



Procalcitonin (PCT)

Antibiotic Stewardship

Praktischer Leitfaden zur Umsetzung eines
ABS-Programms in Krankenhäusern

Inhalt

Teil 1: Warum Antibiotic Stewardship
im Krankenhaus wichtig ist

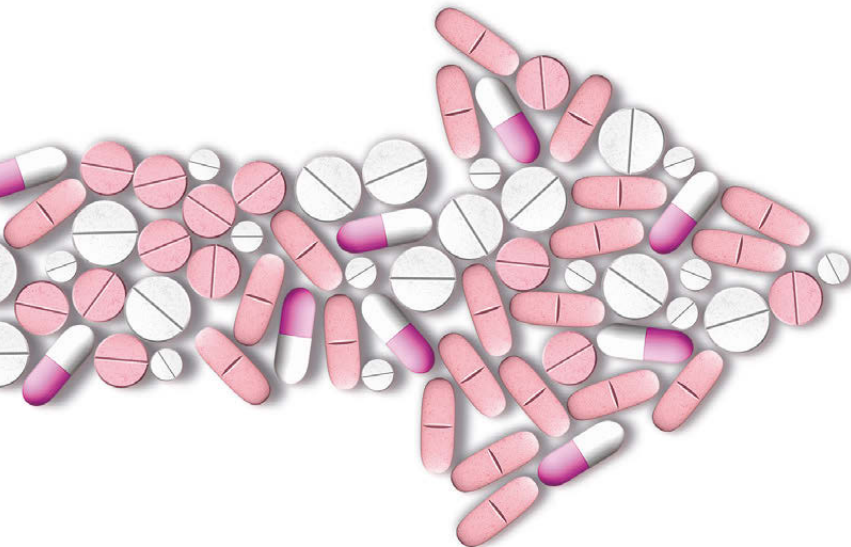
▶ Seite 07

Teil 2: Umsetzung eines ABS-Programms
im Krankenhaus

▶ Seite 15

Teil 3: Bedeutung des Biomarkers Procalcitonin
für den Antibiotikaeinsatz

▶ Seite 29



Ziel dieser Broschüre

Nachweise aus der ganzen Welt belegen einen weltweiten Rückgang der Wirksamkeit von Antibiotika. Der unsachgemäße Einsatz von Antibiotika hat zu einer dramatischen Zunahme der Resistenz gegen alle Antibiotika der ersten und letzten Wahl geführt. Die WHO identifizierte die antimikrobielle Resistenz (AMR) als Bedrohung für die globale Gesundheit, da sie unsere Fähigkeit zur Bekämpfung lebensbedrohlicher Krankheiten einschränkt.

Antibiotic Stewardship (ABS), der rationale Einsatz von Antibiotika, ist eine Schlüsselstrategie zur Erhaltung der Wirksamkeit von Antibiotika durch Förderung und Überwachung ihres verantwortungsvollen Einsatzes. Die effektive Anwendung dieser Strategie kann dazu beitragen, die Verschreibung von Antibiotika in verschiedenen Bereichen des Gesundheitswesens zu reduzieren und zu optimieren.

Diese Broschüre dient als praktischer Leitfaden zur Unterstützung der Umsetzung eines ABS-Programms innerhalb eines Krankenhauses und beschreibt die wichtigsten Schritte, die für eine erfolgreiche Umsetzung erforderlich sind. Ein Großteil der Informationen zur Umsetzung von ABS wurde aus Empfehlungen und Leitlinien von IDSA¹, CDC², WHO³, BSAC⁴ und CDDEP⁵ übernommen. Erörtert wird die Rolle der In-vitro-Diagnostik in einem ABS-Programm, insbesondere die Rolle des Biomarkers Procalcitonin (PCT), da die WHO die Bedeutung von PCT für tertiäre Versorgungseinrichtungen und darüber hinaus „zur Steuerung der Antibiotikatherapie oder ihres Abbruchs bei Sepsis und Infektionen der unteren Atemwege“⁶ anerkennt.

Wir danken Dr. Broyles, Prof. Kwa und Prof. Giamarellos-Bourboulis für die Beispiele für den praktischen Einsatz von Procalcitonin in einem Antibiotic-Stewardship-Programm.

Einleitung

Antibiotic Stewardship – Qualitätsmanagement für die antibiotische Therapie

Antibiotika sind ein zweischneidiges Schwert. Seit ihrer Einführung in die Medizin haben sie wahrscheinlich Millionen von Menschenleben gerettet. Gleichzeitig können Antibiotika jedoch Toxizität und mögliche schädliche Arzneimittelwechselwirkungen verursachen und das Mikrobiom stark beeinträchtigen (Abbildung 1). Aus den Erfahrungen der letzten Jahrzehnte haben wir gelernt, dass eine nicht indizierte, zu lange oder zu breite Anwendung einer Antibiotikatherapie nicht nur die Resistenz fördern, sondern auch die Sterblichkeit erhöhen kann.

Daraus ergibt sich ein medizinisches Dilemma: Wenn wir Antibiotika zurückhalten oder den zugrunde liegenden Erreger nicht bekämpfen, setzen wir den Patienten einem

Risiko aus – insbesondere bei Sepsis. Andererseits belegen Daten, dass die unspezifische schnelle Verabreichung von Breitbandantibiotika die Mortalität erhöht.⁸ Idealer Ansatz ist eine frühzeitige gezielte Behandlung. Bei vielen Patienten ist dies jedoch nicht möglich, da der zugrunde liegende Erreger insbesondere in den ersten Tagen der Infektion nicht identifiziert werden kann. Die Lösung dieses Problems heißt „Antibiotic Stewardship“ (ABS). ABS kann als Qualitätsmanagement-Tool für die Verschreibung und Gabe von Antibiotika verstanden werden und umfasst eine regelmäßige und strukturierte Bewertung der antibiotischen Behandlung. ABS umfasst zwei Ebenen: eine Krankenhausebene, d. h. die Umsetzung eines ABS-Programms, und eine am einzelnen

Die dunkle Seite der Antibiotikatherapie

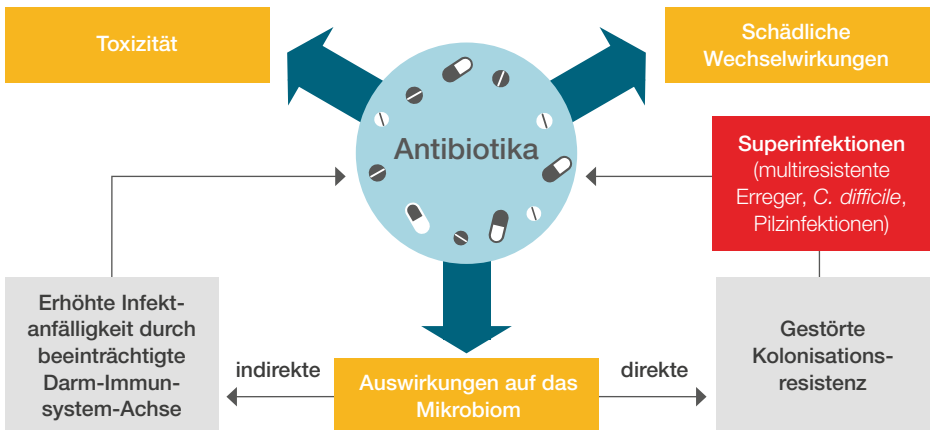


Abbildung 1. Die dunkle Seite der Antibiotikatherapie (in Anlehnung an M. Pletz, Der Klinikarzt 2019)⁷

Patienten orientierte Ebene, d. h. das richtige Medikament, die richtige Zeit, die richtige Dosierung und die richtige Dauer.

Diese Broschüre befasst sich mit beiden Facetten von ABS und stellt die wichtigsten Nachweise für ABS zusammen, einschließlich der jüngsten Studien. Es bietet praktische Empfehlungen zur Aufstellung eines ABS-Teams und eines ABS-Programms sowie zur Umsetzung der ABS-Prinzipien im klinischen Alltag. Eine der hilfreichen Strategien in diesem Zusammenhang ist der Einsatz von Biomarkern bei Behandlungsentscheidungen.

Procalcitonin (PCT) ist nicht der einzige Biomarker, der bei Entscheidungen über die antibiotische Behandlung herangezogen wird, allerdings der derzeit am gründlichsten untersuchte. Insbesondere in der Notaufnahme bei Patienten mit leichten Atemwegsinfektionen kann PCT zur Entscheidung beitragen, die antibiotische Behandlung zu beginnen oder zu unterlassen. Zahlreiche Studien belegen, dass PCT helfen kann, die Dauer der Antibiotikabehandlung zu verkürzen.

Kein Biomarker ist perfekt, daher ist PCT kein Ersatz für die klinische Beurteilung, sondern eine Ergänzung. Die Anwendungsgrenzen des PCT dürfen nicht außer Acht gelassen werden. Auch darf es nicht dazu verwendet werden, die Antibiotikatherapie unter die Mindestdauer gemäß den spezifischen Leitlinien für spezifische Infektionen zu verkürzen.

Im richtigen Kontext kann eine PCT-gestützte Verkürzung der antibiotischen Behandlungsdauer jedoch sogar die Mortalität senken, wie aus einer umfassenden cluster-randomisierten kontrollierten Studie hervorgeht.⁹ Diese Broschüre kann als Leitfaden für die Aufstellung eines erfolgreichen ABS-Programms dienen. Führende Wissenschaftler auf diesem Gebiet, die zu dieser Broschüre beigetragen haben, garantieren ihre Qualität. Ich hoffe, dass diese Broschüre einen breiten Einsatz findet, damit Antibiotika so angewendet werden, wie sie sollten: „So viel wie nötig und so wenig wie nötig.“

Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz



Prof. Dr. med. Mathias W. Pletz

Professor für Infektionskrankheiten und Direktor des Instituts für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikums Jena

Professor Pletz leitet eine klinische Forschungsgruppe, die sich auf neuartige diagnostische und therapeutische Strategien gegen multiresistente (MDR) bakterielle Erreger konzentriert. Er hat mehr als 300 begutachtete Publikationen zu Atemwegsinfektionen, Sepsis, antimikrobieller Resistenz und Antibiotic Stewardship veröffentlicht und ist Mitglied der Redaktionsleitung von CHEST, Clinical Infectious Diseases and Infection. Er hat zahlreiche wissenschaftliche Auszeichnungen erhalten.

Professor Pletz ist Vizepräsident der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., stellvertretender Direktor des deutschen CAPNETZ und wissenschaftlicher Berater des Robert Koch-Instituts und der WHO. Er sitzt im Lenkungsausschuss des Nationalen Forschungsprogramms „Antimikrobielle Resistenz“ (NRP 72), das vom Schweizerischen Nationalfonds gefördert wird.



