

# **Nachhaltige Implementierung von Antibiotic Stewardship auf der operativen Intensivtherapiestation eines Schwerpunktversorgers**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Marie-Kathrin Klein**

aus Düren-Lendersdorf

2020

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Schröder
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christof Burger

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.06.2020

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Hoeft

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	7
1.1	Auswirkungen der Antibiotikaaanwendung	7
1.2	Antiinfektivaverbrauch in der Intensivmedizin	8
1.3	Antibiotic Stewardship	10
<b>2.</b>	<b>Methoden und Patienten</b>	13
2.1	Patientenkollektiv	13
2.2	Datenerfassung	14
2.3	Datenaufarbeitung	15
2.4	Statistische Analyse	17
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	19
3.1	Veränderungen der Antiinfektiva-Anwendungsdichte und Substanzklassen	19
3.2	Entwicklung der Antibiotikaresistenzen und Blutkulturabnahmerate	29
3.3.1	Klinisches Outcome	32
3.3.2	Ökonomische Auswirkungen	36
3.4	Umsetzung der Leitlinien zum Antibiotic Stewardship	37
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	42
4.1	Auswirkungen von Antibiotic Stewardship	42
4.2	Intensivmedizinisches Outcome und Ökonomie	47
4.3	Leitlinienadhärenz	53
4.4	Antibiotic Stewardship als wissenschaftliche Disziplin	57
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	62
<b>6.</b>	<b>Anhang</b>	64
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	69
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	70
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	71
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	79

## Abkürzungsverzeichnis

AB-AWD	Antibiotikaanwendungsdichte
ADKA-if	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. – Infektiologie Freiburg
AWD	Anwendungsdichte
ABS	Antibiotic Stewardship
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
AVS	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
CDAD	Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe
CDI	Clostridium-difficile Infektion
CMI	Case Mix Index
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DDD	Defined daily dose (Definierte Tagesdosis)
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control (Euro- päisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten)
E. coli	Escherichia coli
E. faecium	Enterococcus faecium
ESBL	Extended-Spektrum-Beta-Laktamase

ITS	Intensivtherapiestation
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
mAbs	Monoclonal antibodies (Monoklonale Antikörper)
MALDI-TOF MS	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization — Time of Flight Mass Spectrometry (matrixunterstützte Laser-Desorption-Ionisation mit Flugzeitmassenspektrometer-Detektion)
MRE	Multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
oITS	operative Intensivtherapiestation
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCR	Polymerase chain-reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PCT	Procalcitonin
PT	Patiententage
RDD	Recommended daily dose (Empfohlene Tagesdosis)
RKI	Robert Koch Institut
RT-PCR	Real-time polymerase chain-reaction (Quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion)
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SARI	Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Resistenzentwicklung auf deutschen Intensivstationen

SD	Standardabweichung
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZIK	Zentrum für Infektiologie und Krankenhaushygiene
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall

## 1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Anwendung und Ergebnisse von Antibiotic Stewardship (ABS) auf der operativen Intensivtherapiestation (oITS) der Krankenhaus Dürren gem. GmbH in einem Zeitraum von 2008-2017. Besonders auf Intensivstationen kann ein nicht rationaler Antiinfektiva-Einsatz schwerwiegende Folgen mit sich bringen.

### 1.1 Auswirkungen der Antibiotikaaanwendung

Der bisher übermäßige Einsatz von antibakteriellen Mitteln, insbesondere der Breitspektrumantibiotika (z. B. Carbapeneme, Cephalosporine der dritten und vierten Generation und Fluorchinolone), ist mit einer vermehrten Resistenzbildung assoziiert (Zhang und Singh 2015). Die natürliche Flora (v. a. im Darm) wird durch Antiinfektiva mitunter dauerhaft geschädigt, sodass teils resistente, teils sensible Pathogene leichter ihren Platz einnehmen können und somit zu einer Kolonisation bzw. Infektion führen (Gastmeier 2017). Die resistenten Mikroorganismen vermehren sich dadurch, dass schon bestehende resistente Erreger im Mikrobiom durch eine antiinfektive Therapie selektioniert werden, da sie einen Überlebensvorteil haben. Durch beispielsweise unangemessene Antibiotikagaben wird der Selektionsdruck erhöht (Luyt et al. 2014; Karam et al. 2016). Auf deutschen Intensivstationen nehmen v. a. grampositive Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und gramnegative Enterobakterien wie z. B. *Escherichia coli* (*E. coli*) oder *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), die gegen Drittgenerations-Cephalosporine und Fluorchinolone resistent sind, in den letzten Jahren zu. Eine neue Entwicklung sind die Carbapenem-resistenten *K. pneumoniae*. Die Infektionshäufigkeit mit dem grampositiven Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) hat sich in den letzten Jahren stabilisiert (Remschmidt et al. 2017). Die Letalität bei Infektionen mit resistenten Erregern ist deutlich höher als die mit sensiblen (Remschmidt et al. 2017). Mortalität, Morbidität und Kosten steigen an und obwohl in den letzten Jahrzehnten die Infektionserkrankungen insgesamt abgenommen haben, nimmt die Anzahl der Todesfälle aufgrund von Infektionen mit Multiresistenten Erregern (MRE) zu (Bassetti et al. 2017a). Diese Entwicklung erschwert die empirische Therapie, da es an antiinfektiven

Innovationen zum Einsatz bei Infektionen mit MRE mangelt. Luepke et al. (2017) beschreiben eine „postantibiotische Ära“, da Firmen kaum neue Antibiotika, sondern stattdessen „lukrativere Arzneimittel“ entwickeln. Die Anforderungen und Kosten zur Produktion von antibakteriellen Mitteln steigen und neue Produkte würden nur in Akutsituationen und als Reservemittel eingesetzt werden, was sich als geringere Ertragsmöglichkeit erweist (Welte und Bodmann 2017).

Die oben beschriebene Beeinflussung des Mikrobioms wird als Kollateralschaden bezeichnet und hat nicht nur die Vermehrung von MRE, sondern v. a. bei Kindern eine Reihe von möglichen Erkrankungen zur Folge, wie beispielsweise Diabetes mellitus, entzündliche Darmerkrankungen und Allergien (Blaser 2016). Dies ist damit zu erklären, dass das Mikrobiom „immunologische, metabolische und protektive Funktionen“ (Gastmeier 2017) erfüllt. Eine weitere unerwünschte Nebenwirkung von Antibiosen mit z. B. Cephalosporinen (v. a. der dritten Generation), Fluorchinolonen und Penicillinen mit Beta-Laktamase-Inhibitor (BLI) ist, dass sie eine Clostridium difficile Infektion (CDI) provozieren können (Lipp 2013).

Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass Antibiotika essenziell zur Behandlung von Infektionen einzelner Individuen und damit auch zur Prävention der Ausbreitung dieser Infektionen sind (Blaser 2016). Ein Beispiel, welches zum zweiten Punkt der Einleitung überleitet, ist die Sepsis. Hierbei ist die frühe, breite und ausreichend hoch dosierte Antibiotikagabe der entscheidende Faktor für den therapeutischen Erfolg und senkt die Mortalität (Jaruratanasirikul et al. 2015; Richter et al. 2017).

## 1.2 Antiinfektivaverbrauch in der Intensivmedizin

Auf den Intensivstationen liegen kritisch kranke Patienten, bei denen immer häufiger eine Sepsis diagnostiziert wird. Die Inzidenz ist von 2007 bis 2013 um 5,7 % gestiegen. In der operativen Medizin sind der septische Schock und die Sepsis die Haupttodesursachen und führen zu hohen Kosten (Zhang 2015; Richter et al. 2017). Die Sepsis ist eine unbedingte Indikation für die Antibiotikagabe und erfordert einen Fokus auf die Dosierung, die durch die veränderte Pharmakokinetik und damit auch die -dynamik beeinflusst wird. Beispiele sind, die hyperdynamische Kreislaufsituation, erhöhte Verteilungs-



volumina und die gesteigerte Clearance, welche eine höhere Dosierung notwendig machen, um einen ausreichenden Plasmaspiegel zu erreichen. Andererseits können Organsuffizienzen und starke Abweichungen der Patienten vom Normgewicht auch eine geringere Dosierung erfordern (Bode-Böger 2014; Cotta et al. 2015).

Infektionen ganz allgemein sind in vielen Fällen die Ursache für die Aufnahme oder Verlegung auf eine Intensivstation teils aber auch eine Komplikation, die v. a. in diesem Setting auftreten kann. Prädisponierend ist die hochempfindliche Patientengruppe und die hohe Anzahl invasiver Maßnahmen, die vorgenommen werden (Brusselaers et al. 2011; Welte und Bodmann 2017). Steigende Raten der Antibiotikaresistenzen sind genau wie die Ausbrüche von Infektionen mit resistenten Erregern v. a. auf Intensivstationen zu verzeichnen, sie stellen eine große Last für die betroffenen Individuen und die Gesellschaft dar (Bassetti et al. 2017b; Kollef et al. 2017). Auf der oITS hat ein Teil der Patienten abdominale (meist polymikrobielle) Infektionen, die mit einer längeren Liegedauer und einer höheren Mortalität, verglichen mit anderen Infektionen, assoziiert sind. Allgemein steigert die längere Hospitalisierung über fünf Tage, genau wie die antibiotische Therapie, das Risiko für Infektionen mit MRE (De Waele und De Bus 2014). Gastmeier (2017) sieht eine weitere Ursache für die Besiedlung des Mikrobioms mit Pathogenen in Stressoren wie z. B. anderen Medikamenten oder invasiven Eingriffen.

Der Antibiotikaverbrauch ist auf den Intensivstationen vergleichsweise hoch (Bundesministerium für Gesundheit 2016). 52 % der Intensivpatienten erhielten zum Zeitpunkt einer Prävalenzuntersuchung in deutschen Krankenhäusern im Jahr 2016 Antibiotika. Auf Normalstationen waren es zum Vergleich gerade einmal 24,4 % (Behnke et al. 2017). Der GERMAP-Bericht 2015 zeigt für 2013/14 ebenfalls, dass die Antibiotika-Anwendungsdichte (AB-AWD) auf Intensivstationen (81 Recommended daily dose/100 Patiententage (RDD/100 PT) als Median in nichtuniversitären Krankenhäusern) doppelt so hoch war wie auf Normalstationen. In dem Bericht wird auch auf die Anwendungsdichte (AWD) der Antimykotika eingegangen. In den Jahren 2013/14 lag der Median dieser für chirurgisch/ anästhesiologische Intensivstationen bei 6,4 RDD/100 PT. Damit war die AWD für antimykotische Mittel in diesem Setting deutlich höher als auf Normalstationen, wo sie zwischen 0,1 und 2,6 lag. Laut Kollef et al. (2017) können die Intensivstationen wegen ihrer hohen AWD am leichtesten von Maßnahmen zur Reduktion in der

Antiinfektiva-AWD profitieren. Lanckohr und Bracht (2018) erkennen Parallelen zwischen ABS-Maßnahmen und intensivmedizinischen Meilensteinen, wie beispielsweise der Tarragona-Strategie. Die ursprünglich für die Therapie nosokomialer Pneumonien gedachte Strategie ist ganz allgemein auf die antiinfektive Therapie von Intensivpatienten mit Infektionen anwendbar. Sie umfasst fünf Thesen, von denen eine beispielsweise „focus, focus, focus“ heißt. Sie fordert eine Deeskalation der initial genutzten Breitspektrumantibiotika, sobald ein Antibiogramm vorliegt (Engelmann und Schmitt 2014).

Eine angemessene Anpassung der Antibiotikatherapie auf der ITS kann in zwei Schritten erfolgen. Als Erstes müssen eine schnelle Identifikation der Infektion und eine empirische Breitspektrum-Antibiotikatherapie stattfinden. Zum zweiten Schritt zählen das Stoppen unnötiger Therapien bei Patienten ohne Infektionen und - nach Erhalt der mikrobiologischen Ergebnisse - die Verkürzung bzw. Deeskalation dieser Therapien (Luyt et al. 2014). Diese Vorschläge von Luyt et al. (2014) zeigen einerseits die klinische Relevanz der empirischen breit kalkulierten Antibiotikatherapie bei kritisch Kranken und andererseits einen Teil der Möglichkeiten von ABS.

### 1.3 Antibiotic Stewardship

Um die oben genannten negativen Auswirkungen des unangemessenen Antiinfektivaeinsatzes einzuschränken und in Zukunft zu vermeiden, wurden nationale und internationale Bestrebungen unternommen. Im Jahr 2007 hat das amerikanische Gesundheitssystem erste ABS-Empfehlungen veröffentlicht, die 2016 aktualisiert worden sind (Barlam et al. 2016). 2011 erstellte die World Health Organization (WHO) einen Aktionsplan gegen Antibiotikaresistenzen, in dem v. a. rationale Verschreibungen empfohlen und Surveillance-Aktivitäten unterstützt worden sind (Regionalkomitee für Europa 2011). Dies wurde in Deutschland 2013 mit einer Leitlinie (de With et al. 2013) und 2015 mit der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) 2020 beantwortet (Bundesministerium für Gesundheit 2017). Politische und mediale Bedeutung erlangten die Folgen der Antibiotikaaanwendung zuletzt auf dem G-20 Gipfel in Hamburg 2017 (Europäischer Rat und Rat der Europäischen Union 2017). In diesem Jahr jährte sich zudem der European Antibiotic Awareness Day zum neunten Mal, der durch das Euro-

pean Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) koordiniert wird und auf die Entwicklungen der Antiinfektivverschreibung sowie z. B. auf die Bildung von Resistenzen aufmerksam macht (Eurosurveillance editorial team 2017).

ABS bedeutet frei übersetzt eine rationale Antiinfektivaanwendung. In der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (de With et al. 2013) werden die Ziele des Programms geschildert. Durch eine Kombination mit Infektionspräventionsmaßnahmen soll die Verordnungsqualität kontinuierlich verbessert werden. Wichtig sind hierbei ein optimales klinisches Outcome, die Verhinderung von Resistenzbildungen, eine möglichst geringe Toxizität und die Minimierung der Kosten. Die oben genannte Verordnungsqualität soll beispielsweise durch die richtige Substanzwahl, Dosierung, Applikation und Dauer der Therapie angepasst werden. Die Leitlinie zeigt Voraussetzungen, die für die Implementierung eines ABS-Programms erforderlich sind. Hierzu zählen beispielsweise die Bildung eines ABS-Teams sowie die Teilnahme an Surveillance-Programmen. Die Empfehlung benennt als zwei weitere Hauptpunkte Kernstrategien und ergänzende Strategien in der Umsetzung von ABS. Zu den Kernstrategien zählen beispielsweise die Erstellung lokaler Behandlungspfade und die Schulung des Personals. Ergänzende Strategien sind unter anderem die Deeskalation, Therapiedauer und Oralisierung. Viele Studien wurden zu der Erarbeitung herangezogen und werden zitiert (de With et al. 2013). In der Diskussion der vorliegenden Promotionsarbeit wird der Aufbau der S3-ABS-Leitlinie genauer umschrieben und mit der Umsetzung der ABS-Maßnahmen in der Krankenhaus Düren gem. GmbH verglichen.

Die Relevanz der ABS-Maßnahmen zeigt sich in den Parallelen zu den europäischen Richtlinien. Diese fordern beispielsweise von Gesundheitseinrichtungen die Etablierung von ABS-Programmen und die Verbindung mit bisher bestehenden Programmen zur Patientensicherheit. Sie machen konkrete Vorschläge für die Mitarbeiter in einem multidisziplinären Team, wie es auch in der deutschen Leitlinie gefordert wird. Mikrobiologen und Infektiologen sollen zur Beratung vor Ort sein, Verantwortungen müssen festgelegt werden und behandelnde Ärzte stehen in der Pflicht sich fortzubilden (European Centre for Diseases Prevention and Control - ECDC 2016). Auch die Leitlinien des amerikanischen Gesundheitssystems enthalten Empfehlungen für Interventionen des ABS-Teams, wie beispielsweise das direkte Feedback an den Behandler und die Ausarbei-

tung von klinischen Guidelines. Außerdem stellen die Optimierungen der Therapie z. B. in Form der Oralisierung und des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM), der Diagnostik von Infektionen und deren Surveillance weitere Empfehlungspunkte dar (Barlam et al. 2016).

#### 1.4 Fragestellungen

Folgende Hypothesen liegen der Untersuchung aufgrund der großen gesellschaftlichen und individuellen Relevanz für Patienten der oITS der Krankenhaus Düren gem. GmbH zugrunde:

1. Die Umsetzung von ABS-Maßnahmen senkt den Antiinfektivaeeinsatz und führt zu einem Substanzklassenwechsel.
2. Die Umsetzung von ABS-Maßnahmen beeinflusst die Resistenzlage und sensibilisiert für eine optimierte Diagnostik.
3. Die Umsetzung von ABS-Maßnahmen beeinflusst das klinische Outcome und verringert die Kosten.
4. Die aktuelle ABS-Umsetzung ist an die ABS-S3-Leitlinie von 2013 angelehnt.

Diese vier Hypothesen sollen im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit überprüft werden.

## 2. Methoden und Patienten

### 2.1 Patientenkollektiv

Die Arbeit analysiert retrospektiv die Auswirkungen von ABS auf den Antiinfektivverbrauch der oITS in der Krankenhaus Düren gem. GmbH im Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2017. Außerdem zeigt sie die Folgen für die Resistenzraten einzelner Bakterien gegenüber ausgewählten Antibiotika, prüft die Abnahmerate von Blutkulturflaschen, den Verlauf klinischer Kennzahlen und die Entwicklung der Antiinfektivkosten. Die zehn Jahre des untersuchten Zeitraums sind hierfür unter anderem in drei Intervalle eingeteilt. In den Jahren 2011-2014 wurde der Großteil der ABS-Bemühungen umgesetzt. Aus diesem Grund wird diese Periode als Interventionszeitraum festgelegt. Demnach lassen sich die Jahre 2008-2010 als Präinterventions- und 2015-2017 als Postinterventionszeitraum beschreiben. Für die drei Intervalle wurden die Parameter AB-AWD, Case Mix Index (CMI), Mortalität, Verweildauer und Kosten monatlich (also innerhalb von 36, 48 und 36 Monaten) und alle anderen Parameter jährlich (also innerhalb von 3, 4 und 3 Jahren) betrachtet. Relevant ist v. a. der Vergleich des Prä- zum Postinterventionszeitraum, um zu sehen, wie sich die Interventionen in den vier Jahren von 2011-2014 ausgewirkt haben.

Die Krankenhaus Düren gem. GmbH ist ein Schwerpunktversorger mit 449 Betten, die sich auf vier operative und drei internistische Kliniken aufteilen. Es gibt sowohl eine internistische als auch eine operative Intensivstation mit insgesamt 23 Betten. Auf der oITS können bis zu 13 Beatmungsplätze genutzt werden. Von den drei Einzelzimmern haben zwei eine steuerbare Raumluftechnik. Seit März 2011 ist die Station im Schichtdienst rund um die Uhr durch einen Arzt besetzt. Im Tagdienst sind ein Oberarzt und ein Assistenz- oder Facharzt der Anästhesie eingesetzt. Die Dokumentation findet analog statt, wird aber seit 2011 zunehmend digitalisiert. Die Veränderungen seit 2011 sind auch dadurch bedingt, dass ein Leitungswechsel sowohl in der Anästhesie und Intensivmedizin, als auch in der Chirurgie, dem Hauptbeleger der oITS, stattgefunden hat. Es wurden jeweils neue Chefarzte eingestellt, die auch aktuell noch in diesen Positionen tätig sind.

Es wurden alle Patienten der oITS eingeschlossen. Hierbei wurden keine individuellen Patientendaten genutzt, sondern ausschließlich akkumulierte Belegungs- und Verbrauchsdaten. Auch die weiteren Angaben zu Resistenzen, Blutkultur-Abnahme-Raten, Kosten und dem klinischen Outcome wurden im Gesamtkollektiv abgerufen. Für die Arbeit wurde ein Ethikvotum bei der Ärztekammer Nordrhein beantragt. Die epidemiologische Betrachtung wurde nach dem § 15 der Berufsordnung für die nordrheinischen Ärztinnen und Ärzte als nicht beratungspflichtig eingestuft (Ifd. Nummer: 273-2016), da die Daten retrospektiv und vollständig anonymisiert erhoben wurden.

## 2.2 Datenerfassung

Aus dem Apotheken- und Materialwirtschafts-Organisationssystem (AMOR3) wurden die Antiinfektivaverbräuche (und Antiinfektivakosten) der Jahre 2008-2017 monatlich abgefragt. Folgende Antiinfektiva sind berücksichtigt worden: Antibiotika zur systemischen Anwendung (zu denen die intestinalen Antibiotika, Nitroimidazol-Derivate und Mittel gegen Mykobakterien hinzugefügt worden sind) sowie Antimykotika und antivirale Mittel zur systemischen Anwendung. Diese Daten wurden in der Online-Plattform „webKess“ des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) hochgeladen. Hier wurden die Verbrauchsdaten in die Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS) importiert. Die AVS ist eine Komponente des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (NRZ). Es wurden zusätzliche medikamentenbezogene Angaben gemacht: Artikelnummer, Präparatename, anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code (ATC-Code), Wirkstoffmenge, Einheit, Darreichungsform und Applikationsform. Der ATC-Index, der alle ATC-Codes auflistet, stellt ein Klassifikationssystem dar, mit dem Arzneimittel eingeordnet werden können. Hierbei ist zu erwähnen, dass es bei retrospektiven Betrachtungen üblich ist, den aktuellen Index (für diese Arbeit, den Index aus dem Jahr 2017) heranzuziehen.

Die Resistenzraten von vier Indikatorkeimen - *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) und *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) sowie die Anzahl der Abnahmen von Blutkulturflaschen wurden mittels eines Statistik- und Analysesystems (HyBASE) aus den Einsendungen der oITS generiert. Die Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) hat die bundesweiten Resistenz- und Sensibilitätsdaten geliefert,

wobei zuvor eine Einschränkung bezüglich der Fachrichtung (Chirurgie/operative Disziplin) und des Stationstyps (Intensivmedizin) vorgenommen wurde. Die ARS ist laborgestützt und ermöglicht seit 2008 eine fortlaufende Erhebung deutschlandweiter Resistenzdaten (Noll und Eckmanns 2013). Resistenzraten liegen bis zum Jahr 2016 vor. Aufgrund eines Wechsels der Labormethode zur Erfassung von CDI in der Krankenhaus Düren gem. GmbH im untersuchten Zeitraum sind keine Daten bezüglich der Inzidenz dieser Infektion betrachtet worden. Die unterschiedliche Sensitivität der Nachweisverfahren macht keinen sinnvollen Vergleich möglich.

Folgende Kennzahlen wurden von dem Controlling des Krankenhauses zur Verfügung gestellt: Gesamtzahl der Patienten auf der oITS, durchschnittliche Verweildauer auf der oITS und im Krankenhaus nach dem Intensivaufenthalt, CMI und Mortalität auf der oITS sowie Krankenhausmortalität nach oITS-Aufenthalt, die Fallzahlen der Prozeduren mit den höchsten CMIs (abdominelle, gefäßchirurgische und urologische Eingriffe) und die, der schweren Sepsis. Der CMI errechnet sich aus den addierten Relativgewichten (sie drücken den Schweregrad eines Behandlungsfalls aus) geteilt durch die Fallzahlen der Patienten der jeweiligen Station. Er ermöglicht eine Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung der auf dieser Station pro Jahr behandelten Fälle. Hygienekommissionsprotokolle und Fortbildungsunterlagen der zehn Jahre haben dazu gedient, ABS-Maßnahmen aufzulisten und in chronologischer Reihenfolge zu sortieren (Abb. A im Anhang).

### 2.3 Datenaufarbeitung

Die Antiinfektiva-AWD der oITS der Krankenhaus Düren gem. GmbH wurden (mit einem Fokus auf die Antibiotika) in RDD/100 PT im „webKess“ in Form von Antiinfektiva-Reports aus der AVS abgefragt. Die RDD/100 PT ist die Anzahl der empfohlenen Tagesdosen des Wirkstoffs dividiert durch 100 Patiententage. Sie gilt in Deutschland als geeignetere Messgröße für den internen Vergleich, da die von der WHO definierte Tagesdosis - Defined Daily Dose (DDD) - für manche Antibiotika eher zu niedrig gewählt und auch nicht für alle festgelegt ist (Schweickert et al. 2013). Die in der westlichen Medizin z. T. erheblich höhere Dosierung von z. B. Penicillinen würde zu einer Überschätzung der AB-AWD, ausgedrückt in DDD, führen. Zur Verarbeitung der generierten Daten

zu Linien- und Bereichsdiagrammen wurde das Microsoft-Programm Excel angewendet. Hierbei wurde für alle Graphiken, die sich auf den Antiinfektivverbrauch beziehen (z. B. Penicillin-AWD), ein jährliches Intervall gewählt, sodass jeweils zehn AWDs (in RDD/100 PT) zur Übersicht verbildlicht worden sind. Zusätzlich sind die allgemeinen Antiinfektiva-, Antibiotika- und Antimykotika-AWDs als Mittelwerte in den drei Interventionsphasen abgebildet worden.

