

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. med. Hinnerk F. W. Wulf
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit

Der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, und Notfallmedizin GNH Klinikum
Kassel
Direktor Prof. Dr. med. Ralf Michael Muellenbach

Titel der Dissertation:
*Antibiotic Stewardship in der Intensivmedizin: Eine
retrospektive Interventionsstudie*

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Alex Constantin Dinu aus Bukarest

Kassel, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
04.10.2024

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner
Referentin: Frau Prof. Dr. C. Rolfes
1. Korreferent: Herr Prof. Dr. M. Lohoff

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
1.1	Resistente Erreger - aktuelle Lage	3
1.2	Antibiotikaresistenz	4
1.3	Antibiotika-Verbrauch	5
1.4	Antibiotic Stewardship Programme	8
1.5	Zielsetzung.....	9
2	Methoden und Datensammlung.....	10
2.1	Studiendesign.....	10
2.2	Patientenkollektiv	11
2.3	Datenerhebung und statistische Bewertung	12
3	Ergebnisse.....	14
3.1	Demografische Daten.....	14
3.2	Antibiotikaverbrauch	15
3.3	Mortalität und Verweildauer.....	22
3.4	Inzidenz von multiresistenten Erregern	24
3.5	Analyse der Schwere von Erkrankungen	25
4	Diskussion	28
4.1	Effektivität der ABS-Programm	28
4.2	Post ABS-Intervention	30
4.3	Vorteile und Limitationen.....	32
4.4	Fazit.....	33
5	Zusammenfassung	34
6	Summary.....	35
7	Danksagungen	36
8	Bibliografie.....	37

1 Einleitung

1.1 Resistente Erreger - aktuelle Lage

Nach der Entdeckung von Penicillin durch Alexander Fleming im Jahr 1928 folgten die kommerzielle Produktion und die Anwendung von vielen weiteren antiinfektiven Substanzen. Seit antimikrobielle Substanzen klinisch eingesetzt wurden Mitte der 1940er Jahre zeigte sich auch die Erkenntnis, dass die unsachgemäße Anwendung dieser Substanzen einen tiefgreifenden störenden Einfluss auf den Stoffwechsel von Erregern sowie auf das Mikrobiom des Patienten haben kann. Immer mehr Stämme entwickelten eine Resistenz gegen eine oder mehrere Substanzklassen. Die Häufigkeit von Resistenzen nahm mit der Anzahl und der Vielfalt der antimikrobiellen Anwendungen zu. Viele dieser resistenten Mikroorganismen sind keine obligaten Krankheitserreger, da sie Teil der normalen Mikroflora sind, aber unter bestimmten Bedingungen haben bei immunkompromittierten Patienten diese Bakterien das Potenzial, lebensbedrohliche Krankheiten zu verursachen. Laut dem Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (European Center of Disease Control, ECDC) werden aufgrund einer Studie, die auf Daten des European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) aus dem Jahr 2015 basiert, europaweit jährlich mehr als 33.000 Todesfälle durch Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien verursacht [1]. Die Situation ist vergleichbar mit der in den Vereinigten Staaten, wo jedes Jahr mehr als 2,8 Millionen antibiotikaresistente Infektionen auftreten und mehr als 35.000 Menschen an den Folgen versterben [2].

Das Phänomen der Antibiotikaresistenz stellt heutzutage eine der größten Bedrohungen für die globale Gesundheit dar. Bei Patienten, die mit einem resistenten Erreger besiedelt sind, ist die Wahrscheinlichkeit für das Mikrobiom geringer, sich von der ersten antimikrobiellen Therapie zu erholen. Dementsprechend benötigen sie zusätzliche Behandlung, Untersuchungen und neue antiinfektive Substanzklassen, um die Infektion zu beherrschen [3]. Dies wiederum führt zu längeren Krankenhausaufenthalten, höherer Mortalität und Morbidität für die Patienten sowie höheren Kosten für das Gesundheitswesen und die Gesellschaft als Ganzes [4] [5]. Nicht zuletzt erhöht jede neue antimikrobielle Therapie das Risiko zu einer erneuten Resistenzentwicklung, indem die Bakterien durch Exposition gegenüber anderen Antiinfektiva neue Gelegenheiten haben, resistente Mechanismen zu entwickeln.

Dabei stellt nicht nur die Resistenz im Zielorganismus ein Problem dar, sondern auch die zunehmenden kollateralen Resistenzen unter den unzähligen Organismen, die das menschliche Mikrobiom bilden. Aktuell sind fast alle *Staphylococcus aureus*-Stämme gegen Penicillin resistent und in einigen Regionen der Welt sind bereits 50 % auch gegen Methicillin nicht mehr sensibel [6]. Obwohl die Inzidenz von Vancomycin-resistenten *Enterokokken* in Nordamerika leicht rückläufig ist, ist die Inzidenz dieser Keime in einigen europäischen und asiatischen Ländern weiterhin steigend [7]. Noch alarmierender ist die Resistenz von gramnegativen Bakterien. Bakterien, die Betalaktamasen mit erweitertem Wirkungsspektrum produzieren, werden in zunehmendem Maße nachgewiesen und überschreiten in einigen Gebieten die "Grenze" von der Krankenhausumgebung zur Gemeinschaft [7].

Eine Studie aus dem Jahr 2018 zeigte, dass die Gefährdung der europäischen Bevölkerung durch multiresistente Keime vergleichbar war mit der Gefährdung durch *Influenza*, *Tuberkulose* und HIV/AIDS zusammen [8]. Cassini et al. zeigten auch, dass 75 % dieser Infektionen auf die Gesundheitsversorgung zurückzuführen sind.

Daher wurde in kontrollierten Umgebungen wie z. B. in Krankenhäusern versucht, durch bestimmte Maßnahmen (wie Infektionsprävention, -kontrolle, Antibiotic Stewardship Programme) die Infektionsrisiken mit resistenten Erregern zu minimieren und den Antiinfektivaverbrauch zu senken.

1.2 Antibiotikaresistenz

Genau wie alle anderen Organismen, müssen pathogene Keime mit wechselnden Umgebungen zurechtkommen und sich an diese anpassen, um sich weiter vermehren zu können. Aus evolutionärer Sicht lassen sich zwei verschiedene genetische Strategien identifizieren [9]. Erstens durch spontane Mutationen [10]: nach unzureichendem oder wiederholtem Kontakt mit einem Antibiotikum treten resistente Mutanten auf. Sobald die antimikrobielle Therapie beendet und die sensible Erregerpopulation eliminiert wurde, würden die resistenten Keime jetzt überwiegen. Selbstadaptive Mutationen dauern aber sehr lange [11] und die Information, die in den Genen der Bakterien kodiert ist, reicht nicht immer aus, um deren Überleben zu sichern. Demzufolge erwarben Bakterien im Laufe der Evolution supplementäre genetische Elemente. Die sogenannten Plasmide sind selbst replizierende, unabhängige Moleküle, mit zusätzlichen unabhängige DNA-Moleküle [12]. Diese kommen im Bakterienplasma frei vor und können an genetischem Austausch mit anderen Bakterien teilnehmen. Im Gegensatz zu Plasmiden, sind die Transposons kleineren genetischen Elementen, die aber nicht auf eine bestimmte Zelle angewiesen sind, um zu existieren oder sich zu vermehren. Sie können leicht von einer mikrobiellen Spezies zu einer anderen "springen" [13]. Das nennt man horizontalen Gentransfer, der Bakterien ermöglicht, genetisches Material (einschließlich der Antibiotikaresistenzgene) zwischen verschiedenen Arten auszutauschen [14]. Sowohl Plasmide als auch Transposons besitzen Eigenschaften, die für die Bakterien wichtig sind, um z. B. mit pH- und Temperaturänderungen, wechselnder Humidität oder mit der für Erreger letalen Wirkung des ultravioletten Lichtes der Sonne zurechtkommen. Die wichtigste Rolle aber bleibt die Fähigkeit der Bakterien sich gegen die Wirkung von Antibiotika zur Wehr zu setzen.

Es wird deutlich, dass sowohl gramnegative als auch grampositive Bakterien sowie Pilze in der Lage sind, die Herausforderung antimikrobieller bzw. antimykotischer Therapien durch Resistenzbildung zu bewältigen. Mikroorganismen besaßen bereits vor der therapeutischen Einführung von Antibiotika die Fähigkeit, Resistenzmuster zu entwickeln [15]. Ein historisches Kollektiv von Bakterien, die vor dem therapeutischen Einsatz von Antibiotika isoliert wurden, zeigte jedoch nur geringe Resistenz [16]. Nachweisbare, wenn auch geringe Mengen resistenter Bakterien wurden in den Fäkalien von 47 Kalahari-Buscmännern nachgewiesen, die keinen bekannten Kontakt mit anderen Menschen oder Antibiotika hatten [17]. Im Zusammenhang mit der zunehmenden Vielfalt, Anzahl und dem Umfang antimikrobieller Substanzen nahm die bakterielle Resistenz in den letzten Jahren deutlich zu. Sobald neue Medikamente klinisch eingeführt wurden, wurden relativ bald resistente Stämme identifiziert. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Einführung von Antibiotika und die damit zusammenhängende Identifikation resistenter Keime [18].

Tabelle 1. Ausgewählte Keime und deren Resistenzen im Laufe der Zeit

Einleitung

Antibiotika	Jahr freigegeben	Resistente Keim identifiziert	Jahr identifiziert
Penicillin	1941	Penicillin-resistent <i>Staphylococcus aureus</i>	1942
		Penicillin-resistent <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1967
		Penicillinase-producing <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1976
Vancomycin	1958	Plasmid-mediated vancomycin-resistent <i>Enterococcus faecium</i>	1988
		Vancomycin-resistent <i>Staphylococcus aureus</i>	2002
Amphotericin B	1959	Amphotericin B-resistent <i>Candida auris</i>	2016
Methicillin	1960	Methicillin-resistent <i>Staphylococcus aureus</i>	1960
Extended-spectrum cephalosporins	1980	Extended-spectrum beta-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i>	1983
Azithromycin	1980	Azithromycin-resistent <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2011
Imipenem	1985	Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1996
Ciprofloxacin	1987	Ciprofloxacin-resistent <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2007
Caspofungin	2001	Caspofungin-resistent <i>Candida</i>	2004
Daptomycin	2003	Daptomycin-resistent methicillin-resistent <i>Staphylococcus aureus</i>	2004
Ceftazidime-avibactam	2015	Ceftazidime-avibactam-resistent KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2015

Angesichts der zahlreichen Resistenzmechanismen wie z. B. die Produktion von strukturverändernden oder inaktivierenden Enzymen, Veränderung von Penicillin-bindenden Proteinen, Permeabilitätsmutationen, aktive Efflux-Pumpen oder ribosomale Modifikation [19], ist es nicht verwunderlich, dass gegen einige Antibiotika relativ zeitnah resistente Keime identifiziert wurden. Darüber hinaus entwickelten viele Bakterien durch horizontalen Gentransfer Resistenz gegen mehrere Wirkstoffe. Diese sogenannten "Superbakterien" wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Bakterien, die Extended-Spectrum-Betalaktamasen (ESBL) wie *Escherichia coli* (*E. coli*) sind als ursächliche Erreger für bakterielle Infektionen führend und stellen eine hohe Belastung sowohl für das Gesundheitswesen als auch für die Bevölkerung dar [20], [21].

1.3 Antibiotika-Verbrauch

Ein frühzeitiger Einsatz von Antibiotika hat sich zum Beispiel bei der Therapie der Sepsis als vorteilhaft erweisen, weil dieser Mortalität und Morbidität senken

konnte [22]. Dadurch sind nicht nur tödliche Infektionen behandelbar, sondern es konnten auch andere medizinische Fortschritte wie Organtransplantation oder Chemotherapie realisiert werden. Allerdings werden Patienten weltweit häufig unnötigerweise mit Antibiotika behandelt und werden einem Risiko für Nebenwirkungen ausgesetzt, ohne dass sie vom Einsatz der Antiinfektiva profitieren. Die Ergebnisse für die Antibiotikaversorgung und Bewertungen haben deutlich gemacht, dass bis zu 50 % der Antibiotikaeinsätze im Krankenhaus unangemessen sind [23]. Weltweit wurde in den Jahren von 2000 bis 2010 eine Zunahme des Antibiotikaverbrauches um mehr als 35 % verzeichnet [24]. Beunruhigend ist, dass der Verbrauchsanteil von sogenannten „Reserveantibiotika“ wie Carbapenemen und Polymyxinen von 2000 bis 2010 deutlich zugenommen hat. Der Verbrauchsanteil von Carbapenemen stieg um 45 % und der Verbrauchsanteil von Polymyxinen um 13 %. [24]. Auf Europa bezogen stellt sich ebenfalls ein Anstieg des Antibiotikaverbrauchs dar. Im UK wurde in den Jahren 2013 und 2014 ein Anstieg der Verschreibungsrate um 5,7 % festgestellt [25]. Ähnliche Zahlen wurden auch für Deutschland ermittelt. Patientendaten aus 77 Intensivstationen deutschlandweit zeigten, dass der Gesamtverbrauch der Antibiotika im Untersuchungszeitraum (von 2001 bis 2015) um 19 % anstieg. [26]. Das entspricht einer Gesamtmenge an antimikrobiellen Substanzen in Deutschland von 700 bis 800 Tonnen pro Jahr [27]. Hierbei werden Amoxicillin und Cefuroxim am häufigsten verwendet, obwohl Cefuroxim in keiner Leitlinie als Antibiotikum der ersten Wahl empfohlen wird. Ungefähr 70 % aller Patienten auf der Intensivstation erhalten ad hoc Antibiotika (als Prophylaxe oder Behandlung) [28], obwohl gezeigt werden konnte, dass eine zielgerichtete, restriktive antiinfektive Therapie bei hämodynamisch stabilen Patienten möglich ist [29]. Dieses „angstgesteuerte Verschreibungsverhalten“ führt auch weiterhin zu einem konstant steigenden Antibiotikaverbrauch auf deutschen Intensivstationen (Abb. 1).

