

Rationale Antibiotika-Therapie und Antibiotic Stewardship

Aktuelle Situation und Empfehlungen

In vielen Bereichen der Patientenversorgung und Regionen in Deutschland ist eine deutlich zunehmende Resistenzentwicklung gegen die aktuell verfügbaren Antibiotika festzustellen. Eine Optimierung der Antibiotika-Anwendung im Krankenhausbereich wird daher nicht nur in der im Dezember 2013 erschienenen S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“, sondern auch im Rahmen der im Juni 2015 vom Bundesgesundheitsministerium publizierten Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie („DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier“) als unumgänglich angesehen. Darüber hinaus existieren auch auf regionaler Ebene bereits Positionspapiere mit konkreten verpflichtenden Empfehlungen zur Umsetzung von Antibiotic-Stewardship-Programmen (ABS-Programmen), die durch eine Kombination von verschiedenen Maßnahmen diesem Anspruch gerecht werden können.

Gesetzliche Grundlagen

In Deutschland kommt den vorgenannten Empfehlungen durch eine Änderung des Infektionsschutzgesetzes im Jahre 2011 (§ 4 und § 23) eine besondere Bedeutung zu. Dort ist nicht nur die Erhebung von Daten zu Infektionserregern und Resistenz festgeschrieben, sondern es ist auch sicherzustellen, dass „Daten [...] des Antibiotika-Verbrauchs unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika gezogen werden. Die erforderlichen Anpassungen hinsichtlich der Antibiotika-Therapieempfehlungen sollen dem Personal im Krankenhaus mitgeteilt und entsprechend umgesetzt werden“.

Effekte von ABS-Programmen auf Resistenz, nosokomiale Infektionsrate, Behandlungsqualität und Kosten

In einer Reihe von Studien zu ABS-Maßnahmen ist eine Reduktion des Antibiotika-Verbrauchs einhergehend mit einer Reduktion der Erregerresistenz demonstriert. Die Rate an Hygiene-relevanten Erregern wie zum Beispiel MRSA und *Clostridium difficile* nimmt unter Reduktion des Antibiotika-Verbrauchs ab. Langzeitbeobachtungen über 11 Jahre zeigen, dass ein kontinuierlicher Rückgang des Antibiotika-Verbrauchs um insgesamt 60 % mit einer Abnahme der MRSA-Rate um 57 % und der *Clostridium-difficile*-Rate um

10 Grundsätze einer rationalen Antibiotika-Therapie

1. Die Behandlung von Infektionserkrankungen beruht auf der klinischen Diagnose und der Erregeridentifizierung. Fieber oder erhöhte Entzündungsparameter sind nicht immer mit einer behandlungsbedürftigen Infektion gleichzusetzen.
2. Es sollte unter allen Umständen versucht werden, durch geeignete Diagnostik vor Beginn einer Antibiotika-Therapie, den Erreger zu sichern, um später eine gezielte Therapie durchführen zu können.
3. Ein negatives Ergebnis der gezielten/richtigen mikrobiologischen Diagnostik kann dazu beitragen, eine Infektionserkrankung auszuschließen und ggf. eine kalkuliert begonnene antibiotische Therapie zu beenden.
4. Besiedlung und Infektion müssen bei mikrobiologisch nachgewiesenen Erregern immer unterschieden werden.
5. Besonders bei schwerstkranken Patienten sollte die antiinfektive Therapie so früh wie möglich erfolgen.
6. Grundsätzlich sollte in Bezug auf das antimikrobielle Spektrum der jeweiligen Substanz so breit wie nötig und so schmal wie möglich behandelt werden.
7. Die Möglichkeit einer Deeskalation und Oralisierung einer kalkulierten begonnenen Antibiotika-Therapie sollte nach erfolgreicher Erregersicherung oder spätestens nach 48 bis 72 h geprüft werden.
8. Eine chirurgische Intervention kann je nach Krankheitsbild erforderlich sein, um die Infektion dauerhaft unter Kontrolle zu bringen.
9. Die Dauer der Antibiotika-Therapie sollte – außer bei definierten Ausnahmen – möglichst kurz sein.
10. Ein fortgebildeter Arzt und ein aufgeklärter Patient fördern den sinnvollen und wirksamen Einsatz von Antibiotika.

43 % korreliert. Durch ABS-Programme werden bessere Behandlungsergebnisse hinsichtlich Mortalität sowie Therapie- und Liegedauer erzielt. Insgesamt führen diese Maßnahmen zu Kosteneinsparungen.