Warum Antibiotic Stewardship im Krankenhaus wichtig ist

- 1.1 Ein übermäßiger Antibiotikaeinsatz fördert die Resistenzentwicklung
- 1.2 Auswirkungen von Antibiotikaresistenz auf das Patientenoutcome
- 1.3 Antibiotic Stewardship ist eine Schlüsselstrategie zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenz
- 1.4 Die wichtigsten Aussagen

1.1 Ein übermäßiger Antibiotikaeinsatz fördert die Resistenzentwicklung

Schätzungen zufolge dürfte **ein Drittel aller Antibiotika, die in Ländern mit hohem Einkommen verschrieben werden, unnötig sein.** Für die verbleibenden zwei Drittel gibt es Möglichkeiten, die Auswahl des Arzneimittels, die Dosierung und die Verabreichungsdauer zu optimieren, um den Antibiotikaeinsatz insgesamt zu reduzieren (Abbildung 2).

Aufgrund der anhaltend hohen Verschreibungsraten in Ländern mit hohem Einkommen in Verbindung mit einem kontinuierlichen Anstieg der Anwendungsraten in Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen steigt die Anwendung von Antibiotika weltweit (Abbildung 3). Der übermäßige und missbräuchliche Einsatz von Antibiotika bei Menschen und Tieren beschleunigt durch die Selektion resistenter Stämme den natürlichen Prozess der Antibiotikaresistenz. Die unzureichende

Infektionsprävention und -kontrolle in Krankenhäusern und Kliniken fördert die Verbreitung resistenter Bakterien. Dies führt zu **einer erhöhten Resistenz gegen lebensrettende Antibiotika weltweit** und damit zu einer starken Einschränkung der Behandlungsoptionen. Einige Bakterienstämme sind gegen viele Antibiotika der ersten und zweiten Wahl resistent geworden. Diese multiresistenten (MDR) Stämme können nur mit einem Reserveantibiotikum behandelt werden, sofern sie überhaupt behandelt werden können (Abbildung 4). Da neue Antibiotika nur eine begrenzte Wirksamkeit gegen resistente Stämme zeigen und es an neuen Antibiotika auf dem Markt mangelt¹¹, ist es unbedingt erforderlich, die Resistenzraten gegen aktuelle Antibiotika unter Kontrolle zu bringen, um Infektionen auch in Zukunft wirksam bekämpfen zu können.

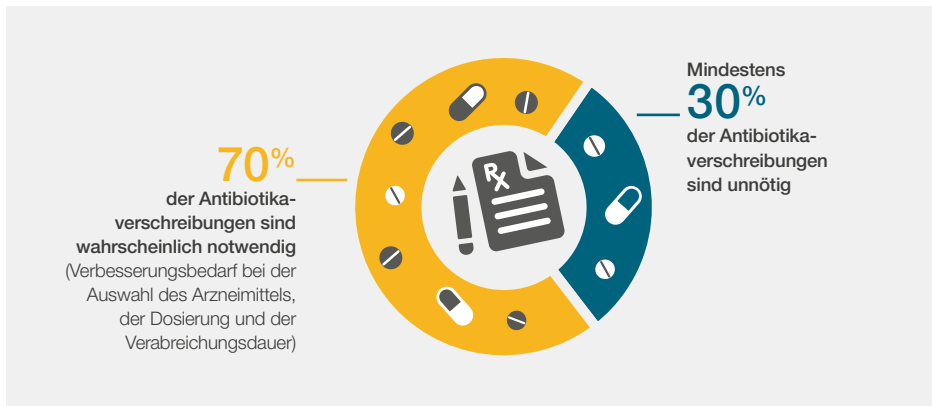


Abbildung 2. Antibiotikaverschreibungen in Arztpraxen und Notaufnahmen in den USA (in Anlehnung an CDC. Antibiotic Use in the United States, 2018 Update, 2019)¹⁰

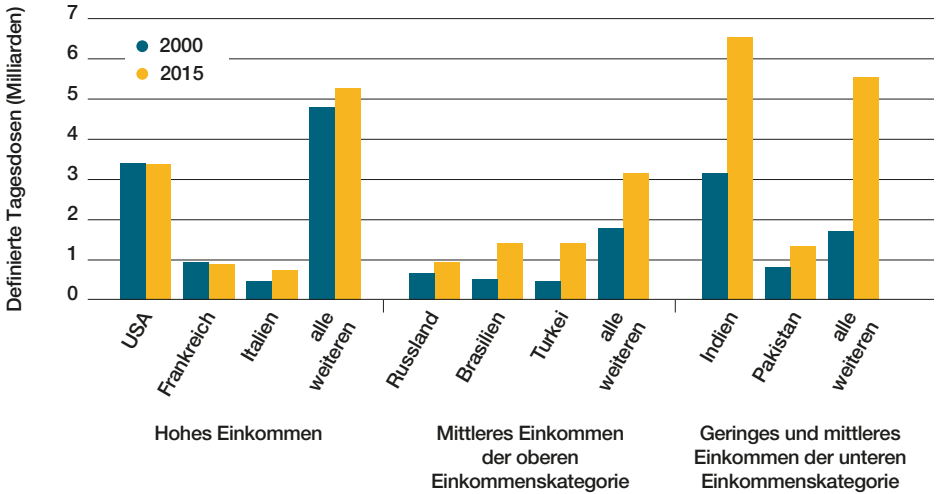


Abbildung 3. Antibiotikaverschreibung in Milliarden definierter Tagesdosen pro Land in den Jahren 2000 und 2015 (in Anlehnung an Klein EY et al., PNAS 2018)¹²

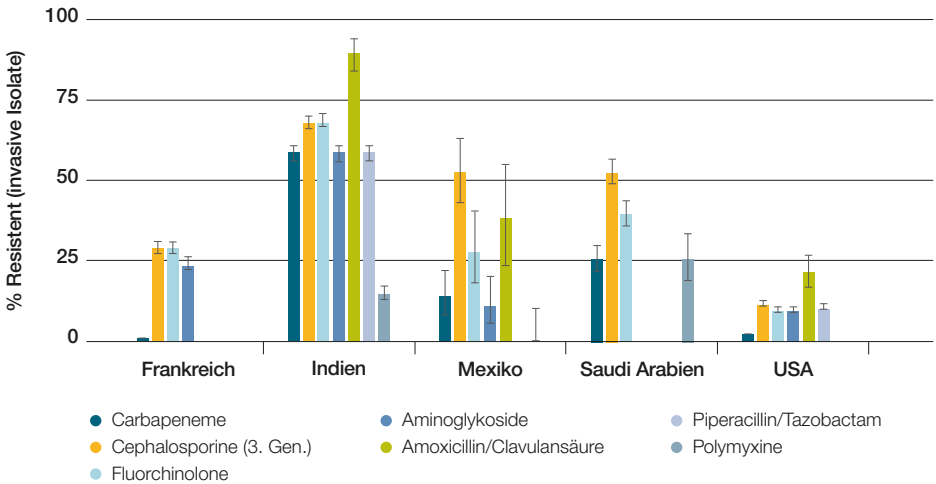


Abbildung 4. Antibiotikaresistenz von *Klebsiella pneumoniae* in ausgewählten Ländern (in Anlehnung an CDDEP Resistance Map: Antibiotic resistance, Okt. 2020)¹³

1.2 Auswirkungen von Antibiotikaresistenz auf das Patientenoutcome

Immer mehr Infektionen wie Pneumonie, Tuberkulose, Gonorrhö und Salmonellose sind zunehmend schwieriger zu behandeln, da die für die Behandlung genutzten Antibiotika aufgrund von Resistenzen an Wirksamkeit verlieren. In der Folge verschreiben Ärzte mehr Zweitlinien- und Drittlinien-Antibiotika für die Behandlung häufiger Infektionen, wodurch das Risiko entsteht, dass sich Resistenzen gegen diese Reserveantibiotika entwickeln. Eine unzureichende

Therapie führt zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität und vermehrten unerwünschten Ereignissen wie Infektionen mit *Clostridioides difficile* (Abbildung 5).

Antibiotikaresistenz wirkt sich überproportional häufig auf bestimmte Risikogruppen aus. Die höchste Belastung durch antibiotikaresistente Infektionen war bei Säuglingen (<1 Jahr) und Menschen ab 65 Jahren festzustellen.¹⁵



| | Europäische Union 450 Mio. Einwohner | USA* 300 Mio. Einwohner | |
|---|---|---|---|
| | Antibiotikaresistente Bakterien verursachen ...** | Antibiotikaresistente Bakterien und Pilze verursachen ...** | Infektionen im Zusammenhang mit <i>Clostridioides difficile</i> *** |
|  | >670.000 Infektionen | 2.868.700 Infektionen | 223.900 Fälle |
|  | >33.000 Todesfälle | 35.900 Todesfälle | 12.800 Todesfälle |
| | >74.000 Verlust in DALYs | 5,75 Mrd. \$ direkte Kosten | |

Abbildung 5. Jährliche Anzahl der Infektionen mit antibiotikaresistenten Mikroorganismen und damit verbundenen Todesfälle, DALYs (Anzahl der verlorenen gesunden Lebensjahre) und gesellschaftliche Kosten in der EU und den USA (in Anlehnung an CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 und Cassini et al., Lancet Infectious Disease 2019)^{14,15}

* Die nationale Krankheitslast beruht auf verdichteten Schätzungen zu Infektionen und Todesfällen.

** Jährliche Schätzung des Mindestwerts

*** Fälle von *Clostridioides difficile* bei Krankenhauspatienten im Jahr 2017

1.3 ABS ist eine Schlüsselstrategie zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenz

ABS leistet einen Beitrag zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenz, einschließlich Multiresistenz, und hat sich als äußerst wirksam erwiesen. In einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse, die mehr als 9 Millionen Patienten umfasste, konnten ABS-Programme das Auftreten von Infektionen und Besiedlungen mit

multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN) und *Clostridioides difficile*-Infektionen bei Krankenhauspatienten signifikant verringern.¹⁶

ABS sollte jedoch Teil einer breiter gefassten Strategie zur Eindämmung der Antibiotikaresistenz sein (Abbildung 6).



Abbildung 6. Erforderliche Maßnahmen für nationale Antibiotikastrategien (in Anlehnung an CDDEP 2015 State of the world's antibiotics 2015)⁵

1.4 Die wichtigsten Aussagen

Antibiotikaresistenz ist eine der größten globalen Bedrohungen im Gesundheitswesen, da eine zunehmende Zahl von Infektionen immer schwieriger und teurer zu behandeln ist. Dies führt zu einer erhöhten Mortalität, Morbidität und einer Zunahme unerwünschter Ereignisse, insbesondere bei gefährdeten Bevölkerungsgruppen wie Säuglingen und älteren Menschen.