Bundesweite Verbrauchsdaten von 77 Intensivstationen wurden in DDD/1000 PT zum Vergleich herangezogen (Remschmidt et al. 2017; Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018). Die Vergleichsdaten stammen von der „Surveillance der Antibiotikaaanwendung und der bakteriellen Infektionen auf deutschen Intensivstationen“ (SARI). Dieses Projekt erfasst die AB-AWD der Intensivstationen in DDD, um einen globalen Vergleich zu ermöglichen. Es wurden die aktuellen Daten aus einer tabellarischen Aufführung zum Vergleich herangezogen (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018). Diese ergänzen die Daten der Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt (Remschmidt et al. 2017) um die AWDs von 2017 und nachträglich eingepflegte Werte. Um einen Vergleich zu ermöglichen hat auch eine gesonderte Abfrage der internen AB-AWD der Dürener oITS aus der AVS in DDD stattgefunden. In einem Säulendiagramm, welches die Aufteilung der Antibiotikaklassen auf den Gesamtverbrauch berücksichtigt, wurde der isolierte Verbrauch von Sulbactam nicht mit eingeschlossen, da er auch in den SARI-Vergleichsdaten ausgeklammert worden ist. Sulbactam wird - auch wenn es z. T. eigene antibiotische Aktivität hat - in Deutschland fast ausschließlich mit Penicillinen zusammen als BLI eingesetzt und daher als entsprechendes Kombinationspräparat in den Statistiken erfasst. Beobachtungen wurden auch bezüglich des Antibiotikaklassenwechsels angestellt und graphisch mit Säulen- und Liniendiagrammen visualisiert. Hierbei liegt der Fokus auf einzelnen Substanzklassen, die im Verdacht stehen, die multiresistente Erregerbildung zu begünstigen, wie zum Beispiel Cephalosporine und Fluorchinolone (de With et al. 2013). Zu den jeweiligen Klassen wurde ein aktueller Vergleichsreport in RDD/100 PT mit Daten aus 2017 von Intensivstationen in Häusern vergleichbarer Größe (400-800 Betten) in Deutschland abgerufen. Box-Plots verbildlichen diesen. Die Box wird vom oberen (75 %-) und unteren (25 %-) Quantil gebildet. Eine gestrichelte Linie bildet im Box-Plot den Median ab. Eine grüne Raute zeigt die AB-AWD der Dürener oITS. Die an



die Box angrenzenden Whisker bilden oberhalb der Box das Maximum und unterhalb das Minimum der AB-AWD ab.

Die vier genannten Indikatorkeime wurden bezüglich ihrer Resistenz gegenüber jeweils einem ausgewählten Antibiotikum mit den bundesweit verfügbaren Daten aus ARS verglichen. Dabei fanden Säulendiagramme Anwendung, in denen die Resistenzen der Vergleichsgruppen jährlich (für *E. coli* gegenüber Cefuroxim, *P. aeruginosa* gegenüber Ceftazidim, *S. aureus* gegenüber Oxacillin und *E. faecium* gegenüber Vancomycin) aufgeführt worden sind. Die Blutkulturflaschen wurden, um einen Vergleich zu den Empfehlungen für ihren Gebrauch auf Intensivstation ziehen zu können, in Blutkulturpärchen/1000 PT umgerechnet und in einem Liniendiagramm mit Trendlinie beschrieben.

Die Umsetzung der ABS-Maßnahmen auf der oITS wurde in Textform und tabellarisch mit den Vorgaben der ABS-S3-Leitlinien „1. Voraussetzungen, 2. ABS-Kernstrategien, 3. Ergänzende ABS-Strategien“ (de With et al. 2013) verglichen, um die Qualität zu bestimmen (Tab. a im Anhang). Im Jahr 2018 wurde diese Leitlinie aktualisiert (de With et al. 2018). Da diese Neuauflage jedoch nach dem Betrachtungszeitraum erschienen ist, wurde sie nicht zum Vergleich herangezogen. Die Empfehlungsgrade der Leitlinie wurden übernommen, um zu graduieren, wie sinnvoll eine Maßnahme ist. Die Empfehlungsgrade A-C werden im Folgenden aufgeführt.

**Tab 1:** Schema zur Graduierung von Empfehlungen; abgewandelt nach (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V., 2018), (1.11.2018)

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Bedeutung
A	Starke Empfehlung	Soll oder soll nicht angewendet werden
B	Empfehlung	Sollte oder sollte nicht angewendet werden
C	Empfehlung offen	Kann erwogen/ kann verzichtet werden

#### 2.4 Statistische Analyse

Die Parameter AB-AWD, Kennzahlen und Kosten wurden anhand ihrer zusammengefassten monatlichen Daten der jeweiligen Intervalle statistisch ausgewertet. Der Fokus liegt hierbei, wie oben erwähnt, auf dem Vergleich zwischen Präinterventions- und Postinterventionszeitraum. Es werden jeweils die Mittelwerte der Zeiträume betrachtet. Hier-

bei ist auf die AWD der Antiinfektiva ein besonderes Augenmerk zu legen. Sie berechnet sich aus RDD/100 PT und ist somit ein Quotient. Die Patiententage sind je Monat bzw. Jahr unterschiedlich, sodass bei der Errechnung der Mittelwerte eine geringfügige Verzerrung auftreten kann. Aus statistischer Sicht ist die Mittelung dieser Werte jedoch unbedenklich, da davon ausgegangen wird, dass sich die Unterschiede in der Anzahl der Patiententage zufällig verteilen. Diese zufällige Verteilung kommt in allen drei Zeiträumen vor und hebt sich damit auf, sodass der durchgeführte Vergleich intern ohne Bedenken möglich ist.

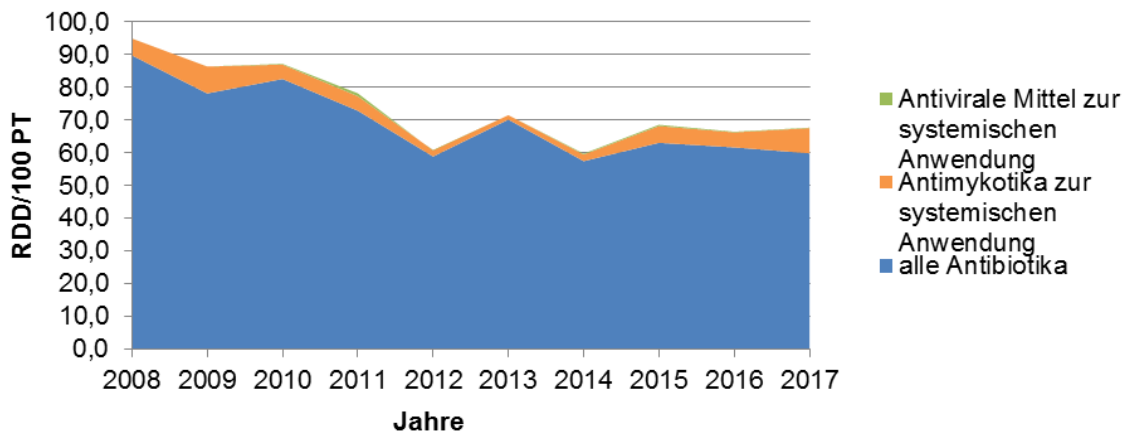
Zuerst wurde in der deskriptiven Statistik Mittelwert, Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervall der AB-AWD, des CMLs, der Verweildauer und der Mortalität der jeweiligen Intervalle berechnet. Mit der einfaktoriellen Varianzanalyse mit einem Post-hoc-Test (Einzelvergleich nach Scheffé) wurden Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Intervalle auf Signifikanz geprüft. Zur Signifikanztestung der Häufigkeitsunterschiede der Mortalität und des Anteils der schweren Sepsis an der Fallzahl in den drei Zeiträumen wurde der Chi<sup>2</sup>-Vierfeldertafel-Test angewendet. Außerdem ist die Effektstärke mithilfe des phi-Koeffizienten bestimmt worden. Dieser stellt ein Zusammenhangsmaß zwischen zwei binären Variablen dar. Die Kosten der drei Intervalle wurden mit nichtparametrischen Tests untersucht, da sie stark von einer Normalverteilung abweichen. Die Unterschiede zwischen diesen Intervallen wurden mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests und danach im Einzelvergleich mit dem Mann-Whitney-Test auf Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

Zur Auswertung kamen die Statistik-Software IBM SPSS Statistics und das Statistikprogramm BiAS für Windows (Version 11.03, Epsilon Verlag, 2016) zur Anwendung.

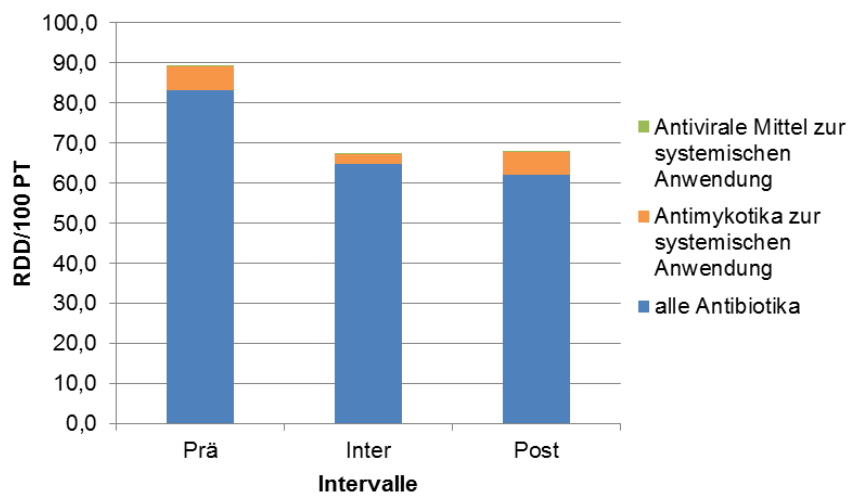
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Veränderungen der Antiinfektiva-Anwendungsdichte und Substanzklassen

In den betrachteten zehn Jahren hat sich die AWD der Antiinfektiva auf der oITS in der Krankenhaus Düren gem. GmbH von 95,0 auf 67,8 RDD/100 PT reduziert. Das entspricht einer Abnahme von 28,6 %. Der jährliche Mittelwert des Präinterventionszeitraums betrug 89,3 RDD/100 PT, der des Postinterventionszeitraums 68,0 RDD/100 PT. Die Zusammensetzung der Antiinfektiva ist in Abbildung (Abb.) 1 dargestellt. Die Antibiotika haben über alle Jahre den größten Anteil an den antiinfektiven Mitteln ausgemacht. Antimykotika waren die am zweitstärksten vertretene Gruppe. Ihr Anteil an allen Antiinfektiva sank insgesamt von 5,5 % im Jahr 2008 auf 2,0 % im Jahr 2013. Seit 2014 stieg er wieder auf den bisherigen Höchstwert 11,4 % (2017) an. In diesem Jahr betrug der Anteil der antibakteriellen Mittel 88,3 %. Im Vergleich dazu waren es 2008 94,6 %. Betrachtet man die Antiinfektiva-Zusammensetzung bezüglich der drei Intervalle (Abb. 1b), zeigte sich eine Abnahme des Antibiotikaanteils von dem Präinterventionszeitraum mit 93,3 % auf 91,2 % im Postinterventionszeitraum. Der Anteil der Antimykotika an allen Antiinfektiva sank insgesamt von 6,6 % präinterventionell auf 3,6 % in der Interventionsphase. Danach stieg er wieder auf 8,5 % an. Die antiviralen Mittel wurden wegen der sehr geringen AWD nicht genauer betrachtet.



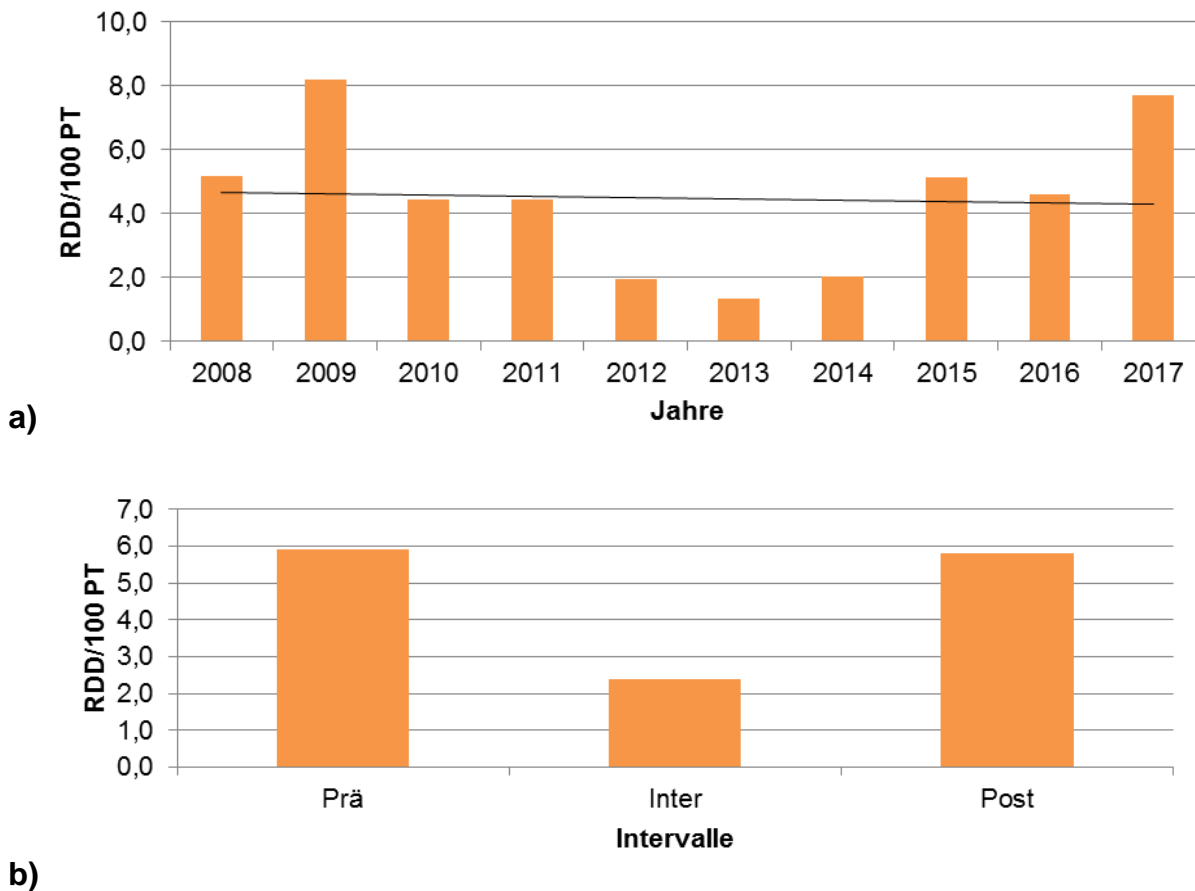
a)



b)

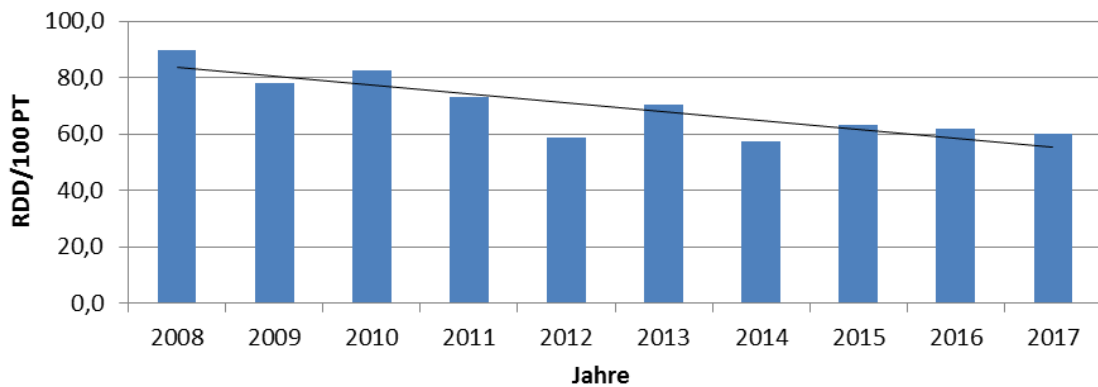
**Abb. 1 a und b:** Quantitative Zusammensetzung und zeitliche Entwicklung der **Antiiinfektiva-AWD** auf der oITS in RDD/100 PT **a)** in Jahren (Bereichsdiagramm) und **b)** Intervallen (Säulendiagramm); AWD: Anwendungsdichte, oITS: operative Intensivtherapiestation, RDD: Recommended daily dose, PT: Patiententage; Rohdaten aus Abfrage des Antiiinfektiva-Reports (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (06.03.2018)

Antimykotische Arzneimittel fluktuierten in ihrem absoluten Verbrauch, wie Abb. 2 verdeutlicht. Aus diesem Grund werden hier vor Beschreibung der AWD in den vorgegebenen Intervallen einzelne Jahre beschrieben. Im Jahr 2009 wurden mit einer AWD von 8,2 RDD/100 PT die meisten Antimykotika eingesetzt. 2013 gab es mit 1,4 RDD/100 PT den geringsten Verbrauch, der in den darauffolgenden Jahren wieder auf 7,7 RDD/100 PT (2017) anstieg. Der Mittelwert der Antimykotika-AWD während der Interventionsphase lag bei 2,4 RDD/100 PT. Prä- und postinterventionelle AWD unterschieden sich kaum (5,9 bzw. 5,8 RDD/100 PT).

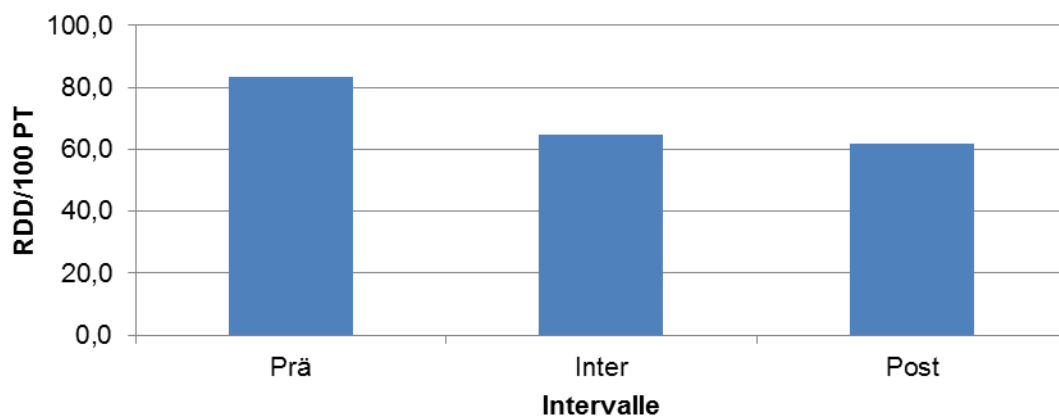


**Abb. 2 a und b:** Zeitliche Entwicklung der AWD von **Antimykotika** auf der oITS in RDD/100 PT **a)** in Jahren (Säulendiagramm mit Trendlinie) und **b)** in Intervallen (Säulendiagramm); AWD: Anwendungsdichte, oITS: Operative Intensivtherapiestation, RDD: Recommended daily dose, PT: Patiententage; Rohdaten aus Abfrage des Antinfektiva-Reports (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (06.03.2018)

Angesichts des klar zu erkennenden größten Verbrauchs bei den Antibiotika liegt das Hauptaugenmerk der Arbeit auf dieser Gruppe der Antinfektiva. In dem ersten Betrachtungsjahr betrug die AB-AWD 89,9 RDD/100 PT. Sie hat um 33,4 % auf einen Wert von 59,9 RDD/100 PT (2017) abgenommen. Diese deutliche Abnahme wird in Abb. 3 a gezeigt. In der Präinterventionsphase lag die AB-AWD im Mittel bei 83,3 RDD/100 PT (Standardabweichung (SD) 23,5; 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) [75,3; 91,2]). Sie sank bis zur Interventionsphase signifikant auf 64,8 RDD/100 PT (SD 22,0; 95 %-KI [58,5; 71,2]  $p=0,001$ ). Danach blieb sie konstant niedrig, sie veränderte sich nicht signifikant in der Postinterventionsphase auf 62,0 RDD/100 PT (SD 15,9; 95 %-KI [56,7; 67,4]  $p=0,831$ ) (Abb. 3b).



a)



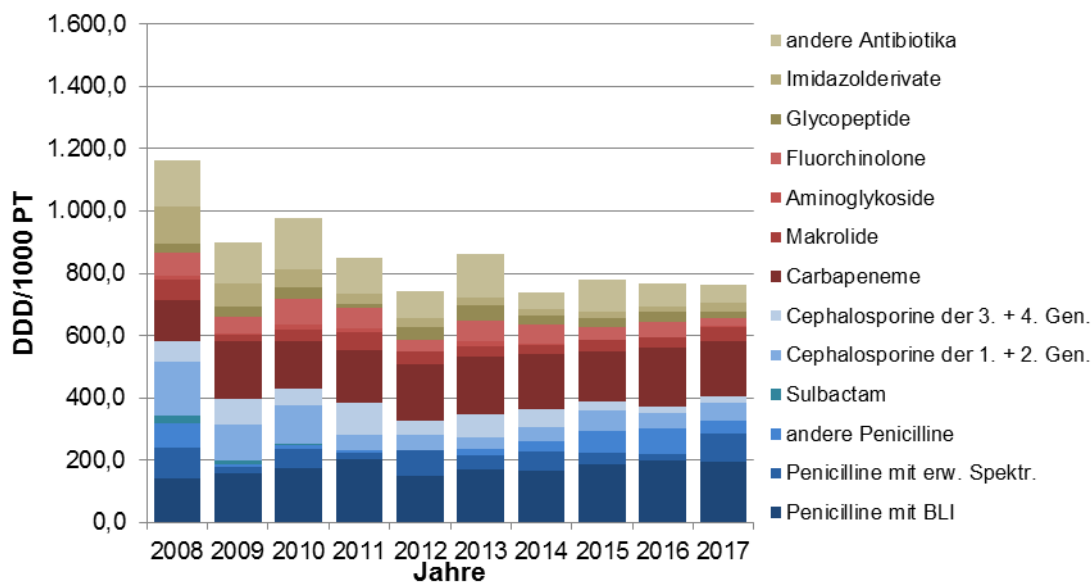
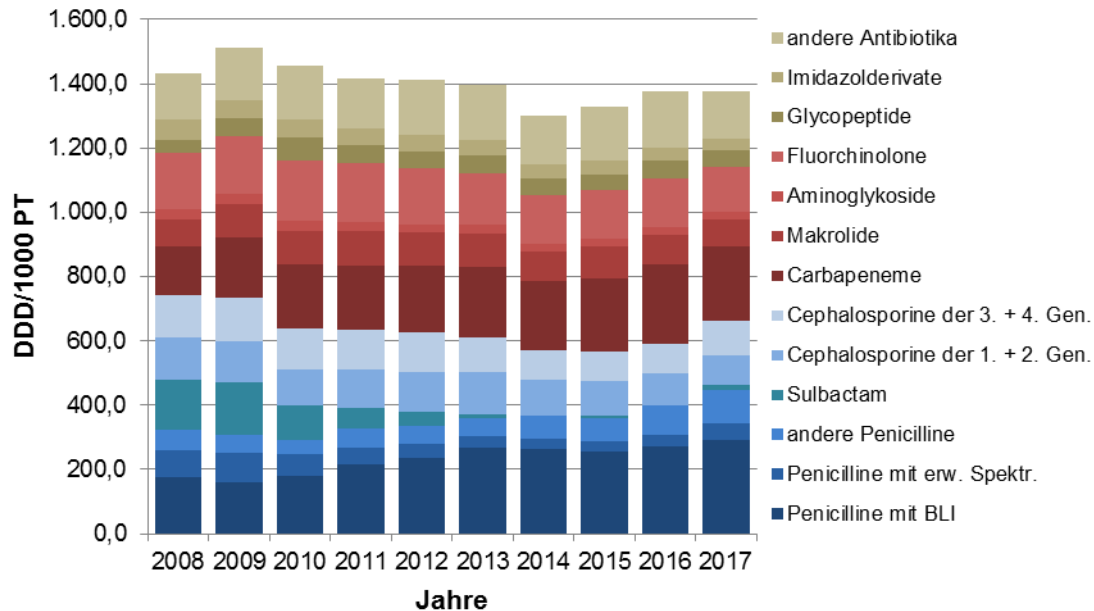
b)

**Abb. 3 a und b:** Zeitliche Entwicklung der AWD aller **Antibiotika** auf der oITS in RDD/100 PT **a)** in Jahren (Säulendiagramm mit Trendlinie) und **b)** in Intervallen (Säulendiagramm) AWD: Anwendungsdichte, oITS: operative Intensivtherapiestation, RDD: Recommended daily dose, PT: Patiententage; Rohdaten aus Abfrage des Antiinfektiva-Reports (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (06.03.2018)

In Abb. 4 a und b wird ein Vergleich zwischen der AB-AWD deutschlandweiter Intensivstationen mit der oITS der Krankenhaus Düren gem. GmbH gezogen. Die SARI-Daten sind aufgrund der internationalen Vergleichbarkeit in DDD und nicht in RDD angegeben. Deswegen findet ein Vergleich der AWD der Jahre 2008-2017 in DDD/1000 PT statt. Auch hier werden, um einen Vergleich zu ermöglichen, einzelne Jahre und nicht die Intervalle betrachtet.

