

# ABSCHLUSSBERICHT

## 1 Titel und Verantwortliche

Thema	„Antibiotic Stewardship- und Hygienemaßnahmen zur Prävention und Kontrolle von <i>Clostridium difficile</i> -assozierten Diarrhoen am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), <b>AHCDAD</b>
Schlüsselbegriffe	Antibiotic Stewardship (ABS), <i>Clostridium difficile</i> -assozierte Diarrhoe (CDAD)
Förderkennzeichen	IIA5-2512FSB113
Fördersumme	<b>466.590,31 €</b>
Ressort, Institut	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel Klinik für Innere Medizin I, Schittenhelmstr. 12, 24105 Kiel,
Auftragnehmer(in)	Dr. med. Anette Friedrichs
Projektleitung	Dr. med. Anette Friedrichs
Projektmitarbeiter	Dr. med. Evelyn Kramme, Dr. rer. nat. Julia Thern, Dr. rer. pol. Reinhard Vonthein
Laufzeit Beginn	01.07.2012
Laufzeit Ende	31.12.2015

## Inhaltsverzeichnis

Einleitung	S. 4
Ausgangslage	S. 4
Konzept und Ziele des Projektes	S. 5
Projektstruktur	S. 6
Erhebungs- und Auswertungsmethodik	S. 7
Durchführung, Arbeits- und Zeitplan	S. 8
Ergebnisse	S. 10
Erstellung der klinikspezifischen Leitlinien	S. 10
Punktprävalenzanalysen zur Erhebung der Qualität der Antiinfektivtherapie	S. 10
ABS-Interventionen	S. 12
Antibiotikaverbrauchsdaten	S. 13
Erfassung von Patienten mit <i>Clostridium difficile</i> -assoziierter Diarrhoe	S. 19
Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung	S. 23
Gender Mainstreaming Aspekte	S. 27
Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse	S. 27
Veröffentlichungen	S. 27
Öffentlichkeitsarbeit	S. 27
Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit, Transferpotential)	S. 27
Publikations- und Literaturverzeichnis	S. 28

## Zusammenfassung

Da die Antibiotikatherapie als Hauptrisikofaktor für die *Clostridium difficile*-assoziierte Diarrhoe (CDAD) gilt, deren Inzidenzen an den Campi Kiel und Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) in Relation zu anderen Kliniken der Maximalversorgung erhöht waren, wurde die AHCDAD- Studie zur Implementierung rationaler Antibiotikastrategien aufgelegt.

Bei der AHCDAD-Studie handelt es sich um eine Interventionsstudie zu Antibiotic Stewardship (ABS) und Hygienemaßnahmen an beiden Campi des UKSH. Seitens des Vorstandes wurde im Jahr 2011 an beiden Campi je eine Arztstelle mit vollen Deputat und Mandat als Antibiotic Steward geschaffen. Im Rahmen der Studie konnte durch die Finanzierung von Personal an beiden Campi jeweils ein ABS-Team gemäß S3-Leitlinie<sup>1</sup> aufgebaut werden. Ziele der Studie waren die Senkung der Inzidenz der *Clostridium difficile*-assoziierten Diarrhoe und Reduktion der CDAD-bedingten Isolationstage mittels Optimierung der Antiinfektivtherapie durch die interdisziplinären ABS-Teams.

Es wurden klinikspezifische Leitlinien zur kalkulierten Antiinfektivtherapie erstellt und in den teilnehmenden Kliniken durch Schulungsmaßnahmen implementiert. Die Adhärenz an diese Empfehlungen sowie die Qualität der Antiinfektivtherapie wurden in zwei Punktprävalenzstudien (PPS) zu Beginn und am Ende einer 2-jährigen Interventionsphase untersucht. In der Interventionsphase wurden regelmäßige proaktive ABS-Visiten in den teilnehmenden Kliniken durchgeführt. Weiterhin wurden während dieser Zeit aufgetretene CDAD-Fälle dokumentiert. Die gesammelten Daten wurden anonymisiert und statistisch ausgewertet.

Eine Senkung der CDAD-Inzidenz konnte an beiden Campi im Studienzeitraum erreicht werden, die Dauer der CDAD-bedingten Isolationstage lag im Median bei 8 Isolationstagen/CDAD-Fall. Bezogen auf die Isolationstage/Jahr konnte eine Reduktion von 49 monatlichen Isolationstagen/Jahr (95%-Konf.Int. -100 bis +2) gezeigt werden. Die Qualität der Antiinfektivtherapie wurde im Interventionszeitraum deutlich gesteigert (+ 22% Leitlinienadhärenz bei PPS2 vs PPS1 in Kiel, + 25% mehr Dokumentation der Indikation sowie + 17% mehr Dokumentation der Therapiedauer der Antiinfektivtherapie, beides jeweils campusaggregiert) in PPS2 vs PPS1.

Die Implementierung eines interdisziplinären ABS-Teams ist ein sinnvolles und effektives Instrument zur Senkung der CDAD-Inzidenzdichte und zur Optimierung der Antiinfektivtherapie an einem Haus der Maximalversorgung. Für den Erfolg der Studie und die Umsetzung der Interventionen sind ein Deputat und Mandat der Mitglieder des ABS-Teams dabei ebenso wichtig wie eine enge Zusammenarbeit mit der Hygiene.

## Einleitung

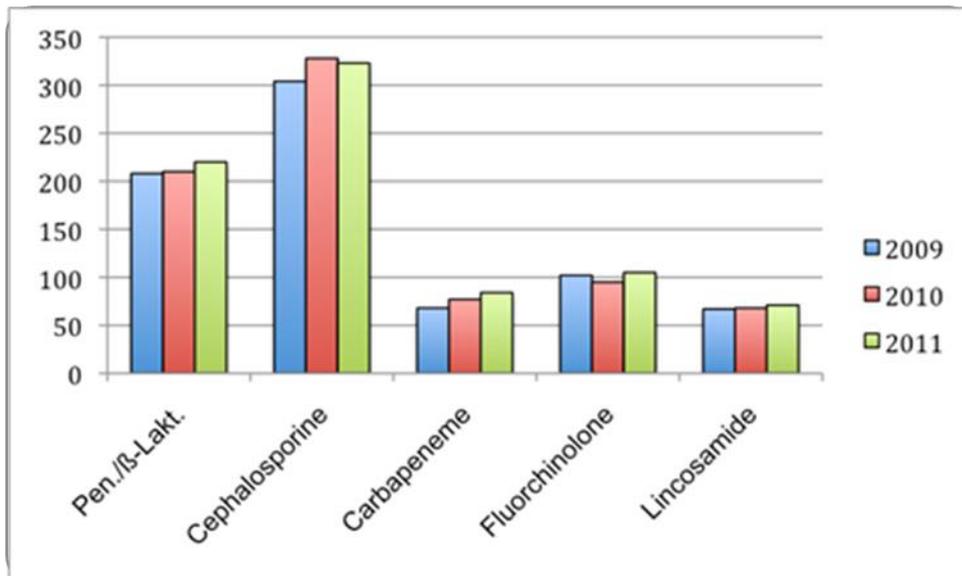
### Ausgangslage

Die Antibiotikatherapie ist in zahlreichen Studien als Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer CDAD beschrieben. Auch wenn fast alle Substanzen mit einem Risiko behaftet sind, ist dieses bei Breitspektrumantibiotika deutlich erhöht.

Die Inzidenzdichten der nosokomialen CDAD lag auf beiden Campi des UKSH (Kiel und Lübeck) über dem bundesdeutschen Durchschnitt (Tab. 1), die des Campus Lübeck sogar deutlich. Der Verbrauch an Antiinfektiva am UKSH war in den Jahren 2009 – 06/2011 deutlich angestiegen (Abb. 1).

	<b>CDAD am UKSH 2009</b>		
	Inzidenzdichte gesamt	nosokomial	mitgebracht
<b>Kiel</b>	0,50	n.v.	n.v.
<b>Lübeck</b>	1,12	0,85	n.v.
<b>nationales Referenzzentrum: Median</b>	0,60	n.v.	n.v.
	n.v.: Daten nicht vorhanden		
	<b>CDAD am UKSH 2010</b>		
	Inzidenzdichte gesamt	nosokomial	mitgebracht
<b>Kiel</b>	0,57	0,52	0,04
<b>Lübeck</b>	1,05	0,80	0,17
<b>nationales Referenzzentrum: Median</b>	0,71	0,39	0,21

Tab1: CDAD-Inzidenzdichten am UKSH in 2009 und 2010



**Abb.1:** Verbrauch an Antibiotika am UKSH in den Jahren 2009, 2010 und 2011 (extrapoliert), beispielhaft eingeteilt nach Wirkstoffklassen, die hauptsächlich für die Entwicklung einer CDAD verantwortlich sind. Pen./β-Lakt.: Kombinationspräparate aus Penicillinen und β-Laktamaseinhibitoren. Einheit der y-Achse: verbrauchte Dosen/Wirkstoffklasse in RDD

Im Jahr 2011 waren an beiden Campi des UKSH jeweils ein ABS-Arzt implementiert worden, die mit regelmäßige Visiten auf einzelnen Stationen begonnen hatten.

Da sich Interventionen im Rahmen von Antibiotic Stewardship als wirksam zur Senkung des Antibiotikaverbrauches und der CDAD- Inzidenzen erwiesen hatten, sollten die ABS-Maßnahmen im Rahmen dieses Projektes auf alle Bereiche mit hohen CDAD- Inzidenzdichten ausgeweitet und intensiviert werden.

### Konzept und Ziele des Projekts

Hypothesen:

1. Die verstärkten, dauerhaften Maßnahmen (Antibiotic Stewardship) zur Sicherstellung einer adäquaten Antibiotikatherapie, die sich an Leitlinien und an lokaler Resistenzstatistik orientiert, zusammen mit optimierten Hygienemaßnahmen führen zu einer sinkenden CDAD-Inzidenzdichte.
2. Zwei Jahre dieser Maßnahmen führen zu einer verbesserten Adhärenz.
3. Während dieser Zeit sinkt die Anzahl an Isolationstagen.

Als adäquate Antibiotikatherapie galt, was in den jeweils geltenden Leitlinien empfohlen wurde. Die Adhärenz zu den Leitlinien wurde zu Beginn der Studie im Rahmen einer Punkt-Prävalenz-Studie überprüft. Da in CDAD-Ausbrüchen v.a. Kontrollmaßnahmen erfolgreich waren, die Antibiotic Stewardship beinhalteten, erschienen die Inzidenzdichte der Erkrankung und Anzahl der Isolationstage sinnvolle Zielgrößen der klinischen Auswirkungen einer adäquaten Antibiotikatherapie.