Antibiotic Stewardship ist ein wirksames Instrument zur Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz, um sicherzustellen, dass „das richtige Antibiotikum für den richtigen Patienten zum richtigen Zeitpunkt mit der richtigen Dosierung auf dem richtigen Verabreichungsweg und mit dem geringsten Schaden für den Patienten und zukünftige Patienten“ verabreicht wird.⁴

Ein wirksames ABS-Programm kann ...



kurzfristig (Tage)

mittelfristig (Wochen/Monate)

langfristig (Jahre)

Abbildung 7. Auswirkungen des verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatzes (in Anlehnung an Dik et al., Expert review of Anti-infective Therapy 2016)¹⁷



Umsetzung eines ABS-Programms im Krankenhaus

- 2.1 Kernelemente von ABS-Programmen
- 2.2 ABS-Toolkit
 - 2.2.1 Elemente des ABS-Toolkits
 - 2.2.2 Multidisziplinäres ABS-Team
 - 2.2.3 Erarbeitung lokaler Leitlinien
 - 2.2.4 Aufklärung
 - 2.2.5 Vorabgenehmigung und Beschränkung oder prospektive Evaluation und Feedback
- 2.3 Wichtige Verbesserungsmaßnahmen
- 2.4 Die wichtigsten Aussagen

2.1 Kernelemente von ABS-Programmen

Für Antibiotic Stewardship-Programme (ABS) gibt es keine einzelne Vorlage, die zu einer optimalen Antibiotikaverschreibung führt. Die komplexe medizinische Entscheidungsfindung im Zusammenhang mit dem Einsatz von Antibiotika und die Unterschiede in Bezug auf die Größe und Versorgungsleistung von Krankenhäusern bedeuten, dass die Programme unterschiedlich ausfallen dürften. Wirksame Programme können dennoch in

verschiedenen Arten von Krankenhäusern umgesetzt werden, vorausgesetzt, es besteht ein nachhaltiges Engagement für das Programm. Eine umfassende Unterstützung und Leitung sowie ein multidisziplinärer Ansatz sind erfolgsentscheidend. Das Centre for Disease Control and Prevention (CDC) hat sieben Kernelemente erarbeitet, die den Rahmen für ein erfolgreiches ABS-Programm abstecken (Abbildung 8).



Engagement der Krankenhausleitung

Bereitstellung der erforderlichen personellen, finanziellen und informationstechnischen Ressourcen



Verantwortlichkeit

Ernennung eines Leiters oder Ernennung von Co-Leitern, beispielsweise einen Arzt und einen Pharmazeuten, mit Verantwortlichkeit für das Programmmanagement und die Ergebnisse



Pharmazeutische Kompetenz

Ernennung eines Pharmazeuten, idealerweise als Co-Leiter des ABS-Programms, der die Umsetzung der Maßnahmen zur Verbesserung des Antibiotikaeinsatzes unterstützt



Maßnahmen

Umsetzung von Interventionen, z. B. prospektive Evaluation und Feedback oder Vorabgenehmigung, zur Verbesserung des Antibiotikaeinsatzes



Verfolgung

Überwachung der Antibiotikaverschreibung, der Auswirkungen von Interventionen und sonstiger wichtiger Ergebnisse wie *C. difficile*-Infektionen und Resistenzmuster



Berichterstattung

Regelmäßige Meldung von Informationen über den Einsatz von Antibiotika und die Resistenz an verschreibende Ärzte, Apotheker, Pflegekräfte und die Krankenhausleitung



Aufklärung

Aufklärung von verschreibenden Ärzten, Apothekern, Pflegekräften und Patienten über Nebenwirkungen durch Antibiotika, Antibiotikaresistenz und optimale Verschreibung

Abbildung 8. Kernelemente eines ABS-Programms im Krankenhaus
(in Anlehnung an CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. 2019)²

2.2 ABS-Toolkit

2.2.1 Elemente des ABS-Toolkits

Eine Vielzahl von Interventionen im Rahmen eines ABS-Programms können die Entscheidungsfindung bei der Antibiotikavergabe verbessern (Abbildung 9). Für die Einführung eines

ABS-Programms wird empfohlen, zunächst die wichtigsten ABS-Maßnahmen zu implementieren. Nach erfolgreicher Etablierung des ABS-Programms können ggf. zusätzliche Strategien hinzugefügt werden.

| Kern | Zusatz |
|---|---|
| Multidisziplinäres ABS-Team ▶ Seite 19 | Deeskalation der Therapie aufgrund der Auswertung von Kulturen |
| Erarbeitung von Leitlinien ▶ Seite 20 | Optimierung der Dosis |
| Beschränkung der Positivliste mit Vorabgenehmigung benannter Antiinfektiva ▶ Seite 22 | Wechsel von intravenöser zu oraler Darreichung |
| UND/ODER | Aufklärung ▶ Seite 21 |
| Prospektive Evaluation und Feedback ▶ Seite 22 | Bestellformulare für antimikrobielle Präparate |
| | Wechselnutzung von antimikrobiellen Präparaten |
| | Antimikrobielle Kombinationsbehandlung |
| | IT zur Unterstützung der Entscheidungsfindung und verbesserten Überwachung |
| | Antibiogramme auf Patienten- und Organisationsebene |

Abbildung 9. Umsetzungsrahmen für ABS-Programm (in Anlehnung an BSAC. Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018)⁴

2.2.2 Multidisziplinäres ABS-Team

Das ABS-Programm muss unbedingt krankenhausweit eingeführt werden, dennoch muss es ein Kernteam geben, das für das Programmmanagement und die Ergebnisse verantwortlich und rechen-schaftspflichtig ist. Die Zusammensetzung dieses Teams hängt von den jeweils im Krankenhaus verfügbaren Ressourcen ab, da nicht jede Funktion in allen Krankenhäusern besetzt ist. Idealerweise sollte das Team aus mindestens einem Facharzt für Infektionskrankheiten, einem klinischen Mikrobiologen und einem klinischen Pharmazeuten bestehen (Abbildung 10). Die Teammitglieder sollten klar definierte Funktionen und Verantwortlichkeiten haben und angemessene Schulungen und Ressourcen erhalten, um ihre Aufgaben erfüllen zu können. **Das multidisziplinäre Team ist für die Erarbeitung lokaler Leitlinien, die Umsetzung von Kerninterventionen und die Schulung des gesamten Krankenhauspersonals verantwortlich.**

Das ABS-Team leistet täglich folgende Aufgaben:⁴

- **Beratung** zum individuellen Patientenmanagement auf Anfrage von Ärzten
- **Überprüfung von Verschreibungen** antimikrobieller Therapien
- **Beratung zur Optimierung** der antimikrobiellen Therapie
- **Förderung der Umstellung** von der intravenösen Verabreichung von Medikamenten auf orale Optionen
- **Ausbildung** durch formelle Lehrveranstaltungen oder Ad-hoc-Ausbildung auf Stationsvisiten

| Kernteam | Optionale Mitglieder |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Facharzt für Infektionskrankheiten• Klinischer Mikrobiologe• Klinischer Pharmazeut | <ul style="list-style-type: none">• Pflegekräfte• Epidemiologe• Spezialist für Infektionskontrolle• IT-Ressourcen |

Abbildung 10. Mitglieder eines ABS-Teams (in Anlehnung an BSAC. Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018)⁴

2.2.3 Erarbeitung lokaler Leitlinien

Die Erarbeitung lokaler Behandlungsleitlinien ist eine gute Methode im Rahmen des ABS-Programms, um die Verordner einzubinden und hier eine Konsensentwicklung über die Verwendung

von Antibiotika anzustoßen. Die lokalen Leitlinien enthalten Anweisungen zur Anwendung und Mindestdauer einer Antibiotikatherapie und sollten Folgendes leisten:

- ▶ **Klare Empfehlungen für einen optimalen Antibiotikaeinsatz,**
die krankenhausspezifisch sind und auf nationalen Leitlinien beruhen
- ▶ **Prüfung der Behandlungspräferenzen des Krankenhauses**
basierend auf lokaler Anfälligkeit, Verschreibungsoptionen und Patientenpopulation
- ▶ **Optimierung der Antibiotikaauswahl und Verabreichungsdauer für häufige Indikationen**
wie AEP, HWI, IAI, Infektionen der Haut und des Weichgewebes und Operationsprophylaxe
- ▶ **Einbindung diagnostischer Ansätze (sofern möglich),**
beispielsweise wann diagnostische Proben zu versenden und welche Tests durchzuführen sind, einschließlich Indikationen für Schnell Diagnosen und nicht-mikrobiologischer Tests (z. B. Bildgebung, Procalcitonin)

Abbildung 11. Lokale Leitlinien (in Anlehnung an CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs 2019)²

AEP ambulant erworbene Pneumonie **HWI** Harnwegsinfektion **IAI** intraabdominale Infektion

2.2.4 Aufklärung

Im Rahmen eines erfolgreichen ABS-Programms sollten die allgemeine Öffentlichkeit, Patienten und medizinisches Personal über Antibiotikaresistenz, potenzielle Nebenwirkungen von Antibiotika

und eine optimale Verschreibungspraxis aufgeklärt werden. Ferner sollte das gesamte medizinische Personal geschult werden, um sich folgende Kompetenzen anzueignen:

- ▶ **Infektionsprävention und -kontrolle**
- ▶ **Antibiotikaresistenzen und antimikrobielle Präparate**
- ▶ **Verschreibung von antimikrobiellen Präparaten und Antibiotic Stewardship**
- ▶ **Überwachung und Lernen: Weiterbildung zur Antibiotikaverordnung und dem verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika**

Abbildung 12. ABS-Programmbildung für Gesundheitspersonal (in Anlehnung an Public Health England, Antimicrobial prescribing and stewardship competencies, Online Oktober 2013)¹⁸

2.2.5 Vorabgenehmigung und Beschränkung oder prospektive Evaluation und Feedback

Die beiden wirksamsten ABS-Strategien sind die Vorabgenehmigung beschränkter antimikrobieller Mittel sowie prospektive Evaluation und Feedback (Abbildungen 13 und 14). Es wird empfohlen, je nach Krankenhausumgebung entweder eine oder eine Kombination beider Strategien zu implementieren.

Der Vorteil der prospektiven Evaluation samt Feedback ist, dass Ärzte ihre Verschreibungshoheit aufgrund der Freiwilligkeit der Strategie beibehalten, allerdings kann sie sehr arbeitsintensiv und teuer sein. Abbildung 15 veranschaulicht ein Beispiel für einen Algorithmus für prospektive Evaluation und Feedback.