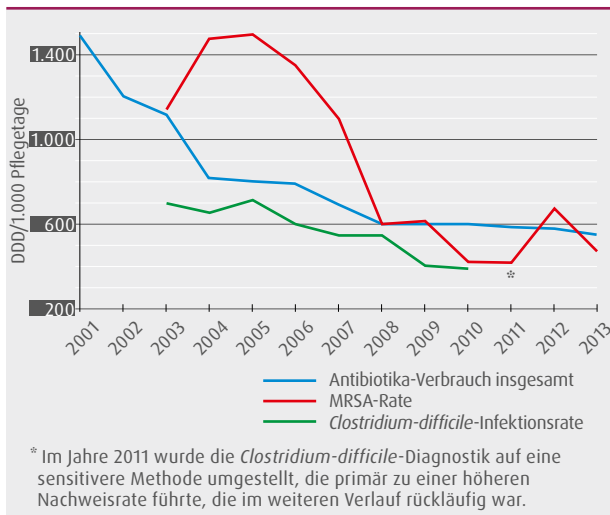


Abb. 1: Auswirkungen von ABS-Maßnahmen auf MRSA- und *Clostridium-difficile*-Infektionsrate (Cook et al.)

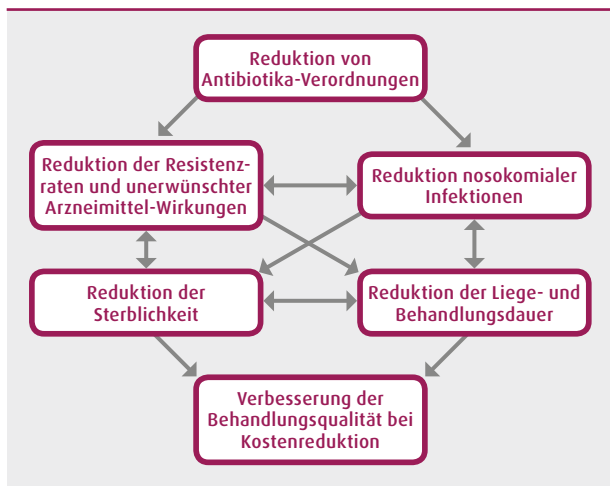


Abb. 2: Effekte eines rationalen Antibiotika-Managements

Was sind die Kernstrategien eines Antibiotic-Stewardship-Programms?

- Lokale Antibiotika-Leitlinie mit Antiinfektiva-Hausliste und -Freigaberegulung
- Antibiotika-Verordnungsanalyse
- Klinische Antibiotika-Visite
- Fortbildung, Schulung und Information
- Qualitätsindikatoren

Lokale Antibiotika-Leitlinie mit Antiinfektiva-Hausliste und -Freigaberegulung

Um die dauerhafte Umsetzung der Empfehlungen einer lokalen Antibiotika-Leitlinie zu sichern, werden die Anwender bei der Leitlinien-Erstellung von Beginn an eingebunden und geschult. Bei der Erstellung einer für das gesamte Krankenhaus gültigen Leitlinie müssen die lokalen zu behandelnden Infektionserkrankungen

und deren Erreger und Resistenzen berücksichtigt werden. Durch eine lokale Leitlinie mit einer auf der aktuellen Literatur basierenden Krankenhaus-spezifischen Vorgabe der Substanzwahl, Dosierung, Applikationsart und Anwendungsdauer ist nicht nur eine Verbesserung des individuellen Outcomes bei gleichzeitiger Reduktion der Mortalität, sondern auch eine Senkung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, der Beatmungs-, Therapie- und Liegedauer und der Gesamtkosten möglich.

	Adäquate Leitlinien-gerechte Therapie		p-Wert
	ja	nein	
N =	85	48	
Klinische Besserung innerhalb 4 Tage (%)	81,7	46,6	< 0,001
N =	92	84	
Überleben (%)	85,6	73,7	0,021
N =	92	84	
Liegedauer (Tage)	23,9	28,3	0,022
Beatmung (Stunden)	175	274	0,001
Krankenhauskosten (Euro)			
insgesamt	28.033	36.139	0,006
Intensivstation	13.308	18.666	0,003
Kosten für Medikamente			
insgesamt	4.096	4.833	n. s.
Intensivstation	2.083	2.372	n. s.

n. s. = statistisch nicht signifikant; Leitlinie: PEG Version 2004/2005

Abb. 3: Klinisches und ökonomisches Outcome von Patienten mit nosokomialer/Ventilator-assoziiertes Pneumonie (Wilke et al.)