## **Projektstruktur**

### Intervention / Maßnahme

Das ABS- Team rekrutierte sich aus Mitarbeitern der klinischen Infektiologie, des Dezernats Apotheke (klinische Pharmazeuten), der Institute für Mikrobiologie, und der Zentralen Einheit Interne Krankenhaushygiene. In Anlehnung an die ABS- Leitlinie wurden vom ABS- Team in Zusammenarbeit mit ärztlichen Vertretern der teilnehmenden Kliniken (z.B. Mitglieder der Arzneimittelkommission (AMK)) Antibiotika- Leitlinien erstellt, die sich an internationalen und nationalen Leitlinien, an den vorherrschenden Infektionsdiagnosen der Kliniken und an der lokalen Resistenzstatistik orientieren. Zu Beginn der Studie wurde im Rahmen einer Punktprävalenzanalyse die Adhärenz zu den geltenden Leitlinien überprüft. Die Compliance bezüglich der Hygienemaßnahmen wurde von den Mitarbeitern der Zentralen Einheit Interne Krankenhaushygiene anhand der geltenden Hygienerichtlinien überprüft.

Folgende Maßnahmen zur Optimierung der Antibiotikatherapie und der Hygienemaßnahmen wurden vom Studienteam durchgeführt:

- a) Prospektive Einzelfallberatung
- b) Deeskalation der Therapie nach mikrobiologischem Ergebnis
- c) Systematische Umstellung von i.v. Anwendung auf orale Anwendung
- d) Optimierung der Therapiedauer
- e) Überprüfung der Hygienemaßnahmen

## **Erhebungs- und Auswertungsmethodik**

Die Zielgruppe umfasste Stationen des UKSH beider Campi mit hoher CDAD-Inzidenz, der Personalrat und die Ethikkommission hatte an beiden Campi den Interventionen zugestimmt. Die Datenmenge umfasste monatliche Daten der zwei ganzen Jahre vor Verabschiedung der Leitlinien und der zwei ganzen Jahre danach, also zweimal 24 Monatswerte, insgesamt 48 Monatswerte.

Einschlusskriterien:

- Stationen mit hohen CDAD- Inzidenzdichten
- Patienten mit nosokomialen CDAD- Infektionen

Ausschlusskriterien:

- Stationen mit niedrigen CDAD- Inzidenzdichten
- Patienten mit mitgebrachten CDAD-Infektionen

Zur Erhebung der Antibiotikatherapiequalität wurden zwei Punktprävalenzanalysen anhand eines durch die klinische Pharmazeutin entworfenen Erhebungsbogens durchgeführt, in dem folgende Parameter erhoben wurden:

- Indikation der Antiinfektivtherapie
- Dauer der Antiinfektivtherapie
- Applikationsart der Antiinfektiva
- Infektionsrelevante Krankheiten und Risikofaktoren (RF) für abweichendes Keimpektrum / multiresistente Erreger
- Leitlinienadhärenz der Antiinfektivtherapie.

Die Patienten mit CDAD wurden anhand eines Erhebungsbogens erfasst, der folgende Parameter enthielt:

- Risikofaktoren für CDAD
- Antiinfektivtherapie vor CDAD
- Verlauf der CDAD
- Antiinfektivtherapie der aktuellen CDAD.

### **Statistische Auswertung:**

Die Wahrscheinlichkeiten für die Fehler erster und zweiter Art wurden auf die üblichen Werte 0.05 und 0.2 festgelegt. Beim Test auf unterschiedliche Steigungen der Inzidenzdichte vor und

nach dem Stichtag der Leitlinienverabschiedung (Meilenstein 1) wurde ein Unterschied von 0.12 Standardabweichungen pro Jahr mit der geforderten Sicherheit nachgewiesen. Angenommen, die Jahresmittel 2009 und 2010 liegen auf einem konstanten Trend, unterscheiden sich aber um eine Standardabweichung von Jahresmitteln. Diese 0.05 ist mit der Wurzel aus 12 zu multiplizieren, um auf die Standardabweichung (SD) eines Monatswerts zu kommen. Die Steigungen müssen sich um 1.4 SD (Dupont, Plummer 1998) unterscheiden, um mit der geforderten Wahrscheinlichkeit auf dem gegebenen Niveau signifikant verschieden zu sein. Die Inzidenzrate müsste also um 0.17 pro Jahr fallen. Das ist etwa dreimal so viel wie im Zeitraum, aus dem die Planungsdaten stammen. Diese Effektstärke entspricht der Annahme, in einem Jahr die Inzidenzrate auf den bundesdeutschen Medianwert abzusenken.

Da nicht erwartet wurde, dass Stationen geschlossen oder das Klinikums-Berichtswesen umgestellt wird, sollte keine Station und kein Monat für die Auswertung nach dem Intention-to-Treat-Prinzip verloren gehen. Allerdings könnten Infektionsausbrüche, Wechsel in der Klinikleitung und andere unvorhersehbare seltene Ereignisse die Ergebnisse einer einzelnen Station so verfälschen, dass sie von der Analyse ausgeschlossen werden muss.

### **Rekrutierung / Erreichbarkeit der Zielgruppe / Durchführbarkeit**

Um jahreszeitliche Schwankungen und ggf. Ausbrüche geeignet einordnen zu können, wurden über mindestens zwei ganze Jahre Studienteilnehmer eingeschlossen. Die Inzidenzen an nosokomialen CDAD der vorangegangenen Jahre lagen vor. In den nach der Inzidenzdichte ausgewählten Bereichen gingen wir von hohem Risikopotential für CDAD aus.

## **Durchführung, Arbeits- und Zeitplan**

Zeitplan siehe Anlage „Zeitplan“

Die zu besetzenden Stellen der Assistenten für Innere Medizin sowie der Krankenhausapotheker waren an beiden Campi zeitgerecht besetzt worden, die zu besetzenden Stellen der Dokumentationsassistenten ebenfalls. In Kiel gab es jedoch sowohl bei der Stelle des Assistenzarztes für Innere Medizin als auch bei der Stelle des Dokumentationsassistentin eine mehrmonatige krankheitsbedingte Vakanz (Innere Medizin: 4 Monate, Dokumentationsassistent 9 Monate).

An beiden Campi wurden die klinikspezifischen Leitlinien erstellt und mit Klinikvertretern (AMK) konsentiert. Die teilnehmenden Kliniken wurden diesbezüglich geschult. Regelmäßige Antinfektiva - Visiten auf Stationen mit hoher CDAD - Inzidenz wurden auf beiden Campi kontinuierlich durchgeführt. Beide Punktprävalenzanalysen erfolgten gemäß Zeitplan (Anfang 2013 und Anfang 2015).

Aufgrund der langen Ausfallzeit der Dokumentationsassistentin am Campus Kiel konnte die Dateneingabe nicht im ursprünglich geplanten Zeitraum durchgeführt werden. Eine kostenneutrale Verlängerung des Projektes bis Dezember 2015 wurde genehmigt.

## Ergebnisse

### Erstellung der klinikspezifischen Leitlinien

Leitlinien wurden für folgende Kliniken erstellt:

- Internistische Kliniken
- Neurozentrum (Neurologie und Neurochirurgie)
- Urologie
- Herz- und Gefäßchirurgie
- Weitere chirurgische Kliniken (Allgemeinchirurgie, Orthopädie, Unfallchirurgie).

Die klinikspezifischen Leitlinien wurden den Kollegen in Form von Kitteltaschenkärtchen zur Verfügung gestellt.

### Punktprävalenzanalysen zur Erhebung der Qualität der Antiinfektivtherapie:

Auf beiden Campi zusammen wurden insgesamt 812 Patienten erfasst, davon 435 bei der PPS1 und 377 bei der PPS2.

#### Alters- und Geschlechtsverteilung:

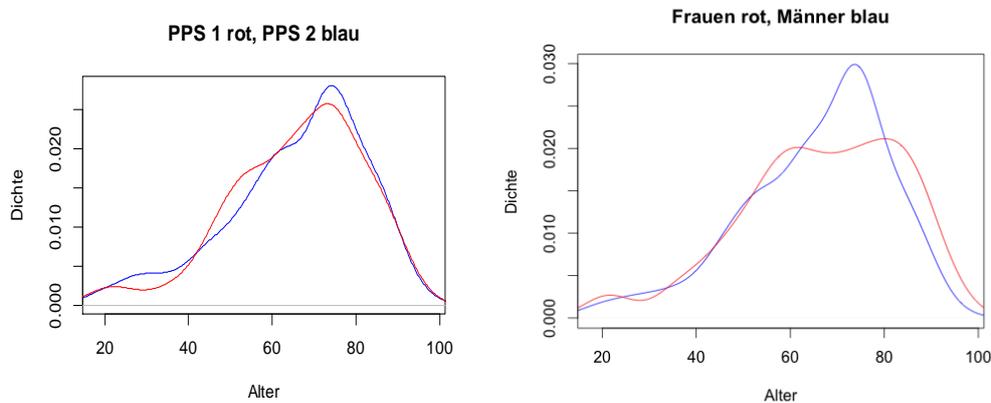
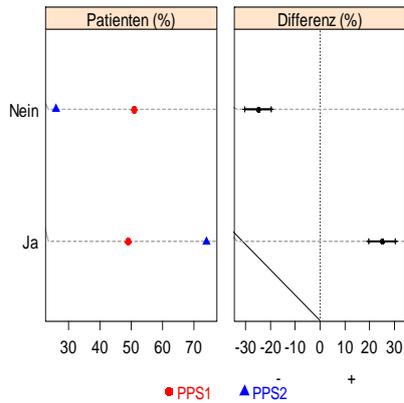


Abb. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der in beiden PPS erfassten Patienten

Insgesamt waren bei den 812 Patienten 1162 Antiinfektiva verschrieben worden (PPS1 n= 619 Antiinfektiva, PPS2 n= 543 Antiinfektiva, Reduktion um 12,3% bei PPS2). Der Anteil der Patienten mit systemischen Antiinfektiva, die bei PPS1 und 2 erfasst wurden, unterschied sich mit 38,7% (PPS1) und 37,3% (PPS2) nicht signifikant. Die Anzahl der Antiinfektiva, die pro Patient verabreicht wurden, wichen mit 1,42 (PPS1) und 1,44 (PPS2) ebenfalls nicht voneinander ab.

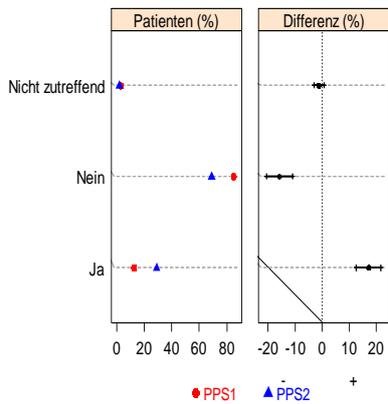
### Dokumentation der Indikation der Antiinfektivtherapie:



**Abb.3:** Dokumentation der Indikation zur Antiinfektivtherapie in beiden PPS

Die Dokumentation der Indikation wurde von 49% (PPS1) um 25% auf 74% (PPS2) verbessert (Abb. 3).

### Dokumentation der Therapiedauer:



**Abb. 4:** Dokumentation der Therapiedauer der Antiinfektivtherapie in beiden PPS

Die geplante Therapiedauer wurde um 17% häufiger (PPS1: 12%, PPS2: 29%) dokumentiert (Abb. 4).