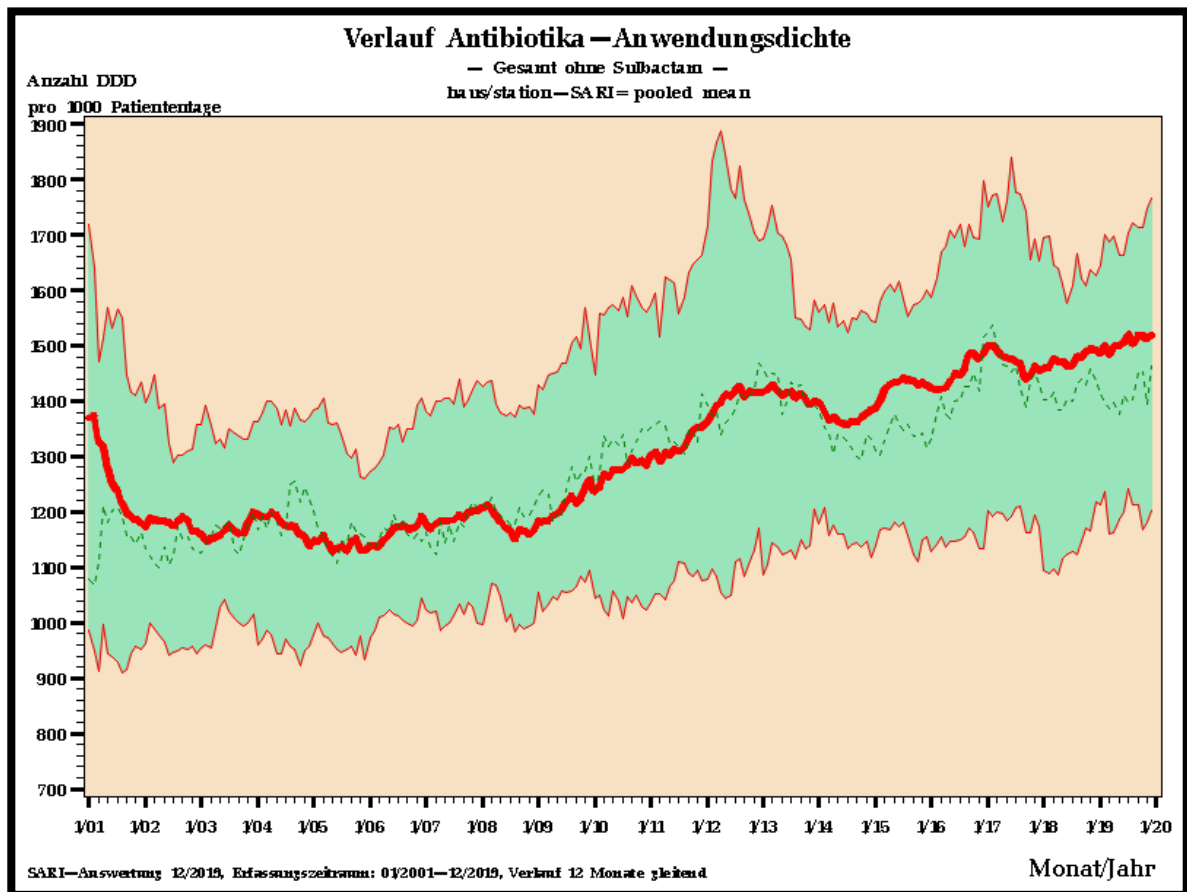


Abbildung 1. Verlauf der Anwendungsdichte von allen Antibiotika auf Intensivstationen in Deutschland. [30]

Die beeinflussenden Faktoren für diese kritische Entwicklung sind unter anderem die Komplexität des Verschreibungsverhaltens, Mangel an Bewusstsein für Resistenzsituationen und gleichwohl der Humanfaktor. Der Wunsch, bei einer antizipiert infektiösen Erkrankung, möglichst schnell zu einem normalen Alltag zurückzukehren und dafür eine antiinfektive Therapie durchzuführen, ist nachvollziehbar. Dadurch werden Medikamente, die frei zur Verfügung stehen, unsachgemäß eingesetzt. Der rezeptfreie Verkauf von Antibiotika in Apotheken ist in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen weit verbreitet. Darüber hinaus werden dort aufgrund mangelnder Regulierung, nicht vorhandener apparativer oder laborchemischer Diagnostik, mangelhafter infektiologischer Kenntnisse und begrenzter Verfügbarkeit vieler neuer Medikamente Antibiotika häufig fehlerhaft verordnet, indem entweder die Dosierung zu gering ist oder die Behandlungsdauer nicht ausreichend lang ist. Der Prävalenzanteil der Antibiotika-Verschreibungen lag in diesen Ländern bei 52 % [31].

Der Missbrauch von Antibiotika kann sich durch die Verbreitung resistenter Organismen negativ auf die Gesundheit von Patienten auswirken, die ihnen gar nicht ausgesetzt sind. Seit 1987 wurden keine neuen Antibiotikaklassen erfolgreich klinisch eingeführt. Währenddessen breiten sich neue multiresistente Erreger mit hoher Geschwindigkeit weltweit aus. Wenn keine weiteren Maßnahmen ergriffen werden, um den Einsatz von Antibiotika zu reduzieren und dementsprechend die Inzidenz von

resistenten Keimen unter Kontrolle zu bringen, wird die Menschheit in diesem Wettlauf ständig überholt.

1.4 Antibiotic Stewardship Programme

Wie von der Weltgesundheitsorganisation beschrieben, sind Antibiotika „Stewardship“ (ABS) Programme zusammen mit der Infektionsprävention und -kontrolle sowie der Medizin- und Patientensicherheit eine der drei "Säulen" eines integrierten Ansatzes zur Stärkung der Gesundheitssysteme [32]. Der Begriff Antibiotika Stewardship Programme wird in immer mehr und immer unterschiedlicheren Kontexten verwendet. Grundsätzlich bedeutet ABS eine Reihe von koordinierten Strategien zur Verbesserung und Optimierung des Einsatzes von antimikrobiellen Medikamenten mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse der Patienten zu verbessern, Resistenzen zu reduzieren und gleichzeitig unnötige Kosten zu senken. Wenn man eine Datenbankrecherche bei Pubmed mit den Stichworten (antimicrobial OR antibiotic) AND stewardship) durchführt, erscheint eine exponentielle Nutzung dieser Suchbegriffe in den letzten 10 Jahre (Abb. 2).

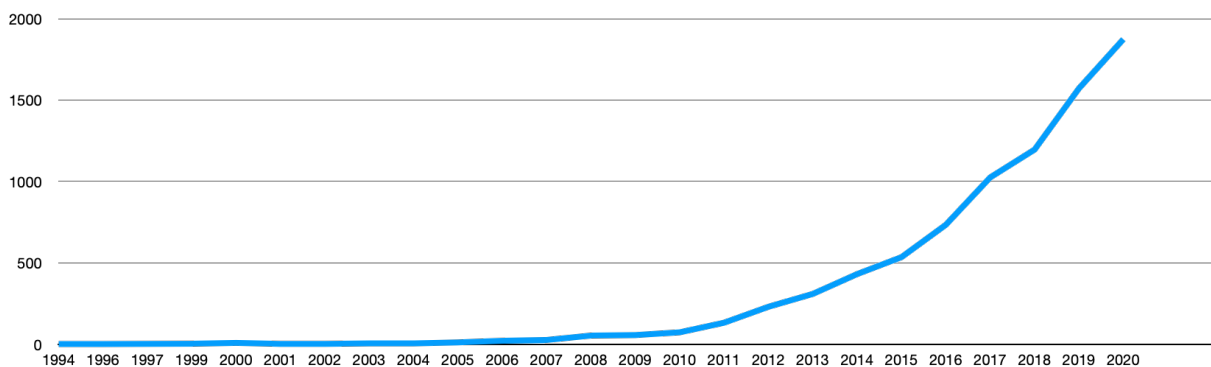


Abbildung 2. Pubmed-Zitate zu „antimikrobiellem“ oder „Antibiotic Stewardship“ in den letzten Jahren

Diverse Organisationen wie das Center for Disease Control and Prevention (CDC), die World Health Organisation (WHO), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [32] [33] [34], und andere weisen zunehmend und forciert auf den sorgfältigen Einsatz von antimikrobiellen Substanzen hin. Um eine Veränderung des Verschreibungsverhaltens zu unterstützen und den Einsatz von Antibiotika zu optimieren, sollte ein multidisziplinäres ABS-Team mit nachgewiesener Fachkompetenz eingesetzt werden. Prinzipiell sollte ein ABS-Team aus einem ABS-fortgebildeten klinisch tätigen Facharzt, einem Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie und einem Apotheker mit Bereichsweiterbildung Infektiologie bzw. ABS-fortgebildeten klinisch tätigen Apotheker bestehen. Die Mitglieder des Teams sollten eng mit der Hygienekommission des Krankenhauses kooperieren, um lokale Antibiotikaresistenzmuster zu identifizieren und anhand derer die verordnenden Ärzte zu unterstützen und zu beraten [34].

Mittlerweile ist die Effektivität der ABS-Programme unbestritten. Mehrere systematische Reviews haben die Evidenzen für die Auswirkung von ABS-Interventionen bei stationären Krankenhauspatienten zusammengefasst [35], [36], [37]. Davey et al, konnten nachweisen, dass die Interventionen wirksam sind, um die Einhaltung der Antibiotikaleitlinien zu verbessern und die Dauer der

Antibiotikabehandlung zu reduzieren [35]. Trotz der Reduzierung des unnötigen Antibiotikaeinsatzes wurde keine Erhöhung der Sterblichkeit beobachtet, es bestand jedoch eine kürzere Krankenhaus-Verweildauer. Eine Meta-Analyse beschreibt eine positive Auswirkung bei der Anwendung von Stewardship-Strategien wie: Deeskalation der Therapie, Umstellung von intravenöser auf orale Behandlung, therapeutisches Drug Monitoring, Verwendung einer Liste von Reserveantibiotika, Beratung am Krankenbett und eine leitlinienkonforme empirische Therapie. Dies war mit einer relativen Reduktion der Mortalität um 35 % assoziiert [36]. Baur et al. betrachteten die Inzidenz von Infektionen und die Besiedlung mit antibiotikaresistenten Bakterien sowie *C-difficile*-Infektionen bei stationären Krankenhauspatienten. Die Implementierung von ABS zusammen mit anderen Maßnahmen zur Infektionskontrolle, insbesondere Maßnahmen zur Handhygiene, reduzierten die Inzidenz von multiresistenten gramnegativen Keimen und Extended-Spectrum β -Lactamase-produzierenden gramnegativen Bakterien sowie das Auftreten von *MRSA* und *C-difficile*-Infektionen [37]. Obwohl der finanzielle Aspekt nicht mehr der treibende Faktor ist, zeigt die Einführung von ABS-Programme einen großen Vorteil in Bezug auf Kosteneinsparung. Eine Analyse aus einem großen medizinischen Lehrzentrum der Tertiärversorgung ergab eine Reduktion von approximativ 3 Millionen Dollar in den ersten drei Jahren nach Implementierung eines ABS-Programms. Als das Programm nach sieben Jahren terminiert wurde stiegen die Kosten für antiinfektive Therapie rapide innerhalb der folgenden zwei Jahre [38].

1.5 Zielsetzung

Trotz der zahlreichen Vorteile einer ABS-Intervention lässt sich diese nicht immer dauerhaft implementieren. Fehlende Fachleute wie für ABS geschulte Ärzte, ein ausgebildeter ABS-Apotheker oder ein Spezialist für Infektiologie beziehungsweise finanzieller oder organisatorischer Ressourcenmangel schränken die Realisierung eines ABS-Programmes häufig ein.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Nachhaltigkeit einer temporären ABS-Intervention auf einer Intensivstation retrospektiv zu überprüfen. Gemessen wurde dies anhand des Antibiotikaverbrauchs, des Auftretens von multiresistenten Erregern, Mortalität und Verweildauer auf der Intensivstation beziehungsweise in Krankenhaus.

Zur Durchführung der Studie wurde ein Votum der Ethikkommission bei der Landesärztekammer Hessen mit der Nummer. 2020-1579-evBO eingeholt.

2 Methoden und Datensammlung

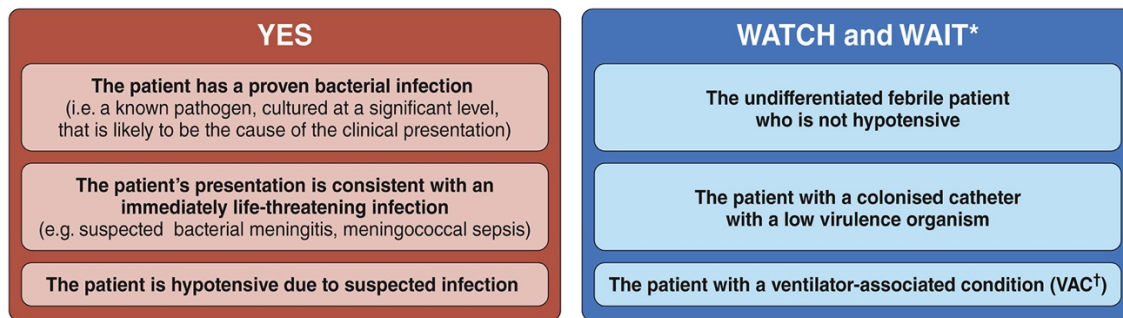
2.1 Studiendesign

Als Reaktion auf die hohe Anzahl an resistenten Erregern und den steigenden Antibiotikaverbrauch wurden auf einer chirurgischen Intensivstation des Klinikums Kassel ab Oktober 2019 entsprechende ABS-Maßnahmen eingeführt. Zuvor gab es in unserem Haus einige interne Leitlinien für den Einsatz von Antibiotika, aber diese Empfehlungen wurden keinen weiteren Bewertungen oder Audits unterzogen. Es wurde ein multidisziplinäres ABS-Team gegründet. Dazu gehörten:

- ein zertifizierter ABS-Experte, der Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie ist
- ein Mitarbeiter aus der Kliniksapotheke und
- der zuständige Intensivmediziner, Stationsleiter.

Es wurden tägliche ABS-Visiten durchgeführt. Alle Patienten wurden einer ersten Beurteilung durch den Intensivmediziner unterzogen und leitliniengerecht eine antimikrobielle Therapie eingesetzt. Während der routinemäßigen ABS-Visiten wurde jeder Patient im ABS-Team diskutiert und die Angemessenheit der Therapie überprüft. Empfehlungen zur Optimierung der Therapie wurden dem Intensivteam mündlich mitgeteilt. Die Empfehlungen des ABS-Teams wurden verschiedenen Kriterien zugeordnet: darunter Absetzen, Ansetzen, Deeskalation, Wechseln von intravenöser zu oraler Verabreichung, Ausweitung oder Änderung der empirischen Behandlung und Vorschläge für Bildgebung oder Interventionen. Die Dosisanpassung und/oder die Anpassung des Verabreichungsintervalls erfolgte nach Messung der Plasmakonzentrationen mehrerer antimikrobieller Substanzen durch den Apothekendienst. Ein wesentliches Entscheidungskriterium zur Indikation einer antimikrobiellen Therapie war einerseits die intensivmedizinische klinische Einschätzung der Patienten anhand des SOFA-Scores (Vigilanz, Laborwerte, Atemfrequenz, Katecholaminpflichtigkeit etc.) und andererseits die Bewertung der mikrobiologischen Befunde als entweder Kontamination, vor allem bei Nachweisen aus dem Trachealsekret, versus klinisch begründete Annahme eines Infektfocus. Dazu wurde das Konzept des „watchful waiting“ bei Verdacht auf Kontamination implementiert und unter engmaschiger Kontrolle eine antimikrobielle Therapie ausgesetzt. Eine Entscheidungsempfehlung für oder wider eine antiinfektive Behandlung wurde im Arztzimmer der Station für alle sichtbar hinterlegt. Dies wurde in Anlehnung an eine Arbeit von Denny et al. konzipiert [39].

Do I Need to Give Antibiotics?



*Watch and Wait: Close monitoring of the patient in an high-dependency or intensive care setting for signs of deterioration whilst further investigations and attempts at source identification and control are carried out.

†VAC: An increase in the minimum PEEP during a 24-hour period of 3cm H₂O or an increase in the minimum FIO₂ during a 24 hour period of 20%, after a period of 48 hours of stable ventilator settings

Abbildung 3. Vorgeschlagene Vorgehensweise bei der Frage: “ Muss ich Antibiotika geben?“ [39]

Die Optimierung der Behandlungsdauer wurde anhand des mikrobiologisch angefertigten Antibiogramms, aktuellen Labordaten und der klinischen Einschätzung der Patienten von den behandelnden Ärzten angepasst.

Es wurde eine hohe Akzeptanzrate des Intensivteams für die ABS-Empfehlungen festgestellt. Alle endgültigen Entscheidungen wurden im Konsens getroffen. In seltenen Fällen, bei Unstimmigkeiten setzte sich die Meinung des behandelnden Intensivmediziners durch.