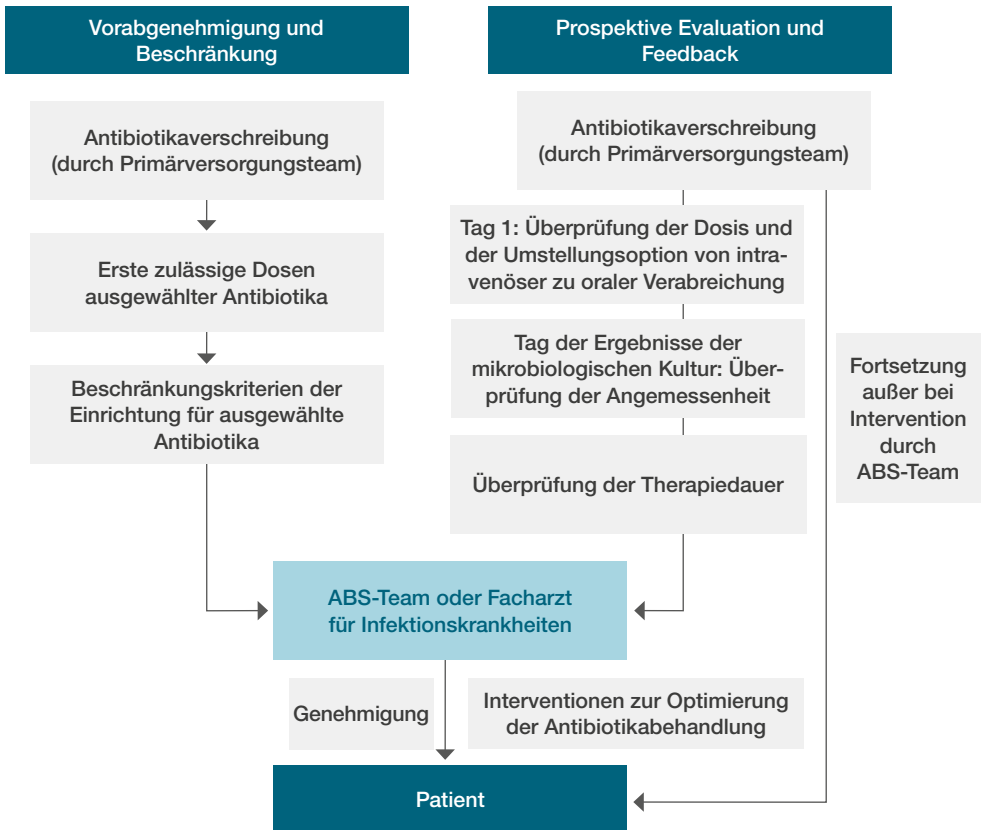


Abbildung 13. Die beiden wirksamsten ABS-Strategien: Vorabgenehmigung und Beschränkung gegenüber prospektiver Evaluation und Feedback (in Anlehnung an Chung GW et al., Virulence 2013)¹⁹

Liste der Interventionen, die dem Antibiotic Stewardship zuzurechnen sind



Verschreibungsbeschränkung

Antibiotika dürfen nur verschrieben werden:

- für bestimmte zugelassene klinische Indikationen
- von bestimmten Ärzten (d. h. Fachärzten für Infektionskrankheiten)

Gesundheitsversorgung: stationär/ambulant



Vorabgenehmigung des Medikaments

Genehmigung (durch ABS-Teammitglied oder Facharzt für Infektionskrankheiten) für die Freigabe bestimmter Antibiotika erforderlich. Häufig in Verbindung mit Verschreibungsbeschränkung umgesetzt.

Gesundheitsversorgung: stationär/ambulant



Prospektive Evaluation und Feedback

Fallprüfung durch geschultes ABS-Teammitglied und Feedback anhand von Empfehlungen, sofern die überprüften Antibiotika als unangemessen verschrieben gelten. Arbeitsintensiv

Gesundheitsversorgung: stationär

Abbildung 14. Beschreibung der Interventionen, die dem Antibiotic Stewardship zuzurechnen sind (in Anlehnung an Chung GW et al., Virulence 2013)¹⁹

Mit Evaluation/Intervention einhergehendes Feedback

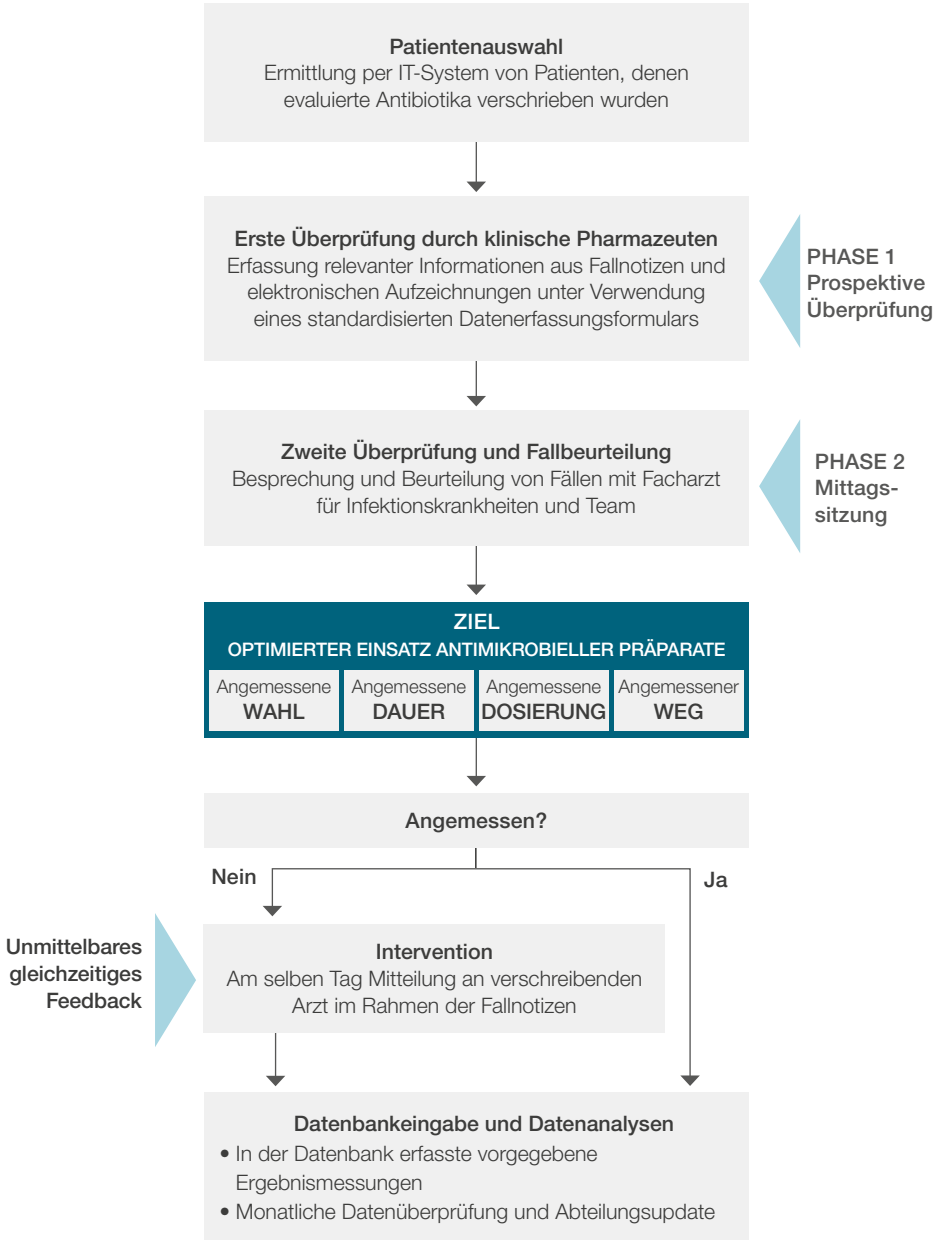


Abbildung 15. Beispiel für einen Algorithmus für prospektive Evaluation und Feedback (in Anlehnung an Loo LW et al., International Journal of Antimicrobial Agents 2019)²⁰

2.3 Wichtige Verbesserungsmaßnahmen

Es ist unerlässlich, die Auswirkungen der ABS-Intervention auf die klinische Praxis und die Behandlungsergebnisse zu bewerten. Das ABS-Team muss klar definierte Ziele für die von ihm gewählten Verbesserungsbereiche

festlegen und einen klaren Aktionsplan aufstellen, wie diese Ziele zu erreichen sind. Allein durch die Messung der Verbesserungsindikatoren erfährt das ABS-Team, ob die umgesetzten Maßnahmen wirksam waren.

- ▶ **Messung des Antibiotikaeinsatzes:** Überwachung und Benchmarking des Antibiotikaeinsatzes durch standardisiertes Ergebnis, z. B. Therapietage (DOT), standardisierte antimikrobielle Verabreichungsquote (SAAR) oder definierte Tagesdosen (DDD)
- ▶ **Ergebnismessungen** wie *C. difficile*-Infektionen, Antibiotikaresistenz oder finanzielle Auswirkungen
- ▶ **Prozessmessungen** wie Verfolgung der Art und Akzeptanz empfohlener Interventionen, Überwachung der Einhaltung einrichtungsspezifischer Leitlinien oder Verhältnis der intravenösen und oralen Verabreichung

Abbildung 16. Verfolgung wichtiger Verbesserungsmaßnahmen (in Anlehnung an CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs 2019)²

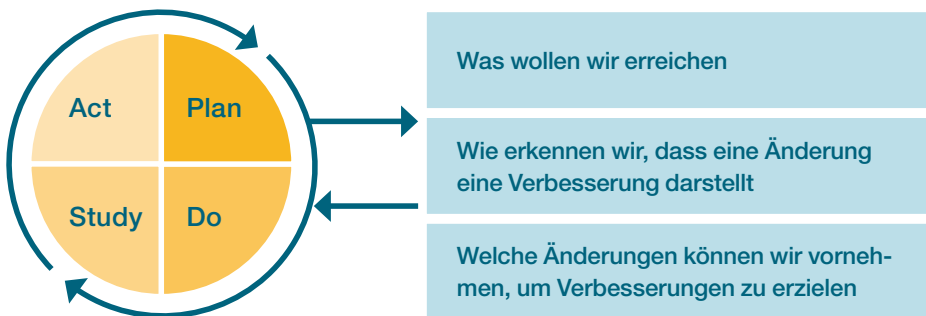


Abbildung 17. Anwendung des Plan-Do-Study-Act-Rahmens für die wirksame Umsetzung (in Anlehnung an <https://improvement.nhs.uk/documents/2142/plan-do-study-act.pdf>)²¹

2.4 Die wichtigsten Aussagen

Ein ABS-Programm kann in jedem Krankenhaus erfolgreich umgesetzt werden, solange ein **benanntes multidisziplinäres Kernteam** zur Verfügung steht, das von der Krankenhausleitung mit entsprechenden personellen, finanziellen und IT-Ressourcen unterstützt wird.

Zu den Kernaufgaben des multidisziplinären Teams gehören die Erarbeitung lokaler Leitlinien, die Umsetzung einer Verschreibungsmethode für antimikrobielle Präparate, z. B. die Vorabgenehmigung begrenzter antimikrobieller Wirkstoffe bzw. prospektive Evaluation und Feedback, sowie die Schulung des gesamten Krankenhauspersonals.

Die Auswirkungen der ABS-Interventionen auf die klinische Praxis sollten Vorteile für die Patienten belegen (Abbildung 18).