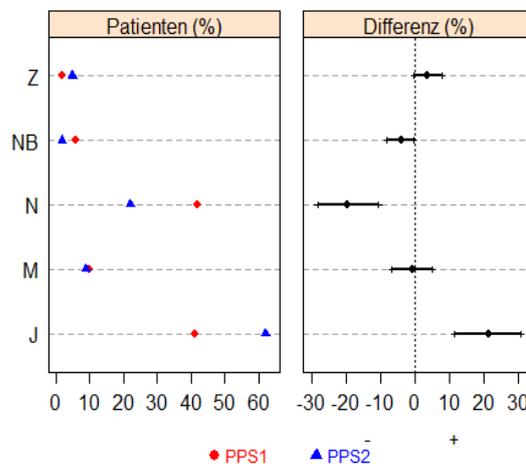
### Applikationsart der Antiinfektivtherapie

In beiden Punktprävalenzstudien wurde in ca. 90% der Fälle eine adäquate Applikationsart dokumentiert mit geringen, jedoch nicht signifikanten, Unterschieden zwischen den einzelnen Fachabteilungen.

### Dokumentation der Leitlinienadhärenz:

Was die Leitlinienadhärenz betrifft, so wurden beide Campi getrennt ausgewertet. Am Campus Lübeck waren vor Beginn der Studie bereits Leitlinien zur kalkulierten Therapie durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene herausgegeben worden, die jedoch eine Auswahl von mehreren Substanzen erlaubten. Entsprach die bei der PPS1 erhobene Therapie einer dieser Auswahlmöglichkeiten, wurde sie folgerichtig als „adäquat“ gewertet. In Kiel gab es noch keine Therapieleitlinien zu Studienbeginn.

Entsprechend war die Leitlinienadhärenz in Lübeck im Rahmen beider Punktprävalenzstudien nahezu unverändert bei 75-78%, weniger Auswahlmöglichkeiten für die kalkulierte Therapie führten nicht zu einer Verschlechterung der Adhärenz. In Kiel konnte eine deutliche Zunahme der Leitlinienadhärenz von 44% auf 62% beobachtet werden (PPS 1 vs. PPS 2, siehe Abb. 5).

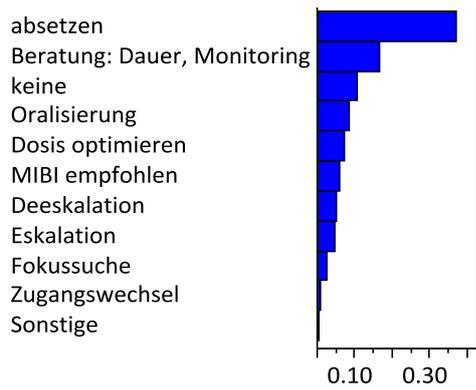


**Abb.5:** Dokumentation der Leitlinienadhärenz in beiden PPS, dargestellt nur Campus Kiel

Die Infektionen waren für dieses gemischte Patientenkollektiv charakteristisch mit den aus der Literatur beschriebenen Hauptdiagnosen Pneumonien und Harnwegsinfekten. Eine Zunahme der Infektionsdiagnosen bei der PPS2 fand sich bei den Beatmungspneumonien und den Harnwegsinfekten, eine Abnahme bei der perioperativen Prophylaxe. Verglichen mit der PPS1 wurden in der PPS2 mehr Patienten mit Risikofaktoren für Infektionserkrankungen erhoben: Diabetes mellitus (+14%), malignen Grunderkrankungen (+15%), Niereninsuffizienz (+ 16%) und strukturellen Lungenerkrankungen (+ 7%).

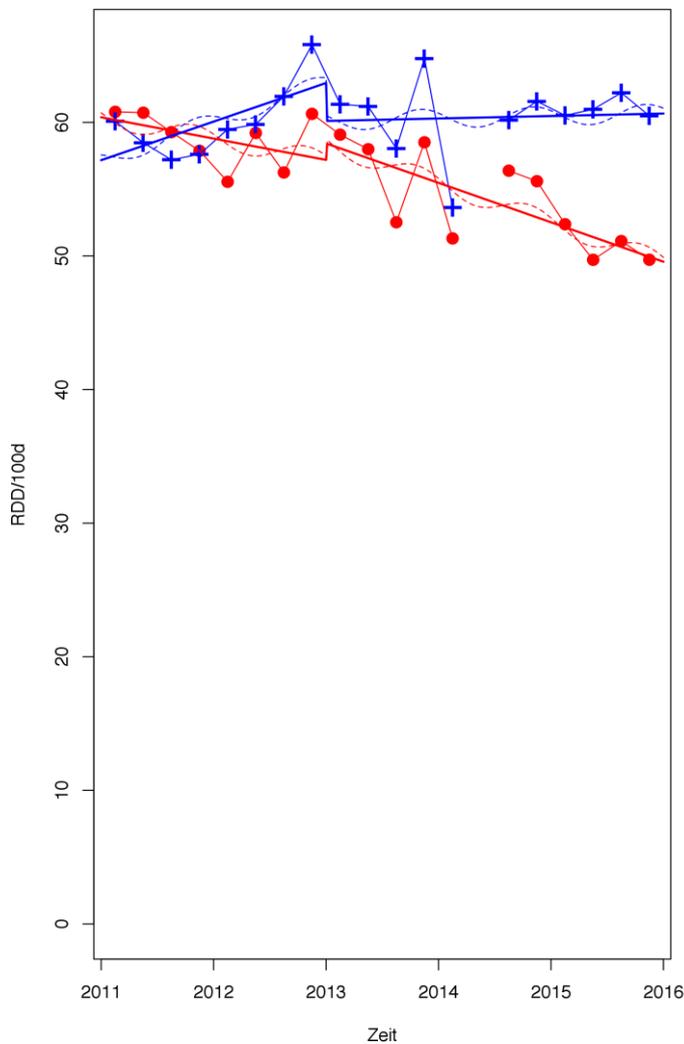
### **ABS- Interventionen:**

Im Interventionszeitraum wurden regelmäßige Visiten auf den teilnehmenden Stationen durchgeführt. Insgesamt wurde im Rahmen von 2612 Visiten zu 12563 ABS- Maßnahmen beraten. Häufigste Intervention war die Empfehlung des Absetzens einer oder mehrerer Antibiostatika (Abb. 6).



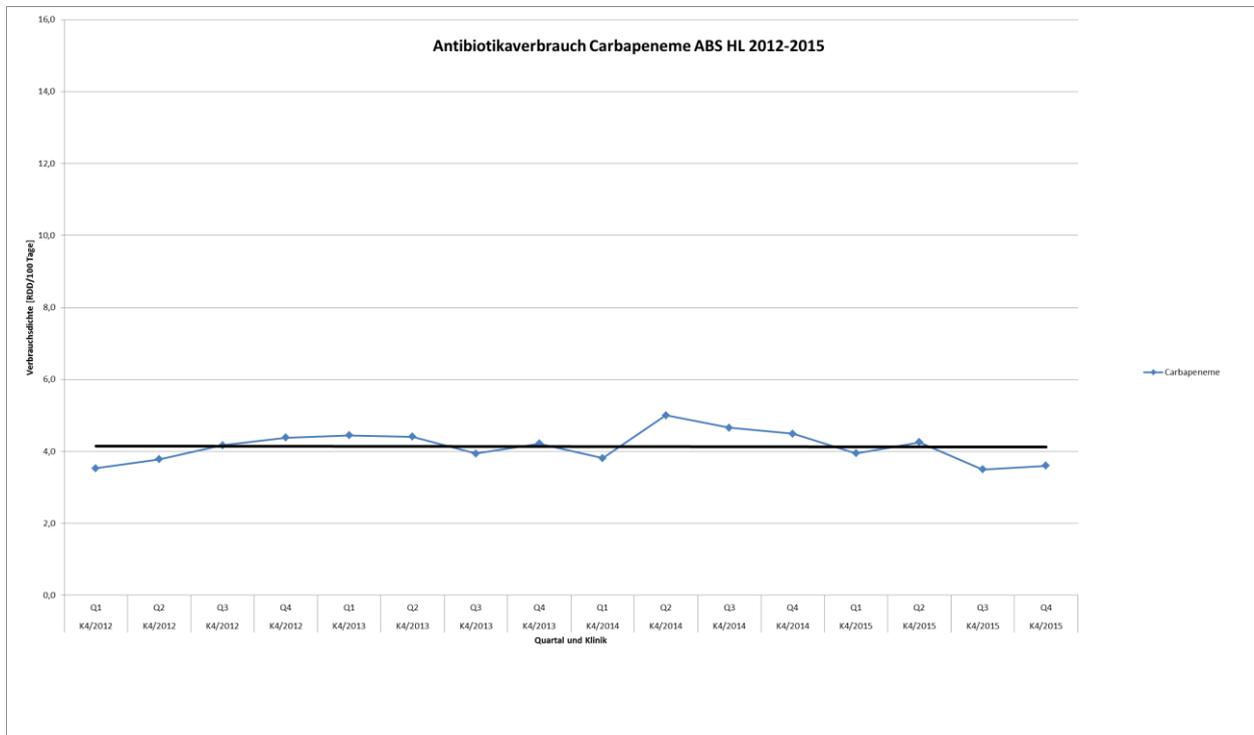
**Abb. 6:** Häufigkeit der durchgeführten Interventionen beider ABS-Teams während der regelmäßigen Visiten im Interventionszeitraum