Ab dem 1. April 2020 war aufgrund der Coronapandemie die tägliche ABS-Visite nicht mehr möglich, da unser Chefarzt für Mikrobiologie dafür keine Kapazität mehr hatte. Dennoch führte das Intensivteam die implementierten ABS-Maßnahmen weiter, um die Nachhaltigkeit des ABS-Konzepts zu gewährleisten. Dabei erwies sich das anhand der ABS-Visiten gemeinsam erarbeitete Konzept des „watchful waiting“ weiterhin als effektiv, da es sich um eine klar definierte Handlungsempfehlung für die Ärzte der Intensivstation handelte. Wir stellten die Hypothese auf, dass trotz des unfreiwilligen Verzichts auf die ABS-Visiten die Nachhaltigkeit der Maßnahmen intakt blieb und es daher keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den Antibiotikaverbrauch, das Auftreten von multiresistenten Erregern, die Mortalität und die Verweildauer geben würde. Die Hauptintention bei der Weiterführung des ABS-Konzeptes war die Reduktion resistenter Erreger, denn zum damaligen Zeitpunkt waren häufig Patienten mit *3MRGN*- oder *ESBL*-Erregern auf unserer Station isoliert.

2.2 Patientenkollektiv

Das Klinikum Kassel ist das größte kommunale Krankenhaus der Maximalversorgung in Hessen und das Kompetenzzentrum für die medizinische Versorgung der Region. Jährlich versorgt das Klinikum Kassel rund 55.000 Patientinnen und Patienten stationär und mehr als 140.000 ambulant. Die vorliegende Studie bezieht ihre Daten von einer chirurgischen Intensivstation unter anästhesiologischer Leitung mit 12 Betten und etwa 600 Aufnahmen pro Jahr.

Eingeschlossen in diese retrospektive Studie wurden alle konsekutiven Patienten, die zwischen 1. Oktober 2019 und 30. September 2020 auf unsere Station

aufgenommen wurden. Alle Patienten wurden bei Aufnahme mittels Nasenabstrich auf *MRSA* und mittels Rektalabstrich auf *ESBL/MRGN* und *VRE* untersucht. Gemäß unseres hausinternen Hygienekonzepts wurden die Patienten wöchentlich erneut abgestrichen. Blutuntersuchungen wurden routinemäßig durchgeführt und Parameter wie Leukozyten, CRP, PCT und Neutrophile Granulozyten, wurden täglich untersucht. Es wurden ebenfalls bei jedem Patienten mindestens drei Blutgasanalysen pro Tag abgenommen.

Die Parameter, die zur Berechnung des q-Sofa und des Sofa-Score verwendet werden (einschließlich Thrombozytenzahl, Bilirubinwert, Kreatininspiegel, Atemfrequenz, arterieller Druck und Glasgow-Coma-Score), wurden regelmäßig in die Analyse einbezogen. Es wurde für jeden Patienten ein Fall erstellt und für Patienten, die mehrere Aufenthalte auf derselben Intensivstation hatten, ein neue Fall-Nummer zugeordnet und dementsprechend als neuer Patient betrachtet.

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt. Patienten, die von Oktober 2019 bis einschließlich März 2020 (6 Monate) auf unserer Intensivstation aufgenommen wurden, bildeten die Mit_ABS-Gruppe (Gruppe A, n = 304). In diesem Interventionsraum fand eine aktive Beteiligung des ABS-Teams statt. Alle Patienten, die von April 2020 bis einschließlich September 2020 (6 Monate) auf der gleichen Intensivstation hospitalisiert wurden, bilden die Nach_ABS-Gruppe (Gruppe B, n = 314). In diesem Zeitraum wurden die ABS-Maßnahmen durch das Intensivteam ohne Beteiligung der Apotheker und des Mikrobiologen weiter durchgeführt. Während in der Literatur bereits viele Vorher-Nachher-Studien mit positiven Ergebnissen bezüglich einer ABS-Intervention beschrieben sind [40], [41], ist die Anzahl der Studien, die auf Intensivstationen durchgeführt wurden, nicht sehr groß [40], [42], [43], [44], [43]. Wir wollten nun analysieren, ob für unsere spezifische Situation die Einsetzung von ABS-Maßnahmen auch relevant ist. Daher wurde eine dritte Gruppe (Gruppe C, n = 655) in die Studie eingefügt, die alle Patienten enthält, die von Oktober 2018 bis einschließlich September 2019 (12 Monate) hospitalisiert waren. Dieser Zeitraum liegt vor der Implementierung des ABS-Konzepts auf unsere Station und dient als Kontrollzeitraum.

2.3 Datenerhebung und statistische Bewertung

Die Patientendaten wurden unserem Krankenhausinformationssystem Medico (CompuGroup Medical SE & Co) entnommen. Die durch die Datenbankabfrage gewonnenen Informationen wurden in eine MS-Excel-Tabelle (Microsoft Corporation, ver.16, 2021) übertragen und später mit SPSS (IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0) ausgewertet. Die Analyse umfasste eine Vielzahl von Variablen, darunter demografische Daten (Alter und Geschlecht), die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus sowie intensivstations- bzw. krankenhausspezifische Mortalität. Zusätzlich wurden die SAPS- und TISS-Punkte berechnet, um die Schwere der Erkrankungen zu bewerten. Die SAPS- und TISS-Punkte sind klinische Bewertungssysteme, die die Schwere von Erkrankungen anhand von Vitalzeichen und Laborwerten quantifizieren (Simplified Acute Physiology Score, Therapeutic Intervention Scoring System) [45]. Diese Variablen wurden in die statistische Analyse einbezogen, um den Vergleich der beiden Perioden zu erleichtern. Die Daten wurden deskriptiv analysiert. Dichotome Variablen wurden mit dem Fisher's Exakt Test verglichen. Metrische Daten wurden

mit dem Mittelwert und der Standardabweichung beschrieben und mit dem T-test für unabhängige Stichproben ausgewertet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Der Verbrauch und die Kosten von antimikrobiellen Substanzen wurden von unserem Apothekendienst berechnet. Um den Antibiotikaverbrauch genau zu messen und zu vergleichen, wurde die Methodik der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation und des Systems der definierte Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) verwendet. Die definierte Tagesdosis ist die angenommene durchschnittliche Erhaltungsdosis pro Tag für ein Arzneimittel, das für seine Hauptindikation bei Erwachsenen verwendet wird. Die empfohlene Standardeinheit zur Messung des Antibiotikaverbrauchs in Krankenhäusern ist die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene definierte Tagesdosis pro 100 Bettentage [46]. Die DDD pro 100 Bettentage wurde mithilfe des AMC-Computer-Tool (AMC Tool version 2019, <https://amu-tools.org>) und nach der folgenden Formel berechnet:

$$\text{DDD}/100 \text{ Bettentage} = \frac{\text{Anzahl der verabreichten Einheiten in einem bestimmten Zeitraum} \cdot 10}{\text{DDD} \cdot \text{Anzahl der Tage} \cdot \text{Anzahl der Betten} \cdot \text{Belegungsindex}}$$

$$\text{Belegungsindex} = \frac{\text{Gesamtzahl der stationären Behandlungstage für einen Zeitraum} \cdot 100}{\text{Gesamtzahl der stationären Betten} \cdot \text{Anzahl der Tage im Zeitraum}}$$

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

Insgesamt wurden in die Studie 618 Patienten, die im Zeitraum von 1. Oktober 2019 bis 30. September 2020 hospitalisiert wurden, eingeschlossen. Zwischen dem 1. Oktober 2019 und dem 31. März 2020, als eine aktive Beteiligung des ABS-Teams noch stattfinden konnte, wurden 304 Patienten aufgenommen. Die *Mit_ABS*-Gruppe enthielt 192 männliche Patienten, was einem prozentualen Anteil von 62,9 % entspricht, und 112 weibliche Patienten (37,1 %). Die *Nach_ABS*-Gruppe umfasste aus allen Patienten, die vom 1. April 2020 bis 31. September 2020 auf unsere Station aufgenommen wurden. In diesem Zeitraum wurde das ABS-Konzept weiter durchgeführt, ohne eine aktive Beteiligung des ABS-Teams. Diese Gruppe enthielt 57,9 % Männer und 42,1 % Frauen, was 182 männlichen Patienten und 132 weiblichen Patienten entspricht.

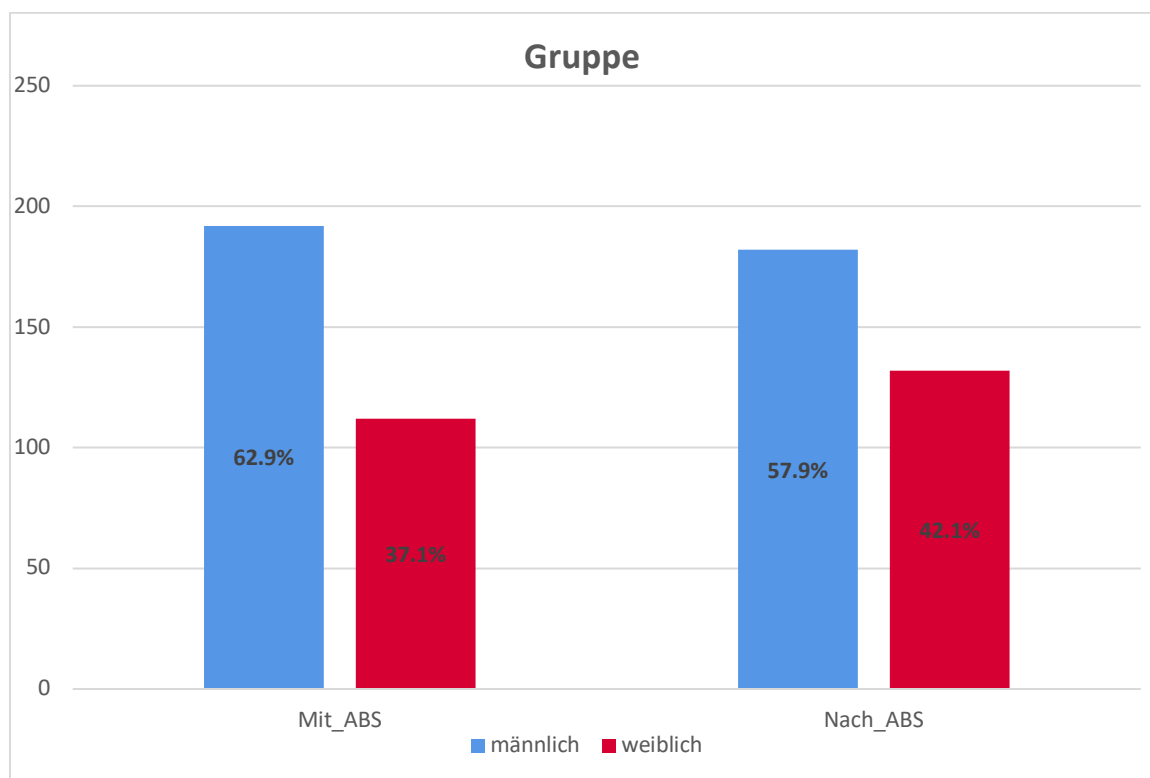


Abbildung 4. Geschlechterverteilung der Patienten in der Interventionsgruppe bzw. Post-Interventionsgruppe

Tabelle 2. Geschlechterverteilung des gesamten Kollektivs

	männlich	weiblich	total	Fisher's Exact Test
Mit_ABS	192	112	304	p = 0,186
Nach_ABS	182	132	314	

Ergebnisse

Nach Durchführung des Fisher's Exact Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei untersuchten Gruppen bezüglich der Geschlechtsverteilung.

In der Kohorte *Mit_ABS* lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 65 Jahren mit einer Abweichung von $\pm 14,6$ Jahre. In der *Nach_ABS*-Gruppe lag das durchschnittliche Alter bei 66 Jahren mit einer Altersabweichung von $\pm 15,6$. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nicht ($p = 0,343$).

Tabelle 3. *Alter: Verteilung auf das gesamte Kollektiv*

	n	Alter	t-test
Mit_ABS	304	65.10	p = 0,343
Nach_ABS	314	66.17	

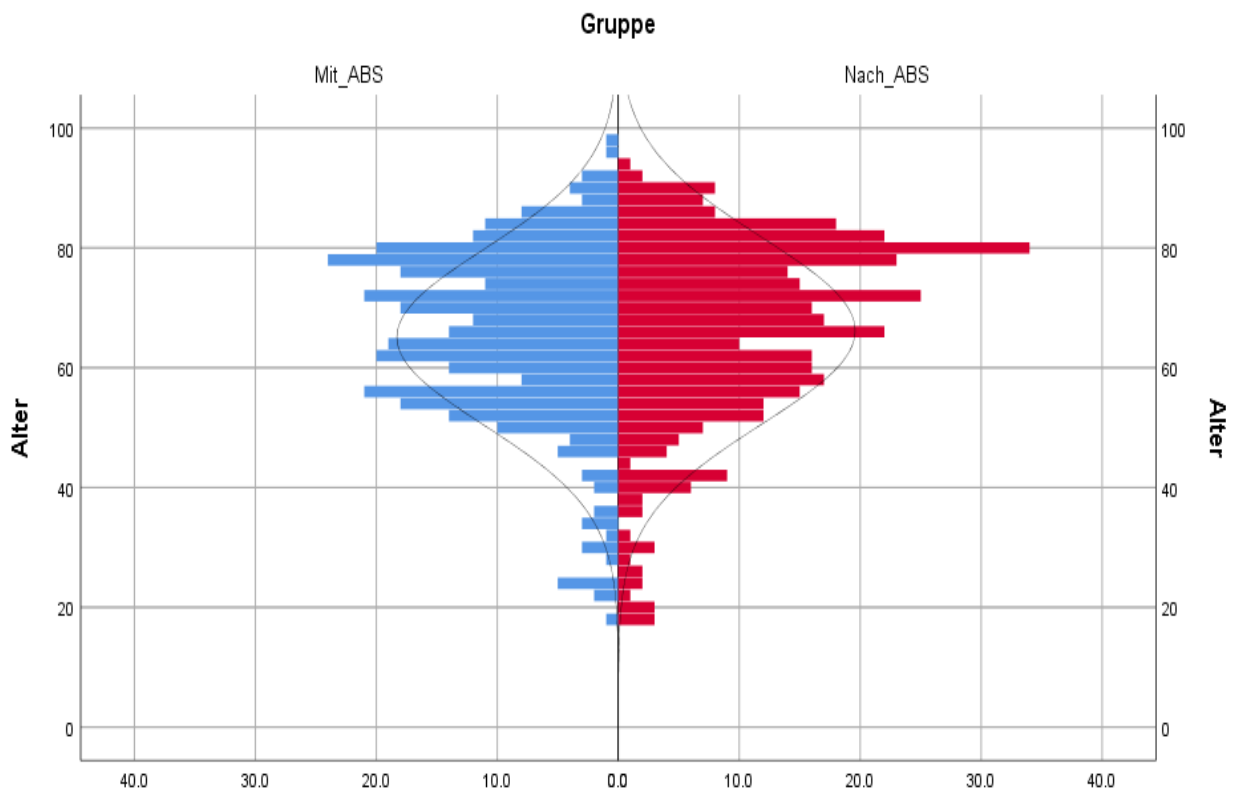


Abbildung 5. *Die Altersspannweite in der Interventionsgruppe bzw. Post-Interventionsgruppe*

3.2 Antibiotikaverbrauch

Tabelle 4 zeigt die während der Studie am häufigsten verwendeten Antiinfektiva-Gruppen mit ihren Wirkstoffen.