Antibiotika-Verordnungsanalyse

Antibiotika-Verordnungsanalysen demonstrieren, dass ungefähr 30 % bis 60 % der Patienten in Krankenhäusern Antibiotika erhalten und in 30 % bis 50 % dieser Fälle die Therapie unnötig oder falsch ist. Antibiotika werden häufig ohne den Nachweis von Fieber oder Leukozytose angesetzt. Nach Vorliegen des Erreger- und Resistenznachweises wird eine Umstellung von einer kalkulierten Therapie mit einem Breitband-Antibiotikum auf eine gezielte Therapie durch Eskalation oder Deeskalation, ein Absetzen der Antibiotika bei fehlender Bestätigung der infektiologischen Verdachtsdiagnose, eine Oralisierung oder eine Dosisänderung in ca. 50 % verfehlt. Die Implementierung einer rationalen Antibiotika-Therapie und die Deeskalation korrelieren mit einer höheren Überlebensrate. Die Durchführung von Antibiotika-Verordnungsanalysen im Rahmen von Punkt-Prävalenz-Studien an einem Stichtag ermöglicht neben der Analyse der Verordnungsqualität auch eine kritische Beurteilung der Einhaltung von Leitlinien, diagnostischen und klinischen Behandlungspfaden und somit nach entsprechendem Feedback an die behan-

delnden Ärzte eine Optimierung der infektiologischen Patientenversorgung. Der Erfolg von ABS-Interventionen kann mit diesen Analysen ebenso objektiv überprüft werden.

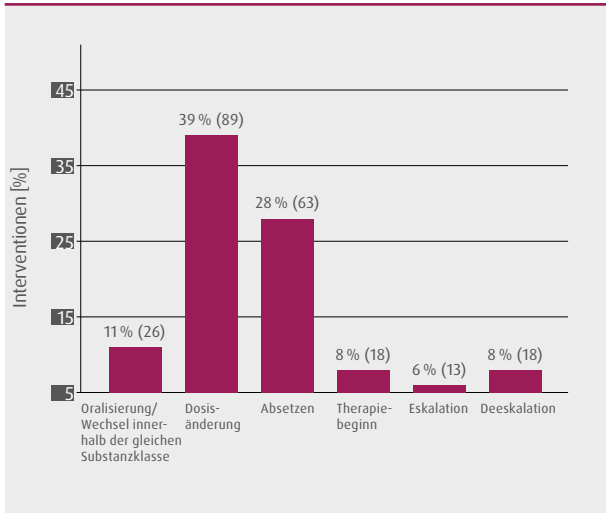


Abb. 4: Notwendige Interventionen zur Optimierung einer Antibiotika-Therapie (Okumura et al.)

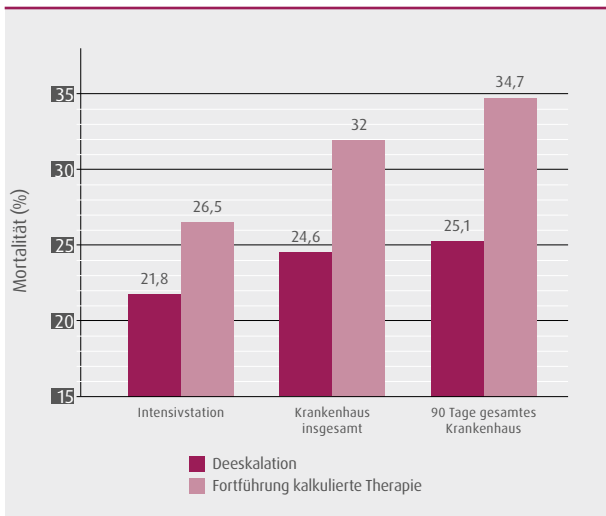


Abb. 5: Effekt einer Deeskalation auf eine gezielte Therapie mit einem Schmalspektrum-Antibiotikum oder einer Monotherapie im Vergleich zum Effekt bei einer Weiterführung der adäquaten kalkultierten Therapie bei schwerer Sepsis und septischen Schock auf die Mortalitätsrate (Garnacho-Montero et al.)