**Antibiotikaverbrauchsdichten:**

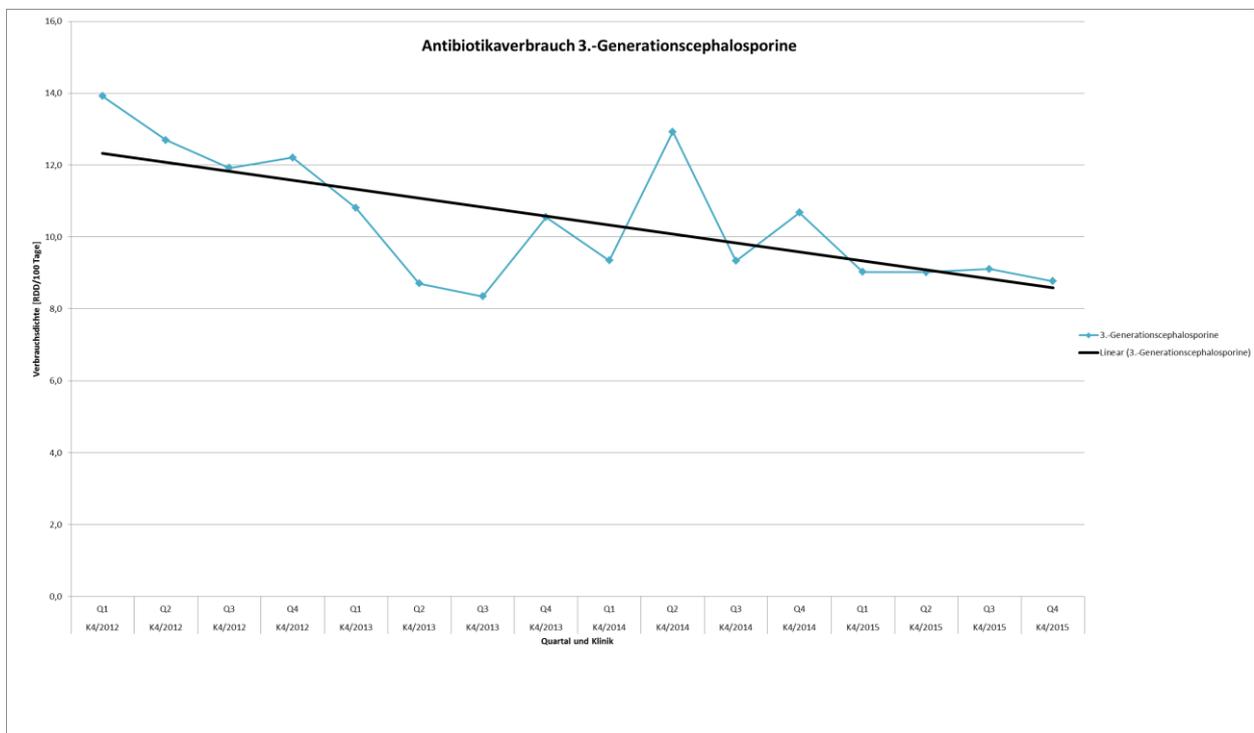


**Abb.7:** Antibiotikaverbrauchsdichte im Zeitraum 2011 – 2016 (je zwei Jahre vor und nach der Interventionsphase) am Campus Kiel (blau) und Lübeck (rot)

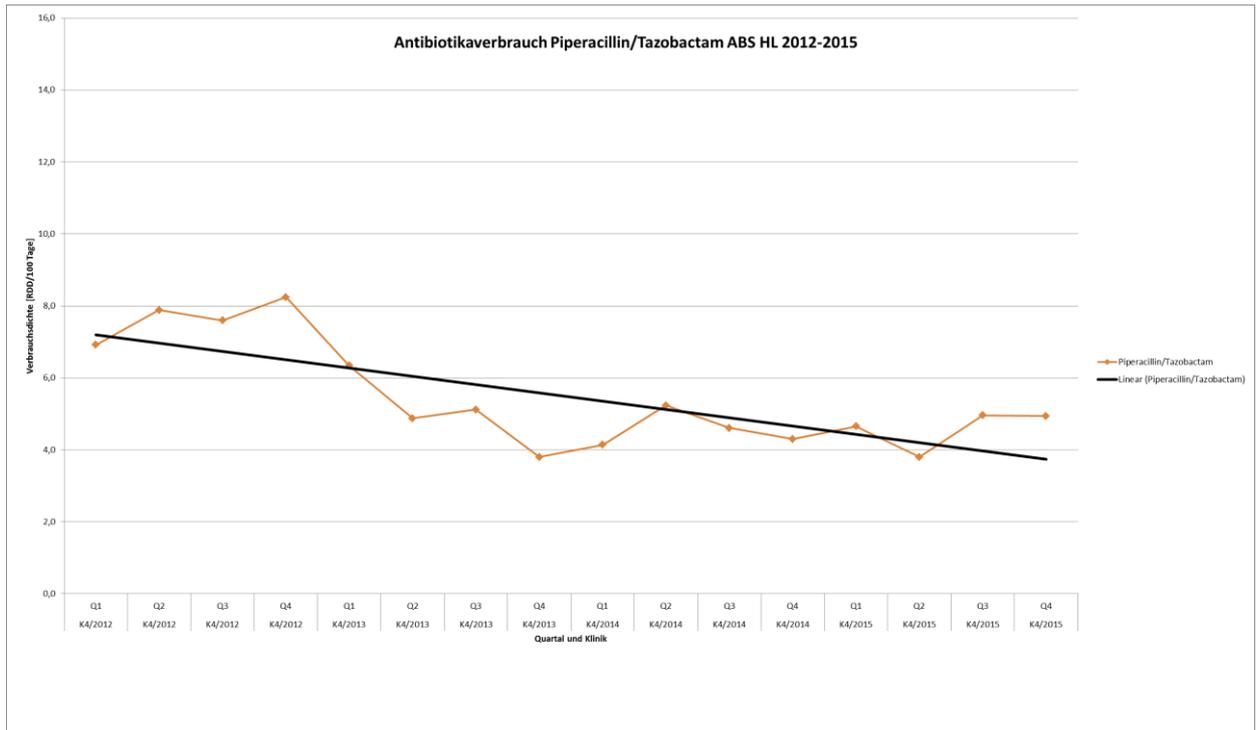
Am Campus Lübeck wurde auf den betreuten Stationen für die Gesamtverbrauchsdichte eine Abnahme verzeichnet (Abb. 7). Insbesondere kam es zu einer Verschiebung des Einsatzes von Beitspektrumantibiotika hin zu Substanzen mit schmalere Wirkspektrum.



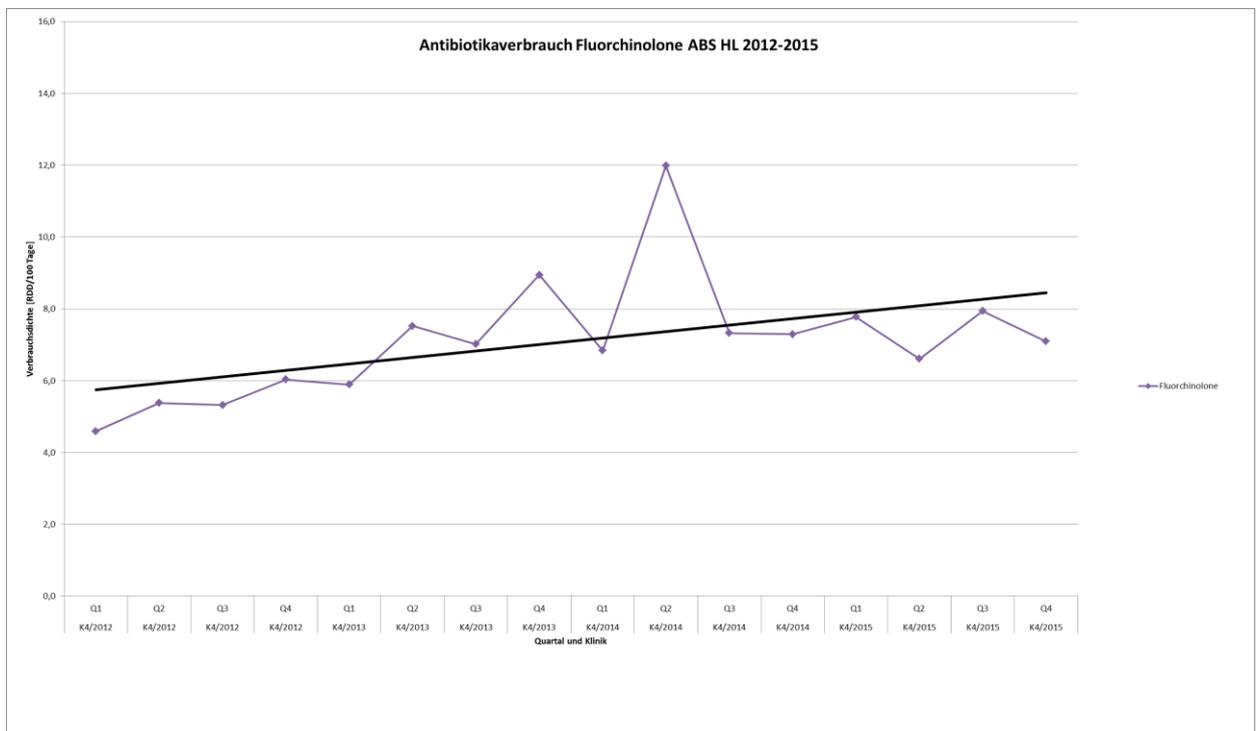
**Abb. 8:** Verbrauchsdichte der Carbapeneme auf den ABS-visitierten Stationen des Campus Lübeck im Zeitraum 2012-2015



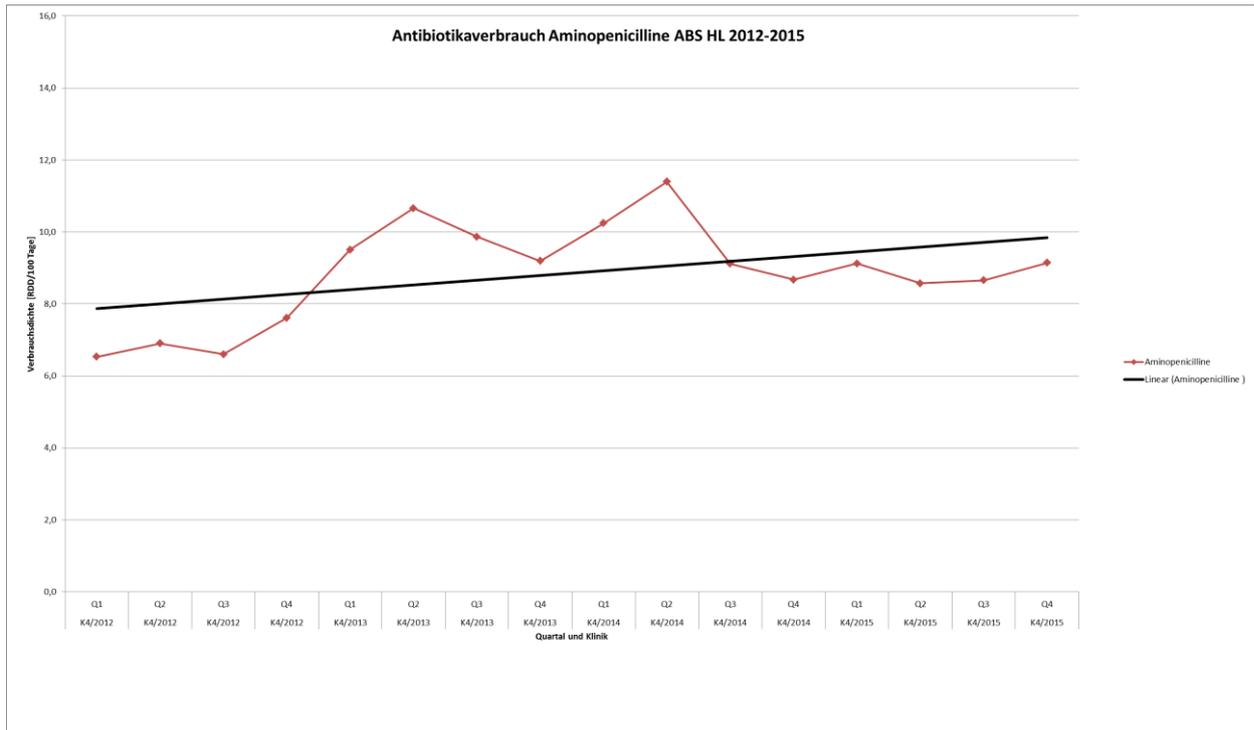
**Abb. 9:** Verbrauchsdichte der 3. Generations-Cephalosporine auf den ABS-visitierten Stationen des Campus Lübeck im Zeitraum 2012-2015