Abbildung 18. Die besten Tipps für ein erfolgreiches ABS-Programm (in Anlehnung an BSAC. Antibiotic stewardship from principles to practice – eBook 2018)⁴

PCT



Bedeutung des Biomarkers Procalcitonin für den Antibiotikaeinsatz

- 3.1 Diagnostik als integraler Bestandteil eines ABS-Programms
- 3.2 Konsensus-Algorithmus für den Einsatz von B·R·A·H·M·S PCT
- 3.3 Beispiel für die erfolgreiche Integration von PCT in ein ABS-Programm in den USA
- 3.4 Beispiel für die erfolgreiche Integration von PCT in ein ABS-Programm in Singapur
- 3.5 Beispiel für die erfolgreiche Integration von PCT in ein ABS-Programm in Griechenland
- 3.6 Weitere Belege für ausgewählte Indikationen
- 3.7 Die wichtigsten Aussagen

3.1 Diagnostik als integraler Bestandteil eines ABS-Programms

Diagnostik ist ein integraler und wesentlicher Bestandteil eines ABS-Programms. Blutkulturen und molekulare Diagnostik liefern Informationen darüber, ob und welche Art von Krankheitsserregern

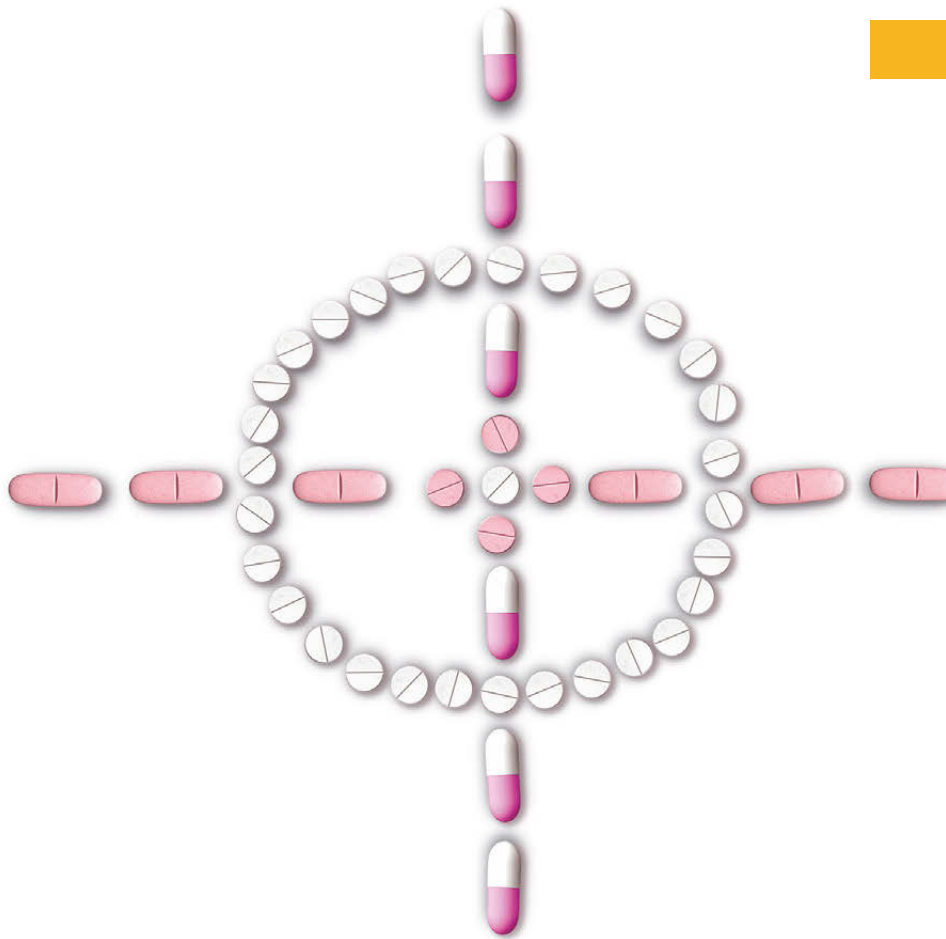
vorliegen, was als Orientierungshilfe für eine angemessene Antibiotikaverschreibung dienen kann. Darüber hinaus können Blut-Biomarker Aufschluss darüber geben, wie der Wirt auf die Infektion reagiert.

„Essentielle Diagnostika: Diagnostika, die den vorrangigen Gesundheitsbedürfnissen der Bevölkerung entsprechen und unter Berücksichtigung der Prävalenz von Krankheiten und der Relevanz für die öffentliche Gesundheit, des Nachweises der Wirksamkeit und Genauigkeit sowie der vergleichbaren Kostenwirksamkeit ausgewählt werden.“²²

Procalcitonin (PCT) ist ein schnell reagierender Biomarker, der spezifisch auf eine bakterielle Infektion hinweist. PCT gibt Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten bakteriellen Infektion und das Risiko einer Krankheitsprogression hin zur Sepsis und zum septischen Schock und unterstützt die Entscheidung über eine Antibiotikatherapie. Die WHO hat in ihrer Liste der essentiellen In-vitro-Diagnostika (EDL3) die Bedeutung von PCT für tertiäre Versorgungseinrichtungen und darüber hinaus „zur Steuerung der Antibiotikatherapie oder ihres Abbruchs

bei Sepsis und Infektionen der unteren Atemwege“ anerkannt.⁶ **PCT ist der einzige Biomarker in der EDL, der als Hilfsmittel bei Entscheidungen über die Antibiotikatherapie anerkannt ist.**

Randomisierte, kontrollierte interventionelle Studien haben belegt, dass die Integration von PCT in die klinische Entscheidungsfindung für Patienten mit Atemwegsinfektionen und Sepsis von Vorteil ist, da damit die Antibiotikaexposition, infektbedingte unerwünschte Ereignisse und die Mortalität deutlich verringert werden konnten.^{23,24,25}



Procalcitonin ist inzwischen in der WHO-Liste der essentiellen In-vitro-Diagnostika als Entscheidungshilfe für die Antibiotikatherapie bzw. deren Absetzung aufgeführt.⁶

3.2 Konsensus-Algorithmus für den Einsatz von B·R·A·H·M·S PCT

Procalcitonin kann sicher zur Einleitung einer Antibiotikatherapie und zur Überwachung der Wirksamkeit einer Antibiotikabehandlung verwendet werden, in Verbindung mit den Informationen aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der mikrobiologischen Beurteilung. Für Patienten mit leichter (Abbildung 19a), mittelschwerer (Abbildung 19b) und schwerer (Abbildung 19c) Erkrankung wurde auf der Grundlage klinischer Evidenz und Praxiserfahrung ein Algorithmus entwickelt, der Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S PCT™ zur sicheren und wirksamen Verringerung des Antibiotikaeinsatzes nutzt.²⁶

Bei Patienten mit Immunsuppression (einschließlich HIV), Mukoviszidose, Pankreatitis, Traumata, Schwangerschaft und hohen Transfusionsvolumen ist Vorsicht geboten. Der durch B·R·A·H·M·S PCT gestützte verantwortungsvolle Antibiotikaeinsatz sollte nicht bei Patienten mit chronischen Infektionen (z. B. Abszess, Osteomyelitis, Endokarditis) angewandt werden. Bei *S. aureus*-Bakteriämie und Candidämie sollte die Therapiedauer nicht unter die Mindestdauer gemäß den entsprechenden Leitlinien gekürzt werden. Zur bestimmungsgemäßen Verwendung und Auswertung der Ergebnisse bei spezifischen Indikationen ist die Gebrauchsanweisung für die In-vitro-Diagnostika heranzuziehen.



Patient mit leichter Erkrankung außerhalb der Intensivstation

Definiert durch die Festlegung spezifischer Scores, z. B. qSOFA, MEDS, NEWS

| | | | | |
|--|--|---|--|---|
| Erste klinische Beurteilung (einschließlich Mikrobiologie) | Bakterielle Infektion unklar | | Starker Verdacht auf bakterielle Infektion | |
| | <0,25 | ≥0,25 | <0,25 | ≥0,25 |
| PCT-Ergebnis [µg/L] | <0,25 | ≥0,25 | <0,25 | ≥0,25 |
| Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion basierend auf PCT-Wert | Geringe Wahrscheinlichkeit | Hohe Wahrscheinlichkeit | Geringe Wahrscheinlichkeit | Hohe Wahrscheinlichkeit |
| Gesamtauswertung | Bakterielle Infektion unwahrscheinlich | Bakterielle Infektion wahrscheinlich | Bakterielle Infektion möglich | Bakterielle Infektion sehr wahrscheinlich |
| Antibiotikamanagement | ABx zurückhalten, andere diagnostische Tests für Diagnose erwägen | ABx nach klinischem Ermessen verwenden | Empirische ABx nach klinischem Ermessen verwenden, andere diagnostische Tests erwägen | ABx nach klinischem Ermessen verwenden |
| Empfehlungen für das Follow-up von Patienten | Vor Entlassung zweiten PCT-Test innerhalb von 6–24 Stunden erwägen | PCT alle 24–48 Stunden zur Überwachung und Absetzung von ABx nutzen, wenn PCT bei <0,25 µg/L liegt oder um 80% gesunken ist | Zweiten PCT-Test innerhalb von 24 Stunden erwägen, um ABx abzusetzen, wenn PCT noch bei <0,25 µg/L liegt | PCT alle 24–48 Stunden zur Überwachung und Absetzung von ABx nutzen, wenn PCT bei <0,25 µg/L liegt oder um 80% gesunken ist |

Abbildung 19a. B-R-A-H-M-S PCT-Algorithmus zur Einleitung und Absetzung von Antibiotika bei Patienten mit leichter Erkrankung außerhalb der Intensivstation (in Anlehnung an Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019)²⁶

ABx Antibiotika

Patient mit **mittelschwerer** Erkrankung außerhalb der Intensivstation

Definiert durch die Festlegung spezifischer Scores, z. B. qSOFA, MEDS, NEWS

| Erste klinische Beurteilung (einschließlich Mikrobiologie) | Bakterielle Infektion unklar | | Starker Verdacht auf bakterielle Infektion | |
|--|---|---|--|---|
| | <0,25 | ≥0,25 | <0,25 | ≥0,25 |
| PCT-Ergebnis [µg/L] | <0,25 | ≥0,25 | <0,25 | ≥0,25 |
| Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion basierend auf PCT-Wert | Geringe Wahrscheinlichkeit | Hohe Wahrscheinlichkeit | Geringe Wahrscheinlichkeit | Hohe Wahrscheinlichkeit |
| Gesamtauswertung | Bakterielle Infektion unwahrscheinlich | Bakterielle Infektion wahrscheinlich | Bakterielle Infektion möglich | Bakterielle Infektion sehr wahrscheinlich |
| Antibiotikamanagement | Empirische ABx nach klinischem Ermessen verwenden, andere diagnostische Tests erwägen | ABx nach klinischem Ermessen verwenden | Empirische ABx nach klinischem Ermessen verwenden, andere diagnostische Tests erwägen | ABx nach klinischem Ermessen verwenden |
| Empfehlungen für das Follow-up von Patienten | Wiederholter PCT-Test innerhalb von 6–24 Stunden, um ABx vorzeitig abzusetzen, wenn PCT noch bei <0,25 µg/L liegt | PCT alle 24–48 Stunden zur Überwachung und Absetzung von ABx nutzen, wenn PCT bei <0,25 µg/L liegt oder um 80% gesunken ist | Zweiten PCT-Test innerhalb von 24 Stunden erwägen, um ABx abzusetzen, wenn PCT noch bei <0,25 µg/L liegt | PCT alle 24–48 Stunden zur Überwachung und Absetzung von ABx nutzen, wenn PCT bei <0,25 µg/L liegt oder um 80% gesunken ist |