Klinische Antibiotika-Visite

Interdisziplinäre Antibiotika-Visiten unterstützen eine Behandlungsoptimierung bei schwierigen Fragestellungen und eine Leitlinien-gerechte Diagnostik und Therapie. Durch die Adhärenz an die Empfehlungen, die durch Experten ausgesprochen wird, sind die Behandlungsergebnisse bei Infektionspatienten verbessert. Bei guter Adhärenz an die Empfehlungen entwickeln 75 % bis 86 % eine komplette Heilung, während

bei schlechter Adhärenz nur 6 % bis 9 % der Patienten komplett geheilt werden. Eine nachhaltige Sicherung der Verordnungsqualität lässt sich durch die direkte Interaktion und Falldiskussion unter Einbeziehung der klinischen Mikrobiologie, klinischen Fachrichtungen und der Apotheker am Krankenbett erreichen. Im Rahmen von Bedside Teaching können den verordnenden Ärzten so spezielle infektiologische Kenntnisse vermittelt werden bzw. bereits erworbenes Wissen lässt sich vertiefen.

	Komplettes Ansprechen (n = 63)	Stabile Erkrankung (n = 56)	Verschlechterung Erkrankung (n = 14)	p-Wert
Diagnostische Adhärenz				0,012
gut	47 (75 %)	32 (57 %)	8 (57 %)	
mittelmäßig	10 (16 %)	13 (23 %)	0	
schlecht	6 (9 %)	11 (20 %)	6 (43 %)	
Therapeutische Adhärenz				0,347
gut	54 (86 %)	49 (88 %)	11 (79 %)	
mittelmäßig	5 (8 %)	4 (7 %)	0	
schlecht	4 (6 %)	3 (5 %)	3 (21 %)	

Abb. 6: Zusammenhang zwischen der Adhärenz von diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen durch Experten und klinisches Outcome (Vehreschild et al.)

Fortbildung, Schulung und Information

Fortbildung und Schulung sorgen für die notwendigen Basiskennnisse für eine rationale Antibiotika-Therapie. Fortschritte in der mikrobiologischen Labor-Diagnostik und die zügige Umsetzung mikrobiologischer Ergebnisse im Krankenhaus haben einen unmittelbaren positiven Effekt auf die Behandlungsqualität und die Kosten. Zum Beispiel bewirkt eine schnelle Identifizierung von Bakteriämie-Erregern im Zusammenhang mit ABS-Maßnahmen eine Verkürzung der Zeit bis zur Umstellung auf eine gezielte Antibiotika-Therapie und Beendigung einer inadäquaten Antibiotika-Therapie. Dadurch verkürzen sich die Patienten-Liegedauer und -Kosten. Eine dauerhafte Optimierung aller Aspekte der Versorgung von Infektionspatienten erreicht man nur durch wiederholte aktive Vermittlung der ABS-Kernstrategien. Die Lerninhalte sollen unabhängig von kommerziellen Interessen dargestellt werden, auf eine kritische Bewertung von publizierten Studienergebnissen soll geachtet werden. Nur so kann eine nachhaltige Qualitätssteigerung durch einen homogenen Kenntnisstand aller verantwortlichen Mitarbeiter erzielt und können ggf. Prozesse optimiert werden.

Implementierung von Qualitätsindikatoren

Im Rahmen von ABS-Maßnahmen sollten Qualitätsindikatoren in Zusammenarbeit zwischen dem ABS-

Team, den einzelnen Fachabteilungen, Arzneimittelkommission und Krankenhaushygiene definiert, implementiert und zur einrichtungsspezifischen Qualitätssicherung in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Qualitätsindikatoren können zum Beispiel die Analyse des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens bei *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämien (Prozessindikator) oder das Monitoring von ausgewählten Erregern oder deren Resistenzen bei gleichzeitiger Erhebung des Antibiotika-Verbrauches (Ergebnisindikator) sein. Hierdurch können Krankenhausbereiche und verbesserungsbedürftige Prozesse für gezielte Interventionen erkannt werden. In einer Erhebung von Brown et al. wird beispielsweise gezeigt, dass nicht die Antibiotika-Therapie eines einzelnen Patienten das *Clostridium-difficile*-Infektionsrisiko (CDI-Risiko) in dem Patienten selbst erhöht, sondern dass Patienten in Fachabteilungen mit einem hohen Antibiotika-Verbrauch unbeachtet der Tatsache, ob sie selbst Antibiotika bekommen, generell ein höheres CDI-Risiko haben. Die Identifikation des Qualitätsindikators kann durch Interventionen zur Reduktion der Antibiotika-Verordnungen kontrolliert und verbessert werden.