**Abb. 10:** Verbrauchsdichte von Piperacillin/Tazobactam auf den ABS-visitierten Stationen des Campus Lübeck im Zeitraum 2012-2015

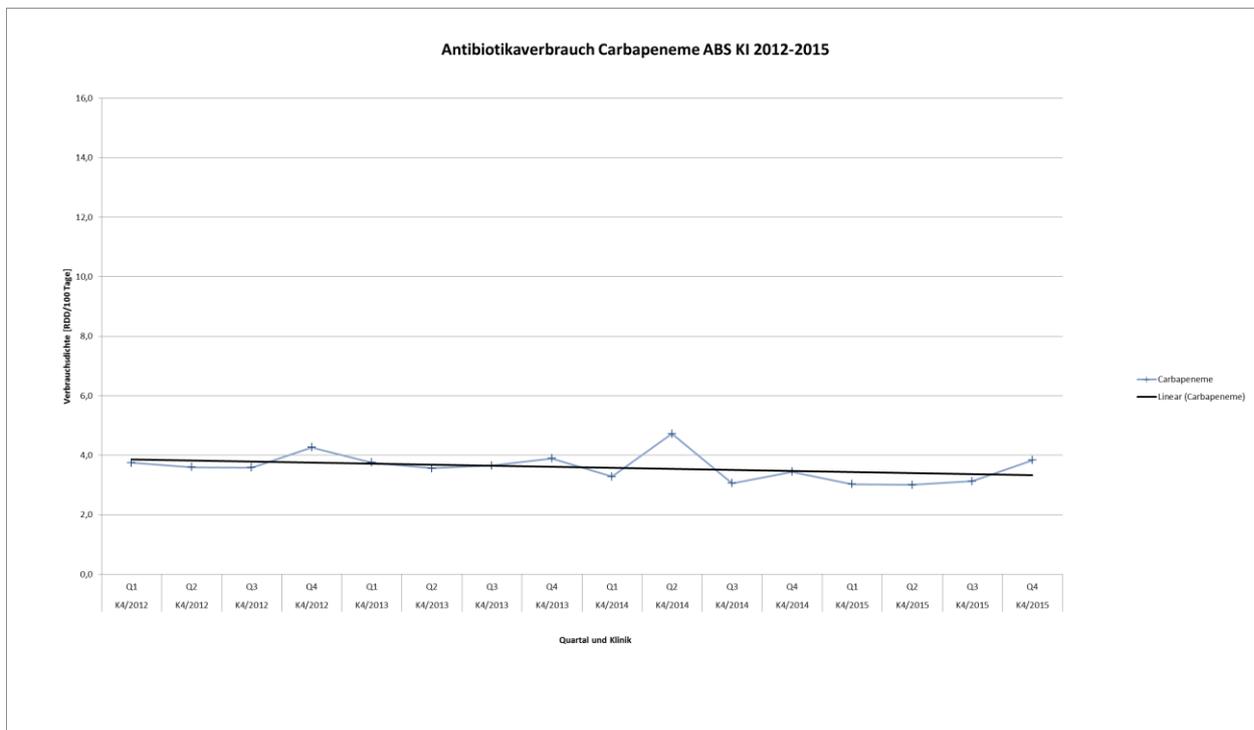


**Abb. 11:** Verbrauchsdichte der Fluorchinolone auf den ABS-visitierten Stationen des Campus Lübeck im Zeitraum 2012-2015

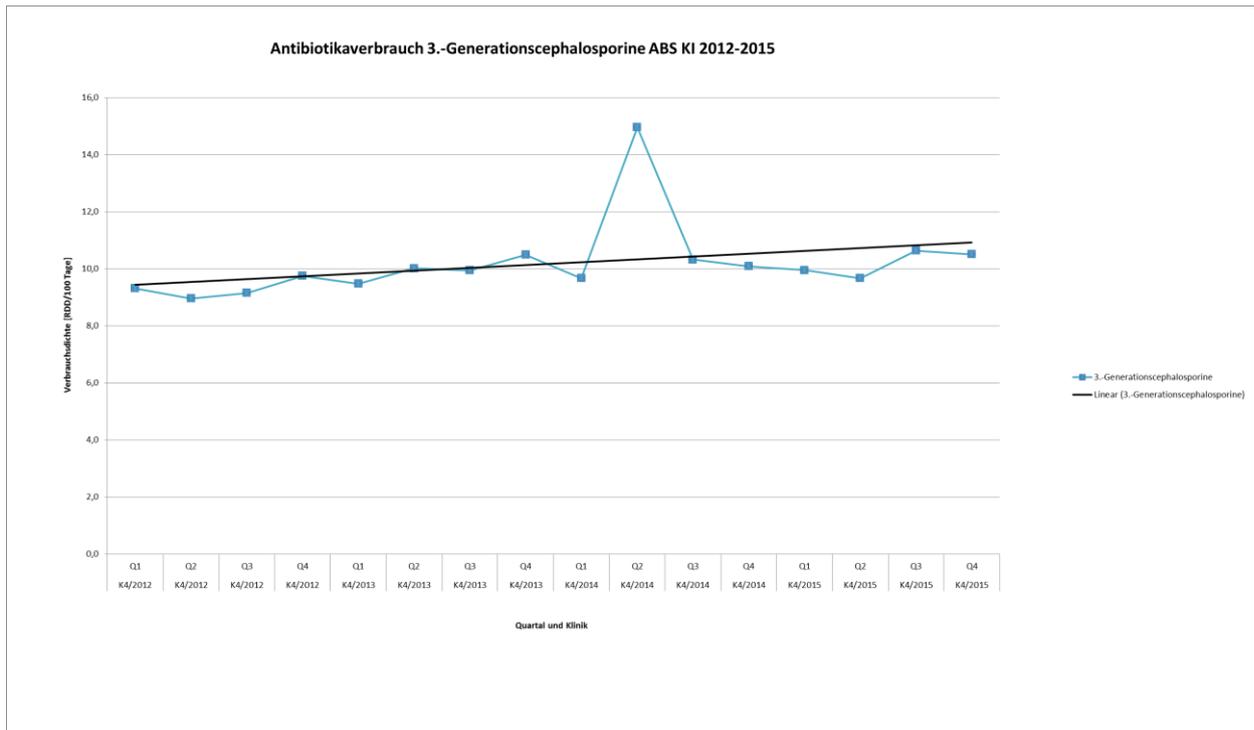


**Abb. 12:** Verbrauchsdichte der Aminopenicilline auf den ABS-visitierten Stationen des Campus Lübeck im Zeitraum 2012-2015

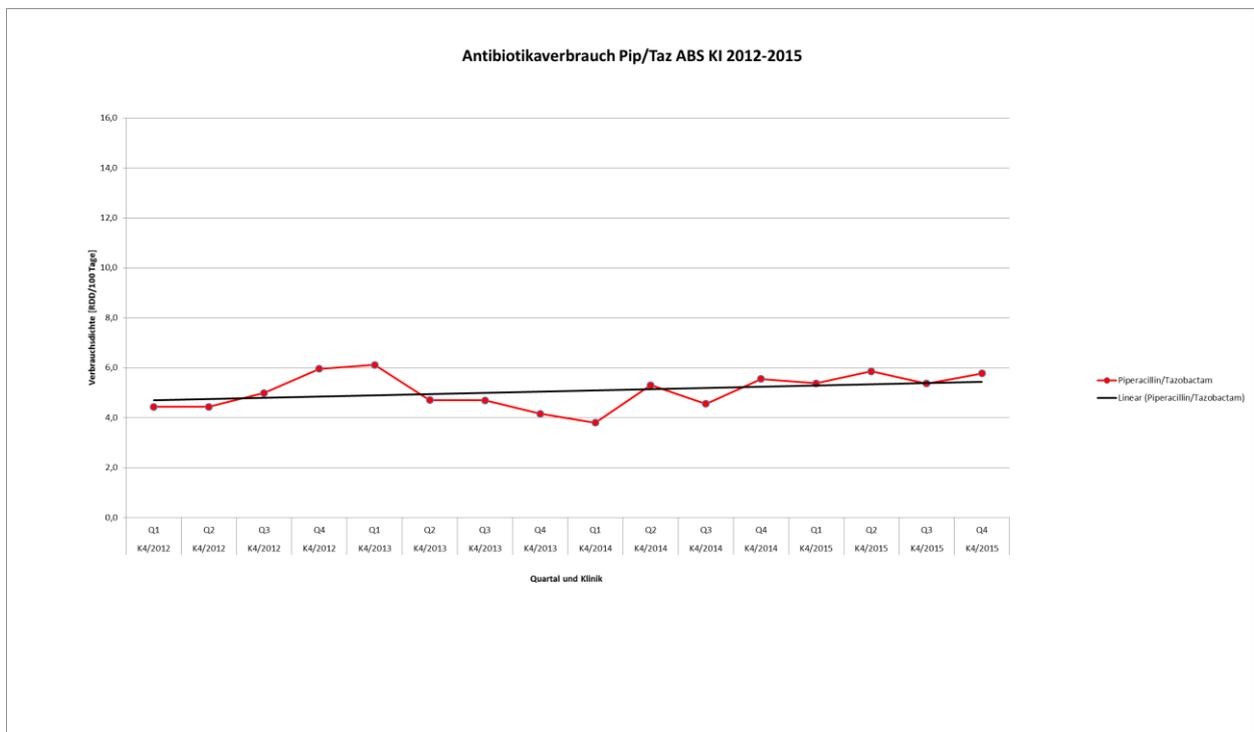
Am Campus Kiel blieb die Gesamt-Antiinfektivverbrauchsdichte weitestgehend konstant. Es konnte eine Abnahme der Carbapeneme (Abb. 13) und Zunahme von Substanzen mit schmalere Wirkungsspektrum (Aminopenicilline/Betalaktame, Abb. 17) verzeichnet werden.