Es wird deutlich, dass der Verbrauch deutschlandweit auf einem hohen Niveau leicht gesunken ist. 2008 betrug die AB-AWD 1433 DDD/1000 PT, 2017 waren es 1377 DDD/1000 PT. Diese Abnahme von 56 DDD/1000 PT entspricht 3,9 % im Vergleich zum Ausgangswert. Auf der Dürener oITS zeigt sich im gleichen Zeitraum eine Abnahme von

1161 auf 766 DDD/1000 PT um 34,0 %. Außerdem sieht man im Vergleich der Abb. 4 a) und b), dass die Dürener oITS mit einer deutlich niedrigeren AB-AWD im Jahr 2008 gestartet ist.

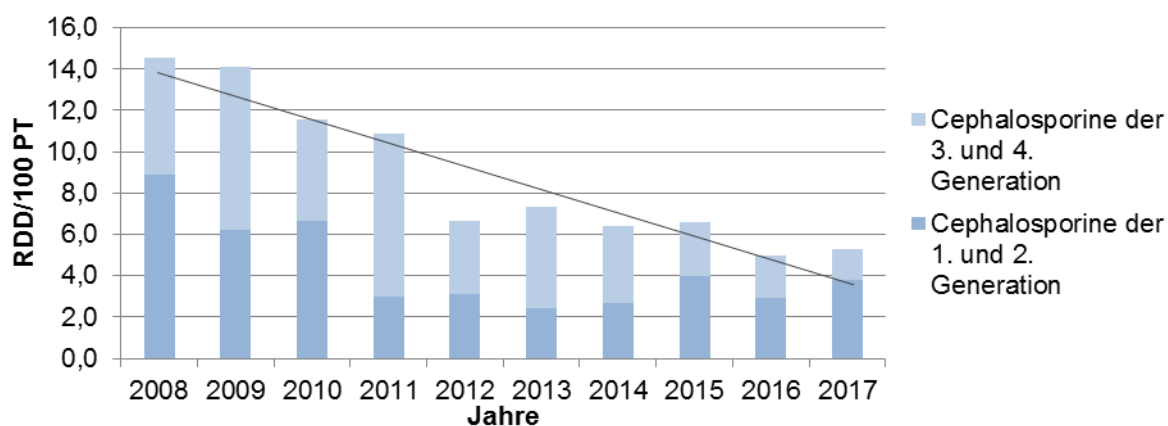


**Abb. 4 a und b:** Zusammensetzung und zeitliche Entwicklung der AWD aller **Antibiotika** in DDD/1000 PT auf **a)** 77 deutschen Intensivstationen und **b)** der Dürener oITS (Säulendiagramme); AWD: Anwendungsdichte, DDD: Defined daily dose, PT: Patiententage, oITS: operative Intensivtherapiestation; a) abgewandelt nach (Remschmidt et al. 2017; Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (1.11.18) b) Rohdaten aus Abfrage des Antiinfektiva-Reports (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (06.03.2018)

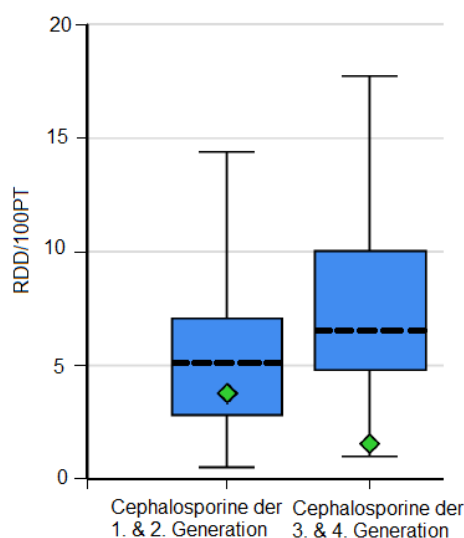
Die weitere Betrachtung widmet sich dem Substanzklassenwechsel der antibakteriellen Mittel. Hier wird die AWD der oITS der Krankenhaus Düren gem. GmbH bezüglich verschiedener Antibiotikaklassen in RDD/100 PT (dem gängigen deutschlandweiten Vergleichsparameter) bezogen auf die drei Intervalle untersucht. Die angegebenen Werte zu den Intervallen sind Mittelwerte, die sich aus den jeweils drei Jahren der Prä- und Postinterventionsphase ergeben.

Die AWD der Cephalosporine sank von 14,5 im Jahr 2008 auf 5,3 RDD/100 PT (2017) um 63,4 %. Vergleicht man Prä- und Postinterventionsphase bedeutet das eine Abnahme von 13,4 auf 5,6 RDD/100 PT um 58,2 %. Abb. 5 zeigt neben dieser Abnahme auch, dass der Anteil der Dritt- und Viert-Generations-Cephalosporine an allen Cephalosporinen zugunsten der gegen gramnegative Keime schmäler wirksamen Erst- und Zweit-Generations-Cephalosporine insgesamt abgenommen hat. 2011 zeigte der Anteil der breiter wirksamen Cephalosporine ein Maximum von 72,5 %. Er schwankte in den Folgejahren, hat aber insgesamt bis 2017 auf 28,3 % abgenommen. In der Präinterventionsphase haben die beiden Gruppen jeweils etwa die Hälfte des Verbrauchs ausgemacht. Zurzeit der Intervention überwog die AWD der Dritt- und Viert-Generations-Cephalosporine mit 64,1 % und nach der Intervention betrug ihr Anteil dann nur noch 35,7 % der Cephalosporin-AWD. Abb. 6 macht deutlich, dass die AWD der Dritt- und Viert-Generations-Cephalosporine 2017 im Vergleich mit Intensivstationen ähnlich großer Häuser in Deutschland unterdurchschnittlich war. Die oITS befand sich mit 1,5 RDD/100 PT deutlich unterhalb des 25 % Quantils von 4,8. Die AWD von 3,8 RDD/100 PT der Erst- und Zweit-Generations-Cephalosporine lag zwischen Median (5,2 RDD/100 PT) und 25 % Quantil (2,8 RDD/100 PT) der Vergleichsgruppe.





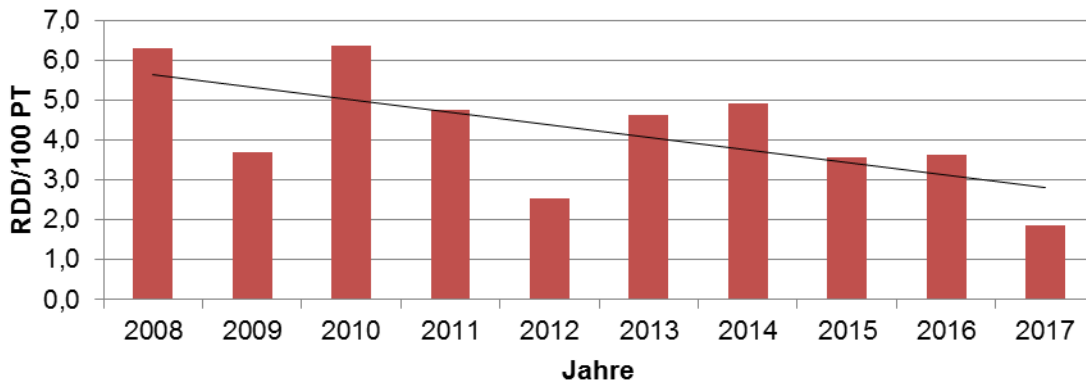
**Abb. 5:** Zusammensetzung und zeitliche Entwicklung der AWD von Cephalosporinen der 1. & 2. und 3. & 4. Generation auf der oITS in RDD/100 PT (Säulendiagramm) AWD: Anwendungsdichte, oITS: operative Intensivtherapiestation, RDD: Recommended daily dose, PT: Patiententage; Rohdaten aus Abfrage des Antiinfektiva-Reports (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (06.03.2018)



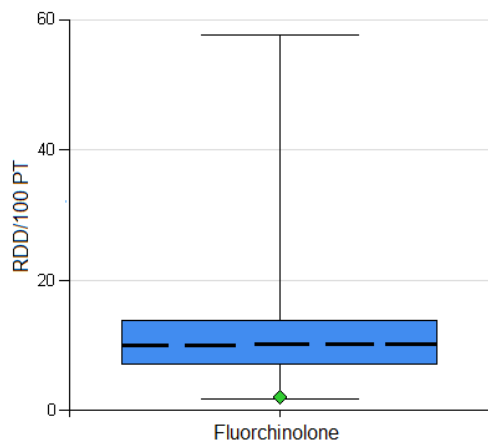
**Abb. 6:** AWD der **Cephalosporine** in RDD/100 PT der oITS im Jahr 2017 im Vergleich zu Referenzkrankenhäusern (Krankenhausgröße 400-800 Betten, Intensivstation, Deutschland, Jahr 2016/2017), grüne Raute: Wert oITS Krankenhaus-Düren, gestrichelte Linie: Median der Referenzkrankenhäuser; AWD: Anwendungsdichte, RDD: Recommended daily dose, PT: Patiententage, oITS: operative Intensivtherapiestation; Rohdaten aus Abfrage des Antiinfektiva-Reports (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (06.03.2018)

Der Verbrauch von Fluorchinolonen, die - genau wie Cephalosporine - oft für Resistenzentwicklung und unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie CDI verantwortlich gemacht werden, konnte im Betrachtungszeitraum reduziert werden. In Abb. 7 ist zu sehen, dass sich die AWD auf der Dürerer oITS von 6,3 (2008) auf 1,8 RDD/100 PT (2017) um 71,4

% reduziert hat. Von 2008-2014 schwankt die AWD. Nach 2014 nimmt sie deutlich ab. In der Betrachtung der drei Intervalle zeigte sich eine Reduktion von 5,4 präinterventionell auf 3,0 RDD/100 PT postinterventionell um 44,4 %. 2017 lag die AWD im Vergleich mit deutschen Intensivstationen in ähnlich großen Krankenhäusern unterhalb des 25 % Quantils (7,2 RDD/100 PT) und damit außerhalb der interquartilen Range (Abb. 8).

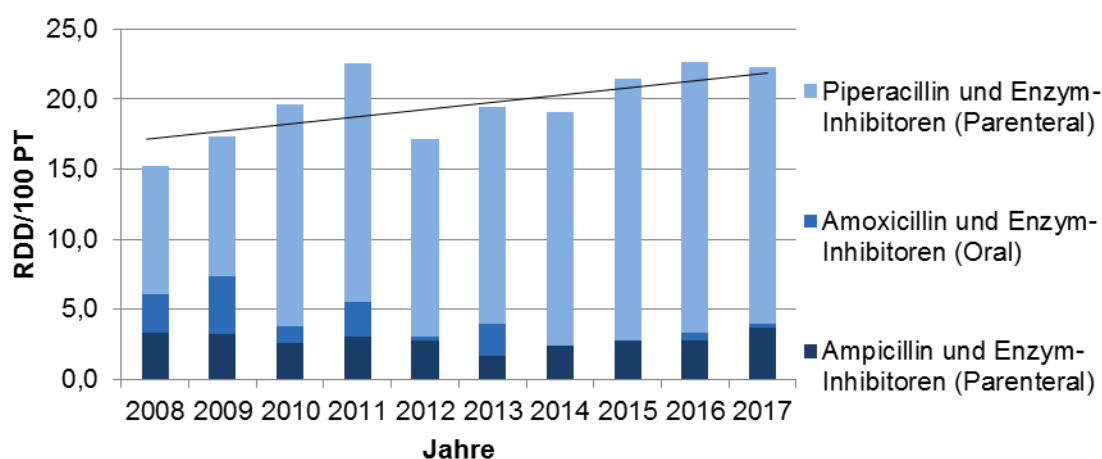


**Abb. 7:** Zeitliche Entwicklung der AWD von **Fluorchinolonen** auf der oITS in RDD/100 PT Säulendiagramm mit Trendlinie); AWD: Anwendungsdichte, oITS: operative Intensivtherapiestation, RDD: Recommended daily dose, PT: Patiententage; Rohdaten aus Abfrage des Antiinfektiva-Reports (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (06.03.2018)



**Abb. 8:** AWD der **Fluorchinolone** in RDD/100 PT der oITS im Jahr 2017 im Vergleich zu Referenzkrankenhäusern (Krankenhausgröße: 400-800 Betten, Intensivstation, Deutschland, Jahr 2016/2017), grüne Raute: Wert oITS Krankenhaus-Düren, gestrichelte Linie: Median der Referenzkrankenhäuser; AWD: Anwendungsdichte, RDD: Recommended daily dose, PT: Patiententag, oITS: operative Intensivtherapiestation; Rohdaten aus Abfrage des Antiinfektiva-Reports (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (06.03.2018)

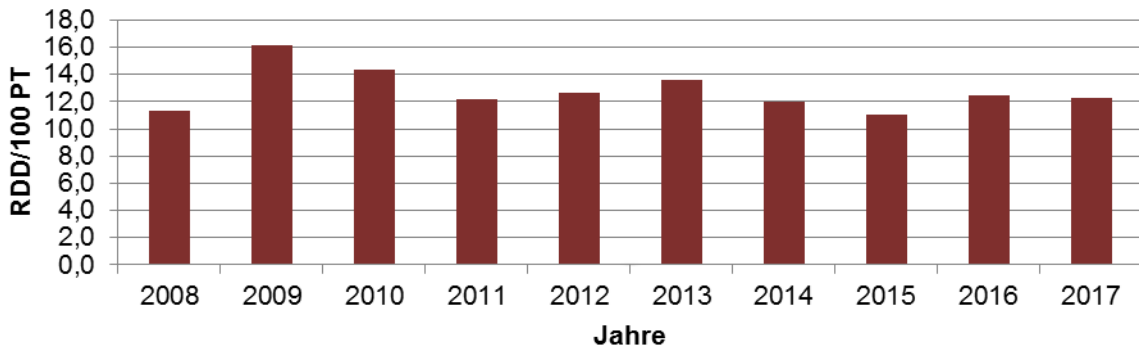
Bei der Betrachtung der Penicilline wird ein besonderes Augenmerk auf die Penicilline mit BLI gelegt. Abb. 4b zeigt, dass diese größere Anteile ausmachen als die anderen Penicilline (z. B. Penicillin G & V, Penicillinase-resistente Penicilline, Aminopenicilline). Die AWD steigt von 15,3 auf 22,3 RDD/100 PT (45,8 %). Mittelt man die Werte der Intervalle zeigt sich eine Zunahme von präinterventionell 17,4 auf postinterventionell 22,1 RDD/100 PT (27,0 %). Abb. 9 verdeutlicht, dass Piperacillin/Tazobactam unter den Kombinationspräparaten im kompletten Betrachtungszeitraum die größte Bedeutung hat. Es machte 2008 einen Anteil von 60,1 % an den Penicillinen mit BLI aus. 2017 ist dieser Anteil auf 82,1 % gestiegen (22 Prozentpunkte bzw. 36,6 %). Insgesamt verdoppelte sich die AWD von Piperacillin/Tazobactam fast von 9,2 auf 18,3 RDD/100 PT. Der Verschreibungsanstieg dieses Präparats zeigte sich auch auf Intensivstationen vergleichbarer Krankenhäuser. 2017 lag der Median hier bei 18,3 RDD/100 PT (Krankenhausvergleichsreport, AVS).



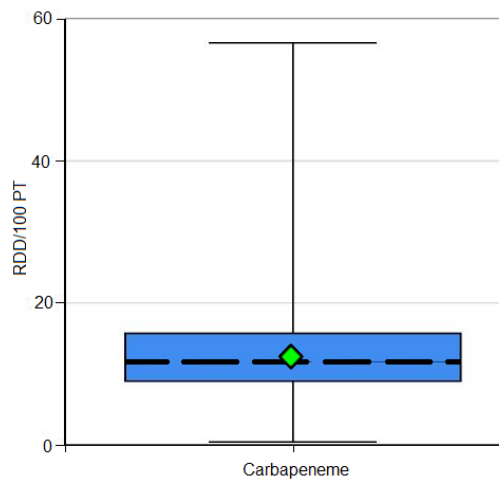
**Abb. 9:** Zusammensetzung und zeitliche Entwicklung der AWD von **Kombinationen von Penicillinen mit BLI** auf der oITS in RDD/100 PT (Säulendiagramm mit Trendlinie) AWD: Anwendungsdichte, oITS: operative Intensivtherapiestation, RDD: Recommended daily dose, PT: Patiententage, BLI: Beta-Laktamase-Inhibitor; Rohdaten aus Abfrage des Antinfektiva-Reports (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (06.03.2018)

Der Carbapenemverbrauch nahm punktuell vom Jahr 2008 (11,3 RDD/100 PT) bis 2017 (12,2 RDD/100 PT) um 8,0 % zu (Abb. 10). Wegen der schwankenden AWDs während des Betrachtungszeitraums helfen zur Beschreibung eines Trends die Interventionsphasen weiter. Der Mittelwert der AWD nahm von der Prä- zur Postinterventionsphase von

13,9 auf 11,9 RDD/100 PT um 14,4 % ab. Diese scheinbare Diskrepanz zu den anfangs aufgezeigten jährlichen Werten erklärt sich u. a. durch den hohen Verbrauch in den Jahren 2009 und 2010, die zur Präinterventionsphase gerechnet werden. Die insgesamt konstant hohen AWDs sind ein Trend, der bundesweit vorherrscht. 2017 war die AWD der oITS mit 12,2 leicht oberhalb des Medians, der bei 11,5 RDD/100 PT lag (Abb. 11).



**Abb. 10:** Zeitliche Entwicklung der AWD von **Carbapenemen** auf der oITS in RDD/100 PT (Liniendiagramm) AWD, Anwendungsdichte, oITS: operative Intensivtherapiestation, RDD: Recommended daily dose, PT: Patiententage; Rohdaten von der Abfrage des Antibiogramm-Reports (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (06.03.2018)



**Abb. 11:** AWD der **Carbapeneme** in RDD/100 PT der oITS im Jahr 2017 im Vergleich zu Referenzkrankenhäusern (Größe: 400-800 Betten, Intensivstation, Deutschland, Jahr 2016/2017), Raute: Wert oITS Krankenhaus-Düren, gestrichelte Linie: Median der Referenzkrankenhäuser; AWD: Anwendungsdichte, RDD: Recommended daily dose, PT: Patiententag, oITS: operative Intensivtherapiestation; modifiziert nach der Abfrage des Antibiogramm-Reports (Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018) (06.03.2018)

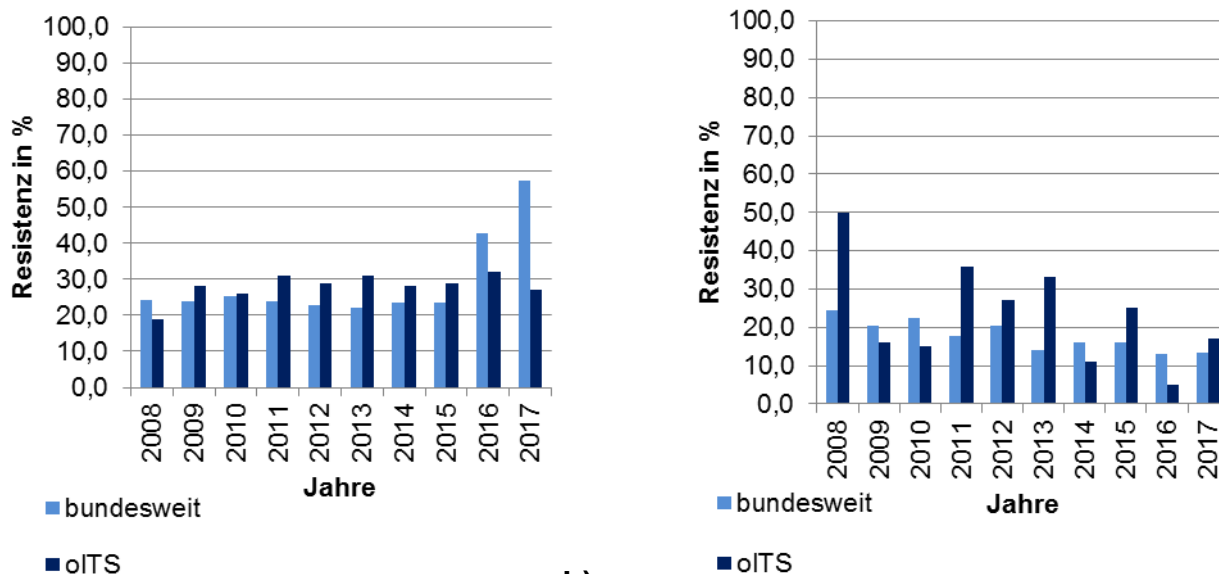
### 3.2 Entwicklung der Antibiotikaresistenzen und Blutkulturabnahmerate

Bei der Auswertung der Resistenzentwicklungen wird zwischen gramnegativen und -grampositiven Bakterien unterschieden.

Bei den Gramnegativen wurden *E. coli* und *P. aeruginosa* als Indikatorkeime ausgewählt.

*E. coli* besiedelt physiologisch die Darmflora, kann aber je nach Virulenz zum Infektionserreger werden. Es steht als Beispiel für einen Keim der durch Extended-Spektrum Beta-Laktamase- (ESBL-) Bildung gegen Penicilline, Cephalosporine und Monobactame resistent werden kann und somit oft mit einem Carbapenem behandelt werden muss. *P. aeruginosa* wurde ausgewählt, weil dieser Erreger oft bei nosokomialen Infektionen, v. a. bei Intensivpatienten, nachgewiesen wird. Er spielt sowohl bei beatmungsassoziierten Pneumonien als auch bei Wundinfektionen eine große Rolle und die durch ihn ausgelöste Sepsis geht mit einer hohen Mortalität einher. Resistenzen gegenüber Antibiotika werden bei *P. aeruginosa* vermehrt auf Intensivstationen nachgewiesen (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 2016).

Die Resistenz von *E. coli* gegenüber Cefuroxim (welches bei Sensibilität neben Ampicillin zur Erstlinientherapie zählt) schwankte auf der oITS etwa zwischen 20 und 30 %. 2016 wurde mit 32 % der höchste Wert gemessen, bis 2017 hat er um 5 Prozentpunkte abgenommen. Die Resistenz von *E. coli* gegenüber Cefuroxim auf anderen deutschen oITS lag von 2008-2015 zwischen 22 und 25 %. Von 2009-2012 lag ihre Resistenzrate leicht unterhalb der Rate der oITS. 2016 und 2017 stieg die Resistenzrate bundesweit deutlich an und erreichte 58 % (Abb. 12 a). Die Proben von *P. aeruginosa* zeigten gegenüber Ceftazidim (der empfohlenen Erstlinientherapie bei nachgewiesener Sensibilität) in einzelnen Jahren (2008 50 %, 2011-13 bis zu 36 %) eine hohe Resistenz auf der oITS. Entgegen des bundesweiten Vergleichs ist kein klarer Trend zu erkennen. Deutschlandweit sank die Resistenzrate von 24 (2008) auf 13 % (2017) ab (Abb. 12 b).