Autoren:
Prof. Dr. med. Wiltrud Kalka-Moll, Limbach Gruppe, SE

Literatur:

1. Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts: Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. Bundesgesundheitsblatt 2013; 56:996-1002.
2. Borde JP et al. Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a 200-bed community hospital in Germany. Infection. 2015 Feb;43(1):45-50.
3. Box MJ et al. Outcomes of rapid identification for gram-positive bacteraemia in combination with antibiotic stewardship at a community-based hospital system. Pharmacotherapy. 2015 Mar;35(3):269-76.
4. Braykov NP et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimization in six hospitals: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2014;14(12):1220-7.
5. Brown K et al. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. JAMA Intern Med. 2015;175(4):626-33.
6. Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. Int J Antimicrob Agents. 2015;45(3):262-7.
7. DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Ministerium/Broschueren/BMG_DART_2020_Bericht_dt.pdf
8. de With K et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) (federführend): Strategien zur Sicherung zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001; 2013.
9. Garnacho-Montero J et al. De-Escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2014;40:32-40.
10. Krankenhausentgeltgesetz vom 23. April 2002 (BGBl. I S. 1412, 1422), letzte Änderung durch Artikel 2b des Gesetzes vom 17. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2222)
11. Liew YX et al. Prospective audit and feedback in antimicrobial stewardship: is there value in early reviewing within 48 h of antibiotic prescription? Int J Antimicrob Agents. 2015;45(2):168-73.
12. Okumura LM et al. Effects of a bundled Antibiotic Stewardship Program on mortality: a cohort study. Braz J Infect Dis. 2015;19(3):246-52.
13. Vehreschild JJ et al. Evaluation of an infectious disease consultation programme in a German tertiary care hospital. Infection 2013;41(6):1121-6
14. Wilke M et al. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. Eur J Med Res 2011;16:315-323.

Stand: April/2018

Ein rationales Antibiotika-Management ist ein wertvoller Bestandteil in Krankenhäusern aller Versorgungsstufen für eine optimierte Patientenversorgung und -sicherheit. Die multidisziplinäre Zusammenarbeit von Klinikern, Apothekern und Mikrobiologen ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Umsetzung, so dass jeder Patient davon profitiert.

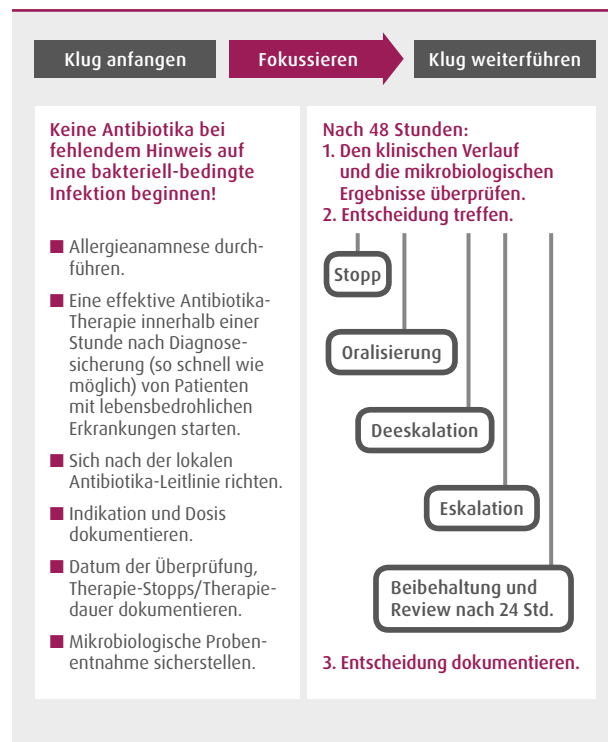


Abb. 7. Rationale Antibiotika-Therapie: Richtige Substanz, Dosis, Zeit, Dauer für jeden Patienten

Förderungsmöglichkeiten

Nach § 4 Abs. 11 des KHEntG vom Dezember 2014 werden vertraglich vereinbarte externe Beratungsleistungen durch Krankenhaushygieniker mit abgeschlossener Weiterbildung zum Facharzt für Hygiene und Umweltmedizin oder zum Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektions-epidemiologie pauschal in Höhe von 400 Euro je Beratungstag gefördert.