Abbildung 19b. B-R-A-H-M-S PCT-Algorithmus zur Einleitung und Absetzung von Antibiotika bei Patienten mit mittelschwerer Erkrankung außerhalb der Intensivstation (in Anlehnung an Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019)²⁶

ABx Antibiotika

Patient mit **schwerer** Erkrankung außerhalb der Intensivstation

Definiert durch die Festlegung spezifischer Scores,
z. B. qSOFA, MEDS, NEWS

| Erste klinische Beurteilung (einschließlich Mikrobiologie) | Bakterielle Infektion unklar | | Starker Verdacht auf bakterielle Infektion | |
|--|---|---|--|---|
| | <0,5 | ≥0,5 | <0,5 | ≥0,5 |
| PCT-Ergebnis [$\mu\text{g/L}$] | <0,5 | ≥0,5 | <0,5 | ≥0,5 |
| Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion basierend auf PCT-Wert | Geringe Wahrscheinlichkeit | Hohe Wahrscheinlichkeit | Geringe Wahrscheinlichkeit | Hohe Wahrscheinlichkeit |
| Gesamtauswertung | Bakterielle Infektion unwahrscheinlich | Bakterielle Infektion wahrscheinlich | Bakterielle Infektion möglich | Bakterielle Infektion sehr wahrscheinlich |
| Antibiotikamanagement | Empirische ABx nach klinischem Ermessen verwenden, andere diagnostische Tests erwägen | ABx nach klinischem Ermessen verwenden | Empirische ABx nach klinischem Ermessen verwenden, andere diagnostische Tests erwägen | ABx nach klinischem Ermessen verwenden |
| Empfehlungen für das Follow-up von Patienten | PCT alle 24-48 Stunden zur Überwachung und Absetzung von ABx nutzen, wenn PCT immer noch bei <0,5 $\mu\text{g/L}$ liegt | PCT alle 24-48 Stunden zur Überwachung und Absetzung von ABx nutzen, wenn PCT bei <0,5 $\mu\text{g/L}$ liegt oder um 80% gesunken ist | Zweiten PCT-Test innerhalb von 24 Stunden erwägen, um ABx abzusetzen, wenn PCT noch bei <0,5 $\mu\text{g/L}$ liegt | PCT alle 24-48 Stunden zur Überwachung und Absetzung von ABx nutzen, wenn PCT bei <0,5 $\mu\text{g/L}$ liegt oder um 80% gesunken ist |

Abbildung 19c. B-R-A-H-M-S PCT-Algorithmus zur Einleitung und Absetzung von Antibiotika bei Patienten mit schwerer Erkrankung auf der Intensivstation (in Anlehnung an Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019)²⁶

ABx Antibiotika

3.3 Beispiel für die erfolgreiche Integration von PCT in ein ABS-Programm in den USA

Im Five Rivers Medical Center, einem städtischen Krankenhaus in Arkansas, wurde eine monozentrische, retrospektive Prä-Post-Kohortenstudie durchgeführt, um die Auswirkungen der Integration von PCT in bestehende ABS-Praktiken zu bewerten.²⁷ Vier Jahre lang wurden Daten vor und nach der PCT-Einführung erfasst und zu

Patienten aller Altersgruppen in der Intensiv- und Akutversorgung verglichen. Nach der Einführung wurde bei Patienten mit Verdacht auf bakterielle Infektion bei der Aufnahme ein Ausgangs-PCT ermittelt und die serielle PCT-Messung täglich wiederholt, um die Wirksamkeit der Therapie zu beurteilen.

„Ziel ist es, wegweisende Denkprozesse im Patientenmanagement zu bieten und Technologien anzuwenden, um die Kapazität der Ärzte auszubauen, die besten Optionen für den klinischen Status ihrer Patienten zu nutzen, Entscheidungshilfen zu erhalten und die Ergebnisse durch bessere klinische Versorgung zu optimieren.“



Mike Broyles, PharmD

Pharmazeutischer Leiter im Five River Medical Center in Pocahontas, Arkansas (USA)

Dr. Broyles blickt auf mehr als 30 Jahre Erfahrung als Krankenhausapotheken- und Laborleiter zurück, in denen er Patienten aktuelle Konzepte für die klinische Anwendung von Arzneimitteln mit Schwerpunkt auf dem verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika bereitstellte.

Er hat mehr als 25 der 40 größten Integrated Healthcare Networks in den USA beraten. Er war in Beiräten tätig und hält regelmäßig Vorträge für die Industrie, die Krankenhäuser mit einer Größe von 35 bis 1200 Betten beliefert. Zuletzt war er Mitglied einer globalen Expertengruppe für PCT-gestützte Antibiotikatherapie in Krankenhäusern und sprach bei der FDA im Rahmen des jüngsten Antrags auf Zulassung von PCT bei Sepsis und Infektionen der unteren Atemwege vor.

Die Integration von PCT in die bestehenden ABS-Praktiken im Five Rivers Medical Center trug zu einer deutlichen Reduzierung der durchschnittlichen Dauer der Antibiotikatherapie, der Wiederaufnahme allgemein, der unerwünschten Ereignisse durch antimikrobielle Mittel, der allgemeinen

Krankenhaussterblichkeit und der *C. difficile*-Infektionen bei (Abbildung 20).

Darüber hinaus senkte die Einführung des PCT-Protokolls deutlich die Kosten pro Patient mit Sepsis und Infektionen der unteren Atemwege (Abbildung 21).

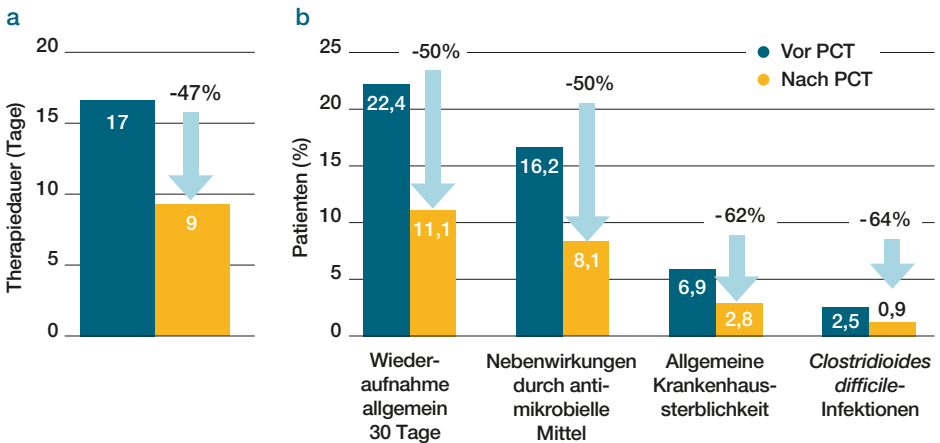


Abbildung 20. (a) Durchschnittliche Therapiedauer vier Jahre vor PCT-Einführung (vor PCT, 985 Patienten) und vier Jahre nach PCT-Einführung (nach PCT, 1.167 Patienten). (b) Prozentsatz der Patienten, die vor PCT und nach PCT Komplikationen aufwiesen (in Anlehnung an Broyles MR et al., Open Forum Infect Dis 2017)²⁷

| | Vor PCT | Nach PCT | Differenz Vorher/Nachher |
|--|-----------|-----------|--------------------------|
| Kosten pro Sepsispatient | 52.055 \$ | 26.433 \$ | -25.611 \$ |
| Kosten pro Patient mit Infektion der unteren Atemwege | 15.738 \$ | 12.109 \$ | -3.629 \$ |

Abbildung 21. Krankenhauskosten pro Patient in den vier Jahren vor der PCT-Einführung (vor PCT) und vier Jahren nach der PCT-Einführung (nach PCT) (in Anlehnung an Voermans AM et al., OMICS 2019)²⁸ Ein negativer Wert für die Differenz verweist auf Kosteneinsparungen in der Phase nach dem Höchststand.

Um den PCT-gestützten Algorithmus optimal zu nutzen, ist für die Integration von PCT in die Arbeitsabläufe des Krankenhauses Folgendes zu beachten:

- ▶ Für den Beginn, die Umstellung und die Beendigung der Antibiotikatherapie sollten klare Protokolle vorliegen, die vom medizinischen Personal und der Apotheke genehmigt wurden.
- ▶ Das PCT-Protokoll sollte in die vorrangigen Diagnosen bei der Aufnahme einbezogen werden, die den Einsatz von Antibiotika vorsehen oder vorsehen könnten.
- ▶ Bei Verdacht auf Infektion sollte PCT als ein vorab markiertes Kästchen in den Aufnahmeformularen und als Priorität gelistet sein.
- ▶ PCT-gestütztes ABS beginnt mit den Aufnahmeformularen für die Notaufnahme (wo ein Großteil der Aufnahmen stattfindet) und setzt sich in allen Krankenhausaufnahmen mittels der Formulare in den elektronischen Patientenakten fort.
- ▶ Die Apotheke überprüft den gesamten Antibiotikaverbrauch oder potenzielle Diagnosen für einen angemessenen Antibiotikaeinsatz.
- ▶ Das PCT-Protokoll kann vom Pharmazeuten angefordert und befolgt werden, wenn es vom Arzt ausgelassen oder nicht überprüft wurde bzw. bei einer selteneren Diagnose, die nicht auf dem Formularsatz aufgeführt ist.

Abbildung 22. Erwägungen vor der Einbindung von PCT in ein ABS-Programm (in Anlehnung an Broyles MR et al., Open Forum Infect Dis 2017)²⁷

3.4 Beispiel für die erfolgreiche Integration von PCT in ein ABS-Programm in Singapur

Das Singapore General Hospital betreibt seit 2006 ein multidisziplinäres ABS-Programm. Der Erfolg dieses Programms ist in erster Linie auf die Unterstützung der obersten Krankenhausverwaltung, der Regierung und der klinischen Teams der teilnehmenden Abteilungen zurückzuführen. Die erfolgreiche Umsetzung des ABS-Programms beruhte auf der Einbeziehung von Stakeholdern in einer Kombination der Top-down- und

Bottom-up-Ansätze. Besonders wichtig für die Umsetzung war das zeitnahe prospektive Feedback und der regelmäßige und häufige Austausch mit den klinischen Abteilungen über weitere Verbesserungen. PCT wurde 2008 im Rahmen des ABS-Programms eingeführt. Es dient in Verbindung mit der klinischen Beurteilung als objektiver Marker für die Entscheidung über das sichere Absetzen von Antibiotika.



Andrea Kwa, PharmD

Pharmazeutische klinische Wissenschaftlerin am Singapore General Hospital und außerordentliche Professorin an der Duke-National University of Singapore, Emerging Infectious Diseases-Programm, Singapur.