Tabelle 4. *Antibiotikaklassen und die von uns benutzten Wirkstoffe*

Ergebnisse

Aminoglykoside	<ul style="list-style-type: none"> • Gentamicin
Breitspektrumpenicilline	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacillin/Tazobactam • Ampicillin/Sulbactam
Cephalosporine	<ul style="list-style-type: none"> • Cefazolin • Cefuroxim • Ceftazidim
Carbapeneme	<ul style="list-style-type: none"> • Meropenem
Fluorchinolone	<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacin
Macrolide	<ul style="list-style-type: none"> • Azithromycin • Clarithromycin
Sonstige	<ul style="list-style-type: none"> • Teicoplanin • Linezolid • Cotrim
Antimykotika	<ul style="list-style-type: none"> • Caspofungin • Amphotericin

Antibiotika, die für andere Verwendungszwecke als Antiinfektiva verwendet wurden (z. B. Erythromycin als gastrointestinales Prokinetikum), wurden nicht berücksichtigt

Die durchschnittliche DDD pro 100 Bettentage in der Interventionsphase betrug 4159, davon 3678 DDD pro 100 Bettentage für parenteral verabreichte Antibiotika und 462 für die orale antimikrobielle Therapie. Abbildung 6 zeigt den monatlichen Antibiotikaverbrauch.

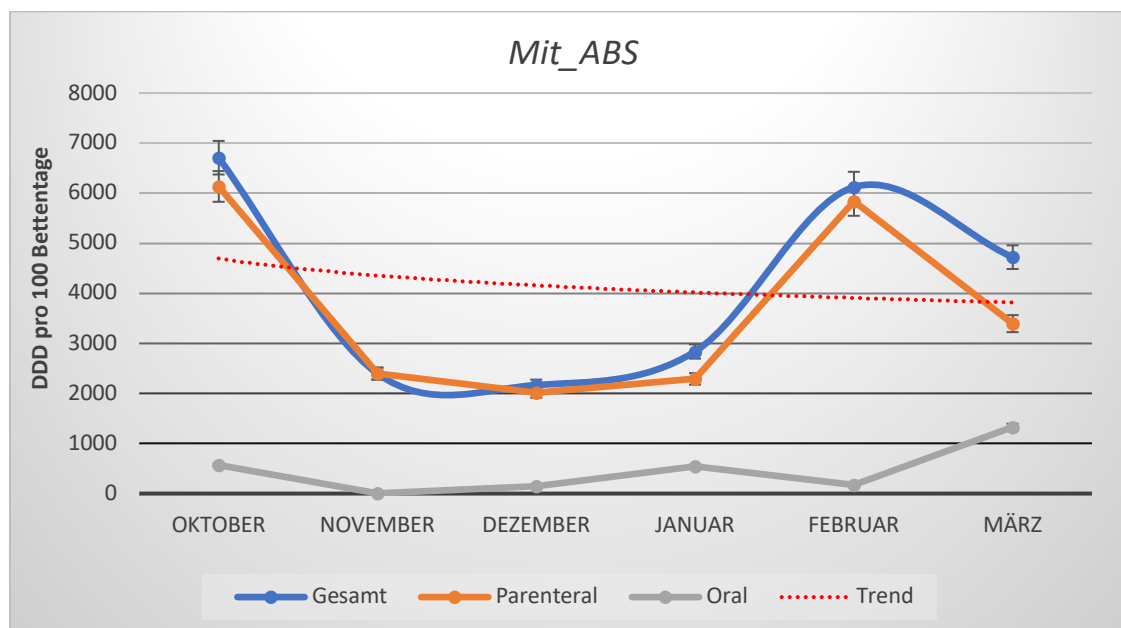


Abbildung 6. Der orale, parenterale und gesamte Antiinfektivverbrauch in der Interventionsphase

Im Vergleich zeigt Abbildung 7 eine durchschnittliche DDD pro 100 Bettentage von 1075 nach der Beendigung der aktiven Beteiligung von ABS-Team. Ein Zweistichproben Student's *t*-Test zeigt einen signifikanten Unterschied ($p = 0,004$, KI [1259,36 – 4910,3]).

Ergebnisse

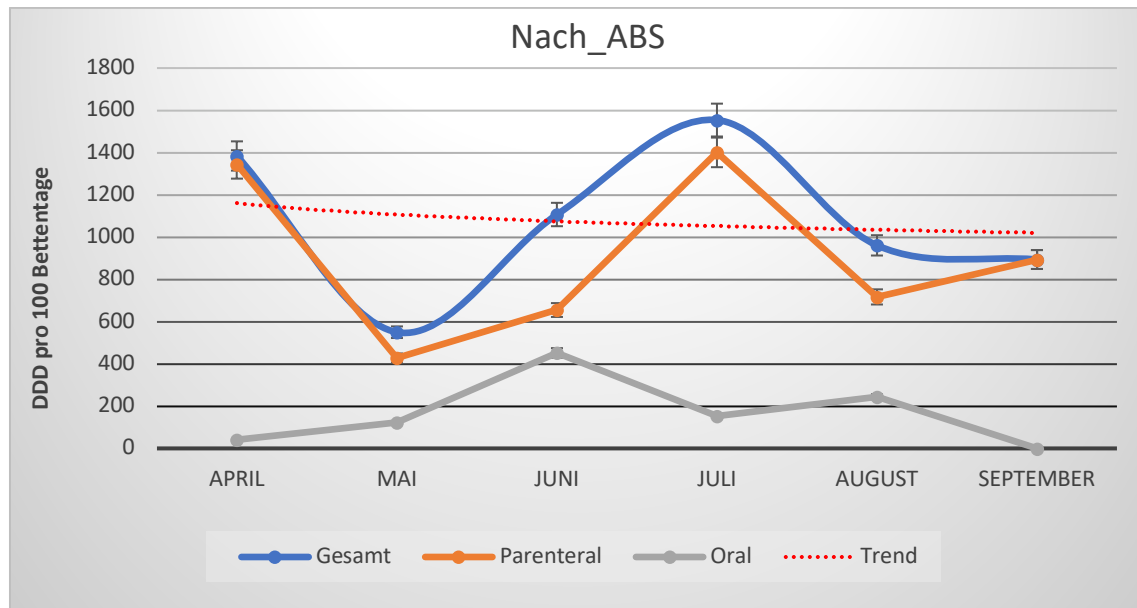


Abbildung 7. Der orale, parenterale und gesamte Antiinfektivverbrauch in der post-Intervention Phase

Abbildung 8 zeigt den Antibiotikaverbrauch für die gesamte ABS-Periode. Insgesamt wurden 75 % weniger parenterale (von 3678,83 auf 906,5 durchschnittliche DDD pro 100 Bettentage, ($p = 0,005$, KI: [1050,89 – 4493,77]) und 64 % weniger orale (von 462,67 auf 168,33 durchschnittliche DDD pro 100 Bettentage, ($p = 0,187$, KI: [-168,21 – 756,88]) antimikrobielle Substanzen in der Post-Interventionsphase Phase eingesetzt.

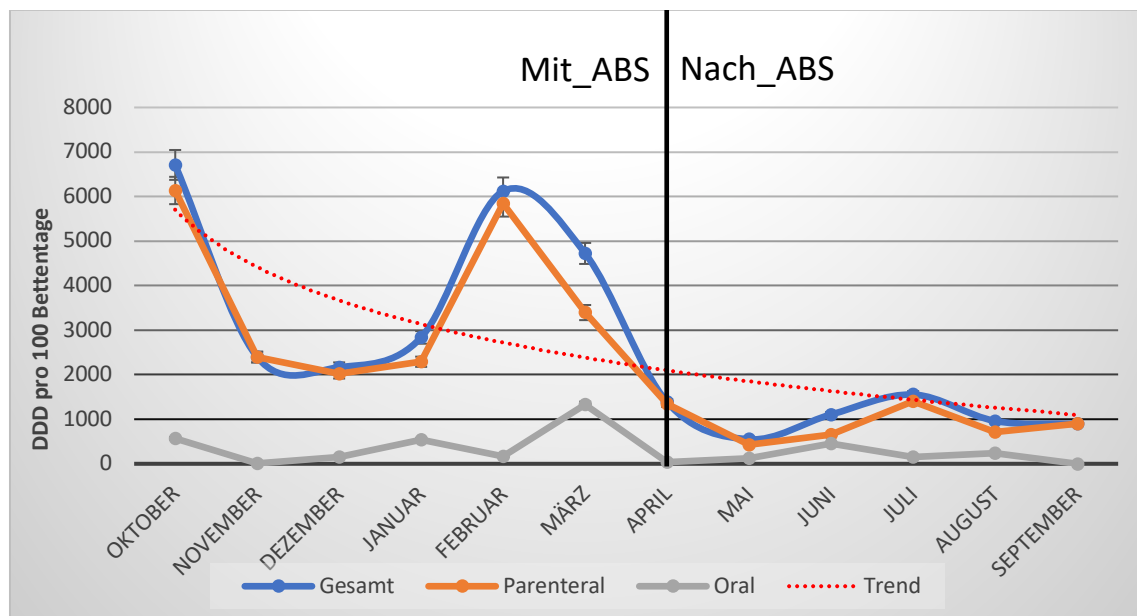


Abbildung 8. Antiinfektivverbrauch gesamte Studie

Ergebnisse

Die analysierten Daten zeigten in beiden Phasen einen rückläufigen Trend, auch beim Einsatz von Antimykotika. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen ($p = 0,019$, KI: [4,20 – 36,79]).

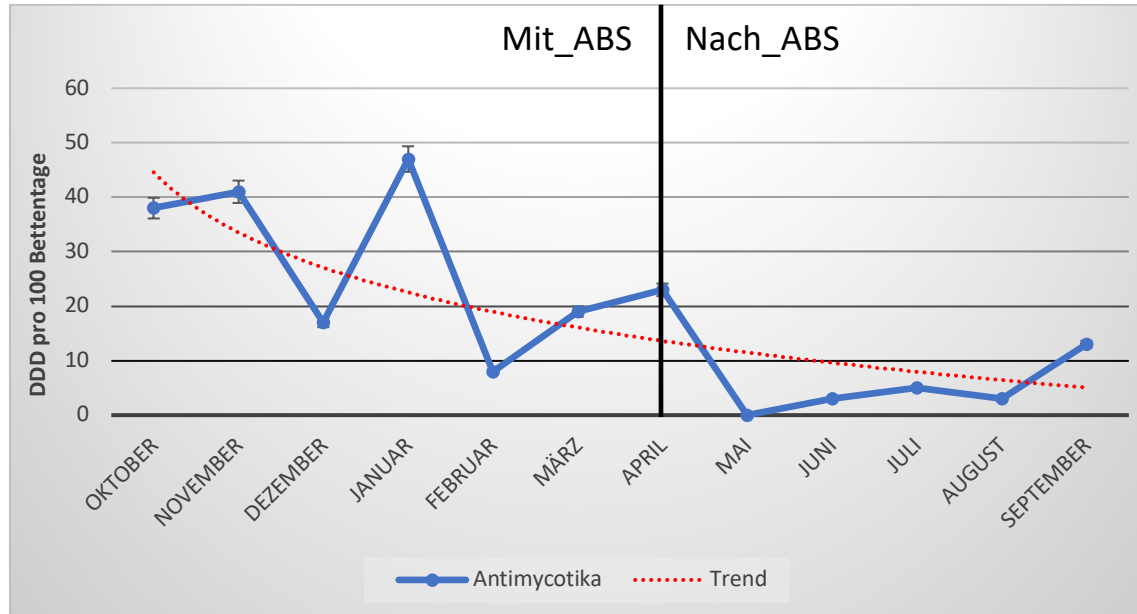


Abbildung 9. Antimykotikaverbrauch gesamte Studie

Bei der Klasse der Penicilline und Beta-Lactame wurde ein leichter Rückgang festgestellt, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,123$, KI: [-177,54 – 1272,2]). Die von uns am häufigsten verwendeten Antibiotika aus dieser Medikamentenklasse waren Ampicillin/Sulbactam und Piperacillin/Tazobactam als Breitspektrumantibiotika und Flucloxacillin als Schmalspektrumantibiotikum. Es konnte sowohl für Ampicillin/Sulbactam ($p = 0,188$, KI: [-235,45 – 1049,78]) als auch für Piperacillin/Tazobactam ($p = 0,077$, KI: [-18,078 – 298,41]) im Postinterventionszeitraum kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Ergebnisse

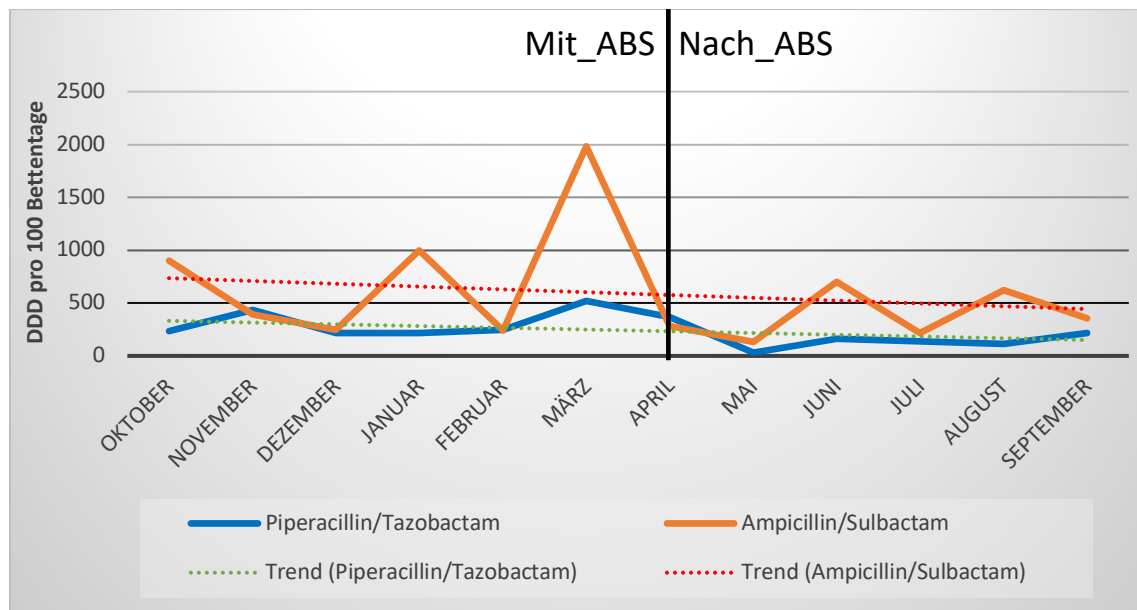


Abbildung 10. Breitspektrum Penicilline und Beta-Lactam

Die durchschnittliche DDD pro 100 Bettentage für Flucloxacillin sank von 370,17 auf 204,64, allerdings konnte nach Durchführung des T-Tests keine Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,146$, KI: [-68,32 – 399,32]).