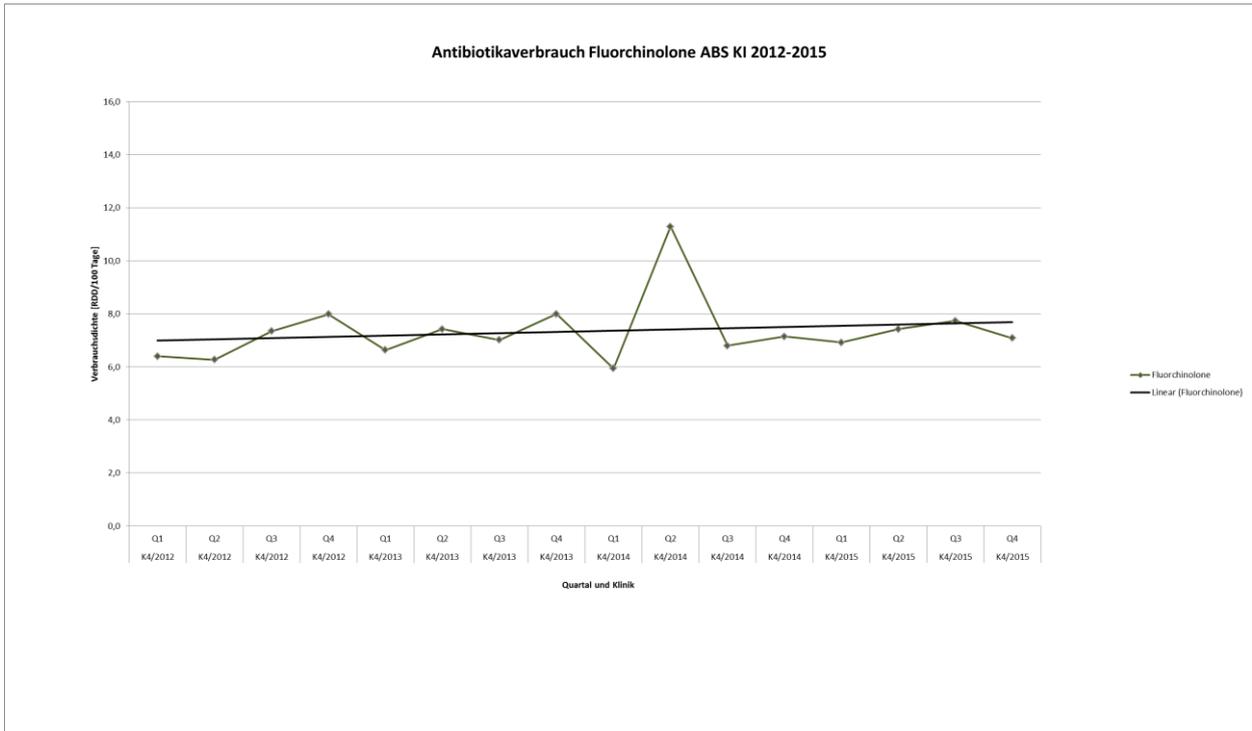
**Abb. 13:** Verbrauchsdichte der Carbapeneme auf den ABS-visitierten Stationen des Campus Kiel im Zeitraum 2012-2015



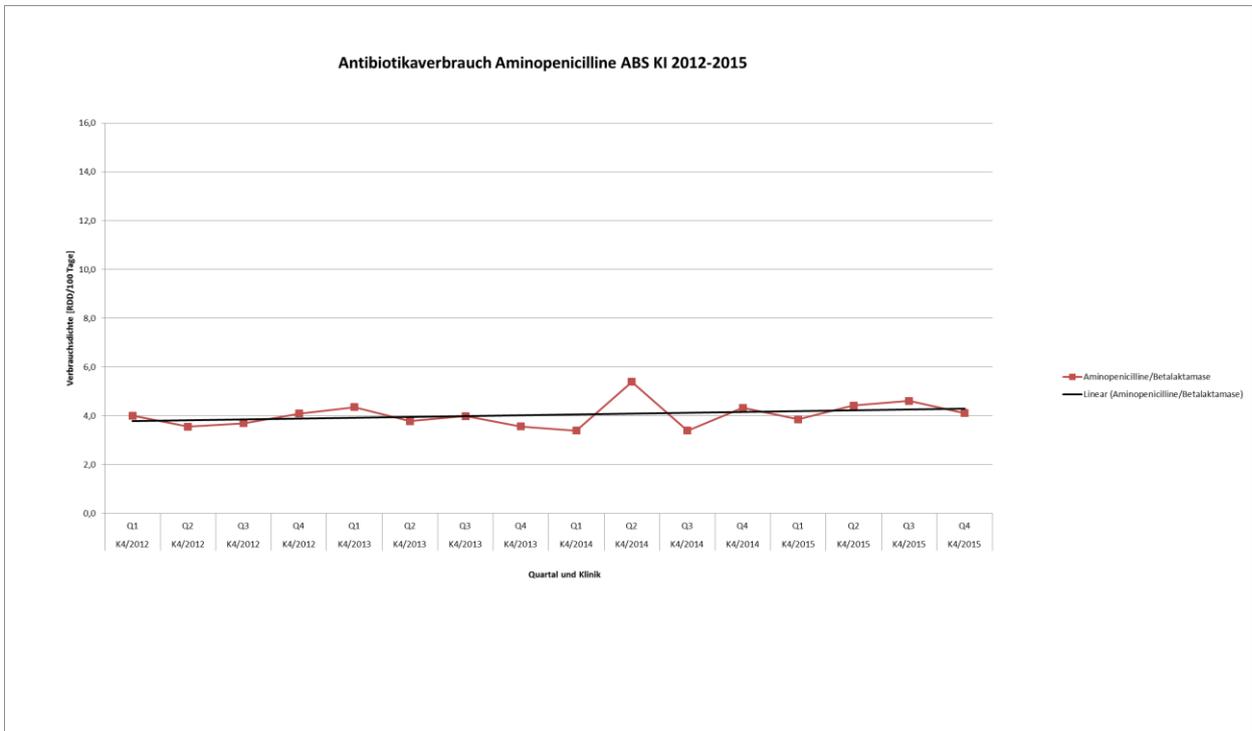
**Abb. 14:** Verbrauchsdichte der 3. Generations-Cephalosporine auf den ABS-visitierten Stationen des Campus Kiel im Zeitraum 2012-2015



**Abb. 15:** Verbrauchsdichte der Breitspektrumpenicilline auf den ABS-visitierten Stationen des Campus Kiel im Zeitraum 2012-2015



**Abb. 16:** Verbrauchsdichte der Fluorchinolone auf den ABS-visitierten Stationen des Campus Kiel im Zeitraum 2012-2015



**Abb. 17:** Verbrauchsdichte der Aminopenicilline auf den ABS-visitierten Stationen des Campus Kiel im Zeitraum 2012-2015

## Erfassung von Patienten mit *Clostridium difficile* assoziierter Diarrhoe (CDAD)

Insgesamt wurden 1301 Patienten mit CDAD erfasst, davon 80% mit nosokomial erworbener Erkrankung.

### Risikofaktoren:

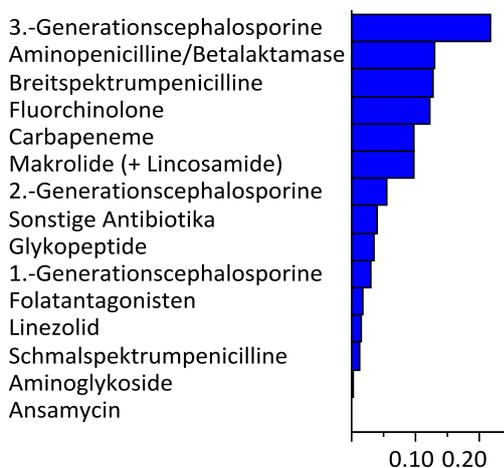
An Risikofaktoren hatten die Patienten zu 16% bereits eine CDAD in der Vorgeschichte, zu 65% einen stationären Aufenthalt in den letzten sechs Monaten. Sie waren zu 87% über 60 Jahre alt und litten zu 74% an einer schweren Grunderkrankung.

### Antiinfektivtherapie vor CDAD:

Zu 54% wurde die Antiinfektivtherapie, die vor Auftreten der CDAD verabreicht worden war, als adäquat eingestuft, zu mindestens 22% als nicht adäquat. Nicht beurteilbar war diese Angabe nach Aktenlage in 13% der Fälle.

In 13,5% der Fälle wurde keine Antibiotikatherapie vor CDAD verabreicht.

Am häufigsten kam es unter Therapieschemata mit 3. Generations-Cephalosporinen zu CDAD (Abb. 18).



**Abb. 18:** Häufigkeit der CDAD-auslösenden Antiinfektiva

Als Konsequenz der CDAD wurden in 48% der Fälle die Antibiotika abgesetzt, in 42% fortgeführt. 78% der Patienten waren vor Auftreten der CDAD mit einem Protonenpumpeninhibitor behandelt worden.

### Therapie der CDAD:

Die CDAD wurde in 82% der Fälle mit Metronidazol, in 18% mit Vancomycin per os behandelt.

### Verlauf der CDAD:

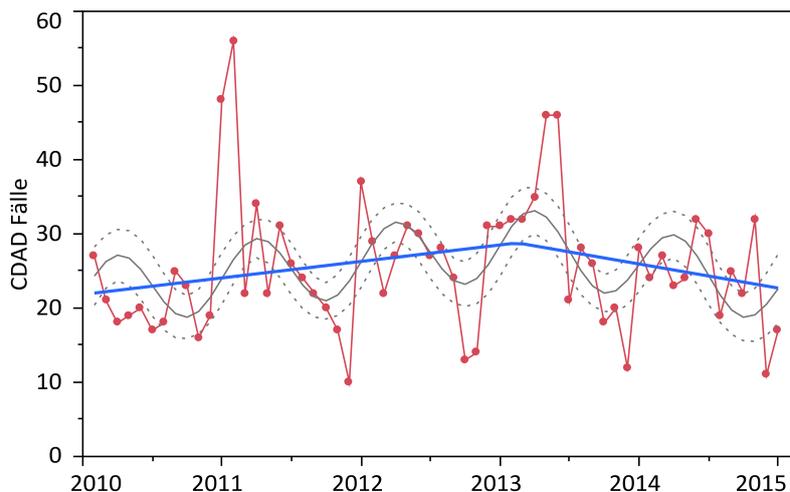
Verlegungen auf die Intensivstation gab es in 28,3% der Fälle, bei nur 0,5% der Fälle konnte der Grund der CDAD zugeschrieben werden. Eine Colectomie als Komplikation wurde bei 4 von 1301 Patienten dokumentiert (0,03%), bei einem von 1301 Patienten aufgrund der CDAD (0,08%). Im Erkrankungsverlauf der CDAD kam es in 12,9% zum Exitus letalis, dieser war jedoch nur in 0,4% ausschließlich der CDAD zuzuschreiben.

### **Inzidenz der CDAD**

Am Campus Lübeck wurde im Interventionszeitraum eine Abnahme der gesamten CDAD Inzidenzdichte um 16,8% verzeichnet, in Kiel um 16,3 % (von der ZE Hygiene erfasste Zahlen 2013/14). Die Inzidenzdichte der nosokomialen Fälle nahm in Lübeck um 16,7%, in Kiel um 13% ab.