Dr. Kwa ist auf Intensivmedizin und Infektionskrankheiten spezialisiert. Sie ist mit großer Leidenschaft in der Forschung zur antimikrobiellen Resistenz (in vitro und in vivo) und der Forschung im Gesundheitswesen über den verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika tätig. Bis dato hat sie mehr als 90 begutachtete Publikationen verfasst und über 150 Vorträge gehalten.

Als Gutachterin hat sie sich in zahlreichen wissenschaftlichen Fachzeitschriften eingebracht, darunter *Clinical Infectious Disease* and *Clinical Microbiology & Infections*.

„Der Erfolg eines ABS-Programms besteht darin, dass es letztendlich einen kontinuierlich positiven Einfluss auf die Patientenversorgung in punkto Sicherheit haben muss.“

Die Einbindung von PCT in das ABS-Programm war von großer Tragweite. Wie nachstehend in Abbildung 23 veranschaulicht, führte die Akzeptanz der Ärzte der durch PCT und klinische Beurteilung gestützten Empfehlungen des ABS-Programms zu einer deutlichen Verringerung der Antibiotikaexposition und

einer kürzeren Verweildauer, ohne negative Auswirkungen auf die Patientenergebnisse, gemessen an der 14-Tage-Mortalität allgemein und der 14-Tage-Wiederaufnahme aufgrund einer Infektion.²⁰ Der für das mit der Evaluation einhergehende Feedback des Singapore General Hospital verwendete Algorithmus ist in Abbildung 15 dargestellt.

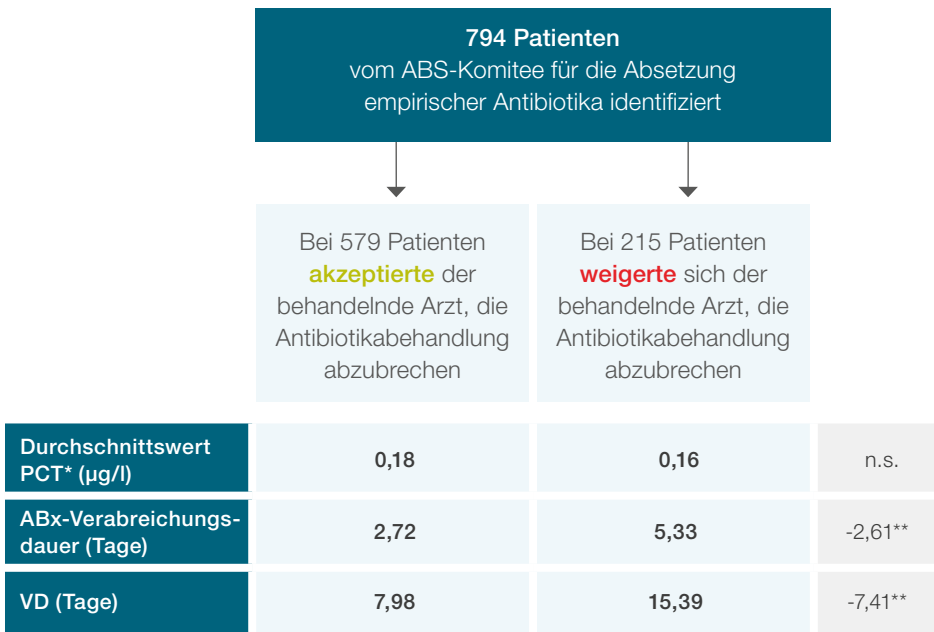


Abbildung 23. Ergebnisanalyse für Patienten, bei denen das ABS-Komitee innerhalb von 24 Stunden nach der Verschreibung auf der Grundlage eines des PCT-gestützten ABS-Protokolls die Absetzung empirischer Antibiotika empfohlen hat (in Anlehnung an Loo LW et al., International Journal of Antimicrobial Agents 2019)²⁰

* PCT war für >70% der Patienten verfügbar

** $p < 0,01$ akzeptierte vs. abgelehnte Intervention

ABS Antibiotic Stewardship **ABx** Antibiotika **VD** Verweildauer **NS** nicht signifikant

3.4 Beispiel für die erfolgreiche Integration von PCT in ein ABS-Programm in Griechenland

Der langfristige Einsatz von Antibiotika kann das Risiko von Infektionen durch *Clostridioides difficile* (CDI) und multiresistente Organismen (MDRO) bei schwerkranken Patienten erhöhen, was zu schlechten klinischen Ergebnissen führen kann. Die PROGRESS²⁵-Studie, eine multizentrische, pragmatische Studie unter Realbedingungen in Griechenland, belegte, dass die Verwendung von PCT als Entscheidungshilfe für den frühzeitigen Abbruch der Antibiotikatherapie bei Sepsispatienten

die Dauer der Antibiotikabehandlung im Vergleich zur Standardversorgung verringerte. Die Inzidenz von infektiösen unerwünschten Ereignissen wie Infektionen durch CDI, MDRO oder damit verbundene Todesfälle ging in der PCT-Gruppe zurück, während das 28-Tage-Überleben deutlich verbessert wurde. Dies deutet darauf hin, dass die PCT-gestützte Entscheidungsfindung bei Sepsis sicher ist und langfristige Vorteile mit potenziell erheblichen Auswirkungen auf das Gesundheitswesen bietet.

Die Vorteile der PCT-gestützten Entscheidungsfindung „können erhebliche Auswirkungen auf das Gesundheitswesen haben, insbesondere in Ländern mit hohem Verbrauch von antimikrobiellen Präparaten“.²⁵



Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, MD, PhD

Professor für Innere Medizin an der National and Kapodistrian University of Athens, Medizinische Hochschule; Leiter der Abteilung für Immunologie von Infektionskrankheiten am ATTIKON Universitätskrankenhaus.

Zu den Forschungsschwerpunkten von Prof. Giamarellos-Bourboulis gehören die Pathogenese der Sepsis, insbesondere Immunparalyse, angeborene Immunität und In-vitro-Arbeiten sowie Pharmakokinetik antimikrobieller Substanzen und deren Wechselwirkungen mit multiresistenten Spezies.

Er ist Gastprofessor am Center for Sepsis Control and Care des Universitätsklinikums Jena in Deutschland und Präsident der European Shock Society und Vorsitzender der European Sepsis Alliance. Er hat 400 begutachtete Artikel mit über 17.000 Zitierungen veröffentlicht.

Die Anwendung des PCT-Algorithmus im Studienprotokoll (Abbildung 24) führte unabhängig von der Infektionsursache zu einer um etwa 50% kürzeren durchschnittlichen Dauer der Antibiotikatherapie (Abbildung 25).

Dies hatte eine Verringerung der infektbedingten unerwünschten Ereignisse (15,3% gegenüber 7,2%, $p:0,045$) und der Krankenhaussterblichkeit und 28-Tage-Mortalität (28,2% gegenüber 15,2%, $p:0,02$) um jeweils knapp 50% zur Folge. Für den PCT-gestützten Arm zeigte sich, dass das Quotenverhältnis für

infektbedingte unerwünschte Ereignisse von der Stuhlbesiedelung unabhängig ist, nicht jedoch so im Arm der Standardversorgung. Dies deutete darauf hin, dass trotz einer anfänglichen Besiedelung nach einer Exposition gegenüber antimikrobiellen Präparaten im PCT-gestützten Arm ein vorzeitiger Abbruch keine Entwicklung einer klinischen Infektion zuließ. Die erhöhte Inzidenz von Infektionen durch MDRO und *Clostridioides difficile* im Arm der Standardversorgung könnte mit den Auswirkungen einer langfristigen Antibiotikaexposition auf die Darmflora erklärt werden.

Studiendesign

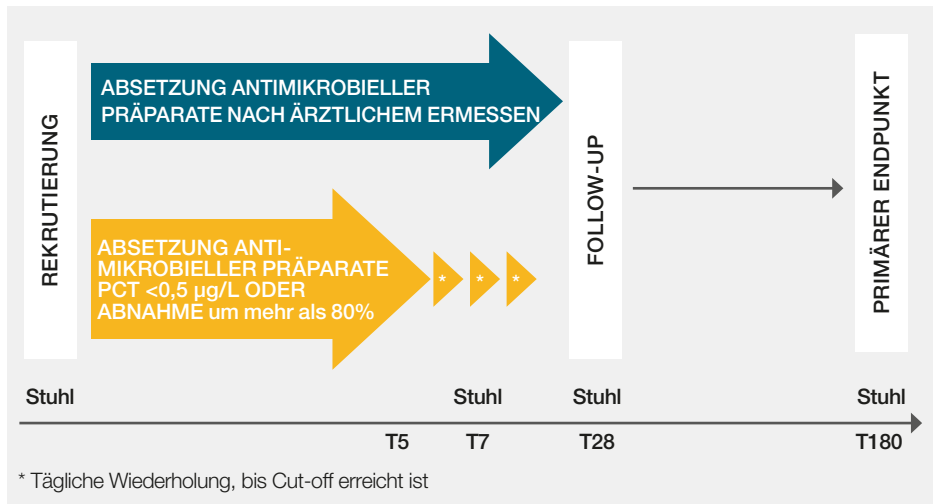


Abbildung 24. Studiendesign der PROGRESS-Studie (in Anlehnung an Kyriazopoulou E et al., Am J Respir Crit Care Med 2020)²⁵

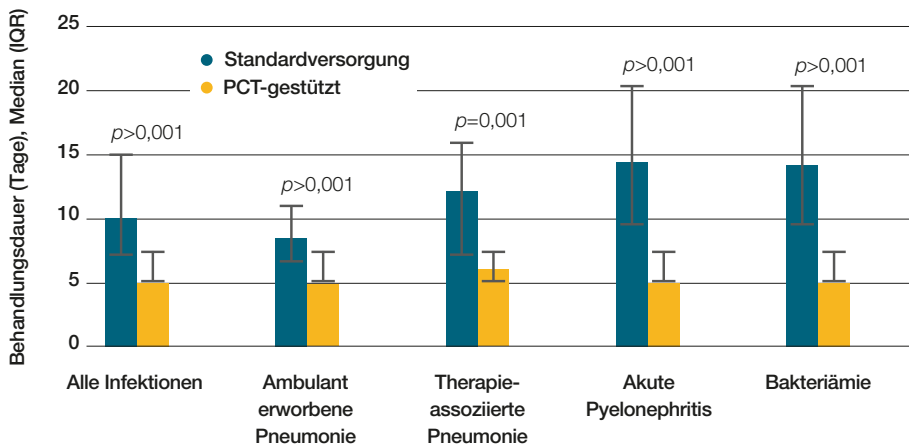


Abbildung 25. Durchschnittliche Dauer der Antibiotikatherapie bei 266 Patienten (in Anlehnung an Kyriazopoulou E et al., Am J Respir Crit Care Med 2020)²⁵