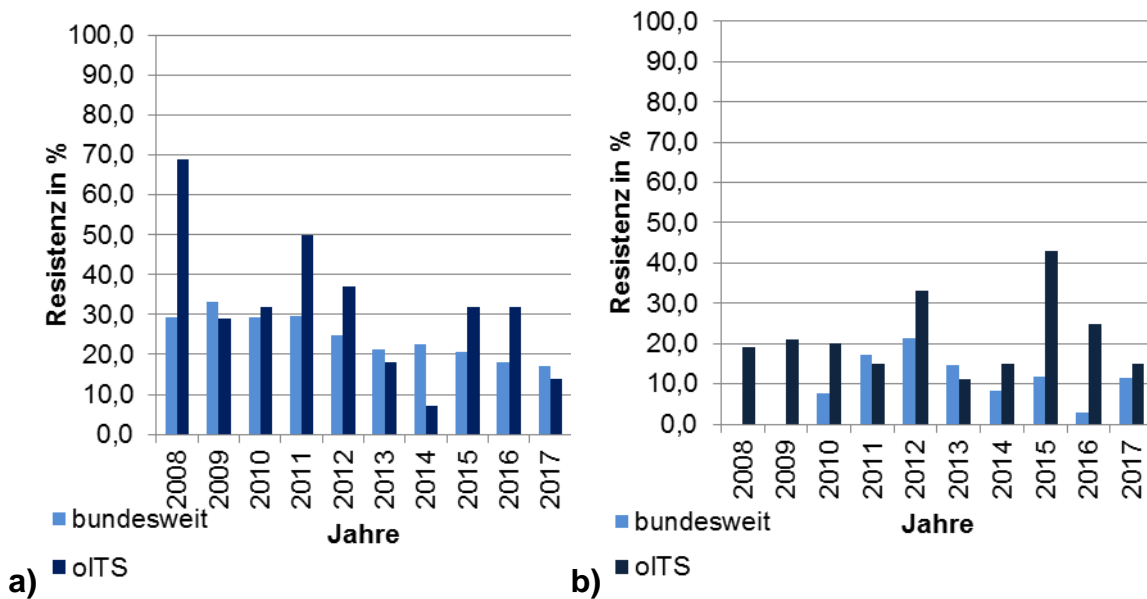
**a) b)**  
**Abb. 12a und b:** Resistenzraten von a) *E. coli* gegenüber Cefuroxim von 2008-2017 und von b) *P. aeruginosa* gegenüber Ceftazidim von 2008-2017 der oITS mit dem bundesweiten Vergleich (Säulendiagramme); *S. aureus*: Staphylococcus aureus, *E. faecium*: Enterococcus faecium, oITS: operative Intensivtherapiestation; Rohdaten – bundesweit: (Robert Koch Institut (RKI) 2018) (06.09.2018); eigene Daten

*S. aureus* und *E. faecium* zählen zu den grampositiven Erregern. *S. aureus* ist dabei „[...] einer der wichtigsten Infektionserreger im humanmedizinischen Bereich.“ (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 2016). Enterokokken sind die zweit- bis dritt-häufigsten Erreger für nosokomiale Infektionen. Hierbei sind klinisch v. a. *E. faecalis* und *E. faecium* relevant. Da der Anteil von dem häufiger resistenten *E. faecium* immer weiter zunimmt, wurde er als Beispiel für die Enterokokken ausgewählt (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 2016).

Abb. 13 a zeigt die Entwicklung der Resistenz von *S. aureus* gegenüber Oxacillin, die dem MRSA entspricht. Die Resistenzrate gegenüber Oxacillin hat von 2011 bis 2014 von 50 auf 7 % stark abgenommen. 2015 gab es auf der Dürener oITS eine MRSA-Häufung, was daran zu sehen ist, dass die Resistenzrate der *S. aureus* gegenüber Oxacillin auf 32 % (2015, 2016) angestiegen ist. 2017 konnte sie auf 14 % gesenkt werden. Bundesweit nahm die Resistenzrate von 30 % (2008) auf 17 % (2017) ab.

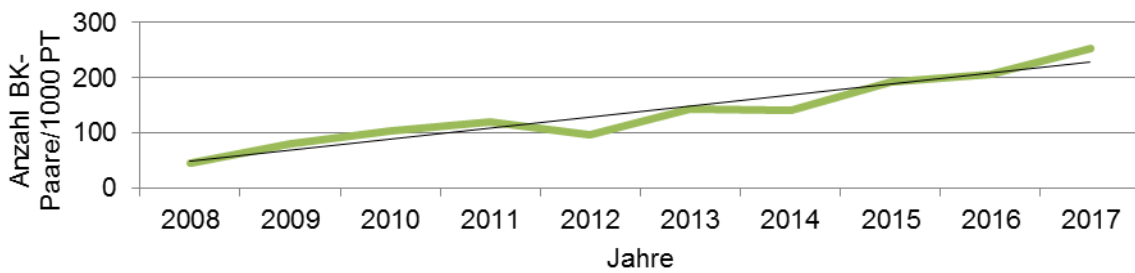
Bei der Resistenz von *E. faecium* gegenüber Vancomycin spricht man von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE). Auf der oITS lag die Resistenzrate mit der Ausnahme

von 33 % im Jahr 2012 zwischen 2008 und 2014 bei 10-20 %. 2015 wurde eine VRE-Häufung auf der Dürener oITS gemeldet. Die Resistenzrate stieg auf 43 % an. Sie konnte bis 2017 wieder auf 15 % gesenkt werden. ARS-Vergleichswerte liegen von 2010-2017 vor und zeigen, dass die Resistenzrate deutschlandweit 21 % (2012) nicht überschritten hat. Sie schwankte und erreichte 2016 ihr Minimum von 3 % (Abb. 13 b).



**Abb. 13 a und b:** Resistenzraten von **a) S. aureus gegenüber Oxacillin** von 2008-2017 und von **b) E. faecium gegenüber Vancomycin** von 2008/10-2017 der oITS mit dem bundesweiten Vergleich (Säulendiagramme) S. aureus: Staphylococcus aureus, E. faecium: Enterococcus faecium, oITS: operative Intensivtherapiestation; Rohdaten - bundesweit (Robert Koch Institut (RKI) 2018) (06.09.2018); eigene Daten

Die Blutkulturabnahmerate auf der Dürener oITS hat von 45 Blutkultur-Pärchen/1000 PT (2008) auf 254 Blutkultur-Pärchen/1000 PT (2017) zugenommen (Abb. 14). Das entspricht einem Anstieg um 464,4 %.



**Abb. 14:** Zeitliche Entwicklung der Abnahmerate von **BK-Pärchen/1000 PT** auf der oITS (Liniendiagramm mit Trendlinie) BK: Blutkultur, PT: Patiententage, oITS: operative Intensivtherapiestation; eigene Daten

### 3.3 Outcome

#### 3.3.1 Klinisches Outcome

Das klinische Outcome der Intensivpatienten wird anhand der Kennzahlen aus Tabelle 2 und 3 beurteilt. Die Gesamtzahl der Patienten stieg von präinterventionell 2431 auf 2662 Patienten im Postinterventionszeitraum. Die Verweildauer auf der oITS bzw. die verbleibende Verweildauer im Krankenhaus nach Intensivaufenthalt hat sich von der Prä- zur Postinterventionsphase nicht signifikant verändert ( $p=0,997$  bzw.  $0,618$ ). Sie betrug zwischen 2008 und 2010 im Mittel 3,1 Tage (SD 0,5; 95 %-KI [2,9; 3,2]) auf der oITS bzw. 21,8 Tage (SD 3,6; 95 %-KI [20,6; 23,0]) im Krankenhaus und zwischen 2015 und 2017 3,0 Tage (SD 0,7; 95 %-KI [2,8; 3,3]) auf der oITS bzw. 22,6 Tage (SD 2,9; 95 %-KI [21,6; 23,5]) im Krankenhaus. Der CMI, der die Fallschwere der oITS-Patienten beschreibt, ist präinterventionell im Mittel von 3,5 (SD 0,8; 95 %-KI [3,2; 3,8]) auf 4,7 (SD 1,0; 95 %-KI [4,3; 5,0]) postinterventionell signifikant gestiegen ( $p<0,0001$ ). In der Präinterventionsphase sind 125 Intensivpatienten verstorben. Das entspricht einer Mortalität von 5,1 % (SD 2,0; 95 %-KI [4,3; 6,1]). Der Vergleich mit der Postinterventionsphase zeigt einen signifikanten Anstieg der Mortalität auf 8,2 % (SD 2,2; 95 %-KI [7,1; 9,3]  $p<0,0001$ ) auf 217 verstorbene Patienten. Die Anzahl der im Krankenhaus nach oITS-Aufenthalt Verstorbenen betrug präinterventionell 69 und postinterventionell 85 Patienten. Das bedeutet eine prozentuale Krankenhausmortalität nach oITS-Aufenthalt von 2,8



% (SD 1,6; 95 %-KI [2,2; 3,6]) vor der Interventions- und 3,2 % (SD 1,4; 95 %-KI [2,6; 3,9]) nach der Interventionsphase. Diese Veränderung ist nicht signifikant ( $p=0,46$ ).

**Tab 2: Klinische Kennzahlen** der oITS in der Prä- bis zur Postinterventionsphase, oITS: operative Intensivtherapiestation, n: Anzahl, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall; eigene Daten

	Präinterventionsphase			Interventionsphase			Postinterventionsphase		
Fallzahlen der op. Intensivpatienten (n)	2431			2921			2662		
	MW	SD	95% KI	MW	SD	95% KI	MW	SD	95% KI
Case-Mix-Index	3,5	0,8	[3,2; 3,8]	4,9	1,0	[4,6; 5,2]	4,7	1,0	[4,3; 5,0]
Verweildauer auf oITS (Tage)	3,1	0,5	[2,9; 3,2]	3,7	0,9	[3,4; 4,0]	3,0	0,7	[2,8; 3,3]
Verweildauer im Krankenhaus (Tage)	21,8	3,6	[20,6; 23,0]	23,8	3,3	[22,8; 24,8]	22,6	2,9	[21,6; 23,5]
	Gesamt	SD	95% KI	Gesamt	SD	95% KI	Gesamt	SD	95% KI
Mortalität auf oITS (%)	5,1	2,0	[4,3; 6,1]	7,3	2,4	[6,4; 8,3]	8,2	2,2	[7,1; 9,3]
Krankenhausmortalität nach oITS (%)	2,8	1,6	[2,2; 3,6]	2,7	1,3	[1,9; 3,0]	3,2	1,4	[2,6; 3,9]

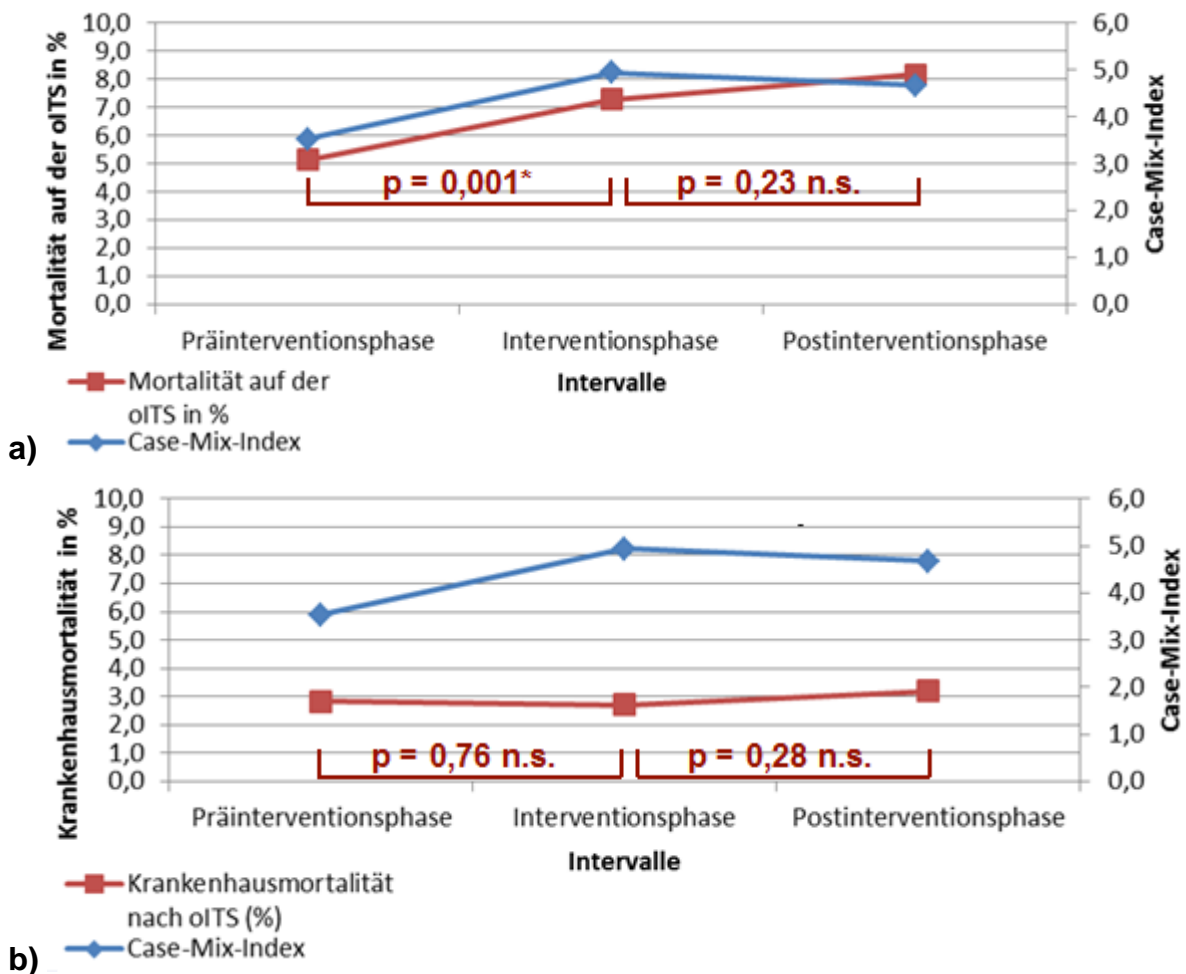
**Tab 3: Signifikanz der Änderung klinischer Kennzahlen** der oITS zwischen der Prä- und Postinterventionsphase; oITS: operative Intensivtherapiestation, p: Signifikanz, n. s.: nicht signifikant, prä: Präinterventionsphase, post: Postinterventionsphase, MW: Mittelwert; eigene Daten

	p (prä-post)	95%-KI (prä-post)	Statistische Tests
Case-Mix-Index - MW	<0,0001	[-1,70626 ; -0,57808]	Einfaktorielle Varianzanalyse mit Post-hoc-Test (Einzelvergleich nach Scheffé)
Verweildauer auf oITS (Tage) - MW	n.s. (0,997)	[-0,44; 0,47]	
Verweildauer im Krankenhaus (Tage) - MW	n.s. (0,618)	[-2,68 ; 1,16]	
Mortalität auf oITS (%)	<0,0001	[-4,37 ; -1,65 ]	Chi <sup>2</sup> -Vierfeldertafel-Test
Krankenhausmortalität nach oITS (%)	n.s. (0,46)	[-1,29 ; 0,58 ]	

Abb. 15 a und b visualisieren das Verhältnis zwischen dem CMI und der Mortalität auf der oITS einerseits bzw. der Krankenhausmortalität andererseits. Die Graphik stellt, anders als die oben aufgeführten Werte, die Veränderung von der Prä- zur Interventionsphase und von der Interventions- zur Postinterventionsphase dar. Es zeigt sich, dass während des signifikanten Anstiegs des CMIs von der Prä- zur Interventionsphase von 3,5 (SD 0,8; 95 %-KI [3,2; 3,8]) auf 4,9 (SD 1,0; 95 %-KI [4,6; 5,2]) ( $p<0,0001$ ) parallel

die Mortalität signifikant von 5,1 (SD 2,0; 95 %-KI [4,3; 6,1]) auf 7,3 (SD 2,4; 95 %-KI [6,4; 8,3]) zugenommen hat ( $p=0,001$ ). Von der Interventions- zur Postinterventionsphase ist der CMI nicht signifikant auf 4,7 (SD 1,0; 95 %-KI [4,3; 5,0]) gesunken ( $p=0,455$ ) und die Mortalität auf der oITS hat sich nicht signifikant auf einen Wert von 8,2 (SD 2,2; 95 %-KI [7,1; 9,3]) verändert ( $p=0,23$ ) (Abb. 15 a). Auch die AB-AWD veränderte sich von der Interventions- zur Postinterventionsphase nicht mehr signifikant und blieb auf einem konstant niedrigen Wert (Abb. 3b). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich die Mortalität von der Interventions- zur Postinterventionsphase, bei einem gleichbleibenden Patientenkollektiv (unverändert hoher CMI) mit gleichbleibend niedriger AB-AWD, nicht signifikant verändert hat.

Die Krankenhausmortalität nach Intensivaufenthalt hat sich über den gesamten Betrachtungszeitraum nicht signifikant verändert. Von der Prä- zur Interventionsphase ist sie nicht signifikant von 2,8 (SD 1,6; 95 %-KI [2,2; 3,6]) auf 2,7 (SD 1,3; 95 %-KI [1,9; 3,0]) gesunken ( $p=0,76$ ) und von der Interventions- zur Postinterventionsphase zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg auf 3,2 (SD 1,4; 95 %-KI [2,6; 3,9]) ( $p=0,28$ ) (Abb. 15 b).



**Abb. 15 a und b:** Vergleich der Entwicklung der a) **Mortalität auf der oITS** in % mit dem **Case-Mix-Index** bzw. der b) **Krankenhausmortalität** (nach Intensivaufenthalt) in % mit dem **Case-Mix-Index** in den drei Intervallen; p: Signifikanz, n. s.: nicht signifikant; eigene Daten

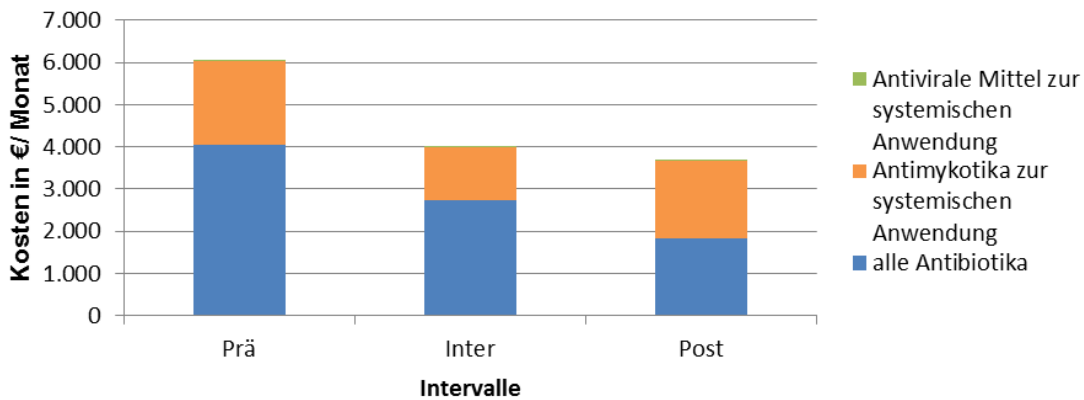
Um die Entwicklung des CMI genauer zu begutachten, wurden die Diagnosen mit den höchsten CMI und die Entwicklung des Anteils der schweren Sepsis an der Fallzahl pro Zeitraum betrachtet: Zu Beginn der Interventionsphase im Jahr 2011 veränderte sich das Operationsspektrum nach Einstellung eines neuen Chefarztes in der Chirurgie (dem Hauptbeleger der oITS). Es stiegen die Fallzahlen der Diagnosen mit den höchsten CMI in der Interventionsphase verglichen mit denen der Präinterventionsphase: Bei den abdominalen Eingriffen (CMI während der Interventionsphase: 8,2) kam es von der Prä- zur Interventionsphase zu einem Anstieg der Fallzahlen um 164 %, bei den gefäßchirurgischen Eingriffen (CMI während der Interventionsphase: 8,8) um 122 % und bei den urologischen Eingriffen (CMI während der Interventionsphase: 4,4) um 25 %. Von der Interventions- zur Postinterventionsphase blieben die Fallzahlen nahezu unverän-

dert. Vergleichbares zeigte sich bei der Entwicklung der Fallzahlen zur schweren Sepsis. In der Präinterventionsphase wurde diese Diagnose bei 4,8 % und in der Interventionsphase bei 11,6 % der Intensivpatienten der oITS gestellt ( $p < 0,001$ ). Von der Interventions- zur Postinterventionsphase (11,8 %) kam es zu keiner signifikanten Veränderung ( $p = 0,9$ ).

Zusammenfassend kann vermerkt werden, dass sich die Mortalität auf der oITS von der Interventions- zur Postinterventionsphase, bei einem gleichbleibenden Patientenkollektiv (unverändert hoher CMI, hohe Fallzahlen der Prozeduren mit hohem CMI und mit schwerer Sepsis) und konstant niedriger AB-AWD, nicht signifikant verändert hat.

### 3.3.2 Ökonomische Auswirkungen

Die Antiinfektivkosten teilen sich auf drei Gruppen auf: Antibiotika (inklusive Mittel gegen Mykobakterien), Antimykotika und Virustatika. Die Ausgaben schwanken über die zehn Jahre. In der Präinterventionsphase betrugen die Gesamtausgaben für Antiinfektiva im Mittel 6.040 €/Monat (SD 3.989; 95 %-KI [4.691; 7.390]). Sie sind signifikant bis zur Postinterventionsphase auf 3.692€/Monat (SD 3.317; 95 %-KI [2.570; 4.815]) abgefallen ( $p = 0,001$ ). Der Anteil der einzelnen Antiinfektivklassen an den Gesamtkosten schwankt über die Jahre. In der Präinterventionsphase überwogen die Ausgaben für Antibiotika prozentual gegenüber denen für Antimykotika. Sie machten mit 4.040 €/Monat im Mittel 66,9 % der präinterventionellen Gesamtausgaben von 6.040 €/Monat aus. In der Postinterventionsphase waren es nur noch 1.819 €/Monat, was 49,3 % der Antiinfektivkosten von insgesamt 3.692 €/Monat entsprach. Im Postinterventionszeitraum waren im Mittel mit 1.861 €/Monat die absoluten Kosten der Antimykotika niedriger als im Präinterventionszeitraum (1.995 €/Monat), aber der Anteil an den Gesamtkosten ist von prä- nach postinterventionell von 33,0 auf 50,4 % angestiegen. Die Virustatika spielen keine bedeutende Rolle, ihr Anteil an den Kosten für Mittel zur antiinfektiven Behandlung lag vor der Intervention unter 0,1 % und danach bei etwa 0,3 % (Abb. 16 b).



**Abb. 16:** Quantitative Zusammensetzung und zeitliche Entwicklung der **Antiinfektiva-kosten gemittelt auf die Intervalle** in €/Monat auf der oITS (Säulendiagramm) und **b**) oITS: operative Intensivtherapiestation; eigene Daten

### 3.4 Umsetzung der Leitlinien zum Antibiotic Stewardship

Die ABS-Umsetzung orientiert sich an der ABS-S3-Leitlinie und wird in diesem Zusammenhang chronologisch beschrieben. Die S3-Leitlinie existiert erst seit dem Jahr 2013, wird aber hier aus Gründen der Übersichtlichkeit trotzdem angewandt, um eine strukturierte Vorstellung der ABS-Maßnahmen zu ermöglichen und später den aktuellen Stand (2017) mit den einzelnen Punkten vergleichen zu können. Einer der Co-Autoren (Prof. Dr. med. S. W. Lemmen) ist seit 2009 der infektiologische externe Berater auf der Dürener oITS und hat einige Impulse gesetzt, die später in der Veröffentlichung 2013 empfohlen worden sind. Außerdem gab es schon vor Erscheinen der S3-Leitlinie andere Orientierungsmöglichkeiten, wie die Empfehlungen des amerikanischen Gesundheitssystems zu ABS, aus dem Jahr 2007 (Dellit et al. 2007). Die Einführung von ABS auf der oITS in Düren hat im Jahr 2011 begonnen und wurde dann über vier Jahre bis 2014 intensiviert. Dieser Interventionsphase folgte eine dreijährige Zeitspanne, in der die Maßnahmen beibehalten und z. T. optimiert worden sind. Das ABS-Team der Krankenhaus Düren gem. GmbH besteht aus einem seit 2015 fertig ausgebildeten (Beginn der Ausbildung 2013) Krankenhaushygieniker und Infektiologen (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. 2017), der auch bei der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) zum ABS-Experten ausgebildet wurde und aus zwei Fachapothekern (eine ABS-Expertin nach DGI, ein Fachapotheker für klinische Pharmazie mit Zusatzbezeichnung Infektiologie). Telefonisch ist eine mikrobiologische Beratung aus einem externen Labor

möglich, es ist jedoch kein Mikrobiologe vor Ort. Auf der oITS gibt es seit 2017 einen ABS-beauftragten Arzt und weitere ABS-Ausbildungen sind für 2018 geplant.