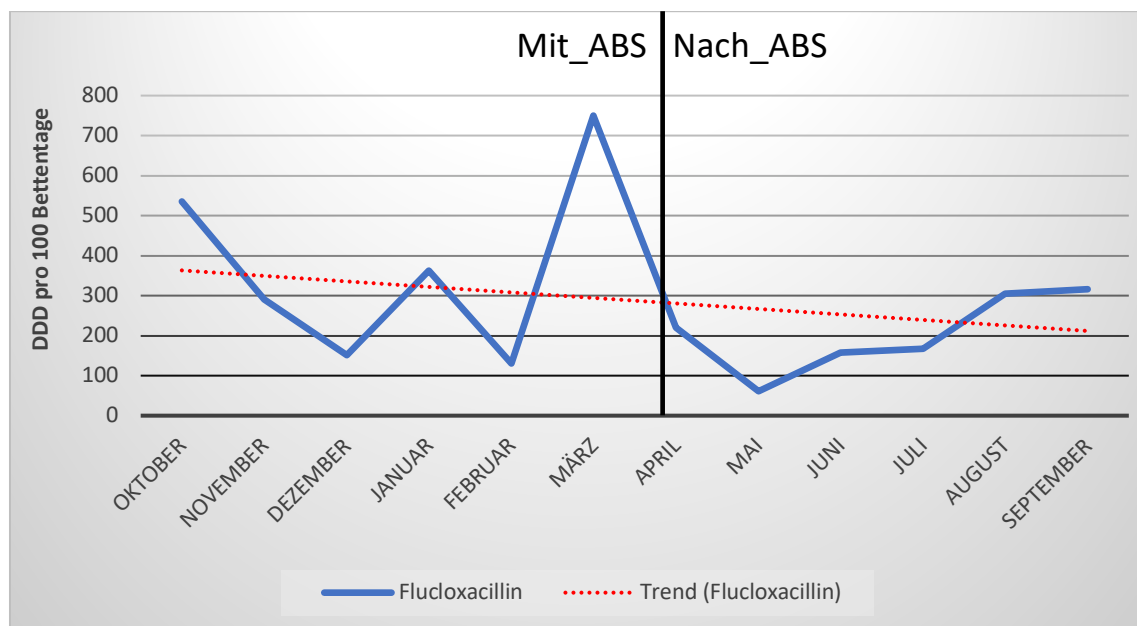


Abbildung 11. Schmalspektrum Penicilline und Beta-Lactam

Die Antibiotika Meropenem, Tigecyclin und Teicoplanin wurden als „High-End-Antibiotika“ eingestuft. In der Zeit nach der Intervention durch das ABS-Team wurden statistisch signifikante Veränderungen beim Verbrauch von Meropenem und Teicoplanin festgestellt (Abbildung 12). Der Verbrauch von Meropenem sank um

Ergebnisse

69 % ($p = 0,008$, KI: [70 – 367,87]) von 319 DDD pro 100 Bettentage auf 100,5, während bei Teicoplanin der Rückgang 72 % ($p = 0,00747$) betrug, von 123,83 auf 35,17 DDD pro 100 Bettentage. Bezüglich Tigecyclin wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p = 0,291$).

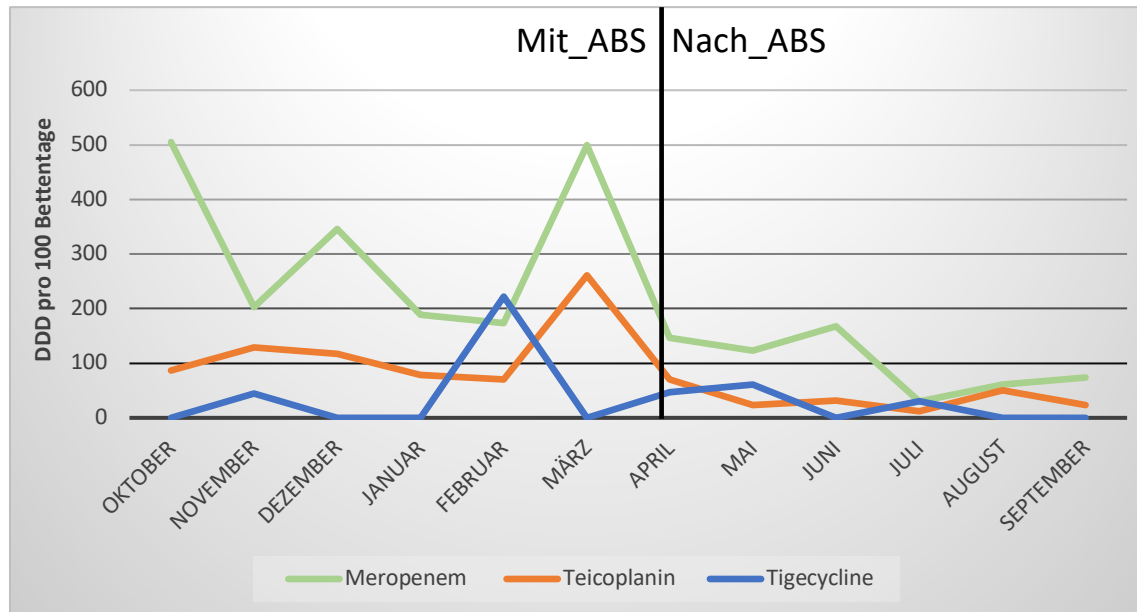


Abbildung 12. Verbrauch der High-End-Antibiotika

Als weiteres "High-End-Antibiotikum" wurde auch Cotrimoxazol betrachtet, bei dem die meisten signifikanten Unterschiede festgestellt wurden. In Abbildung 13 ist der Verbrauch von Cotrimoxazol über den Beobachtungszeitraum dargestellt, von einem durchschnittlichen Einsatz von 1556,33 DDD pro 100 Bettentage auf 152,67 DDD pro 100 Bettentage ($p = 0,002$).

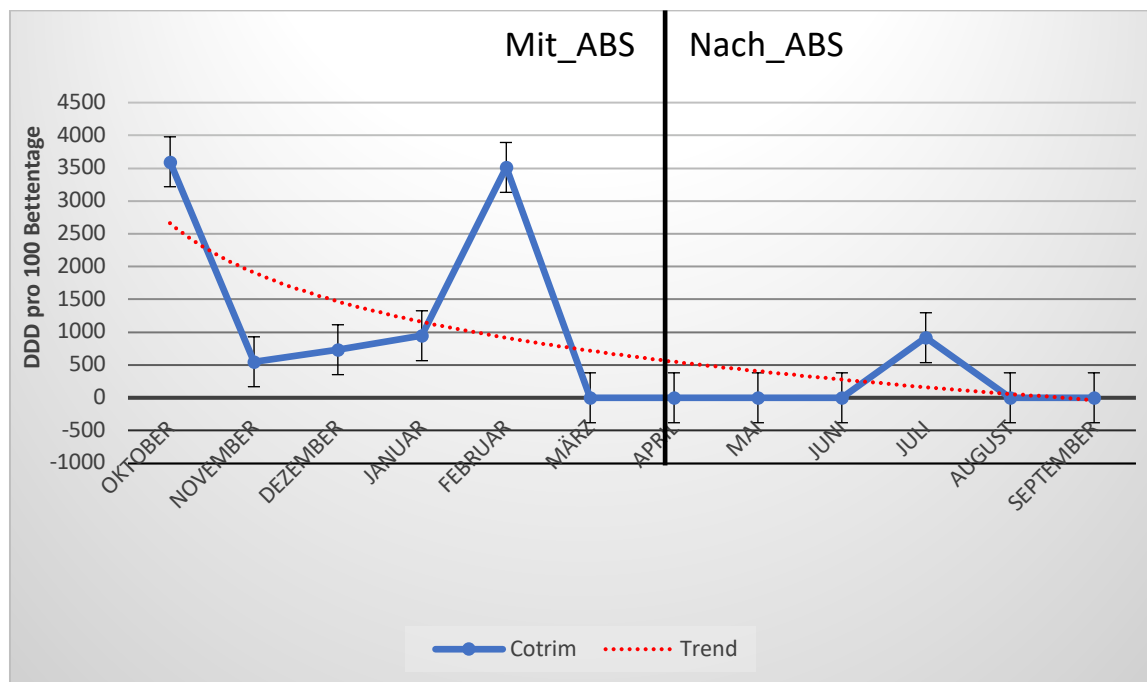


Abbildung 13. Cotrimoxazol

Ergebnisse

Tabelle 5. Vergleich von Antibiotikaverbrauch zwischen der Kontrollgruppe 2018/2019 und der ABS-Periode

Wirkstoff	DDD/100bed days					
	Gesamt	Meropenem	Piperacillin/ Tazobactam	Ampicillin/ Sulbactam	Vancomycin	Teicoplanin
Kontrollgruppe	47916	1175	1784	99	194	197
ABS	31409	741	698	388	4	245
Differenz	-34 %	-37 %	-61 %	292 %	-98 %	24 %

Tabelle 5 stellt einen Vergleich zwischen der gesamten ABS-Periode (mit aktiver Beteiligung und ohne) und der historischen Kontrollgruppe dar. Sie zeigt den Verbrauch von verschiedenen Antibiotika, ausgedrückt in DDD/100 Bettentagen, während der beiden Perioden.

In der Kontrollgruppe betrug der Gesamtverbrauch an Antibiotika 47.916 DDD/100 Bettentage. Dabei wurden 1.175 DDD/100 Bettentage für Meropenem, 1.784 DDD/100 Bettentage für Piperacillin/Tazobactam und 99 DDD/100 Bettentage für Ampicillin/Sulbactam verzeichnet.

Im Gegensatz dazu wurde während der ABS-Periode ein Gesamtverbrauch von 31.409 DDD/100 Bettentage beobachtet. Dabei wurden 741 DDD/100 Bettentage für Meropenem, 698 DDD/100 Bettentage für Piperacillin/Tazobactam und 388 DDD/100 Bettentage für Ampicillin/Sulbactam verwendet.

Die Differenzen zwischen den Perioden sind signifikant. Es ergab sich eine Reduktion des Gesamtverbrauchs um 34 %, des Meropenem-Verbrauchs um 37 %, des Piperacillin/Tazobactam-Verbrauchs um 61 % und gleichzeitig eine bemerkenswerte Zunahme des Ampicillin/Sulbactam-Verbrauchs um 292 %.

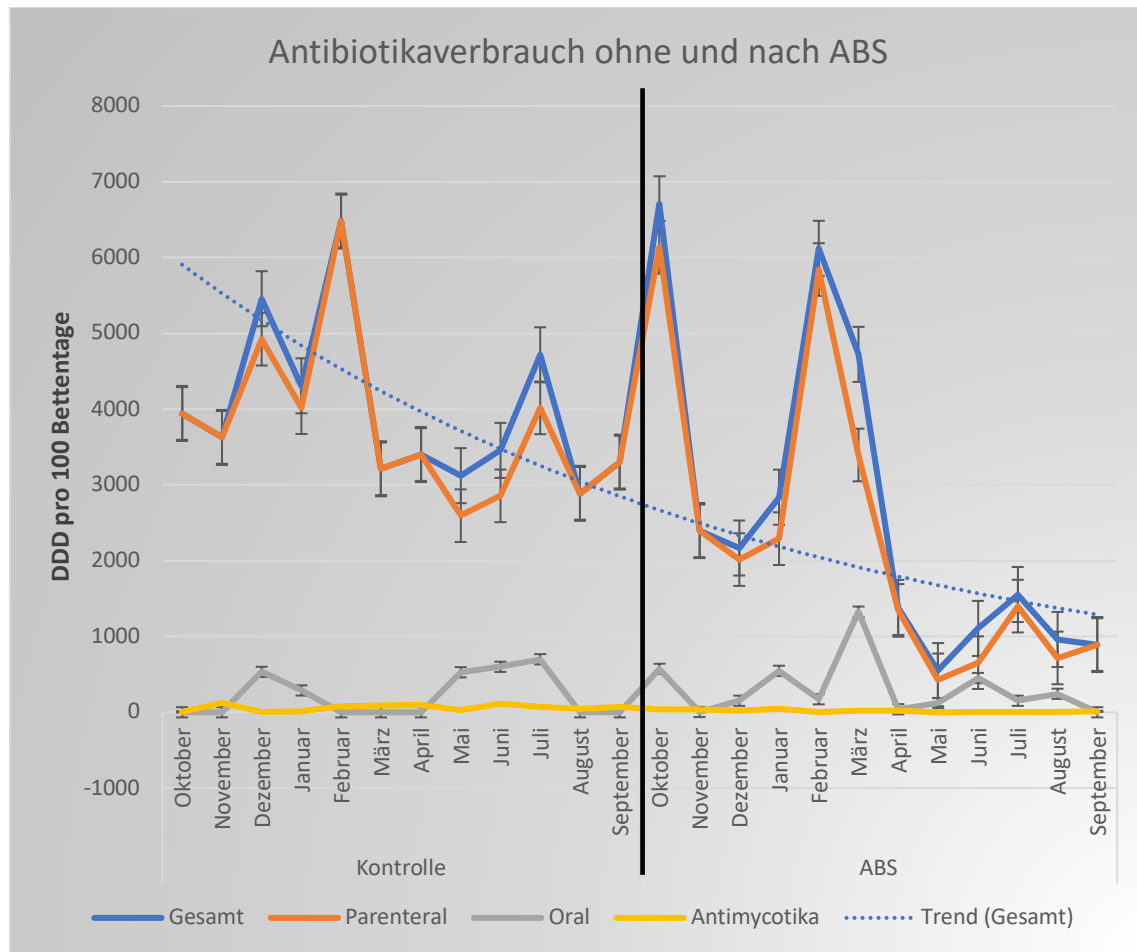


Abbildung 14. Antibiotikaverbrauch ohne und nach ABS-Beginn

In Abbildung 14 ist die Entwicklung des Antibiotikaverbrauchs vor der Einführung des ABS-Programms (Die historische Kontrollgruppe) und während des Zeitraums nach der Einführung von ABS-Maßnahmen.

3.3 Mortalität und Verweildauer

Während der aktiven Beteiligung des ABS-Teams verstarben 38 Patienten auf unserer Station sowie 12 weitere Patienten, die nach Verlegung auf eine andere Station verstarben. Somit betrug in der Mit_ABS-Gruppe die Mortalität 12,5 % auf unserer Station und 16,45 % insgesamt. Im Vergleich dazu zeigte sich in der Phase nach Einführung der ABS-Intervention eine Gesamtmortalität von 16,88 % mit 53 verstorbenen Patienten, wovon 13,69 % (43 Patienten) auf unserer Station verstarben. Nach der statistischen Auswertung lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen die beiden Perioden nachweisen.

Tabelle 6. Die Mortalität während der ABS-Periode

	n	Mortalität Station	Mortalität Total
Mit_ABS	304	12,5 %	16,45 %
Nach_ABS	314	13,69 %	16,88 %
p-Wert		0,380	0,774
95% KI		[-0,065] – [0,041]	[-0,063] – [0,055]

Ergebnisse

Tabelle 7. Die Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe

	n	Mortalität Station	Mortalität Total
ABS	619	13,09 %	16,64 %
Kontrollgruppe	655	10,38 %	18,78 %
p-Wert		0,325	0,131
95% KI		[-0,008] – [0,063]	[-0,063] – [0,021]

Tabelle 7 zeigt die Mortalitätsraten in der ABS-Gruppe (mit aktiver Beteiligung oder ohne) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die ABS-Gruppe hatte eine Mortalitätsrate von 13,09 % auf der Station und 16,64 % insgesamt. In der Kontrollgruppe betrug die Mortalitätsrate 10,38 % auf der Station und 18,78 % insgesamt.

Der p-Wert für den Vergleich der Mortalitätsraten zwischen den beiden Gruppen beträgt 0,325. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es in Bezug auf die Mortalität keinen signifikanten Unterschied zwischen der ABS-Gruppe und der Kontrollgruppe gab.