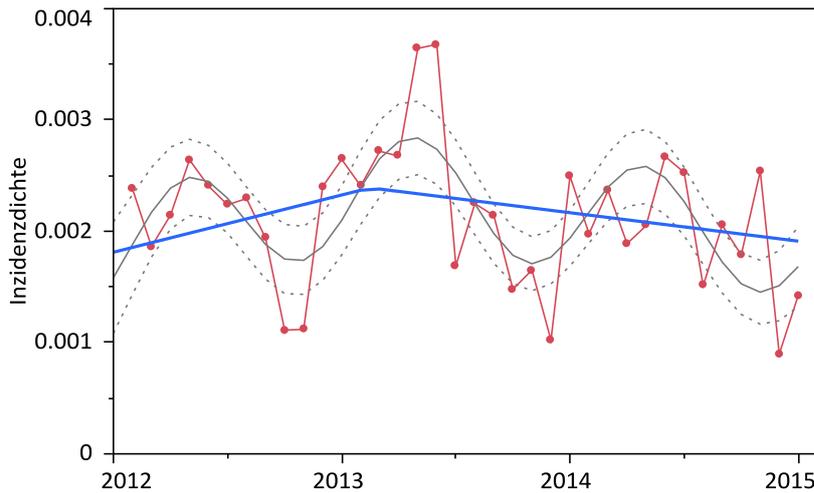
Beispielhaft sind im Folgenden die Daten für den Campus Lübeck dargestellt:

Geht man von einer konstanten saisonalen Verteilung der CDAD aus, so lässt sich die Abnahme für den Campus Lübeck nach den Studiendaten wie folgt darstellen:



**Abb. 20:** CDAD-Fälle nach der Zeit, Campus Lübeck

Die absolute Zahl der CDAD-Fälle pro Monat (Abb. 20, rote Punkte) in den besonders betroffenen und vom ABS erfassten Stationen auf dem Campus Lübeck nach der Zeit zeigt in der Poisson-Regression mit glatter Saisonkomponente (graue Welle) und Effekt des ABS auf die Steigung eine Trendwende von +2.2 Fälle pro Jahr auf -3.2 Fälle pro Jahr (p-Wert 0.0055) in der linearen Komponente des Trends (dicke blaue Linie mit Knick).

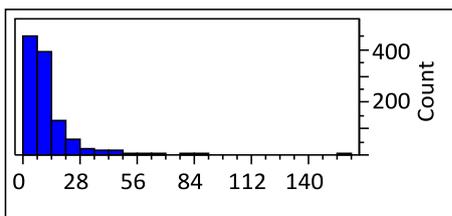


**Abb. 21:** Inzidenzdichte nach der Zeit, Campus Lübeck

Die Inzidenzdichte der CDAD-Fälle pro Belegungstag pro Monat (Abb. 21, rote Punkte) der besonders betroffenen und vom ABS erfassten Stationen auf dem Campus Lübeck nach der Zeit zeigt in der Poisson-Regression mit glatter Saisonkomponente (graue Welle) und Effekt des ABS auf die Steigung eine Trendwende von  $+0.00051$  pro Jahr auf  $-0.00026$  pro Jahr (p-Wert 0.032) in der linearen Komponente des Trends (dicke blaue Linie mit Knick).

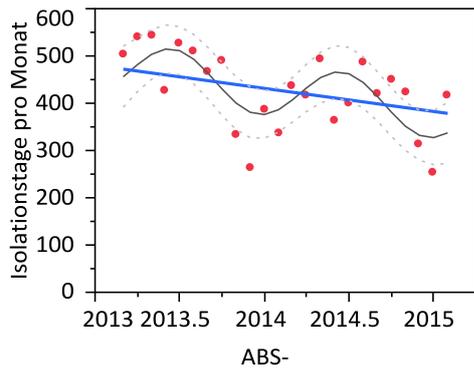
### Anzahl der Isolationstage

Die Anzahl der Isolationstage/CDAD-Fall aggregiert über beide Campi (Abb. 22) betrug im Median 8 Tage (Mittelwert 9,78 Tage).



**Abb. 22:** Anzahl der Isolationstage/CDAD-Fall

Betrachtet man jedoch die Isolationstage im Bezug auf die Dauer der Studie und setzt eine Saisonalität der CDAD voraus, so ergibt sich eine Reduktion von 49 monatliche Isolationstagen/Jahr (95%-Konf.Int. -100 bis +2).



**Abb. 23:** Isolationstage der CDAD pro Monat

## **Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung**

In einigen Studien waren unterschiedliche ABS- Maßnahmen erfolgreich zur Senkung der CDAD- Inzidenzen eingesetzt worden.

Im Rahmen der vorliegenden AHCDAD-Studie sollte prospektiv als Vorher- Nachher- Analyse untersucht werden, ob ein Maßnahmenbündel aus Antibiotika- Empfehlungen für die kalkulierte Therapie, Schulung und regelmäßigen Visiten sowie die Erfassung von CDAD- Patienten und der getroffenen Hygienemaßnahmen zu einer Reduktion der CDAD- Fälle und des Antibiotika- Verbrauches führt. Um eine effektive kalkulierte Therapie zu gewährleisten, richteten sich die Empfehlungen nach der Resistenzstatistik, auch, wenn dies den Einsatz von „CDAD- Risikosubstanzen“ zur Folge hatte. Wichtig bei der Erstellung dieser Leitlinien war die Einbeziehung der Klinikleitung, bzw. der entsprechenden Delegierten und der Arzneimittelkommission. So konnte ein Konsens über die Empfehlungen erzielt werden, die Schulungen wurden mit Unterstützung der Klinikleitung effektiv durchgeführt. Weiterhin erhielten die ärztlichen Mitarbeiter die Empfehlungen in Form von Kitteltaschenkarten, die positiv aufgenommen wurden.

### **Punktprävalenzanalysen**

Die Punktprävalenzanalysen wurden am Anfang und am Ende der Studie planmäßig durchgeführt. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurde darauf geachtet, beide PPS jahreszeitlich im gleichen Zeitraum durchzuführen (Ende Januar/ Anfang Februar). So kann davon ausgegangen werden, dass saisonal bedingte Häufungen von Infektionen weitgehend gleich verteilt sind und die entsprechend verwendeten Antiinfektiva ebenfalls. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass die Wochentage der Erhebung in den verschiedenen Kliniken gleich blieben, um dadurch bedingten Bias (z. B. gehäufte elektive Aufnahmen am Wochenanfang) zu vermeiden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei beiden PPS Pneumonien und Harnwegsinfektionen die führenden Diagnosen für eine systemische Antiinfektivatherapie waren. Insgesamt wurden bei der PPS2 13,3% weniger Patienten und 12,3% weniger Antiinfektiva erfasst. Der Gesamtanteil der Patienten in Bezug auf alle stationär aufgenommen Patienten der evaluierten Stationen, die systemische Antiinfektiva erhielten, war jedoch mit 37,3% (PPS2) im Vergleich zu 38,8% (PPS1) nur unwesentlich geringer. Obwohl in der PPS2 im Vergleich zur PPS1 mehr Patienten mit schweren Grunderkrankungen (Diabetes mellitus +14%, maligne Grunderkrankungen +15%, Niereninsuffizienz + 16% und strukturellen Lungenerkrankungen + 7%) dokumentiert wurden, war der Gesamtanteil der systemisch verordneten Antiinfektiva weitestgehend gleich, was insgesamt auf eine selektivere Antibiotikagabe bei Risikopatienten hindeutet. Die Qualität der Antiinfektivatherapie konnte über den Studienzeitraum deutlich verbessert werden:

- Campusübergreifend wurde die Dokumentation der Indikation der Antiinfektivtherapie bei der PPS2 um 25% und die Dokumentation der Therapiedauer um 17% gesteigert.
- Die Beurteilung der Leitlinienadhärenz wurde campuspezifisch vorgenommen, da von unterschiedlichen Voraussetzungen ausgegangen wurde: In Lübeck gab es vor Beginn der Studie bereits aktuelle Empfehlungen zur kalkulierten Antiinfektivtherapie des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, in Kiel lagen keine Empfehlungen vor. In Lübeck wurde gezeigt, dass trotz einer Fokussierung der empfohlenen Therapieoptionen eine hohe Leitlinienadhärenz erhalten bleibt. In Kiel gab es eine deutliche Steigerung von 44% (PPS1) auf 62% (PPS2) bei der Leitlinienadhärenz zu verzeichnen.

### **Interventionen**

Während des gesamten Studienzeitraums wurden proaktiv durchgeführte, regelmäßige Visiten als Intervention durchgeführt. Campusaggregiert wurden im Rahmen von 2612 Visiten auf Intensiv-, Intermediate Care- und Normalstationen Empfehlungen zu 12563 ABS-Maßnahmen ausgesprochen. Das Absetzen einzelner Antiinfektiva stand dabei im Vordergrund, gefolgt von Beratungen zur Substanz, bzw. Therapiedauer und zum Switch von einer intravenösen auf eine perorale Therapieform. Als „umgesetzt“ galt eine Empfehlung, wenn sie direkt in der Patientenkurve dokumentiert wurde. Da die Beratung Empfehlungscharakter hat, war eine unmittelbare Umsetzung meist nur dann der Fall, wenn die Visite mit Beteiligung eines behandelnden Oberarztes durchgeführt wurde. Spätere Umsetzungen, zum Beispiel nach Diskussion des Vorschlages zwischen behandelndem Assistenz- und Oberarzt, wurden aus Praktikabilitätsgründen nicht erfasst. Die Nachvollziehbarkeit war hier bisher unzureichend, wird aber in Zukunft durch ein Dokumentationstool verbessert werden und Ziel einer Folgestudie sein. Auch die zunehmende Anzahl an telefonischen Nachfragen wird mit Hilfe des Dokumentationstools erfasst und dadurch transparenter werden.

### **Antibiotikaverbrauchsdichten**

Die Antibiotikaverbrauchsdichten zeigen eine deutliche Abnahme der Gesamt-Verbrauchsdichte mit einer Verschiebung der Breitspektrumantibiotika hin zu Substanzen mit schmalereem Wirkspektrum für den Campus Lübeck. Diese Effekte ließen sich trotz einem aufgrund organisatorischer Voraussetzungen höheren Anteil an visitierten Intensivbetten als in Kiel erzielen. Diese Daten belegen, dass eine kontinuierliche Arbeit des ABS-Teams mit regelmäßiger Präsenz auf den Stationen einen sichtbaren Erfolg bringt. Bei den Kieler Daten sind die Effekte nicht so klar ersichtlich. Betrachtet man die Daten des gleichen Zeitraums, so bleibt der Gesamtantibiotikaverbrauchsdichte weitestgehend konstant; in der Substanzklasse der Carbapeneme konnte eine gewünschte Abnahme des Verbrauchs sowie in der

Substanzklasse der Aminopenicilline eine gewünschte Zunahme des Verbrauchs dargestellt werden. Aufgrund vieler Personalausfälle am Campus Kiel war das ABS-Team jedoch in den ersten neun Monaten der Studie weniger aktiv und nur im Zeitraum 4. Quartal 2013 – 1. Quartal 2015 im gewünschten Maße einsatzfähig. Betrachtet man den Zeitraum 4. Quartal 2013 bis 1. Quartal 2015 gesondert, so wird in diesem Zeitraum ebenfalls eine Abnahme der Gesamt-Antibiotikaverbrauchsdichte sowie der meisten Breitspektrumantibiotika ersichtlich. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit von verfügbarem ABS-Personal mit entsprechendem Deputat sowie der Kontinuität des ABS-Teams, um die avisierten Ziele zu erreichen.