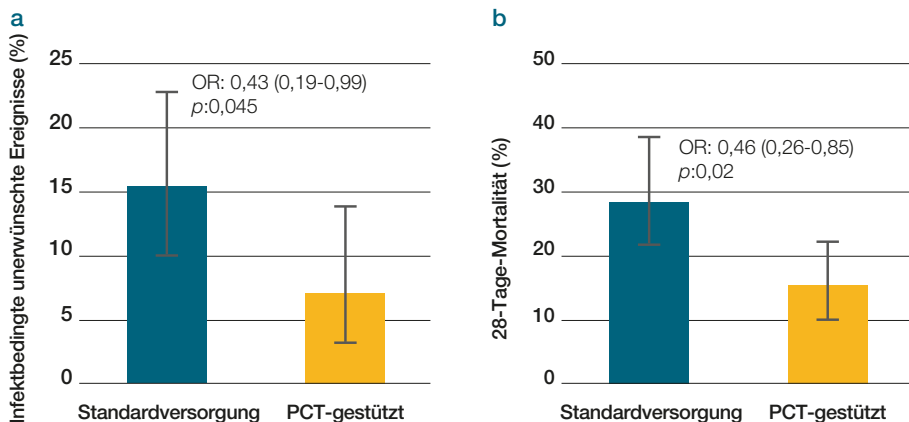


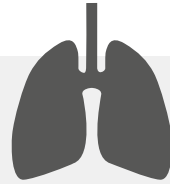
Abbildung 26. (a) primärer Endpunkt der Studie, infektbedingte unerwünschte Ereignisse nach sechs Monaten (kombinierter Endpunkt bestehend aus Inzidenz neuer CDI, Inzidenz neuer MDRO-Infektionen und infektbedingtem Tod durch Baseline-CDI oder MDRO) und (b) sekundärer Endpunkt, 28-Tage-Mortalität (in Anlehnung an Kyriazopoulou E et al., Am J Respir CritCare Med 2020)²⁵

IQR Interquartilsbereich OR Quotenverhältnis CDI *Clostridioides difficile*-Infektion MDRO multiresistenter Organismus

3.6 Weitere Belege für ausgewählte Indikationen

Infektionen der unteren Atemwege (LRTI)

Schuetz P et al., Lancet Infect Dis 2018²⁹



- ▶ Die PCT-gestützte Entscheidungsfindung reduziert erwiesenermaßen signifikant die Antibiotikaexposition bei Patienten mit Infektionen der unteren Atemwege durch reduzierte Antibiotikaverschreibung in Behandlungssituationen mit geringem Risikopotenzial und bei Niedrigrisikopatienten sowie durch kürzere Dauer und früheres Absetzen von Antibiotika bei Patienten mit hohem Risiko.
- ▶ Die PCT-unterstützte Antibiotikatherapie führte zu signifikant geringeren Antibiotika-Nebenwirkungen und geringerer Mortalität.

Chirurgische Intensivstation

Hohn A et al., Infection 2015³⁰



- ▶ Das PCT-gestützte ABS-Programm führte zu einer Verringerung der Antibiotika-Verbrauchsdichte um 21,2% (tägliche Dosen/ 1.000 Patiententage) ohne Erhöhung der Mortalität.
- ▶ Ferner führte es zu einer deutlichen Reduzierung des Verbrauchs von Aminoglykosiden, Cephalosporinen und Chinolonen.

Neugeborene

Stocker M et al. und die NeoPInS Study Group,
Lancet 2017³¹



Die standardisierte Risikobeurteilung mit PCT ist der Standardversorgung nachweislich überlegen:

- ▶ verkürzte Dauer der Antibiotikatherapie und verkürzter Krankenhausaufenthalt
- ▶ niedrige Reinfektionsrate und keine studienbedingte Mortalität

Intensivstation

de Jong E et al., The Lancet Infectious Diseases 2016⁹



- ▶ Die PCT-gestützte Antibiotikatherapie führte zu einer deutlichen Verringerung der Behandlungsdauer um 2 Tage und des Antibiotikaverbrauchs um 19% im Vergleich zur Standardversorgung in einem Umfeld, das bereits vergleichsweise kurze Antibiotika-Therapieregimes aufwies.
- ▶ Die PCT-gestützte Antibiotikatherapie bei schwerkranken Patienten war mit einer signifikanten Verringerung der Mortalität nach 28 Tagen und einem Jahr im Vergleich zur Standardversorgung verbunden.

3.7 Die wichtigsten Aussagen

Diagnostik ist ein integraler Bestandteil eines ABS-Programms.

Neben Blutkulturen und Molekulardiagnostik kann der Biomarker der Wirtsantwort PCT das klinische Management von Patienten unterstützen.

PCT kann sicher zur Überwachung der Wirksamkeit einer Antibiotikabehandlung verwendet werden, in Verbindung mit den Informationen aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der mikrobiologischen Beurteilung.

Die Evidenz aus multizentrischen Studien und Metaanalysen hat belegt, dass der PCT-Algorithmus sicher und wirksam zur Verringerung von Antibiotikaverschreibungen und unerwünschten Nebenwirkungen bei Erwachsenen, Kindern und Neugeborenen in verschiedenen Settings weltweit beiträgt.

Literaturverzeichnis

1. Barlam TF et al., *Clinical Infectious Diseases* 2016; 62(10): e51-e77 IDSA Guideline. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>
2. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Abrufbar unter <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>. Zugriffsdatum: 10.01.2022
3. WHO Competency Framework for Health Workers' Education and Training on Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/HIS/HWF/AMR/2018.1). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Abrufbar unter <https://www.who.int/publications/i/item/who-competency-framework-for-health-workers%E2%80%99-education-and-training-on-antimicrobial-resistance>. Zugriffsdatum: 10.01.2022
4. BSAC. Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018. Abrufbar unter <https://bsac.org.uk/antimicrobial-stewardship-from-principles-to-practice-e-book/>. Zugriffsdatum: 10.01.2022
5. CDDEP. 2015 The State of the World's Antibiotics, 2015. CDDEP: Washington, D.C. Abrufbar unter https://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015/. Zugriffsdatum: 10.01.2022
6. World Health Organization (2021). The selection and use of essential in vitro diagnostics: report of the third meeting of the WHO Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics, 2020 (including the third WHO model list of essential in vitro diagnostics). Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO Technical Report Series, No. 1031). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Abrufbar unter <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339064/>. Zugriffsdatum: 10.01.2022
7. Pletz M, *Der Klinikarzt* 2019; 48(11): 454-455. <https://doi.org/10.1055/a-1020-1071>
8. Schuts EC et al., *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 847-856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7)
9. de Jong E et al., *Lancet Infect Dis* 2016; 16 (7): 819-827. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)
10. CDC. Antibiotic Use in the United States, 2018 Update: Progress and Opportunities. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Abrufbar unter <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/pdf/stewardship-report-2018-508.pdf>. Zugriffsdatum: 10.01.2022
11. 2019 antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline. Geneva: World Health Organization; 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Abrufbar unter <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330420>. Zugriffsdatum: 10.01.2022
12. Klein EY et al., *PNAS* 2018; 115:15:E3463-E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
13. CDDEP. Resistance Map: Antibiotic resistance. Abrufbar unter <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Zugriffsdatum: 10.01.2022
14. CDC. Antibiotic Threats in the United States, 2019 Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>
15. Cassini A et al., *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 56-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
16. Baur D et al., *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 990-1001. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30325-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30325-0)

17. Dik JWH et al. Expert Review of anti-infective therapy 2016, 14(6): 569-575. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1178064>
18. Public Health England, Antimicrobial prescribing and stewardship competencies, Online October 2013. Abrufbar unter <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-prescribing-and-stewardship-competencies>. Zugriffsdatum: 10.01.2022
19. Chung GW et al., Virulence 2013; 4(2): 151-157. <https://doi.org/10.4161/viru.21626>
20. Loo LW et al., International Journal of Antimicrobial Agents 2019; 53: 606-611. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.01.008>
21. Plan, Do, Study, Act (PDSA) cycles and the model for improvement. Abrufbar unter <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/03/qsir-plan-do-study-act.pdf>. Zugriffsdatum: 10.01.2022
22. Second WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/MVP/EMP/2019.05). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Abrufbar unter <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MVP-EMP-2019.05>. Zugriffsdatum: 10.01.2022
23. Hey J et al., Clin Chem Med Lab 2018; 56(8); 1200-1209. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0126>
24. Wirz Y et al., Critical Care 2018; 22: 191. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2125-7>
25. Kyriazopoulou E et al., Am J Respir Crit Care Med 2020. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1201OC>
26. Schuetz P et al., Clin Chem Lab Med 2019; 57(9): 1308-1318. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1181>
27. Broyles MR et al., Open Forum Infect Dis 2017; 4(4): ofx213. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx213>
28. Voermans AM et al., OMICS A journal of integrative Biology (2019); 23(10): 508-515. <https://doi.org/10.1089/omi.2019.0113>
29. Schuetz P et al., Lancet Infect Dis 2018; 18 (1): 95-107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30592-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3)
30. Hohn A et al., Infection 2015; 43(4): 405-412. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0718-x>
31. Stocker M et al. and the NeoPlnS Study Group, Lancet 2017; 390: 871-881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31444-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31444-7)

Weitere Informationen

Weitere Informationen zu ABS

- BSAC** <https://bsac.org.uk/education/>
- CDC** <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/evidence.html>
- IDSA** https://academy.idsociety.org/course-catalog-table?f%25B0%25D=field_course_format%3A19&f%5B0%5D=field_course_format%3A19
- WHO** <https://www.who.int/activities/raising-awareness-and-educating-on-antimicrobial-resistance>

Weitere Informationen zu ABS-Programmen in Krankenhäusern

- CDC** <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/programs.html>

Weitere Informationen zu lokalen Resistenzen

- CDDEP** <https://resistancemap.cddep.org/>

Weitere Informationen zu Verschreibungsleitlinien antimikrobieller Mittel

- NICE** <https://www.nice.org.uk/guidance/health-protection/communicable-diseases/antimicrobial-stewardship>

Weitere Informationen zu Infektionsprävention und -kontrolle

- ECDC** <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/training/training-courses-infection>

Weitere Informationen zur Anwendung von Procalcitonin im ABS

- thermoscientific.com/procalcitonin



PCT-Ergebnisse, auf die Sie sich verlassen können

Sichere klinische Entscheidungs-
findung mit Thermo Scientific
B·R·A·H·M·S PCT

Clinical Diagnostics

Thermo Fisher Scientific
B·R·A·H·M·S GmbH
Neuendorfstr. 25
16761 Hennigsdorf, Deutschland

+49 (0)3302 883 0
+49 (0)3302 883 100 fax
info.pct@thermofisher.com
www.thermoscientific.com/brahms

Weitere Informationen finden Sie unter
[thermoscientific.com/procalcitonin](https://www.thermoscientific.com/procalcitonin)
oder senden Sie uns eine E-Mail an **info.pct@thermofisher.com**



Nicht alle Produkte sind CE-gekennzeichnet oder haben eine 510(k)-Zulassung für den Verkauf in den USA. Die Verfügbarkeit der Produkte in den einzelnen Ländern hängt vom lokalen Zulassungsstatus ab. © 2022 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle Rechte vorbehalten. B·R·A·H·M·S PCT and all other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. Patente: www.brahms.de/patents. **107804.1**