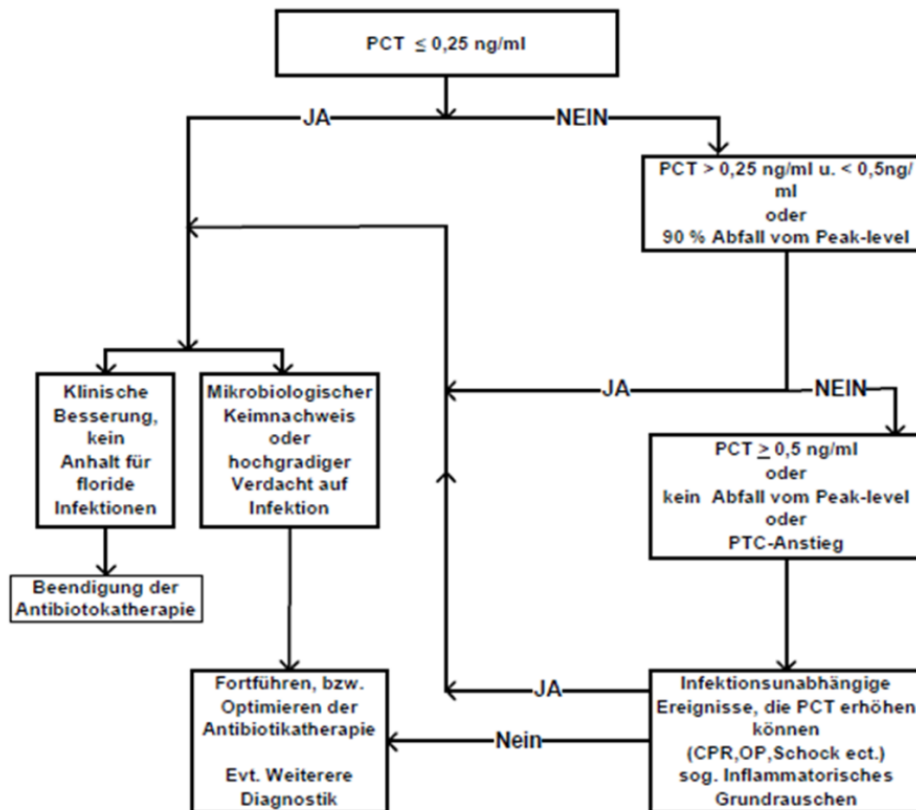
2007 wurde die erste komplette Resistenzstatistik in der Hygiene-Kommission besprochen. Das war der erste Schritt zur Verfügbarkeit infektiologischer Daten. Seit 2008 gibt es eine jährlich stattfindende Vorstellung dieser Daten in der Hygiene- und später Infektiologie-Kommission. 2009 wurde mit dem „Intensivtherapiestations- Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System“ (ITS-KISS) das erste Surveillance-Programm implementiert. Das Ziel war eine stationsbezogene Infektions- und Erreger-Surveillance für Intensivstationen. 2011 wurden die Resistenzstatistiken das erste Mal allen Ärzten in Fortbildungsveranstaltungen vorgestellt und zugänglich gemacht. Seit 2011 (dem Beginn der ABS-Implementierung) wird eine Verbrauchs-Surveillance der AB-AWD des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker e.V. und der Infektiologie Freiburg (AD-KA-if) genutzt, hier wurden DDD- und RDD-Berechnungen vorgenommen. So standen jährlich Antiinfektiva-AWD zur Interpretation des Verlaufs zur Verfügung. Retrospektiv wurden 2017 alle Antiinfektivaverbräuche ab 2008 monatlich in die AVS des RKI in Berlin eingepflegt. Während der Interventionsphase wurde 2013 eine zweimal wöchentlich stattfindende infektiologische Visite auf der oITS eingeführt, die seitdem besteht. Außerdem gibt es seitdem die Möglichkeit, den Infektiologen jederzeit zum Konsil zu rufen.

Mit der Einführung der Kitteltaschenkarte liegen seit 2008 lokale Behandlungsleitpfade vor. Diese „Empfehlungen zur empirischen Antibiotikatherapie bei Erwachsenen im Krankenhaus Düren“ wurden 2011 (Beginn der Intervention) und 2015 (Aufrechterhaltung der eingeführten Maßnahmen im Postinterventionszeitraum) aktualisiert. Die Kitteltaschenkarte wurde mit den verschiedenen Fachabteilungen gemeinsam erarbeitet und jeweils von den Chefärzten unterzeichnet. Sie soll den behandelnden Ärzten jederzeit eine Hilfe bei Fragen bezüglich der Wahl des Antibiotikums, aber z. B. auch der Dosierung sein. Deswegen ist die Größe der Karte passend für eine Kitteltasche entwickelt worden. 2013 wurde zusätzlich der ABS-Bogen auf der oITS eingeführt, mit dessen Hilfe eine Antibiotikatherapie nur bei klinisch evidenter Infektion eingeleitet wird und nach 48-72 Stunden eine Reevaluation der Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie und ggf. eine Anpassung dieser erfolgen muss.

Ein Beispiel für eine Anwendungsbeschränkung von Substanzen in Form einer Sonderrezeptregelung ist die Verordnung von Caspofungin. Seit 2016 wird bei der Verschreibung dieses Präparats eine Information an den Infektiologen weitergeleitet, der dann eine Überprüfung und Beratung vornimmt. Fortbildungsprogramme fanden intern für alle Mitarbeiter schon vor Beginn des Betrachtungszeitraums, aber verstärkt während der Interventionsphase ab 2013 statt. Öffentliche Workshops und Fortbildungen mit infektiologisch-intensivmedizinischem Kontext werden seit 2013 jährlich durchgeführt und sind von der Ärztekammer Nordrhein sowie der „Akademie für Infektionsmedizin“ für die Weiterbildung zertifiziert. Außerdem wurde 2015 die Infektionskommission gebildet. Seit 2009 findet eine zusätzliche Beratung durch einen externen Infektiologen (s.o.) statt. Die seit 2013 zweimal wöchentlich stattfindende infektiologische Visite ermöglicht unter Einbezug des Intensivteams eine individuelle Verordnungsanalyse und -anpassung mit Rückmeldung an den Behandler. Wichtige Fragen, die sich der Behandler stellen soll, sind, ob ein weiterer Bedarf einer antiinfektiven Therapie besteht und ob die Indikation noch stimmt oder z. B. deeskaliert werden kann. Auf der Kitteltaschenkarte finden sich konkrete Hinweise zur Deeskalation und Therapieverkürzung. Es wird eine Reevaluation nach 48-72 Stunden bzw. eine Deeskalation nach Eintreffen des Antibiotogramms empfohlen. Die Therapiedauer kann mithilfe von Biomarkern gesteuert werden. Auf der oITS wird die PCT-Steuerung seit 2011 mit Beginn der Intervention vermehrt eingesetzt (Hohn et al. 2017, 2018) (Abb. 17). Die Dosisoptimierung wird u. a. in Fortbildungen und Schulungen thematisiert.

Procalcitonin (PCT)-Algorithmus

Steuerung der Antibiotikatherapie-Dauer bei systemischen bakteriellen Infektionen



**Abb. 17: PCT-Algorithmus** der Krankenhaus Düren gem. GmbH

Das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) wird zur Spiegelbestimmung v. a. von Vancomycin und Gentamycin genutzt. Der strategische Wechsel von Substanzen ist gelungen, indem die anfängliche Dominanz z. B. von Fluorchinolonen und Cephalosporinen in den letzten Jahren abgebaut werden konnte. Schulungen zur Präanalytik (z. B. Regeln zur korrekten Blutkulturabnahme) haben fortlaufend stattgefunden und die gelernten Inhalte wurden während der Visiten vertieft. Das externe Labor ist ein Großlabor, das zunehmend moderne Methoden wie Polymerase-Kettenreaktion (PCR), matrixunterstützte Laser-Desorption-Ionisation mit Flugzeitmassenspektrometer-Detektion (MALDI-TOF MS) anbietet und seine Antibiogramme an lokale Leitlinien orientiert. Die Kommunikation mit dem Labor erfolgt umgehend telefonisch bei positiven Blutkultur- und ande-



ren relevanten Befunden. Aus der kommunizierten Entwicklung der Resistenzraten konnten die oben genannten Resistenzstatistiken generiert werden. Seit dem zweiten Interventionsjahr (2012) werden zur Prophylaxe bei ansteigenden MRGN- und CDI-Raten Fortbildungen beispielsweise zum Thema Deeskalation und single shot Antibiotikatherapie gehalten. Im ersten postinterventionellen Jahr (2015) wurde nach einer MRSA- und VRE-Häufung u. a. erneut auf die Relevanz des restriktiven Antibiotikaeinsatzes von Vancomycin bei CDI hingewiesen. Die in diesem Zusammenhang gebildete Adhoc-Kommission verwies in Mitarbeiterschulungen u. a. auf die Bedeutung der Hände- und Flächendesinfektion sowie Isolierungsmaßnahmen und intensivierte Schulungsmaßnahmen zum rationalen Antibiotikaeinsatz. Seit 2017 werden zunehmend ABS-Fortbildungsaktivitäten und Schulungen bezüglich CDI durchgeführt. Die Ärzte des Krankenhauses Düren können seit 2008 die Kitteltaschenkarte im Intranet abrufen. Auf der oITS findet seit 2016 die elektronische Dokumentation der Visite statt. Dem Infektiologen ist es möglich, am Bett des Patienten auf Laborergebnisse zuzugreifen und direkt Entscheidungen bezüglich der Verordnung zu beraten.

## 4. Diskussion

### 4.1 Auswirkungen von Antibiotic Stewardship

Die Ergebnisse zeigen, dass die über vier Jahre lang durchgeführten Maßnahmen zu einer Senkung des Antiinfektivaverbrauchs von der Prä- zur Postinterventionsphase im Mittel um 21,3 RDD/100 PT (23,9 %) geführt haben. Vor allem die Antibiotikaaanwendung wurde um 21,3 RDD/100 PT (25,6 %) verringert. Der Vergleich mit deutschen Intensivstationen aus der SARI-Datenbank verdeutlicht, dass die oITS mit der Antibiotikaaanwendung von 766 DDD/1000 PT (2017) deutlich unterhalb der vorliegenden Vergleichsdaten (1377 DDD/1000 PT) liegt. Bundesweit hat die AWD seit 2008 bis 2017 um 3,9 % abgenommen. Auf der oITS hat eine Abnahme um 34,0 % stattgefunden.

Viele aktuelle Studien zeigen ebenfalls, dass durch ABS die AWD in Krankenhäusern gesenkt werden kann. Häufig werden hierbei Zahlen in DDD angegeben, da das v. a. in den USA die gängigere Vergleichsgröße ist. Okumura et al. (2015) verdeutlichen, dass mit gebündelten ABS-Maßnahmen im Verhältnis zu einer Vergleichsgruppe 140,2 DDD/1000 PT eingespart werden können. Zu den gebündelten Maßnahmen zählt die Einbeziehung von Pharmazeuten, Mikrobiologen und Infektiologen in die antiinfektive Behandlung, die Weiterbildung der Behandler und die kontinuierliche Nachverfolgung der Fälle. Die Vergleichsgruppe mit den konventionellen Maßnahmen erhält lediglich die Prüfung der Antiinfektiva durch den Pharmakologen und Infektiologen. In einer dreijährigen Kohortenstudie, in der eine restriktive Antibiotikapolitik und die kulturbasierte Deeskalation eingeführt worden sind, zeigt sich eine absolute Reduktion des Antibiotikaverbrauchs um 18,6 DDD/100 PT (27,7 %) (Wu et al. 2017). Ein systematisches Review, in welchem ABS-Auswirkungen ausschließlich auf Intensivstationen untersucht wurden, konnte auch hier eine Assoziation zwischen Stewardship-Interventionen und sinkender AB-AWD darlegen (11-38 % DDD/1000 PT) (Kaki et al. 2011).

Verschiedene Maßnahmen tragen zu einer Reduktion der Verschreibung bei. Im Jahr 2011 wurde unter anderem die PCT-Steuerung der Antibiose auf der Dürener oITS eingeführt. Im gleichen Jahr wurde z. B. auch die Kitteltaschenkarte neu aufgelegt und es zeigt sich eine deutliche Abnahme der Antibiotikaaanwendung von 72,9 (2011) auf 58,9

RDD/100 PT (2012). Diese beiden Jahre bilden einen Teil der Interventionsphase ab. In einem Review zur Auswirkung der PCT-Steuerung wird darauf hingewiesen, dass die Antibiotikaexposition mit diesem Steuerungselement um 2,4 Tage im Vergleich zu den Kontrollgruppen reduziert werden kann (Schuetz et al. 2012). Auch Richter et al.(2017) nennen die PCT Steuerung als Mittel, um die Therapiedauer zu reduzieren. Sie empfehlen außerdem die Deeskalation nach Eintreffen des Erregernachweises mit Resistogramm.

ABS-Maßnahmen fordern zudem eine Verbesserung der Verschreibungsqualität. Zu diesem Punkt zählt v. a. der Antibiotikaklassenwechsel, der sich auch auf der oITS in dem Betrachtungszeitraum vollzogen hat. Der Leitlinie zufolge soll die Dominanz von Cephalosporinen und Fluorchinolonen abnehmen und als Alternative sollen andere Antibiotika (wie z. B. Penicilline) zum Einsatz kommen (de With et al. 2013). Es wird deutlich, dass sowohl die Anwendung der Cephalosporine um 58,2 % von der Prä- zur Postinterventionsphase, aber v. a. der Anteil der Dritt- und Viert-Generations-Cephalosporine abgenommen hat. Die Anwendung der Fluorchinolone sank in diesem Zeitraum um 44,4 % und kompensatorisch wurde ein Anstieg der Penicilline mit BLI (+27,0 %) verzeichnet. Der Verbrauch der Carbapeneme als Breitspektrumantibiotika ist im Vergleich des prä- zum postinterventionellen Mittelwerts um 14,4 % gesunken.

Eine heterogene Anwendung der Antibiotika wird empfohlen, da sie mit einer Abnahme der Resistenzbildung assoziiert ist. Das sogenannte Cycling (bestimmte Klassen werden aus den Therapie-Guidelines für einen Zeitraum weggestrichen und danach wieder aufgenommen, dies geschieht im periodischen Wechsel) wird jedoch nicht empfohlen (Karam et al. 2016). Der Anstieg der AWD von Piperacillin/ Tazobactam (als stärkster Vertreter der Penicilline mit BLI), das aufgrund des Substanzklassenwechsels verschrieben worden ist, zeigt sich auch deutschlandweit auf Intensivstationen mit einer Zunahme um 247 %. Ebenfalls ist zu verzeichnen, dass der Verbrauch der Carbapeneme um 230 % zunimmt (Remschmidt et al. 2017). Hierbei besteht die folgende Problematik: Sie sind bei Infektionen mit MRE oft Therapie der Wahl, erhöhen aber gleichzeitig das Kolonisationsrisiko mit resistenten Bakterien auf den Intensivstationen (Detsis et al. 2017). Der Trend des allgemein steigenden Carbapenemverbrauchs ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass dieses Breitspektrumantibiotikum häufig in der empirischen

Therapie lebensbedrohlicher Infektionen z. B. der Sepsis und des septischen Schocks eingesetzt wird. Bei der Therapie dieser schwer kranken Patienten gab es in den letzten Jahren einen Umbruch bezüglich der Dosierung. Die pathophysiologischen Änderungen der frühen Phase der Sepsis beeinflussen die Pharmakokinetik und -dynamik. Es kommt zur Flüssigkeitsextravasation und Gewebsödemen durch ein zunehmendes Kapillarleck. Das führt zu einem Anstieg des Verteilungsvolumens. Das gesteigerte kardiale Output in Kombination mit einem hyperdynamischen Kreislauf und Hypoalbuminämie bewirken eine Zunahme der Clearance. Das hohe Verteilungsvolumen und die verstärkte Clearance führen dazu, dass der Plasmaspiegel der Antibiotika sinkt. Deswegen erfolgt eine deutlich höhere Dosierung als bisher empfohlen (Jaruratanasirikul et al. 2015). Carbapeneme sind Beta-Laktam-Antibiotika, deren Wirkung zeitabhängig ist. Ihre maximale bakterizide Aktivität erreichen sie, wenn ihre ungebundene Konzentration vier bis sechsmal höher als die Minimale Hemm-Konzentration (MHK) ist. Bei hohen MHK der Erreger auf Intensivstationen ist eine entsprechend höhere Dosierung notwendig (Cotta et al. 2015). Durch die Dosiserhöhung steigt die AWD. So werden eventuelle Deeskalationen oder Therapieverkürzungen verdeckt, weil man nur auf zusammengefasste und nicht individuelle Patientendaten zurückgreifen kann (Schweickert et al. 2013). Eine patientenbezogene Erhebung könnte eine Verschiebung dieser Art aufdecken, da die jeweiligen Mengen, Dosierungen und weitere Angaben für die Therapie jedes einzelnen Patienten sichtbar werden würden.

Die AWD der Antimykotika ist gegenüber der der Antibiotika auf der oITS verhältnismäßig gering und schwankt im Betrachtungszeitraum. Im Postinterventionszeitraum wird ein Mittelwert von 5,8 RDD/100 PT erreicht.

In wenigen Arbeiten wird die Entwicklung der AWD von Antimykotika beschrieben. In einem systematischen Review konnte gezeigt werden, dass durch Implementierung von ABS-Programmen nicht nur die AB-AWD um 19,1 %, sondern auch die AWD der Antimykotika um 39,1 % gesenkt werden konnte. Anzumerken ist hierbei jedoch, dass nur ein Sechstel der Studienprotokolle Antimykotika beachtet haben (Karanika et al. 2016). Auch in der DART 2020 wird überwiegend auf die antibiotische Therapie und bakterielle Resistenzen eingegangen. Ein Ziel ist es, zukünftig vermehrt Surveillance-Programme für Resistenzen gegenüber Pilzen und Viren zu schaffen. Eine mögliche Verbesserung

bzw. Reduktion der antimykotischen Therapie stellt das TDM dar. Hiermit ist ein Monitoring der Therapiewirksamkeit auch bei variabler Pharmakokinetik und anderen einflussenden Störgrößen durchführbar (Bode-Böger 2014). Ein wachsender Verbrauch, wie er seit 2014 auch auf der oITS zu verzeichnen ist, könnte durch die international steigende bzw. konstant hohe Inzidenz von invasiven Candidämien erklärt werden. Sie treten generalisiert mit Organbefall und/oder Sepsis auf und steigern die Mortalität und Morbidität der Intensivpatienten. Infolge der steigenden Komplexität der Operationen und des wachsenden Infektionsrisikos der kritisch Kranken häufen sich die Candidämien (Bassetti et al. 2017a).

Die Resistenzentwicklung der vier Indikatorkeime auf der oITS ist wenig richtungsweisend. Es zeigt sich keine klare Tendenz zu einer vermuteten Abnahme der Resistenzen bei sinkender Antiinfektivaanwendung.

Davey et al. (2017) beleuchten den Aspekt, dass die kleine Anzahl mikrobiologischer Ergebnisse in einzelnen Studien ein Grund für die geringe Evidenz bezüglich des Zusammenhangs zwischen ABS-Maßnahmen und der Reduktion von Resistenzen sein kann. Auch Einflüsse von außen (wie z. B. ambulant erworbene resistente Erreger) können zu scheinbaren Misserfolgen in der Wirkung von ABS auf die Resistenzsituation beitragen (Kern 2018). Insgesamt sind in der Literatur konträre Ergebnisse zu finden. Einerseits wird die Effektivität von ABS mit dem Rückgang von Resistenzen bestätigt. Ein systematisches Review vergleicht das Inzidenzverhältnis von Zielinfektionen und Kolonisationen pro 1000 PT vor und nach einer ABS-Einführung. So konnten durchschnittlich Infektionen und Kolonisationen von Krankenhauspatienten mit multiresistenten gram-negativen Bakterien um 51 %, mit ESBL um 48 % und mit MRSA um 37 % reduziert werden. Kein Effekt ergab sich beispielsweise für VRE (Baur et al. 2017). Die zuvor beschriebene Reduktion erklären Zilahi et al. (2016b) damit, dass durch die Verkürzung der Antibiotikaanwendung der Selektionsdruck für MRE abnimmt. In einer dreijährigen Kohortenstudie mit restriktiver Antibiotikaanwendung und kulturbasierter Deeskalation bei Infektionen von Krankenhauspatienten konnten die Resistenzraten gram-positiver und -negativer Erreger ebenfalls gesenkt werden. Allerdings wurde eine Entwicklung neuer resistenter Erreger gegenüber den Antibiotika (wie z. B. Ampicillin mit Sulbactam) festgestellt, die als Alternativen eingesetzt worden sind (Wu et al. 2017).

Schuts et al. (2016) erkennen das gleiche Problem. Ihr systematisches Review und ihre Metaanalyse zeigen in vielen Fällen vorteilhafte Ergebnisse bezüglich der Resistenzentwicklung, jedoch sehen sie ebenfalls eine Verbindung der steigenden Verschreibungen nicht-restriktiver (also als Alternative verordneter) Antibiotika mit der Zunahme anderer Resistenzen. Außerdem haben sie, wie auf der oITS in Düren, z. T. inkonsistente Verhältnisse zwischen der Antibiotikaaanwendung und der Resistenzentwicklung gefunden. Das Phänomen, dass es zu einer Verschiebung der Resistenzen kommt, nennt man „balloon squeezing effect“ (Zhang und Singh 2015). Gastmeier (2017) stellt internationale Studien vor, die den Einfluss von ABS-Maßnahmen auf die Inzidenz einzelner resistenter Erreger untersucht haben: Die Veränderung der MRSA-Inzidenz nach Einführung von ABS-Maßnahmen variiert zwischen den Studien, konnte aber überwiegend (teilweise auch signifikant) reduziert werden. Zur diesbezüglichen Entwicklung von VRE-Infektionen existieren nur wenige Studien. In unterschiedlichen Arbeiten konnte die Reduktion der Inzidenz von Drittgenerations-Cephalosporin-resistenten Enterobakterien (wie z. B. *E. coli* oder *K. pneumoniae*) nach Einführung unterschiedlicher Strategien wie beispielsweise Restriktion und Durchführung von Fortbildungen gezeigt werden. Es gibt jedoch auch kritische Stimmen, die ABS als nicht erfolgreich ansehen und das damit begründen, dass die Eindämmung der MRE außer bei MRSA-Infektionen bisher nicht gelungen sei (Bassetti et al. 2017b). Allgemein zeigt sich auf deutschen Intensivstationen, die von 2001-2015 bei SARI teilgenommen haben folgendes: Die Inzidenz der MRSA-Infektionen bleibt gleich. Die Drittgenerations-Cephalosporine-resistenten *E. coli*- und *K. pneumoniae*-Isolate stabilisieren sich (nach einem starken Anstieg bis 2011) in den letzten Jahren auf einem hohen Niveau. Isolate von VRE und Imipenem-resistenten gram-negativen Erregern steigen an. Auf diesen Stationen wurden im Betrachtungszeitraum hohe AB-AWD (v. a. von breit wirksamen Antibiotika) gemessen (Abb. 4a), die die ansteigende Resistenzentwicklung scheinbar begünstigt haben (Remschmidt et al. 2017).

Die frühzeitige Blutkulturabnahme ermöglicht es im mikrobiologischen Labor den Erreger einer Infektion zu bestimmen und sein Resistogramm zu erstellen. Das Wissen über die Erreger und Ihre Sensibilität bzw. Resistenzen erleichtert eine rationale und restriktive Antibiotikaverschreibung. Die Blutkulturabnahmerate auf der oITS in der Kranken-

haus Düren gem. GmbH hat von 2008 bis 2017 um 464,4 % auf 254 Blutkultur-Pärchen/1000 PT zugenommen.

