 1982. 21(4): p. 575-580.
 237. **Vance-Bryan, K., et al.,** *Effect of obesity on vancomycin pharmacokinetic parameters as determined by using a Bayesian forecasting technique.* Antimicrob Agents Chemother, 1993. 37(3): p. 436-440.
 238. **GeneMedRx,** *MHC Online CYP Datenbank,* Genelex.
 239. **Lawrence, Kenneth R., M. Adra, and P. Ken Gillman,** *Serotonin Toxicity Associated with the Use of Linezolid: A Review of Postmarketing Data.* Clin Infect Dis, 2006. 42(11): p. 1578-1583.
 240. **Narita, M., B. Tsuji, and V. Yu,** *Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome.* Pharmacotherapy, 2007. 27(8): p. 1189-1197.
 241. **Boyer, E.,** *Serotonin syndrome.* 2009, UpToDate, Inc., Clinical Database, Wellesley, MA USA.
 242. **NAPOS,** *The drug database for acute porphyria:* www.drugs-porphyrin.org.
 243. **Feucht, C.L. and L.B. Rice,** *An Interventional Program to Improve Antibiotic Use.* Ann Pharmacother, 2003. 37(5): p. 646-651.
 244. **von Gunten, V., et al.,** *Hospital pharmacists' reinforcement of guidelines for switching from parenteral to oral antibiotics: A pilot study.* Pharm World Sci, 2003. 25(2): p. 52-55.
 245. **Masiá, M., et al.,** *Limited efficacy of a nonrestricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: Results of a randomized controlled trial.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008. 27(7): p. 597-605.
 246. **Pastel, D., et al.,** *Department of pharmacy-initiated program for streamlining empirical antibiotic therapy.* Hosp Pharm, 1992. 27(7): p. 596.
 247. **Ansari, F., et al.,** *Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: Interrupted time series with segmented regression analysis.* J Antimicrob Chemother, 2003. 52(5): p. 842-848.
 248. **Klepser, D.,** *Pitfalls associated with commonly used methods for pharmacoeconomic analyses.* Pharmacotherapy, 2002. 22(2 Part 2): p. 35-38.

DANKSAGUNG

Mein sehr herzlicher Dank im Rahmen der Entstehung dieser Arbeit gilt:

Herrn Prof. Dr. med. Jauch für die Möglichkeit, dieses Thema an seiner Klinik zu bearbeiten und sein Interesse an der Arbeit.

PD Dr. Eva Grill, Dr. Christian Schneider und Dr. Cornelia Vetter-Kerkhoff für die fachliche und moralische Unterstützung sowie die hilfreiche und konstruktive Kritik während des Entstehens der Arbeit.

Steffi Lohmann und Ralf Strobl für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung und die Geduld mit meinen Daten.

Jessica Hoffmann für die Minimierung der Anzahl der Rechtschreib- und Grammatikfehler.

Der Dr. August und Dr. Anni Lesmüller-Stiftung für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Alexandra Weber

Geburtsdatum: 30. Juli 1975
Geburtsort: Berchtesgaden
Familienstand: Ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schule

09/81 bis 07/85 **Grundschule am Bacheifeld, Berchtesgaden**
09/85 bis 07/94 **Gymnasium Berchtesgaden**
allgemeine Hochschulreife

Ausbildung

09/94 bis 07/96 **Berufsfachschule für pharmazeutisch technische Assistenten, München**
09/96 bis 04/97 **Karlstadt-Apotheke am Nordbad, München**
PTA-Praktikantin
05/97 bis 10/97 **Walter-Apotheke, München**
Pharmazeutisch technische Assistentin

Studium

11/97 bis 04/02 **Ludwig-Maximilians-Universität, München**
Studium der Pharmazie
05/02 bis 10/02 **Palmen-Apotheke in München**
Pharmaziepraktikum in der öffentlichen Apotheke
11/02 bis 04/03 **Novartis Consumer Health, München**
Pharmaziepraktikum in der Med.-Wiss.-Abteilung
10/03 **Approbation als Apothekerin**

Berufstätigkeit

10/03 bis 12/03 **Palmen Apotheke, München**
Apothekerin
01/04 bis 08/05 **Gloucestershire Royal Hospital, Gloucester, UK**
Clinical Pharmacist
09/05 bis 09/06 **North Devon District Hospital, Barnstaple, UK**
Clinical Pharmacist
seit 10/06 **Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum Großhadern, LMU München**
Apothekerin