Tabelle 8. Der Verweildauer während der ABS-Periode

	n	Verweildauer Station	Verweildauer Total
Mit_ABS	304	2,26	22,30
Nach_ABS	314	2	22,41
p-Wert		0,140	0,905
95% KI		[-0,445] – [0,978]	[-3,223] – [2,994]

Die Patienten der Gruppe *Mit_ABS* hatten eine durchschnittliche Liegedauer auf unsere Intensivstation von $2,26 \pm 5,26$ Tagen und ein Gesamtliegedauer im Krankenhaus von durchschnittlich $22,30 \pm 19,95$ Tagen. Nach Beendigung der aktiven Beteiligung des ABS-Teams ergab sich auf der Intensivstation eine mittlere Verweildauer von $2 \pm 3,6$ Tagen und eine mittlere intraklinische Verweildauer von $22,41 \pm 19,4$ Tagen. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied.

Ergebnisse

Tabelle 9. Der Verweildauer im Vergleich zur Kontrollgruppe

	n	Verweildauer Station	Verweildauer Total
ABS	619	2,2	22,36
Kontrollgruppe	655	1,81	22,14
p-Wert		0,217	0,840
95 % KI		[-0,183] – [0,805]	[-1,917] – [2,357]

Die Tabelle 9 zeigt die Verweildauer auf der Station und insgesamt für die ABS-Gruppe (mit aktiver Beteiligung oder ohne) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Verweildauer auf der Station betrug $2,12 \pm 4,5$ Tage für die ABS-Gruppe und $1,81 \pm 4,4$ Tage für die Kontrollgruppe. In Bezug auf die Gesamtverweildauer wurden durchschnittlich $22,36 \pm 19,6$ Tage für die ABS-Gruppe und $22,14 \pm 19,2$ Tage für die Kontrollgruppe beobachtet. In Bezug auf die Verweildauer gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der ABS-Gruppe und der Kontrollgruppe.

3.4 Inzidenz von multiresistenten Erregern

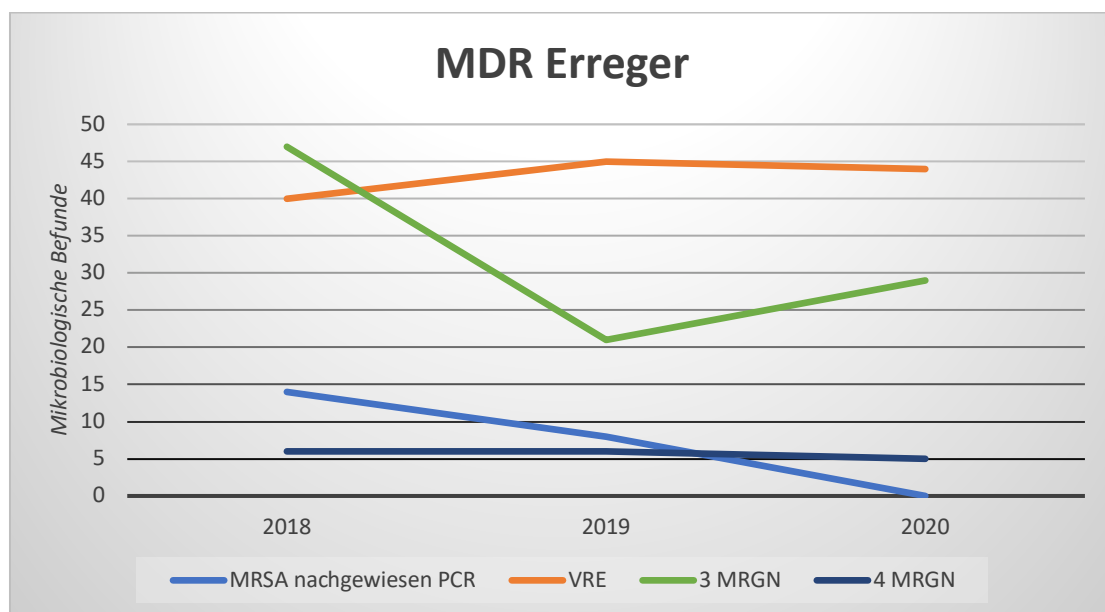


Abbildung 15. Multiresistente Keime über den Untersuchungszeitraum

Abbildung 15 zeigt die Entwicklung des Auftretens von multiresistenten Bakterien im Laufe der Jahre auf unserer Station. Aufgrund der fehlenden monatlichen bzw. vierteljährlichen Daten zu multiresistenten Erregern war eine gründliche Analyse nicht möglich. Es ist jedoch zu erkennen, dass sich das Auftreten von multiresistenten Keimen über die Jahre nicht relevant unterscheidet.

Ergebnisse

3.5 Analyse der Schwere von Erkrankungen

Tabelle 10. Vergleich der SAPS- und TISS-Werte zwischen der ABS- und der Kontrollgruppe

	n	SAPS	TISS
Kontrollgruppe	655	217,58	95,47
ABS	619	236,75	95,71
p-Wert		0,415	0,981
95% KI		[-65,31] – [26,96]	[-19,73] – [19,27]

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse eines t-Tests, der durchgeführt wurde, um potenzielle Unterschiede in den SAPS- und TISS-Werten zwischen der Periode vor und nach Beginn des ABS-Programms – sowohl mit der aktiven Beteiligung des ABS-Teams als auch nachdem - zu untersuchen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Perioden gefunden.

Tabelle 11. Vergleich der SAPS- und TISS-Werte zwischen Mit_ABS und Nach_ABS

	n	SAPS	TISS
Mit_ABS	304	257,58	102,25
Nach_ABS	314	216,59	89,37
p-Wert		0,235	0,359
95% KI		[-26,6] – [108,639]	[-14,885] – [40,646]

Die in Tabelle 11 dargestellte Analyse ergab, dass die SAPS- und TISS-Werte in der Gruppe mit aktiver Beteiligung des ABS-Teams (Mit_ABS) im Durchschnitt 257,58 bzw. 102,25 und in der Gruppe ohne aktive Beteiligung des ABS-Teams (Nach_ABS) durchschnittlich 216,59 bzw. 89,37 betragen. Der p-Wert für den Vergleich der SAPS-Werte betrug 0,235, während der p-Wert für den Vergleich der TISS-Werte 0,359 betrug.

Es ergab sich auch innerhalb der ABS-Periode kein signifikanter Unterschied in der Schwere der Erkrankungen zwischen den Monaten Oktober bis April und März bis September. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die Schwere der Erkrankungen, die während der gesamten Studie auf unserer Station behandelt wurden, unabhängig von der ABS-Periode ähnlich war.

Tabelle 12. Vergleich der 10 häufigsten Krankheiten in der Periode vor ABS-Implementation und nach Beginn der ABS-Implementation

Ergebnisse

Vor ABS-Start	Nach ABS-Start
1. Intrakranielle Verletzung	1. Intrakranielle Verletzung
2. Paralytischer Ileus und intestinale Obstruktion	2. Fraktur des Femurs
3. Chronische ischämische Herzkrankheit	3. Chronische ischämische Herzkrankheit
4. Fraktur des Femurs	4. Nichtrheumatische Aortenklappenkrankheiten
5. Bösartige Neubildung des Magens	5. Aortenaneurysma und -Dissektion
6. Bösartige Neubildung des Ösophagus	6. Angina pectoris
7. Sepsis durch sonstige näher bezeichnete Staphylokokken	7. Akuter Myokardinfarkt
8. Aortenaneurysma und -Dissektion	8. Bösartige Neubildung des Ovars
9. Nichtrheumatische Aortenklappenkrankheiten	9. Sepsis durch sonstige näher bezeichnete Staphylokokken
10. Bösartige Neubildung des Ovars	11. Bösartige Neubildung des Pankreas

Tabelle 12 zeigt die 10 häufigsten Krankheiten, die in den Jahren 2018-2019 und 2019-2020 diagnostiziert wurden. Wie in der Tabelle zu erkennen ist, sind die häufigsten Pathologien in beiden Perioden ähnlich, was darauf hindeutet, dass es keine deutlichen Unterschiede in der Verteilung der häufigsten Krankheiten zwischen den beiden Jahren gibt.

Tabelle 13. Vergleich der 10 häufigsten Krankheiten in der Periode mit aktiver Beteiligung des ABS-Teams und danach

Mit_ABS	Nach_ABS
1. Intrakranielle Verletzung	1. Intrakranielle Verletzung
2. Sepsis durch sonstige nicht näher bezeichnete Staphylokokken	2. Fraktur des Femurs
3. Chronische ischämische Herzkrankheit	3. Aortenaneurysma und -dissektion
4. Nichtrheumatische Aortenklappenkrankheiten	4. Akuter Myokardinfarkt
5. Verletzung von intraabdominalen Organen	5. Atherosklerose

Ergebnisse

6. 6. Fraktur des Femurs	6. Chronische ischämische Herzkrankheit
7. Fraktur im Bereich des Halses	7. Angina pectoris
8. Aortenaneurysma und -dissektion	8. Fraktur des Schädels
9. Akuter Myokardinfarkt	9. Bösartige Neubildung des Kolons
10. Bösartige Neubildung des Ovars	10. Fraktur der Rippe

Tabelle 13 präsentiert die 10 häufigsten Krankheiten, die während der ABS-Periode auf unserer Station aufgetreten sind. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass unsere Klientel von Patienten im Wesentlichen gleichgeblieben ist. Die Mehrheit der Patienten gehörte den Fachbereichen der Unfallchirurgie, Allgemeinchirurgie und Herzchirurgie an.

4 Diskussion

4.1 Effektivität der ABS-Programm

Als Reaktion auf den hohen Antibiotikaverbrauch auf unserer Intensivstation initiierten wir das beschriebene ABS-Konzept. Die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe auf unserer Station waren vor allem die Reserveantibiotika wie Meropenem, Teicoplanin und als Breitspektrumpenicillin Piperacillin/Tazobactam. Um zu überprüfen, ob unser Konzept tatsächlich erfolgreich war, wurde der gesamte Antibiotikaverbrauch gemessen, der während unserer Studie verwendet wurde (01.10.2019 – 01.10.2020), und mit einer historischen Vergleichskohorte verglichen (01.10.2018 – 01.10.2019). Zur Reduktion von antimikrobiellen Substanzen kann postuliert werden, dass die Ergebnisse vielversprechend sind und auf ein erfolgreiches ABS-Programm zurückzuführen sind. Die erzielte Reduktion des gesamten Antibiotikaverbrauchs von 34 % ist eine erhebliche Verbesserung und zeigt, dass eine restriktive Verwendung von antimikrobiellen Wirkstoffen möglich ist. Besonders bemerkenswert ist die Reduktion des Verbrauchs von Meropenem um 37 % und von Piperacillin/Tazobactam um 61 %. Diese beiden Substanzklassen wurden zuvor häufig verschrieben und wurden nun durch andere antimikrobielle Substanzen ersetzt. Die Zunahme der Verwendung von Ampicillin/Sulbactam um fast 300 % ist zwar auffallend, kann jedoch darauf zurückgeführt werden, dass das Behandlungsteam aufgrund der ABS-Intervention deeskalierend therapierte. Ampicillin/Sulbactam besitzt im Vergleich zu Meropenem und Piperacillin/Tazobactam das schmalste Wirkungsspektrum, ist aber sehr effektiv für den empirischen Einsatz. Vor der Einführung des ABS-Programms wurde selten auf Teicoplanin zurückgegriffen im Vergleich zu Vancomycin. Nach der Implementierung des ABS-Programms wurde Vancomycin nur bei spezifischen Indikationen wie der Behandlung von Infektionen mit *C. difficile* eingesetzt. Daher wurde eine Zunahme von 24% bei der Verwendung von Teicoplanin festgestellt. Diese Veränderungen im Antibiotikaverbrauch zeigen, dass das ABS-Programm wirksam war und zu einer sinnvolleren, gezielteren und effizienteren Verwendung von antimikrobiellen Substanzen führte.

Wir bemühten uns, jegliche Fehler in unserer Studie auszuschließen und nutzten daher die SAPS- und TISS-Punkte zur Quantifizierung der Schwere der Erkrankungen während der gesamten Zeit. Die Tatsache, dass keine Unterschiede in den SAPS- und TISS-Punkten zwischen den beiden Perioden festgestellt wurden, zeigt, dass sich die Schwere der Erkrankungen im Laufe der Zeit nicht signifikant veränderte. Wenn man Tabelle 8 betrachtet, sieht man auch, dass die 10 häufigsten Krankheiten in beiden Perioden ähnlich sind. Dies zeigt, dass die Patientenpopulation während der beiden Perioden vergleichbar war und das Ergebnis der Studie aussagekräftig ist.

Es fiel auf, dass wir eine Verdopplung der Anzahl von ECMO-Therapien hatten (14 in der Vor-ABS-Phase versus 28 in der Mit-ABS-Phase). Die Verdoppelung kann auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden. Zum einen zeigt dies, dass das Team mit der Durchführung von ECMO-Therapien vertrauter und erfahrener wurde. Ein weiterer Faktor hierbei ist, dass von den beiden Stationen in unserer Klinik, die ECMO durchführen können, eine Station während der Pandemie komplett in eine COVID-Station umgewandelt wurde. Dies hatte zur Folge, dass auf unserer Station vermehrt ECMO-Therapien für nicht COVID-bezogene Fälle durchgeführt wurden.

Die Tatsache, dass aufgrund der Pandemie keine COVID-Patienten auf dieser Station behandelt wurden, ermöglichte es dem Team, vermehrt ECMO-Therapien für andere medizinische Indikationen durchzuführen. Dies sind wichtige Aspekte, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Unsere Daten bestätigen somit frühere Studien, die einen Rückgang der DDDs nach der Einführung von Programmen zur Optimierung des Einsatzes von antimikrobiellen Substanzen bei kritisch kranken Patienten zeigen [37], [41], [38]. Ein Vorteil unsere Studie besteht darin, dass unser Programm auf der Intensivstation von einem Intensivmediziner in Zusammenarbeit mit einem Experten für Infektionskrankheiten und den diensthabenden Apothekern, die tägliche Interventionen durchführten, geleitet wurde. Die Bewertung jeder spezifischen Indikation im Zusammenhang mit der Berücksichtigung von Morbiditäten, Vorerkrankungen, Nierenfunktion und anderen individuellen Anpassungen waren Schlüsselmerkmale für den Erfolg. Bis zur Implementierung dieses Konzepts war die Verordnungspraxis auf unserer Station abhängig vom zuständigen diensthabenden Oberarzt, der die Station leitete. Ab dem 1. Oktober 2019, also gleichzeitig mit der Einführung des ABS-Programms, wurde die Leitungsfunktion der Station fest von einem anderen Intensivmediziner mit Fokus auf Infektiologie und absolviertem ABS Fellow-Kurs übernommen. Trotz alledem konnten wir von Anfang an keine große Veränderung beim Einsatz von Antibiotika feststellen. Das ist dadurch erklärbar, dass die neuen ABS-Konzepte, zunächst mit Vorbehalt umgesetzt wurden. Es gab zu Beginn noch eine Zeitlang das sogenannte „angstgesteuerte Verschreibungsverhalten“. Mit jedem neuen Fall, der während der ABS-Visiten mit dem Intensivmediziner besprochen wurde, bot sich die Möglichkeit einer individuellen, relevanten und praktischen Schulung. Das führte dazu, dass das circa drei Monaten die Akzeptanz der vorgeschlagenen Therapie zunahm und dementsprechend die Antibiotikaverbrauch relevant reduziert werden konnte.

Es ist nicht das erste Mal, dass eine etablierte interprofessionelle Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizinern, Pharmazeuten und Infektiologen einen positiven Effekt auf die Verschreibungsrate von Antibiotika erzielt. Schmid et al. konnten zeigen, dass ein gemischtes Team die Kenntnisse und Fähigkeiten der Gesundheitsexperten in Bezug auf die Verschreibung von antimikrobiellen Medikamenten verbessern kann. Zwischen den Jahren 2015 und 2021 erreichten die Autoren eine deutliche Verringerung der Verbrauchsdichte von Antibiotika, insbesondere von Breitspektrum-Antibiotika [47].