Karch et al. (2015) konnten die bisher allgemeine Empfehlung von 100-200 Blutkultur-Pärchen/1000 PT, die vorher keine empirische Basis hatte, mit ihrer Untersuchung zur Detektion von Blutstrominfektionen (BSI) im unteren Bereich bekräftigen. Bei 87 Blutkultur-Pärchen/1000 PT wurde der Schwellenwert festgelegt. Lag die Abnahmerate unter diesem Schwellenwert, konnte nach einem Überschreiten der Rate über 87 Blutkultur-Pärchen/1000 PT eine Steigerung der Detektionsrate von BSI erreicht werden. Bei einer weiteren Steigerung der Abnahmerate oberhalb des Schwellenwerts war keine erneute Zunahme der Detektion der BSI zu erkennen. Auf der oITS können die BSI als Qualitätsindikator genutzt werden, da kaum Gefahr besteht, dass durch zu geringe Abnahmeraten BSI unentdeckt bleiben. Seit 2015 wurde auf der oITS die Marke von 200 Blutkultur-Pärchen/1000 PT überschritten. Das spricht für eine zu starke Zunahme der Abnahmerate, sodass die Indikationen für eine Blutkultur-Abnahme strenger gestellt werden sollten. ABS-Visiten mit Schulung der Ärzte reduzieren also nicht nur den Verbrauch an Antitinfektiva, sondern fördern auch die bakteriologische Identifikation und führen zu einer höheren Detektionsrate sensibler als auch resistenter Erreger. Mögliche Ursachen für dieses Phänomen kann die vermehrte Abnahme an Blutkulturen (s.o.) oder die genauere Infektionsdiagnostik sein (Okumura et al. 2015).

#### 4.2 Intensivmedizinisches Outcome und Ökonomie

Das intensivmedizinische Outcome wird anhand der Kennzahlen beginnend mit der Anzahl der oITS-Patienten beschrieben. Ihre Anzahl stieg von präinterventionell 2431 Patienten auf postinterventionell 2662 Patienten an. Die Verweildauer auf der oITS und nach einem oITS-Aufenthalt hat sich in den verglichenen Zeiträumen nicht signifikant geändert. Sie betrug zu beiden Zeitpunkten im Mittel etwa drei bzw. 22 Tage. Der CMI hat von der Präinterventions- zur Postinterventionsphase signifikant zugenommen ( $p < 0,0001$ ). Die Mortalität auf der oITS ist ebenfalls signifikant angestiegen ( $p < 0,0001$ ). Bei der Betrachtung der Verhältnisse zwischen Interventions- und Postinterventionsphase zeigt sich jedoch, dass sie sich nicht mehr signifikant verändert hat ( $p = 0,23$ ). Im Gegensatz zur Mortalität auf der oITS hat sich die Krankenhausmortalität nach einem In-

tensivaufenthalt in keinem der Intervalle signifikant verändert. Der beschriebene CMI-Anstieg ist durch das sich wandelnde Patientenkollektiv insbesondere von der Prä- zur Interventionsphase zu erklären. Dies zeigt sich u. a. anhand der Zunahme der Prozeduren mit den höchsten CMIs in diesem Zeitraum, den abdominalen (+164 %), den gefäßchirurgischen (+122 %) und den urologischen Eingriffen (+25 %) und bei der Betrachtung der signifikanten Zunahme des Anteils der schweren Sepsis an den Fallzahlen ( $p < 0,001$ ). Von der Interventions- zur Postinterventionsphase ist das beschriebene Patientenkollektiv unverändert geblieben. Der CMI hat sich folglich nicht mehr signifikant verändert ( $p = 0,455$ ). Diese Parallele zur Entwicklung der Mortalität unterstreicht, dass der CMI ein essenzieller Einflussfaktor auf die Mortalität ist. Obwohl die AB-AWD von der Interventionsphase mit 64,8 RDD/100 PT zur Postinterventionsphase mit 62,0 RDD/100 PT auf einem niedrigen Niveau geblieben ist, also ein restriktiver Einsatz der Antiinfektiva weiterhin betrieben wurde, hat die Mortalität bei gleichbleibend schwer kranken Patienten nicht zugenommen. Dies deutet auf eine sichere Anwendung von ABS hin, die auch in den folgenden Studien beschrieben wird.

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die abnehmende Antibiotikaaanwendung keinen negativen Einfluss auf die Mortalität und z. T. auch auf die Liegetage hat (Gonzalez et al. 2013; Davey et al. 2017; Sager et al. 2017). Die Guideline-gerechte Antibiotikatherapie und die konsequente Deeskalation zeigten in einem Review und einer Metaanalyse sogar einen signifikant positiven Effekte auf die Mortalität (Schuts et al. 2016). In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde eine signifikante Abnahme der Sterblichkeit bei Patienten mit *S. aureus*-Bakteriämie festgestellt, nachdem ein infektiologischer Konsiliardienst eingeführt worden ist (Rieg und Küpper 2016). Auch ausschließlich auf Intensivstationen durchgeführte Erhebungen haben z. B. bei Patienten mit nosokomial erworbenen Pneumonien ergeben, dass eine Deeskalationsstrategie für die Patienten sicher ist. Die Gruppe, in der die Deeskalation angewendet worden ist, zeigte im Vergleich zur Gruppe ohne Deeskalationsmaßnahmen eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate (Joung et al. 2011).

Der CMI-Anstieg ist wie oben beschrieben durch eine Veränderung des Patientenkollektivs zu erklären. In einer retrospektiven Kohortenstudie auf US-amerikanischen Intensivstationen von 1996 bis 2010 zeigte sich eine ähnliche Entwicklung u. a. in einer Zunah-



me der Nebendiagnosen (z. B. Anstieg des akuten Organversagens von 21,1 auf 44,5 %) und der invasiven Prozeduren (z. B. mechanische Beatmung, Hämodialyse) (Sjoding et al. 2016). Die Entwicklung des klinischen Outcomes kritisch kranker Patienten wird nur zu einem Teil von der Umsetzung und den Ergebnissen der ABS-Strategien beeinflusst. Viele weitere Faktoren wirken, wie oben beschrieben, auf die Patienten ein. Auch das Risiko für eine Infektion mit MRE beispielsweise, welche eine höhere Mortalitätsrate mit sich bringt, kann u. a. durch die Anwendung von invasiven Verfahren, den allgemeinen Kontakt mit dem Gesundheitswesen und dem Vorhandensein einer schweren Grunderkrankung erhöht werden (Karam et al. 2016). Die Anzahl an infektionsgefährdeten Patienten wird in Zukunft noch weiter zunehmen, weil u. a. durch Fortschritte in Diagnostik und Therapie die Anzahl der Immunsupprimierten und Organtransplantierten weiter ansteigen wird (Schweickert et al. 2013). Außerdem hat sich das Alter der Intensivpatienten in den letzten Jahren gewandelt, was durch den demografischen Wandel zu erklären ist. Es werden immer häufiger sehr alte und multimorbide Patienten operiert, sodass sie nach den Operationen öfter auf die oITS verlegt werden müssen und eine längere Liegedauer besteht (Schuster et al. 2017). Ein höheres Patientenalter ist mit Gebrechlichkeit assoziiert. Bei akut ins Krankenhaus aufgenommenen Patienten, die dann operiert worden sind, wurde ein linearer Zusammenhang zwischen Gebrechlichkeit und Mortalität festgestellt. Das führt bei zunehmender Gebrechlichkeit zu einem geringeren Intensiv- und 30-Tage-Überleben (Flaatten et al. 2017). In einer schwedischen Observationsstudie wurde die 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität von allgemein postoperativen Patienten betrachtet. Hierbei wurden die prädiktiven Faktoren herausgearbeitet, die diese beeinflussen. Für beide Gruppen wurden Alter, Anzahl der Komorbiditäten und Schwere der Operationen als prädiktive Faktoren erkannt, für die 30-Tages-Mortalität zusätzlich der American Society of Anesthesiologists (ASA) -Score und ein Intensiv-aufenthalt an sich (Jawad et al. 2016).

Die Krankenhaushygiene ist v. a. in Bezug auf die o. g. Infektion mit MRE eine weitere unverzichtbare Komponente mit hoher Relevanz. Immer wieder wird das Zusammenspiel von ABS und Krankenhaushygiene betont. Es wird die Unterscheidung zwischen endemischer und epidemischer Häufung von Infektionen mit MRE vorgenommen. Kommt es zu einer endemischen Häufung, tragen insbesondere ABS-Maßnahmen zur Infektionseindämmung bei. Im Fall einer epidemischen Häufung hilft hingegen die kon-

sequente Umsetzung von Hygienemaßnahmen, um Transmissionen zu vermeiden (Bein und Scholz 2017; Gastmeier 2017). Baur et al. (2017) unterstreichen den synergistischen Effekt zwischen ABS und der Krankenhaushygiene, die zur Infektionskontrolle beiträgt. Sie vergleichen Studien, in denen zusätzlich zu dem ABS-Programm auch ein Programm für die Händehygiene vorlag mit anderen, in denen ausschließlich ABS-Maßnahmen implementiert wurden. Die Reduktion der Resistenzen lag in den zuerst genannten Studien bei 66 %, in den zuletzt genannten bei 17 %. Es gibt Erreger bei denen die Anwendung der Basishygienemaßnahmen einen höheren Stellenwert als ABS-Maßnahmen hat. Hierzu zählen z. B. die VRE, die mit ihrer hohen Widerstandsfähigkeit gegenüber Umwelteinflüssen (Tenazität) lange Zeit auf Oberflächen überleben, wenn sie nicht durch eine korrekte Flächendesinfektion beseitigt werden. Das möglicherweise lange Vorhandensein auf Oberflächen begünstigt eine Transmission auf andere Patienten (Remschmidt et al. 2017). ABS reguliert die Therapie von Infektionen, mithilfe der Krankenhaushygiene werden Transmission von Infektionen vermieden und ein dritter wichtiger Punkt ist die Infektionsprävention, die das Auftreten von vorneherein z. B. durch eine Impfung verhindert (European Centre for Diseases Prevention and Control - ECDC 2016). Im Dürener Krankenhaus sind Krankenhaushygiene und ABS seit 2012 durch die Gründung des Zentrums für Infektiologie und Krankenhaushygiene (ZIK) eng miteinander verzahnt. Die Hauptaufgaben sind Infektionsprävention, -diagnostik sowie -therapie und Krankenhaushygiene. Genauso zählt die Fortbildung von Pflegenden und Ärzten zum Spektrum des ZIKs. Die gewünschte enge Zusammenarbeit der zwei Bereiche ABS und Krankenhaushygiene stellt für die Analyse der alleinigen ABS-Auswirkungen z. B. auf die Resistenzlage und das klinische Outcome der oITS-Patienten eine Limitation dar. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss beachtet werden, dass sie durch ein Zusammenspiel von ABS- und Hygiene-Maßnahmen beeinflusst wurden. Schon der Versuch ABS-Aspekte isoliert von einem Bündel an Maßnahmen zu betrachten ist schwierig, da in der Realität immer mehrere Aspekte angewendet werden und das Ergebnis gemeinsam beeinflussen (Schuts et al. 2016).

Es gibt noch weitere klinische Parameter, die potentiell hilfreich sind, um die Auswirkung von ABS-Programmen zu messen: Aus einer DELPHI-Umfrage sind verschiedene Größen zur Bewertung des Einflusses von ABS-Strategien hervorgegangen: Zu den Größen zählen u. a. Kennzahlen wie z. B. Therapietage pro Aufnahme und pro Patiententage

sowie redundante Therapieevents. Kriterien, die dabei jeweils erfüllt sein sollen, sind die verbesserte antibiotische Verschreibung und Patientenversorgung, die Nützlichkeit im Erzielen der Stewardship-Anstrengung und die Machbarkeit (Moehring et al. 2017). Eine weitere Möglichkeit ist die Bestimmung der Mortalität bei Blutstrominfektionen. Diese ist mit der Angemessenheit der Verschreibung assoziiert und kann damit einen Hinweis auf die Auswirkung von ABS-Programmen geben (Coulter et al. 2017).

Neben den klinischen Parametern wurden die Auswirkungen auf die Antiinfektivakosten auf der oITS im Betrachtungszeitraum untersucht. Sie sind signifikant auf im Mittel 3692 €/Monat postinterventionell gesunken ( $p=0,001$ ). Der schwankende Anteil der einzelnen Gruppen an den Gesamtkosten ist multifaktoriell bedingt.

Die Antimykotika, deren AWD bezogen auf die Antiinfektiva-AWD über den gesamten Betrachtungszeitraum einen geringen Anteil ausgemacht hat, erlangen mit Blick auf die Kosten eine größere Bedeutung. Der Trend der Zu- und Abnahmen von AWD und Kosten stimmen jeweils überein (Vgl. Abb. 2 und 17). Bis zur Postinterventionsphase nahmen die Antimykotika-AWD und die -kosten leicht ab. Antimykotika sind verhältnismäßig teure Antiinfektiva. Im Jahr 2008 lag der Preis für beispielsweise 70 mg Caspofungin zur Herstellung einer Infusionslösung bei etwa 540 €. Im Vergleich dazu lag ein breit wirksames Antibiotikum wie z. B. das Kombinationspräparat 2.000 mg Ampicillin plus 1.000 mg Sulbactam zur intravenösen Gabe bei ungefähr 2 €. Zusätzlich muss auch die Preisentwicklung der einzelnen Präparate betrachtet werden. So kosteten die oben genannten 70 mg Caspofungin im Jahr 2017 nur noch ca. 240 €. Trotzdem war der prozentuale Anteil der Antimykotikakosten in der Postinterventionsphase mit 50,4 % am höchsten. Dies ist zum einen dem hohen Anteil der Antimykotika- an der Antiinfektiva-AWD zu diesem Zeitpunkt (8,5 %) geschuldet und zum anderen den geringen absoluten Ausgaben für Antibiotika (1819,17 €/ Monat im Postinterventionszeitraum).

Obwohl die Antibiotika in der Postinterventionsphase mit 91,2 % den größten Anteil der AWD aller Antiinfektiva aufwiesen, betrug ihr Anteil bezüglich der Ausgaben an den Gesamt-Antiinfektivakosten in diesem Intervall nur 49,3 %. Das ist wie oben angedeutet durch die geringeren Einzelpreise der antibakteriellen Mittel zu erklären. So kostete 2017 eine 1g Amoxicillin Tablette 6 Cent. Schon 2008 war der Kostenaufwand für Antibiotika geringer als der für Antimykotika. Zusätzlich sanken die Antibiotikapreise in den

zehn Jahren (genau wie die für Antimykotika). So nahm der Preis von 1000 mg Meropenem zur intravenösen Gabe z. B. von etwa 11 € (2008) auf 3 € ab (2017). Der Anteil der Virustatika-Ausgaben betrug im Postinterventionszeitraum 0,3 % der Antiinfektivakosten.

Einige Studien, die sich mit ABS und der Reduktion der AB-AWD befasst haben, konnten als positiven zusätzlichen Effekt ebenfalls eine Reduktion der Antiinfektivaausgaben messen (Karanika et al. 2016; Rieg und Küpper 2016; Libertin et al. 2017; Wu et al. 2017). Manche Autoren machen jedoch auch auf Probleme in der Angabe von Kostenersparnissen durch ABS aufmerksam. So bemerken Rieg und Küpper (2016), dass aufgrund der international uneinheitlichen Gesundheitssysteme ein Vergleich zwischen Studien schwierig und dass die Berechnung der ökonomischen Auswirkungen von ABS-Maßnahmen nicht alleine durch die Aufführung der Antiinfektivakosten abgedeckt ist. Den zweiten Punkt kritisieren auch Dik et al. (2015). Sie bemängeln außerdem, dass sich ein Großteil der Betrachtungen ausschließlich auf die Antiinfektivakosten beschränkt und weisen in ihrem systematischen Review u. a. auf die fixen Kosten hin, die für die Implementierung eines ABS-Programms notwendig sind. Hierzu gehören z. B. die Personalkosten und das Equipment. Dazu kommen noch die variablen Kosten, die durch Aus- und Weiterbildung des Fachpersonals anfallen. Ein Beispiel für variable Kosten aus dem Dürener Krankenhaus sind die Ausgaben für die Aus- und Weiterbildung eines Anästhesisten zum Infektiologen und ABS-Experten. Die Personalkosten für die Mitarbeiter des ZIKs, zu denen außer dem Infektiologen auch Hygienefachkräfte und eine Büromanagerin gehören, werden zu den fixen Kosten gezählt. Zu beanstanden ist auch, dass der gesellschaftliche Kostenfaktor in keiner Studie Erwähnung findet. Es wird in den eingeschlossenen Studien die Perspektive der Krankenhausausgaben beleuchtet nicht jedoch die des Kostenträgers, also die Kosten, die der Patienten z. B. nach einem Krankenhausaufenthalt im Gesundheitssystem verursacht. Hierzu zählen nicht nur Medikamentenausgaben und ambulante Arztbesuche, sondern auch der mögliche Verlust der Produktivität im Arbeitsleben (Dik et al. 2015). Wu et al. (2017) weisen auf einen möglichen Bias hin, der durch die Preisschwankungen der Antiinfektiva existiert. Das ist eine Limitation, die auch die Dürener oITS betrifft. Gründe sind z. B. Rabattverträge, Erscheinen von Generika und steigende Kosten bei geringem Angebot (im Zusammenhang mit Lieferengpässen) und großer Nachfrage. Gerade im Hinblick auf diese vielfältigen Einschränkungen bezüglich der ökonomischen Vorzüge von ABS ist die Einschät-

zung des Weltwirtschaftsforums interessant. Es geht von einer bedeutenden wirtschaftlichen Relevanz der Infektionen mit resistenten Erregern aus. Das Forum „[...] zählt die Antibiotika-Resistenzen mittlerweile zu den größten Risiken für die Weltwirtschaft.“ Begründet wird das durch die Behandlungskosten und steigende Mortalität und Morbidität bei Infektionen mit resistenten Erregern (Bundesministerium für Gesundheit 2016). Somit rechnen sich die Investitionen auf lange Sicht ökonomisch in jedem Fall, da vorgestellte Studien gezeigt haben, dass ABS (mithilfe der Krankenhaushygiene) dazu beiträgt, dass Infektionen mit MRE abnehmen und die Mortalität und Morbidität nicht ansteigen.

#### 4.3 Leitlinienadhärenz

Die Leitlinienadhärenz des Dürener Krankenhauses, insbesondere die Umsetzung auf der oITS, wird für den Zeitpunkt Ende 2017 als aktueller Stand mithilfe der ABS-S3-Leitlinie (von 2013) geprüft. Hierbei werden ihre Empfehlungsgrade im Folgenden mit (A), (B) und (C) gekennzeichnet. In den Ergebnissen wurden die umgesetzten Aspekte thematisch zu den Hauptpunkten „Voraussetzungen, ABS-Kernstrategien und ergänzende ABS-Strategien“ (de With et al. 2013) und chronologisch aufgelistet. Auf diese wird nun Bezug genommen.

Die erste Voraussetzung ist das Vorhandensein eines multidisziplinären Teams (A) mit Teilnehmern, die im ABS-Bereich ausgebildet sind (A). Diese Bedingung ist teilweise erfüllt, da neben dem Infektiologen und Fachapotheker für klinische Pharmazie vor Ort der/die Mikrobiologe/In fehlt. Hier ist eine Beratung nur vom externen Labor aus telefonisch möglich. Bei 0,5 geforderten Vollzeitstellen/250 Krankenhausbetten (A) ist die Anstellung eines Infektiologen für 449 Betten angemessen. Deutschlandweit stellt sich größtenteils eine weitaus schwierigere Situation dar. Selten gibt es Kommissionen, multidisziplinäre Teams oder überhaupt weitergebildete ABS-Experten, die für die antiinfektive Therapie verantwortlich sind (Kern 2017). Lanckohr und Bracht (2018) zeigen durch ihre kurze Darstellung der amerikanischen Empfehlungen, dass auch hier die Interdisziplinarität und die Weiterentwicklung der Infrastruktur des ABS-Teams im Fokus stehen. Neben dem multidisziplinären Team ist die Verfügbarkeit von Daten eine weitere Voraussetzung der ABS-S3-Leitlinie, die die oITS der Krankenhaus Düren gem. GmbH

erfüllt. Mindestens in einem jährlichen Intervall sollen Daten zu Infektionserregern, Resistenzen, dem Antiinfektivaverbrauch und der AWD in DDD oder RDD verfügbar sein. Hierzu sollen Surveillance-Systeme genutzt werden (A). Die erforderliche Punkt-Prävalenz-Analyse (A) wurde bisher nicht durchgeführt. Eine Punkt-Prävalenz-Untersuchung erfolgt regelmäßig, aber nicht systematisch bei den infektiologischen Visiten und im Konsil-Fall.

Die ABS-Kernstrategien beinhalten u. a. lokale Behandlungsleitlinien, z. B. in Form von Antiinfektivahauslisten (A). Zur Steigerung der Compliance sollen behandelnde Ärzte in den Aufbau mit eingebunden werden (A). Ein Beispiel bezüglich der Adhärenz nach Einführung eines ABS-Bündels zeigt eine Betrachtung eines 200-Betten-Krankenhauses. Hier wurde die Auswirkung der ABS-Maßnahmen in Bezug auf *S. aureus*-BSI untersucht. Es zeigte sich eine Zunahme der allgemeinen Adhärenz in der postinterventionellen Phase. Auch die angemessene antiinfektive Therapie innerhalb von 72 Stunden nach der Detektion der BSI (ein Unterpunkt der allgemeinen Adhärenz) war um etwa 81 % signifikant angestiegen (Borde et al. 2014). Sonderrezeptregelungen (A) und Anwendungsbeschränkungen (B) wurden ebenfalls empfohlen. Die Ergebnisse der Umsetzung sollen fortgehend kontrolliert werden (A). Durch die dritte Auflage der Kitteltaschenkarte sind die ersten beiden Empfehlungen erfüllt. Außerdem liegt exklusiv für die oITS ein grüner ABS-Bogen vor, der die Behandler bei der antiinfektiven Therapie unterstützen soll. Für die Adhärenz ist gesorgt, da beide Leitpfade in Zusammenarbeit mit Vertretern der Fachabteilungen erstellt wurden. Die Forderung nach einer jährlichen Aktualisierung wurde nicht erfüllt, da die Versionen aus den Jahren 2008, 2011 und aktuell 2015 stammen. Sonderrezeptregelungen liegen auf der oITS nicht vor. Ein Beispiel für eine Anwendungsbeschränkung wurde oben beschrieben. Ärzte sollen aktiv zur Antiinfektivaverschreibung und optimalen Anwendung der mikrobiologischen Diagnostik geschult werden (A). Informationsveranstaltungen müssen im Hinblick auf die Nachhaltigkeit der Umsetzung regelmäßig angeboten werden (A) und sollen frei von kommerziellen Interessen sein (A). Um die Nachhaltigkeit und die dauerhaften Ergebnisse angemessen beurteilen zu können, werden Studien mit längerem Betrachtungszeitraum gefordert. In vielen Erhebungen werden bisher jedoch nur einige Monate bis wenige Jahre betrachtet (Karanika et al. 2016). Die wiederkehrenden internen und öffentlichen Fortbildungs- und Schulungsmaßnahmen in der Krankenhaus Düren gem. GmbH, die die Thematik Infek-

tiologie mit der Intensivmedizin verknüpfen, entsprechen den Empfehlungen. Durch die regelmäßigen infektiologischen Visiten werden die Behandler zusätzlich an den individuellen Fällen aktiv geschult und erhalten die Möglichkeit der Mitbestimmung. Trotzdem kann es zu einer gewissen Einschränkung der Freiheit in der Therapieentscheidung des behandelnden Arztes kommen (Lanckohr und Bracht 2018). Die zweimal wöchentlich stattfindenden Visiten erfüllen die Empfehlung der proaktiven Antiinfektiva-Verordnungsanalyse. Sie soll in Form von Antiinfektiva-Visiten regelmäßig stattfinden (A) und ein direktes Feedback sowie die Diskussion über die Art der Therapie möglich machen (A). Sogenannte Qualitätsindikatoren sollen dazu beitragen die Ziele der Programme zu bewerten. Man unterscheidet zwischen Prozess- sowie Ergebnisindikatoren und denen zur Bewertung der Struktur. Diese sollten festgelegt und genutzt werden (B). Von den Indikatoren zur Struktur- und Prozess-Qualität sollen jeweils mindestens drei vorliegen (A). In der Krankenhaus Düren gem. GmbH wurde 2015 ein Teil der Strukturindikatoren definiert. Hierzu zählen u. a. die personellen Voraussetzungen, die Resistenz-Surveillance, die Antiinfektiva-Hausliste und die Verpflichtung zu infektiologischen Schulungen. Als Prozessindikatoren liegen Empfehlungen für Maßnahmen bei ambulanter oder nosokomial erworbener Pneumonie und eine Anweisung zur perioperative Antibiotikaprophylaxe vor.