### **CDAD während des Interventionszeitraumes**

Insgesamt wurden 1301 Patienten mit CDAD erfasst, davon 80% mit nosokomial erworbener Erkrankung. Maßgeblich für die Einteilung in „nosokomial“ vs „ambulant“ war jedoch – gemäß den Hygienerichtlinien des UKSH - der Zeitpunkt der Abnahme der Stuhlprobe und nicht der Zeitpunkt des Beginns der Diarrhoe. Im Herbst 2014 wurden diese geändert, nun ist der Zeitpunkt des Beginns der Diarrhoe maßgeblich für die Klassifizierung. Um die Studie nach identischen Voraussetzungen durchzuführen, wurde für den restlichen Studienverlauf die ursprüngliche Einteilung beibehalten. Es ist jedoch möglich, dass dadurch der Anteil der nosokomialen CDADs falsch zu hoch dargestellt wird, da Stuhlproben möglicherweise zeitlich verzögert abgenommen und zur weiteren Diagnostik versandt werden.

Die Verteilung der Risikofaktoren der an CDAD erkrankten Patienten entspricht denen in der Literatur<sup>2</sup> beschriebenen und bestätigt die Charakteristika eines vergleichbaren Patientenkollektivs in Häusern der Maximalversorgung.

Nur in 54% wurde die vor Auftreten der CDAD verabreichte Antiinfektivtherapie als adäquat eingestuft, in mindestens 22% als nicht adäquat. Nicht beurteilbar nach Aktenlage war diese Angabe in 13% der Fälle. In 13,5% der Fälle konnte keine Antibiotikatherapie vor CDAD eruiert werden. Dies entspricht den in der Literatur angegebenen Zahlen für adäquate Antibiotikatherapie und verdeutlicht den Stellenwert von ABS-Maßnahmen

Auch die Verteilung der häufigsten CDAD-auslösenden Therapieschemata (3. Generations-Cephalosporinen – Breitspektrumpenicilline – Fluorchinolone – Carbapeneme – Lincosamide) entspricht Berichten in der Literatur<sup>3</sup> Im Rahmen dieser Studie konnte eine Umverteilung der Antibiotikaverbräuche von Substanzen mit breitem Spektrum hin zu Substanzen mit schmalere Spektrum gezeigt werden. Die Nachhaltigkeit des Effektes auf die CDAD-Inzidenzdichte bleibt in den nächsten Jahren zu beobachten und unter Einbeziehung anderer Faktoren (z. B. verbesserte Hygiene) zu beurteilen.

In 42% der CDAD-Fälle wurde die auslösende Antiinfektivtherapie fortgeführt, in 48% der Fälle abgesetzt. Die Einhaltung einer leitliniengerecht kurzen Therapiedauer kann dem Auftreten von CDAD- Fällen vorbeugen, was ein Ziel weiterer ABS-Maßnahmen am UKSH sein wird.

Bei fast 30% der Fälle wurde ein schwerer Verlauf (Verlegung auf Intensivstation) dokumentiert, wenn auch nur bei 0,5% der Fälle die Verlegung ausschließlich der CDAD zuzuschreiben war. Vor dem Hintergrund der multimorbiden Patienten in Häusern der Maximalversorgung muss die hier dokumentierte Therapie der CDAD (in 82% der Fälle mit Metronidazol, in 18% mit Vancomycin per os) jedoch kritisch hinterfragt werden. Leitliniengerecht<sup>4</sup> ist Metronidazol nur für die unkomplizierte Verlaufsform der CDAD empfohlen, viele der hier dokumentierten Patienten entsprachen jedoch sicher einem komplizierten Verlauf. Es konnte in der Literatur gezeigt werden, dass durch konsequentes Befolgen eines Algorithmus zur CDAD- Therapie der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst wird. Die Implementierung eines solchen Behandlungspfades erscheint als zusätzliche Maßnahme sinnvoll.

Die Inzidenzdichte der nosokomialen CDAD am Campus Lübeck wurde während des gesamten Interventionszeitraumes um 16,8% gesenkt, in Kiel fiel die Senkung mit 13% etwas geringer aus. Gründe hierfür sind zum einen die zu Studienbeginn bereits geringere Inzidenzdichte am Campus Kiel und zum anderen die durch Personalausfälle bedingte fehlende Kontinuität der Tätigkeit des ABS-Teams in Kiel. In der Betrachtung der CDAD-Fälle und Inzidenzdichten nach der Zeit zeigt sich in Lübeck ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Dauer der Studie und der Abnahme der jeweiligen Inzidenzdichten. Dieser Zusammenhang lässt sich bei den Kieler Daten nicht so klar darstellen. Auch hier spielen einerseits die Personalausfälle eine grosse Rolle, andererseits erhielten zum Studienende (Dezember 2014, Januar 2015) überdurchschnittlich viele Patienten im Rahmen der „Keimkrise am UKSH Kiel“ (4MRGN *A. baumannii*) Reserveantibiotika (v.a. Carbapeneme, Colistin, Fosfomycin), die zum Anstieg der CDAD-Inzidenz in diesem Zeitraum trotz etablierter ABS-Strukturen beitrugen.

### **Isolationstage bei CDAD**

Ein Median von acht Isolationstagen/CDAD-Fall aggregiert über beide Campi unterstreicht die Bedeutung der CDAD als Einflussfaktor für deutlich steigende Kosten im stationären Gesundheitswesen. Erfreulicherweise konnte mit dieser Studie auch eine Reduktion der Isolationstage/Jahr bei angenommener Saisonalität der CDAD von 49 monatlichen Isolationstagen/Jahr (95%-Konf.Int. -100 bis +2) gezeigt werden. Geht man von fehlender Saisonalität der CDAD aus, erhöht sich die Reduktion der Isolationstage/Jahr sogar auf 72 monatliche Isolationstage/Jahr.

Um den positiven Nutzen von ABS- Maßnahmen weiter zu verdeutlichen, sollten die gesundheitsökonomischen Aspekte, für die bereits amerikanische Daten vorliegen, auch in Europa prospektiv untersucht werden.

## **Gender Mainstreaming Aspekte**

Für die vorliegenden klinischen Szenarien sind keine Genderaspekte beschrieben.

## **Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse**

### **Veröffentlichungen**

Die Studie wurde im Rahmen der BMG-Workshops am 09.04.2014 in Form eines Posters und am 06.04.2016 in Form eines Vortrags jeweils in Berlin vorgestellt.

Weiterhin wurden die Effekte des Aufbaus eines ABS-Teams in Form eines Posters<sup>5</sup> beim Jahreskongress 2015 der Assoziation der deutschen Krankenhausapotheker (ADKA) in Mannheim sowie als Originalarbeit sowohl in der Krankenhauspharmazie<sup>6</sup> als auch in der Zeitschrift für Evidenz, Forschung und Qualität im Gesundheitswesen<sup>7</sup> dargestellt.

Eine Veröffentlichung der konkreten Studienergebnisse ist aktuell in Arbeit.

### **Öffentlichkeitsarbeit**

Die Arbeit des ABS-Teams am UKSH wurde in mehreren Beiträgen im Norddeutschen Rundfunk (NDR) in den Jahren 2013, 2014 und 2015 präsentiert. Im ABS- Netzwerk wurde sie in Teilen vorgestellt, um als Beispiel für eine Umsetzung an anderen Häusern zu dienen.

## **Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)**

Die Nachhaltigkeit des Projektes ist durch die Aufstockung der ABS-Personalstellen mit entsprechendem Mandat und Deputat (aktuell je 2 Arztstellen/Campus) nach Ende der Projektlaufzeit gegeben. Um die Nachhaltigkeit der Interdisziplinarität zu gewährleisten, wäre eine Ausstattung einer Apothekerstelle/Campus als reine ABS-Stelle notwendig und wünschenswert.

Die Antragstellerin und die beiden Mitantragstellerinnen gründeten im Jahr 2012 das norddeutsche ABS-Netzwerk und moderieren seither regelmäßige überregionale Treffen zum gegenseitigen Austausch. Weiterhin sind sie aktive Mitglieder des deutschen ABS-Netzwerkes und in entsprechenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften (ADKA, DGI, DGIM, ESCMID, DGHM) sowie in lokalen Qualitätszirkeln (Arbeitskreis MRE) aktiv. Die

Mitantragstellerin Frau Dr. Kramme ist an mehreren Projekten des DZIF aktiv beteiligt. Somit findet der Transfer der Erfahrungen und der Ergebnisse auf regionaler, überregionaler und auf nationaler Ebene statt.

Die Studie zeigt Auswirkungen des Aufbaus zweier interdisziplinärer ABS-Teams an Häusern der Maximalversorgung mit Auswirkungen ihrer jeweiligen Tätigkeit auf die CDAD-Inzidenz. Nach dieser zweijährigen Arbeitsphase wäre es sinnvoll, die Umsetzung der ABS-Interventionen in den einzelnen Kliniken zu hinterfragen, um spezifischere Maßnahmen anbieten zu können. Nicht berücksichtigt in dieser Studie wurden gesundheitsökonomische Aspekte, die es ebenfalls zu adressieren gilt.

## Publikations- und Literaturverzeichnis

Die aus dem Projekt bisher entstandenen Publikationen sind unter 5-7 aufgelistet.

1. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus 2013 AWMF-Registernummer 092/001
2. Poutanen SM, Simor AE; Clostridium difficile associated diarrhea in adults. CMAJ 2004;171(1):51-8
3. Slimings C et al. Riley TV. [Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta-analysis.](#) J Antimicrob Chemother 2014; 69 (4): 881–891
4. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple, 2015 <http://www.dgvs.de/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/gastrointestinale-infektionen-und-morbus-whipple>
5. Kramme E, Friedrichs A, Eisend S, Strobel HG, Thern J  
Auswirkungen von Antibiotic Stewardship auf Antibiotikakosten und -verbrauchsdichte in einer Universitätsklinik  
ADKA-Kongress 2015 in Mannheim, Poster Nr. 35
6. Kramme E, Friedrichs A, Eisend S, Strobel HG, Thern J  
Auswirkungen von Antibiotic Stewardship auf Antibiotikakosten und -verbrauchsdichte in einer Universitätsklinik  
Krankenhauspharmazie, *in press*
7. Kramme E, Bode A, Steinborn B, Thern J, Friedrichs A  
Antibiotic Stewardship-Visiten: Zeitverschwendung oder Qualitätssteigerung ?  
Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2015;109(7):535-41