

# bioMérieux

## *In vitro* Diagnostika dienen der öffentlichen Gesundheit

Als bedeutender Hersteller von *in vitro* Diagnostika seit mehr als 50 Jahren ist unser Handeln stets geprägt von Pioniergeist und dem unermüdlichen Engagement zur Verbesserung der öffentlichen Gesundheit weltweit.

Unsere Diagnostik-Lösungen bringen den Beschäftigten im Gesundheitswesen einen hohen medizinischen Nutzen. Sie liefern schnellstmöglich wichtige und zuverlässige Informationen zur Unterstützung therapeutischer Entscheidungen und verbessern die Patientenversorgung.

Wir sehen es als unsere Aufgabe, die medizinische Aus- und Weiterbildung zu unterstützen, indem wir für möglichst viele Menschen den Zugang zu diagnostischem Wissen fördern. Im Fokus unserer Informationsbroschüren steht der medizinische Nutzen von Diagnostika. Sie sollen das Bewusstsein der wesentlichen Bedeutung diagnostischer Testergebnisse für Therapieentscheidungen stärken.

Es stehen weitere Informationsbroschüren zur Verfügung. Bitte wenden Sie sich an Ihre lokale bioMérieux-Vertretung.

Die Inhalte dieser Broschüre haben nur empfehlenden Charakter und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie ersetzen keinesfalls eine professionelle medizinische Beratung. Wenden Sie sich immer an einen Ärztlichen Direktor, Arzt oder anderen qualifizierten Gesundheitsdienstleister im Hinblick auf die Prozesse und/oder Protokolle zur Diagnostik und Behandlung von medizinischen Erkrankungen. Für die vom Mediziner gestellte Diagnose und die verordnete Therapie ist bioMérieux in keiner Weise haftbar.

bioMérieux Deutschland GmbH • Weberstraße 8 • 72622 Nürtingen  
Tel.: +49 7022 3007-0 • Fax: +49 7022 36110  
[www.biomerieux.de](http://www.biomerieux.de)

bioMérieux Austria GmbH • Harry Glück Platz 2, 5. Stock • 1100 Wien  
Tel.: +43 1 8650 650 • Fax: +43 1 8650 661  
[www.biomerieux.at](http://www.biomerieux.at)

bioMérieux (Suisse) SA • Avenue des Morgines 8.-10 • 1213 Petit-Lancy  
Tel.: +41 22 9065 760 • Fax: +41 22 9065 742  
[www.biomerieux.ch](http://www.biomerieux.ch)

# Praktischer Leitfaden für ein ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP in Krankenhäusern

AUSGABE 2019



PIONEERING DIAGNOSTICS

# EINFÜHRUNG

Dieser Leitfaden hat zum Ziel, Mitarbeitern in Krankenhäusern praktische Unterstützung bei der Verordnung von Antibiotika zu geben und damit zum Erfolg der klinischen Behandlung und einer besseren Patientenversorgung beizutragen.

Die Empfehlungen dieses Leitfadens orientieren sich vor allem an den IDSA Richtlinien [Dellit et al., 2007; Tamar F et al., 2016], den Australian Hospital Stewardship Richtlinien [Duguid et al., 2011], den Nationalen Stewardship Richtlinien Schottlands [Nathwani et al., 2006], Großbritanniens [Start smart then Focus DOH, 2011; NICE Guideline [NG15], 2015] und, sofern verfügbar, den Richtlinien von Ländern mit unterem und mittlerem Einkommen [Van Djick et al., 2018; Cox et al., 2017].

Eine wichtige Komponente des Antibiotic Stewardship ist die Verfügbarkeit von klinischen Praxisleitlinien zur Unterstützung der empirischen und gezielten Therapie. Obwohl zahlreiche Leitlinien erstellt werden, wie z. B. die „National Treatment Guidelines for Antimicrobial Use in Infectious Diseases“ in Indien, gibt es übereinstimmende Hinweise darauf, dass lokale Resistenzmuster in den Leitlinien für den empirischen Antibiotikaeinsatz in der Regel nicht berücksichtigt wurden. Entscheidungssträger sollten die lokalen Resistenzmuster analysieren und deren Ausmaß melden, um eine bessere Entscheidungsfindung zu ermöglichen [Elias et al., 2017]. Aus diesem Grund sind wir nicht auf spezifische Therapie-Richtlinien für die klinische Praxis eingegangen.

Dieser Leitfaden soll Fachkräfte im Gesundheitswesen unterstützen und sie in ihrem Wunsch zur Einführung von Antibiotic Stewardship Initiativen ermutigen, um auf diese Weise einen Beitrag zur Bekämpfung und Minimierung von bakteriellen Resistenzen zu leisten. Er soll auf die Bedeutung von Antibiotic Stewardship-Programmen aufmerksam machen und auf die Tatsache, dass diese nicht nur in Krankenhäusern, sondern auch in der klinischen Praxis und anderen öffentlichen Einrichtungen umgesetzt werden sollten. Die Bedeutung eines verantwortlichen Umgangs mit Antibiotika im veterinären Bereich wird auch in dem von der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) und der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) empfohlenen One-Health-Ansatz zur Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen hervorgehoben.



**Prof. Dilip Nathwani**

MB; DTM&H, FRCP, OBE  
Consultant Physician and Honorary Professor of Infection  
Co-director Academic Health Sciences Partnership in Tayside,  
Ninewells Hospital and Medical School  
Dundee, Schottland

# INHALT

## 1 WAS BRINGT EIN ANTIBIOTIC STEWARDSHIP IM KRANKENHAUS?

1	Verwendung von Antibiotika.....	2
2	Bekämpfung von Resistenzen.....	4
3	Definition des Antibiotic Stewardship .....	6
4	Ziele des Antibiotic Stewardship und Erfolgsnachweis .....	7
5	Einführung von Antibiotic Stewardship Programmen ...	12

## 2 WIE WIRD EIN ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAMM EINGEFÜHRT?

1	Beweggründe definieren .....	17
2	Verantwortlichkeit und Leitung sicherstellen .....	17
3	Struktur und Organisation aufbauen .....	19
4	Prioritäten und Kriterien zur Messung von Fortschritt und Erfolg festlegen .....	20
5	Effiziente Interventionen für Ihre Einrichtung festlegen.....	21
6	Die wichtigsten Messkriterien für eine Verbesserung ...	30
7	Aus- und Weiterbildung .....	38
8	Kommunizieren.....	40

WEITERE QUELLEN .....	44
-----------------------	----

LITERATUR .....	46
-----------------	----



Diese Broschüre enthält in erster Linie Informationen über einen verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika in Krankenhäusern und erläutert die Strukturen und Voraussetzungen für die Durchführung von Antibiotic Stewardship Programmen.



1

WAS BRINGT EIN ANTIBIOTIC STEWARDSHIP IM KRANKENHAUS?

1 Verwendung von Antibiotika

Unsachgemäße und übermäßige Verwendung von Antibiotika

Die vergangenen 50 Jahre gingen als das goldene Zeitalter der Antibiotikaforschung und deren weit verbreitete Anwendung in Krankenhäusern und im ambulanten Bereich in die Geschichte ein. Antibiotika wurden als sehr wirksame, sichere und relativ kostengünstige Arzneimittel geschätzt und haben Millionen Menschen das Leben gerettet. Dies hat jedoch bei Menschen, Tieren und auch in anderen Bereichen zu einem übermäßigen und missbräuchlichen Einsatz von Antibiotika geführt (Abbildung 1).

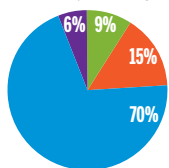
In den Jahren 2000 bis 2010 ist der weltweite Verbrauch von Antibiotika insgesamt massiv angestiegen (Abbildung 2). Dieser Anstieg ist vor allem auf den unkontrollierten Einsatz oder den rezeptfreien Verkauf von Antibiotika zurückzuführen.

Auf globaler Ebene werden 70 % der Antibiotika für Tiere verwendet [O'Neill report, 2016]. In den USA sind dies 85 % (Abbildung 1). In Krankenhäusern werden bis zu 50 % der verwendeten Antibiotika nicht sachgerecht eingesetzt [Dellit et al., 2007].

Neuere, weltweit einzigartige Daten über die **Verordnungsqualität in Krankenhäusern**, welche mit einer **globalen Punkt-Prävalenz-Analyse** [Global PPS - <http://www.global-pps.com>] erhoben wurden, zeigen in der Praxis signifikante Abweichungen zu den gängigen Kennzahlen zur Qualität der Verordnungen (Abbildung 3). Solche Daten aus der Praxis werden die dringend benötigten Informationen liefern, welche Rückschlüsse auf das jeweilige Problem und dessen Auswirkungen ermöglichen. Darüber hinaus kann mit Hilfe dieser Daten die Wirksamkeit unserer Maßnahmen gemessen und überprüft werden.

Abbildung 1: Aktueller Antibiotikaeinsatz in den Vereinigten Staaten

Quelle: www.pewhealth.org



Die meisten Antibiotika werden an Tiere verabreicht, von denen die meisten gesund sind.

- Veterinärmedizinisch – nicht therapeutisch
- Veterinärmedizinisch - therapeutisch
- Humanmedizinisch - therapeutisch
- Andere (Pestizide usw.)

Abbildung 2: Prozentuale Veränderung des Antibiotikaverbrauchs pro Kopf 2000-2010\* nach Ländern

Nach Van Boekel TP et al. 2015. Lancet Infect Dis. 2014;14:742-750

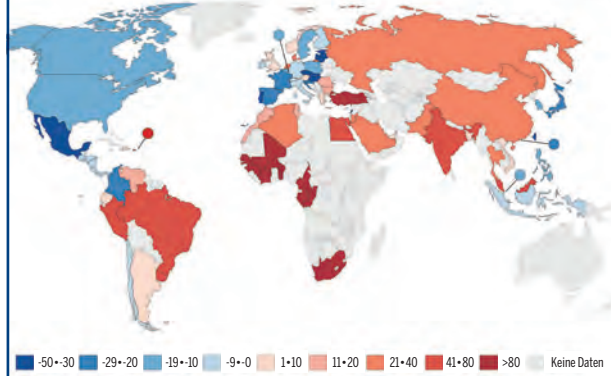
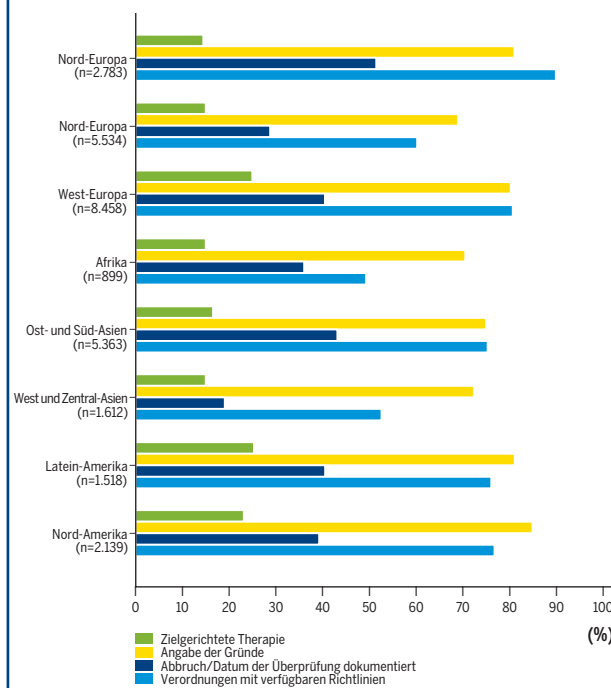


Abbildung 3: Übersicht über die Qualitätsindikatoren der Antibiotikaverordnung für erwachsene stationäre Patienten nach Regionen, 2015 Globale Punkt-Prävalenz Studie

Nach Versporten A et al. Lancet Global Health 2018; 6: 619-629



### Die 30 % Regel

- ~ 30 % aller hospitalisierten Patienten erhalten irgendwann Antibiotika
- ~ mehr als 30 % der Antibiotika im ambulanten Bereich werden unsachgemäß verordnet
- ~ bis zu 30 % der prophylaktischen Antibiotika-Gaben in der Chirurgie sind ungeeignet
- ~ 30 % der Arzneimittelkosten im Krankenhaus sind auf den Einsatz von Antibiotika zurückzuführen
- ~ 10-30 % der Arzneimittelkosten können durch Antibiotic Stewardship Programme eingespart werden

(Hoffman et al., 2007; Wise et al., 1999; John et al., 1997)

### Die zunehmende Bedrohung durch Resistenzen

Die Resistenzentwicklung wurde von der Weltgesundheitsorganisation als eine ernstzunehmende Bedrohung eingestuft [WHO, 2012], da keine neuen Antibiotika mehr entwickelt werden und Infektionen durch multiresistente Erreger unheilbar werden [Goossens et al., 2011; Carlet et al., 2011].

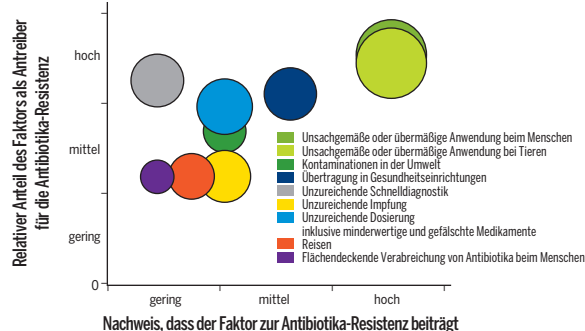
Im Jahr 2015 hat die WHO den Globalen Aktionsplan zur Bekämpfung von Antibiotika-Resistenzen veröffentlicht [WHO, 2015], der einen breiteren Rahmen für ein umfassenderes AB-Stewardship bildet.