In den ergänzenden ABS-Strategien werden Programme zur Optimierung des Therapie-regimes thematisiert. Die Deeskalation sollte während der Visiten auf Patientenebene stattfinden (B), die Therapiedauer soll in Hauslisten definiert und ebenfalls während der Visiten besprochen werden (A). Eine Oralisierung wird stark empfohlen (A), sie sollte in Behandlungspfaden vereinfacht benannt werden (B). Die Dosisoptimierung muss im Hinblick auf die Organfunktion und weitere Faktoren durchgeführt werden (A). Das Therapeutische Drug-Monitoring kann zur Optimierung der Dosisfindung genutzt werden (B). Eine Negativempfehlung besteht für das sogenannte Cycling (A). Der Substanzklassenwechsel ist jedoch legitim, um die Dominanz von Breitspektrumantibiotika zu verhindern (B). Auch hier ist die kontinuierliche Überwachung der Veränderungen mithilfe von Surveillance-Programmen empfohlen (A). Die Deeskalation fand in einer Untersuchung häufiger Anwendung, wenn Patienten initial angemessen mit einem oder sogar mehreren (Breitspektrum-) Antibiotika therapiert worden waren, eine niedrige Schweregradeinteilung vorgenommen wurde und wenn keine Infektion mit MRE vorlag (Tabah et

al. 2016). Zu den Punkten Deeskalation und Therapiedauer gibt es Anmerkungen auf der Kitteltaschenkarte. Eine intensiviertere Anwendung der PCT-Steuerung unterstützt die Behandler in der antiinfektiven Therapieführung. Hierzu wurde ein Arbeitsablauf erstellt, der eine Entscheidung zur Weiterbehandlung, Therapiebeendigung oder Optimierung der Antibiotikatherapie v. a. anhand des PCT-Werts erleichtert. In dem Prozess werden außerdem die Klinik des Patienten und der mikrobiologischer Keimnachweis mit herangezogen. Zur Oralisierung liegen für die oITS keine konkreten Empfehlungen vor. Das Ziel der Oralisierung hat aber auf Normalstationen einen höheren Stellenwert als bei schwer kranken Intensivpatienten. Für die korrekte Dosisfindung werden klinische Aspekte beachtet, um die Organfunktion abschätzen zu können, aber auch das TDM wird angewendet. Die ausgewogene Verschreibung der Antibiotika ist in großen Teilen gelungen, da z. B. der oben genannte Substanzklassenwechsel von Cephalosporinen sowie Fluorchinolonen hin zu mehr Penicillinen (mit BLI) stattgefunden hat.

Für die Mitteilung der mikrobiologischen Befunde wird gefordert, dass positive Befunde umgehend an den Behandler weitergeleitet (A) und bedeutende Resistenzentwicklungen rückgemeldet werden (A). Eine korrekte Durchführung der Präanalytik sollte beachtet und im Fall einer Abweichung sollte diese kommentiert werden (B). Die Labor-Methoden sollen dem neusten Stand entsprechen (A) und der Aufbau des Antibiogramms sollte sich an den Leitlinien des Krankenhauses orientieren und dementsprechend kommentiert werden (B). Ein internationales Beispiel zeigt die Relevanz der Kooperation mit dem Labor: In einem indischen kombinierten Weiterbildungsprogramm für Intensivmediziner und Mikrobiologen sollten Wissen und Expertise der verschiedenen Fachrichtungen ausgetauscht und kombiniert werden. Die Teilnehmer haben hierbei neue Möglichkeiten in der Zusammenarbeit der Disziplinen für die Optimierung der antiinfektiven Therapie und damit v. a. für das Outcome der Patienten entdeckt (Wattal et al. 2017). Die Vorgaben der Leitlinie zum Bereich Labor sind auf der Dürener oITS erfüllt: Wie oben beschrieben werden Befunde telefonisch direkt rückgemeldet und die Durchführung der Präanalytik wird geschult. Das externe Großlabor hat das Antibiogramm außerdem an die lokalen Leitlinien angepasst. Für Patienten mit MRE und CDI gibt die Leitlinie weitere Regeln vor. Zum einen sollen präventive Maßnahmen im ABS-Programm enthalten sein (A), zum anderen sollen im konkreten Fall eines Ausbruchs von MRE Empfehlungen zum Umgang mit der Situation ausgesprochen werden (A). Auch in diesem Fall wird



eine andauernde Surveillance empfohlen (A). Auf der oITS im Dürener Krankenhaus werden diese Empfehlungen erfüllt. Zur Prophylaxe ansteigender MRE-Raten dienen die oben erwähnten Fortbildungen und Schulungen. Bei Häufungen von Isolaten mit MRE wird eine Adhoc-Kommission gebildet. Dabei werden je nach isoliertem Erreger kombinierte Empfehlungen ausgesprochen, die teilweise die Hygiene betreffen, aber genauso die Diagnostik, das Screening und die Therapie der Infektion. Die Verfügbarkeit von ABS-Unterlagen, wie den Behandlungspfaden, wird empfohlen (A). Eine weitere Möglichkeit sind computergestützte Systeme, die zukünftig die antiinfektive Therapie der Patienten unterstützen sollen (C). Die Unterlagen sind verfügbar, aber ein wie oben beschriebenes System ist in der Krankenhaus Düren gem. GmbH nicht implementiert. Die Kitteltaschenkarte ist jedoch im Intranet abrufbar. Ein Beispiel für den abstrakten Begriff des computergestützten Systems ist ein elektronischer Triggertool, der in Zusammenhang mit einer wöchentlich stattfindenden Weiterbildungssitzung die Oralisierung der antiinfektiven Therapie auf Normalstationen in einem Lehrkrankenhaus erleichtern sollte. Durch dieses Programm konnte die Dauer der intravenösen Antibiotikatherapien und die Anzahl der Dauerverschreibungen signifikant reduziert werden (Berrevoets et al. 2017).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Voraussetzungen auf der oITS der Krankenhaus Düren gem. GmbH für eine erfolgreiche ABS-Umsetzung weitestgehend erfüllt sind. Hierzu zählen v. a. das gewachsene multidisziplinäre Team und die langjährige Implementierung von Surveillance-Maßnahmen. Wichtigste Säulen der Umsetzung sind die Kitteltaschenkarte, der ABS-Bogen, die Fortbildungen sowie Schulungen und die regelmäßigen infektiologischen Visiten. Auch die Möglichkeit des schnellen Handelns bei Problemen wie z. B. Erregerhäufungen ist einer der Vorteile eines implementierten ABS-Programms. Verbesserungsmöglichkeiten gibt es noch in der Definition von Qualitätsindikatoren, um die Ziele zu konkretisieren, in der Durchführung von Punkt-Prävalenz-Analysen und in einer möglichen Intensivierung des Kontakts zur Mikrobiologie.

#### 4.4 Antibiotic Stewardship als wissenschaftliche Disziplin

ABS ist aufgrund seines beschriebenen Potenzials ein hochaktuelles Thema. Doch trotz zahlreicher Belege für die Effizienz der Maßnahmen gibt es einige Autoren, die die sehr heterogene Umsetzung der vielen unterschiedlichen ABS-Programme kritisieren. Sie

würden hierbei eine Vereinheitlichung bevorzugen (Pulcini et al. 2017; Sartelli et al. 2017). Das ABS-Programm auf der Dürener oITS hält sich eng an die deutsche Leitlinie. Wenn man es jedoch mit Häusern in Deutschland vergleicht, sind unterschiedliche Schwerpunkte festzustellen. Ein Beispiel ist das interdisziplinäre Team, welches aus einem seit 2015 ausgebildeten Infektiologen und zwei Apothekern, die zu ABS-Experten ausgebildet worden sind, besteht. Sie können mit telefonischer Unterstützung eines Mikrobiologen vor Ort handeln und Entscheidungen treffen. Auch schon in der Zeit vor Beginn der Ausbildung des Infektiologen fanden seit 2009 Beratungen durch einen externen infektiologischen Konsiliararzt statt, der auch vor Ort Visiten durchgeführt hat. Diese personelle Ausstattung ist in vielen Krankenhäusern so nicht gegeben. Im Jahr 2011 wurde zu dem Thema ABS eine Querschnittsstudie erhoben, an der 355 Intensivstationen teilgenommen haben. Zu dieser Zeit wurde nur in 14 % der Fälle ein Konsiliararzt oder Infektiologe zur antiinfektiven Therapieberatung beschäftigt (Maechler et al. 2013). Ein möglicher Grund ist das Fehlen an personellen Ressourcen in diesem Bereich, das es insbesondere kleineren Häusern erschwert, ABS umzusetzen (Bein und Scholz 2017). International ist die Umsetzung noch variabler. Pulcini et al. (2017) fordern deshalb eine globale Liste mit Kernaktivitäten im ABS, die Minimalstandards aufzeigt und Basisressourcen, welche erfüllt sein müssen, um die Maßnahmen umzusetzen. Bestimmte Diagnostikmöglichkeiten und Apothekendienste, die für die Funktionstüchtigkeit eines ABS-Programms essenziell wären, sollten hier definiert werden. Die Heterogenität der Studienprotokolle und besonders die unterschiedlichen Bakterienspezies sowie die Resistenzmuster erhöhen die Variabilität zwischen den erhobenen Studien (Baur et al. 2017) und erschweren damit ihren Vergleich. Nicht nur die hohe Heterogenität wird kritisiert, auch die niedrige Evidenz ist ein Problem, da hierdurch die Interpretation der Ergebnisse erschwert wird (Schuts et al. 2016). Insbesondere mit dem Fokus auf die Verbesserung des Patientenoutcomes und der Resistenzentwicklung auf Intensivstationen wird in einem Review keine überzeugende Evidenz in den untersuchten Studien ausgemacht. Um einen möglichen positiven Einfluss von ABS auf die beiden genannten Parameter nachweisen zu können, verlangen die Autoren nach großen Multizenter-Studien, die über mehrere Jahre laufen sollen (Mertz et al. 2015). Der Betrachtungszeitraum der Untersuchung auf der Dürener oITS beträgt zehn Jahre und ist damit deutlich länger als bei vergleichbaren Untersuchungen (Okumura et al. 2015; Wu et al. 2017;

Bonsignore et al. 2018). Dadurch kann einerseits die Nachhaltigkeit und andererseits die Langzeitwirkung der Maßnahmen beobachtet werden. Da eine retrospektive Betrachtung durchgeführt worden ist, liegt keine Randomisierung oder Verblindung vor.

Für die Zukunft besteht die Forderung, dass sich ABS „[...] zu einer wissenschaftlichen Disziplin mit gestalterischem Anspruch entwickeln“ soll. Lehrstühle für ABS an den medizinischen Fakultäten würden zu dieser Verbesserung beitragen (Pletz et al. 2017). Zum Antibiotic Awareness Day 2017 wird auch auf die Ausbildung der nächsten Generation in ABS ein Fokus gelegt. Beginnen sollte sie schon an den medizinischen Fakultäten und während des klinischen Arbeitens weiter trainiert und immer wieder aufgefrischt werden (Schrier et al. 2018). Pletz et al. (2017) fordern zudem eine Weiterentwicklung der Studien, die zu ABS erhoben werden. Studienprotokolle sollen sich nicht weiter nur auf die Dokumentation der eingesparten Antiinfektiva und das dabei gleichbleibende klinische Ergebnis sowie die Abnahme der Resistenzen beschränken, wie es bisher der Fall ist. Sie müssen zusätzlich eine individualisierte optimierte Therapie berücksichtigen, die dem einzelnen Patienten und seiner Vorgeschichte mit seinen Risikofaktoren gerecht wird (Pletz et al. 2017). Für diese individualisierte Therapie werden insbesondere neue Diagnostikinstrumente gefordert. Ein Beginn wurde auf der oITS im Dürener Krankenhaus mit der Nutzung der PCT-Steuerung gemacht. Hierzu wurde ein Review mit fünf Fallbeispielen und weitere Studien publiziert (Hohn et al. 2013, 2015, 2017, 2018). Neue Diagnostikinstrumente würden auch zu einer schnelleren Identifikation der Erreger und ihrer Resistenzmechanismen beitragen und damit zwei weitere Vorteile mit sich bringen: Verkürzung der Anwendung von Breitspektrumantibiotika und schnellere Verschreibung einer optimalen Therapie, wenn ein resistenter Erreger diagnostiziert wird (Karam et al. 2016). Eine Beschleunigung der Erregerdiagnostik mittels neuer Tests würde eine zielgerichtetere Therapie ermöglichen und damit den Selektionsdruck reduzieren (Welte und Bodmann 2017). Beispiele für Technologien, die sich bezüglich der Erreger- und Resistenzbestimmung in den nächsten Jahren weiterentwickeln werden, sind die MALDI-TOF MS und molekularbiologische Tests, wie die quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR). Im Moment gilt die Blutkultur bei einem BSI noch als Goldstandard. Für eine komplette Identifikation werden jedoch 48 bis 72 Stunden benötigt. Die beiden genannten Innovationen haben den Vorteil, dass sie deutlich schneller eine präzise Diagnostik ermöglichen. Die MALDI-TOF MS kann sowohl Bakte-

rien als auch Pilze anhand ihrer Proteinstruktur erkennen und wird bereits in Kombination mit konventionellen Verfahren angewendet. Bei der RT-PCR, einer Nukleinsäure-Amplifikationstechnik, finden Amplifikation und Detektion der amplifizierten DNA gleichzeitig statt. Von dieser vielversprechenden Methode erhofft man sich, dass sie zukünftig ohne die bisher angewendeten Kulturen zur Erregerdetektion eingesetzt werden kann (Vitrat et al. 2014). Das Ziel ist es, neue Technologien in Zukunft in sogenannten Point-of-Care (POC) -Tests einzubringen. Die POC-Testung ist eine patientennahe Labordiagnostik, die auf der Intensivstation nach einer Probenentnahme vom behandelnden Arzt durchgeführt wird. Aus dem schnell vorliegenden Testergebnis kann sofort eine Konsequenz bezüglich der antiinfektiven Therapie gezogen werden (Bassetti et al. 2017b). Neben der Weiterentwicklung der Diagnostikinstrumente bedarf es auch neuer Innovationen in der Antibiotikaherstellung (Zhang und Singh 2015). Um diese Neuproduktionen voranzubringen, werden Anreize geschaffen. Man kann entweder die Entwicklungs- und Produktionskosten senken oder den Markt für neue Produkte unterstützen und fördern, damit das Produktionsunternehmen eine angemessene Rendite erzielen kann. Zur Förderung der Entwicklung und Produktion können Forschungszuschüsse und Steuergutschriften beitragen. Dabei unterstützt man den Prozess in einer frühen und dadurch auch vulnerablen Phase und trägt damit ein gewisses Risiko. Um den Markt für die neu entwickelten Antiinfektiva zu verbessern, ist die Einführung einer Marktexklusivität eine Möglichkeit. Sie geht über die Patentdauer hinaus und soll dem Produzenten einen Vertrieb über eine längere Zeit ohne die Konkurrenz durch Generika ermöglichen (Luepke et al. 2017). Aber nicht nur neue Antiinfektiva müssen produziert werden, auch bedarf es eines flexibleren Denkens außerhalb der bisherigen Kombinationsmöglichkeiten. Bekannte Präparate können neu miteinander kombiniert werden. So wurde z. B. herausgefunden, dass die Kombination von Daptomycin mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum eine verstärkte Wirksamkeit gegenüber Daptomycin-resistenten Erregern aufzeigt (Zilahi et al. 2016a). In Zukunft werden außer Antiinfektiva auch alternative Arzneimittel zur Bekämpfung von Infektionen kritisch kranker Patienten eingesetzt. Insbesondere gezielte Therapieformen, wie die monoklonalen Antikörper (mAbs) zeigen einen vielversprechenden Wirkmechanismus v. a. gegenüber Infektionserregern auf Intensivstationen. Eine weitere Alternative zur herkömmlichen antibiotischen Therapie bei MRE sind die Bakteriophagen, die bakterielle Peptidoglykane (Bestandteile der Zellwand vie-

ler Bakterien) spalten können (Kollef et al. 2017). Sowohl mAbs als auch Bakteriophagen wirken hochspezifisch. Dies erfordert zum einen genaue Identifikationen der Erreger, aber ermöglicht zum anderen eine zielgerichtete Therapie eines MRE, wobei die umliegenden Bakterien des Mikrobioms nicht beeinträchtigt werden. Das humane Mikrobiom selbst besitzt ein großes therapeutisches Potenzial. Die Stuhltransplantation kommt aktuell bereits bei rezidivierenden CDIs als Reservetherapie zum Einsatz. In Zukunft sollen semi-synthetische und synthetische Mikrobiome entwickelt und angewendet werden, um die Risiken z. B. für eine Infektion durch Stuhltransplantationen zu umgehen (Bassetti et al. 2017b).

Diese vielschichtigen Möglichkeiten können in Zukunft ABS optimieren und somit dazu beitragen, die Ausbreitung von MRE einzudämmen, um das klinische Outcome der Patienten mit Infektionen zu verbessern.

## 5. Zusammenfassung

Die retrospektive Studie thematisiert die Antibiotic Stewardship (ABS)-Implementierung im Zeitraum von 2008 bis 2017 auf der operativen Intensivtherapiestation (oITS) der Krankenhaus Düren gem. GmbH. Die Auswirkungen der ABS-Maßnahmen wurden im Hinblick auf die Entwicklung der Antiinfektiva-Anwendungsdichte (-AWD), eines Substanzklassenwechsels, der Resistenzentwicklung von vier Indikatorkeimen und der Sensibilisierung für eine optimierte Diagnostik von Blutstrominfektionen (BSI) betrachtet. Außerdem wurden das klinische Outcome und die ökonomischen Auswirkungen im Zusammenhang mit ABS untersucht. Abschließend wurde beschrieben, inwiefern die Umsetzung im Jahr 2017 den Empfehlungen der aktuellen ABS-S3-Leitlinie entspricht.

Zur Auswertung wurden drei Zeitintervalle festgelegt: Die Präinterventions- (2008-2010), die Interventions- (2011-2014) und die Postinterventionsphase (2015-2017). Die Parameter wurden für diese Intervalle monatlich bzw. jährlich gemittelt oder in den einzelnen Jahren betrachtet. Für die AWD und die Resistenzen hat zusätzlich ein Vergleich mit bundesweit erfassten Daten stattgefunden.

Es wurde gezeigt, dass die Antiinfektiva-AWD durch die Einführung von ABS von 89,3 Recommended Daily Dose/100 Patiententage (RDD/100 PT) präinterventionell (2008-2010) auf 68,0 RDD/100 PT postinterventionell (2015-2017) abgenommen hat. Die Antibiotika-AWD, die den größten Anteil der Verschreibungen ausgemacht hat, ist in den beschriebenen Intervallen von 83,3 RDD/100 PT auf 62,0 RDD/100 PT signifikant ( $p < 0,0001$ ) gesunken. Insgesamt lag die AB-AWD der Dürener oITS im Jahr 2017 deutlich unterhalb des aktuellsten Werts von 77 bundesweiten Vergleichsstationen im Jahr 2017. Durch die Einführung von ABS ist auch ein Substanzklassenwechsel gelungen. Hierbei konnte die AWD der Cephalosporine und der Fluorchinolone deutlich gesenkt werden. Gleichzeitig wurde der Verbrauch der Penicilline mit Beta-Laktamase-Inhibitor gesteigert. Bei der Untersuchung der Resistenzlage hat sich aufgrund der geringen Probenzahl und des kurzen Zeitraums kein eindeutiger Trend zum Rückgang der Resistenzen gezeigt. Die Blutkultur-Abnahmerate, als Parameter für die Diagnostik von BSI, hat von 2008 bis 2017 um 464,4 % auf 254 Blutkultur-Pärchen/1000 PT zugenommen. Eine

Auswertung der Kennzahlen hat gezeigt, dass ABS im Betrachtungszeitraum sicher durchgeführt worden ist. Von der Prä- zur Interventionsphase sind sowohl der Case Mix Index (CMI), der die Fallschwere eines Patienten beschreibt, als auch die Mortalität auf der oITS signifikant gestiegen ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,001$ ). Von der Interventions- zur Postinterventionsphase haben sich die Parameter nicht mehr signifikant verändert ( $p = 0,455$ ;  $p = 0,23$ ). In diesem Zeitraum ist die Mortalität, bei gleichbleibend hohem CMI und stabil niedriger Antibiotika-AWD, nicht weiter angestiegen. Die monatlichen Antiinfektivakosten sind von präinterventionell 6040 Euro zu postinterventionell 3692 Euro ( $p = 0,001$ ) gesunken. Durch den Abgleich der Empfehlungen aus der Leitlinie hat sich gezeigt, dass das ABS-Programm der oITS der Krankenhaus Düren gem. GmbH die Forderungen der Leitlinie weitestgehend erfüllt.

Die Relevanz dieser Studie liegt darin, dass sie die erfolgreiche ABS-Einführung und ihren positiven Effekt auf die genannten Parameter auf einer oITS eines deutschen Krankenhauses der Schwerpunktversorgung über einen Zeitraum von zehn Jahren abbildet. Damit unterstreicht sie die bisherigen Ergebnisse anderer Studien über die Effektivität und Sicherheit von ABS und erweitert die Datenlage für ABS auf deutschen Intensivstationen. Der wichtigste Unterschied zu den Ergebnissen der bereits vorliegenden Studien ist, dass die nachhaltige Wirkung der Maßnahmen über die Interventionsphase hinaus mit der Abbildung des dreijährigen Postinterventionszeitraums belegt wird.