Ihr Ansprechpartner:
tdm@limbachgruppe.com

Für Sie vor Ort

Aachen

MVZ Labor Aachen Dres. Riebe & Cornely GbR
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen
Tel.: +49 241 47788-0

Berlin

MDI Laboratorien GmbH
Medizinisches Versorgungszentrum
Sonnenburger Straße 70 | 10437 Berlin
Tel.: +49 30 443364-200
www.mdi-labor.de

Berlin

MVZ Labor Limbach Berlin GbR
Arosener Allee 84 | 13407 Berlin
Tel.: +49 30 890645-0
www.mvz-labor-berlin.de

Bonn

MVZ Labor Limbach Bonn GmbH
Schieffelingsweg 28 | 53123 Bonn
Tel.: +49 355 58402-0
www.labor-limbach-bonn.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus GbR
Umlandstraße 53 | 03050 Cottbus
Tel.: +49 355 8602-0
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Labor Dessau GmbH
Bauhüttenstraße 6 | 06847 Dessau
Tel.: +49 340 54053-0
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund Leopoldstraße GbR
Leopoldstraße 10 | 44147 Dortmund
Tel.: +49 231 86027-0
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden GbR
Köhlerstraße 14 A | 01239 Dresden
Tel.: +49 351 47049-0
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt GmbH
Nordhäuser Straße 74 | 99089 Erfurt
Tel.: +49 361 781-2701
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen GbR
Nienkampstraße 1 | 45326 Essen
Tel.: +49 201 8379-0
www.labor-eveld.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen GbR
Merzhauser Straße 112a | 79100 Freiburg
Tel.: +49 761 31905-0
www.labor-clotten.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus GmbH
Fischertwiete 2 | 20095 Hamburg
Tel.: +49 40 709755-0
www.praxis-chilehaus.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover GbR
Auf den Pohläckern 12 | 31275 Lehrte
Tel.: +49 5132 8695-0
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen GbR
Im Breitspiel 16 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 3432-0
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus GbR
Hofheimer Straße 71 | 65719 Hofheim
Tel.: +49 6192 9924-0
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR
Kriegsstraße 99 | 76133 Karlsruhe
Tel.: +49 721 85000-0
www.laborvolkmann.de

Kassel

Labor Kassel | ÜBAG Dessau-Kassel
Marburger Straße 85 | 34127 Kassel
Tel.: +49 561 491830

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Ostpassage 9 | 30853 Langenhagen
Tel.: +49 511 97230-0
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann
und Kollegen GbR
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig
Tel.: +49 341 6565-100
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg GbR
Wernerstraße 33 | 71636 Ludwigsburg
Tel.: +49 7141 966-0
www.mvz-labor-lb.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg GmbH
Halberstädter Straße 49 | 39112 Magdeburg
Tel.: +49 391 62541-0
www.gerinnungszentrum-md.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen GbR
Tomphecke 45 | 41169 Mönchengladbach
Tel.: +49 2161 8194-0
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München GmbH
Richard-Strauss-Straße 80-82 | 81679 München
Tel.: +49 89 9992970-0
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster GbR
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
Hafenweg 9-11 | 48155 Münster
Tel.: +49 251 60916-0
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg GmbH
Lina-Ammon-Straße 28 | 90471 Nürnberg
Tel.: +49 911 817364-0
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau GbR
Wörth 15 | 94034 Passau
Tel.: +49 851 9593-0
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg GbR
Elisabethenstraße 11 | 88212 Ravensburg
Tel.: +49 751 502-0
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ GbR
Pettenkoferstraße 10 | 83022 Rosenheim
Tel.: +49 8031 8005-0
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt GmbH
Gustav-Adolf-Straße 8 | 97422 Schweinfurt
Tel.: +49 9721 533320
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg GbR
Ellerried 5-7 | 19061 Schwerin
Tel.: +49 385 64424-0
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Stralsund GmbH
Große Parower Straße 47-53
18435 Stralsund
Tel.: +49 3831 668770
www.mdz-vorpommern.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen GbR
Albert-Schweitzer-Straße 4 | 98527 Suhl
Tel.: +49 3681 39860
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm GbR
Karlstraße 31-33 | 89073 Ulm
Tel.: +49 731 850773-0
www.humangenetik-ulm.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Hauptstraße 76 | 42349 Wuppertal
Tel.: +49 202 450106
www.endokrinologie-wuppertal.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 1853-0 | Fax: +49 6221 1853-374
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com