Ein anderer Grund für die verzögerte Reduktion von Aniiinfektiva ist, dass der leitende Intensivmediziner bzw. das ABS-Team nicht ununterbrochen anwesend sein konnte. Im Nachtdienst, am Wochenende und v. a. an Feiertagen war nicht immer das täglich anwesende ärztliche Personal für die Station zuständig, sondern wechselnde Ärzte aus dem OP. Aufgrund der kurzen und niederfrequenten Einsätze auf der Intensivstation dauerte es eine Weile, bis die Mehrheit der Oberärzte mit dem neuen ABS-Konzept vertraut war. Ein weiterer beeinflussende Faktor für den langsamen Rückgang der Trendlinie dargestellt in Abbildung 5, ist die Spitze, die wir in den Monaten Februar und März hatten. Es musste berücksichtigt werden, dass es während dieser Monate auf unsere Station zu einem Ausbruch von *Stenotrophomonas maltophilia* kam, was einen hohen Verbrauch von Cotrimoxazol zur Folge hatte. Demzufolge stieg der Anteil der parenteralen Antibiotika bzw. der Gesamt-Antibiotikaverbrauch plötzlich an.

4.2 Post ABS-Intervention

Die täglichen ABS-Visiten konnten auf unserer Intensivstation nur in den ersten sechs Monaten umgesetzt werden. Am 7. Januar 2020 isolierten chinesische Wissenschaftler ein neuartiges Coronavirus, das ein schweres akutes respiratorisches Syndrom verursacht. Später, im Februar 2020, wurde es von der WHO als Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) bezeichnet [48]. Es dauerte nicht lange, bis die Restriktionsmaßnahmen auch Kassel und unser Klinikum erreichten. Am 22. März 2020 trat schließlich der erste Corona-Lockdown in Deutschland in Kraft. Eine Woche später kam die Entscheidung, die zwischenmenschlichen Kontakte auf ein Minimum zu beschränken, was die Fortsetzung des ABS-Programms unmöglich machte. Unsere Ärzte und insbesondere unser leitender Intensivmediziner hatten sich jedoch eingehend mit den Empfehlungen des Programms für den Umgang mit antimikrobiellen Substanzen auseinandergesetzt und konnten das mittlerweile akzeptierte und auch verinnerlichte Konzept weiterführen. Erst im Nachhinein entstand bei uns die Idee, die Nachhaltigkeit des ABS-Konzeptes anhand des Antiinfektivaverbrauchs zu analysieren.

Wie bereits im Material- und Methodenteil dargestellt, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven anhand der von uns verwendeten Parametern zur Darstellung der Vergleichbarkeit der beiden Gruppen. Die statistische Bewertung der demographischen Daten deutet somit auf eine Vergleichbarkeit der Patientenkollektive (Mit_Abs-Gruppe und Nach_ABS-Gruppe) hin (Tabelle 3. und 4.). Es gab zwischen den beiden Beobachtungszeiträumen keine Zunahme des Antiinfektivaverbrauches obwohl das ABS-Team nicht mehr aktiv beteiligt war. Die statistisch signifikante, Reduktion von Piperacillin/Tazobactam, Cotrimoxazol, Meropenem und Antimykotika lassen darauf schließen, dass das Verschreibungsverhalten entsprechend den ABS-Empfehlungen eingesetzt wurde. Anhand der Tatsache, dass weder die Mortalität (Tabelle 4.) noch die Verweildauer (Tabelle 5) in der Nach_ABS-Periode zunahm, und die Inzidenz multiresistenter Erreger weiterhin eine fallende Tendenz zeigte, konnten wir zeigen, dass durch die ABS-Intervention ein nachhaltiger Effekt erzielt wurde.

Wenn man den Antibiotikaverbrauch isoliert betrachtet, scheint es, dass während der Post-Interventionsphase signifikante Unterschiede in Bezug auf die Antibiotikaverschreibung im Vergleich zur Interventionsperiode festgestellt wurden. Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da der zeitliche Verlauf und die Lernkurve eine entscheidende Rolle spielen. Zu Beginn der Intervention wurden trotz der Vor-Ort-Besuche des ABS-Teams nicht alle empfohlenen Maßnahmen sofort umgesetzt. Dies könnte auf die Notwendigkeit einer Anpassungsphase und die Akzeptanz neuer Praktiken durch das medizinische Personal hinweisen.

Im Verlauf scheint jedoch ein stabilerer Zustand erreicht worden zu sein, in dem die Anpassungen und Empfehlungen des ABS-Teams besser in den klinischen Alltag integriert wurden und weiterhin in der Post-Interventionsphase weitergeführt wurden. Anstatt zu postulieren, dass der Antibiotikaverbrauch in der Post-Interventionsphase statistisch relevant war, betonen wir, dass während dieser Phase keine relevanten Unterschiede in der Antibiotikaverschreibung im Vergleich zur

Interventionsperiode festgestellt wurden. Diese Überlegungen tragen zu einer präzisen und wissenschaftlich akkuraten Interpretation unserer Studienergebnisse bei und verdeutlichen die Bedeutung einer umfassenden Analyse, die die zeitlichen Aspekte und den Prozess der Intervention berücksichtigt.

Analog konnten Fleming et al. beweisen, dass die Entscheidungsfindungen, die Ärzte während der Teilnahme an ABS-Visiten auf einer Intensivstation erlernt haben, die Verschreibung antimikrobieller Substanzen durch dieselben Ärzte auf einer anderen Intensivstation, die nicht aktiv durch ein ABS-Team unterstützt wurde, beeinflussen [49]. Ein großer Unterschied zwischen unserer Studie und der von Fleming et al. ist der Zeitrahmen. In Flemings Untersuchung wurden die Gruppen im gleichen Zeitraum verglichen, während wir zeigen konnten, dass die Effekte mindestens sechs Monate lang anhalten können. Wir konnten eine ähnliche Studie identifizieren, die eine nachhaltige Wirkung nach der ABS-Einführung beschreibt. In der Studie von Schroeder et al. [50] wurde ein nachhaltiger Effekt der ABS-Intervention länger als bei uns beschrieben, nämlich drei Jahre nach ABS-Start. Allerdings dauerte die aktive Teilnahme des ABS-Teams, also die Interventionsphase, vier Jahre im Vergleich zu unseren sechs Monaten. In dieser Zeit bildeten sich zwei Krankenhausapotheker zu Antibiotic-Stewardship-Experten/Fachapothekern weiter und einer der Berater wurde zum ABS-Experten nach den Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie qualifiziert. Es ist uns gelungen, ohne formale Ausbildung und mit einer kürzeren aktiven Phase eine nachhaltige Wirkung zu erzielen.

Eine Studie, die die Auswirkung der Beendigung von Aktivitäten im Rahmen des ABS-Programms auf das Verwendungsmuster von Antibiotika analysierte, stammt von Jang et al. [51]. Im Jahr 2016 führten sie auf einer 34-Betten-Intensivstation in einem Universitätskrankenhaus in Korea ein ABS-Programm ein. Nach dem Rücktritt des Spezialisten für Infektionskrankheiten im Jahr 2018 wurde das Programm beendet. Nach Beendigung des ABS-Programms beobachteten sie, dass das Verschreibungsverhalten und der Antibiotikaverbrauch rasch zu demjenigen vor der Einführung des Programms anstiegen. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass zwischen unseren Studien ein Unterschied in der angewandten Antibiotika-Strategie bestand. Während unserer Untersuchung wurde bei uns die Strategie des "Prospektiven Audits und Feedback" implementiert, während in ihrer Studie aufgrund von Personalmangel ein restriktiveres Antibiotikaprogramm verfolgt wurde. Dieser Unterschied in den angewandten Ansätzen kann zu den unterschiedlichen Ergebnissen beigetragen haben. Wir können nun zu dem Schluss kommen, dass während der Interventionsphase die direkte Interaktion des ABS-Teams mit den verschreibenden Ärzten, ein Schlüssel zur Erzielung einer nachhaltigen Wirkung ist. Die ABS-Maßnahmen fanden bettseitig bei jedem einzelnen Patienten statt.

Eine andere Studie, die sich mit den Auswirkungen des Lernprozesses durch ABS-Schulungen auf die Verschreibungsraten im Zeitverlauf befasste, stammt von Lipsky et al. Sie beobachteten die Verschreibungsrate von Vancomycin nach einfachen, nicht restriktiven ABS-Empfehlungen. Die Maßnahmen wirkten sich jedoch nur vorübergehend auf die Verschreibungsmuster aus. Lipsky et al. begründeten ihre Ergebnisse damit, dass während des Überwachungszeitraums Assistenzärzte aus dem Dienst ausschieden und neue Ärzte hinzukamen, die noch nicht an den Schulungsmaßnahmen teilgenommen hatten [52]. Bei uns im Haus rotieren die behandelnden Ärzte im Durchschnitt sechs bis zwölf Monate von der Intensivstation in dem Operationssaal. Das heißt, während unseres Beobachtungszeitraumes gab es ebenfalls neue Mitarbeiter auf der Station, dennoch

bestand die überwiegende Mehrheit unseres Teams aus Ärzten, die schon lange mit dem ABS-Konzept vertraut waren. Dadurch dass die ABS-Konzepte schon fest implementiert waren, konnten die neuen Mitarbeitern von Anfang an effektiv geschult werden. Neue Assistenzärzte in Lehrkrankenhäusern oder Personalwechsel in Rotation sind im Gesundheitswesen unvermeidlich. Unsere Studie zeigt jedoch, dass bei entsprechender Schulung durch bereits ABS-erfahrene Ärzte auf einer Intensivstation die tägliche aktive Anwesenheit eines ABS-Teams nicht zwingend erforderlich ist. Dennoch sind intermittierende Reevaluations und Ausbildung durch das ABS-Team unbedingt angezeigt.

Eine erfolgreich umgesetzte ABS-Ausbildung hängt in hohem Maße davon ab, dass die Empfehlungen des ABS-Teams letztendlich akzeptiert werden, da ohne Akzeptanz eine erfolgreiche Umsetzung nicht funktioniert und das Behandlungsergebnis der Patienten sich nicht verbessert. Arnold et al. haben eine ähnliche retrospektive Studie bezüglich der dauerhaften aktiven Beteiligung eines ABS-Teams durchgeführt. Ähnlich wie in der Studie von Lipsky et al. kamen sie zu dem Schluss, dass der häufige Personalwechsel in Krankenhäusern eine dauerhafte Präsenz eines ABS-Teams erforderlich macht [53]. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war die Tatsache, dass die begrenzte persönliche Interaktion zwischen den behandelnden Ärzten und dem ABS-Team zu einer geringeren Akzeptanz der ABS-Empfehlungen führen kann, was wiederum weniger Schulungsmöglichkeiten mit sich bringen kann. Tamm et al. beschrieben auch eine bessere Einhaltung der Richtlinien und einen Rückgang des Antibiotikaverbrauchs, wenn die Überprüfung des Antibiotikaverbrauchs und die Feedbacks an den Verschreiber erfolgen [54]. Wir haben nicht nur unsere Visiten am Patientenbett so lange wie möglich durchgeführt, sondern auch unser leitender Intensivmediziner engagierte sich für die Fortsetzung des Prozesses. Das und der niedrigfrequente Personalwechsel könnten sehr gut zu unseren positiven Ergebnissen beigetragen haben.

4.3 Vorteile und Limitationen

Einige Vorteile und Limitationen unserer Studie sollten diskutiert werden. Auch wenn die zeitliche Trennung der beiden untersuchten Gruppen ein großer Vorteil ist, sollte das retrospektive Design doch berücksichtigt werden. Allerdings kann dies auch ein Vorteil sein, denn in einer prospektiven Studie können die verschreibenden Ärzte ihre Verschreibungspraxis für Antibiotika ändern, nur weil sie wissen, dass sie an der Studie teilnehmen. Wir sind sicher, dass ein Gruppenunterschied unwahrscheinlich auf Zufall zurückzuführen ist, dennoch können Unterschiede in den nicht gemessenen Faktoren zwischen den Gruppen bestehen und zu einer "recall bias" führen. Mit mehr als 600 Patienten, die in den Vergleich einbezogen wurden, handelt es sich bei unserer Studie immer noch um eine monozentrische Studie, der es an externer Validität und wissenschaftlicher Strenge mangelt, was bei multizentrischen Studien der Fall ist.

Nichtsdestotrotz könnte unsere Studie als Beispiel für andere dienen, die an einem ABS-Programm interessiert sind und nicht über die Ressourcen für eine kontinuierliche Umsetzung verfügen. Weitere Studien sind erforderlich, um zu klären, welche Faktoren genau zur Erzielung einer nachhaltigen Wirkung beitragen und wie lange eine solche Wirkung tatsächlich anhalten kann.

4.4 Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Einführung eines ABS-Programms auf der Intensivstation den Einsatz von Antibiotika reduzieren und die Angemessenheit der Antibiotikaverordnungen verbessern kann. Das Engagement unseres leitenden Intensivmediziners, die enge Zusammenarbeit mit dem ABS-Team und der seltene Personalwechsel haben dazu beigetragen, einen nachhaltigen Effekt zu erzielen. Wir können nicht definieren, welcher der Faktoren hauptverantwortlich dafür ist, ob einer der genannten allein oder die Kombination. Wir folgern, dass eine Nachhaltigkeit durch temporäre ABS-Interventionen auf einer Intensivstation erreicht werden kann, ohne die Mortalität und die Verweildauer des Patienten zu reduzieren oder die Inzidenz der multiresistenten Erreger zu steigern.

5 Zusammenfassung

Das Phänomen der Antibiotikaresistenz ist heute eine der größten Bedrohungen für die globale Gesundheit. 2016 veröffentlichte die WHO einen globalen Aktionsplan zur Eindämmung der antimikrobiellen Resistenz und definierte Ziele, um diesem weltweiten Problem entgegenzuwirken. Eines davon ist, das Bewusstsein für die bedrohliche Lage und das Verständnis dafür durch Bildung, effektive Kommunikation und Training zu stärken.

Als ein Kernelement dieses Zieles wurden die Antibiotic-Stewardship-Programme eingeführt. Diese sind eine Reihe von koordinierten Maßnahmen wie interprofessionelle Kommunikation, Schulungen, Beratung durch ein ABS-Team sowie Reevaluationen und Audits zur Verbesserung und Optimierung des Einsatzes von antimikrobiellen Medikamenten mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse der Patienten zu verbessern, die mikrobiellen Resistenzen zu reduzieren und gleichzeitig unnötige Kosten zu senken. Mittlerweile ist die Effektivität des ABS-Programme unbestritten.

Antimikrobielle Resistenz ist für Intensivstationen von besonderer Bedeutung, da in diesem Bereich der Einsatz von Antiinfektiva, insbesondere von Carbapenemen, zu einer deutlich gesteigerten Resistenzentwicklung führt. Die Implementierung von ABS-Programmen auf Intensivstationen wurde in den letzten 15 Jahren mehr und mehr vorangetrieben, eine flächendeckende Anwendung ist jedoch nicht gewährleistet.

Aufgrund der Notwendigkeit, auf unserer multidisziplinären Intensivstation der zunehmenden Resistenzentwicklung entgegenzuwirken, wurden tägliche ABS-Visiten eingeführt. Obwohl dieses Instrument ein sinnvoller Bestandteil der Therapieentscheidung ist, sind ABS-Maßnahmen nicht immer dauerhaft implementierbar. In unser Fall war die tägliche ABS-Visite aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie nicht mehr möglich. Wir wollten nun nachverfolgen, ob der intensive Austausch während der ABS-Intervention einen nachhaltigen Effekt in Bezug auf den Antibiotikaverbrauch, Auftreten von multiresistenten Erregern, Mortalität und Verweildauer erzielen würde. Daher verglichen wir die ersten sechs Monate mit täglicher Beteiligung des ABS-Teams, mit den folgenden sechs Monaten. Zusätzlich wurde eine dritte Gruppe in die Studie aufgenommen, die alle Patienten vor die Implementierung von ABS-Programm umfasst. Dieser Zeitraum diente als Kontrollzeitraum.

Zunächst konnten wir nachweisen, dass das ABS-Programm wirksam war und zu einer sinnvolleren, gezielteren und effizienteren Verwendung von antimikrobiellen Substanzen führte. Folglich konnten wir, wie auch in anderen Studien bereits gezeigt wurde, feststellen, dass das Verschreibungsverhalten von Antibiotika sich verbesserte und dass die Verweildauer und die Mortalität nicht negativ beeinflusst wurden. Wir sahen daher die Nachhaltigkeit einer temporären, intensiven, täglichen ABS-Intervention bestätigt.

6 Summary

Shortly after the discovery of antibiotics the realization that bacteria can overcome the effects of antibiotic agents and develop resistance became present. Today, the phenomenon of antimicrobial resistance is one of the greatest threats to global health today. In 2016, the WHO published a global action plan to curb antimicrobial resistance and defined goals to counter this worldwide problem. One of them is to raise awareness and understanding of the threatening situation through education, effective communication, and training.

To strengthen the health system, Antibiotic Stewardship Programs have been introduced, among other infection prevention and control strategies. These are a set of coordinated actions to improve and optimize the use of antimicrobial drugs with the goal of improving patient health outcomes and reducing microbial resistance while reducing unnecessary costs. Meanwhile, the effectiveness of the ABS-Program is undisputed.

Due to the need to counteract the increasing development of resistance on our ward, daily ABS visits were introduced on our multidisciplinary intensive care unit. Although this tool is a useful part of the treatment decision, ABS measures cannot always be implemented permanently. In our case, daily ABS rounds were no longer possible due to the coronavirus pandemic. We now wanted to track whether the intensive exchange during the ABS intervention would have a sustainable effect in terms of antibiotic consumption, occurrence of multi-resistant pathogens, mortality, and length of stay. Therefore, we compared the first 6 months with daily participation of the ABS team with the following 6 months. In addition, a third group was included in the study, comprising all patients prior to the implementation of the ABS program. This period served as a control period.

Firstly, we were able to demonstrate that the ABS program was effective and led to a more appropriate, targeted and efficient use of antimicrobials. Consequently, as already shown in other studies, we found that antibiotic prescribing behavior improved and that length of stay and mortality were not negatively affected. We therefore saw the sustainability of a temporary intensive daily ABS intervention confirmed.

7 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meiner Betreuerin Prof. Dr. med. univ. Caroline Rolfes, für die hervorragende Betreuung und ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Ralf Muellenbach, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie Klinikum Kassel bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat in seinem Arbeits-Kreis meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Außerdem möchte ich mich beim Informatikteam des Krankenhauses und den netten Kolleginnen aus der Apotheke bedanken, die mir unbürokratisch Zugang zu den Daten und Dokumenten gewährt, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Bei meinen geliebten Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu uneingeschränkt, unterstützend und liebevoll zur Seite standen.

Nicht zuletzt mein außerordentlicher Dank gilt meiner Frau, Meryam Dinu-Isreb für ihre moralische Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit sowie für die uneingeschränkte Unterstützung, ihre Liebe und Motivation.

8 Bibliografie

- [1] European Food Safety Authority European Centre for Disease Prevention and Control, „The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015,“ *EFSA Journal* 2017;15(2):4694, 2017.
- [2] Antibiotic Resistance Coordination and Strategy Unit within the Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention., „Antibiotic Resistance Threats in the United States,“ CDC, Atlanta, 2019.
- [3] D. L. Heymann, „Resistance to Anti-Infective Drugs and the Threat to Public Health,“ *Cell*, Bd. 124, Nr. 4, pp. 671-675, 2006.
- [4] Wernitz, M. H., C. Lenz, and S. K. Veit., „Die Bedeutung von Infektionen durch multiresistente Staphylococcus aureus für das deutsche Gesundheitswesen-The (n) ever ending story,“ *Pharmakol ther*, Bd. 18, pp. 75-82, 2009.
- [5] Resch A, Wilke M, Fink C., „The cost of resistance: incremental cost of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in German hospitals,“ *Eur J Health Econ.*, Bd. 10, Nr. 3, pp. 287-297, 2009.
- [6] Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al., „Invasive Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in the United States.,“ *JAMA*, Bd. 298, Nr. 15, p. 1763–1771, 2007.
- [7] Huttner, A., Harbarth, S., Carlet, J. et al., „Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum,“ *Antimicrob Resist Infect Control*, Bd. 2, Nr. 31, pp. 2047-2994, 2013.
- [8] Cassini, A., Colzani, E., Pini, A., Mangen, M. J. J., Plass, D., McDonald, S. A., ... & Kretzschmar, M. E., „Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013.,“ *Eurosurveillance*, Bd. 23, Nr. 6, pp. 17-00454, 2018.
- [9] Jose M. Munita and Cesar A. Arias, „Mechanisms of Antibiotic Resistance,“ *Microbiology Spectrum*, Bd. 4, Nr. 2, 2016.
- [10] Salverda, M. L., Koomen, J., Koopmanschap, B., Zwart, M. P., & de Visser, J. A. G., „Adaptive benefits from small mutation supplies in an antibiotic resistance enzyme,“ *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Bd. 114, Nr. 48, pp. 12773-12778, 2017.
- [11] Sun D, Jeannot K, Xiao Y, Knapp CW., „Editorial: Horizontal Gene Transfer Mediated Bacterial Antibiotic Resistance.,“ *Front Microbiol.*, Bd. 10, Nr. 1933, 2019.
- [12] S. Cooper, *Bacterial Growth and Division*, Cambridge: Academic Press Inc., 1991.
- [13] Vincent Burrus, Guillaume Pavlovic, Bernard Decaris and Gérard Guédon, „Conjugative transposons: the tip of the iceberg,“ *Molecular Microbiology*, Bd. 46, Nr. 3, pp. 601-610, 2002.

Bibliografie

- [14] Le Roux, Frédérique, and Melanie Blokesch, „Eco-evolutionary dynamics linked to horizontal gene transfer in vibrios.“ *Annual review of microbiology*, Bd. 72, pp. 89-110, 2018.
- [15] L. SB., *The antibiotic paradox*, New York: Plenum Press, 1992.
- [16] Hughes VM, Datta N., „Conjugative plasmids in bacteria of the ‘pre-antibiotic’ era.“ *Nature*, Bd. 302, pp. 725-726, 1983.
- [17] I. MARÉ, „Incidence of R Factors among Gram Negative Bacteria in Drug-free Human and Animal Communities.“ *Nature*, Bd. 220, p. 1046–1047, 1968.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention, „www.cdc.gov.“ [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/Select-Germs-Develop-Resistance-Over-Time.pdf>.
- [19] Kapoor G, Saigal S, Elongavan A., „Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians.“ *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, Bd. 33, Nr. 3, pp. 300-305, 2017.
- [20] Andie S. Lee, Hermínia de Lencastre, Javier Garau, Jan Kluytmans, Surbhi Malhotra-Kumar, Andreas Peschel, and Stephan Harbarth, „Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.“ *Nature Reviews Dis Primers*, Bd. 4, p. 18033, 2018.
- [21] de Lastours V, Laouénan C, Royer G, Carbonnelle E, Lepeule R, Esposito-Farèse M, Clermont O, Duval X, Fantin B, Mentré F, Decousser JW, Denamur E, Lefort A., „Mortality in *Escherichia coli* bloodstream infections: antibiotic resistance still does not make it.“ *Journal Antimicrob Chemother.*, Bd. 1, Nr. 75, pp. 2334-2343, 2020.
- [22] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima, „Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock.“ *Intensive Care Medicine*, Bd. 43, Nr. 3, pp. 304-377, 2017.
- [23] Hulscher ME, Grol RP, van der Meer JW. , „Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach.“ *Lancet Infect Dis.*, Bd. 10, Nr. 3, pp. 167-175, 2010.
- [24] Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, Laxminarayan R. , „Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data.“ *Lancet Infect Dis*, Bd. 14, Nr. 8, pp. 742-750, 2014.
- [25] Public and International Health Directorate/ Health Protection and Emergency Response Division/ HPP/ 10200, „DH UK 5 Year Antimicrobial Resistance (AMR) Strategy 2013-2018 - annual progress report, 2015.“ UK AMR Strategy High Level Steering Group, London, 2015.
- [26] Cornelius Remschmidt, Sandra Schneider, Elisabeth Meyer, Barbara Schroeren-Boersch, Petra Gastmeier, Frank Schwab, „Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units.“ *Deutsche Arzteblatt* , Bd. 114, Nr. 50, pp. 858-865, 2017.
- [27] Federal Office of Consumer Protection and Food Safety, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, „GERMAP 2015 – Report on the consumption of antimicrobials and the spread of antimicrobial resistance in human and

Bibliografie

- veterinary medicine in Germany.,“ *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach, 2016.
- [28] Vincent J, Rello J, Marshall J, et al., „International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units,“ *JAMA*, Bd. 302, Nr. 21, p. 2323–2329, 2009.
- [29] Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, Flohr TR, Politano AD, Riccio LM, Popovsky KA, Sawyer RG, „Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study,“ *Lancet Infect Dis.*, Bd. 12, Nr. 10, pp. 774-780, 2012.
- [30] Meyer, E., Jonas, D., Schwab, F. et al., „SARI: Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf deutschen Intensivstationen.,“ *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, Bd. 47, pp. 345-351, 2004.
- [31] Sulis G, Adam P, Nafade V, Gore G, Daniels B, et al., „Antibiotic prescription practices in primary care in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis,“ *PLOS Medicine*, Bd. 17, Nr. 6, 2020.
- [32] World Health Organization, „Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A practical toolkit,“ Geneva, 2019.
- [33] US Department of Health and Human Services, CDC, „Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs.,“ Atlanta, GA, 2019.
- [34] Deutschen Gesellschaft für Infektiologie + andere Fachgesellschaften/Verbänden/Institutionen, „S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus,“ AWMF, 2018.
- [35] Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S, „Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients,“ *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Nr. 2, 2017.
- [36] Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CMPM, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM., „Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis.,“ *Lancet Infect Dis.*, Bd. 16, Nr. 7, pp. 847-856, 2016.
- [37] Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, Tacconelli E., „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.*, Bd. 17, Nr. 9, pp. 990-1001, 2017.
- [38] Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN., „Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program,“ *Infect Control Hosp Epidemiol.*, Bd. 33, Nr. 4, pp. 338-345, 2012.
- [39] Denny, K. J., De Wale, J., Laupland, K. B., Harris, P. N., & Lipman, J., „When not to start antibiotics: avoiding antibiotic overuse in the intensive care unit,“ *Clinical Microbiology and Infection*, Bd. 26, Nr. 1, pp. 35-40, 2020.

- [40] Álvarez-Lerma F, Grau S, Echeverría-Esnal D, Martínez-Alonso M, Gracia-Arnillas MP, Horcajada JP, Masclans JR., „A Before-and-After Study of the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care,“ *Antimicrob Agents Chemother.*, Bd. 62, Nr. 4, 2018.
- [41] Hussain, K., Khan, M.F., Ambreen, G. et al., „An antibiotic stewardship program in a surgical ICU of a resource-limited country: financial impact with improved clinical outcomes,“ *J of Pharm Policy and Pract* , Bd. 13, Nr. 69, 2020.
- [42] Ruiz J, Ramirez P, Gordon M, Villarreal E, Frasset J, Poveda-Andres JL, Salavert-Lletí M, Catellanos A., „Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: A prospective interventional study.,“ *Med Intensiva (Engl Ed)*., Bd. 42, Nr. 5, pp. 266-273, 2018.
- [43] Kim SH, Yoon JG, Park HJ, Won H, Ryoo SS, Choi E, Park EK, Huh K, Park CM., „Effects of a comprehensive antimicrobial stewardship program in a surgical intensive care unit.,“ *Int J Infect Dis.*, Bd. 108, pp. 237-243, 2021.
- [44] Onorato L, Macera M, Calò F, Monari C, Russo F, Iovene MR, Signoriello G, Annibale R, Pace MC, Aurilio C, Gaeta GB, Coppola N, „The effect of an antimicrobial stewardship programme in two intensive care units of a teaching hospital: an interrupted time series analysis.,“ *Clin Microbiol Infect.*, Bd. 26, Nr. 6, p. 782, 2020.
- [45] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, „Dimdi,“ Stand 2018. [Online]. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2019/zusatz-06-anh-aufwandspunkte-intensivmedizin-erwachsene.htm>.
- [46] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, „WHO,“ Norwegian Institute of Public Health, 08 09 2021. [Online]. Available: <https://www.whocc.no>. [Zugriff am 01 10 2021].
- [47] Schmid S, Schlosser S, Gülow K, Pavel V, Müller M, Kratzer A., „Interprofessional Collaboration between ICU Physicians, Staff Nurses, and Hospital Pharmacists Optimizes Antimicrobial Treatment and Improves Quality of Care and Economic Outcome,“ *Antibiotics (Basel)*, Bd. 11, Nr. 3, p. 381, 2022.
- [48] World Health Organization, 2022, „who.int,“ WHO, 11 February 2020. [Online]. Available: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. [Zugriff am 16 January 2022].
- [49] Fleming D, Ali KF, Matelski J, D'Sa R, Powis J. , „When Antimicrobial Stewardship Isn't Watching: The Educational Impact of Critical Care Prospective Audit and Feedback,“ *Open Forum Infect Dis*, Bd. 30, Nr. 3, 2016.
- [50] Schröder S, Klein MK, Heising B, Lemmen SW. , „Sustainable implementation of antibiotic stewardship on a surgical intensive care unit evaluated over a 10-year period.,“ *Infection.* , Bd. 48, Nr. 1, pp. 117-124, 2020.
- [51] Jang W, Hwang H, Jo HU, Cha YH, Kim B. , „Effect of discontinuation of an antimicrobial stewardship programme on the antibiotic usage pattern.,“ *Clin Microbiol Infect.*, Bd. 27, Nr. 12, 2021.

Bibliografie

- [52] Lipsky BA, Baker CA, McDonald LL, Suzuki NT. , „Improving the appropriateness of vancomycin use by sequential interventions.“ *Am J Infect Control.*, Bd. 27, Nr. 2, pp. 84-91, 1999.
- [53] Arnold FW, McDonald LC, Newman D, Smith RS, Ramirez JA., „Improving antimicrobial use: longitudinal assessment of an antimicrobial team including a clinical pharmacist.“ *J Manag Care Pharm.*, Bd. 10, Nr. 2, pp. 152-158, 2004.
- [54] Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, Dezube R, Hsu S, Cosgrove SE. , „What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback?“, *Clin Infect Dis.*, Bd. 1, Nr. 64, pp. 537-543, 2017.
- [55] Couper, Rebecca et al., „Watchful Waiting and Antibiotic Stewardship: A Quality Improvement Project“, *eton Hall University DNP* , Bd. Final Projects, Nr. 33, 2019.