## 2 Bekämpfung von Resistenzen

Es gibt zahlreiche Faktoren, welche die antimikrobielle Resistenzentwicklung fördern (Abbildung 4). Der Missbrauch und die übermäßige Anwendung antimikrobieller Substanzen beim Menschen sind wichtige Faktoren, ebenso wie die unangemessene Dosierung, die mangelnde Verfügbarkeit und/oder die unzureichende Nutzung von Schnelldiagnostik bzw. POC (Point-of-Care) Tests sowie eine unzulängliche Infektionsprävention und -kontrolle.

Abbildung 4: Mechanismen und Faktoren, welche die Antibiotika-Resistenz fördern.

Nach Holmes AH et al. The Lancet 2016 ; 387 :176-187



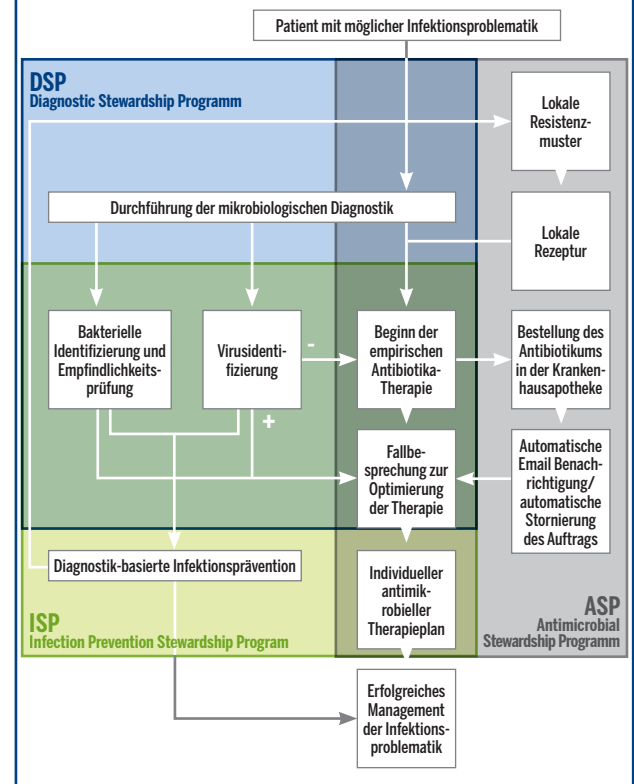
Um die AB-Resistenz zu bekämpfen, wird ein "Drei Säulen" Modell empfohlen:

1. Optimierung des Einsatzes von Antibiotika,
2. Verhinderung der Übertragung von resistenten Mikroorganismen,
3. Verbesserung der Umgebungsdesinfektion.

Um diesen Ansatz umzusetzen, wurde ein integriertes Stewardship Programm empfohlen, welches das Antibiotic Stewardship, die Diagnostik und die Infektionskontrolle umfasst (Abbildung 5).

Abbildung 5: Ein integriertes Stewardship Modell: Antibiotikum, Infektionsprävention und Diagnostik (AID).

Nach Dik JH et al. Future Microbiol. 2015; 11:93-102



### 3 Definition des Antibiotic Stewardship

Antibiotic Stewardship (ABS) ist eine wichtige Strategie zur Vermeidung von Resistenzen. Sie umfasst einen umsichtigen und verantwortlichen Umgang mit Antibiotika.

#### Zwei Definitionen, die helfen, die Ziele des ABS zu verstehen

Nach Nathwani D et al. 2012 *Hosp Epidemiol Infect Control*

#### → auf Systemebene

“Antibiotic Stewardship ist ein organisatorischer oder verschiedene Ebenen des Gesundheitssystems umfassender Ansatz zur Förderung und Überwachung eines umsichtigen Einsatzes von Antibiotika, um deren zukünftige Wirksamkeit aufrechtzuerhalten“

#### → auf individueller/Team-Ebene

“Antibiotic Stewardship ist:

- eine **interdisziplinäre Zusammenarbeit** aller Beteiligten im Gesundheitswesen.
- Es umfasst die zeitgerechte optimale Wahl hinsichtlich des Antibiotikums, dessen Dosierung und der Dauer der Therapie,
- um das beste klinische Behandlungsergebnis bei der Behandlung und Prävention von Infektionen zu erzielen,
- mit minimalen Nebenwirkungen für den Patienten,
- und unter Vermeidung von Resistenzentwicklungen sowie anderer negativer Auswirkungen, wie Infektionen durch *C. difficile*“

ABS kann auch einfach als das Erreichen des folgenden Ziels bezeichnet werden:



Das richtige Antibiotikum für den richtigen Patienten, zur richtigen Zeit in der richtigen Dosierung und adäquaten Applikation, die den geringsten Schaden für den Patienten und zukünftige Patienten verursacht ”

[www.cdc.gov/getsmart/healthcare/inpatient-stewardship](http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/inpatient-stewardship)

### 4 Ziele des Antibiotic Stewardship und Erfolgsnachweis

Die vier wichtigsten Ziele des Antibiotic Stewardship sind in **Abbildung 6** dargestellt mit Beispielen, die zeigen, dass Stewardship Programme zur Erreichung dieser Ziele beitragen können. Darüber hinaus wird die Bedeutung zusätzlicher Anpassungsmaßnahmen bzw. die Erfassung unerwünschter Auswirkungen hervorgehoben [Toma et al., 2017].

#### Abbildung 6. Die Ziele von Antibiotic Stewardship Programmen für Patienten und die öffentliche Gesundheit.

Nach D. Nathwani, persönliche Mitteilung

BEHANDLUNG- ERFOLG VERBESSERN	PATIENTEN- SICHERHEIT ERHÖHEN	RESISTENZEN SENKEN	GESUNDHEITS- KOSTEN SENKEN
-------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	----------------------------------

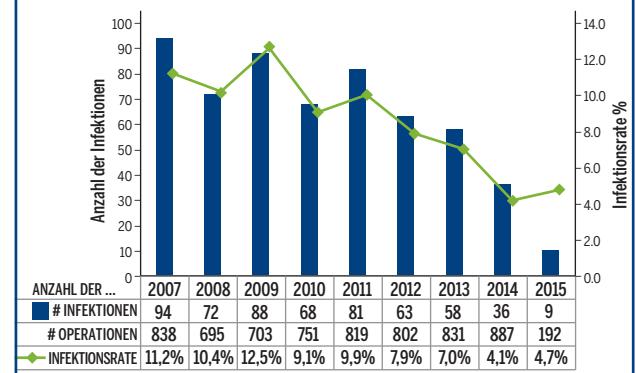
#### Ziel 1: Verbesserung des Patienten-Outcome

- Verbesserung des Behandlungserfolgs bei Infektionen
- Senkung der Infektionsraten bei Operationen
- Senkung der Mortalität und Morbidität

Die Prävention von postoperativen Wundinfektionen (Surgical Site Infections, SSI) bleibt eines der am besten erreichbaren und „umsetzbaren“ Ziele von Antibiotic Stewardship-Programmen (ABS), in der Regel in Kombination mit Maßnahmen zur Infektionsprävention. ABS-Programme können die postoperative Wundinfektionsrate in erheblichem Maße senken, und so zu einem „schnellen Erfolg“ beitragen, welcher Investitionen in Stewardship-Programme fördern und erleichtern kann (**Abbildung 7**).

#### Abbildung 7: Auswirkung von ABS-Programmen auf die postoperative Wundinfektionsrate

Nach Frenette C et al. *Am J Inf Control*. 2016;44:977-82



## Ziel 2: Verbesserung der Patientensicherheit

(Die unbeabsichtigten Folgen von Antibiotika minimieren)

Studien haben gezeigt, dass ABS-Programme den Antibiotikaverbrauch, die Pflegekosten und sogar die Antibiotikaresistenz nachhaltig senken können, ohne die Sterblichkeit zu erhöhen. Es sollte jedoch der Eindruck vermieden werden, das Ziel des ABS-Programms bestünde in erster Linie darin, den Antibiotikaverbrauch und die damit verbundenen Kosten zu reduzieren, anstatt sich vielmehr auf die Verbesserung der Patientenversorgung zu konzentrieren. Um Bedenken hinsichtlich der Patientensicherheit auszuräumen, sind Daten, die **keine negativen Auswirkungen auf die Morbidität oder Mortalität zeigen**, für das Vertrauen und das Engagement wichtig (Abbildung 8).

### ■ Verkürzung der Verweildauer im Krankenhaus, ohne die Sterblichkeit oder die Zahl der infektionsbedingten Wiedereinweisungen zu erhöhen (Abbildung 8).

Diese in Singapur durchgeführte Studie führte bei Patienten, die nach den Empfehlungen eines ABS-Programms therapiert wurden, zu folgenden Ergebnissen:

- kürzere durchschnittliche Verweilzeiten (durchschnittlich 19,4 Tage vs. 24,2 Tage),
- deutlich kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer zwischen ABS-Intervention und Entlassung (durchschnittlich 10,2 Tage vs. 16,6 Tage),
- signifikante Reduzierung der 14-tägigen Reinfektionsrate bei der Gruppe mit akzeptierter ABS-Intervention (0 %) im Vergleich zu derjenigen mit abgelehnter ABS-Intervention (10 %),
- kein Unterschied in der Gesamtmortalität (P = 0,191).

### ■ Senkung der *C. difficile* Kolonisierungs- oder Infektionsrate durch Kontrolle des Einsatzes von „Hochrisiko“ Antibiotika (Abbildung 9).

Abbildung 8: ABS-Interventionen, die sich auf die Morbidität und Mortalität auswirken können

Nach Liew YX et al. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2012; 40:55-60

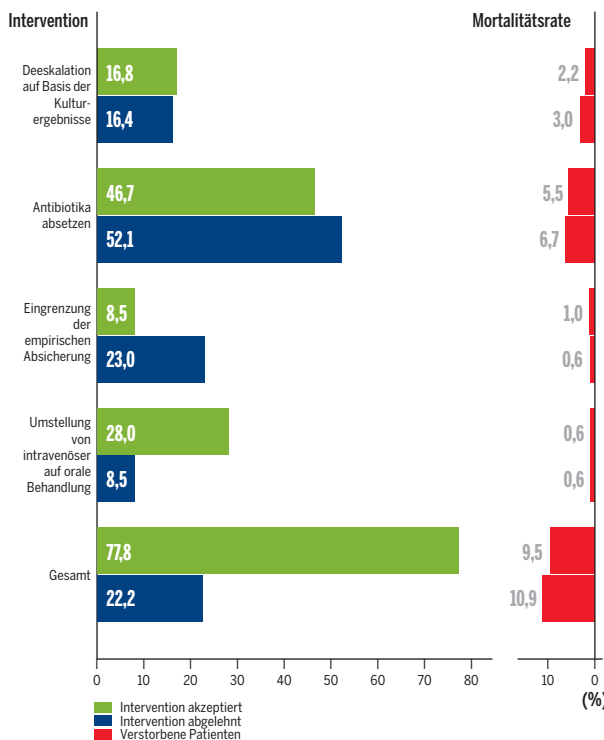
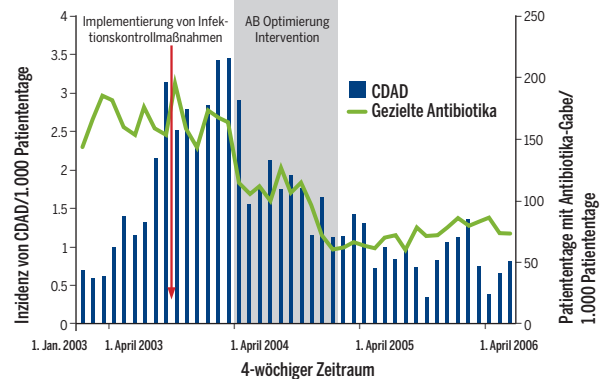


Abbildung 9: Beispiel eines erfolgreichen Stewardship-Programms mit konsequenter Umsetzung von Maßnahmen zur Infektionskontrolle, die zu einer nachhaltigen Senkung der Rate an *C. difficile* Infektionen (CDI) bei einer Epidemie führten.

Nach Valiquette L et al. *Clin. Infect. Dis.* 2007;45:S112-121

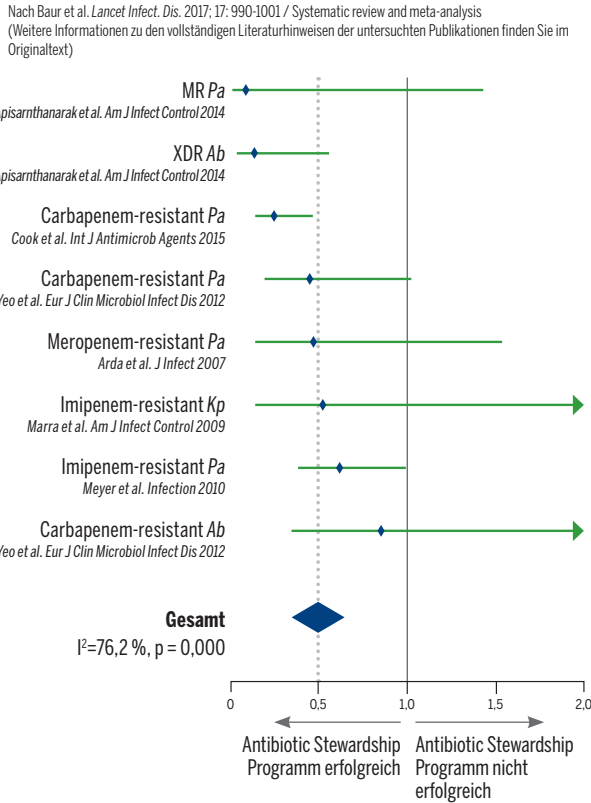


Wie eine neuere Studie in Schottland gezeigt hat, wurde die *C. difficile* Infektionsrate (CDI) auf nationaler Ebene nach Einschränkung von Hochrisiko-Antibiotika wie Cephalosporin, Co-Amoxiclav, Chinolon und Clindamycin gesenkt [Laves et al. 2017]. Dies zeigt das vielversprechende Potenzial von Stewardship-Programmen und macht deutlich, welche signifikanten Auswirkungen diese auf nationaler Ebene haben können.

### Ziel 3: Resistenzen senken

Ein restriktiver Einsatz wichtiger Antibiotika kann Kolonisierungen oder Infektionen mit grampositiven oder gramnegativen resistenten Bakterien vermeiden (Abbildung 10). Zahlreiche weitere Beispiele für die Auswirkungen von ABS-Programmen auf multiresistente gramnegative Bakterien sind in dieser Meta-Analyse aufgeführt [Baur et al. 2017].

Abbildung 10: Einfluss von ABS auf die Inzidenz von MR GNB



**ABKÜRZUNGEN**

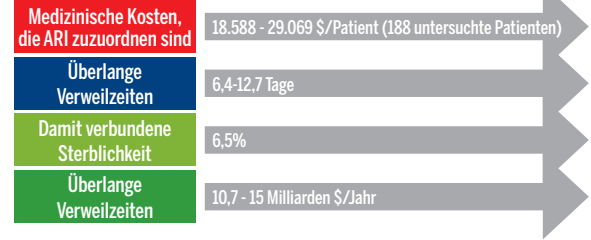
GNP: Gramnegative Bakterien - MR: Multiresistent - XDR Ab: Hochresistente Antibiotika  
Ab: *Acinetobacter baumannii* - Kp: *Klebsiella pneumoniae* - Pa: *Pseudomonas aeruginosa*

### Ziel 4: Gesundheitskosten senken (ohne Beeinträchtigung der Versorgungsqualität)

Infektionen mit resistenten Erregern sind mit hohen Kosten verbunden (Abbildung 11).

Abbildung 11: Die Kosten von Infektionen mit Antibiotika-resistenten Erregern (ARI)

Nach Roberts RR et al. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1175-1184



Abbildungen 12a und 12b sind Beispiele dafür, wie Stewardship-Programme in Krankenhäusern durch ein optimiertes Verordnungsverhalten erhebliche Kosteneinsparungen zur Folge haben können.

Abbildung 12a: Änderungen bei der Verordnungsrates von Antibiotika

Nach Bao Let et al. *PLoS ONE* 2015;10:e0118868

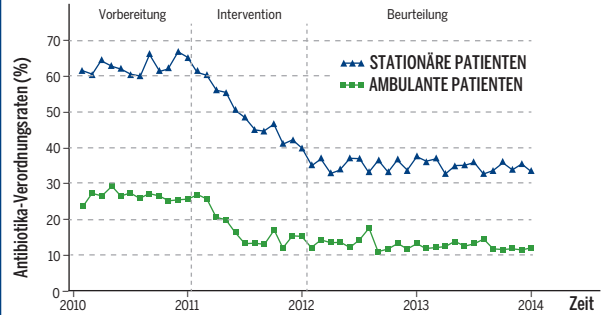
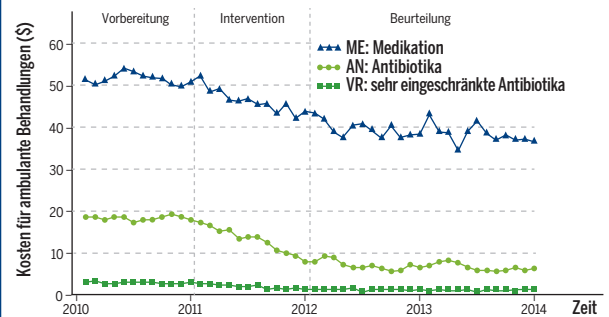


Abbildung 12b: Änderungen bei den Kosten für ambulante Behandlungen

Nach Bao Let et al. *PLoS ONE* 2015;10:e0118868

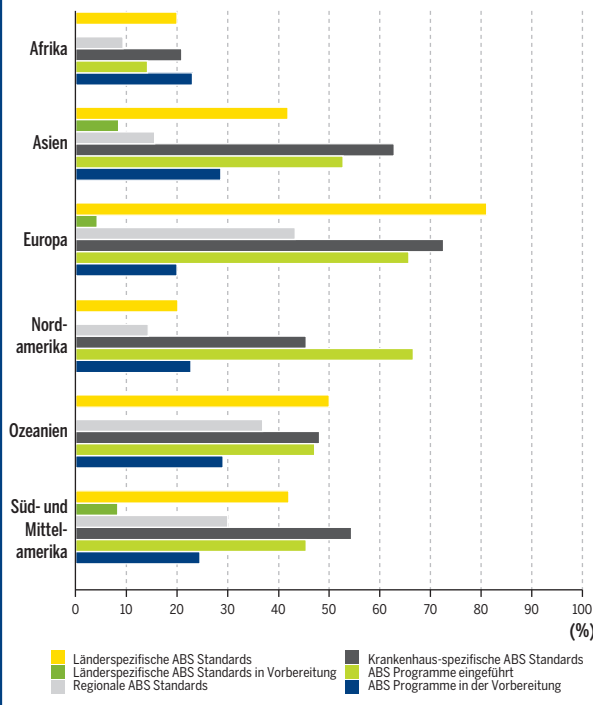


## 5 Einführung von Antibiotic Stewardship Programmen

Eine weltweite Untersuchung hat die Verfügbarkeit von Stewardship-Programmen in den einzelnen Kontinenten untersucht (**Abbildung 13**).

**Abbildung 13: Zusammenfassung der ABS-Standards und -programme**

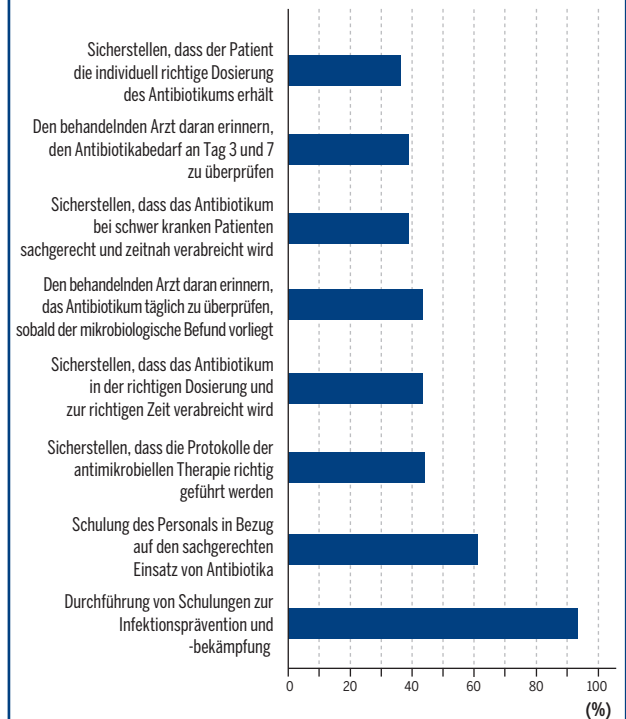
Nach Howard P et al. *J Antimicrobial Chemother.* 2015; 70: 1245-1255



Dies bleibt eine einmalige weltweite Umfrage, dennoch zeigen neuere kontinentale Daten, dass beispielsweise in Afrika das Pflegepersonal eine wesentliche Rolle bei der Umsetzung von Antibiotic Stewardship Programmen spielt (**Abbildung 14**) [Bulabula et al. 2018].

**Abbildung 14: ABS-Aufgaben, die vom Pflegepersonal übernommen werden**

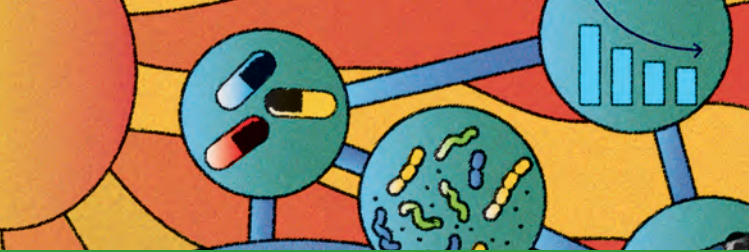
Nach Bulabula ANH et al. *J Antimicrobial Chemother* 2018;73:1408-1415



Eine vor kurzem durchgeführte systematische Auswertung der Literatur zu Antibiotic Stewardship-Programmen in Asien schildert die nach der Einführung von ABS-Programmen gesammelten Erfahrungen und Auswirkungen von ABS-Programmen auf eine Vielzahl von Ergebnissen [Lee et al. 2018]. Diese Meta-Analyse, in der 77 Studien geprüft wurden, ergab folgendes:

- 91 % berichteten, dass der Antibiotikaverbrauch gesenkt wurde,
- 100 % berichteten über Kosteneinsparungen,
- Die Dauer der Antibiotikatherapie wurde in 6 von 7 Studien verkürzt
- Die Gesamt mortalität und der Anteil an nosokomialen Infektionen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventions- und den Kontrollgruppen,
- Die Sterblichkeitsraten wurden durch ABS-Programme mittels AB-Surveillance signifikant verbessert,
- Die Rate der nosokomialen Infektionen wurde ebenfalls durch ABS-Programme und Maßnahmen zur Infektionskontrolle und Händedesinfektion verbessert





2

WIE WIRD EIN ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAMM EINGEFÜHRT?

Für die erfolgreiche Einführung eines Antibiotic Stewardship (ABS) Programms gibt es verschiedene Methoden und Vorgehensweisen, welche die Akzeptanz, Implementierung und Nachhaltigkeit eines klinischen Programms oder einer klinischen Praxis unterstützen.

Diese Strategien beinhalten Herangehensweisen wie die sogenannte „Top-down/Bottom-up“ Methode, die „Push/Pull-Strategie“ und die „carrot/stick“ Taktik und umfassen in der Regel eine „Paketlösung“. Dazu gehören auch Methoden zur Lieferantenschulung und zur Entscheidungsfindung, interventionsspezifische Tools, Checklisten und Algorithmen, formale Praxisprotokolle und -richtlinien, Lernkooperationen, Geschäftsstrategien und organisatorische Prozesse wie beispielsweise „plan-do-study-act“-Zyklen sowie wirtschaftliche, steuerliche und regulatorische Methoden.

Obwohl die Ansätze von den lokalen Erfordernissen und Problemen sowie dem vorhandenen Fachwissen und anderen Ressourcen abhängen, gibt es eine Reihe von Kernelementen, die die Grundlage eines guten Stewardship-Programms bilden.

Im Jahr 2014 veröffentlichte das CDC (Centers for Disease Control) den Leitfaden **“The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs“** (Kernelemente eines Antibiotic Stewardship Programms im Krankenhaus) [<https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>], in dem die wichtigsten strukturellen und funktionellen Aspekte effektiver Programme aufgezeigt werden.

Im Jahr 2018 wurden diese Kernelemente für ein weltweites Fachpublikum angepasst und durch eine Checkliste ergänzt, welche die **wesentlichen Mindestanforderungen für ABS-Programme in Krankenhäusern** weltweit beschreibt (Abbildung 15).

Abbildung 15: Kernelemente und Checkliste für weltweite ABS-Programme in Krankenhäusern

Nach Pulcini C et al., *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:20-25

KERNELEMENT 1

**Unterstützung des ABS durch die Krankenhausleitung**

Dieser Abschnitt bezieht sich auf die Lenkung des Programms durch Führungskräfte im Krankenhaus und beschreibt, wie das Führungsteam im Krankenhaus das antimikrobielle Stewardship-Programm unterstützt.

KERNELEMENT 2

**Zuständigkeit und Verantwortlichkeiten**

KERNELEMENT 3

**Vorhandene Expertise im Bereich Infektionsmanagement**

KERNELEMENT 4

**Schulung und praktische Ausbildung**

KERNELEMENT 5

**Andere Maßnahmen für einen verantwortlichen Umgang mit Antibiotika**

KERNELEMENT 6

**Monitoring und Überwachung (kontinuierlich)**

**Überwacht Ihr Krankenhaus die Qualität des Antibiotika-Einsatzes auf der Station und/oder im gesamten Krankenhaus?**

Zu diesem Zweck können beispielsweise Punkt-Prävalenz Befragungen oder Audits durchgeführt werden, mit deren Hilfe die Effizienz des Infektionsmanagements und der Antibiotikaverordnung (z. B. Indikation, Wahl des Antibiotikums und Therapiedauer bei Lungentzündung oder chirurgischer Prophylaxe gemäß Richtlinie/Empfehlungen) beurteilt wird.

KERNELEMENT 7

**Berichterstattung und Feedback (kontinuierlich)**

Alle diese Berichte sollten auch an die Leitung des Krankenhausmanagements kommuniziert werden.

Sobald diese Kernelemente festgelegt sind, ist der auf Seite 16 beschriebene 8-stufige Implementierungsprozess ein pragmatischer Weg zur Einführung des Stewardship Programms.

Ein Programm, das für Krankenhäuser in den Niederlanden entwickelt wurde, ist ebenfalls prüfenswert [[http://esgap.escmid.org/wp-content/uploads/2015/11/SWAB\\_guideline\\_ABS\\_hospitals.pdf](http://esgap.escmid.org/wp-content/uploads/2015/11/SWAB_guideline_ABS_hospitals.pdf)]

# ACHT WICHTIGE SCHRITTE

## zur Einführung eines Antibiotic Stewardship Programms (ABS)

- 1 Beweggründe feststellen
- 2 Verantwortlichkeit und Leitung sicherstellen
- 3 Struktur und Organisation aufbauen
- 4 Prioritäten und Kriterien zur Messung der Fortschritte und des Erfolgs festlegen
- 5 Wirksame Maßnahmen festlegen
- 6 Kennzahlen zur Messung der Verbesserung definieren
- 7 Aus- und Weiterbildung
- 8 Kommunizieren



## 1 Beweggründe definieren

- **Analysieren Sie Ihre Situation** und die Probleme, die Sie lösen wollen. Es stehen viele internationale Richtlinien zur Verfügung, Sie müssen diese jedoch den lokalen Gegebenheiten anpassen.
- Definieren Sie mit **quantitativen Zahlen wo Sie stehen und wo Sie hin wollen**. Eine Möglichkeit, diese Daten zu ermitteln, ist beispielsweise die Durchführung einer **Punkt-Prävalenz-Studie, wie die Global-PPS** (siehe Kapitel 6.1.1).
- Welche Maßnahmen Sie implementieren können, hängt von den lokalen Erfordernissen, den vorhandenen Kompetenzen/der Expertise und anderen Faktoren ab.  
So können beispielsweise **einfachere oder kostengünstigere Ansätze** folgendes beinhalten:
  - einfache klinische Algorithmen
  - Verordnungsrichtlinien zur AB-Therapie, chirurgischen AB-Prophylaxe
  - Umstellung von intravenöser (i. v.) auf orale Behandlung,
  - Mikrobiologische Unterstützung,
  - Einschränkung der Verfügbarkeit bestimmter Antibiotika (formale Einschränkung)
  - automatische Umstellung der Therapie
  - Umstellung der i. v. Antibiotika auf größere Verpackungseinheiten und Aufteilung in Einzeldosen
  - Förderung von Aus- und Weiterbildung.

[Goff et al., 2012]

## 2 Verantwortlichkeit und Leitung sicherstellen

Voraussetzungen für ein erfolgreiches Antibiotic Stewardship Programm:

- Das Programm sollte von **der Krankenhausleitung** unterstützt werden, die für den Erfolg (Outcome) verantwortlich ist,
- Für die Einführung und Umsetzung des Programms sollte ein **Team eingesetzt werden, das von der Krankenhausleitung den Auftrag und die notwendigen Ressourcen erhält**,
- Die Mitglieder des ABS-Teams müssen Kompetenz, Erfahrung, **Glaubwürdigkeit und Führungsqualifikationen** besitzen. Sie müssen die Fachbereichsleiter und die Fachkräfte von dem zusätzlichen Nutzen des Programms überzeugen.

Ein wichtiger Bestandteil eines Stewardship Programms sind Leitlinien und eine Kultur des verantwortlichen Umgangs mit Antibiotika. Dies kann in Form eines Aktionsplans dargestellt werden (weitere Einzelheiten siehe **Tabelle 1** auf Seite 18).

**Tabelle 1: Übergeordneter Aktionsplan: Verantwortung und Verhaltenskultur**

Nach [https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/pdfs/Antibiotic\\_Stewardship\\_Driver\\_Diagram\\_10\\_30\\_12.pdf](https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/pdfs/Antibiotic_Stewardship_Driver_Diagram_10_30_12.pdf)

SEKUNDÄRES ZIEL	KERNKONZEPT	KONKRETE IDEEN FÜR DEN WANDEL
Förderung einer Kultur des optimalen Antibiotika-Verbrauchs innerhalb des Hauses.	Beteiligung administrativer und medizinischer Führungskräfte, welche die Umsetzung begleiten und unterstützen.	<ol style="list-style-type: none"> <li>Benennen klinischer Mitarbeiter als Experten und Meinungsbildner auf dem Gebiet des Antibiotic Stewardship.</li> <li>Zusammenarbeit mit der Verwaltung, um sicherzustellen, dass sie das Grundprinzip und die Ziele von Antibiotic Stewardship Programmen und den damit verbundenen Maßnahmen versteht und unterstützt (sowohl finanziell als auch ideell).</li> <li>Beteiligung eines Arztes und eines Kernteams, um das Antibiotic Stewardship verstärkt auf die derzeitigen Alltagsprozesse auszurichten.</li> <li>Zusammenbringen der Fachbereiche, um die Kommunikation und Zusammenarbeit im Hinblick auf eine Verbesserung des Antibiotika-Verbrauchs zu fördern, dazu gehören: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hygienefachkräfte</li> <li>- Stationsärzte</li> <li>- Intensivmediziner</li> <li>- Notfallmediziner</li> <li>- Mikrobiologen</li> <li>- Apotheker</li> <li>- Krankenschwestern und</li> <li>- Infektiologen</li> </ul> </li> <li>Ein multidisziplinäres Team erstellt eine Gap-Analyse zum Antibiotika-Verbrauch des Hauses, um die prioritären Verbesserungspotentiale aufzuzeigen.</li> </ol>

### 3 Struktur und Organisation aufbauen

Die wichtigsten Elemente für den Aufbau und die Organisation eines ABS Programms sind:

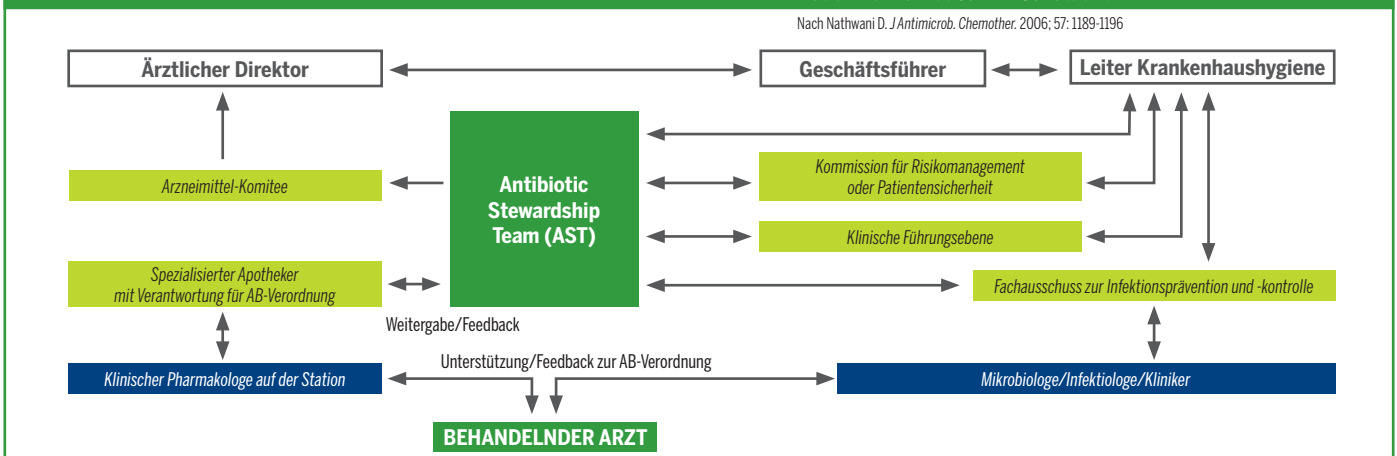
- **Ressourcen festlegen**, einschließlich der benötigten Zeit für Stewardship-Aktivitäten, Ausbildung und Erfassung/Überwachung des Antibiotika-Verbrauchs:
  - ein **multidisziplinäres ABS-Team** mit einem Kernteam bestehend aus:
  - einem Infektiologen (oder ein leitender Arzt oder medizinischer Experte)
  - einem **klinischen Mikrobiologen**
  - einem **klinischen Pharmakologen** mit Expertise im Bereich des Infektionsmanagements.

Weitere Mitglieder des Teams können Hygienefachkräfte sein, beispielsweise Pflegepersonal, Führungskräfte im Bereich Qualitätsverbesserung/Risikomanagement/Patientensicherheit und Ärzte mit Interesse am Infektionsmanagement.

- **Steuerung** durch die für **Qualitätsverbesserung** und **Patientensicherheit verantwortliche Führungsstruktur** der Klinik.
- Klar abgegrenzte **Verantwortlichkeiten** zwischen dem geschäftsführenden Direktor, der klinischen Leitung, des Arzneimittel-Komitees, des Komitees für Infektionsprävention und -kontrolle und dem AS-Team. **Abbildung 16** zeigt den Aufbau einer solchen Organisation. Dieser Aufbau muss in Abhängigkeit von den örtlichen Gegebenheiten und den verfügbaren Ressourcen angepasst werden.

**Abbildung 16: Verordnungsweg und Organisation in Notfallkrankenhäusern in Schottland**

Nach Nathwani D. J *Antimicrob. Chemother.* 2006; 57: 1189-1196



## 4 Prioritäten und Kriterien zur Messung von Fortschritt und Erfolg festlegen

Die Ziele des ABS Programms, der Weg dahin und die Erfolgskontrolle müssen von allen Leitungsfunktionen vereinbart und klar kommuniziert werden.

Eine Möglichkeit, dies zu erreichen, ist die Erstellung eines **Aktionsplans** (siehe Beispiel **Abbildung 17**). Ein Aktionsplan ist ein logisches Diagramm mit drei oder mehr Ebenen, die folgendes beinhalten:

- Ein Ziel oder eine Vision
  - Die wichtigen Erfolgsfaktoren, die erforderlich sind, um dieses Ziel zu erreichen (die sogenannten „**primären Einflussfaktoren**“)
  - Spezifische Projekte und Aktivitäten, die sich aus den Erfolgsfaktoren ableiten lassen.
- Für komplexere Ziele können sich aus jedem primären Faktor eigene „**sekundäre Maßnahmen**“ ableiten (oder sekundäre Faktoren).

Aktionspläne können dem AS-Team helfen:

- Faktoren zu definieren, die für die Erreichung eines spezifischen Gesamtziels wichtig sind,
- zeigen, wie diese Faktoren miteinander verbunden sind,
- ein Kommunikationsmittel zur Erklärung von Änderungsstrategien sein,
- die Grundlage für einen Bewertungsrahmen sein.

Abbildung 17: Beispiel eines Aktionsplans für das Antibiotic Stewardship

Nach [www.cdc.gov/getsmart/healthcareimprove-efforts/](http://www.cdc.gov/getsmart/healthcareimprove-efforts/)



## 5 Effiziente Interventionen für Ihre Einrichtung festlegen

Eine Reihe von Stewardship Interventionen wurde in den IDSA Richtlinien bewertet [Barlam et al.2016].

Bei der Einrichtung eines neuen Stewardship-Programms beginnt man am besten mit den Kernstrategien und konzentriert sich auf Zielerreichung und Erhaltung, bevor zusätzliche Strategien hinzugefügt werden (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Antibiotic Stewardship Hilfsmittel: Evidenzqualität zur Unterstützung von Maßnahmen

Nach Dellit TH et al. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:159-77; Barlam TF et al. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 62:51-77

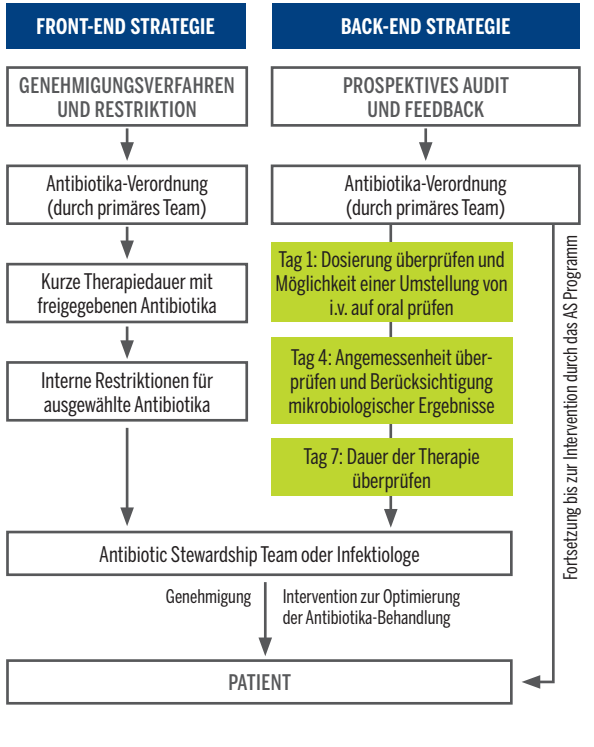
KERNSTRATEGIEN	ZUSÄTZLICHE STRATEGIEN
Restriktionen und Genehmigungsverfahren*	Rationalisierung/zeitnahe Deeskalation der Therapie*
Prospektives Audit mit Maßnahmen und Feedback*	Optimierung der Dosierung*
Multidisziplinäres Stewardship Team*	Umstellung von parenteral auf oral*
	Richtlinien und klinische Methoden*
	Antibiotika-Bestellformulare
	Schulung
	Computergestützte Entscheidung, Surveillance
	Labor Surveillance und Feedback
	Kombinationstherapien
	Antibiotika-Cycling
*Strategien mit der stärksten Evidenz und Unterstützung durch die IDSA	

Die zwei Kernstrategien des ABS Programms sind (**Abbildung 18**):

„ <b>FRONT-END STRATEGIE</b> “:	Antibiotika werden durch einen Genehmigungsprozess verfügbar gemacht (Begrenzung und Genehmigungsverfahren für Arzneimittel).
„ <b>BACK-END STRATEGIE</b> “:	Antibiotika werden nach Beginn der Therapie überprüft (prospektives Audit mit Maßnahmen und Feedback).

Abbildung 18: Front- and Back-end Antimicrobial Stewardship Strategien

Nach Chung GW et al. *Virulence* 2013;4:151-157



Die Vor- und Nachteile dieser beiden Strategien sind in **Abbildung 19** dargestellt.

**Back-end Strategien** sind zwar arbeitsintensiver, sie sind jedoch:

- **weiter verbreitet,**
- **sie werden leichter von Klinikern akzeptiert,** da sie den täglichen Entscheidungsprozess widerspiegeln,
- sie bieten mehr **Möglichkeiten für Schulung und Fortbildung**
- und haben letztendlich **nachhaltige Auswirkungen** auf die Verbesserung der gesamten Qualität der Antibiotika-Verordnung.

[Chung et al., 2013].

In Großbritannien wurde dieser Ansatz innovativ angepasst, um einen einfachen pragmatischen Lösungsansatz zu entwickeln, der auf den täglichen Entscheidungsprozess der klinischen Teams abgestimmt ist (**Abbildung 20**).

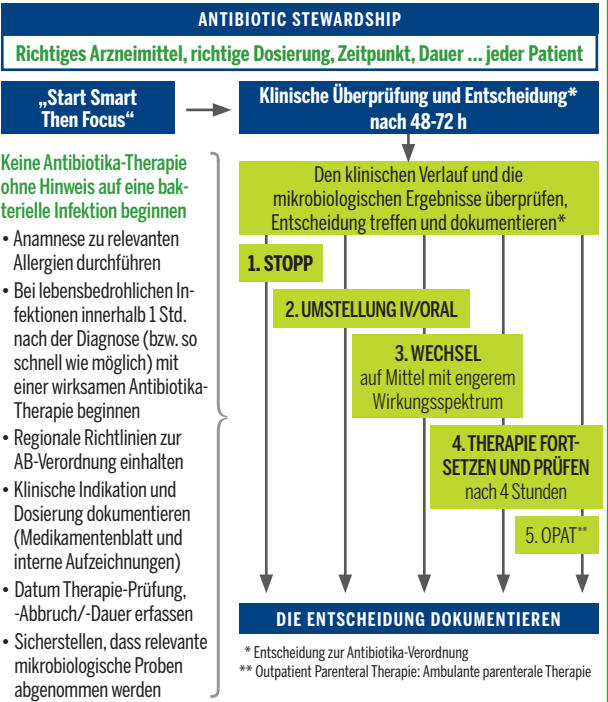
Abbildung 19: Vor- und Nachteile der Vorabgenehmigung und des prospektiven Audits und Feedbacks

Nach Dellit TH et al. *Clin Infect Dis.* 2007;44:159-77; Barlam TF et al. *Clin Infect Dis.* 2016;62:51-77

VORABGENEHMIGUNG	PROSPEKTIVES AUDIT UND FEEDBACK
<b>BEISPIELE FÜR VORTEILE</b>	
Verhindert unnötige/unangemessene Antibiotikatherapie	Erhöhte Präsenz von ABS und Aufbau eines professionellen Netzwerks
Optimale empirische Therapie	Wahrt die Autonomie des verordnenden Arztes
Erfordert vor Beginn der antimikrobiellen Therapie die Überprüfung der klinischen Parameter, der Patientenanamnese und mikrobiologischer Ergebnisse	Die Frequenz kann in Abhängigkeit von den zur Verfügung stehenden ABS-Ressourcen angepasst werden
<b>BEISPIELE FÜR NACHTEILE</b>	
Hat geringe Auswirkungen auf die empirische Therapie	Einhaltung freiwillig
Verlust der Behandlungsautonomie	Arbeitsintensiv
Kann den Beginn der Therapie verzögern	Der Erfolg hängt davon ab, wie das Feedback an die verordnenden Ärzte kommuniziert wird.

Abbildung 20. Antibiotic Stewardship Behandlungsalgorithmus

Nach Start Smart. Then Focus Guidance for Antimicrobial Stewardship in hospitals (PHE, UK)



Keine Antibiotika-Therapie ohne Hinweis auf eine bakterielle Infektion beginnen

- Anamnese zu relevanten Allergien durchführen
- Bei lebensbedrohlichen Infektionen innerhalb 1 Std. nach der Diagnose (bzw. so schnell wie möglich) mit einer wirksamen Antibiotika-Therapie beginnen
- Regionale Richtlinien zur AB-Verordnung einhalten
- Klinische Indikation und Dosierung dokumentieren (Medikamentenblatt und interne Aufzeichnungen)
- Datum Therapie-Prüfung, -Abbruch/-Dauer erfassen
- Sicherstellen, dass relevante mikrobiologische Proben abgenommen werden

\* Entscheidung zur Antibiotika-Verordnung

\*\* Outpatient Parenteral Therapie: Ambulante parenterale Therapie

## 5.1 Front-end Strategien

### 5.1.1. Richtlinie zur Antibiotika-Verordnung

ABS-Programme im Krankenhaus sollten **Richtlinien zur Antibiotika-Verordnung** beinhalten, die regelmäßig überprüft und aktualisiert werden.

Die wichtigsten Informationen der Australian Stewardship Guidelines, die in der Richtlinie enthalten sein sollten [MINDME], sind in **Tabelle 3** [Duguid et al., 2010] dargestellt.

**Tabelle 3: Die Goldenen Regeln der Antibiotika-Verordnung „MINDME“**

Nach Antibiotic Expert Group. Therapeutic guidelines: antibiotic. Version 14. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2010

- M** Mikrobiologische Ergebnisse sind Basis für die Therapie
- I** Indikationen sind evidenz-basiert
- N** Nie Breitspektrum Antibiotika, wenn nicht notwendig
- D** Dosierung entsprechend Lokalisation und Infektionsart
- M** Minimierung der Therapiedauer
- E** Erstbehandlung mit nur einer Substanz, wo immer möglich

### 5.1.2. Klinische Leitlinien oder Behandlungspfade

Klinische Leitlinien oder Behandlungspfade sollten lokale mikrobiologische und antimikrobielle Empfindlichkeitsmuster sowie lokale Ressourcen und Prioritäten, Präferenzen und Sichtweisen des behandelnden Arztes sowie potenzielle Risiken oder unbeabsichtigte Folgen berücksichtigen. Damit Leitlinien für die tägliche Praxis relevant sind, ist es wichtig, dass sie regelmäßig aktualisiert werden und dass ältere oder veraltete Empfehlungen entfernt werden.

Die Veröffentlichung nationaler Leitlinien zur antimikrobiellen Behandlung von Infektionskrankheiten für Südafrika und Indien sind Beispiele für aktuelle gute Verfahrensweisen. Darüber hinaus hat Indien gerade spezifische Richtlinien für Antibiotic Stewardship Programme veröffentlicht [ICMR, 2018].

### 5.1.3. Arzneimittel Restriktionen/Genehmigungssysteme

Dazu gehört die Erstellung einer Liste mit **limitierten antimikrobiellen Substanzen** (Breitspektrum-Antibiotika und Antibiotika der neueren Generationen) und Kriterien für deren Verwendung in Verbindung mit einem **Genehmigungssystem**, welches regelmäßigen Audits unterliegt und Rückmeldungen an die verordnenden Ärzte beinhaltet. Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass alle Aspekte der Verordnungspraxis nach Möglichkeit rund um die Uhr durch den Rat von Experten unterstützt werden.

## 5.2 Back-end Strategien

### 5.2.1. Überprüfung der gängigen Verschreibungspraxis

Anhand der verordneten Medikamente lässt sich die gängige Verschreibungspraxis überprüfen. Mögliche Ansatzpunkte sind in **Tabelle 4** aufgezeigt. Wählen Sie die für Ihre Einrichtung am besten geeigneten Maßnahmen gemäß den vor Ort verfügbaren Ressourcen.

**Tabelle 4: Überprüfung der gängigen Verschreibungspraxis.**

Nach Johannsson B et al. *Inf. Control Hosp. Epidemiol.* 2011;32: 367-374

#### ART DER INTERVENTION

##### GÄNGIGE METHODEN

- Überprüfung der Indikation für ein Antibiotikum und der Einhaltung der Grundsätze/Richtlinien/Arzneimittelliste; alle Ausnahmen werden dokumentiert
- Überprüfung der Eignung des gewählten Antibiotikums, die Dosierung, den Applikationsweg und die geplante Dauer; Überprüfung auf Medikamentenallergie, Überprüfung von Substanzen, die zur Duplizität der Therapie führen können (potenzielle Überschneidung der Spektren)
- Überprüfung der zielgerichteten Therapie auf Grundlage der Ergebnisse von Kultur und Empfindlichkeitsprüfung
- Möglichkeit einer Umstellung von i.v. auf orale Gabe
- Überprüfung der Notwendigkeit eines therapeutischen Drug-Monitorings
- Überprüfung aller Nebenwirkungen des Antibiotikums

##### WENIGER HÄUFIG VERWENDETE UND VON ÖRTLICHEN RESSOURCEN ABHÄNGIGE METHODEN

- Klinische Überprüfung von spezifischen, resistenten Krankheitserregern (z. B. MRSA) oder des Infektionsortes (z. B. Infektionen der Blutbahn)
- Spezifische Überprüfung von besonders teuren, häufig verwendeten, neuen Substanzen
- Überprüfung der optimalen Dosierung (PK/PD) in Bezug auf die Dosierung und die Häufigkeit; Therapieanpassung in Abhängigkeit von der Nierenleistung, Notwendigkeit einer verlängerten Gabe; Überprüfung möglicher Wechselwirkungen von Medikamenten
- Überprüfung der zielgerichteten Therapie auf Grundlage der Mikroskopie, der PCR oder anderen Schnelltests\*\*
- Überprüfung der empirischen oder zielgerichteten Therapie anhand von Biomarkern\*\*

\*\*Eine fehlende Diagnose und Verzögerungen in der Mikrobiologie bleiben ein signifikantes Hindernis für ein gutes Stewardship und ein hoher Kostenfaktor.

### 5.2.2. Audit und direktes Feedback an die verordnenden Ärzte

Der Audit- und Feedback-Prozess kann durch den medizinischen Infektiologen oder den pharmazeutischen Spezialisten geleitet werden. Je nach Maßnahme können auch Fachkrankenschwestern oder klinische Pharmazeuten zur Unterstützung dieses Prozesses geschult werden.

Während der klinischen Überprüfung gibt es eine Reihe von Maßnahmen für ein **patientennahes Stewardship**, die hilfreich sind, um dem **verordnenden Arzt** ein direktes und **zeitnahes Feedback** zum Zeitpunkt der Verordnung oder des Vorliegens des Laborbefundes zu geben und das **klinische Personal** in Bezug auf eine sachgemäße Verordnung **auszubilden**.

#### PATIENTENNAHE (POINT-OF-CARE) MASSNAHMEN KÖNNEN BEINHALTEN:

- Sachgemäße Anwendung von Richtlinien
- Indikation für ein Antibiotikum
- Wahl des Mittels
- Applikationsweg (i.v. vs. oral)
- Zeitnahe Behandlung
- Wahrscheinlichkeit einer noch aktiven oder ausgeheilten Infektion
- Einsatz von diagnostischen Tests zur Untersuchung
- Interpretation der Mikrobiologie im Hinblick auf die Deeskalation,
- Therapiedauer

Die Art der gewählten Maßnahmen, wie und von wem sie durchgeführt werden, hängt von den lokalen Ressourcen, den Erfordernissen und der verfügbaren Expertise ab.

Die verordnenden Ärzte in **Intensivpflegebereichen** und auf **Stationen mit hoher und/oder niedriger Qualität des antimikrobiellen Verbrauchs** sollten regelmäßig ein Feedback erhalten.

Eine Möglichkeit zur Evaluierung der Verordnungspraxis innerhalb einer Station oder eines Krankenhauses sind regelmäßige **Punkt-Prävalenz-Studien (PPS)** [Ansari et al., 2009; Seaton et al., 2007].

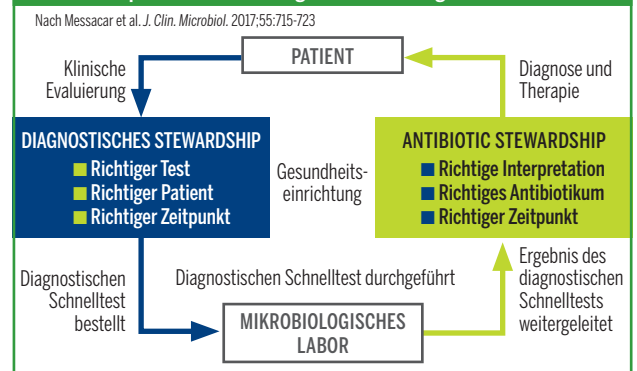
Diese Daten können in einem Auditprozess dazu verwendet werden, den verordnenden Teams ein klares Feedback zu geben und Bereiche festzulegen, die verbessert werden müssen. Solche Punkt-Prävalenz-Studien können verwendet werden, um grundlegende Informationen über die Verordnungspraxis zu erhalten und **Prioritäten zur Qualitätsverbesserung festzulegen**.

Weitere Informationen zu Punkt-Prävalenz-Studien finden Sie im Kapitel 6.1.1.

### 5.3 Rolle der Diagnostik im Stewardship

Das diagnostische Stewardship umfasst den **angemessenen Einsatz von Labortests zur Steuerung des Patientenmanagements**, einschließlich der Behandlung, um die klinischen Ergebnisse zu optimieren und die Ausbreitung der antimikrobiellen Resistenz zu begrenzen. Dies erfordert eine nahtlose Zusammenarbeit zwischen klinischen Laboratorien, Apothekern und Infektiologen, so dass geeignete Tests bestellt und diagnostische Informationen in Echtzeit in ein entsprechendes Management umgesetzt werden.

Abbildung 21: Beispiel für ein diagnostisches und antimikrobielles Stewardship unter Einbeziehung molekularbiologischer Schnelltests.



Laboratorien spielen eine **Schlüsselrolle im Antibiotic Stewardship (Abbildung 21)**, werden aber oft nicht optimal genutzt. In vielen Regionen der Welt gibt es sie nicht oder sie haben keine ausreichenden Kapazitäten und Kompetenzen, um das Problem zu lösen. Ein Beispiel für ein Antibiotic Stewardship-Programm für das mikrobiologische Labor und wie es erreicht werden kann, ist in **Abbildung 22** dargestellt.

Abbildung 22: Wichtige, umsetzbare und wünschenswerte Antibiotic Stewardship-Aufgaben für das mikrobiologische Labor.

Nach Morency-Potvin et al. Clin Microbiol Rev 2017;30:381-407

WICHTIG	UMSETZBAR	WÜNSCHENSWERT
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Mitwirkung an der Schulung lokaler medizinischer Fachkräfte bzgl. mikrobiologischer Fragestellungen, die Auswirkungen auf die Therapie und das ABS haben</li> <li>■ Verbesserung der Kommunikation und Warnsysteme bei kritischen Ergebnissen</li> <li>■ Bereitstellung jährlicher kumulativer Antibiogramme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stellungnahmen mit dem ABS-Team zur Therapiesteuerung aufgrund mikrobiologischer Ergebnisse bereitstellen</li> <li>■ Einsatz von Schnelltests, Multiplex PCR und AST* für kritische Proben und Erreger von Atemwegsinfekt.</li> <li>■ Mitarbeit bei Audits und Feedback zu Antibiotikatherapien bei kritischen Laborergebnissen (z.B. C. difficile, Infektionen der Blutbahn)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Teilnahme an nationalen/regionalen Surveillance-Systemen</li> <li>■ Unterstützung eines angemessenen Einsatzes von mikrobiologischen Point-Of-Care Tests.</li> </ul>

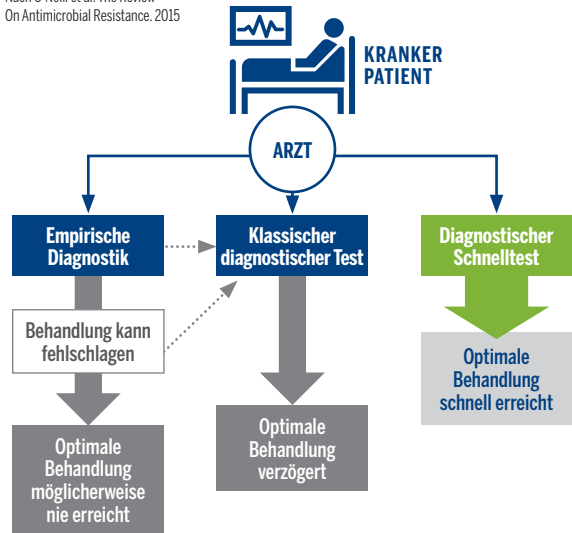
\* AST: Antibiotika Empfindlichkeitsprüfung

Der O'Neill-Bericht zum ABS hebt nicht nur die entscheidende Bedeutung des Labors zur Reduktion von Antibiotikaresistenzen und eine besonders umsichtige Verordnungspraxis hervor, sondern auch die Bedeutung neuer Diagnostika oder Point-of-Care-Tests [O'Neill et al. 2015].

Die Rolle, die Schnelltests bei der Optimierung der Verordnung der am besten geeigneten Antibiotikatherapie spielen können, ist in **Abbildung 23** dargestellt.

**Abbildung 23: Wie diagnostische Schnelltests helfen, die Behandlung zu optimieren**

Nach O'Neill et al. The Review On Antimicrobial Resistance. 2015



Die Fallstudie in **Abbildung 24** veranschaulicht die realen Auswirkungen eines Rapid Respiratory Panels (RP) auf den Antibiotika- und Ressourcenverbrauch.

**Abbildung 24: Einfluss der Schnelldiagnostik auf die Dauer der antimikrobiellen Therapie (ABX) und die Krankenhausverweilzeit (LOS)**

Nach File et al. Open Forum Infect Dis. 2017;4(Suppl 1): S628-S629

RP Ergebnis für Virus	Mittlere ABX Dauer nach Testergebnis	LOS nach Testergebnis
Virus + (n = 30)	1,6 Tage	3,6 Tage
Virus - (n = 51)	4 Tage	4,9 Tage
Virus +; PCT<0.25 (n = 17)	1,2 Tage	2,9 Tage
Virus +; PCT<0.25; AST* (n = 10)	0,6 Tage	2,7 Tage

\* Antibiotic Stewardship Team Empfehlung. Es gab keinen Unterschied in den Wiedereinweisungsraten innerhalb von 30 Tagen. Von den Patienten mit Pneumonie: 11 hatten + RP für Virus (7-HMV), 4 hatten Co-Infektion mit + Bakterien mit mittlerem PCT von 0,62 und eine durchschnittliche ABX von 6 Tagen nach dem Testergebnis; von den 7 ohne bakterielle Co-Infektion betrug der PCT Mittelwert 0,12 mit einer durchschnittlichen ABX Dauer von 0,28 Tagen nach dem Testergebnis. RP: Respiratory Panel

Die Einbeziehung der Diagnostik mit dem Ziel, eine schnelle, **präzise Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung** bereitzustellen, führt zusammen mit anderen ABS-Maßnahmen zu **besseren klinischen Therapieerfolgen** und einer **rechtzeitigen Deeskalation** von empirisch eingesetzten Breitspektrum-Antibiotika bei schwer kranken Patienten.

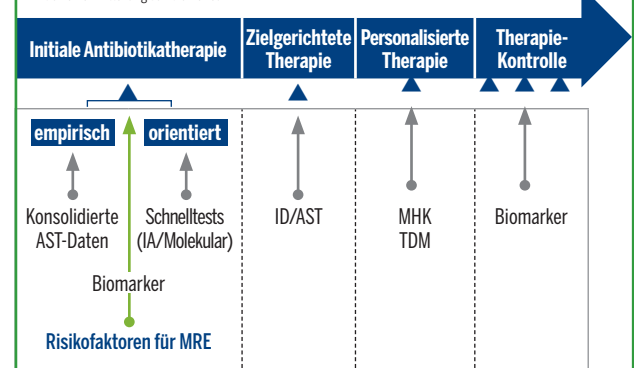
Zahlreiche Studien haben Algorithmen für das ABS beurteilt, die auf **Procalcitonin (PCT)** basieren, einem schnell reagierenden Biomarker für bei bakteriellen Infektionen. Neuere Studien und Reviews haben den Nutzen von PCT bei Patienten mit Atemwegsinfektionen und Sepsis gezeigt, da PCT zu einer signifikanten **Reduktion der Antibiotika-Exposition** geführt hat. Gleichzeitig konnte ein Trend zur **Kostensenkung und kürzeren Liegezeiten auf Intensivstationen** gezeigt werden [Schuetz et al., 2011; Agarwal et al., 2011; Heyland et al., 2011; Mann et al., 2011; Matthaiou et al., 2012].

**Patientennahe Schnelltests** wie Influenza und Strep A können hilfreich sein, um festzustellen, ob bei dem jeweiligen Patienten eine bakterielle oder virale Infektion vorliegt.

**Molekularbiologische Diagnostik oder Screeningtests**, die ein schnelleres Ergebnis liefern, spielen eine wichtige Rolle für den **Erregernachweis bei schwer kranken Patienten**, wodurch sich das ABS und der klinische Erfolg verbessert [Afshari et al., 2012].

**Abbildung 25: Rolle der Diagnostik bei der Unterstützung von ABS und einer sachgerechten Antibiotikatherapie**

Nach einer Mitteilung von bioMérieux



**Von einer Therapie mit Breitband-Antibiotika hin zu einer zielgerichteten/ personalisierten Therapie**

**ABKÜRZUNGEN**

AST: Empfindlichkeitsprüfung – IA: Immunoassay – ID: Identifizierung – MRE: Multiresistente Erreger – MHK: Minimale Hemmkonzentration – TDM: Therapeutisches Drug Monitoring

Diagnostische Tests sind wichtige Bestandteile von Antibiotic Stewardship-Programmen. Sie ermöglichen die Anpassung einer Behandlung mit Breitbandantibiotika hin zu einer zielgerichteten und personalisierten Therapie (**Abbildung 25**).



## 6 Die wichtigsten Messkriterien für eine Verbesserung

➤ **“Was du nicht messen kannst, kannst du auch nicht verbessern”**  
Lord Kelvin 1824-1907

Die **Messung der Qualität der Versorgungspraxis** ist von wesentlicher Bedeutung, um die Auswirkungen von Stewardship Maßnahmen auf die klinische Praxis zu beurteilen und deren Nutzen für die Patienten nachzuweisen.

Ebenso ist es wichtig festzulegen, was und wie häufig gemessen werden muss, wie die Daten kommuniziert werden und welche Aktionen daraus folgen.

Neben dem in Abschnitt 5.2.2 beschriebenen Audit und Feedback gibt es drei andere Arten von Messgrößen, die häufig im Rahmen von Stewardship Programmen eingesetzt werden:

- **Surveillance** des Antibiotika-Verbrauchs und der Resistenzsituation
- **Datensammlung** zur Qualitätsverbesserung
- **Analyse von Datensätzen des Krankenhauses**, um die positiven und negativen Auswirkungen von Maßnahmen zu prüfen

### 6.1 Surveillance des Antibiotika-Verbrauchs und der Resistenzsituation

Die Surveillance von Trends im Antibiotika-Verbrauch und der Resistenzsituation innerhalb eines Krankenhauses über mehrere Jahre sowie die Erfassung kleiner Veränderungen auf einzelnen Stationen über einen Zeitraum von einem Monat sind wichtig für:

- die **Anpassung der empirischen Behandlung** gemäß den lokalen Trends in der Resistenzentwicklung
- den **Nachweis von Änderungen** in der Praxis im Laufe der Zeit
- die **Identifizierung von Stationen** mit hohem Verbrauch von Antibiotika oder einer Antibiotika-Verwendung, die nicht den Richtlinien entspricht und die Definition erforderlicher zielgerichteter Maßnahmen.

➤ **Die Verbesserung nach Einführung der Maßnahmen messen**

Die Surveillance der Antibiotika-Anwendung und der Resistenzsituation ist wichtig:

- **Im Krankenhaus, auf örtlicher, regionaler, nationaler Ebene** (z.B.: Strama [<http://en.strama.se>], Wales [*Heginbotham M and Howe R, 2012*], Australia [[www.health.sa.gov.au/INFECTIONCONTROL](http://www.health.sa.gov.au/INFECTIONCONTROL)])
- **und auf globaler Ebene** (z. B.: ECDC: Konsolidierung der Resistenzdaten auf europäischer Ebene [*EARSS.net*] mit Konsolidierung des Antibiotika-Verbrauchs [*ESAC.net*]), CDC National Antimicrobial Resistance Monitoring System [*cdc.gov/NARMS*] oder Global PPS ([www.global-pps.com](http://www.global-pps.com))).

### 6.1.1. Verordnungskontrolle durch Punkt Prävalenz Studien

Regelmäßige **Punkt-Prävalenz-Studien (PPS)** können dazu dienen, die Verordnung innerhalb einer Gesundheitseinrichtung oder eines Krankenhauses zu bewerten [*Ansari et al., 2009, Seaton et al., 2007*]. Es gibt nun auch ein neues **E-learning Modul zur Schulung** für diejenigen, die solche Umfragen durchführen [<https://www.futurelearn.com/courses/point-prevalence-surveys>].

Diese Daten können in einem Auditprozess dazu verwendet werden, den verordnenden Teams ein klares Feedback zu geben und Bereiche festzulegen, die verbessert werden müssen. Auf nationaler Ebene können solche Punkt-Prävalenz-Studien verwendet werden, um grundlegende Informationen über die Versorgungspraxis zu erhalten und **Prioritäten zur Qualitätsverbesserung** festzulegen, wie das Beispiel von Schottland (Tabelle 5) zeigt. Mit Hilfe dieser Daten wurden nationale **Verordnungsindikatoren** erstellt [*Malcolm et al., 2012*].

**Tabelle 5: Überblick über die Versorgungspraxis mit der Ausgangs-PPS (Mai 2009) und der Nachfolge-PPS (September 2011) in Akutkrankenhäusern in Schottland**

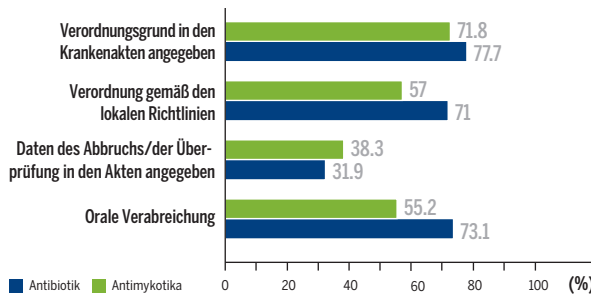
Nach Malcolm W et al. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2012;2:3

Messparameter	Ausgangs-PPS (Mai 2009)	Nachfolge-PPS (September 2011)
Anzahl der Patienten in der Studie	7.573	11.604
Anteil der Patienten (%) mit Antibiotika-Therapie	2.289 (30,2 %)	3.728 (32,3 %)
Anteil der Patienten (%), denen ein einzelnes Antibiotikum verordnet wurde	1.432 (62,6 %)	2.268 (60,8 %) ↓ 😊
Anteil der Verordnungen (%) von parenteralen Antibiotika	1.731 (51,8 %)	2.147 (47,8 %) ↓ 😊
Anteil der Verordnungen (%) mit Aufzeichnung der Indikation in der Krankenakte	2.538 (75,9 %)	3.811 (86,8 %) ↑ 😊
Anteil der Verordnungen (%) in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien	1.939 (81,0 %)	2.245 (82,8 %) ↑ 😊
Anteil der Verordnungen (%) zur chirurgischen Prophylaxe als Einzeldosierung	146 (49,3 %)	287 (59,5 %) ↑ 😊
Anteil der Verordnungen (%) zur chirurgischen Prophylaxe mit Dauer = 1 Tag	57 (19,3 %)	81 (16,8 %) ↓ 😊
Anteil der Verordnungen (%) zur chirurgischen Prophylaxe mit Dauer > 1 Tag	93 (31,4 %)	114 (23,7 %) ↓ 😊

Der Wert dieser Kennzahlen wurde kürzlich auf globaler Ebene veranschaulicht. Die zuvor erwähnte GLOBAL PPS (siehe **Abbildung 3**) liefert nicht nur Kennzahlen in Bezug auf den **Prozess der Verschreibungsqualität**, sondern bietet auch die Möglichkeit, **Unterschiede in der Praxis zwischen den Wirkstoffklassen zu vergleichen**. So wird beispielsweise in **Abbildung 26** die Qualität der antibakteriellen und antimykotischen Verordnungen verglichen, wobei letztere ein wichtiger und sich schnell entwickelnder Bereich für das Stewardship sind.

**Abbildung 26: Global-PPS: Unterschiedliche Verschreibungsqualität zwischen Antibiotika und Antimykotika**

Nach Yusuf E et al. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:2906-2909



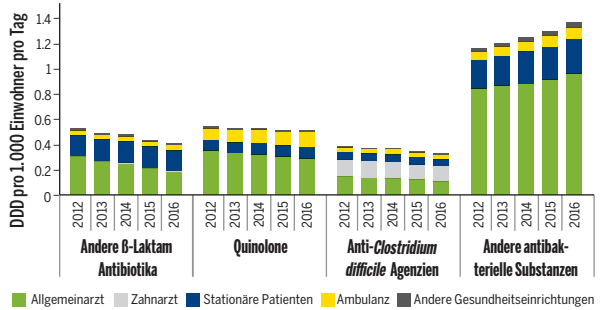
### 6.1.2. Wie werden die Daten zum Antibiotika-Verbrauch gesammelt und analysiert

- **Antibiotika-Verbrauch auf Patientenebene**, mit einem elektronischen Verordnungssystem über das Krankenhaus-Informationssystem
- **Elektronische Daten der Krankenhausapotheke**, die zeigen, welche Antibiotika an jede Station geliefert wurden und die als Messgröße für Antibiotika dienen, welche den Patienten verabreicht werden.
- Die Messgröße ist die **definierte Tagesdosis (defined daily dose DDD)**, welche die durchschnittliche tägliche Dosis eines Antibiotikums für dessen hauptsächliche Indikation bei Erwachsenen darstellt (**Abbildung 27**). Beispiel: die DDD für Amoxicillin (oral) beträgt 1000 mg. Ein Patient, der 5 Tage lang alle 8 Stunden 500 g erhält, verbraucht somit 7,5 DDDs.
- Die Verbrauchsdaten können dann durch eine **Messgröße für die Krankenhausaktivität**, wie die Zahl der Patientenaufnahmen oder die Bettentage dividiert werden, um eine aussagekräftige Trend-Analyse zu erhalten. Die **Bettentage** von stationären Patienten werden häufiger verwendet, da diese Daten normalerweise früher erhältlich sind, als die Daten der Patientenaufnahmen.
- Weitere verwendete Messgrößen und deren Vor- und Nachteile wurden beschrieben [Monnet et al., 2007; Berrington et al., 2010].

Die Daten auf Krankensebene können zur weiteren Analyse an eine nationale Datenbank weitergeleitet werden.

**Abbildung 27: Gesamt-Antibiotika-Verbrauch für wichtige Antibiotika-Gruppen, angegeben als DDD pro 1000 Einwohner pro Tag, England, 2012-2016**

Nach Public Health England. English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR) Report 2017



**ABC Calc** ist ein einfaches Computerprogramm zur **Messung des Antibiotika-Verbrauchs** in Krankenhäusern. Es setzt die von Krankenhausapotheken bereitgestellten, kumulierten Daten in aussagekräftige Antibiotika-Verbrauchsdaten um. [[http://www.esmid.org/research\\_projects/study\\_groups/esgap/abc\\_calc/](http://www.esmid.org/research_projects/study_groups/esgap/abc_calc/)]

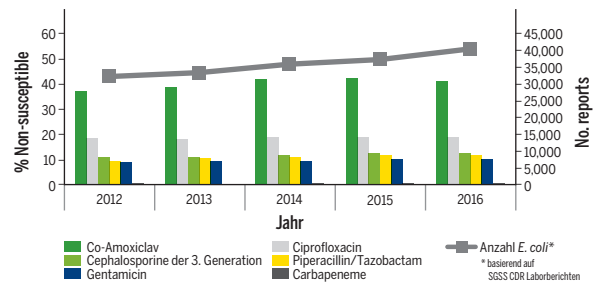
**Pareto Charts** sind hilfreich, um einen Überblick über den **Verbrauch von Antibiotika auf Stationsebene** zu erhalten und Stationen zu erkennen, die einen hohen Gesamtverbrauch oder einen hohen Gebrauch von limitierten Antibiotika aufweisen.

### 6.1.3. Wie werden Resistenzdaten gesammelt und analysiert?

Die **Resistenzdaten** werden von mikrobiologischen Laboratorien mit Hilfe von Computersystemen erhoben. Die Daten auf Krankensebene können dann an nationale Datenbanken übermittelt werden. **Abbildung 28** zeigt ein Beispiel aus England.

**Abbildung 28: Anzahl der E. coli Isolate aus Blutkulturen, die dem Surveillance-System wie vorgeschrieben gemeldet wurden und die Anteile, die nicht empfindlich gegenüber den angegebenen Antibiotika waren.**

Nach Public Health England. English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance (ESPAUR) Report 2017 (Englisches Überwachungsprogramm für die Nutzung und Resistenz von Antibiotika (ESPAUR) Bericht 2017)



## 6.2 Datensammlung zur Qualitätsverbesserung

Das ABS ist Bestandteil zahlreicher Programme zur **Patientensicherheit**. Um die Qualität dieser Programme zu messen, werden die Daten vor allem für 3 Zielsetzungen verwendet [Solberg et al., 1997]:

- **Verantwortlichkeiten** (z. B. Erreichen von Zielen)
- **Verbesserung**
- **Forschung**

Einige dieser Maßnahmen wurden für Antibiotic Stewardship Programme vorgeschlagen. Sie können in vier Gruppen unterteilt werden (**Tabelle 6**): Struktur, Prozess, Erfolge und Ausgleich (führen die Änderungen zu neuen Problemen?) [www.abs-international.eu; Dumartin et al., 2011].

**Tabelle 6: Indikatoren eines ABS-Programms für die Qualitätsverbesserung**

Nach Dumartin C et al. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1631-7; Morris AM et al. *Inf Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:500-506

### STRUKTURELLE INDIKATOREN

- Verfügbarkeit eines **multi-disziplinären ABS-Teams**
- Verfügbarkeit von **Richtlinien** zur empirischen Behandlung und chirurgischen Prophylaxe
- Schulungsangebot in den letzten 2 Jahren

### PROZESS INDIKATOREN

- **Höhe des Antibiotika-Verbrauchs** in DDD/100 Bettentage
  - Geförderte Antibiotika
  - Limitierte Antibiotika
- **Einhaltung der Richtlinien zur akuten empirischen Therapie** (Dokumentation und Einhaltung der Richtlinie)
- % angemessene **Deeskalation**; % angemessener Wechsel **von i.v. zu oral**
- Übereinstimmung mit der **chirurgischen Prophylaxe** (< 60 Minuten vor OP, < 24 Stunden und Einhaltung der lokalen Vorschriften)
- Einhaltung der **Therapie-„Bündel“** – alles oder nichts (3-Tage Antibiotikum Review Bündel, Beatmungsassoziierte Pneumonie, ambulante erworbene Pneumonie, Sepsis)

### ERGEBNIS (OUTCOME) INDIKATOREN

- *C. difficile* Infektionsrate
- Infektionsrate von postoperativen Wundinfektionen (Surgical Site Infection, SSI)
- Überwachung der Resistenz
- Mortalität: Standardisierte Mortalitätsrate (SMRs)

### BALANCING INDIKATOREN

- Mortalität
- SSI-Rate
- Wiedereinweisung innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung
- Aufnahme in die Intensivstation
- Komplikationsrate
- Therapiebedingte Toxizität (z. B. Aminoglycosid-bedingte Toxizität)

Um die Krankenhausleitung, Budgetverantwortliche und Entscheidungsträger vom Nutzen eines Stewardship-Programms zu überzeugen, sind Erfolgsfaktoren von zentraler Bedeutung. Eine Liste dieser Indikatoren ist in **Tabelle 7** dargestellt.

**Tabelle 7: Beispiele für verschiedene Erfolgsindikatoren und einige allgemeine Anmerkungen**

Nach Dik J et al. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2016. 14:6. 569-575

ERFOLGSINDIKATOREN	ANMERKUNGEN
<b>KLINISCH</b>	
Mortalität	Wichtig, aber bei milden Infektionen (z. B. unkomplizierte HWI) weniger aussagekräftig
Verweildauer	Allgemein oder auf die Stationen bezogen (z. B. ITS): leicht zu ermitteln, jedoch sehr fehleranfällig
Komplikationen	z. B. IV Katheter-bedingte Probleme und Phlebitis
<i>Clostridium difficile</i>	Indirektes Maß für den Verbrauch von Antibiotika
Wiedereinweisungsrate	Aufgrund eines Rückfalls. Auswirkungen auf benachbarte Einrichtungen beachten.
Toxizität (systemisch)	Am häufigsten bei Nieren- und Leberfunktion
<b>MIKROBIOLOGISCH</b>	
RESISTENZLEVELS	Schwierig zu messen, da im Allgemeinen langfristige Entwicklung (Monate bis Jahre)
<b>ANTIBIOTIKAVEBRAUCH</b>	
Gesamter Verbrauch	Oft in DDD angegeben
Wechsel IV/oral	Von Bedeutung bei aktiven IV-ORAL Umstellungsprogrammen
Verhältnis Breitspektrum/Schmalspektrum	Potenziell relevant in Bezug auf Resistenzentwicklung
<b>FINANZIELL</b>	<b>Vorzugsweise als Wirtschaftlichkeitsstudie durchgeführt</b>
HWI: Harnwegsinfektion, ITS: Intensivstation; PO: per os; LOS: Verweildauer (Length of stay); DDDs: Tagesdosen (daily defined doses); IV: intravenös	

Zur Messung der Versorgungsqualität werden zunehmend Checklisten verwendet. Eine Studie über die Verwendung einer in neun niederländischen Krankenhäusern implementierten Antibiotika-Checkliste ergab, dass der Einsatz von Checklisten einen angemesseneren Einsatz von Antibiotika zur Folge hatte (**Tabelle 8**).