## 6. Anhang

**Tab. a:** Vergleich der Empfehlungen aus den S3-Leitlinien mit der Umsetzung im Krankenhaus Dürren auf der operativen Intensivtherapiestation

Empfehlungen aus den S3-Leitlinien 2013	Empfehlungsgrad	Umsetzung im KH Dueren auf der oITS
<b>1. Voraussetzungen</b>		
<b>Multidisziplinäres Team</b> (im Bereich ABS fortgebildet) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektiologe</li> <li>- Fachapotheker für klinische Pharmazie</li> <li>- Mikrobiologe</li> <li>- Min. 0,5 Vollzeitstellen/250 Krankenhausbetten und Geschäftsordnung des Teams für gute Kooperation</li> </ul>	<p>A</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>A</p> <p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausbildung KH-hygieniker/Infektiologe</li> <li>- Infektiologe/ KH-Hygieniker</li> <li>- 1 Fachapotheker für klinische Pharmakologie</li> <li>- 1 ABS-Expertin (Apothekerin) auf Anruf verfügbar ab 2013</li> <li>- 1 Hygienefachkraft und 2 Hygienefachkräfte in Ausbildung</li> <li>- 2017 1 ausgebildeter ABS-Arzt</li> </ul>
<b>Verfügbarkeit von Daten</b> (mind. 1x jährlich) jeweils mithilfe von etablierten Surveillance-Systemen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektionserreger und Resistenzen</li> <li>- Antiinfektivaverbrauch (als AWD in DDD (defined) oder RDD (recommended)) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Zukünftiges Ziel: Patientenbezogene Verbrauchsdaten (prescribed daily dose)</li> </ul> </li> <li>- Punkt-Prävalenz-Analysen <ul style="list-style-type: none"> <li>o genaue Zuordnung des Verbrauchs zum Patienten und dessen Indikation, Klinik...</li> </ul> </li> </ul>	<p>A</p> <p>A</p> <p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erste Besprechung der kompletten Resistenzstatistik</li> <li>- Zweimal jährlich Vorstellung der Resistenzstatistik in der Hygiene- später Infektiologie-Kommission</li> <li>- Erste offizielle Vorstellung</li> <li>- ITS-KISS</li> <li>- Teilnahme an MRSA-KISS</li> <li>- Erste DDD-/RDD-Berechnungen</li> <li>- Teilnahme an SARI und ADKA-if, CDAD-KISS</li> <li>- Teilnahme an AVS</li> </ul>
<b>2. ABS-Kernstrategien</b>		
<b>Lokale Behandlungsleitlinien/-pfade</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ergänzen lokale Therapieleitlinien, Darstellung in übersichtlichen Flussdiagrammen</li> </ul>	<p>A</p> <p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Implementierung des grünen <b>ABS-Bogens</b> auf der oITS</li> </ul>
<b>Anttinfektivahauslisten</b> (1x jährlich aktualisiert) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Empfohlene vs. Reserve- oder Spezialpräparate</li> <li>- Mit Anwendungsbeschränkungen, Freigaberegeln versehen</li> <li>- Anwender in Erstellung der Leitlinien einbinden</li> </ul>	<p>A</p> <p>B</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Einführung der <b>Kitteltaschenkarte</b></li> <li>- 2. Version</li> <li>- 3. Version</li> <li>o In Zusammenarbeit mit Fachabteilungen</li> <li>o Enthält Behandlungspfade</li> </ul>
<b>Sonderrezeptregelung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anforderungsformulare mit festgelegter Verordnungsdauer</li> </ul>	<p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caspofunginverordnung führt zu Einzelfallbesprechung mit Infektiologen</li> </ul>

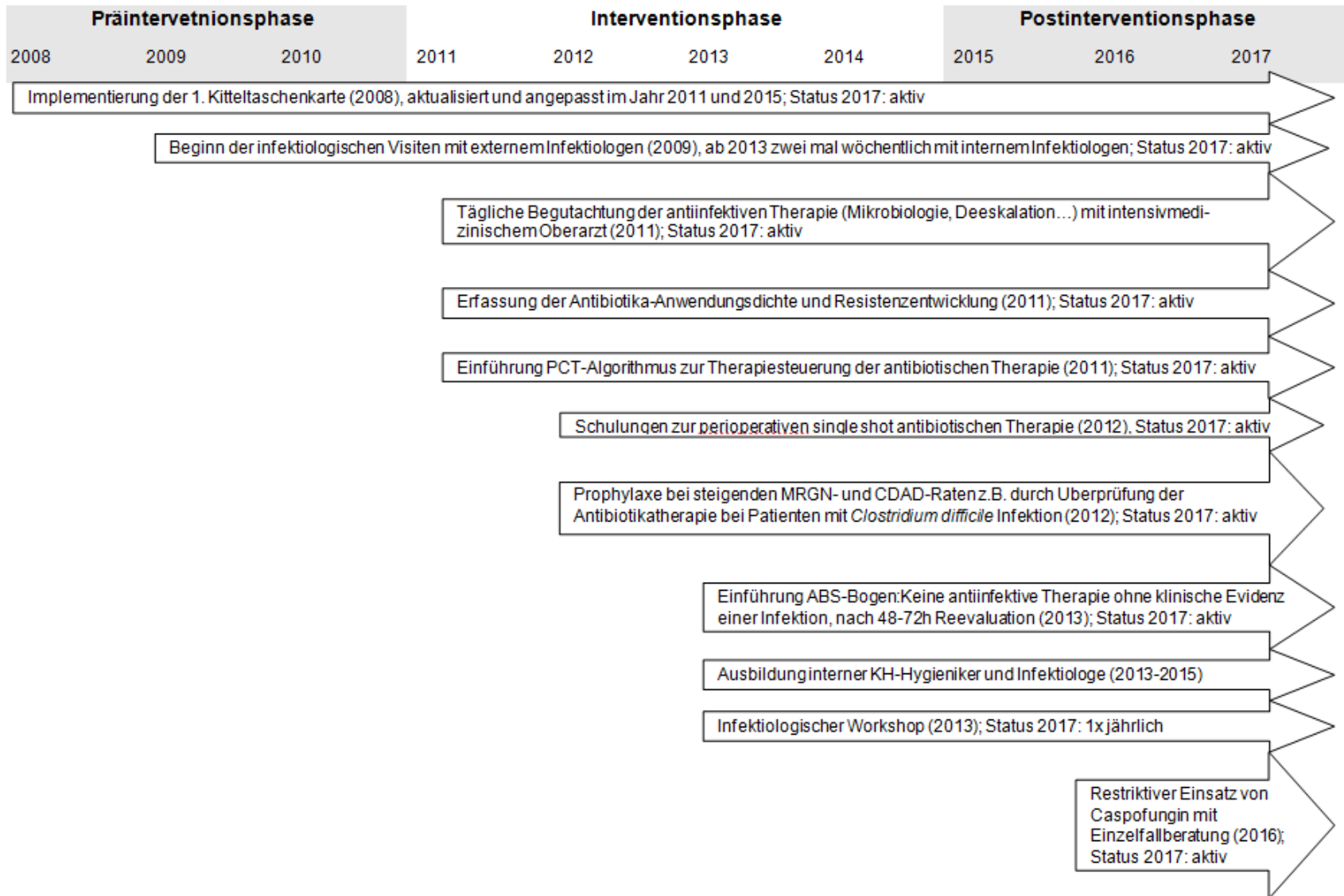


<b>Anwendungsbeschränkung Substanzkl.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontinuierliche Verbrauchs- und Erregersurveillance</li> </ul>		
<b>Fortbildung, Schulung und Information</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktive Maßnahmen</li> <li>- Z. B. Vorträge, Seminare...</li> <li>- Wiederholte Durchführung</li> <li>- Unabhängig von kommerziellem Interesse</li> </ul>	A A A	Regelmäßig: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fortbildungsprogramm für pflegerische und ärztliche Mitarbeiter</li> <li>- Stations- und bereichsbezogene Schulungen</li> <li>- 4 Infektiologische Workshop</li> <li>- 3 Intensivsymposien mit infektiologischem Schwerpunkt</li> <li>- zweimal jährlich Infektionskommission</li> </ul>
<b>Proaktive Antiinfektiva-Verordnungsanalysen/ -Visiten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Regelmäßige Durchführung der Visiten</li> <li>- Punkt-Prävalenzuntersuchung <ul style="list-style-type: none"> <li>o Substanzbezogene Analysen: Dosisanpassung, Sequentialtherapie/ Oralisierung, Therapieende...</li> <li>o indikations- und diagnosebezogene Analysen</li> </ul> </li> <li>- Direkte Rückmeldung für den verordnenden Arzt <ul style="list-style-type: none"> <li>o Erkennen von Schulungsbedarf</li> </ul> </li> </ul>	A A  A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Externe infektiologische und krankenhaushygienische Beratung</li> <li>- Infektiologische Visiten mit externem Infektiologen</li> <li>- zweimal wöchentlich infektiologische Visite mit dem Infektiologen (bzw. Infektiologen i. A.), Apotheker, OA der oITS, z. T. CA der Anästhesie dem Stationsarzt &amp; der Pflegekraft</li> </ul>
<b>Qualitätsindikatoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Integration der Programm in die Qualitätssicherung</li> <li>- Prozessindikatoren (Verordnungsverhalten)</li> <li>- Ergebnisindikatoren (Resistenz- und Verbrauchsentwicklung)</li> <li>- Mind. je 3 Indikatoren der Struktur- und der Prozessqualität; Indikatoren... <ul style="list-style-type: none"> <li>o ... sind: evidenzbasiert , praxisgeprüft</li> <li>o ... werden unterteilt in: klinische, ökologische, ökonomische Relevanz und Praktikabilität</li> </ul> </li> </ul>	 B B A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gründung der Infektiologie-Kommission als „Unterkommission“ der Hygienekommission; Definition von... <ul style="list-style-type: none"> <li>o Strukturindikatoren (personelle Voraussetzungen, Resistenz-Surveillance...)</li> <li>o Prozessindikatoren (Empfehlungen für Vorgehen bei ambulant oder nosokomial erworbener Pneumonie...)</li> </ul> </li> </ul>
<b>3. Ergänzende ABS-Strategien</b>		
<b>Deeskalation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vereinfachung nach initial Breitspektrum, Umstellung von empirischer auf gezielte Therapie umstellen</li> <li>- Bevorzugt auf Patientenebene</li> </ul> <b>Therapiedauer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verkürzung und definierte Thera-</li> </ul>	B  A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hinweis auf Kitteltaschenkarte: <ul style="list-style-type: none"> <li>o “Reevaluation der Antibiotikatherapie nach 48-72 Stunden! Ggf. Umstellung nach Antibiotogramm!“</li> <li>o “Deeskalation nach Erhalt des Antibiotogramms“</li> <li>o konkrete Therapiedauer für einzelne Indikationen angeben</li> </ul> </li> </ul>

<p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bsp. perioperative Prophylaxe</li> <li>- Einsatz von Biomarkern zur Steuerung</li> </ul> <p><b>Oralisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Von parenteral auf oral umstellen</li> <li>- Vereinfachung der Regelung in lokalen Leitlinien und Behandlungspfaden</li> </ul> <p><b>Dosisoptimierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosisanpassung an Organfunktion <ul style="list-style-type: none"> <li>o Auch zu berücksichtigen: Alter, Gewicht, Geschlecht, Grund- und Begleiterkrankungen, Komedikation</li> </ul> </li> <li>- Dosisintervalloptimierung und Verbesserung der Infusionsdauer bei Schwerkranken, therapeutisches Drug-Monitoring</li> </ul> <p><b>Substanzwechsel und Cycling</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Periodisch wiederkehrender Wechsel ist <u>NICHT</u> geeignet</li> <li>- Strategischer Wechsel von Substanzen/ Substanzklassen um Selektionsdruck zu verändern</li> <li>- Ausgewogene Verschreibung verschiedener Wirkstoffe und –gruppen (Mixing) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Dominanz von Cephalosporinen und Fluorchinolonen vermeiden</li> <li>o Substanzklassenwechsel → Penicillinen</li> </ul> </li> <li>- Kontinuierliche Surveillance s.o.</li> </ul> </p>	<p>C</p> <p>A B</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intensivierung der PCT-Steuerung (quantitative Bestimmung in eigenem Labor)</li> <li>- Vancomycin+ Gentamycin-Spiegel-Bestimmung möglich im Haus (z. B. Voriconazol) in externem Labor</li> <li>- anhand der Verbrauchsdichten erkennbar: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Abnehmende Dominanz von Fluorchinolonen, Cephalosporinen v. a. der 3.&amp;4. Generation</li> <li>o Anstieg der Penicillinanwendung (v. a. Piperacillin/Tazobactam)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Mitteilung des mikrobiologischen Befunds</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leitliniengerechte Präanalytik, bei Abweichungen nur mit Befunddokumentation <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bsp. Transportzeiten von Urinproben (Raumtemp.) &lt;2h</li> </ul> </li> <li>- Technische Fortschritte und mikrobiologische Methoden <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bsp. MHK-basierte Antibioogramme, PCR ...</li> </ul> </li> <li>- Umgehende Kommunikation von positiven Befunden</li> </ul>	<p>B</p> <p>A</p> <p>A</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Wiederholte Schulungen, Teil der infektiologischen Visite</li> <li>- Zunehmend moderne Techniken werden vom externen Labor angeboten</li> <li>- Wichtige Befunde werden telefonisch kommuniziert (positive BK, MRSA-Erstnachweis...)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibioogramme an lokalen Leitlinien orientiert</li> </ul>	<p>B</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibioogramm nach ABS-Gesichtspunkten und Leitlinien gestaltet</li> <li>- Anruf bei pos. Blutkultur und andern relevanten Befunden</li> </ul>



Abb. a: Zeitstrahl zur Implementierung von Antibiotic Stewardship



## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-3, 5-11 :Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen 2018: webKess – Portal für KISS. <https://webkess.charite.de/webKess2/de-DE//Home/Index> (aufgerufen am 06.03.2018)

Abbildung 4: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2018: SARI Antibiotika- und Antimykotikaverbrauch im Zeitverlauf. <http://sari.eu-burden.info/auswertung/down/AD-ZEIT.pdf> (aufgerufen am 01.11.2018)

Abbildung 12, 13: Robert Koch Institut (RKI), 2018: Antibiotika Resistenz Surveillance (ARS). <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceOverview.aspx> (aufgerufen am 06.09.2018)

Abbildung 14-17: eigene Daten

Abbildung a: eigene Daten

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V., 2018: AWMF-Regelwerk Leitlinien: Graduierung der Empfehlungen. <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html> (aufgerufen am 01.11.2018)

Tabelle 2 und 3: eigene Daten

Tabelle a: de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt H-R, Eckmanns T, et al. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2013; 1–57

## 9. Literaturverzeichnis

Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1197–1202

Bassetti M, Kollef MH, Poulakou G. Principles of antimicrobial stewardship for bacterial and fungal infections in ICU. *Intensive Care Med.* 2017a;43:1894–7.

Bassetti M, Poulakou G, Ruppe E, Bouza E, Van Hal SJ, Brink A. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Med.* 2017b;43:1464–1475

Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:990–1001

Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Alberto L, Diaz P, Gastmeier P, et al. Prävalenz von nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung in deutschen Krankenhäusern. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114:851–857

Bein B, Scholz J. Antibiotic Stewardship : Es ist fünf vor zwölf! *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2017;52:246–247

Berrevoets MAH, Pot JHLW, Houterman AE, Dofferhoff ATSM, Nabuurs-Franssen MH, Fleuren HWWA, et al. An electronic trigger tool to optimise intravenous to oral antibiotic switch: A controlled, interrupted time series study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:1–8

Blaser MJ. Antibiotic use and its consequence for the normal microbiome. *Science (80-).* 2016;352:544–545

Bode-Böger SM. Optimierung der Antiinfektivtherapie mittels therapeutischen Drug-

Monitorings. *Nephrologe*. 2014;9:457–464

Bonsignore M, Balamitsa E, Nobis C, Tafelski S, Geffers C, Nachtigall I. Antibiotic stewardship an einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung. *Anaesthesist*. 2018;67:47–55

Borde JP, Batin N, Rieg S, Feik R, Reimling C, Kern W V., et al. Adherence to an antibiotic stewardship bundle targeting *Staphylococcus aureus* blood stream infections at a 200-bed community hospital. *Infection*. 2014;42:713–719

Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2011;1:47

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. 2016; 4, 38, 44, 60–3, 78–80

Bundesministerium für Gesundheit. *Dart 2020*. 2016; 9–10

Bundesministerium für Gesundheit. *Dart 2020: 2. Zwischenbericht*. 2017; 9

Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2015;39:563–572

Coulter S, Roberts JA, Hajkovicz K, Halton K. The use of bloodstream infection mortality to measure the impact of Antimicrobial Stewardship Interventions: Assessing the evidence. *Infect Dis Reports*. 2017;9:8–12

Davey P, Marwick C, Scott C, Charani E, Mcneil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017

Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, 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;44:159–177



Detsis M, Karanika S, Mylonakis E. ICU Acquisition Rate, Risk Factors, and Clinical Significance of Digestive Tract Colonization with Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2017;45:705–714

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. Fortbildungskonzept »Infektiologie (DGI)«. 2017;1–8

Dik JWH, Vemer P, Friedrich AW, Hendrix R, Lo-Ten-Foe JR, Sinha B, et al. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs - a systematic review. *Front Microbiol.* 2015;6:1–8

Engelmann L, Schmitt D V. 'Tarragona-Strategie' - adäquate Antibiotikatherapie auf der Intensivstation. *Med Klin Intensivmed Notfme.* 2014;109:156–161

Europäischer Rat, Rat der Europäischen Union. Erklärung der Staats- und Regierungschefs G20-Gipfel 2017. 2017;10

European Centre for Diseases Prevention and Control - ECDC. Proposals for draft EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in human medicine. 2016; 3–5

Eurosurveillance editorial team. Note from the editors: 10th European Antibiotic Awareness Day (EAAD) – raising awareness about prudent use of antimicrobials to help curb antimicrobial resistance. *Eurosurveillance.* 2017;22:171116–171122

Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, et al. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients ( $\geq 80$  years). *Intensive Care Med.* 2017;43:1820–1828

Gastmeier P. Antibiotic Stewardship und Hygiene - 2 Seiten einer Medaille. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie.* 2017;52:248–259

Gonzalez L, Cravoisy A, Barraud D, Conrad M, Nace L, Lemarié J, et al. Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17:1–8

Hohn A, Balfer N, Heising B, Hertel S, Wiemer JC, Hochreiter M, et al. Adherence to a

procalcitonin - guided antibiotic treatment protocol in patients with severe sepsis and septic shock. *Ann Intensive Care*. 2018;8:3–10

Hohn A, Heising B, Hertel S, Baumgarten G, Hochreiter M, Schroeder S. Antibiotic consumption after implementation of a procalcitonin-guided antimicrobial stewardship programme in surgical patients admitted to an intensive care unit: a retrospective before-and-after analysis. *Infection*. 2015;43:405–412

Hohn A, Heising B, Schütte J-K, Schroeder O, Schröder S. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in critically ill patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402:1–13

Hohn A, Schroeder S, Gehrt A, Bernhardt K, Bein B, Wegscheider K, et al. Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis*. 2013;13:1–9

Jaruratanasirikul S, Thengyai S, Wongpoowarak W, Wattanavijitkul T, Tangkitwanitjaroen K, Sukarnjanaset W, et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo dosing simulations of meropenem during the early phase of severe sepsis and septic shock in critically ill patients in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:2995–3001

Jawad M, Baigi A, Oldner A, Pearse RM, Rhodes A, Seeman-Lodding H, et al. Swedish surgical outcomes study (SweSOS). *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33:317–325

Joung MK, Lee JA, Moon S youn, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15:10–17

Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: A systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1223–1230

Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care*. 2016;20:1–9

Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-

Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:4840–4852

Karch A, Castell S, Schwab F, Geffers C, Bongartz H, Brunkhorst FM, et al. Proposing an empirically justified reference threshold for blood culture sampling rates in intensive care units. *J Clin Microbiol.* 2015;53:648–652

Kern W V. Antibiotic Stewardship ( ABS ): rationale Antibiotikaverordnung sicherstellen. *Arzneiverordnung der Prax.* 2017;44:135–143

Kern W V. Antibiotic stewardship-Programme in Akutkrankenhäusern. *klinikarzt.* 2018;47:272–276

Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burnham J, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1187–1197

Lanckohr C, Bracht H. „Antibiotic Stewardship“ Maßnahmen zur Optimierung der Verordnung von Antiinfektiva. *Anaesthesist.* 2018;67:3–8

Libertin CR, Watson SH, Tillett WL, Peterson JH. Dramatic effects of a new antimicrobial stewardship program in a rural community hospital. *Am J Infect Control.* 2017;45:979–982

Lipp H-P. Clostridium-difficile-assoziierte Infektionen als interdisziplinäre Herausforderung. *Dtsch Apotheker Verlag.* 2013;2:53–64

Luepke KH, Suda KJ, Boucher H, Russo RL, Bonney MW, Hunt TD, et al. Past, Present, and Future of Antibacterial Economics: Increasing Bacterial Resistance, Limited Antibiotic Pipeline, and Societal Implications. *Pharmacotherapy.* 2017;37:71–84

Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care.* 2014;18:1–12

Maechler F, Schwab F, Meyer E, Geffers C, Leistner R, Gastmeier P. P096: Antibiotic stewardship in intensive care units: a cross sectional study of 355 ICUs in Germany. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013;2:96

Mertz D, Brooks A, Irfan N, Sung M. Antimicrobial stewardship in the intensive care setting - A review and critical appraisal of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:1–10

Michael W. Sjoding, Hallie C. Prescott, Hannah Wunsch, Theodore J. Iwashyna, Colin R. Cooke. Longitudinal Changes in ICU Admissions Among Elderly Patients in the United States. *Crit Care Med*. 2016;44:1

Moehring RW, Anderson DJ, Cochran RL, Hicks LA, Srinivasan A, Ashley ESD. Expert consensus on metrics to assess the impact of patient-level antimicrobial stewardship interventions in acute-care settings. *Clin Infect Dis*. 2017;64:377–383

Noll I, Eckmanns T. ARS - Antibiotika-Resistenz-Surveillance in Deutschland. *Krankenhaushygiene up2date*. 2013;8:125–136

Okumura LM, da Silva MMG, Veroneze I. Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: A cohort study. *Brazilian J Infect Dis*. 2015;19:246–252

Pletz MW, Tacconelli E, Welte T. Antibiotic Stewardship 2.0 Individualisierung der Therapie. *Internist (Berl)*. 2017;58:657–665

Pulcini C, Morel CM, Tacconelli E, Beovic B, de With K, Goossens H, et al. Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:785–787

Regionalkomitee für Europa. Strategischer Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen in der Europäischen Region. 2011;(September):1–14

Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance der Antibiotika-Anwendung und Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (SARI). *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:858–865

Richter DC, Heininger A, Brenner T, Hochreiter M, Bernhard M, Briegel J, et al. Bakterielle Sepsis Diagnostik und kalkulierte Antibiotikatherapie. *Anaesthesist*. 2017;66:737–761

Rieg S, Küpper MF. Infectious diseases consultations can make the difference: a brief review and a plea for more infectious diseases specialists in Germany. *Infection*.

2016;44:159–166

Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med.* 2017;15:1–11

Sartelli M, Labricciosa FM, Barbadoro P, Pagani L, Ansaloni L, Brink AJ, et al. The Global Alliance for Infections in Surgery: Defining a model for antimicrobial stewardship—results from an international cross-sectional survey. *World J Emerg Surg.* 2017;12:1–11

Schrier L, Hadjipanayis A, del Torso S, Stiris T, Emonts M, Dornbusch HJ. European Antibiotic Awareness Day 2017: training the next generation of health care professionals in antibiotic stewardship. *Eur J Pediatr.* 2018;177:279–283

Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections (Review). 2012;1–128

Schuster M, Ferner M, Bodenstein M, Laufenberg-Feldmann R. Palliative Therapiekonzepte in der Intensivmedizin. *Anaesthesist.* 2017;66:233–239

Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:847–856

Schweickert B, Kern W V., De With K, Meyer E, Berner R, Kresken M, et al. Antibiotika-Verbrauchs-Surveillanc: Ausführungen und Erläuterungen zur Bekanntmachung ‘Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG’. *Bundesgesundheitsblatt.* 2013;56:903–912

Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1009–1017

Vitrat V, Hautefeuille S, Janssen C, Bougon D, Sirodot M, Pagani L. Optimizing antimicrobial therapy in critically ill patients. *Infect Drug Resist.* 2014;4:261–271

De Waele J, De Bus L. How to treat infections in a surgical intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2014;14:1–5

Wattal C, Jeveri Y, Goel N, Dhar D, Saxena S, Singh S, et al. Convergence of Minds: For Better Patient Outcome in Intensive Care Unit Infections. *Indian J Crit Care Med.* 2017;21:154–159

Welte T, Bodmann KF. Infektiologie in der Intensivmedizin. *Med Klin Intensivmed Notfme.* 2017;112:184–185

de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt H-R, Eckmanns T, et al. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2013; 1–57

de With K, Wilke K, Kern W V., Strauß R, Kramme E, Freidrichs A, et al. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2018;4–52

Wu CT, Chen CL, Lee HY, Chang CJ, Liu PY, Li CY, et al. Decreased antimicrobial resistance and defined daily doses after implementation of a clinical culture-guided antimicrobial stewardship program in a local hospital. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50:846–856

Zhang Y-Z, Singh S. Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us. *World J Crit Care Med.* 2015;4:13–28

Zilahi G, Artigas A, Martin-Loeches I. What's new in multidrug-resistant pathogens in the ICU? *Ann Intensive Care.* 2016a;6:1–11

Zilahi G, McMahon MA, Pova P, Martin-Loeches I. Duration of antibiotic therapy in the intensive care unit. *J Thorac Dis.* 2016b;8:3774–3780

## 10. Danksagung

Hier möchte ich meinen Dank an die nachstehenden Personen aussprechen, die mich während der Erstellung meiner Promotionsarbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Stefan Schröder und meinem Betreuer Herrn Dr. med. Bernhard Heising, die mich gemeinsam von Beginn bis zum Abschluss der Arbeit kontinuierlich begleitet haben. Der regelmäßige persönliche Austausch, die offene Kritik, das Korrekturlesen und nicht zuletzt das praktische Heranführen an ABS im klinischen Alltag haben mir den Zugang zum Thema erleichtert und die Bearbeitung der Dissertation ermöglicht. Bei der Vorbereitung und Durchführung eines Vortrags zum Thema der Dissertation auf einem Infektiologie Symposium im Krankenhaus Düren und beim Abfassen eines Abstracts für ein E-Poster auf dem Deutschen Anästhesie Kongress wurde mein wissenschaftliches Arbeiten gestärkt. Nicht zuletzt danke ich meinem Doktorvater für die intensive Unterstützung bei der Erstellung einer Publikation mit dem Titel „Sustainable implementation of antibiotic stewardship on surgical intensive care unit evaluated over a 10-year period“ für das Journal Infection, in welchem Inhalte der Dissertation veröffentlicht worden sind.

Mein Dank gilt auch Thomas Ploch, der mir mit seiner fachlichen Expertise bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse behilflich war.

Zudem möchte ich allen danken, die mir den Zugang der Daten ermöglicht und erleichtert haben. Nur mithilfe dieser Datenfülle ist eine vielschichtige Betrachtung der Auswirkungen von ABS möglich geworden.

Danken möchte ich außerdem meinen Eltern Beatrix und Jan-Rudolf Klein, die mir immer den Rücken freigehalten haben und meinem Partner Robin Kohlmann, der jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte.