

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
(Direktorin: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Stefanie M. Bode-Böger)

**Effekte wöchentlicher interdisziplinärer routinemäßig durchgeführter  
Antibiotic-Stewardship-(ABS)-Visiten auf den Antiinfektivaeeinsatz auf  
einer urologischen Normalstation**

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades  
Dr. med.  
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von  
aus  
Magdeburg

Maximilian Johannes Rost  
Frankfurt am Main  
2018

Bibliographische Beschreibung:

Rost, Maximilian Johannes:

Effekte wöchentlicher interdisziplinärer routinemäßig durchgeführter Antibiotic-Stewardship-(ABS)-Visiten auf den Antiinfektivaeeinsatz auf einer urologischen Normalstation

2018. - 83 Bl., 9 Abb., 13 Tab.

Kurzreferat:

Die vorliegende Arbeit hatte die Zielsetzung, die Effekte eines Antibiotic-Stewardship-(ABS)-Programms auf den Antibiotikaverbrauch und auf die Erregerzahlen auf einer urologischen Normalstation zu untersuchen. Ein ABS-Team, bestehend aus einem Klinischen Pharmakologen, einer Klinischen Mikrobiologin und den Ärzten der Klinik für Urologie, analysierte in einer wöchentlichen Kurvenvisite die Antibiotikatherapien der stationär aufgenommenen Patienten. Dabei wurde auf die Antibiotikawahl, die Dosierung sowie die Therapiedauer geachtet. Die 15-monatige ABS-Visite fand zwischen Oktober 2014 und Dezember 2015 statt. Zur Optimierung der bestehenden Therapie wurden von dem ABS-Team Empfehlungen gegeben, die von den behandelnden Ärzten übernommen werden konnten. In der Interventionsgruppe von 563 Patienten wurden 497 Antibiotikaverschreibungen analysiert und 210 Interventionen ausgesprochen. Es wurde eine Umsetzungsrate von 96 % erreicht. Dosiserhöhungen und vermehrt an den klinikinternen Antiinfektiva-Leitfaden angelehnte Therapien führten zu einer Erhöhung des Verbrauchs der Breitspektrumpenicilline (8,4 RDD/100 Patiententage vs. 16,5 RDD/100 Patiententage) und der Fluorchinolone (18,5 RDD/100 Patiententage vs. 41,4 RDD/100 Patiententage). Bei der Zahl der isolierten multiresistenten gramnegativen Erreger zeigte sich ein Trend zum Rückgang, der jedoch nach 15 Monaten nicht signifikant war (2,8/100 Patientenfälle vs. 1,8/100 Patientenfälle;  $p = 0,218$ ).

Schlüsselwörter:

Antibiotikatherapie - Antibiotic Stewardship - pharmakologische Interventionen - Antibiotikaverbrauch - multiresistente gramnegative Erreger

*In Erinnerung an meinen Großvater*

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>- I -</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>- II -</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>- III -</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>- 1 -</b>
1.1 GESCHICHTE DER ANTIBAKTERIELLEN THERAPIE UND DEREN FOLGEN.....	- 1 -
1.2 DIE ZUNAHME MULTIRESISTENTER ERREGER.....	- 3 -
1.3 OPTIMIERUNG DES HEUTIGEN ANTIBIOTIKAEINSATZES.....	- 5 -
1.4 ANTIBIOTIC-STEWARD-SHIP-PROGRAMM .....	- 6 -
1.4.1 <i>Erklärende Interventionen</i> .....	- 7 -
1.4.1.1 <i>Therapeutisches Drug-Monitoring</i> .....	- 8 -
1.4.2 <i>Restriktive Interventionen</i> .....	- 10 -
1.5 DIE SITUATION IN DER UROLOGIE .....	- 11 -
1.6 FRAGESTELLUNG.....	- 13 -
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>- 14 -</b>
2.1 DARSTELLUNG DER ABS-VISITE.....	- 14 -
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV UND KONTROLLGRUPPE .....	- 14 -
2.3 ERHOBENE DATEN .....	- 15 -
2.3.1 <i>Labordiagnostik</i> .....	- 16 -
2.3.2 <i>Antiinfektiva</i> .....	- 17 -
2.3.3 <i>Diagnosen</i> .....	- 19 -
2.4 MIKROBIOLOGIE.....	- 20 -
2.4.1 <i>Enterokokken</i> .....	- 20 -
2.4.2 <i>Escherichia coli</i> .....	- 21 -
2.4.3 <i>Weitere multiresistente gramnegative Erreger</i> .....	- 21 -
2.4.4 <i>Probenentnahme</i> .....	- 22 -
2.5 INTERVENTIONEN .....	- 22 -
2.5.1 <i>Antiinfektiva-assoziierte Interventionen</i> .....	- 23 -
2.5.2 <i>Antiinfektiva-unabhängige Interventionen</i> .....	- 27 -
2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	- 27 -
2.7 DATENSCHUTZRECHTLICHE ASPEKTE .....	- 28 -
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	<b>- 29 -</b>
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV .....	- 29 -
3.2 ANTEIL AN DER GESAMTEN FALLZAHL .....	- 29 -
3.3 DIAGNOSEN.....	- 30 -
3.4 INTERVENTIONEN .....	- 32 -
3.4.1 <i>Dosiserhöhung</i> .....	- 34 -
3.4.2 <i>Dosisreduktion</i> .....	- 35 -
3.4.3 <i>Umstellung</i> .....	- 36 -
3.4.4 <i>Absetzen</i> .....	- 38 -
3.4.5 <i>Ansetzen</i> .....	- 38 -
3.4.6 <i>Therapeutisches Drug-Monitoring</i> .....	- 39 -
3.4.7 <i>Entwicklung der Anzahl der Interventionen im Verlauf</i> .....	- 39 -
3.4.8 <i>Antibiotika-unabhängige Interventionen</i> .....	- 40 -
3.5 ANTIINFEKTIVA-EINSATZ .....	- 41 -
3.6 MIKROBIOLOGIE.....	- 45 -

3.6.1	Auftreten von <i>Escherichia coli</i> .....	- 45 -
3.6.2	Auftreten von multiresistenten gramnegativen Bakterien .....	- 46 -
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>- 49 -</b>
4.1	METHODE .....	- 49 -
4.2	ERGEBNISSE.....	- 50 -
4.2.1	<i>Interventionen und Umsetzungsrate</i> .....	- 50 -
4.2.2	<i>Antibiotika-Wahl</i> .....	- 52 -
4.2.3	<i>Dosierungen</i> .....	- 53 -
4.2.4	<i>Therapiedauer</i> .....	- 54 -
4.2.5	<i>Mikrobiologie</i> .....	- 55 -
4.3	AUSBLICK .....	- 58 -
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>- 59 -</b>
	<b>ANHANG .....</b>	<b>- 60 -</b>
	<b>LITERATUR .....</b>	<b>- 65 -</b>
	<b>DANKSAGUNGEN .....</b>	<b>- 72 -</b>
	<b>EHRENERKLÄRUNG .....</b>	<b>- 73 -</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>- 74 -</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>AB</b>	Antibiotika
<b>ABS</b>	Antibiotic Stewardship
<b>AI</b>	Antiinfektiva
<b>AUC</b>	area under the curve
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>c<sub>max</sub></b>	Spitzen Spiegel
<b>DART</b>	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
<b>DDD</b>	Defined Daily Dose - definierte Tagesdosis
<b>ESBL</b>	extended spectrum beta-lactamase
<b>EUCAST</b>	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<b>g</b>	Gram
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KRINKO</b>	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
<b>MHK</b>	Minimale Hemmkonzentration
<b>MPK</b>	Mutationspräventions-Konzentration
<b>MRGN</b>	Multiresistenter gramnegativer Erreger
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PD</b>	Pharmakodynamik
<b>PK</b>	Pharmakokinetik
<b>RDD</b>	Recommended Daily Dose - empfohlene Tagesdosis
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>TDM</b>	Therapeutisches Drug-Monitoring

## TABELLENVERZEICHNIS

<b>TABELLE 1:</b> RESISTENZMUSTER VON MULTIRESISTENTEN GRAMNEGATIVEN STÄBCHEN BEI CARBAPENEM-SENSIBILITÄT....	- 4 -
<b>TABELLE 2:</b> VERSCHRIEBENE ANTIBIOTIKAKLASSEN UND DEREN WIRKSTOFFE .....	- 17 -
<b>TABELLE 3:</b> DIAGNOSEN ALS GRUNDLAGE FÜR EINE ANTIINFEKTIVE THERAPIE .....	- 19 -
<b>TABELLE 4:</b> ALTER DER PATIENTEN IN DER INTERVENTIONSGRUPPE UND IN DER KONTROLLGRUPPE.....	- 29 -
<b>TABELLE 5:</b> ANZAHL DER VISITIERTEN PATIENTEN UND DER DURCHGEFÜHRTEN ABS-VISITEN JE QUARTAL ZWISCHEN OKTOBER 2014 UND DEZEMBER 2015 .....	- 30 -
<b>TABELLE 6:</b> ANZAHL DER DIAGNOSEN, DIE EINE THERAPIE MIT EINEM ANTIINFEKTIVUM NACH SICH ZOGEN.....	- 31 -
<b>TABELLE 7:</b> ANZAHL DER EINZELNEN INTERVENTIONEN WÄHREND DES GESAMTEN ZEITRAUMS DER ABS-VISITE. ....	- 33 -
<b>TABELLE 8:</b> UNTERSUCHUNG AUF UNTERSCHIEDE IN DER INTERVENTIONSZAHL IM BEZUG AUF DIE EINGESETZTEN ANTIBIOTIKA ZWISCHEN DEM 4. QUARTAL 2014 UND DEM 4. QUARTAL 2015. ....	- 40 -
<b>TABELLE 9:</b> ANZAHL DER ANTIINFEKTIVA-UNABHÄNGIGEN INTERVENTIONEN .....	- 41 -
<b>TABELLE 10:</b> DURCHSCHNITTLICHE ANTIBIOTIKA-VERBRAUCHSMENGE IN RDD/100 PATIENTENTAGE VOR DER ABS-VISITE UND IM STUDIENZEITRAUM .....	- 45 -
<b>TABELLE 11:</b> DURCHSCHNITTLICHE ANZAHL ISOLIERTER ERREGER PRO 100 PATIENTENFÄLLE VOR DER ABS-VISITE UND IM STUDIENZEITRAUM.....	- 47 -
<b>TABELLE 12:</b> VERGLEICH DER ANZAHL DER DURCHGEFÜHRTEN INTERVENTIONEN MIT ALLEN INTERVENTIONEN. ....	- 51 -
<b>TABELLE 13:</b> AUFBAU UND ABLAUF VERSCHIEDENER ABS-PROGRAMME WELTWEIT.....	- 60 -

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>ABBILDUNG 1:</b> ENTWICKLUNG DER VERSCHIEDENEN ANTIBIOTIKAKLASSEN .....	- 1 -
<b>ABBILDUNG 2:</b> ÜBERSICHT ÜBER DIE MÖGLICHEN INTERVENTIONSPUNKTE EINES ABS-TEAMS .....	- 9 -
<b>ABBILDUNG 3:</b> BESTIMMUNG DER WIRKSTOFFKONZENTRATION UNTERSCHIEDLICHER ANTIBIOTIKAWIRKSTOFFKLASSEN	- 26 -
<b>ABBILDUNG 4:</b> ÜBERSICHT ÜBER ANZAHL AN INTERVENTIONEN PRO BEHANDELTEM PATIENTENKOLLEKTIV IN PROZENT IM VERLAUF .....	- 32 -
<b>ABBILDUNG 5:</b> VERTEILUNG DER EMPFEHLUNG ZUR DOSISERHÖHUNG AUF DIE EINZELNEN WIRKSTOFFKLASSEN .....	- 34 -
<b>ABBILDUNG 6:</b> ANZAHL DER VERSCHIEDENEN VERWENDETEN WIRKSTOFFKLASSEN VOR UND NACH INTERVENTION.....	- 37 -
<b>ABBILDUNG 7:</b> ANTEIL DER VERSCHIEDENEN ANTIINFEKTIVA AN DER ANTIINFEKTIOSEN THERAPIE IN DER KONTROLLGRUPPE, IM 4. QUARTAL 2014 UND IM 4. QUARTAL 2015 IN %.....	- 42 -
<b>ABBILDUNG 8:</b> ÜBERSICHT ÜBER DIE ENTWICKLUNG DER RDDDS PRO 100 PATIENTENTAGE IM ZEITRAUM VOR UND WÄHREND DER ABS-VISITE. ....	- 44 -
<b>ABBILDUNG 9:</b> ANZAHL ALLER DOKUMENTIERTEN 3MRGN-SPEZIES PRO 100 PATIENTENFÄLLE UND DEREN ENTWICKLUNG VOM 4. QUARTAL 2013 BIS ZUM 4. QUARTAL 2015 .....	- 47 -



# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte der antibakteriellen Therapie und deren Folgen

Die Erforschung der verschiedenen Antibiotika und die damit einhergehende antiinfektive Therapie wird weitreichend zu den wichtigsten medizinischen Entwicklungen der vergangenen Jahrzehnte gezählt, die mit einer signifikant verringerten Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht werden kann<sup>[1]</sup>. Die ersten Antibiotika wurden in den 1930er und 1940er Jahren entdeckt. Dazu zählen Penicillin, Streptomycin und Sulfonamide<sup>[2]</sup>. In den darauffolgenden Jahren wurden stetig neue Antiinfektiva auf den Markt gebracht und dadurch ein immer breiteres Spektrum an Wirkmechanismen kreiert, die verschiedene Bakterienstämme wirksam bekämpfen konnten (Abb. 1).

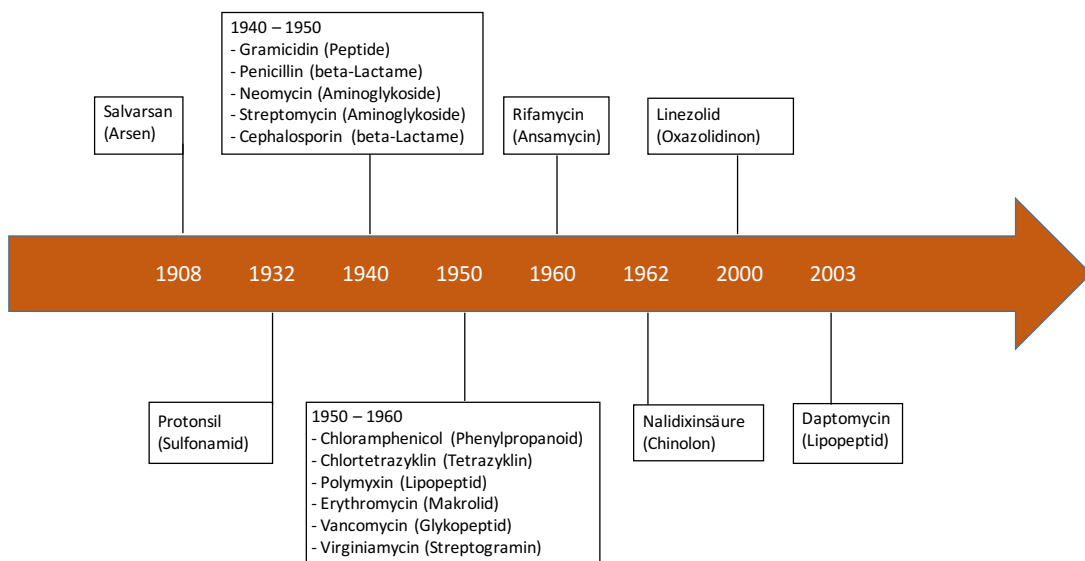


Abbildung 1: Entwicklung der verschiedenen Antibiotikaklassen (modifiziert nach Wright<sup>[3]</sup>)

Parallel dazu kam es jedoch auch zu einer Verbreitung von resistenten Erregern, die gegen zuvor wirksame Antibiotika Abwehrmechanismen entwickelten und deren Wirksamkeit einschränkten. Prinzipiell sind Bakterien, die Resistenzen gegen grundsätzlich wirksame Medikamente

aufweisen, kein neues Phänomen. Untersuchte Bakterienstämme, die bereits seit vielen Millionen Jahren abseits jeglicher menschlicher Interventionen leben, zeigten Resistenzen gegen zum Teil erst in den letzten Jahrzehnten entdeckte Antibiotika<sup>[4]</sup>. Der regelmäßige Kontakt der Bakterien mit Antibiotika führte jedoch weiterhin zu der Entwicklung von Mechanismen, die die Wirkung der Medikamente abschwächten oder sogar komplett aufhoben. Dadurch wurden bestimmte Organismen resistent gegenüber einzelnen oder mehreren Antibiotikaklassen<sup>[5,6,7,8]</sup>. Bereits Sir Alexander Fleming, der Entdecker des ersten Penicillins, erkannte früh das Risiko der Resistenzentwicklung durch unsachgemäße Antibiotika-Verwendung. In seiner Rede bei der Entgegennahme des Nobelpreises sagte er voraus: *„Die Zeit wird kommen, in der Penicillin von jedermann in Geschäften gekauft werden kann. Dadurch besteht die Gefahr, dass der Unwissende das Penicillin in zu niedrigen Dosen verwendet. Indem er die Mikroben nun nicht-tödlichen Mengen aussetzt, macht er sie resistent.“*<sup>[9]</sup>

Aufgrund der hohen Erfolgsrate von Antibiotikagaben bei schweren Infektionen, wurden diese schon früh nach ihrer Entdeckung auch bei weniger fulminanten Krankheitsbildern eingesetzt, obgleich die Erkrankung die Verwendung nicht zwingend rechtfertigte. Die körpereigene Heilung vieler Krankheiten, die auf Infektionen beruhen aber keine Antiinfektiva benötigen, ist dabei etwas aus dem Blickfeld geraten<sup>[10]</sup>. So kam es zunehmend häufig zu einer zu großzügigen Indikationsstellung für die Gabe von Antibiotika. Barbosa et al. beschrieben in einem Artikel die unterschiedlichen Gründe für entstehende Antibiotikaresistenzen, die sich nicht nur auf falsche Wirkstoffwahl und -dosierungen oder genetische Veränderungen der Bakterienstämme beziehen, sondern auch auf sozioökonomischen Faktoren und Reiseaktivität der Menschen beruhen<sup>[11]</sup>. Diese Entwicklungen sind also verschiedenen komplexen Mechanismen geschuldet, der häufige unsachgemäße Einsatz von Antibiotika ist jedoch einer der wichtigsten Gründe für den kontinuierlichen Anstieg an Resistenzraten<sup>[12]</sup>.

Die anfängliche Entwicklungsgeschwindigkeit neuer Antibiotikaklassen konnte nicht lange aufrechterhalten werden. Die meisten der heute benutzten Grundsubstanzen wurden bereits vor mehr als 40 Jahren entdeckt. Zwar haben stetige Weiterentwicklungen an der chemischen Grundstruktur der Antiinfektiva, wie z.B. bei Cephalosporinen, deren Effektivität gegen ein breiteres Erregerspektrum erweitert<sup>[13,14]</sup>. Dennoch ist aufgrund der hohen Entwicklungskosten und des verhältnismäßig geringen Ertrages für die Pharmaindustrie im Vergleich zu anderen

Medikamentengruppen, die Entwicklung neuer Substanzen in naher Zukunft eher unwahrscheinlich<sup>[15,16]</sup>. Die fachgerechte Anwendung der existierenden Antibiotika unter Berücksichtigung der derzeitigen Resistenzsituation ist daher eine wichtige medizinische Praxis.

### 1.2 Die Zunahme multiresistenter Erreger

Vor allem die Zunahme multiresistenter Erreger ist eine besorgniserregende Entwicklung. Bei diesen Erregern liegen Resistenzen gegenüber mehreren therapeutisch wichtigen Substanzklassen vor. Das amerikanische Center for Disease Control and Prevention (CDC) hat für die sechs wichtigsten multiresistenten Pathogene das Akronym ESKAPE eingeführt (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter spp.*)<sup>[17]</sup>.

Der bekannteste Vertreter ist der Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA). Mehr und mehr rücken nun aber multiresistente gramnegative Erreger in den Fokus, die mittlerweile eines der dringendsten infektiologischen Probleme weltweit darstellen<sup>[18]</sup>. International gibt es unterschiedliche Definitionen, anhand derer multiresistente Erreger klassifiziert werden. In der englischen Literatur erfolgt die Benennung häufig unter Berücksichtigung des zugrundeliegenden Resistenzmechanismus. Ein bakterielles Enzym, welches die Struktur von Betalaktam-Antibiotika spaltet und inaktiviert, ist die Beta-Laktamase. Wenn dieses Enzym in der Lage ist, mehrere Antibiotika aus der Klasse der Betalaktame zu hydrolysieren, wird es im Englischen als extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) bezeichnet<sup>[19]</sup>. Erreger, bei denen dieses Enzym vorliegt, werden entsprechend als multiresistent klassifiziert. Eine weitere gängige Beschreibung einer Expertenkommission definiert eine Multiresistenz bei Vorliegen von Resistenzen gegen mindestens ein Antibiotikum aus drei oder mehreren relevanten Antibiotikaklassen<sup>[20]</sup>. Allerdings berücksichtigt diese Klassifizierung nicht die tatsächlich zur Anwendungen kommenden Antibiotika, das heißt, alle untersuchten Klassen werden als gleichwertig angesehen.

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert Koch-Institutes schlägt aus diesem Grund eine einheitliche und klinisch relevantere Definition für multiresistente gramnegative Bakterien vor (Tab. 1)<sup>[21]</sup>. Hierfür werden die vier Antibiotikaklassen und Leitsubstanzen berücksichtigt, die bei klinisch schweren Infektionen

eingesetzt werden. Wenn nur eine der vier Leitsubstanzen anwendbar ist, handelt es sich definitionsgemäß um einen dreifach multiresistenten Erreger (3MRGN). Der zugrundeliegende Resistenzmechanismus wird bei dieser Definition nicht beachtet.

*Tabelle 1: Resistenzmuster von multiresistenten gramnegativen Stäbchen bei Carbapenem-Sensibilität. MRGN = multiresistenter gramnegativer Erreger, R = Resistent, S = Sensibel (modifiziert nach KRINKO<sup>[21]</sup>)*

Antibiotikaklasse	Leitsubstanz	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R
Carbapeneme	Imipinem und/oder Meropenem	S	R
Chinolone	Ciprofloxacin	R	R

Vierfach resistente (4MRGN) Erreger sind in Deutschland noch sehr selten<sup>[22]</sup>. Bei dreifach multiresistenten *Escherichia coli*-Isolaten kam es hingegen zu einer Zunahme in der stationären Versorgung von 5,1 % in 2008 auf 8,9 % in 2014<sup>[23]</sup>. Aufenthalte in Endemiegebieten erhöhen das Risiko einer Besiedelung mit ESBL-produzierenden Erregern und können die Inzidenz in Deutschland weiter steigen lassen<sup>[24]</sup>. Ein Bericht der Weltgesundheitsorganisation zeigt, dass in 5 von 6 Regionen weltweit Resistenzen gegen Cephalosporine und Fluorchinolone in mehr als 50 % der untersuchten *Escherichia coli*-Isolate nachgewiesen wurden<sup>[25]</sup>. Ähnliches wurde für *Klebsiella pneumoniae*-Isolate beschrieben. Hier verbleiben als Therapieoption hauptsächlich Carbapeneme. Seit 2009 wird in Deutschland im Nationalen Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger das Auftreten von Carbapenemasen beobachtet, Enzyme, welche Carbapeneme inaktivieren können. 2015 zeigte sich, wie in allen Jahren seit Beginn der Untersuchung, ein deutlicher Anstieg gegenüber dem Vorjahr<sup>[26]</sup>. Auch bei der Anzahl der Erkrankungen mit *Clostridium difficile*-Erregern kam es in Deutschland in den letzten Jahren zu einer Steigerung<sup>[27]</sup>.

Um diesen Entwicklungen entgegenzutreten, sind neben stringenten Hygienemaßnahmen auch Optimierungen des derzeitigen Antibiotikaeinsatzes notwendig.

### 1.3 Optimierung des heutigen Antibiotikaeinsatzes

Es ist unbestritten, dass der Einsatz einiger Antibiotika in Europa und auch in Deutschland zu hoch ist<sup>[28]</sup>. Nahezu die Hälfte der stationär aufgenommenen Patienten erhält eine antimikrobielle Therapie mit Antibiotika bzw. eine perioperative Antibiotikaphylaxe<sup>[29]</sup>. Zudem ist die Verbrauchsmenge in deutschen Krankenhäusern in den letzten Jahren gestiegen<sup>[30]</sup>. Um die Menge der verwendeten Antibiotika in eine Relation zu setzen, veröffentlicht das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information jährlich definierte Tagesdosen (Defined Daily Doses = DDD). Dazu wird das von der WHO aufgestellte Klassifikationssystem auf den deutschen Arzneimittelmarkt angepasst. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um tatsächlich verabreichte Mengen der jeweiligen Medikamente, vielmehr dienen DDDs der Arzneimittelverbrauchsforschung. Als Zielgröße gilt die Antibiotika-Verbrauchsichte, die angegeben wird als Verbrauch eines Antibiotikums in DDD in Bezug auf 100 Patiententage in einem definierten Zeitraum<sup>[31]</sup>:

$$\text{Verbrauchsichte} = \frac{\text{Anzahl der Tagesdosen in DDD}}{100 \text{ Patiententage}}$$

Die empfohlenen Tagesdosen (Recommended Daily Doses = RDD) hingegen geben eine realistischere Anwendungsdosis vor und werden von der Universität Freiburg bereitgestellt<sup>[32]</sup>.

Laut GERMAP 2015, die eine Zusammenfassung über den Antibiotikaverbrauch in der Humanmedizin in Deutschland zur Verfügung stellt, liegt die Verbrauchsichte in Universitätskliniken bei 84 DDD/100 Patiententage und weist damit einen Anstieg gegenüber 2012 auf, wo die Verbrauchsichte bei 66 DDD/100 Patiententage lag<sup>[22]</sup>.

Seit mehreren Jahren gibt es internationale Bemühungen, Strategien gegen eine wachsende Resistenzvermehrung zu entwickeln<sup>[33,34]</sup>. Speziell in Deutschland wurde 2008 die Deutsche Antibiotika-Resistenz-Strategie (DART) vorgestellt, um Resistenz-Verbreitungen in der Human- aber auch in der Tiermedizin zu verhindern oder mindestens zu reduzieren<sup>[35]</sup>. Unter anderem auf den Ergebnissen der DART aufbauend kam es im Jahr 2011 zu einer Änderung in der deutschen Gesetzgebung. Diese führte zu einer Reform von §23 des Infektionsschutzgesetzes,

der nun eine genaue Dokumentation der verwendeten Antibiotika erfordert und verlangt, dass die auftretenden Resistenzen schriftlich festgehalten werden müssen<sup>[36]</sup>.

Mehrere namhafte Fachorganisationen veröffentlichten schließlich im Jahr 2013 eine S3-Leitlinie mit dem Titel „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“<sup>[37]</sup>. Hierin enthalten sind umfassende Maßnahmen zur fachgerechten Antiinfektiva-Therapie, die als zentralen Punkt die Implementierung eines multidisziplinären antiinfektiven Teams sehen, das mithilfe von *Antibiotic Stewardship* die Antibiotikagabe in Krankenhäusern überprüft und optimiert.

### 1.4 Antibiotic-Stewardship-Programm

Antibiotikaverordnungen finden überwiegend ambulant statt, ca. 10 - 15 % der verordneten antiinfektiven Medikamente entfallen auf den stationären Bereich<sup>[22]</sup>. Das Krankenhaussetting mit einer Vielzahl an unterschiedlichen Erregern und zum Teil schwerstkranken Patienten mit eingeschränktem Immunsystem auf sehr engem Raum bietet einen idealen Ort für die Übersiedlung von Bakterien und eine damit einhergehende Resistenzverbreitung, vor allem bei nicht optimaler Therapie. Bei fehlerhafter Handhabung der Medikation kann es zudem zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei den behandelten Patienten kommen, die vermeidbar wären.

Der Begriff des *Antibiotic Stewardship* ist in der Literatur seit den 1990er Jahren zu finden<sup>[38,39]</sup>, allerdings wird die Idee dahinter in der Medizin bereits länger praktiziert<sup>[40,41]</sup>. Dabei geht es bei Programmen dieser Art um die Optimierung des Antibiotikaeinsatzes im Zusammenhang mit der richtigen Auswahl, Dosis und Anwendungsdauer des entsprechenden Medikamentes und um eine Verringerung der möglichen toxischen Wirkungen. Auch zeigte sich unter einem ökonomischen Blickwinkel in mehreren Studien eine Einsparung von Kosten durch rationaleren Antibiotikaeinsatz<sup>[42,43]</sup>.

Für die Umsetzung stehen dafür verschiedene Ansätze zur Verfügung<sup>[44]</sup>:

- erklärende Interventionen
- restriktive Interventionen

### 1.4.1 Erklärende Interventionen

Bei dieser Art der Interventionen wird mit informierenden Materialien in gedruckter bzw. elektronischer Form eine Weiterbildung der Verordner angestrebt, z.B. anhand hausinterner Antiinfektiva-Leitfäden, oder es wird eine aktive Fortbildung während einer stattfindenden infektiologischen Visite durchgeführt. Hierbei werden Therapieempfehlungen ausgesprochen, die von dem behandelnden Arzt übernommen werden können.

Die Gründung eines multidisziplinären Teams aus Experten mehrerer Fachrichtungen und die Etablierung von regelmäßig durchgeführten *Antibiotic Stewardship*-Visiten (ABS-Visiten) stellt den Kern eines jeden ABS-Programmes dar<sup>[44,45]</sup>. Dabei wird sowohl die Mitarbeit eines Klinischen Pharmazeuten, als auch die Teilnahme eines Klinischen Pharmakologen empfohlen<sup>[37,46]</sup>. Am Universitätsklinikum Magdeburg nimmt ein Klinischer Pharmakologe an den ABS-Visiten teil, jedoch ist diese Fachrichtung meist nur an universitären Einrichtungen verfügbar. Dies übernimmt an anderen Krankenhäusern ein Klinischer Pharmazeut bzw. der zuständige Krankenhausapotheker. Weiterhin sollte das Team aus einem Mikrobiologen, sowie idealerweise dem zuständigen Krankenhaushygieniker und gegebenenfalls einem Infektiologen bestehen. Abhängig von den durchgeführten Visiten wird das Team noch um die jeweiligen behandelnden Ärzte ergänzt. Aber auch die Mitarbeit anderer Spezialisten, wie Intensivmediziner auf Intensivstationen, wirkt sich positiv auf die Verschreibungspraxis aus<sup>[47,48]</sup>. Der von dem Team mitgebrachte Erfahrungsschatz beruht neben den entsprechenden Fachspezialisierungen auf der Kenntnis der aktuellen Resistenzlage des jeweiligen Krankenhauses sowie der Antibiotika-Verbrauchsdaten aus der angeschlossenen Krankenhausapothek.

Die Aufgabe des Klinischen Pharmakologen ist die Analyse der Antibiotikagabe anhand der pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wirkung der verwendeten Antiinfektiva. Dabei spielen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten eine Rolle, aber auch die richtige Dosis im Verhältnis zu Körpergewicht und Leber- und Nierenfunktion sind bei der Anwendung zu berücksichtigen. In der aktuellen S3-Leitlinie zur rationalen Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus wird für die Wahl der optimalen Dosierung in bestimmten Szenarien die Etablierung eines therapeutischen Drug-Monitorings empfohlen<sup>[37]</sup>.

### 1.4.1.1 *Therapeutisches Drug-Monitoring*

Der Begriff des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) beschreibt ein Verfahren, bei dem ausgehend von gemessenen Wirkstoffspiegeln verschiedener Arzneistoffe im Patientenblut individualisierte Dosierungsempfehlungen ausgesprochen werden können, um eine optimale Arzneimittelkonzentration zu erreichen<sup>[49]</sup>. Die Dosierungsempfehlungen der Fachinformationen entstanden häufig aufbauend auf Untersuchungen an gesunden Probanden und können bei niereninsuffizienten oder septischen Patienten zu Über- bzw. Unterdosierungen führen<sup>[50,51]</sup>. Des Weiteren stammen die Dosierungsempfehlungen aus einer Zeit, in der die minimale Hemmkonzentration niedriger lag. In den letzten Jahren kam es zu einem kontinuierlichen Rückgang der Suszeptibilität gramnegativer Erreger gegenüber Betalaktam-Antibiotika<sup>[52]</sup>.

Die bisherige Etablierung von TDM für Antiinfektiva bezieht sich im Wesentlichen auf Substanzen, die eine kleine therapeutische Breite aufweisen und bei denen Plasmaspiegelbestimmungen toxische Nebenwirkungen minimieren sollen. Aus diesem Grund wird von den meisten Laboren routinemäßig nur der Spiegel von Aminoglykosiden und Glykopeptiden wie Vancomycin bestimmt, da hier hohe Konzentrationen nephro- bzw. ototoxisch wirken können<sup>[53]</sup>. Neben der Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist aber auch eine adäquate Therapie ein Ziel, das durch TDM erreicht werden kann. Bei Infektionen ist nach verabreichter Gabe eines Antiinfektivums nicht unmittelbar mit einem Effekt zu rechnen, ein Nichtansprechen der Therapie aufgrund einer uneffektiven Dosierung fällt daher erst einige Zeit später auf. Mehr und mehr wird TDM daher auch auf andere Wirkstoffklassen, wie Betalaktam-Antibiotika, ausgeweitet. In Deutschland ist der Einsatz von Penicillinderivaten und Cephalosporinen zur antiinfektiösen Therapie sehr häufig, durch die Zunahme multiresistenter Erreger kommen zudem vermehrt Carbapeneme zum Einsatz<sup>[54]</sup>. Bei kritisch kranken Patienten<sup>[54]</sup> wird zur Sicherstellung einer effektiven Antibiotikatherapie daher mittlerweile auch für diese Wirkstoffklassen TDM empfohlen<sup>[55]</sup>.

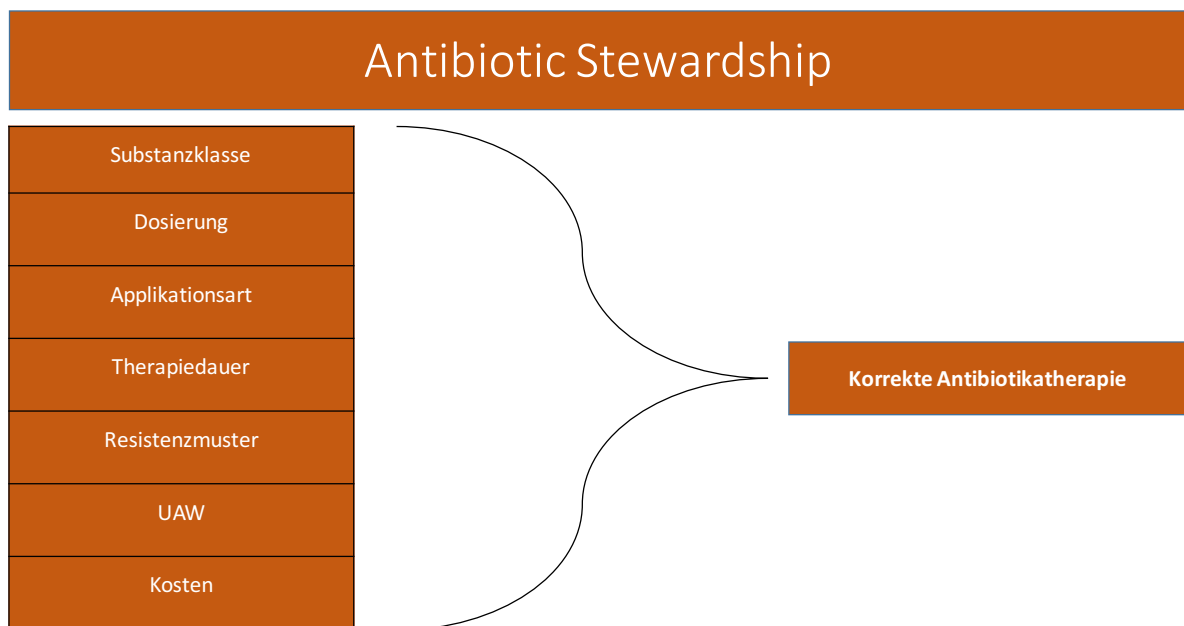
Der Mikrobiologe ist für die Anfertigung und korrekte Auswertung vorliegender Antibiogramme unverzichtbar. Auch können Fehler in der Erregerdiagnostik aufgezeigt und somit in Zukunft verhindert werden. Nicht selten sind Mikrobiologen auch in die Aufrechterhaltung der Hygienestandards der entsprechenden Kliniken eingebunden. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Infektionen mit multiresistenten gramnegativen Erregern, die nicht rechtzeitig



diagnostiziert und zu lange nicht adäquat therapiert wurden, mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind<sup>[56,57]</sup>. Weiterhin ist die Erfassung und Bewertung der Erreger eine wichtige Maßnahme zur Erkennung von Ausbrüchen, besonders bei multiresistenten Erregern. Diese Maßnahme ist durch die Änderung des Infektionsschutzgesetzes mittlerweile gesetzlich vorgeschrieben.

Der infektiologisch ausgebildete Mitarbeiter des ABS-Teams ist für die symptomgerechte Behandlung der verschiedensten Infektionskrankheiten eine wichtige Ergänzung und daher für die Einbindung geeignet.

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Interventionsgründe, die für eine korrekte Antibiotikatherapie zu berücksichtigen sind.



*Abbildung 2: Mögliche Interventionsgründe eines ABS-Teams*

Das ABS-Team, das in dieser Studie begleitet wurde, bestand aus ärztlichen Mitarbeitern aus dem Institut für Klinische Pharmakologie, dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und der Universitätsklinik für Urologie. Der Klinische Pharmakologe und die Mikrobiologin waren dabei für die Empfehlungen hinsichtlich der bestehenden antiinfektiösen Therapie zuständig, für die

endgültige Behandlung der visitierten Patienten war der anwesende Arzt der Urologie verantwortlich.

### 1.4.2 Restriktive Interventionen

Restriktive Interventionen verhindern Freiheiten bei der Verordnung von bestimmten Antiinfektiva<sup>[58]</sup>. Zum einen können zuvor ausgewählte Antibiotika gänzlich aus der Verordnungspraxis entfernt und somit deren Einsatz eingeschränkt werden. Auch kann verpflichtend ein Anforderungsformular eingeführt werden, das bei einer Gabe der jeweiligen Antibiotika erst von einem Mikrobiologen auf die notwendige Indikation hin überprüft wird, bevor es zur Ausgabe an den Patienten kommt. Dieses Vorgehen ermöglicht ein Lenken auf spezielle Antibiotikaklassen, die eher auf die erwarteten Erregerspektren in den unterschiedlichen Fachrichtungen abgestimmt sind und somit schon vorab Risiken von möglichen Resistenzentwicklungen vorbeugen können. Andererseits hat sich in Studien gezeigt, dass durch Restriktionen zwar in den entsprechenden Antibiotikaklassen Rückgänge des Verbrauchs zu verzeichnen sind, dieser aber nur auf andere Substanzen verschoben wird<sup>[59]</sup>. Somit kommt es bei dieser Methode letztlich nicht zu einem reduzierten Verbrauch.

Ein regelmäßig auftretendes Problem der Antibiotikagabe ist eine unsachgemäße Anwendungsdauer über einen empfohlenen Zeitpunkt hinaus. Hierbei kann die Etablierung eines Systems, welches nach einem gewählten Zeitraum eine neue Indikationsstellung erfordert und automatisch einen „stop order“ einführt, eine Möglichkeit sein, die Anwendungsdauer nicht unnötig zu verlängern<sup>[60]</sup>. Insbesondere die Weiterführung der perioperativen Antibiotikaphylaxe ist ein Problem, das mit solchen Mechanismen reduziert werden könnte. Bei jedem dieser Schritte ist die Eingabe der Medikamente über ein Computersystem nötig, da die Möglichkeit der automatischen Korrektur in Papierkurven nicht verwirklichtbar ist. Somit sind restriktive Interventionen nicht ubiquitär umsetzbar.

## 1.5 Die Situation in der Urologie

20 % der bei niedergelassenen Ärzten vorstellig werdenden Patienten klagen über Symptome im Sinne eines Harnwegsinfektes<sup>[61]</sup>. 33 % der Frauen, die aus verschiedenen Gründen ein höheres Risikoprofil für das Auftreten von Harnwegsinfektionen aufweisen, benötigen mindestens einmal im Leben hierfür eine Antibiotikatherapie<sup>[62]</sup>. Bei unkomplizierten Infektionen und aufgrund der Tatsache, dass für mehr als 70 % der Infektionen *Escherichia coli*-Bakterien in Frage kommen, wird daher häufig eine kalkulierte Therapie ohne weitergehende Diagnostik veranlasst. Dabei ist mit den bestehenden Therapieregimen eine adäquate Behandlung möglich und eine weitergehende Diagnostik nicht zwingend erforderlich<sup>[63,64]</sup>.

Im Krankenhaus kommt es auch zu nosokomialen Harnwegsinfektion. So werden 97 % der Infektionen mit Dauerkathetern in Verbindung gebracht<sup>[65]</sup>. Es ist davon auszugehen, dass besonders auf urologischen Stationen ein hoher Anteil an Patienten einen Dauerkatheter hat und damit dem Risiko für eine Besiedelung von Bakterien ausgesetzt ist, die zum Teil ein breites Resistenzspektrum aufweisen<sup>[66]</sup>.

Bei Punkt-Prävalenz-Analysen auf urologischen Stationen in Europa und Asien aus dem Jahr 2004 erhielten 56 % der stationären Patienten ein Antibiotikum: 46 % als Prophylaxe, 26 % bei einem mikrobiologisch stratifizierten Harnwegsinfekt, 21 % für eine vermutete Harnwegsinfektion und 7 % aus anderen Gründen<sup>[67]</sup>.

Eine Studie mit dem Titel „Global Prevalence Study on Infections in Urology (GPIU)“ zeigte auf, dass zwischen 2003 und 2010 bei 9,4 % der Patienten in urologischen Kliniken nosokomiale Harnwegsinfekte mit häufig multiresistenten Erregern diagnostiziert wurden. Der häufigste isolierte Erreger war *Escherichia coli*<sup>[68]</sup>. Im Antibiotic-Resistance-Surveillance-Programm, das in Deutschland vom Robert-Koch-Institut geführt wird, zeigte sich besonders bei *Escherichia coli*-Stämmen eine stetige Zunahme der Resistenzraten<sup>[23]</sup>. Tandogdu et al. zeigten in einer Studie, die weltweite Resistenzraten von uropathogenen Erregern in einem Zeitraum von acht Jahren darstellte, dass nur bei dem Carbapenem Imipinem weniger als 10 % der untersuchten Erreger resistent waren<sup>[69]</sup>. Für die anderen getesteten Wirkstoffe lagen die Werte zum Teil deutlich höher.

Ausgehend von dem erwarteten Erregerspektrum auf urologischen Stationen müssen daher für die kalkulierte Antibiotikatherapie lokale Resistenzmuster besonders berücksichtigt werden. Selbst bei unkomplizierten akuten Harnwegsinfektionen fielen schon *Escherichia coli*-Isolate auf, die vereinzelt bereits Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen aufwiesen<sup>[70]</sup>.

Ein weiteres Einsatzgebiet von Antibiotika in der Urologie ist die perioperative Prophylaxe. Bei vielen der in der Urologie durchgeführten Operationen besteht für eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe eine Indikation und sollte regelmäßig durchgeführt werden<sup>[71]</sup>. Allerdings ist es wichtig, sich an die Empfehlungen der herausgegebenen Leitlinien zu halten, was nicht selten missachtet wird und dadurch einen Risikofaktor für Resistenzvermehrung darstellt<sup>[72,73,74]</sup>. Es zeigen sich demnach unterschiedliche Aspekte in der urologischen Antibiotika-Therapie, deren Bedeutung beachtet werden muss.

Zusätzlich entfällt auf Urologen in Deutschland laut der aktuellsten GERMAP-Studie die dritthöchste Antibiotikaverbrauchsmenge, weswegen ein korrekter Umgang mit Antibiotika unumgänglich ist und unterstützende Maßnahmen hinsichtlich der Therapie mithilfe eines ABS-Teams eine sinnvolle Ergänzung sind<sup>[22]</sup>.

## 1.6 Fragestellung

Das Ziel der Studie bestand darin, den Effekt einer interdisziplinär durchgeführten Visite auf den Antibiotika-Einsatz einer urologischen Normalstation zu ermitteln.

Es wurden folgende wesentliche Teilaspekte untersucht:

1. Ändert sich die Anzahl der von dem ABS-Team vorgeschlagenen Interventionen im 15-monatigen Verlauf der Visite?
2. In welchem Umfang werden die Interventionen von dem behandelnden Ärzteteam übernommen?
3. Was sind die häufigsten Gründe für die klinisch-pharmakologischen Interventionen?  
Diese wurden unterteilt in:
  - Dosisveränderungen (Erhöhung bzw. Reduktion)
  - Antibiotikawahl (Umstellen bzw. Ansetzen einer Antibiotikatherapie)
  - Therapiedauer (Absetzen einer Antibiotikatherapie)
  - Empfehlungen zur Laborkontrolle (Nieren- & Entzündungswerte, TDM)
4. Ändert sich der Verbrauch der unterschiedlichen Antibiotika-Wirkstoffklassen im Verlauf?
5. Ändert sich die Verschreibungshäufigkeit der untersuchten Wirkstoffklassen durch den Einsatz eines ABS-Teams gegenüber einer Kontrollgruppe vor Einsatz des Teams?
6. Lassen sich Auswirkungen auf die bestehende Resistenzlage feststellen?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Darstellung der ABS-Visite

Im Oktober 2014 begann eine einmal wöchentlich angesetzte *Antibiotic-Stewardship-Visite* auf einer urologischen Normalstation in der Universitätsklinik Magdeburg. Die letzte Visite fand im Dezember 2015 statt. Die Teilnehmer der Visite waren dabei das oben beschriebene ABS-Team mit einem Mitarbeiter der Klinischen Pharmakologie und der Mikrobiologie, sowie der an diesem Tag zuständige Stationsarzt und der Protokollant. Die den Patienten zugehörigen Behandlungskurven wurden eingesehen und die einweisende Diagnose sowie die bisherige Therapie kurz von dem behandelnden Arzt vorgestellt. Danach wurde in Zusammenschau mit den aktuellen Labordaten und dem gegebenenfalls von der Mikrobiologie angefertigtem Resistogramm im Speziellen die antiinfektiöse Therapie aller besprochenen Patienten analysiert. Daraus resultierte abhängig von dem vorliegenden Behandlungsplan eine Therapieempfehlung, die zu einer Fortsetzung oder Therapieoptimierung der antiinfektiösen Behandlung führte. Protokolliert wurde dabei, welche Art der Intervention von dem ABS-Team empfohlen wurde. Gelegentlich wurden auch Empfehlungen für die Optimierung der anderen Medikation der Patienten ausgesprochen, die Therapie mit den verschiedenen Antiinfektiva war aber der hauptsächliche Grund der Visite. Die ausgesprochenen Empfehlungen zur Therapie waren dabei nicht bindend und die Entscheidung zur Durchführung wurde dem für die Behandlung zuständigen Arzt überlassen.

Für die Auswertung der Daten wurden die Visiten in fünf Quartale aufgeteilt. Diese umfassen das 4. Quartal 2014, sowie das 1., 2., 3. und 4. Quartal 2015.

Die Daten, die während der Visite nicht erhoben werden konnten, wurden durch spätere Einsicht in die Patientenakten im elektronischen Archiv ergänzt.

### 2.2 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

In die Studie eingeschlossen wurden alle sich an dem Tag der jeweiligen Visite auf Station befindlichen Patienten zwischen 18 und 95 Jahren beider Geschlechter, die von dem

anwesenden Stationsarzt vorgestellt wurden. Da nicht immer nur ein Arzt für alle anwesenden Patienten gesorgt hat, kam es bei Abwesenheit des anderen zuständigen Arztes vor, dass nur ein Teil der stationären Patienten besprochen werden konnte. Patienten, die bereits in der Vorwoche visitiert wurden, wurden nicht noch einmal aufgenommen. Für den Fall, dass ein Patient im Zeitraum der Studie mit Unterbrechung mehrfach hospitalisiert war, wurde er wie ein neuer Fall angesehen und erneut dokumentiert.

Anhand der erhobenen demographischen Daten für das durchschnittliche Alter und die Geschlechterverteilung der visitierten Patienten wurde retrospektiv eine Kontrollgruppe aus archivierten Patientenakten erstellt. Diese bestand aus 100 Patienten, die zwischen September 2013 und September 2014 auf der gleichen Station behandelt wurden und ähnliche Parameter aufwiesen. Dies ermöglichte es, den Verlauf der Verabreichungspraxis einem Zeitraum gegenüberzustellen, in dem keine ABS-Visite stattfand, um potentielle Veränderungen darstellen zu können.

### 2.3 Erhobene Daten

Folgende Daten wurden während der Studie erhoben:

- a. Alter und Geschlecht
- b. Körpergröße und Körpergewicht
- c. Laborparameter: Leukozyten, C-reaktives Protein, Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff, glomeruläre Filtrationsrate mittels CKD-EPI-Formel
- d. antiinfektiöse Therapie: verwendetes Antiinfektivum, Dosierung, Anwendungsdauer
- e. Diagnose für die antiinfektive Therapie
- f. mikrobiologische Befunde
- g. durchgeführte Interventionen

### 2.3.1 Labordiagnostik

Um eine genaue Einschätzung über den Schweregrad der zugrundeliegenden Infektion zu treffen, war neben der Vorstellung des klinischen Bildes durch den behandelnden Arzt die Sichtung der aktuellen Laborparameter ein wichtiger Bestandteil zur Evaluierung der Wirksamkeit der laufenden antiinfektiösen Therapie. Zu den infektassoziierten Labordaten zählen die Leukozytenzahl (Referenzbereich 4,00 – 10,00 Gpt/l), sowie das C-reaktive Protein (Referenzbereich < 5,00 mg/l), welche beide routinemäßig zum Standardlabor gehören.

Eine Leukozytose, also einer Erhöhung der Leukozytenzahl auf über 10 Gpt/l, kann auf eine stattfindende Infektion hinweisen. Aber auch maligne Erkrankungen, Myokardinfarkte oder anderweitige Gewebeschädigungen können eine Leukozytose hervorrufen, weshalb der diagnostische Wert alleine betrachtet eher unspezifisch ist<sup>[75]</sup>.

Bei dem C-reaktiven Protein handelt es sich um ein Akute-Phase-Protein, welches als Reaktion auf eine Infektion von der Leber gebildet wird. Es wird häufig als Verlaufsparemeter bei einer vermuteten Infektion verwendet, kann aber auch z.B. postoperativ erhöht sein und ist ebenfalls nicht sehr spezifisch für eine bakterielle Infektion<sup>[76]</sup>.

Bei der Behandlung mit Antiinfektiva ist die Funktionsleistung der Niere zu berücksichtigen, da Einschränkungen der glomerulären Filtrationsleistung (GFR) zu einer Kumulierung von Arzneistoffen und deren Metaboliten führen können, die über die Niere ausgeschieden werden, wie z. B. die des in der Urologie häufig verwendeten Antibiotikums Levofloxacin. Hierbei muss entsprechend eine Anpassung der Dosierung erfolgen. Um eine Einschätzung der Nierenfunktion zu erhalten, wird oftmals das Serum-Kreatinin, sowie der Serum-Harnstoff bestimmt. Allerdings ist deren Aussagekraft als Marker für die Nierenfunktion relativ unsensitiv. Erst bei einer Reduktion der GFR von ca. 50 % kommt es zu einem Anstieg des Kreatinins, weshalb geringfügige Nierenfunktionseinschränkungen mit Kreatinin allein nicht erkennbar sind. Weiterhin ist der Wert abhängig von der Muskelmasse des untersuchten Patienten, weshalb kachektische Patienten bei eingeschränkter GFR falsch-niedrige Kreatinin-Werte aufweisen können<sup>[77]</sup>. Zur genaueren Einschätzung der GFR werden spezielle Formeln verwendet, die unter Verwendung mehrerer Parameter eine gute Beurteilung der tatsächlichen Funktion erlauben. Das ansässige Labor verwendet dazu die „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“- (CKD-EPI)-



Formel, bei der neben dem Serum-Kreatinin das Alter, das Geschlecht, das Gewicht sowie die Größe und die Hautfarbe einfließen und deren Aussagekräftigkeit sehr genau ist<sup>[78]</sup>. Ein Wert unterhalb 59 ml/min gilt dabei als mittelschwere Niereninsuffizienz.

Dokumentiert wurde der jeweils aktuelle Wert, auf dem die Einschätzung der Schwere der Infektion bzw. der Nierenfunktion während der ABS-Visite beruhte.

### 2.3.2 Antiinfektiva

Tabelle 2 zeigt die während der Visite und in der Kontrollgruppe verwendeten sieben Antiinfektiva-Gruppen:

*Tabelle 2: Verschriebene Antibiotikaklassen und deren Wirkstoffe*

<b>Aminoglykoside</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gentamicin</li> </ul>
<b>Breitspektrumpenicilline</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicillin</li> <li>• Piperacillin</li> <li>• Sultamicillin</li> </ul>
<b>Cephalosporine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefazolin</li> <li>• Cefotaxim</li> <li>• Cefpodoximproxetil</li> <li>• Ceftazidim</li> <li>• Ceftriaxon</li> <li>• Cefuroxim</li> <li>• Cefutiam</li> </ul>
<b>Carbapeneme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imipinem</li> <li>• Meropenem</li> </ul>
<b>Fluorchinolone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciprofloxacin</li> <li>• Levofloxacin</li> </ul>

<b>Nitroimidazole</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metronidazol</li></ul>
<b>Sonstige</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antimykotika</li><li>• Clarithromycin</li><li>• Clindamycin</li><li>• Cotrimoxazol</li><li>• Linezolid</li><li>• Teicoplanin</li><li>• Vancomycin</li></ul>

Es wurden nur die am Tag der ABS-Visite in der Kurve angeordneten Antiinfektiva berücksichtigt. Vorherige bzw. im weiteren Verlauf des Krankenhausaufenthalts verschriebene Antiinfektiva wurden nicht dokumentiert. Sollte an dem Tag der Visite kein Antiinfektivum verschrieben worden sein, wurde die gegebenenfalls einmalig verabreichte perioperative Antibiotikaphylaxe notiert.

Auch die Tagesdosierung wurde ermittelt und in Gramm angegeben, um einen Vergleich mit der RDD der Universität Freiburg zu ermöglichen. Weiterhin wurde unterschieden zwischen parenteraler und oraler Verabreichungsform.

Bei der Anwendungsdauer wurde sowohl der erste als auch der letzte Tag der Therapie einzeln gezählt, auch wenn die Therapie erst abends eingeleitet wurde. Hierbei wurde im Anschluss an die Visite mittels retrospektiver Krankenakten ergänzt, wie lange die antiinfektiöse Therapie fortgeführt wurde, um die komplette Verschreibungsdauer zu ermitteln. Wenn in den Arztbriefen ein Weiterführen der antiinfektiven Therapie zu Hause empfohlen wurde, wurde dies aufgrund mangelnder Überprüfbarkeit nicht in die Anwendungsdauer mit einbezogen.

Zudem wurden von der Krankenhausapotheke die Daten über den gesamten Antibiotikaverbrauch auf der visitieren Station in RDD pro 100 Patiententage zur Verfügung gestellt, um zusätzliche Informationen über den Einfluss der Interventionen auf die Verschreibungspraxis zu erhalten.

### 2.3.3 Diagnosen

Da die Hauptaufgabe der eingeführten ABS-Visite in der Überprüfung der laufenden antiinfektiösen Therapie bestand, wurde für die Diagnose nicht der eigentliche Aufnahmegrund der Patienten dokumentiert, sondern der Anlass für eine Therapie mit Antiinfektiva. Es wurde im Wesentlichen zwischen einer Infektion und einer Antibiotika-Therapie, die im Kontext mit einer Operation stand, unterschieden (Tab. 3). Hierbei erfolgte die Diagnosestellung durch den behandelnden Arzt bzw. anhand der in den retrospektiven Krankenakten vorliegenden Arztbriefe. Somit wurden zum Teil auch Infektionen als solche beschrieben, bei denen zumindest zum Zeitpunkt der Visite noch kein Erregernachweis vorlag und somit die Symptome sowie die Laboranalytik des Patienten für die Diagnose im Vordergrund standen.

*Tabelle 3: Diagnosen als Grundlage für eine antiinfektive Therapie*

<b>Infektion</b>	<b>Therapie im Kontext einer Operation</b>	<b>Sonstige</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Harnwegsinfektion, Pyelonephritis</li> <li>• Epididymitis</li> <li>• Urosepsis</li> <li>• Infektparameter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einmalige perioperative Antibiotikaprophylaxe</li> <li>• Erweiterte perioperative Antibiotikaprophylaxe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxe</li> <li>• Makrohämaturie</li> <li>• Weitere (Diarrhoe, Pneumonie, Abszess, etc.)</li> </ul>

Die Diagnosen Harnwegsinfektion und Pyelonephritis wurden zusammengefasst, weitere gesondert aufgeführte Infektionen waren die Epididymitis und die Urosepsis. Bei antiinfektiöser Therapie mit klinisch unauffälligen Patienten aber auffälligen Laborwerten, wurde die Diagnose Infektparameter gestellt.

Eine Einmalgabe eines Antibiotikums kurz vor einem geplanten Eingriff wurde als einmalige perioperative Antibiotikaprophylaxe bezeichnet. Erfolgte vor Beginn der Therapie eine Intervention und wurde die Therapie im Anschluss ohne erkennbare Ursache für eine Infektion fortgeführt, wurde dies als erweiterte perioperative Prophylaxe bezeichnet.

In Fällen, in denen bei fehlenden Symptomen weder ein Erregernachweis vorlag, noch eine operative Intervention erfolgte und trotzdem eine antiinfektiöse Therapie stattfand, wurde diese

als Prophylaxe bezeichnet. Eine weitere Diagnose war die Makrohämaturie gestellt, die auch als Grundlage für die Gabe von Antiinfektiva in Frage kam.

Andere, seltener auftretende Ursachen wurden in der Gruppe Weitere zusammengefasst.

### 2.4 Mikrobiologie

Das Institut für Mikrobiologie hat eine Verlaufstabelle erstellt, die rückwirkend bis zu einem Jahr vor Beginn der ABS-Visite die Häufigkeit der jeweiligen Erreger anhand des eingesendeten Materials dokumentiert. Nach Abschluss der 15-monatigen Visite wurde außerdem eine Tabelle mit den gleichen Parametern angefertigt, die den Zeitraum der Visite erfasste und dadurch einen Vergleich und eine mögliche Entwicklung durch das Wirken des ABS-Teams aufzeigen konnte. Erfasst wurden Daten zu *Enterokokken* und *Escherichia coli* sowie multiresistente gramnegative Erreger und es wurden Resistenzmuster dargestellt.

#### 2.4.1 Enterokokken

Enterokokken zählen zu den grampositiven, Katalase-negativen Anaerobiern und kommen in der normalen Darmflora von Menschen und Tieren vor. Zwei wichtige Enterokokken-Spezies spielen in der mikrobiologischen Diagnostik eine Rolle: *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*. Sie sind neben Endokarditiden vor allem für das Auftreten von Infektionen des ableitenden Harnsystems verantwortlich<sup>[79]</sup>. In einer 2011 durchgeführten Prävalenzstudie waren Enterokokken die zweithäufigsten isolierten Erreger für nosokomiale Infektionen<sup>[54]</sup>. Typisch für diese Erreger ist ein verbreitetes intrinsisches Resistenzmuster gegen einige gängige Antibiotikaklassen. So sind Enterokokken von Natur aus resistent gegen Cephalosporine, deren Unwirksamkeit daher als „Enterokokkenlücke“ bezeichnet wird.

Eine weitere sehr resistente Spezies ist der Vancomycin-resistente *Enterococcus faecium*. Hierbei ist das von dem Medikament Vancomycin angegriffene Protein strukturell verändert und die Bindungsfähigkeit dadurch stark vermindert<sup>[80]</sup>. Zur Sanierung dieser Erreger stehen nur noch wenige verbleibende Antibiotika zur Verfügung, wie z.B. die Reserveantibiotika Linezolid und Daptomycin.

## 2.4.2 Escherichia coli

Das Bakterium *Escherichia coli* (*E. coli*) ist ein gramnegatives Stäbchenbakterium, das wie die Enterokokken zu der normalen Darmflora des Menschen gehört. Es zählt zu den häufigsten isolierten Erregern von Harnwegsinfektionen und ist für mehrere verschiedene Krankheitsbilder verantwortlich<sup>[68]</sup>. Mehr und mehr kommt es zu einer Zunahme von sogenannten multiresistenten gramnegativen (MRGN) *E. coli*-Spezies, deren Suszeptibilität gegen zahlreiche Antibiotikaklassen stark eingeschränkt ist. So zeigte sich bei einer Untersuchung der „Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen“ (SARI) über den Zeitraum von mehreren Jahren ein kontinuierlicher Anstieg von multiresistenten *E. coli*-Stämmen<sup>[23]</sup>. Die Verbreitung dieser multiresistenten Erreger erfolgt dabei primär außerhalb des Krankenhauses über Mensch-zu-Mensch Kontakt bzw. über den fäkal-oralen Weg bei kontaminiertem Trinkwasser<sup>[21]</sup>. Bei Kolonisation mit einem 3MRGN-Erreger liegen bisher keine Empfehlungen hinsichtlich einer Eradikationstherapie vor, weshalb vorwiegend Infektionen therapiert werden<sup>[81]</sup>.

## 2.4.3 Weitere multiresistente gramnegative Erreger

Da andere uropathogene Erreger ebenso eine Multiresistenz aufweisen können, wurde auch eine Gesamtzahl aller 3MRGN-Erreger ermittelt. Dabei wurden folgende Erreger zusätzlich zu *Escherichia coli* berücksichtigt:

- *Acinetobacter baumannii*
- *Citrobacter braakii*, *Citrobacter freundii*
- *Enterobacteriaceae*
- *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella Morganii*
- *Pseudomonas aeruginosa*

### 2.4.4 Probenentnahme

Nach Möglichkeit wurde während der ABS-Visite bei der Bewertung der bisherigen antiinfektiösen Therapie auf die Ergebnisse einer durchgeführten mikrobiologischen Diagnostik geachtet. Dabei zählten die bereits vorliegenden Befunde, sowie die an dem Tag der Visite von der Mikrobiologin vorgetragenen aktuellen Ergebnisse. Je nach Art der Probenentnahme konnte bei einem Patienten demnach mehrmals der gleiche Erreger in unterschiedlichen Probemedien gefunden werden. Berücksichtigt wurde nur eingesendetes Material, das einen Befund erhielt.

Folgende Proben wurden zur mikrobiologischen Diagnostik verwendet:

- Mittelstrahlurin
- Katheterurin
- Perkutane Nephrostomie
- Punktionsurin
- Blutkultur
- Sonstige (Wundabstrich, Nasenabstrich, Stuhl)

### 2.5 Interventionen

Von dem ABS-Team wurden aufbauend auf der Diagnose, der klinischen und laborchemischen Befunde, sowie der eventuell vorliegenden mikrobiologischen Diagnostik der visitierten Patienten in Bezug auf die antiinfektiöse Therapie unterschiedliche Empfehlungen ausgesprochen, um den Antiinfektiva-Gebrauch auf dieser Station zu optimieren. Diese Empfehlungen wurden in dieser Studie als „Intervention“ bezeichnet. Sie konnten von dem behandelnden Arzt übernommen werden, waren aber nicht bindend. Sollte eine Empfehlung für das Fortführen der bisherigen Therapie ausgesprochen worden sein, wurde dies hier nicht gesondert aufgeführt.

Neben den Antiinfektiva wurde auch der weitere Medikationsplan des Patienten analysiert und eventuell bewertet, der Großteil der Interventionen bezog sich aber auf die antiinfektiöse Therapie und wurde in folgende Untergruppen unterteilt:

### 2.5.1 Antiinfektiva-assoziierte Interventionen

- Dosiserhöhung
- Dosisreduktion
- Umstellung
- Absetzen
- Ansetzen
- Therapeutisches Drug-Monitoring

#### Dosiserhöhung

Eine mögliche Ursache der Resistenzentstehung ist die Behandlung einer Infektion mit einer unzureichend dosierten Antibiotikatherapie. Dies kann zu einer Selektion resistenter Erregerstämme führen, deren Behandlung eine höhere Dosierung benötigt hätte<sup>[82]</sup>. Auch eine Dosisanpassung an die körperlichen Merkmale wie Gewicht und Größe ist gegebenenfalls notwendig<sup>[83]</sup>. Um eine Aussage über die Wirksamkeit eines Antibiotikums gegenüber einem Erreger treffen zu können, wird häufig die minimale Hemmkonzentration (MHK) herangezogen. Dabei handelt es sich um die kleinste Wirkstoffkonzentration eines Antibiotikums, welche eine Erregervermehrung gerade noch inhibiert. Die Grundlage für die Erstellung von Antibiogrammen, bei denen unterschiedliche Antibiotika als sensibel, intermediär oder resistent eingestuft werden, erfolgt in der vorliegenden Studie auf Basis ermittelter Grenzwerte (Breakpoints) für die jeweiligen Erreger. Dabei spielen die identifizierten MHK-Werte und die erreichbaren Serumkonzentrationen der antimikrobiellen Substanz eine Rolle<sup>[84]</sup>. Zur Vereinheitlichung von antibiotischen Resistenztests wurden von dem „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST) europaweite Standards für die Bestimmung und Beurteilung von Breakpoints erarbeitet. Dabei wurde vermehrt auf klinische und pharmakokinetische Aspekte geachtet und in Europa übliche Antibiotikadosierungen berücksichtigt<sup>[85]</sup>. Ein Überschreiten der Breakpoints ist abhängig von der verabreichten Antibiotikadosierung und muss bei der Gabe entsprechend berücksichtigt werden.

In dieser Studie wurde dabei auf die Tagesdosis geachtet und eine entsprechende Empfehlung zur Erhöhung als Dosiserhöhung notiert.

### Dosisreduktion

Abhängig von der Funktion des ausscheidenden Organs kann eine Reduktion der verschriebenen Antibiotikadosis notwendig werden. So führt eine Einschränkung der Filtrationsleistung der Niere zu einer verringerten Ausscheidung und somit zu einer Kumulation der Stoffe, die zu Nierenschäden oder toxischen Nebenwirkungen führen können. Die Ausscheidungskapazität des Körpers wird über die totale Arzneimittel-Clearance bestimmt, bei der hepatische und renale Elimination addiert werden. Lipophile Stoffe werden vorwiegend über die Leber metabolisiert, wohingegen hydrophile Stoffe über die Niere ausgeschieden werden. Zu den Antibiotika, die renal eliminiert werden, zählen beispielsweise Levofloxacin, Meropenem und Piperacillin. Hierbei muss eine entsprechende Dosisreduktion abhängig von der Nierenfunktion erfolgen. Unabhängig von der Leistungsfähigkeit der Niere ist jedoch die Startdosis, die immer der Normaldosierung entspricht. Erst die Erhaltungsdosis wird entsprechend an die Nierenfunktion angepasst.

Hierbei dienen die oben beschriebenen Parameter „Serum-Kreatinin“ und die errechnete GFR zur Abschätzung der Funktionsleistung der Niere.

### Umstellung

Im Verlauf einer antiinfektiven Therapie kann es mehrere Gründe geben, das verwendete Antibiotikum gegen ein Mittel einer anderen Wirkstoffklasse auszutauschen. So ist es möglich, dass durch einen kalkulierten Therapiebeginn nicht das komplette zu erwartende Erregerspektrum einer stattfindenden Infektion abgedeckt wird. Zudem kann nach mikrobiologischer Testung der Bakterien aufgrund bestehender Resistenzen ein Substanzwechsel erforderlich werden. Die Oralisierung auf einen anderen Wirkstoff der gleichen Antibiotikaklasse wurde ebenso als eine entsprechende Intervention gewertet.

In dieser Studie wurde eine Intervention als Umstellung notiert, wenn ein verabreichtes Antibiotikum abgesetzt und am gleichen Tag ein anderes Medikament angesetzt wurde.



### Absetzen

In Empfehlungen zur Antibiotikatherapie werden häufig Zeiträume genannt, wie lange die Therapie andauern soll. Mehrere Studien konnten aufzeigen, dass eine zu lange Einnahme die Entstehung von Antibiotika-resistenten Organismen fördern kann<sup>[86,87]</sup>. Auch eine Therapie bei fehlender Diagnose wurde als unerwünscht angesehen und eine Empfehlung zur Beendigung ausgesprochen.

Wurde eine Therapie mit einem Antibiotikum bzw. eine kombinierte Therapie beendet und keine neue Therapie begonnen, wurde diese Empfehlung als Absetzen klassifiziert.

### Ansetzen

Wenn durch die mikrobiologische Diagnostik ein Erreger isoliert wurde, der eine Therapie notwendig machte, wurde eine antiinfektive Therapie empfohlen, gegebenenfalls auch zusätzlich zu einer bereits bestehenden Behandlung mit Antiinfektiva. Auch Auffälligkeiten in der Laboranalytik oder eine von dem Stationsarzt geschilderte und zu einer Infektion passende Symptomatik des Patienten kamen für den Beginn einer antiinfektiven Therapie in Frage.

Das neue Ansetzen eines Antibiotikums, unabhängig davon, ob bereits ein weiteres Antibiotikum verabreicht wurde, wurde entsprechend dokumentiert.

### Therapeutisches Drug-Monitoring

Da nicht jede Medikation bei jedem Individuum den gleichen Effekt erzielt und ähnlich metabolisiert wird, besteht mit dem therapeutischen Drug-Monitoring die Möglichkeit, einen Wirkstoffspiegel im Blut des Patienten zu ermitteln und darauf aufbauend gegebenenfalls die Dosis entsprechend zu optimieren. Grundlage für das TDM ist dabei eine klare Konzentrations-Wirkungs-Beziehung. Der Zusammenhang zwischen der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD), der dafür eine Rolle spielt, ist für Antibiotika gut untersucht<sup>[88]</sup>. Die minimale Hemmkonzentration wird dabei mit der gemessenen Plasmakonzentration für die verschiedenen Wirkstoffklassen unterschiedlich ins Verhältnis gesetzt.

Die untersuchten Antibiotika wirken dabei entweder konzentrations- oder zeitabhängig. Für Aminoglykoside ist beispielsweise die Spitzenkonzentration im Verhältnis zur MHK der wirksamkeitsbestimmende Faktor ( $c_{max}/MHK$ ). Bei Betalaktamen bestimmt die Zeitspanne, in der die Wirkstoffkonzentration oberhalb der MHK liegt, die Wirksamkeit ( $T > MHK$ ). Bei anderen Substanzen, wie den Fluorchinolonen, ist sowohl der Spitzenspiegel, als auch die Zeit der Konzentration oberhalb der MHK für die Wirksamkeit entscheidend. Zur Bestimmung der Wirksamkeit wird hierfür die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und der MHK ins Verhältnis gesetzt ( $AUC/MHK$ ). Abbildung 3 gibt einen Überblick über die zu untersuchenden Parameter.

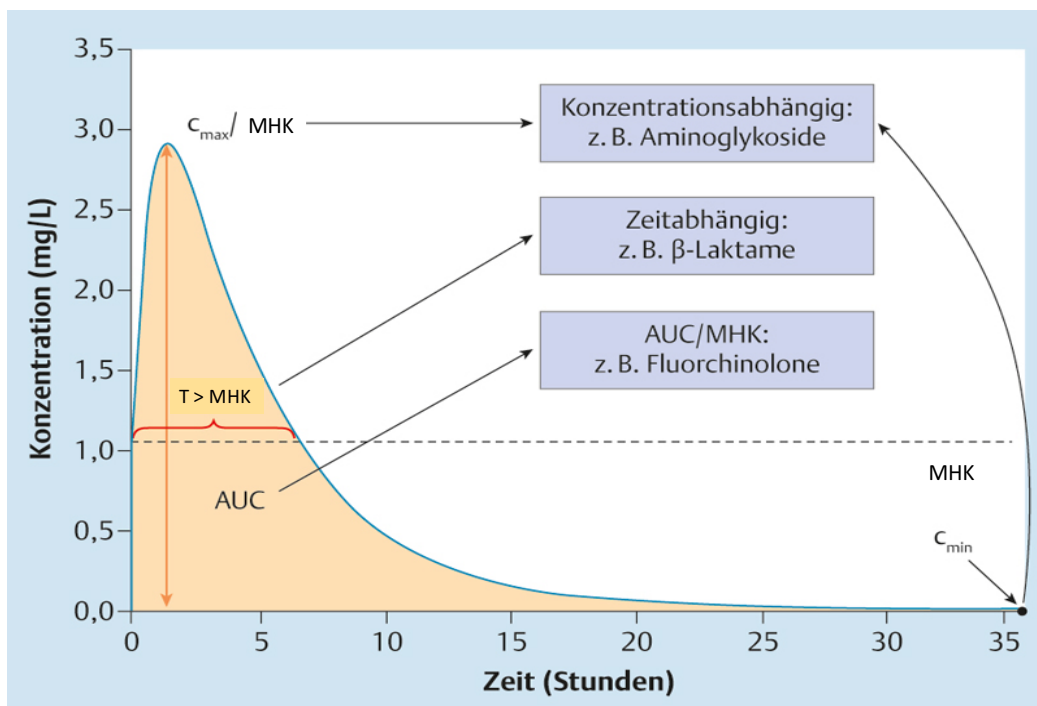


Abbildung 3: Bestimmung der Wirkstoffkonzentration unterschiedlicher Antibiotikawirkstoffklassen. MHK = Minimale Hemmkonzentration;  $T$  = Zeitspanne,  $c_{max}$  = Spitzkonzentration, AUC = area under the curve (modifiziert nach Nosseir et al.<sup>[53]</sup>)

Die Empfehlung für die Blutentnahme für eine solche Untersuchung, die im Institut für Klinische Pharmakologie durchgeführt wurde, notierten wir als therapeutisches Drug-Monitoring.

## 2.5.2 Antiinfektiva-unabhängige Interventionen

### Laborkontrolle

Wenn nur ältere Laborwerte vorlagen, wurde die Empfehlung zu einer erneuten Laborbestimmung ausgesprochen. Der Verlauf bestimmter Laborparameter, die bei Infektionen eine entsprechende Dynamik besitzen, lässt Rückschlüsse auf die Effektivität einer Therapie zu. Da dies nicht direkten Einfluss auf die antiinfektiöse Therapie hatte, wurde diese Empfehlung entsprechend den Antibiotika-unabhängigen Interventionen zugeordnet.

### Intervention anderer Arzneimittel

Bei Einsicht in die Patientenakte wurde auch ein kurzer Blick auf die Gesamtmedikationen des Patienten geworfen. Unter Umständen treten bei Polymedikation Wechselwirkungen auf, die Einfluss auf die Antibiotikatherapie haben. Ein bei Eisenmangelanämien eingesetztes Eisenpräparat (z.B. ferro sanol®) kann beispielsweise durch Bildung von Chelatkomplexen die Bioverfügbarkeit von Fluorchinolonen um bis zu 50 % mindern<sup>[89]</sup>. Aber auch andere Arzneimittel, wie Protonenpumpeninhibitoren, können Interaktionen eingehen<sup>[90]</sup>. Die jeweilige Gabe sollte daher versetzt erfolgen.

Da es sich dabei aber nicht um einen direkten Eingriff in die antiinfektive Therapie handelte, wurde diese Art der Empfehlung als Intervention anderer Arzneimittel bezeichnet. Auch die Empfehlung zur Optimierung einer anderen Therapie wurde entsprechend klassifiziert.

Hierbei wurde jede Intervention einzeln gezählt, so dass bei einem Patienten mehrere Interventionen verzeichnet werden konnten.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics in der Version 23. Für die Gegenüberstellung der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe wurden die Häufigkeiten der Daten mittels der deskriptiven Statistik ermittelt. Um Unterschiede bei den

untersuchten Gruppen hinsichtlich des Antiinfektiva-Einsatzes und der Interventionen zu ermitteln, wurden die kategorischen Variablen mit einem Chi-Quadrat-Test untersucht. Um eine Veränderung bei der Erregerzahl pro 100 Patienten festzustellen, wurden die Mittelwerte vor der ABS-Visite und während des Studienzeitraums mittels eines zweiseitigen t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde das Ergebnis bei beiden Tests als signifikant angesehen. Vor dem Hintergrund einer explorativen Datenanalyse hatte die Auswertung das Ziel, Zusammenhänge und Unterschiede zwischen den Variablen zu verdeutlichen.

### 2.7 Datenschutzrechtliche Aspekte

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki<sup>[91]</sup>, der Verordnung über Good Clinical Practice<sup>[92]</sup> sowie der Muster-Berufsordnung der Bundesärztekammer für die deutschen Ärzte (MBOÄ) durchgeführt wurde. Vor Beginn der Studie wurde bei der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unter der Studiennummer IKP104/2015 ein Ethikantrag eingereicht. Dieser erhielt in der Kommissionssitzung eine zustimmende Bewertung.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden während der 15-monatigen ABS-Visite 563 Patienten visitiert. Im Weiteren wird diese Gruppe als Interventionsgruppe bezeichnet. Die Patienten der Interventionsgruppe waren im Durchschnitt 66 Jahre alt, bei den Patienten der Kontrollgruppe betrug das durchschnittliche Alter 64 Jahre. Im Median waren die Patienten der Interventionsgruppe 70 Jahre alt, in der Kontrollgruppe 65,5 Jahre. Die Altersspannweite in der Interventionsgruppe lag zwischen 19 und 93 Jahren, in der Kontrollgruppe zwischen 20 und 88 Jahren. Der Altersunterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,175$ ; 95 %-KI [-0,94] - [5,1]).

*Tabelle 4: Alter der Patienten in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe. SD = Standardabweichung*

	<b>Interventionsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
N	563	100
Alter in Jahren	66	64
Median	70	65,5
SD	14,286	14,233
Spannweite	19 - 93	20 - 88

In beiden Gruppen lag der Anteil an männlichen Patienten deutlich höher. In der Interventionsgruppe waren 74,1 % der Patienten Männer, in der Kontrollgruppe lag der Anteil an Männern bei 73 %.

### 3.2 Anteil an der gesamten Fallzahl

Zwischen Oktober 2014 und Dezember 2015 wurden auf der visitierten Station 2019 Patienten aufgenommen (Tab. 5). Die 563 visitierten Patienten entsprachen demnach 28 % aller

stationären Patienten während der Studie. In dem 60 Wochen andauernden Studienzeitraum fanden 35 ABS-Visiten statt.

*Tabelle 5: Anzahl der visitierten Patienten und der durchgeführten ABS-Visiten je Quartal zwischen Oktober 2014 und Dezember 2015*

Quartal	Fallzahl	Visitierte Patienten	Anteil an Fallzahl in %	Anzahl Visiten
Oktober – Dezember 2014	416	147	35,3	9
Januar – März 2015	418	130	31,1	8
April – Juni 2015	439	141	32,1	9
Juli – September 2015	371	56	15,1	4
Oktober – Dezember 2015	375	89	23,7	5
<b>Gesamt</b>	<b>2019</b>	<b>563</b>	<b>∅ = 27,9</b>	<b>35</b>

Im Vergleichszeitraum von Oktober 2013 bis September 2014 wurden 1851 Patienten stationär behandelt. Pro Quartal gerechnet wurden im Studienzeitraum demnach durchschnittlich signifikant weniger Patienten stationär behandelt, als im Kontrollzeitraum vor der Visite (463 Patienten vs. 404 Patienten;  $p = 0,02$ ; 95 %-KI [12,6] – [105,3]).

### 3.3 Diagnosen

Von den 563 visitierten Patienten erhielten 451 Patienten eine antiinfektiöse Therapie. Die Ursache für eine Therapie mit einem Antibiotikum war am häufigsten eine Infektion (Tab. 6).

Insgesamt wurden 211 aller antibiotisch behandelten Patienten (46,8 %) aufgrund einer Infekt-assoziierten Diagnose therapiert. Dabei spielten die Harnwegsinfekte und Pyelonephritiden mit 155 Patienten die mit Abstand größte Rolle. Bei 20 Patienten war die Diagnose eine Epididymitis, 19 Patienten wurden aufgrund einer Urosepsis behandelt und bei 17 Patienten erfolgte die antiinfektiöse Therapie auf Grundlage von auffälligen Laborwerten.

Eine antibiotische perioperative Prophylaxe erfolgte bei 169 der antiinfektiös behandelten Patienten (37,5 %). Dabei wurde bei 90 Patienten eine erweiterte perioperative Prophylaxe mit einem Antibiotikum durchgeführt. 79 Patienten, die während der Visite besprochen wurden,

erhielten eine Einmalgabe eines Antibiotikums im Zuge einer einmaligen perioperativen Prophylaxe.

Unter Sonstige wurden die verbliebenen 71 Patienten (15,7 %) aufgelistet, bei denen eine Therapie mit einem Antibiotikum stattfand. Bei 31 Patienten erfolgte eine Antibiotika-Therapie ohne Hinweise auf eine Infektion bzw. nicht im Kontext mit einer vorausgegangenen Operation und somit als Prophylaxe. Die restlichen Diagnosen verteilten sich auf eine Makrohämaturie (16 Patienten), die als Grundlage für eine Therapie diente und auf weitere, seltener Krankheitsbilder (24 Patienten).

*Tabelle 6: Anzahl der Diagnosen, die eine Therapie mit einem Antiinfektivum nach sich zogen*

	<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl</b>
<i>Infektion</i>	Harnwegsinfektion, Pyelonephritis	155
	Epididymitis	20
	Urosepsis	19
	Infektparameter	17
	<b>Gesamt</b>	<b>211</b>
<i>Therapie im Kontext einer Operation</i>	Erweiterte perioperative Prophylaxe	90
	Einmalige perioperative Prophylaxe	79
	<b>Gesamt</b>	<b>169</b>
<i>Sonstige</i>	Prophylaxe	31
	Makrohämaturie	16
	Weitere	24
	<b>Gesamt</b>	<b>71</b>

Bei den 90 Patienten, die eine erweiterte perioperative Prophylaxe erhielten, wurde bei 87 Patienten nachträglich die Anwendungsdauer aus retrospektiven Patientenakten ermittelt. Diese Antibiotika-Therapie wurde durchschnittlich 5,1 Tage durchgeführt (Median: 5 Tage; SD: 2,9 Tage; Spannweite: 1 – 16 Tage).

Um einen Effekt der Visite auf die erweiterte perioperative Prophylaxe beurteilen zu können, wurde die Anzahl im ersten Quartal der ABS-Visite der im letzten Quartal gegenübergestellt. Im ersten Quartal erhielten 18 Patienten eine erweiterte perioperative Prophylaxe, im letzten Quartal waren es 7 Patienten. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,179$ ; OR: 0,55; 95%-KI: [0,22] - [1,4]), es zeigte sich lediglich ein Trend zur Abnahme.

### 3.4 Interventionen

Die während der wöchentlich durchgeführten Visiten ausgesprochenen Empfehlungen zur Therapieoptimierung, die in dieser Studie als „Interventionen“ bezeichnet wurden, wurden gezählt und quartalsweise addiert.

Die Abbildung 4 zeigt den Anteil an Patienten pro Quartal, bei denen eine oder mehrere Interventionen stattgefunden haben.

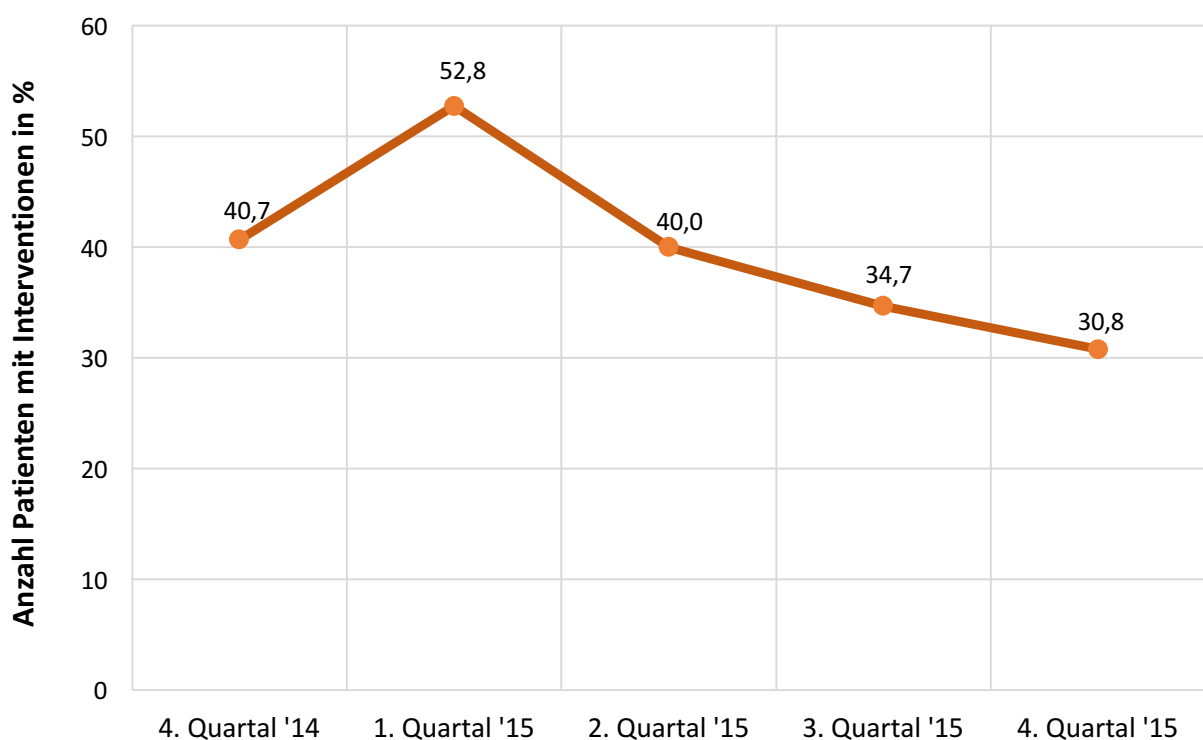


Abbildung 4: Anzahl der Interventionen pro behandeltem Patientenkollektiv in Prozent im Verlauf



Im 4. Quartal 2014 gab es 52 Interventionen bei 48 von 118 Patienten (40,7 %), die eine antiinfektive Therapie erhielten. Im 1. Quartal 2015 waren es 54 Interventionen bei 48 von 91 antiinfektiös behandelten Patienten (52,8 %), im 2. Quartal 2015 wurden 57 Interventionen bei 46 von 115 Patienten (40 %) mit Antiinfektiva im Behandlungsplan ausgesprochen. Im 3. Quartal 2015 waren es von 49 behandelten Patienten 17 Interventionen an ebenso vielen Patienten (34,7%) und im 4. Quartal 2015 wurden 78 Patienten antiinfektiös behandelt, von denen 30 Interventionen bei 24 Patienten (30,8 %) notiert wurden.

Insgesamt kam es bei 451 Patienten, die eine antiinfektiöse Therapie erhalten haben, zu 210 Antiinfektiva-assoziierten Interventionen (Tab. 7). Bei insgesamt 497 verschriebenen Antiinfektiva lag der Anteil der Interventionen in Bezug auf die Therapie entsprechend bei 42,3%. Bis auf das TDM konnte durch Einsicht in die retrospektiven Patientenakten nachvollzogen werden, ob die Empfehlung am Tag nach der Visite noch in der Kurve beschrieben war und somit als durchgeführt gewertet werden konnte. Insgesamt wurden nur 8 Interventionen nicht übernommen, und somit - ausgenommen TDM - eine Umsetzungsrate von 95,5 % erreicht.

Die häufigsten Interventionen während der 15-monatigen ABS-Visite waren Dosisoptimierungen (Erhöhung und Reduktion) und Wechsel einer bestehenden Therapie. Bei 49 Therapien wurde die Empfehlung zu einer Erhöhung und bei 17 Therapien zu einer Reduktion der Dosis ausgesprochen. Bei 48 Therapien wurde ein Substanzwechsel empfohlen.

*Tabelle 7: Anzahl der einzelnen Interventionen während des gesamten Zeitraums der ABS-Visite. Der Wert in Klammern zeigt die nicht durchgeführten Interventionen an*

<b>Intervention</b>	<b>Gesamt</b>
Dosiserhöhung	49 (1)
Dosisreduktion	17 (1)
Umstellung	48 (1)
Absetzen	43 (4)
Ansetzen	21 (1)
Therapeutisches Drug-Monitoring	32

### 3.4.1 Dosiserhöhung

In 49 Fällen wurde die Empfehlung zur Dosiserhöhung einer zur Behandlung eingesetzten Substanz ausgesprochen. Die Dosiserhöhung erfolgte dabei in Anlehnung an die Empfehlungen des von der Universitätsklinik Magdeburg herausgegebenen Antiinfektiva-Leitfadens. Die im Leitfaden angegebenen Dosierungen können durchaus über der von den Herstellern angegebenen Standarddosierung liegen, um eine optimale therapeutische Wirksamkeit unter TDM-Kontrolle zu erreichen.

12 (25 %) der Empfehlungen zur Dosiserhöhung fielen dabei auf die Gruppe der Cephalosporine, 11 (23 %) auf die Gruppe der Breitspektrumpenicilline und 9 (19 %) auf die Fluorchinolone. Abbildung 5 zeigt, wie sich die Intervention anteilig auf die verschiedenen Wirkstoffklassen aufteilt.

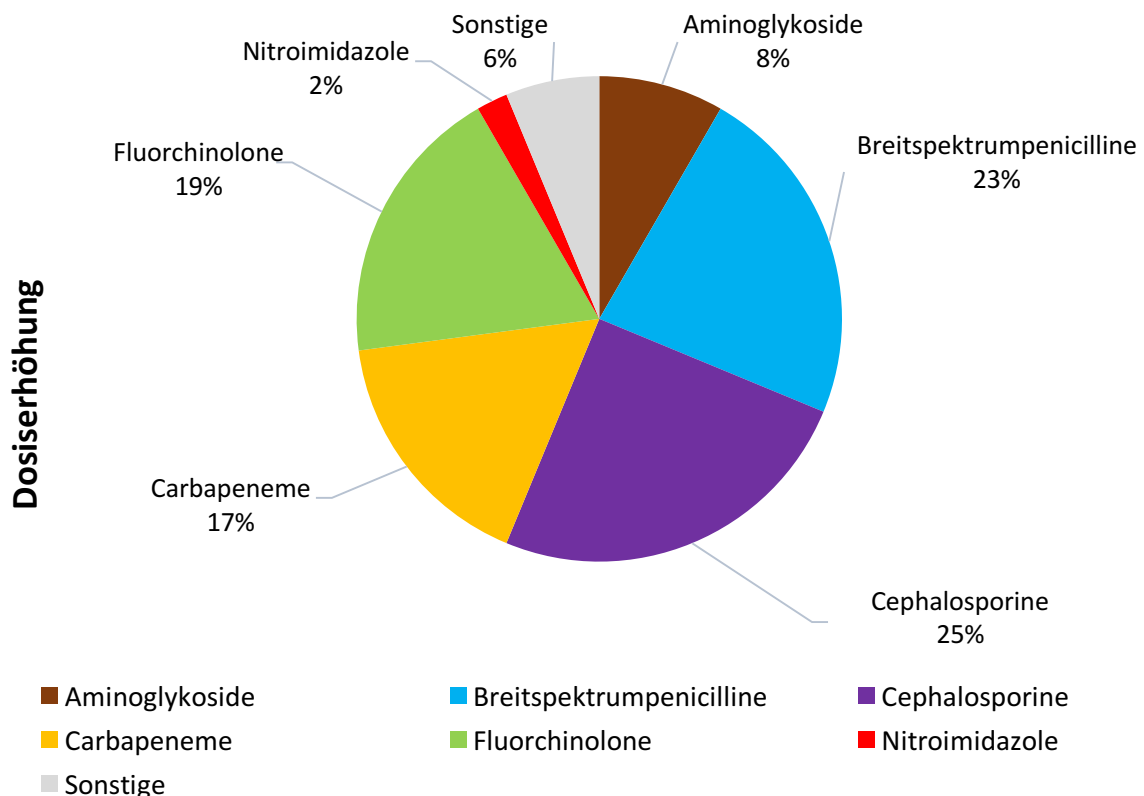


Abbildung 5: Verteilung der Empfehlung zur Dosiserhöhung auf die einzelnen Wirkstoffklassen

Bei den Fluorchinolonen wurde mit 7 von 9 Interventionen am häufigsten bei dem Antibiotikum Levofloxacin eine Empfehlung ausgesprochen. Es wurde hier geraten, die Tagesdosis, die in diesen Fällen bei 0,5 g pro Tag lag, auf 1 g pro Tag zu erhöhen. Obwohl die empfohlene Tagesdosis (RDD) von Levofloxacin bei 0,5 g liegt, konnte durch TDM im Institut für Klinische Pharmakologie festgestellt werden, dass mit dieser Dosis der Breakpoint häufig nicht erreicht wurde und daher keine effektive Therapie gewährleistet war. Daher wurde auch im Antiinfektiva-Leitfaden eine Tagesdosis von 1 g festgelegt.

Bei den Cephalosporinen wurden jeweils sechs Empfehlungen zur Dosiserhöhung bei den Wirkstoffen Cefotaxim und Cefuroxim ausgesprochen. Bei Cefotaxim lag die verabreichte Dosierung zwischen 2 g und 4 g pro Tag und wurde immer auf eine Tagesdosis von 6 g angehoben. Diese Dosierung wird auch in der Fachinformation bei schweren Infektionen empfohlen, im Antiinfektiva-Leitfaden sind bei schweren Infektionen zum Teil noch höhere Dosierungen angeraten. Bei dem Cephalosporin Cefuroxim wurde bei allen Interventionen bei einer Tagesdosis von 0,5 g diese auf 1 g erhöht. Auch diese Dosierung ist im Antiinfektiva-Leitfaden zur Behandlung empfohlen.

Bei den Carbapenemen wurde vor allem bei dem Wirkstoff Imipinem die Notwendigkeit einer Dosiserhöhung gesehen. Bei der korrekten Dosierung spielt sowohl die Schwere der Infektion, als auch die Nierenfunktion eine Rolle und wurde bei der Empfehlung berücksichtigt.

Bei Gentamicin aus der Gruppe der Aminoglykoside erfolgt die Dosierung in Anlehnung an das Körpergewicht. Es werden einmalig 5 mg/kg/d empfohlen, eine Maximaldosierung gibt es nicht.

### 3.4.2 Dosisreduktion

Bei 17 Patienten wurde eine Intervention zur Dosisreduktion ausgesprochen. Bei einem Patienten war das verschriebene Präparat in der aufgeführten Dosierung nicht verfügbar, so dass es bei dem Wechsel zum richtigen Präparat de facto zu einer Dosisreduktion kam, diese wurde aber nicht weiter beschrieben.

Bei den verbleibenden 16 Patienten war eine eingeschränkte Nierenfunktion Grund für die Empfehlung zur Dosisreduktion. Der durchschnittlich errechnete Wert der CKD-EPI-Formel zur Ermittlung der GFR betrug bei diesen visitierten Patienten 28,8 ml/min (Median: 28,5 ml/min, SD: 11,6 ml/min). Hier wurde die Dosierung bei Antiinfektiva aus der Gruppe der Betalaktam-

Antibiotika und der Fluorchinolone reduziert. Bei diesen Wirkstoffen erfolgt die Elimination größtenteils renal und eine Akkumulation bei Niereninsuffizienz ist möglich.

Eine Dosisreduktion wurde bei 6 (37,5 %) Patienten mit dem Breitspektrumpenicillin Piperacillin, bei 4 (25 %) Patienten mit Levofloxacin, bei 3 (18,8 %) Patienten mit einem Carbapenem und bei 2 Patienten mit einem Medikament aus der Gruppe der sonstigen Antiinfektiva, sowie bei einem (6,3 %) Patient, der mit einem Cephalosporin behandelt wurde, empfohlen. Bei den genannten Antibiotika erfolgt die Dosisreduktion unter Berücksichtigung der Wirksamkeit, wie sie im TDM beschrieben ist. Eine verlängerte Halbwertszeit aufgrund einer Einschränkung der Nierenfunktion führt zu einer längeren Zeit oberhalb der MHK. Aus diesem Grund wird bei einer Niereninsuffizienz nicht die Einzeldosis verringert, sondern das Intervall zur nächsten Gabe verlängert. Bei Piperacillin erfolgt routinemäßig alle 8 Stunden eine Gabe von 4 g. Bei manifester Niereninsuffizienz werden weiterhin 4 g verabreicht, das Verabreichungsintervall verlängert sich aber auf 12 Stunden. Bei den anderen Antibiotika erfolgte die Reduktion nach dem gleichen Prinzip.

### 3.4.3 Umstellung

Bei 48 visitierten Patienten wurde während der ABS-Visite zur Umstellung eines oder mehrerer verabreichter Antibiotika auf ein anderes Medikament geraten. Gründe hierfür waren Ergebnisse einer mikrobiologischen Untersuchung, die Beendigung einer intravenösen Therapie mit Wechsel auf ein oral eingenommenes Präparat und die Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Dabei wurde die Anzahl der Antibiotika bei diesen Patienten von 64 Antibiotika vor Intervention auf 49 Antibiotika nach Intervention reduziert.

In Abbildung 6 wird dargestellt, wie viele Antibiotika der einzelnen Wirkstoffklassen vor und nach der Intervention verwendet wurden.

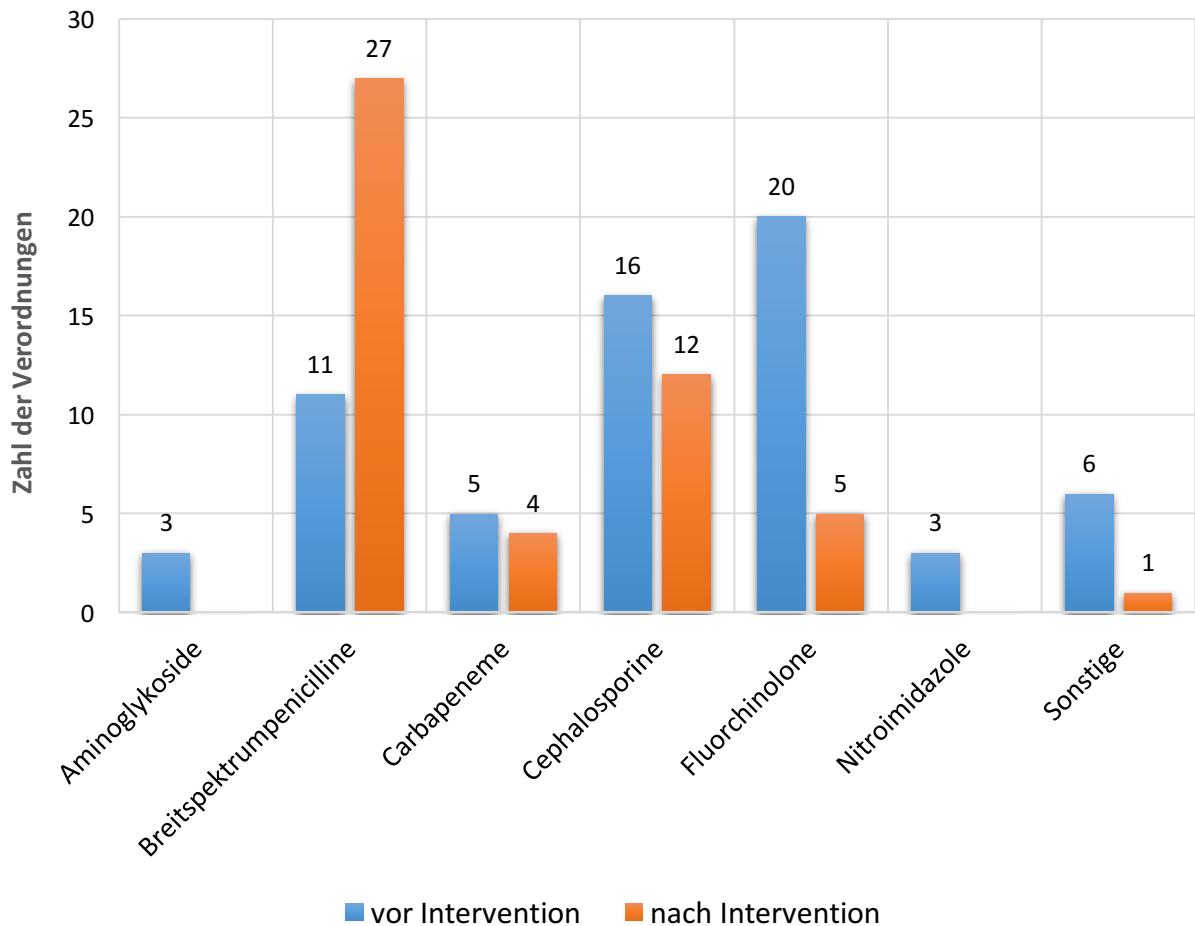


Abbildung 6: Anzahl der verschiedenen verwendeten Wirkstoffklassen vor und nach Intervention

Von den 48 Patienten, bei denen eine Änderung des Antibiotikums vorgeschlagen wurde, war bei 32 Patienten (66,7 %) entweder ein aktuelles Resistogramm die Grundlage, oder aber ein erwartetes Erregerspektrum, das von der aktuellen Therapie nicht abgedeckt wurde. Bei 10 Patienten (20,8 %) wurde die intravenös geführte Therapie oralisiert. 4 Patienten (8,3 %) zeigten unter der bestehenden Therapie keine ausreichende Besserung und wurden daher auf ein anderes Antiinfektivum umgestellt. Die restlichen 2 Patienten (4,2 %) litten während der Therapie unter Nebenwirkungen, die mit der Umstellung auf ein anderes Mittel vermieden werden konnten. Ein Patient hatte Durchfall, bei einem weiteren Patienten war die glomeruläre Filtrationsrate mit 17 ml/min derart eingeschränkt, dass keine adäquate Dosierung des Antibiotikums Levofloxacin verabreicht werden konnte. Die Umstellung erfolgte hierbei auf den Wirkstoff Sultamicillin, der auch bei einer derart reduzierten GFR eingesetzt werden kann.

Aminoglykoside und Nitroimidazole waren vor Intervention Teil einer kombinierten Behandlung der Epididymitis, die während der ABS-Visite auf eine Therapie mit einem Betalaktam-Antibiotikum bzw. auf eine Kombination mit einem Fluorchinolon umgestellt wurde. Die übrigen Diagnosen waren im Wesentlichen Harnwegsinfektionen und Pyelonephritiden, die bei 30 Patienten vorlagen und entsprechend resistenzgerecht behandelt wurden.

### 3.4.4 Absetzen

Bei 43 Patienten wurde die Empfehlung zur Beendigung der Therapie während der ABS-Visite ausgesprochen und geraten, das aktuell verschriebene Antiinfektivum abzusetzen. Als Begründung wurden dafür zwei Ursachen angeführt:

Bei 30 Patienten (69,8 %) lagen keine Symptome vor, die eine Therapie rechtfertigten. Entweder war eine erfolgte mikrobiologische Untersuchung unauffällig, oder es war zum Zeitpunkt der ABS-Visite noch keine solche Untersuchung durchgeführt worden und klinische Zeichen waren nicht sichtbar. Auch eine nicht indizierte verlängerte perioperative Prophylaxe wurde beendet.

Bei 13 Patienten (30,2 %) war die Behandlung bereits über eine ausreichende Dauer durchgeführt worden. Um dem Entstehen von Resistenzen vorzubeugen, wurde die Empfehlung zum Absetzen des Antiinfektivs gegeben. Dabei lag die durchschnittliche Dauer der Therapie bei den Antiinfektiva, die aufgrund eines angemessenen bzw. überschrittenen Behandlungszeitraumes abgesetzt werden sollten, bei 11,1 Tagen (Median: 11,5 Tage; SD: 4,14 Tage).

Weiterhin wurde bei Kombinationstherapien, bei denen das erwartete Erregerspektrum bereits durch ein Medikament abgedeckt wurde, auf eine Einzeltherapie umgestellt.

### 3.4.5 Ansetzen

Von 21 Interventionen für einen Therapiebeginn wurde bei 15 Patienten (71,4 %) die Behandlung aufgrund eines mikrobiologischen Befundes begonnen. Das ABS-Team hatte vor der Visite häufig die mikrobiologische Diagnostik bereits durchgeführt.

Bei 5 Patienten (23,8 %) wurden während der ABS-Visite Symptome beschrieben, die auf eine Infektion hindeuten und daher therapiert werden mussten. Dabei lag kein mikrobiologischer Befund vor.

Bei einem Patienten wurde eine einmalige perioperative Prophylaxe empfohlen.

### 3.4.6 Therapeutisches Drug-Monitoring

Bei 32 Patienten wurde eine Empfehlung zur Blutentnahme für die Durchführung eines therapeutischen Drug-Monitorings ausgesprochen. 21 Patienten wurden mit einem Betalaktam-Antibiotikum therapiert (11x Piperacillin, 3x Meropenem, 2x Imipinem, 2x Ampicillin, 1x Cefotaxim, 1x Cefuroxim). Bei 8 Patienten wurde Levofloxacin verabreicht, 2 Patienten wurden mit Gentamicin und ein Patient mit Vancomycin behandelt. Bei 18 Patienten war der ermittelte Wert der CKD-EPI-Formel  $< 59$  ml/min und eine Dosisanpassung aufgrund einer Niereninsuffizienz musste berücksichtigt werden. 5 Patienten hatten eine errechnete GFR  $> 95$  ml/min. Hier bestand die Gefahr einer Unterdosierung bei gesteigerter renaler Elimination. Da die Ergebnisse der Untersuchung und die daraus resultierenden Dosierungsanpassungen nicht Gegenstand dieser Studie waren, liegen keine Zahlen über die Umsetzungsrate und den Einfluss dieser Intervention vor.

### 3.4.7 Entwicklung der Anzahl der Interventionen im Verlauf

Um festzustellen, ob sich die Anzahl der einzelnen ausgesprochenen Interventionen im Zeitverlauf ändert, wurde der Beginn der ABS-Visite mit dem Ende der Visite verglichen. Dabei wurde die Anzahl der Interventionen im Verlauf hinsichtlich der Antiinfektiva-Verschreibungen untersucht.

Hier zeigte sich bei der Anzahl aller ausgesprochenen Interventionen kein signifikanter Unterschied zwischen Beginn und Ende der ABS-Visite (Tab 8.).

*Tabelle 8: Untersuchung auf Unterschiede in der Interventionszahl im Bezug auf die eingesetzten Antibiotika zwischen dem 4. Quartal 2014 und dem 4. Quartal 2015. AI= Anzahl verschriebener Antiinfektiva*

<b>Anzahl durchgeführter Interventionen</b>	<b>4. Quartal '14 AI = 133</b>	<b>4. Quartal '15 AI = 82</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Odds Ratio [95%-KI]</b>
Dosiserhöhung	15	6	0,342	0,6 [0,2 - 1,7]
Dosisreduktion	1	2	0,306	3,3 [0,3 - 36,9]
Umstellung	18	7	0,267	0,6 [0,2 - 1,5]
Absetzen	10	5	0,691	0,8 [0,3 - 2,4]
Ansetzen	3	2	0,931	1,1 [0,2 - 6,6]
Therapeutisches Drug-Monitoring	5	8	0,073	2,8 [0,9 - 8,8]

### 3.4.8 Antibiotika-unabhängige Interventionen

Da sich die Empfehlung zur Therapie neben anderen Befunden auch auf die aktuelle Laboranalytik begründete, wurde darauf geachtet, möglichst kürzlich erhobene Werte zur Verfügung zu haben. Zusätzlich wurde bei den regelmäßig durchgeführten Kurvenvisiten auch die Gesamtmedikation des Patienten betrachtet und gegebenenfalls von dem Klinischen Pharmakologen auf mögliche Wechselwirkungen hin analysiert. Diese Interventionen hatten somit nur indirekten Einfluss auf die antiinfektiöse Therapie und wurden als Nebeneffekt der ABS-Visite gewertet (Tab 9.). Bei einer eventuell erneut durchzuführenden Laborabnahme wurden die Ergebnisse von dem ABS-Team nicht mehr abgewartet und sind somit nicht in die Bewertung der Behandlung mit Antibiotika eingeflossen.

Differenzierter betrachtet wurde die gleichzeitige Therapie mit einem Antibiotikum und einem Eisenpräparat. Bei 9 Patienten wurde eine Empfehlung zur Beendigung der Eisensubstitution ausgesprochen, um Wechselwirkungen zu vermeiden und die Effektivität der antiinfektiven



Therapie zu gewährleisten. 5 Patienten wurden gleichzeitig mit Levofloxacin und Ferro sanol® therapiert, die Resorption des Fluorchinolones war dadurch möglicherweise eingeschränkt. Bei den weiteren 4 Patienten waren Interaktionen mit anderen Arzneimitteln bzw. eine andere Anämie Ursache als Eisenmangel der Grund für eine Beendigung der Therapie. Die weiteren 31 Interventionen bezogen sich auf verschiedene Wirkstoffe, die nicht mit der antiinfektiösen Therapie in Zusammenhang standen und werden daher nicht näher beschrieben.

*Tabelle 9: Anzahl der Antiinfektiva-unabhängigen Interventionen*

<b>Intervention</b>	<b>Gesamt</b>
Laborkontrolle	28
Intervention anderer Arzneimittel	40

### 3.5 Antiinfektiva-Einsatz

Von 563 visitierten Patienten zwischen Oktober 2014 und Dezember 2015 erhielten 451 (80,1 %) Patienten vor oder durch die ABS-Visite bedingt eine antiinfektive Therapie, entweder als einmalige perioperative Prophylaxe oder über einen längeren Behandlungszeitraum. Dabei gab es insgesamt 497 Antiinfektiva-Verschreibungen. In der Kontrollgruppe erhielten 96 der 100 (96%) ausgesuchten Patienten Antibiotika-Behandlungen mit insgesamt 119 Antiinfektiva-Verordnungen.

Die Antiinfektiva wurden alphabetisch sortiert und der prozentuale Einsatz aller Antiinfektiva miteinander verglichen. Dabei handelt es sich nicht um Mengenangaben, sondern es wurden quartalsweise die relativen Häufigkeiten der verschiedenen Wirkstoffklassen im Vergleich zu allen ermittelten Antiinfektiva aufgelistet.

Abbildung 7 zeigt die Werte für die Kontrollgruppe, für das 4. Quartal 2014 und für das 4. Quartal 2015.

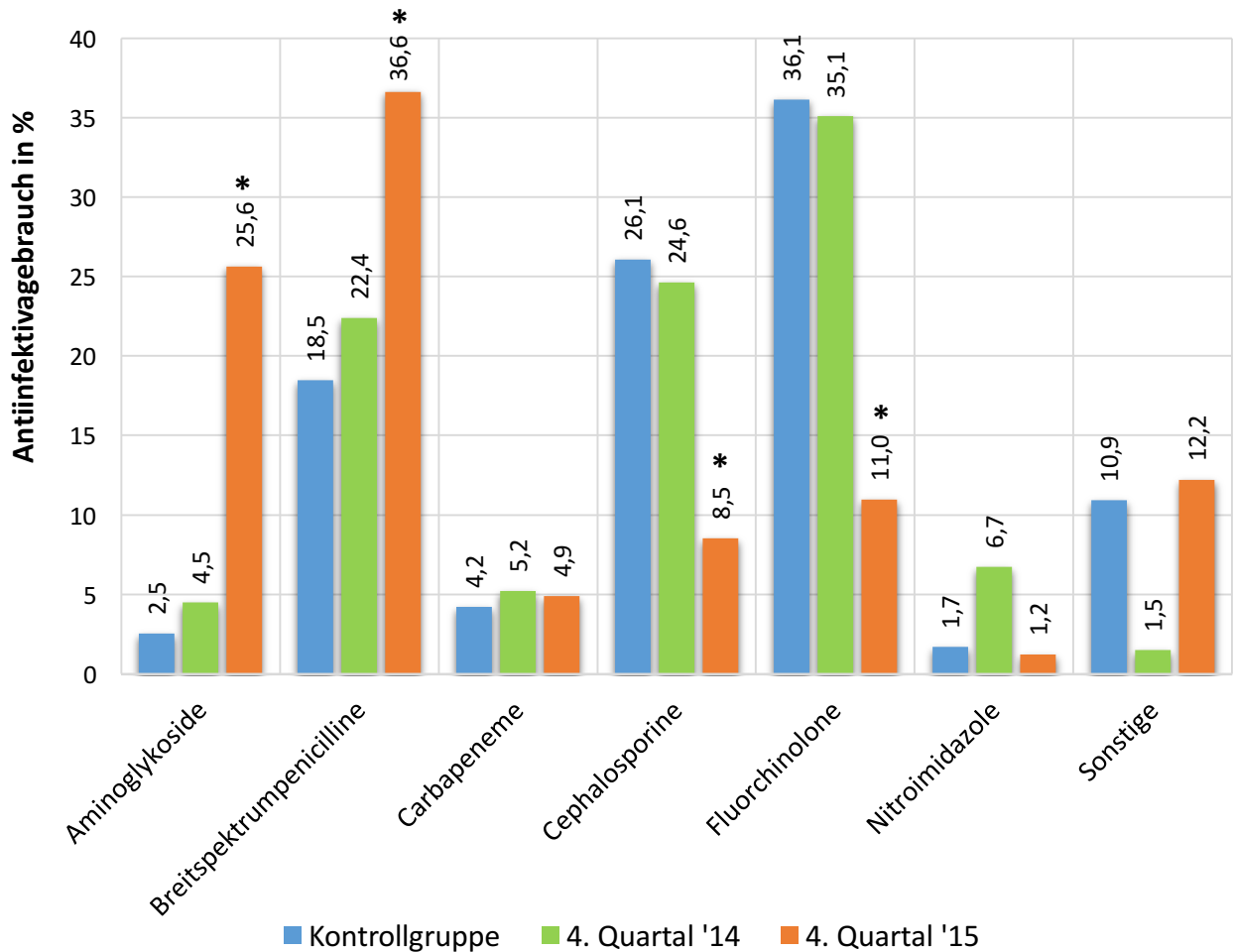


Abbildung 7: Anteil der verschiedenen Antiinfektiva an der antiinfektiösen Therapie der Kontrollgruppe, im 4. Quartal 2014 und im 4. Quartal 2015 in %. \* =  $p < 0,05$

Verglichen wurden dabei die Werte aus dem 4. Quartal 2014 und dem 4. Quartal 2015 jeweils mit der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe wurden bei 100 Patienten insgesamt 119 Antibiotika-Verschreibungen gezählt, im 4. Quartal 2014 lag bei 118 antiinfektiös behandelten Patienten die Zahl der verschriebenen Antibiotika bei 133 und im 4. Quartal 2015 wurden bei 78 Patienten mit antiinfektiöser Behandlung 82 Antibiotika eingesetzt.

Im 4. Quartal 2014 zeigten sich bei keiner untersuchten Wirkstoffgruppe signifikante Unterschiede bei der Verschreibungshäufigkeit gegenüber der Kontrollgruppe.

Bei einem Vergleich des 4. Quartals 2015 zur Kontrollgruppe gab es mehrere signifikante Auffälligkeiten. Aminoglykoside wurden bei 25,6 % der Patienten im 4. Quartal 2015 verschrieben, in der Kontrollgruppe lag der Anteil bei 2,5 %. Dieser Unterschied war signifikant

( $p < 0,05$ ; OR: 13,3; 95 %-KI [3,8] – [46,4]). Die empfohlene perioperative Prophylaxe wurde während der ABS-Visite auf Gentamicin aus der Gruppe der Aminoglykoside umgestellt. Da die Grafik relative Verschreibungshäufigkeiten darstellt, ist dieser Anstieg auf die Einmalgabe von Gentamicin vor Operationen zurückzuführen. Die Breitspektrumpenicilline wurden in der Kontrollgruppe bei 18,5 % der Patienten eingesetzt, im 4. Quartal 2015 wuchs dieser Anteil signifikant auf 36,6 % ( $p < 0,05$ ; OR: 2,5; 95 %-KI [1,3] – [4,9]). Dabei war vor allem der Anteil am Wirkstoff Piperacillin steigend. In der Kontrollgruppe machte er noch 54,6 % aller Breitspektrumpenicilline aus, im 4. Quartal 2015 waren es 90,3 %. Bei den Cephalosporinen kam es zu einer signifikanten Abnahme gegenüber der Kontrollgruppe, bei der der Anteil an Cephalosporinen 26,1 % betrug zu der Interventionsgruppe aus dem 4. Quartal 2015, wo er 8,5% betrug ( $p < 0,05$ ; OR: 0,27; 95 %-KI [0,11] – [0,64]). Auch bei den Fluorchinolonen kam es zu einer signifikanten Abnahme von 36,1 % in der Kontrollgruppe gegenüber 11 % in der Interventionsgruppe im 4. Quartal 2015 ( $p < 0,05$ ; OR: 0,22; 95 %-KI [0,1] – [0,45]). Bei den Carbapenemen sowie den Nitroimidazolen unterschied sich die Verschreibungshäufigkeit nicht signifikant zu der Kontrollgruppe.

Die von der ansässigen Krankenhausapotheke ermittelten Daten zum Antibiotikaverbrauch in RDD pro 100 Patiententage auf der visitierten Station decken sich teilweise mit den stichprobenartigen Ergebnissen aus den Patientenkurven, die während der ABS-Visite besprochen wurden. Die Abbildung 8 zeigt dabei den Verlauf der RDDs der einzelnen Wirkstoffklassen im Zeitverlauf. Dabei wurden Antibiotika aus der Klasse der Nitroimidazole nicht berücksichtigt. Der Verbrauch der Breitspektrumpenicilline zeigt einen kontinuierlichen Aufwärtstrend und auch die Aminoglykoside wurden ab dem 3. Quartal 2015 vermehrt eingesetzt. Bei den Cephalosporinen zeigt sich nach einem initialen Anstieg im weiteren Verlauf ein Rückgang des Verbrauchs. Die Schwankungen bei den Carbapenemen zeigte über den gesamten Zeitraum eine ähnliche Entwicklung. Diese Beobachtungen ließen sich auch bei den Verschreibungen während der Visite machen.

Bei den Fluorchinolonen zeigt sich jedoch ein steiler Anstieg des Verbrauchs ab Beginn der ABS-Visite, der auch im Verlauf gegenüber dem Zeitraum vor der Visite erhöht bleibt. Dies erscheint zunächst etwas gegensätzlich zu den Ergebnissen aus den Patientenkurven, bei denen die Verschreibungshäufigkeit von Fluorchinolonen signifikant zurückging. Allerdings liegen die empfohlenen Tagesdosierungen (RDD) für Fluorchinolone unterhalb der im klinikinternen

Antibiotika-Leitfaden vorgegebenen Mengen. Durch die durchgeführten Empfehlungen zur Dosiserhöhung der Fluorchinolone stieg demnach der Verbrauch. Dadurch führte eine Verdopplung der Dosierungen auch bei einem Rückgang der Verschreibungen zu der entsprechenden Kurvenkonfiguration.

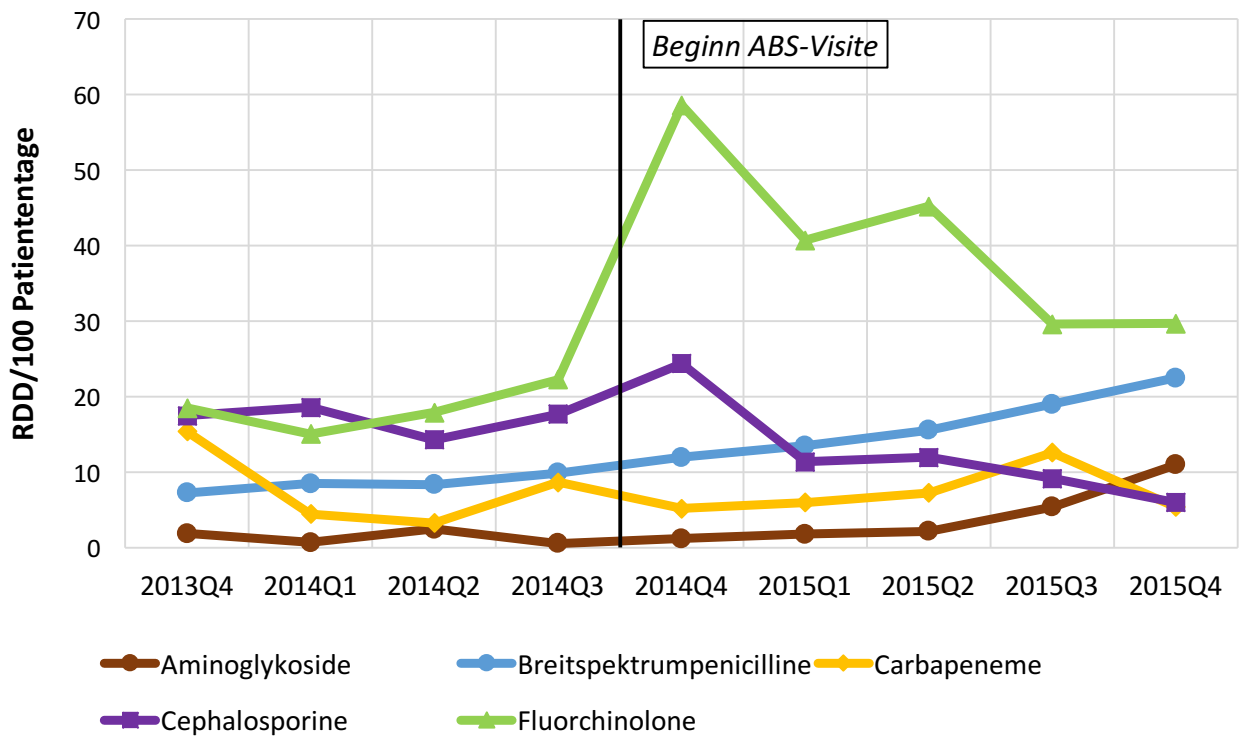


Abbildung 8: Entwicklung der RDDs pro 100 Patiententage im Zeitraum vor und während der ABS-Visite. Q = Quartal

Die Auswirkung der ABS-Visite auf die Verbrauchsmenge wird noch einmal verdeutlicht, wenn die dokumentierten RDDs vor und während des Studienzeitraums verglichen werden. Die Zunahme bei den Breitspektrumpenicillinen, wie in Tabelle 10 zu erkennen, ist mit einer angestiegenen Verschreibungshäufigkeit erklärbar. Diese nahm bei den Fluorchinolonen ab, dafür wurde die Dosierung im Zuge der Visite häufig verdoppelt, was sich in dem deutlich gestiegenen Verbrauch widerspiegelt.

Tabelle 10: Durchschnittliche Antibiotika-Verbrauchsmenge in RDD/100 Patiententage vor der ABS-Visite und im Studienzeitraum

<b>Antibiotika-Verbrauchsmenge in RDD/100 Patiententage</b>	<i>Vor ABS-Visite</i>	<i>Studienzeitraum</i>
Aminoglykoside	1,4	4,3
Breitspektrumpenicilline	8,4	16,5
Carbapeneme	7,9	7,3
Cephalosporine	17	12,6
Fluorchinolone	18,5	41,4

Zusammenfassend zeigte sich ein Verschreibungstrend von den Cephalosporinen und Fluorchinolonen hin zu der Therapie mit Breitspektrumpenicillinen. Bei den weiterhin angewendeten Fluorchinolonen wurde die Dosierung erhöht. Des Weiteren wurde im gleichen Zeitraum, in dem die Visite abgehalten wurde, eine Empfehlung zur Änderung der perioperativen Prophylaxe zum Aminoglykosid Gentamicin ausgesprochen. Diese Entwicklung spiegelt sich im Anstieg des Verbrauchs der Aminoglykoside ab dem 3. Quartal 2015 wider.

### 3.6 Mikrobiologie

Die Daten des Instituts für Medizinische Mikrobiologie bezogen sich auf alle im Zeitraum von Oktober 2013 bis Dezember 2015 eingeschickten mikrobiologischen Proben. Mehrfach positive Kulturen des gleichen Patienten mit einem identischen Isolat in einem Quartal wurden nicht addiert. Die durchschnittliche Anzahl isolierter Erreger vor Studienbeginn und im Interventionszeitraum werden in Tabelle 11 dargestellt.

#### 3.6.1 Auftreten von *Escherichia coli*

Vor Beginn der Visite von Oktober 2013 bis September 2014 wurden 1851 Patienten auf der urologischen Station stationär behandelt. Dabei wurden 195 Proben mit *Escherichia coli*-Erregern

festgestellt. Im Verlauf der ABS-Visite zwischen Oktober 2014 und Dezember 2015 wurden bei 2019 Patienten 202 Proben mit *Escherichia coli*-Erregern dokumentiert. Somit wurde der Erreger in beiden Zeiträumen bei etwa 10 % der Patienten nachgewiesen. Bezogen auf 100 Patientenfälle pro Quartal lies sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellen ( $p = 0,7$ ; 95 %-KI [-2,7] – [3,8]).

Von den isolierten *E. coli*-Erregern waren vor Beginn der Visite im Quartalsdurchschnitt 22,3 % als 3MRGN-Erreger klassifiziert, im Studienzeitraum fiel der Wert auf 11,6 %. Zwar ist die Zahl der durchschnittlich isolierten multiresistenten *Escherichia coli*-Erreger im Studienzeitraum um 35 % zurückgegangen (2 Infektionen pro 100 Patienten vor Beginn vs. 1,3 Infektionen pro 100 Patienten im Studienzeitraum), gemittelt auf die Patientenfälle pro Quartal war dieser Unterschied jedoch nicht signifikant ( $p = 0,215$ ; 95 %-KI [-0,6] – [1,96])

### 3.6.2 Auftreten von multiresistenten gramnegativen Bakterien

Auch wenn zusätzlich zu den 3MRGN-*Escherichia coli*-Erregern die weiteren multiresistenten Erreger dazu gezählt wurden, zeigte sich unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Patientenfälle pro Quartal zwar ein Trend zur Reduktion um 35,7 %, der aber das geforderte Signifikanzniveau verfehlte. Im Jahr vor der Visite wurden durchschnittlich 2,8 Infektionen pro 100 Patienten gezählt, im Studienzeitraum reduzierte sich die Zahl auf 1,8 Infektionen pro 100 Patienten ( $p = 0,218$ ; 95 %-KI [-0,32] – [2,8]).

In Abbildung 9 ist die Entwicklung der Keimnachweise aller dreifach multiresistenter gramnegativer Erreger dargestellt. Die eingefügte Trendlinie zeigt den rückläufigen Trend.

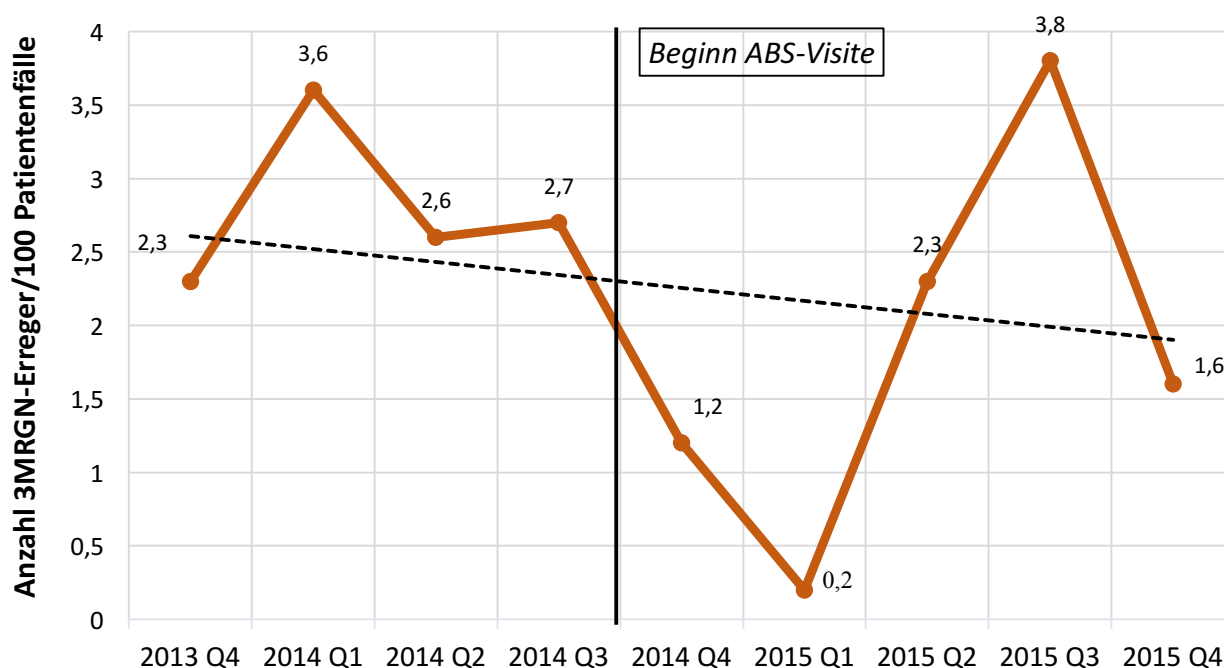


Abbildung 9: Anzahl aller dokumentierten 3MRGN-Spezies pro 100 Patientenfälle und deren Entwicklung vom 4. Quartal 2013 bis zum 4. Quartal 2015. Q = Quartal

Weiterhin zeigte sich trotz signifikanter Steigerung der Verbrauchsmenge der Fluorchinolone kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Resistenzsituation der *Escherichia coli*-Erreger gegenüber den Antibiotika dieser Wirkstoffklasse ( $p = 0,312$ ). Auch die Zahl der aufgetretenen Infektionen mit Enterokokken blieb auf einem ähnlichen Niveau ( $p = 0,183$ ).

Tabelle 11: Durchschnittliche Anzahl isolierter Erreger pro 100 Patientenfälle vor der ABS-Visite und im Studienzeitraum

Anzahl Erreger/100 Patientenfälle	Vor ABS-Visite	Studienzeitraum	T-Wert	p-Wert
<i>Escherichia coli</i>	10,5	10	0,401	0,700
3MRGN- <i>E. coli</i>	2	1,3	1,41	0,215
Fluorchinolon-resistenter <i>E. coli</i>	4,3	3,6	1,09	0,312
Enterokokken	7,6	9	-1,48	0,183
3MRGN-Gesamt	2,8	1,8	1,35	0,218

Von allen während des Studienzeitraums isolierten 36 3MRGN-Erregern wurden in den ABS-Visiten bei 16 Patienten 17 Proben mit 3MRGN-Erregern dokumentiert und besprochen. Dies entsprach 47,2 % aller im Zeitraum der ABS-Visite verzeichneten Infektionen mit 3MRGN-Erregern. 14 Proben stammten dabei von multiresistenten *Escherichia coli*-Erregern, in zwei Proben wurde ein multiresistentes *Klebsiella pneumoniae*-Bakterium gefunden und ein Patient wies eine Infektion mit einem 3MRGN-*Pseudomonas aeruginosa*-Keim auf. 13 der 16 Patienten wurden mit einem Carbapenem behandelt, zwei Patienten mit Piperacillin und Tazobactam und ein Patient mit Cotrimoxazol.



## 4 Diskussion

Seit einigen Jahren werden global ABS-Programme zur Optimierung von Antibiotikatherapien etabliert. Dabei wird der Einsatz eines multidisziplinären Teams zur Durchführung antiinfektöser Visiten in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen<sup>[2,37]</sup>. Einige dieser Programme sind exemplarisch im Anhang in Tabelle 13 dargestellt.

Die vorliegende Studie beschreibt den Einfluss einer wöchentlich durchgeführten Antibiotic-Stewardship-Visite auf einer urologischen Normalstation. Aus der Untersuchung liegen Daten von 563 Patienten vor, die während der 15 Monate stattfindenden ABS-Visite erhoben und besprochen wurden. Es wurden 497 Antiinfektiva-Verschreibungen ermittelt und dabei 210 Antiinfektiva-assoziierte Interventionen ausgesprochen. Es konnte gezeigt werden, dass die Mitarbeit eines ABS-Teams über einen längeren Zeitraum die Qualität und Quantität der Antibiotikaverschreibungen beeinflusst.

### 4.1 Methode

Das ABS-Team bestand in der vorliegenden Studie aus einem Klinischen Pharmakologen, einer Klinischen Mikrobiologin und den Ärzten der Urologie. Planmäßig sollte die untersuchte Station einmal wöchentlich visitiert werden. Außerhalb von Intensivstationen ist dies bei ABS-Visiten in verschiedenen Fachrichtungen weltweit die Regel<sup>[93]</sup>. Die durchschnittliche Verweildauer auf urologischen Stationen in Deutschland beträgt ca. 5 Tage<sup>[94]</sup>. Bei einer wöchentlich stattfindenden Visite kann demnach ein überwiegender Teil der urologischen Patienten analysiert werden.

Um einen möglichen Einfluss auf die Verordnungspraxis messen zu können, wurde die Interventionsgruppe mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen. Für ABS-Interventionsstudien ist dies ein häufig verwendetes Studiendesign<sup>[95,96]</sup>.

Nach Erhebung der demografischen Daten der 563 untersuchten Patienten, wurde eine an diese Parameter angelehnte historische Kontrollgruppe aus retrospektiven Krankenakten erstellt. Die Kontrollgruppe bestand aus 100 Patienten, die in den vorrausgegangenen vier Quartalen auf der visitierten Station behandelt wurden. Dadurch konnte eine mögliche jahreszeitenabhängige

Infektionsursache für die Antibiotikatherapie ausgeglichen werden, auch wenn urologische Infektionen in der Regel ganzjährig vorkommen.

Der Vorteil der Erhebung von Daten aus retrospektiven Krankenakten bestand darin, dass eine unbeeinflusste Stichprobe entstand. Zu diesem Zeitpunkt lagen noch keine Pläne für die Durchführung von ABS-Visiten vor, die Anwesenheit des ABS-Teams ausschließlich zur Datenerfassung hätte potentiell bereits einen Effekt auf das Verschreibungsverhalten haben können.

Eine Stichprobengröße von 100 Patienten ist möglicherweise zu gering, um einen realistischen Überblick über die Antibiotikaverordnungen zu geben. Die Interventionsgruppe umfasst 28 % (563/2019) aller stationär behandelten Patienten im Studienzeitraum, bei der Kontrollgruppe sind es nur etwas über 5 % (100/1851). Eine Fallzahlanalyse nach Abschluss der ABS-Visiten, die eine adäquate Stichprobengröße für die Kontrollgruppe hätte ermitteln können, wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt. Bei der Gegenüberstellung der Verschreibungshäufigkeiten wurden jedoch nur das erste und das letzte Quartal des Studienzeitraums berücksichtigt und einzeln jeweils mit der gesamten Kontrollgruppe verglichen. Die dabei untersuchten Patientenzahlen der Interventionsgruppe ähneln denen der Kontrollgruppe (118 bzw. 78 Patienten). Zusätzlich zu den Daten der Interventions- und Kontrollgruppe wurden Antibiotika-Verbrauchsdaten aus der Krankenhausapotheke in die Auswertung miteinbezogen. Dies ermöglichte eine Betrachtung des gesamten Antibiotikaverbrauchs auf der Station sowohl während der Dauer der ABS-Visite als auch im davorliegenden Jahr. Die Ergebnisse aus den ABS-Visiten und die Daten aus der Krankenhausapotheke zusammengenommen, lassen eine aussagekräftige Bewertung über den Einfluss der ABS-Interventionen auf den Antibiotikaverbrauch zu.

## 4.2 Ergebnisse

### 4.2.1 Interventionen und Umsetzungsrate

Bei allen untersuchten Interventions-Kategorien (Dosiserhöhung und Dosisreduktion, Ansetzen, Umstellen, Beenden einer Therapie) wurde eine hohe Akzeptanz- und Umsetzungsrate erreicht.

Insgesamt wurden 96 % der Empfehlungen von den behandelnden Ärzten übernommen. Vergleichbare Studien, bei denen ein ABS-Team zur Therapieoptimierung eingesetzt wurde, berichten von Umsetzungsraten zwischen 70 % - 98 %<sup>[97,98,99]</sup>. Allerdings sind bei diesen Untersuchungen die Unterschiede hinsichtlich der visitierten Fachgebiete, der Zielsetzung der Studien, sowie des eingesetzten Personals zu berücksichtigen (siehe Anhang; Tab. 13). Für Interventionsstudien auf urologischen Stationen liegen keine vergleichbaren Ergebnisse vor.

*Tabelle 12: Vergleich der Anzahl der durchgeführten Interventionen mit allen Interventionen. AB = Antibiotika*

	<b>vorliegende Arbeit</b>	<b>Weber, 2011<sup>[98]</sup></b>	<b>Palmay, 2014<sup>[99]</sup></b>	<b>Wilke, 2015<sup>[100]</sup></b>
<i>Interventionen betreffend:</i>	Anteil an Gesamt (n = 210)	Anteil an Gesamt (n = 331)	Anteil an Gesamt (n = 1287)	Anteil an Gesamt (n = 262)
AB - Wahl	33 %	35 %	28 %	23 %
Dosierung	31 %	10 %	19 %	5 %
Therapiedauer	21 %	43 %	53 %	43 %

Um zu untersuchen, ob die Zahl der ausgesprochenen Interventionen im Studienzeitraum rückläufig war, wurden die Interventionszahlen des ersten und letzten Quartals miteinander verglichen. Dabei konnte keine signifikante Abnahme festgestellt werden. Komplexe Infektionsgeschehen, die vorwiegend an Universitätskliniken behandelt werden, scheinen die fortlaufende Mitarbeit eines ABS-Teams zu erfordern. Auch die häufige Neubesetzung der behandelnden Ärzte, die im Klinikalltag von der Station in den Operationssaal rotieren und deren Nachfolger noch nicht mit dem ABS-Team zusammengearbeitet haben, kann dazu führen, dass weiterhin regelmäßig Empfehlungen zur Therapieoptimierung ausgesprochen werden. Arnold et al. konnten in einer dreijährigen ABS-Interventionsstudie keine Abnahme suboptimaler Antibiotikatherapien feststellen und nannten den häufig wechselnden Personalbestand als Ursache für diese Beobachtung<sup>[101]</sup>. Eventuell war der Studienzeitraum von 15 Monaten zu kurz bemessen. Eine weitere Arbeit konnte erst zwei Jahre nach Etablierung des ABS-Programms einen kontinuierlichen Rückgang der Interventionszahlen notieren<sup>[97]</sup>.

#### 4.2.2 Antibiotika-Wahl

Ein Drittel der Interventionen betraf die Auswahl des Antibiotikums. Dazu zählten neu angesetzte Antiinfektiva bei einer vermuteten oder bestätigten Infektion, sowie die Umstellung einer Therapie auf einen anderen Wirkstoff. Auch die Oralisierung einer intravenös geführten Therapie fiel in dieser Studie unter den Punkt der Antibiotika-Wahl.

In 47 % der Fälle war eine Infektion die Ursache für eine Antibiotikatherapie. Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt in der Leitlinie über urologische Infektionen für die empirische Therapie einer komplizierten Harnwegsinfektion, die häufig stationär erfolgt, die Gabe von Fluorchinolonen<sup>[102]</sup>. Diese Empfehlung gilt, wenn die lokalen Resistenzraten wiederholt vorkommender uropathogener Erreger unter 20 % liegen. Auch bei der Behandlung einer Epididymitis wird diese Wirkstoffklasse empfohlen. Vor Beginn der ABS-Visite waren Fluorchinolone die am häufigsten verordnete Substanzgruppe.

Daten über Resistenzraten vor Ort bilden eine wichtige Grundlage bei der Erstellung klinikinterner Antiinfektiva-Leitfäden. Im Leitfaden der Universitätsklinik Magdeburg wird bei komplizierten Harnwegsinfektionen, unter Berücksichtigung der Resistenzsituation, die Therapie mit Piperacillin/Tazobactam empfohlen. Im letzten Quartal des Studienzeitraums war die Verschreibungshäufigkeit der Breitspektrumpenicilline bei den visitierten Patienten gegenüber der Kontrollgruppe 18 % höher. Bei 48 Patienten wurde die Antibiotikatherapie umgestellt. Nach den Interventionen haben sich die Verordnungen der Breitspektrumpenicilline mehr als verdoppelt. Auf die gesamte Fallzahl von 2019 Patienten bezogen, ist dies nur ein geringer Anteil. Daten der Krankenhausapotheke zeigen einen Anstieg der gesamten Verbrauchsmenge der Breitspektrumpenicilline während des Studienzeitraums um 96 % von 8,4 RDD/100 Patiententage auf 16,5 RDD/100 Patiententage. Auch außerhalb der ABS-Visiten wurde diese Wirkstoffklasse demnach vermehrt verordnet.

Im 2. Quartal 2015 kam es krankenhauserintern zu einer Änderung der Empfehlung zur perioperativen Prophylaxe bei urologischen Operationen. Fortan wurde der Einsatz des Aminoglykosid-Antibiotikums Gentamicin empfohlen. Der Gesamtverbrauch der Aminoglykoside stieg ab dem 3. Quartal 2015 kontinuierlich an. Bei den im letzten Quartal untersuchten Patienten waren Aminoglykoside die zweithäufigste verschriebene Wirkstoffklasse.

Antiinfektiva-Leitfäden, deren Umsetzung durch ein ABS-Team unterstützt wird, eignen sich für die gezielte Steuerung des Antibiotikaverbrauchs. Borde et al. hatten eine Reduktion des Verbrauchs von Cephalosporinen und Fluorchinolonen um 30 % binnen einen Jahres zur Zielsetzung<sup>[103]</sup>. Ein aktualisierter Leitfaden und ein durchgeführtes ABS-Programm führten zu einer Reduktion des Cephalosporinverbrauchs um 37 % und des Fluorchinolonverbrauchs um 43%.

Die Beobachtungen der Zunahme des Verbrauchs der Breitspektrumpenicilline und der Aminoglykoside in der vorliegenden Studie lassen darauf schließen, dass diese Antibiotika vermehrt entsprechend den Empfehlung des klinikinternen Antiinfektiva-Leitfadens verwendet wurden. Weber et al. berichten, dass die Interventionsgruppe in Ihrer ABS-Studie eine signifikant höhere Konformität mit klinikinternen Standards erreichte, als die Kontrollgruppe<sup>[98]</sup>.

In der vorliegenden Studie wurde nicht untersucht, welche Therapie welcher Diagnose gegenüberstand. Somit wurde nicht ermittelt, ob die verwendeten Wirkstoffklassen für die korrekten Indikationen eingesetzt wurden.

### 4.2.3 Dosierungen

Ein Vergleich der in Tabelle 12 dargestellten ABS-Studien zeigt, dass bei der vorliegenden ABS-Studie häufiger Interventionen bezüglich der Dosierung vorkamen. Ursächlich war zum einen das hier visitierte Patientenkollektiv. Bei urologischen Krankheitsbildern liegt oftmals eine Niereninsuffizienz vor, die mit einer verminderten Ausscheidung einhergeht. Dadurch kann eine Reduktion der Dosierung notwendig werden, um toxische Nebenwirkungen durch Kumulation von Stoffen zu verhindern. Weiterhin weichen die im klinikinternen Antiinfektiva-Leitfaden empfohlenen Dosierungen teilweise von den Herstellerempfehlungen ab. Die Leitfaden-Empfehlungen können durchaus oberhalb der Standarddosierungen liegen, um eine optimale therapeutische Wirkstoffkonzentration zu erreichen.

Ziel einer antiinfektiösen Therapie ist es, durch Überschreitung der minimalen Hemmkonzentration der jeweiligen Erreger im Plasma die Infektion wirksam zu behandeln. Neben der Effektivität der Therapie muss auch das Risiko der Resistenzentstehung bedacht werden. Bei einer Infektion kann durch Spontanmutationen eine Subpopulation an Erregern entstehen, deren Suszeptibilität gegenüber dem verwendeten Wirkstoff eingeschränkt ist. Durch

Eradikation des sensiblen Wildtyps während der Therapie, wird auf die verbleibenden resistenten Mutanten ein Selektionsdruck ausgeübt und eine Vermehrung provoziert. Um dem vorzubeugen, müssen Wirkstoffspiegel erreicht werden, die die Mutationspräventions-Konzentration (MPK) überschreiten<sup>[104]</sup>.

Besonders bei den Fluorchinolonen zeigte sich ein Anstieg der Verbrauchsmenge bei gleichzeitigem Rückgang der Verschreibungshäufigkeit. Bei dieser Substanzgruppe ist bekannt, dass durch dosisabhängige Bakterizidie ein hoher Selektionsdruck gegenüber gramnegativen Erregern erzeugt wird<sup>[105]</sup>. Eine Studie von Marcusson et al. untersuchte die MPK für Ciprofloxacin bei *E. coli*-Isolaten, die Harnwegsinfektionen verursachten<sup>[106]</sup>. Wenn die MHK der untersuchten Erreger unterhalb den von EUCAST veröffentlichten Breakpoints lag, schien es möglich, die Dosis entsprechend anzupassen, um auch die MPK zu übertreffen. Der Selektionsdruck und eine damit einhergehende Vermehrung resistenter Mutanten kann dadurch minimiert werden.

Auf dieser Tatsache aufbauend erfolgten auch die Dosiserhöhungen der Fluorchinolone in der vorliegenden Studie.

#### 4.2.4 Therapiedauer

Etwas mehr als jede fünfte Intervention hatte Einfluss auf die Therapiedauer. Bei Therapien, die in der vorliegenden Studie aufgrund einer ausreichenden Behandlungsdauer beendet wurden, lag die durchschnittliche Anwendungsdauer bei 11,1 Tagen. Ein kürzlich veröffentlichtes Cochrane Review untersuchte 221 ABS-Interventionsstudien<sup>[44]</sup>. In 14 randomisierten Studien mit 3318 Patienten betrug die durchschnittliche, als zu lange betrachtete Therapiedauer, 11 Tage. Nach Interventionen reduzierte sich die Therapiedauer signifikant um 1,95 Tage auf 9,1 Tage. In der vorliegenden Studie wurde ein möglicher Rückgang der durchschnittlichen Therapiedauer nach Interventionen nicht untersucht.

Von den Antibiotikatherapien, die aufgrund fehlender Symptomatik beendet wurden, wurde die perioperative Prophylaxe genauer analysiert. Neben der rechtzeitigen Applikation und der richtigen Auswahl des Wirkstoffs muss auch auf die Länge der Therapie geachtet werden. Laut einer S1-Leitlinie soll eine Einmalgabe nach Möglichkeit nicht überschritten werden, bei einer Gabe von mehr als 24 Stunden wird die perioperative Prophylaxe bereits als Therapie gewertet<sup>[107]</sup>. Auch bei infizierten Operationsgebieten sollte eine perioperative

Antibiotikaprofylaxe nicht über einen Zeitraum von 48 Stunden gegeben werden<sup>[108]</sup>. Speziell für urologischen Operationen gibt es Leitlinien, deren Einhaltung eine Verringerung des Antibiotikagebrauches und einen Rückgang von Resistenzen mit sich brachte<sup>[109]</sup>.

In der vorliegenden Studie wurde bei 90 Patienten eine erweiterte perioperative Prophylaxe festgestellt. Die Dauer der Antibiotikagabe betrug bei diesen Patienten im Mittel 5,1 Tage. Die Verschreibungsdauer der Antibiotika wurde im Nachhinein aus retrospektiven Patientenakten ermittelt. Möglicherweise wurde am Tag der ABS-Visite noch keine Notwendigkeit gesehen, die Therapie zu beenden und diese nach der Visite fortgeführt. Im ersten und letzten Quartal der ABS-Visite war der durchschnittliche Anteil der erweiterten perioperativen Prophylaxen an allen antiinfektiösen Therapien nicht signifikant unterschiedlich (18 von 118 Patienten vs. 7 von 78 Patienten;  $p = 0,179$ ). Ein Rückgang wurde durch die ABS-Visite nicht erreicht.

Ein Vergleich mit ähnlichen Interventionsstudien in Tabelle 12 zeigt, dass der Anteil an Interventionen, die die Therapiedauer betreffen, in der vorliegenden Studie geringer war. Grund hierfür ist möglicherweise, dass hier das Hauptaugenmerk auf Interventionen hinsichtlich der bestehenden antiinfektiösen Therapie lag. Dosierungen und die richtig ausgewählte Wirkstoffklasse bildeten den Schwerpunkt der antimikrobiellen Analyse. Dadurch wurde die empfohlene Änderung der Wirkstoffklasse hin zu Aminoglykosiden für die perioperative Prophylaxe durchgesetzt, auf die Einhaltung der korrekten Therapiedauer wurde möglicherweise nicht ausreichend hingewiesen.

### 4.2.5 Mikrobiologie

Die Anzahl der isolierte Erreger von Patienten der urologischen Station wurde von dem Institut für Medizinische Mikrobiologie ermittelt. Wiederholte Isolierungen eines identischen Bakterienstammes bei einem Patienten pro Quartal wurden nur einmal berücksichtigt. Um bei einer Betrachtung der Erregerzahlen Schwankungen der Fallzahlen auszugleichen, wurden die isolierten Erreger quartalsweise auf 100 Patientenfälle gemittelt.

Neben Optimierungen der antiinfektiven Therapie ist eine Reduktion multiresistenter gramnegativer Erreger ein Ziel bei der Implementierung heutiger ABS-Programme<sup>[21,110]</sup>. Dabei sind mehrere Erreger aus der ESKAPE-Gruppe in den Fokus dieser Untersuchungen gerückt.

Obwohl das Ausmaß der Resistenzen gramnegativer Erreger vielfältig ist, steht im Mittelpunkt vieler ABS-Programme die Eindämmung Betalaktam-resistenter Pathogene. Es konnte gezeigt werden, dass die Entstehung und Vermehrung von Erregern, die als Resistenzmechanismus eine "extended-spectrum beta-lactamase" aufweisen, durch häufige Exposition mit von den ESBL gespaltenen Antibiotika gefördert wird<sup>[111]</sup>. Bei ABS-Interventionsstudien, die Restriktionen bestimmter Antibiotika einführten, zeigten sich vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf die Inzidenzdichte ESBL-produzierender Bakterien<sup>[112,113,114]</sup>.

Die Zahl isolierter dreifach multiresistenter gramnegativer *E. coli* verringerte sich in der vorliegenden Studie nicht signifikant von 2/100 Patientenfälle in der Kontrollgruppe auf 1,3/100 Patientenfälle in der Interventionsgruppe ( $p = 0,215$ ). Der Anteil multiresistenter *Escherichia coli* an allen isolierten 3MRGN-Erregern war vor der ABS-Visite und im Studienzeitraum nahezu identisch (71 % bzw. 72 %). Entsprechend war auch der Rückgang aller 3MRGN-Erreger - von 2,8/100 Patientenfälle auf 1,8/100 Patientenfälle - aufgrund der hohen Quote an *E. coli* nicht signifikant ( $p = 0,218$ ). Ein klarer Trend mit einer Reduktion um 36 % war jedoch erkennbar.

In einer Studie von Knudsen et al. wurden ABS-Interventionen eingeführt, nachdem die Zahl ESBL-produzierender Erreger stetig anstieg<sup>[112]</sup>. Dabei wurden die Verschreibungsrichtlinien im gesamten Krankenhaus geändert und die Indikationen für Cephalosporine und Fluorchinolone eingeschränkt. Empirische Antibiotika-Behandlungen sollten fortan mit Piperacillin/Tazobactam durchgeführt werden. Diese Änderungen führten - neben einem Rückgang im Verbrauch der limitierten Antibiotika - zu einer signifikanten Abnahme an isolierten ESBL-produzierenden *Klebsiella pneumoniae*, konnten aber für *E. coli* keinen statistisch signifikanten Unterschied erreichen.

Petrikkos et al. beschrieben einen ähnlichen Studienablauf<sup>[113]</sup>. Nach einer zwölfmonatigen Observationsphase wurden Restriktionen für den Gebrauch von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation, Carbapenemen und Fluorchinolonen eingeführt. Für den Einsatz dieser Wirkstoffklassen war die Zustimmung eines Infektiologen notwendig. Für die empirische Therapie wurde Piperacillin/Tazobactam empfohlen. Die Inzidenz ESBL-produzierender *K. pneumoniae* fiel von 6 % in der Observationsphase auf 0 % im Studienzeitraum. Die Inzidenz der ESBL-*E. coli*-Isolate blieb hingegen stabil.



Beiden Studien gemein ist die gleichbleibende Inzidenz isolierter resistenter *Escherichia coli*. Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen der vorliegenden Studie. Durch ABS-Interventionen konnte keine signifikante Reduktion multiresistenter *E. coli* erreicht werden. Ursächlich hierfür ist möglicherweise der Übertragungsweg von *E. coli*. Der Erreger wird primär außerhalb der Kliniken übertragen<sup>[21]</sup>, wodurch der Einfluss durchgeführter ABS-Interventionen im Krankenhaus eingeschränkt ist. Hier müssten bereichsübergreifende Programme implementiert werden, die auch niedergelassene Ärzte und Pflegeheime mit einbeziehen<sup>[115]</sup>. Die Etablierung eines ABS-Programms nur auf einer urologischen Station ist möglicherweise nicht ausreichend, um Resistenzraten zu verändern. Yeo et al. untersuchten den Effekt eines erklärenden ABS-Programms auf einer hämatologisch-onkologischen Station<sup>[116]</sup>. Die Resistenzraten blieben während des elfmonatigen Interventionszeitraumes unverändert. Möglicherweise war in der vorliegenden Studie auch der zeitliche Rahmen zu kurz gesteckt, um einen Einfluss auf die Resistenzrate beobachten zu können.

Eine kürzlich veröffentlichte Literaturübersicht stellte Qualitätsmerkmale zusammen, die den Effekt eines ABS-Programmes beurteilen können<sup>[117]</sup>. Danach ist eine Kausalität zwischen ABS-Interventionen und einem Rückgang der Resistenzrate schwer herzustellen, da ein eventueller Rückgang von mehreren Faktoren - z.B. vermehrter Händedesinfektion und Isolierung - beeinflusst wird.

#### 4.2.5.1 Fluorchinolon-Resistenz

Wie bereits beschrieben, ist übermäßiger Antibiotikaverbrauch einer der treibenden Kräfte bei der Resistenzentwicklung<sup>[12]</sup>. Trotz des gestiegenen Fluorchinolon-Verbrauches von 18,5 RDD/100 Patiententage vor ABS-Visite auf 41,4 RDD/100 Patiententage blieb die durchschnittliche Zahl Fluorchinolon-resistenter *E. coli* im Vergleich zur Kontrollgruppe konstant und zeigte einen Trend zur Reduktion (4,3/100 Patientenfälle im Vorjahr vs. 3,6/100 Patientenfälle im Studienzeitraum;  $p = 0,312$ ).

Für Fluorchinolone ist der Zusammenhang zwischen der Gabe und der Resistenzentwicklung besonders durch die Häufigkeit der Verordnungen beschrieben worden. Vasquez et al. zeigten bei einer Auswertung von Risikofaktoren für Fluorchinolon-Resistenzen an stationären und ambulanten Patienten, dass die mehrfache Antibiotikagabe innerhalb von sechs Monaten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten Fluorchinolon-resistenter *E. coli* signifikant erhöht<sup>[118]</sup>. Auch

bei einer weiteren Studie, in der Norfloxacin, Nitrofurantoin und Trimethoprim für die Behandlung von Harnwegsinfekten durch *E. coli* verglichen wurden, zeigte nur das Fluorchinolon Norfloxacin einen Zusammenhang zwischen Verschreibungshäufigkeit und Resistenzrate<sup>[119]</sup>.

In der vorliegenden Studie ist die Häufigkeit der Fluorchinolon-Verschreibungen in der Interventionsgruppe im letzten Quartal der ABS-Visite gegenüber der Kontrollgruppe um 25 % zurückgegangen (11 % vs. 36,1 %). Eine Reduktion der Resistenzen durch eine geringere Exposition mit dieser Wirkstoffklasse konnte nicht festgestellt werden. Gleichzeitig kam es durch den gesteigerten Verbrauch nicht zu einer höheren Resistenzrate. Die Anlehnung der Dosierung an die Mutationspräventions-Konzentration konnte demnach weder einen vorteiligen, noch einen nachteiligen Effekt auf die Resistenzrate zeigen. Möglicherweise ist die Fallzahl nur einer Station zu gering, um Effekte sichtbar zu machen. Ob eine komplette Restriktion der Fluorchinolone oder eine gleichbleibende Verschreibungshäufigkeit mit höheren Dosierungen einen anderen Einfluss auf die Erregerzahlen genommen hätte, konnte aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe nicht untersucht werden.

### 4.3 Ausblick

Innerhalb von 15 Monaten hat sich durch die Etablierung eines Antibiotic-Stewardship-Programms auf einer urologischen Normalstation das Verschreibungsverhalten der Ärzte in Bezug auf den Antiinfektiva-Einsatz verändert. Um einen Effekt des ABS-Programms über den Studienzeitraum hinaus festzustellen, wäre es nun wichtig zu untersuchen, wie sich die Verordnungspraxis nach Beendigung der wöchentlichen Visite entwickelt hat. Da die Interventionszahlen im Verlauf der Visite nicht rückläufig waren, ist es möglich, dass ein Rückgang zu ehemaligen Verschreibungspraktiken erfolgt ist und die Auswirkungen des ABS-Programms auf die Antiinfektiva-Verordnungen aufgehoben wurden. Bei den Erregerzahlen war ein nicht signifikanter Trend aufgrund zu geringer Patientenzahlen zu einem Rückgang multiresistenter Pathogene erkennbar. Eine fortlaufende Betrachtung der Resistenzentwicklung könnte zeigen, ob ein zu kurzer zeitlicher Rahmen untersucht wurde und nach einem längeren Zeitraum eine Reduktion erfolgt.

## 5 Zusammenfassung

Antibiotic-Stewardship-(ABS)-Programme sind seit mehreren Jahren fester Bestandteil vieler Krankenhäuser weltweit. Sie haben die Zielsetzung, inadäquate Antiinfektiva-Verschreibungen zu verhindern, das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu verringern, sowie das Auftreten und Verbreiten von resistenten Erregern einzudämmen. In der vorliegenden Studie wurde von einem multidisziplinären ABS-Team, bestehend aus einem Klinischen Pharmakologen, einer Klinischen Mikrobiologin und den Klinischen Urologen, eine wöchentliche Antiinfektiva-Visite auf einer urologischen Normalstation durchgeführt. Ziel der Untersuchung war es, den Effekt eines ABS-Teams auf den Antiinfektiva-Einsatz und die Erregerzahlen dieser Station zu ermitteln.

Zwischen Oktober 2014 und Dezember 2015 wurden 563 Patienten in die Interventionsgruppe eingeschlossen. Empfehlungen vom ABS-Team zur Optimierung der antiinfektiösen Therapie wurden erfasst. Die Kontrollgruppe bestand aus 100 Patienten, die zwischen Oktober 2013 und September 2014 auf der gleichen Station behandelt worden waren. Zahlen der Krankenhausapotheke über den Antibiotikaverbrauch und des Instituts für Medizinische Mikrobiologie über die isolierten Erreger wurden miteinbezogen.

Insgesamt wurden während des 15-monatigen Studienzeitraums 497 Antiinfektiva-Verschreibungen analysiert und 210 Interventionen ausgesprochen. 96 % der Interventionen wurden übernommen. Die häufigsten Interventionen betrafen die Antibiotika-Wahl und die Dosierung. Der Verbrauch der Breitspektrumpenicilline stieg im Studienzeitraum um 96 % (8,4 RDD/100 Patiententage vs. 16,5 RDD/100 Patiententage). Die Zahl der Fluorchinolon-Verordnungen ging zurück, durch Dosiserhöhungen stieg allerdings der Gesamtverbrauch. Die Anlehnung der Therapie an klinikinterne Standards wurde verbessert. Dosisanpassungen bei Organinsuffizienzen und Hinweise auf mögliche Arzneimittelinteraktionen trugen zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei. Die Anzahl isolierter 3MRGN-Erreger zeigte einen nicht signifikanten Abnahmetrend (2,8/100 Patientenfälle vs. 1,8/100 Patientenfälle;  $p = 0,218$ ).

Die vorliegende Arbeit ist die erste ABS-Interventionsstudie, die den Effekt einer Antiinfektiva-Visite auf einer urologischen Normalstation untersuchte. Die Antibiotika-Verschreibungsqualität konnte durch die Visite verbessert werden. Bei den Keimnachweisen deutete sich ein Rückgang multiresistenter Erreger an, der jedoch nach 15 Monaten nicht signifikant war.

## Anhang

Tabelle 13: Aufbau und Ablauf verschiedener ABS-Programme weltweit

Autor, Jahr, Land	Krankenhaus	Mitglieder des ABS-Teams	Ablauf des ABS-Programms	Beschriebene Ergebnisse
Carling et al. <sup>[97]</sup> 2003, USA	Kommunales akademisches Lehrkrankenhaus	Klinischer Infektiologe, Klinischer Pharmazeut	<p>Antibiotikatherapie mit folgenden Antibiotika wurde analysiert: Cephalosporine der 3. Generation, i.v.-Fluorchinolone, Imipinem</p> <p>Empfehlungen zur Optimierung wurden in Patientenakte gelegt</p> <p>Fortlaufende Schulung der behandelnden Ärzte durch ABS-Team</p>	<p>Umsetzungsrate zwischen 85 % - 98 %</p> <p>Anzahl der Interventionen in den ersten zwei Jahren gleichbleibend, danach 30 %-iger Rückgang</p> <p>Reduktion Cephalosporine der 3. Generation (24,7 DDD/1000 Patiententage auf 6,2 DDD/1000 Patiententage)</p> <p>Rückgang nosokomial übertragener Ceftazidim-resistenter <i>Enterobacteriaceae</i> (p &lt; 0,02)</p>
Arnold et al. <sup>[101]</sup> 2004, USA	Kommunales Krankenhaus	Klinischer Infektiologe, Klinischer Pharmazeut, Klinischer Mikrobiologe	<p>36 Monate Interventionszeitraum</p> <p>Alle i.v.-Antibiotikatherapien wurden von dem ABS-Team in täglichen Visiten analysiert</p>	<p>Umsetzungsrate 81 %</p> <p>Änderung der Antibiotikatherapie in 37 %</p> <p>Keine Abnahme der Anzahl durchgeführter Interventionen</p>

			<p>Interventionskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapiedauer</li> <li>• Dosierungen</li> <li>• effektiver Therapie möglich</li> <li>• nebenwirkungsärmere Therapie möglich</li> <li>• Anlehnung an Resistogramm</li> <li>• Keine Infektion</li> </ul> <p>Ziel: Konformität mit klinikinternem Antiinfektiva-Leitfaden erhöhen</p>
<p>Petrikkos et al.<sup>[113]</sup> 2007, Griechenland</p>	<p>Maximalversorger, akademisches Lehrkrankenhaus, 500 Betten</p>	<p>Klinischer Infektiologe</p>	<p>12 Monate Observationszeitraum, 12 Monate Interventionszeitraum</p> <p>Restriktion von Cephalosporinen der 3. und 4. Generation, Carbapenemen und Fluorchinolonen. Anwendung nur nach Rücksprache mit Infektiologen. Piperacillin/Tazobactam war Substanz der Wahl bei empirischer Therapie</p> <p>Reduktion der Cephalosporine von 22,8 DDD/100 Patiententage auf 8,1 DDD/100 Patiententage.</p> <p>Anstieg von Piperacillin von 17,6 DDD/100 Patiententage auf 48,9 DDD/100 Patiententage</p> <p>Rückgang Ceftazidim-resistenter <i>K. pneumoniae</i> von 30 % auf 10 % (p = 0,007)</p> <p>Rückgang ESBL-produzierender <i>K. pneumoniae</i> von 6 % auf 0 %</p> <p>Kein Unterschied bei <i>E. coli</i>-Infektionen</p>

Weber et al. <sup>[98]</sup> 2011, Deutschland	Universitätsklinikum, vier chirurgische Normalstationen	Klinischer Pharmazeut	6 Monate Observationszeitraum, 6 Monate Interventionszeitraum	Tägliche Visite und Analyse der Antibiotikatherapie	Umsetzungsrate 70 %
			Interventionskriterien:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapiedauer</li> <li>• Anlehnung an Leitlinie</li> <li>• Oralisierung</li> <li>• Antibiotika-Wahl</li> <li>• Dosierungen</li> </ul>	Reduktion der Therapiedauer (11,2 vs. 9,9 Tage; $p < 0,001$ )
Yeo et al. <sup>[116]</sup> 2011, Singapur	Maximalversorger, 990 Betten, hämatologisch- onkologische Normalstation	Klinischer Infektiologe, Klinischer Pharmazeut, Klinischer Mikrobiologe	Antibiotikatherapie mit folgenden Antibiotika wurde nach dem 4. und 7. Tag analysiert: Carbapeneme, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Vancomycin, Piperacillin/Tazobactam	Interventionskriterien:	Umsetzungsrate 87 %
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieumstellung nach Resistogramm</li> <li>• keine Infektion</li> <li>• Nichteinhalten des Antiinfektiva-Leitfadens</li> <li>• Dosierung, Dauer oder Antibiotika-Wahl nicht adäquat</li> </ul>	Rückgang der Verschreibungen analysierter Antibiotika
					Keine Unterschiede bei der Inzidenzdichte untersuchter Erreger

			Inzidenzdichte von Ceftazidim-resistenten <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> Inzidenzdichte von Carbapenem-resistenten <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	
Borde et al. <sup>[103]</sup> 2014, Deutschland	Universitätsklinikum, Innere Medizin, 300 Betten	Klinischer Infektiologe, Klinischer Pharmazeut, Ärzte versch. Fachrichtungen	Aktualisierung des Antiinfektiva-Leitfadens, empirische Therapie fortan mit Penicillin statt Cephalosporin/Fluorchinolon  Zielsetzung: 30 % Reduktion der Verschreibungen von Cephalosporinen/Fluorchinolonen in einem Jahr  Wöchentliche ABS-Visiten auf Sationen mit hohem Antibiotikaverbrauch	Reduktion des Cephalosporinverbrauchs um 37 %  Reduktion des Fluorchinolonverbrauchs um 43 %  Anstieg des Penicillinverbrauchs um 18 %
Knudsen et al. <sup>[112]</sup> 2014, Dänemark	Universitätsklinikum, 585 Betten	Klinischer Pharmazeut, Klinischer Mikrobiologe, Klinischer Pharmakologe, infektiologisch ausgebildete Krankenschwester	24 Monate Vergleichszeitraum, 24 Monate Interventionszeitraum  Aktualisierung des Antiinfektiva-Leitfadens, Einschränkungen bei der Verwendung von Cephalosporinen und Fluorchinolonen, vermehrt Verwendung von Piperacillin/Tazobactam	Anstieg des Gesamt-Antibiotikaverbrauchs  Rückgang des Cephalosporin- & Fluorchinolonverbrauchs  Anstieg des Piperacillin/Tazobactam-Verbrauchs

			Tägliche ABS-Visite durch speziell ausgebildete Krankenschwestern	Rückgang ESBL-produzierende <i>K. pneumoniae</i> ( $p < 0,001$ ) Kein Rückgang ESBL-produzierender <i>E. coli</i> ( $p = 0,524$ )  Anstieg Piperacillin/Tazobactam-resistenter <i>P. aeruginosa</i> und <i>Enterococcus faecium</i> ( $p < 0,033$ )
Palmay et al. <sup>[99]</sup> 2014, Kanada	Maximalversorger, Allgemeine Innere Medizin, Nephrologie, Kardiologie, Allgemeinchirurgie, Orthopädie, Neurochirurgie	Klinischer Infektiologe, Klinischer Pharmazeut	6 Monate Interventionszeitraum  Antibiotikatherapie mit folgenden Antibiotika wurde nach dem 3. und 10. Tag analysiert: Carbapeneme, Piperacillin/Tazobactam, 3. Generations-Cephalosporine, Fluorchinolone  Empfehlungen zur Optimierung wurde elektronisch in die Patientenakte übermittelt	Umsetzungsrate 80 %  Änderung der Antibiotikatherapie in 47 %  Rückgang des Verbrauchs der analysierten Antibiotika um 21 % ( $p = 0,004$ )  Kein Rückgang der Inzidenz resistenter Erreger
Wilke, K., de With, K. <sup>[100]</sup> 2015, Deutschland	Universitätsklinikum, vier Intensivstationen	Klinischer Infektiologe, Klinischer Pharmazeut	4 Monate Interventionszeitraum  Analyse der Antibiotikatherapie auf vier Intensivstationen	Reduktion der Zahl der Antibiotikaverordnungen



## Literatur

1. **Cohen, M. L.** Changing patterns of infectious disease. *Nature* 406, 762–767 (2000).
2. **The Society for Healthcare Epidemiology of America.** Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 33, 322–327 (2012).
3. **Wright, G. D.** The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat.Rev.Microbiol.* 5, 175–186 (2007).
4. **Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A. et al.** Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One* 7, (2012).
5. **Babic, M., Hujer, A. M. & Bonomo, R. A.** What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resist. Updat.* 9, 142–156 (2006).
6. **Theuretzbacher, U.** Beta-Lactamasen und Beta-Lactamase- Inhibitoren. *Chemother. J.* 4, 136–142 (1998).
7. **Malhotra-Kumar, S., Lammens, C., Coenen, S., Van Herck, K. & Goossens, H.** Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 369, 482–490 (2007).
8. **Arason, V. A., Kristinsson, K., Sigurdsson, J. et al.** Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 313, 387–391 (1996).
9. **Yap, M.-N.** The Double Life of Antibiotics. *Mo Med.* 110, 320–324 (2013).
10. **Powers, J. H.** Antimicrobial drug development – the past, the present, and the future. *Clin. Microbiol. Infect.* 10, 23–31 (2004).
11. **Barbosa, T. M. & Levy, S. B.** The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist.* 3, 303–311 (2000).
12. **Carlet, J. & Pittet, D.** Access to antibiotics: a safety and equity challenge for the next decade. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2, 1 (2013).
13. **Coates, A., Hu, Y., Bax, R. & Page, C.** The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1, 895–910 (2002).
14. **Page, M.** Cephalosporins in clinical development. *Expert Opin. Investig. Drugs* 13, 973–985 (2004).
15. **DiMasi, J. A., Hansen, R. W. & Grabowski, H. G.** The price of innovation: New estimates of drug development costs. *J. Health Econ.* 22, 151–185 (2003).
16. **Hensley, S.** New Antibiotic Could Boost Besieged Aventis. *Wall Str. J.* (2004).
17. **Pendleton, J. N., Gorman, S. P. & Gilmore, B. F.** Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 11, 297–308 (2013).
18. **Schröppel, K. & Riessen, R.** Multiresistente gramnegative Bakterien. *Medizinische Klin. - Intensivmed. und Notfallmedizin* 108, 107–112 (2013).
19. **Bush, K. & Fisher, J. F.** Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new beta-lactamases from gram-negative bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* 65, 455–478 (2011).

20. **Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. et al.** Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 18, 268–281 (2012).
21. **Robert Koch Institut.** Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt* 55, 1311–1354 (2012).
22. **Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit.** *GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence* (2016).
23. **Robert Koch Institut.** Ausgewählte gramnegative Erreger ausgewertet nach den KRINKO-Definitionen für Multiresistenz. <https://ars.rki.de> (2017).
24. **Lübbert, C., Straube, L., Stein, C. et al.** Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int. J. Med. Microbiol.* 305, 148–156 (2015).
25. **World Health Organization.** Antimicrobial resistance global report on surveillance 2014. 4–5 (2014).
26. **Robert Koch Institut.** Bericht des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger. *Epidemiol. Bull. Nr. 25* 213–217 (2016).
27. **Robert Koch Institut.** Schwer verlaufende Clostridium-difficile-Infektionen: IfSG-Surveillancedaten von 2011 und 2012. *Epidemiol. Bull. Nr. 25* 233–240 (2013).
28. **European Center for Disease Prevention and Control.** *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012.* (2014).
29. **Struelens, M. J.** Multidisciplinary antimicrobial management teams: the way forward to control antimicrobial resistance in hospitals. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 16, 305–307 (2003).
30. **Kern, W. V., Fellhauer, M., Hug, M. et al.** [Recent antibiotic use in German acute care hospitals - from benchmarking to improved prescribing and quality care]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 140, 237–246 (2015).
31. **Robert Koch Institut.** Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. *Bundesgesundheitsblatt* 996–1002 (2013).
32. **Fellhauer, M. & de With, K.** ADKA-IF-Antibiotika-Surveillance-Projekt. *Bundesverband Dtsch. Krankenhausapotheker e.V.* 4, (2010).
33. **Bronzwaer, S., Lönnroth, A. & Haigh, R.** The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro surveillance : bulletin europæen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 9, 30–34 (2004).
34. **Vander Stichele, R. H., Elseviers, M. M., Ferech, M., Blot, S. & Goossens, H.** European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Data collection performance and methodological approach. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 58, 419–428 (2004).
35. **Bundesministerium für Gesundheit.** Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART). *Z. Gastroenterol.* 52, 391–391 (2011).
36. **Middendorf, M.** Haftungsrechtliche Aspekte der Krankenhaushygiene nach der Reform des Infektionsschutzgesetzes. *Krankenhaushygiene up2date* 6, 313–321 (2011).
37. **de With, K.** S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. *Dtsch. Gesellschaft für Infekt.* (2013).

38. **Shlaes, D., Gerding, D., John, J. & Craig, W.** Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 18, 275–291 (1997).
39. **Gould, I. M.** Stewardship of antibiotic use and resistance surveillance: the international scene. *J. Hosp. Infect.* 43 Suppl, 253–260 (1999).
40. **Polk, R.** The role of the infectious diseases physician in monitoring antimicrobial use: a pharmacy perspective. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 63, 612–626 (1987).
41. **Pien, F. D., Lau, W. K. & Sur, N.** Antibiotic use in a small community hospital. *West J Med* 130, 498–502 (1979).
42. **Hecker, M. T., Aron, D. C., Patel, N. P., Lehmann, M. K. & Donskey, C. J.** Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch. Intern. Med* 163, 972–978 (2003).
43. **Standiford, H. C., Chan, S., Tripoli, M., Weekes, E. & Forrest, G. N.** Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 33, 338–345 (2012).
44. **Davey, P., Brown, E., Charani, E. et al.** Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst. Rev.* CD003543 (2017).
45. **Dellit, T. H., Owens, R., McGowan, J. et al.** Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin. Infect. Dis. Oxford Journals* 44, 159–177 (2007).
46. **Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin.** *Empfehlungen zur Struktur und Ausstattung von Intensivstationen.* (2010).
47. **van Gastel, E., Costers, M., Peetermans, W. E. & Struelens, M. J.** Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: A self-reporting survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 65, 576–580 (2010).
48. **Ohl, C. A. & Luther, V. P.** Antimicrobial stewardship for inpatient facilities. *Journal of Hospital Medicine* 6, (2011).
49. **Kang, J. S. & Lee, M. H.** Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J. Intern. Med.* 24, 1–10 (2009).
50. **Czock, D. & Rasche, F. M.** Dose adjustment of ciprofloxacin in renal failure: reduce the dose or prolong the administration interval? *Eur. J. Med. Res.* 10, 145–148 (2005).
51. **Tröger, U., Drust, A., Martens-Lobenhoffer, J. et al.** Decreased meropenem levels in Intensive Care Unit patients with augmented renal clearance: Benefit of therapeutic drug monitoring. *Int. J. Antimicrob. Agents* 40, 370–372 (2012).
52. **European Centre for Disease Prevention and Control.** *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015.* (2017).
53. **Nosseir, N., Michels, G., Pfister, R. et al.** Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von Antiinfektiva in der Intensivmedizin. *Dtsch. medizinische Wochenschrift* 139, 1889–1894 (2014).
54. **Behnke, M., Hansen, S., Leistner, R. et al.** Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Dtsch. Arztebl. Int.* 110, 627–633 (2013).
55. **Huttner, A., Harbarth, S., Hope, W. W., Lipman, J. & Roberts, J. A.** Therapeutic drug monitoring of the  $\beta$ -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J. Antimicrob. Chemother.* 70, 3178–3183 (2015).

56. **Anderson, D. J., Engemann, J., Harrell, L. et al.** Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, 1715–1720 (2006).
57. **Schwaber, M. J. & Carmeli, Y.** Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 60, 913–920 (2007).
58. **Cizman, M., Plankar Srovin, T., Blagus, R. et al.** The long-term effects of restrictive interventions on consumption and costs of antibiotics. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 3, 31–35 (2015).
59. **Falagas, M. E., Bliziotis, I., Michalopoulos, A. et al.** Effect of a policy for restriction of selected classes of antibiotics on antimicrobial drug cost and resistance. *J. Chemother.* 19, 178–184 (2007).
60. **Echols, R. & Kowalsky, S.** The use of an antibiotic order form for antibiotic utilization review: influence on physicians' prescribing patterns. *J. Infect. Dis.* 150, 803–807 (1984).
61. **Bartoletti, R., Cai, T., Wagenlehner, F., Naber, K. & Johansen, T. E.** Treatment of Urinary Tract Infections and Antibiotic Stewardship. *Eur. Urol. Suppl.* 15, 81–87 (2016).
62. **Foxman, B. & Brown, P.** Epidemiology of urinary tract infections: Transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infectious Disease Clinics of North America* 17, 227–241 (2003).
63. **Naber, K. G., Schito, G., Botto, H., Palou, J. & Mazzei, T.** Surveillance Study in Europe and Brazil on Clinical Aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): Implications for Empiric Therapy. *Eur. Urol.* 54, 1164–1178 (2008).
64. **Hisano, M., Bruschini, H., Nicodemo, A. & Srougi, M.** Uncomplicated urinary tract infections in women in a sao paulo quaternary care hospital: Bacterial spectrum and susceptibility patterns. *Antibiotics* 3, 98–108 (2014).
65. **Guggenbichler, J. P., Assadian, O., Boeswald, M. & Kramer, A.** Incidence and clinical implication of nosocomial infections associated with implantable biomaterials - catheters, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections. *GMS Krankenhhyg Interdiszip* 6, Doc18 (2011).
66. **Ko, M.-C., Liu, C., Woung, L. et al.** Species and antimicrobial resistance of uropathogens isolated from patients with urinary catheter. *Tohoku J. Exp. Med.* 214, 311–319 (2008).
67. **Johansen, T. E. B., Cek, M., Naber, K. et al.** Hospital acquired urinary tract infections in urology departments: pathogens, susceptibility and use of antibiotics. Data from the PEP and PEAP-studies. *Int. J. Antimicrob. Agents* 28, 91–107 (2006).
68. **Cek, M., Tandogdu, Z., Wagenlehner, F. et al.** Healthcare-associated urinary tract infections in hospitalized urological patients: a global perspective: results from the GPIU studies 2003-2010. *World J. Urol.* 32, 1587–1594 (2014).
69. **Tandogdu, Z., Cek, M., Wagenlehner, F. et al.** Resistance patterns of nosocomial urinary tract infections in urology departments: 8-year results of the global prevalence of infections in urology study. *World J. Urol.* 32, 791–801 (2014).
70. **Matsumoto, T., Hamasuna, R., Ishikawa, K. et al.** Nationwide survey of antibacterial activity against clinical isolates from urinary tract infections in Japan (2008). *Int. J. Antimicrob. Agents* 37, 210–218 (2011).
71. **Mrkobrada, M., Ying, I., Mokrycke, S. et al.** CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Can. Urol. Assoc. J.* 9, 13–22 (2015).

72. **Cek, M., Tandogdu, Z., Naber, K. et al.** Antibiotic prophylaxis in Urology Departments, 2005-2010. *Eur. Urol.* 63, 386–394 (2013).
73. **Malavaud, S., Bonnet, E., Atallah, F. et al.** Evaluation of clinical practice: audit of prophylactic antibiotics in urology. *Prog. Urol.* 18, 395–401 (2008).
74. **Deguchi, T. & Matsumoto, T.** Antimicrobial stewardship in urology. *Int. J. Urol.* 21, 628–629 (2014).
75. **Kroschinsky, F., Schäkel, U. & Ehninger, G.** Leucocytosis: etiology and diagnostic approach. *Internist (Berl).* 48, 1239–1251 (2007).
76. **Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K., Saint-Louis, P. & Lacroix, J.** Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 39, 206–217 (2004).
77. **Samra, M. & Abcar, A. C.** False estimates of elevated creatinine. *Perm. J.* 16, 51–52 (2012).
78. **Levey, A. S., Stevens, L., Schmid, C. et al.** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 150, 604–612 (2009).
79. **Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M. & Hultgren, S. J.** Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 13, 269–284 (2015).
80. **Klare, I., Witte, W., Wendt, C. & Werner, G.** Vancomycin-resistente enterokokken (VRE): Aktuelle daten und trends zur resistenzzentwicklung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 55, 1387–1400 (2012).
81. **Fussen, R. & Lemmen, S.** Multiresistente Erreger auf der Intensivstation. Sinnvolle Maßnahmen zur Prävention. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 111, 743–754 (2016).
82. **Lee, C. R., Cho, I. H., Jeong, B. C. & Lee, S. H.** Strategies to minimize antibiotic resistance. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 10, 4274–4305 (2013).
83. **Falagas, M. & Karageorgopoulos, D.** Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet* 375, 248–251 (2010).
84. **Beyaert, I.** Das Antibiogramm – nie war es so wertvoll wie heute. *Uro-News* 20, 18–22 (2016).
85. **The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. <http://www.eucast.org> [Zugriff am 23.02.17] (2017).
86. **Nasrin, D., Collignon, P., Roberts, L. et al.** Effect of beta lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ* 324, 28–30 (2002).
87. **Guillemot, D., Carbon, C., Balkau, B. et al.** Low dosage and long treatment duration of  $\beta$ -lactam: Risk factors for carriage of penicillin-resistant streptococcus pneumoniae. *JAMA* 279, 365–370 (1998).
88. **Ambrose, P. G., Bhavnani, S., Rubino, C. et al.** Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. *Clin. Infect. Dis.* 44, 79–86 (2007).
89. **Lode, H.** Evidence of Different Profiles of Side Effects and Drug–Drug Interactions among the Quinolones — The Pharmacokinetic Standpoint. *Chemotherapy* 47, 24–31 (2001).
90. **Fachinformation.** Fachinformation ferro sanol® duodenal 100 mg Hartkapseln. <http://www.fachinfo.de/pdf/012782> 1–3 [Zugriff am 24.02.17] (2016).
91. **WMA General Assembly.** Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *J. Indian Med. Assoc.* 107, 1–8 (2013).

92. **ICH Harmonised Tripartite Guideline.** Guideline for good clinical practice E6(R1). *ICH Harmon. Tripart. Guidel.* 1996, i-53 (1996).
93. **Howard, P., Pulcini, C., Levy Hara, G. et al.** An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* 70, 1245–1255 (2014).
94. **Statistisches Bundesamt.** Krankenhäuser nach Fachabteilungen / Einrichtungen, Betten und Patientenbewegung 2015.  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/KrankenhaeuserFA.html> [Zugriff am 17.05.17] (2016).
95. **Cairns, K. A., Jenney, A., Abbott, I. et al.** Prescribing trends before and after implementation of an antimicrobial stewardship program. *Medical Journal of Australia* 198, 262–266 (2013).
96. **Marra, A. R., de Almeida, S., Correa, L. et al.** The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am. J. Infect. Control* 37, 204–209 (2009).
97. **Carling, P., Fung, T., Killion, A., Terrin, N. & Barza, M.** Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24, 699–706 (2003).
98. **Weber, A., Schneider C., Grill, E. et al.** [Interventions by clinical pharmacists on surgical wards - impact on antibiotic therapy]. *Zentralblatt für Chirurgie* 136, 66–73 (2011).
99. **Palmay, L., Elligsen, M., Walker, S. et al.** Hospital-wide rollout of antimicrobial stewardship: A stepped-wedge randomized trial. *Clin. Infect. Dis.* 59, 867–874 (2014).
100. **Wilke, K. & De With, K.** Dokumentation von Antibiotic Stewardship (ABS)-Interventionen im Rahmen infektiologischer Visiten. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundheitswes.* 109, 528–534 (2015).
101. **Arnold, F. W., McDonald, L. C., Newman, D., Smith, R. S. & Ramirez, J. A.** Improving antimicrobial use: longitudinal assessment of an antimicrobial team including a clinical pharmacist. *J. Manag. Care Pharm.* 10, 152–158 (2004).
102. **Grabe, M., Bartoletti, R., Bjerklund-Johansen, T. et al.** Guidelines on Urological Infections. *Eur. Assoc. Urol.* 33–40 (2015).
103. **Borde, J. P., Litterst, S., Ruhnke, M. et al.** Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a 200-bed community hospital in Germany. *Infection* 43, 45–50 (2014).
104. **Yeh, P. J., Hegreness, M. J., Aiden, A. P. & Kishony, R.** Drug interactions and the evolution of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 7, 460–466 (2009).
105. **Schneidewind, L., Kranz, J., Boehm, K. et al.** [Antibiotic stewardship (ABS). Definition, contents, necessity and practice on examples of current clinical-urological controversies]. *Urologe. A* 55, 489–93 (2016).
106. **Marcusson, L. L., Olofsson, S. K., Lindgren, P. K., Cars, O. & Hughes, D.** Mutant prevention concentrations of ciprofloxacin for urinary tract infection isolates of *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother.* 55, 938–943 (2005).
107. **AWMF.** S1-Leitlinie: Perioperative Antibiotikaprophylaxe. *AWMF online* (2012).
108. **Togo, Y., Tanaka, S., Kanematsu, A. et al.** Antimicrobial prophylaxis to prevent perioperative infection in urological surgery: A multicenter study. *J. Infect. Chemother.* 19, 1093–1101 (2013).

109. **Cai, T., Verze, P., Brugnolli, A. et al.** Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: An Important Step in Antimicrobial Stewardship. *Eur. Urol.* 69, 276–283 (2016).
110. **Tacconelli, E., Cataldo, M., Dancer, S. et al.** ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 20, 1–55 (2014).
111. **Rodríguez-Baño, J., Navarro, M., Romero, L. et al.** Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Infect.* 14, 180–183 (2008).
112. **Knudsen, J. D. & Andersen, S. E.** A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL- And AmpC-producing, Gram-negative bacteria at a university hospital. *PLoS One* 9, (2014).
113. **Petrikos, G., Markogiannakis, A., Papapareskevas, J., Daikos, G. & Stefanakos, G.** Differences in the changes in resistance patterns to third- and fourth-generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates following a restriction policy in a Greek tertiary care hospita. *Int. J. Antimicrob. Agents* 29, 34–38 (2007).
114. **Tängdén, T., Eriksson, B. M., Melhus, Å., Svennblad, B. & Cars, O.** Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 1161–1167 (2011).
115. **Dik, J.-W. H., Hendrix, R., Poelman, R. et al.** Measuring the impact of antimicrobial stewardship programs. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 7210, 1–7 (2016).
116. **Yeo, C. L., Chan, D., Earnest, A. et al.** Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 31, 583–590 (2012).
117. **Akpan, M., Ahmad, R., Shebl, N. & Ashiru-Oredope, D.** A Review of Quality Measures for Assessing the Impact of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals. *Antibiotics* 5, 5 (2016).
118. **Vasquez, G. A., Siu, H. R., Luna, E. M., Reyes, K. C. & Zervos, M. J.** Risk factors for quinolone-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Infect. Dis. Clin. Pract.* 17, 309–313 (2009).
119. **Goettsch, W., van Pelt, W., Nagelkerke, N. et al.** Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J. Antimicrob. Chemother.* 46, 223–228 (2000).

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefanie M. Bode-Böger für die Überlassung des Themas, für die fachliche und menschliche Betreuung während des Schreibprozesses und die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Herrn Dr. med. Uwe Tröger danke ich für die angenehme und lehrreiche Atmosphäre während der Visiten, für die kompetente Erklärung vieler pharmakologischer Fragestellungen und für die akribische Arbeit beim Korrekturlesen.

Herrn Prof. Dr. med. Gernot Geginat und Frau Dr. med. Jacqueline Färber danke ich für die Bereitstellung der Antibiotika-Verbrauchsdaten und der Erregerzahlen.

Weiterhin danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Martin Schostak und dem Team der Klinik für Urologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg für die Unterstützung auf mehreren Ebenen, die für die Fertigstellung der Arbeit unerlässlich waren.

Letztlich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren Hilfe das Studium der Humanmedizin und die Fertigstellung der vorliegenden Dissertation niemals möglich gewesen wäre.



# Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

**„Effekte wöchentlicher interdisziplinärer routinemäßig durchgeführter Antibiotic-Stewardship-(ABS)-Visiten auf den Antiinfektivaeeinsatz auf einer urologischen Normalstation“**

im Institut für Klinische Pharmakologie mit Unterstützung durch Frau Prof. Dr. med. Dr. h. c. Stefanie M. Bode-Böger ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Frankfurt, den 20. Juni 2018

Maximilian Rost

# Lebenslauf

## **Maximilian Johannes Rost**

Anschrift: Grüne Straße 19, 60316 Frankfurt am Main

Geburtsdatum: 31. Oktober 1989

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

---

## **Beruflicher Werdegang**

**seit 10/2017**

*Hospital zum Heiligen Geist, Frankfurt*

Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik, Innere Medizin

---

## **Studium**

**10/2009 - 05/2010**

*McDaniel College, Budapest*

Vorbereitungsjahr Medizin

**09/2010 - 06/2012**

*Semmelweis Universität, Budapest*

Humanmedizin

- 06/2012: Abschluss 1. Abschnitt Ärztliche Prüfung

**09/2012 - 11/2012**

*Asklepios Medical School, Hamburg*

Humanmedizin

**11/2012 - 11/2016**

*Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg*

Humanmedizin

- 10/2015: Abschluss 2. Abschnitt Ärztliche Prüfung
- 11/2016: Abschluss 3. Abschnitt Ärztliche Prüfung

**12/2016**

- United States Medical Licensing Examination: Step 1

---

## Klinische Erfahrung

### 2013 - 2015

#### Famulaturen

- Praxis Dres. Wunder und Jansen, Frankfurt: Allgemeinmedizin
- Klinikum am Urban, Berlin: Anästhesie
- American University Hospital, Beirut, Libanon: Notfallmedizin
- Universitätsklinikum Magdeburg: Kardiologie

### 11/2015 - 10/2016

#### Praktisches Jahr

- Praxis Dr. Becker, Osterweddingen: Allgemeinmedizin
- Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, Johannesburg, Südafrika: Unfallchirurgie
- Herzzentrum Leipzig: Kardiologie
- Universitätsklinikum Leipzig: Gastroenterologie

---

## Schulbildung

### 2000 - 2009

#### Schillerschule Gymnasium, Frankfurt

- 06/2009: Abschluss Abitur

### 07/2006 - 12/2006

#### Rochedale State High School, Brisbane, Australien

---

Frankfurt, den 20. Juni 2018