**Tabelle 8: Beispiele für Punkte auf einer Checkliste**

Nach van Daalen F et al., *BMC Infect Dis.* 2018;18:16

- Blutkulturen
- Kulturelle Anzucht des Erregers von dem vermuteten Infektionsort
- Einhaltung der Richtlinie
- Dosierung an Nierenfunktion anpassen
- Dokumentation der Indikation
- Anpassung der Therapie nach Erhalt des Kulturergebnisses
- Umstellung IV-oral

### 6.2.1. Beispiele für die Beurteilung von Verbesserungen

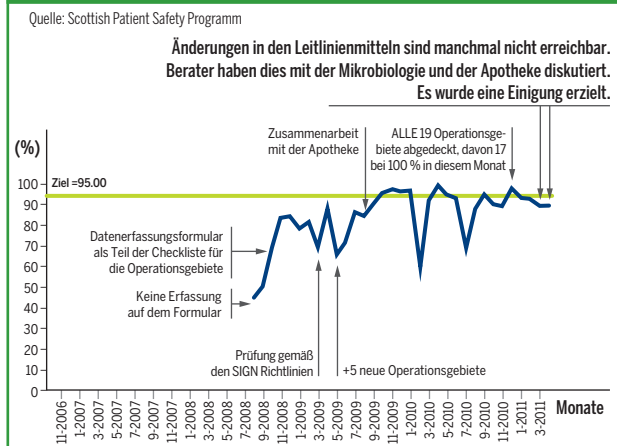
Ein häufiges Qualitätsverbesserungsverfahren ist das „Plan-Do-Study-Act“ Modell.



<http://www.ihl.org/knowledge/Pages/HowtoImprove/ScienceofImprovementHowtoImprove.aspx>

Programme zur Qualitätsverbesserung verwenden oft kommentierte Diagramme, um Daten darzustellen und die Auswirkungen von Änderungen aufzuzeigen. **Abbildung 29** zeigt ein Beispiel für ein Diagramm, mit dem die Verbesserung durch die zeitgerechte Gabe von Antibiotika an der chirurgischen Prophylaxe gemessen werden kann.

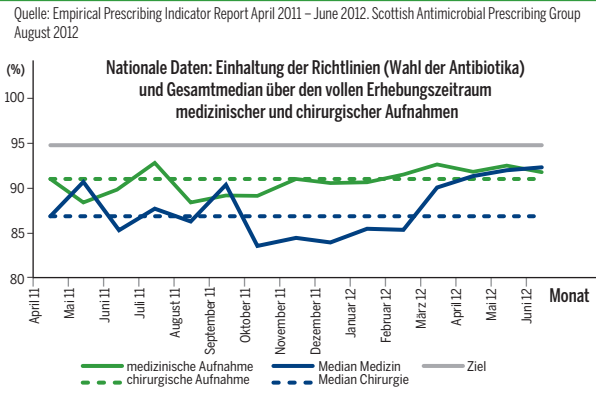
**Abbildung 29: Prozentuale zeitgerechte Gabe von prophylaktischen Antibiotika**



### 6.2.2. Beispiel für Indikatoren bei der Festlegung von Verantwortlichkeiten

Die Erfüllung der Richtlinie ist ein Prozess-Indikator (**Abbildung 30**).

**Abbildung 30: Antibiotikawahl entspricht der Richtlinie.**

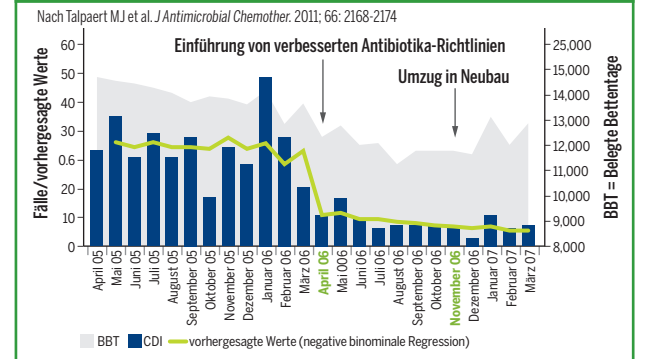


## 6.3 Analyse von Krankenhaus-Datensätzen

Eine Verknüpfung von Krankenhaus-Datensätzen aus Patientenaufnahmen, Laboraten und den Entlassungsberichten bietet die Möglichkeit, die **Auswirkungen von Stewardship Maßnahmen** auf die **Morbidität und Mortalität** von Patienten zu erfassen.

Dies zeigt, wie sich die Antibiotika-Maßnahmen auf den Behandlungserfolg auswirken. **Abbildung 31** zeigt, wie sich der reduzierte Einsatz von Cephalosporinen und Fluorochinolonen auf die Senkung der *Clostridium difficile*-Infektionen ausgewirkt hat [Talpaert et al., 2011, Vernaz et al., 2009, Mamoon et al., 2012].

**Abbildung 31: Neue CDC-Fälle und die Anzahl von belegten Bettentagen vor und nach der Einführung von verbesserten Antibiotika-Richtlinien**



## 7 Aus- und Weiterbildung

Fortbildungen sind ein wichtiger Bestandteil jedes ABS-Programms. Sie sollten sich an medizinische Berufsgruppen aller Pflegeeinrichtungen richten, aber auch an die Patienten und die Öffentlichkeit.

Durch vermehrte Kenntnisse und ein stärkeres Verständnis darüber, wie Antibiotika verwendet werden sollten, um häufig vorkommende Infektionen zu behandeln und warum ein unsachgemäßer Gebrauch zur Ausbreitung von Resistenzen und einem Rückgang an wirksamen Behandlungsmöglichkeiten führt, kann diese wertvolle Ressource für zukünftige Generationen geschützt werden.

### 7.1 Wer sollte geschult werden?

**Verordnende Ärzte und andere Mitarbeiter der Gesundheitspflege** mit Modulen, die an die jeweiligen Fachkenntnisse angepasst sind, dazu gehören:

- Kurse
- Praktika
- Fachausbildungen für neue Mitarbeiter
- Kontinuierliche professionelle Fortbildungen für alle verordnenden Ärzte
- Berufliche Weiterbildungen

Der Inhalt dieser Schulungen sollte an jede Berufsgruppe angepasst werden und folgende Themen beinhalten:

- Grundlegende Kenntnisse zum Thema Infektionsmanagement
- Mikrobiologisches Basiswissen
- Bedeutung einer umsichtigen Verordnungspraxis zur Eindämmung von Resistenzen
- Bewährte Verfahren zur Verordnungspraxis, um eine sichere und effiziente Verordnung, Gabe und Surveillance der antimikrobiellen Therapie zu unterstützen.

Die Schulung erfolgt im Allgemeinen durch das **Antibiotika-Management-Team** und sollte Prüfungen über die Lerninhalte umfassen. Im Jahr 2014 wurden die ersten nationalen antimikrobiellen Verschreibungs- und Stewardship-Maßnahmen in Großbritannien entwickelt und ihre Anwendung war ein wichtiger Beitrag zur Umsetzung der Antibiotika-Resistenz-Strategie, die von der britischen Regierung für die kommenden fünf Jahre verabschiedet wurde [Ashiru-Oredope, 2014]. Von der WHO wurde der Stewardship Kompetenzrahmen für alle Fachkräfte im Gesundheitswesen entwickelt [https://www.who.int/hrh/resources/WHO-HISHWF-AMR-2018.1/en/], der die in **Tabelle 9** dargestellten Grundsätze **unterstützt** [Ashiru-Oredope, 2014].

**Tabelle 9: Der Stewardship Kompetenzrahmen.**

Nach Ashiru-Oredope D et al. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2886-8

**Er umfasst fünf Bereiche, jeder beinhaltet Angaben zur Tätigkeit und Auswirkung, die verordnende Ärzte anwenden können sollten:**

- Infektionsprävention und Kontrolle
- Antibiotikaresistenzen und Antibiotika
- Die Verschreibung von Antibiotika
- Antibiotic Stewardship
- Überwachen und Lernen

Bildungsprogramme für Patienten und die Öffentlichkeit zu Hygiene und Antibiotikaeinsatz sind ebenfalls wichtig und können indirekt die Ausbildung im Krankenhaus unterstützen. Nationale und regionale öffentliche Gesundheitskampagnen mit Schulungen von Eltern und Kindern waren von unterschiedlichem Erfolg [Huttner et al., 2010].

Einige Beispiele für öffentliche Sensibilisierungskampagnen finden Sie unter:

- [www.e-bug.eu](http://www.e-bug.eu)
- [www.ecdc.europa.eu/en/eaad](http://www.ecdc.europa.eu/en/eaad)
- [www.cdc.gov/getsmart](http://www.cdc.gov/getsmart)

### 7.2 Ein Schulungsprogramm gestalten

Die Programme sollten die regionalen Empfehlungen für das ABS, sofern vorhanden, berücksichtigen. Wenn keine Empfehlungen vorliegen, könnten Sie sich auf internationale Richtlinien stützen (siehe Abschnitt „Zusätzliche Quellen“, Seite 48).

**Tabelle 10** zeigt Bildungsmaßnahmen zur Verbesserung des Antibiotika-Einsatzes im Krankenhaus.

**Tabelle 10: Wichtige ABS-Strategien, empfohlen, um den Antibiotika-Verbrauch auf Krankenhausebene zu verbessern**

Nach Pulcini C and Gyssens IC. *Virulence* 2013;4:192–202

#### PASSIVE SCHULUNGSMASSNAHMEN

- Entwicklung/Aktualisierung der örtlichen Antibiotika-Richtlinien, klinische Handlungswege oder Algorithmen
- Unterrichtseinheiten, Workshops, örtliche Konferenzen

#### ACTIVE INTERVENTIONS

- Besprechungen mit klinischen Fallbeispielen, Morbiditäts- und Mortalitätsbesprechungen, Analysen und Überprüfungen wichtiger Ereignisse • Prospektives Audit mit Maßnahmen und Feedback
- Neubewertung der Antibiotika-Verordnungen mit Rationalisierung und Deeskalation der Therapie
- Wissenschaftliche Ausführungen, Beratungsdienstleistungen
- Online-Schulungen mit Einzel- oder Gruppenkursen können im Rahmen eines "Blended Learning" Ansatzes traditionelle Lernmethoden ergänzen (siehe Seite 49).

Das Schulungsprogramm sollte einen **Evaluierungsprozess** beinhalten, um die Teilnahme, das Verständnis und die Integration zu beurteilen. Hierfür sollten regelmäßig Hilfsmittel zur Schulungsbewertung verwendet werden, wie Teilnahmeformulare, Abschlusszertifikate, Fragebogen, Tests usw.

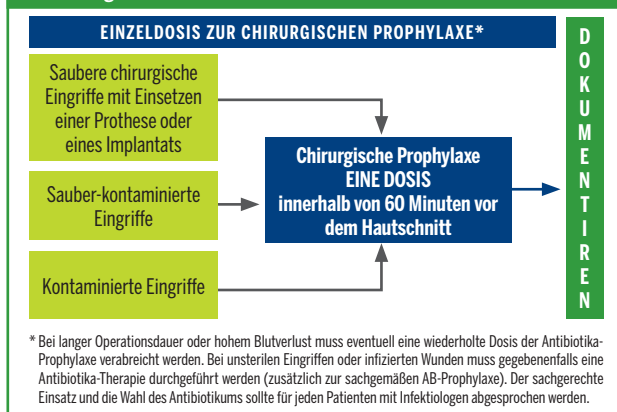
## 8 Kommunizieren

Kommunikation ist ein wichtiger Erfolgsfaktor eines ABS-Programms.

➤ Eine klare, einfache Kommunikation sollte mit klinischen Kernbotschaften die Vision und die Vorteile des Programms aufzeigen.

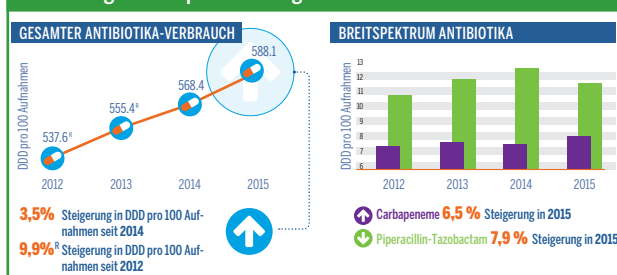
Die Kommunikation mit den verordnenden Ärzten, welche Empfehlungen das Programm gibt, ist einer der wesentlichen Schritte zur erfolgreichen Umsetzung von Stewardship. Dies erfordert einen **einfachen Kommunikationsansatz**, der Schlüsselprozesse identifiziert hat, bei denen Stewardship-Interventionen berücksichtigt und umgesetzt werden müssen, wie beispielsweise den im Vereinigten Königreich entwickelten „**Start Smart-Then Focus**“-Ansatz. **Abbildung 32** zeigt den Prozess zur Durchführung einer effektiven chirurgischen Prophylaxe.

Abbildung 32: Start Smart ... Then Focus Ansatz



Ein weiteres wichtiges Kommunikationsmittel, das die Effektivität der Übermittlung von wichtigen Informationen verbessert, ist die Datenvisualisierung. Die Verwendung von Infografiken oder anderen visuellen Hilfsmitteln kann ein unverzichtbares Mittel zur Kommunikation von Daten sein (**Abbildung 33**).

Abbildung 33: Beispiele für Infografiken zum AB-Verbrauch



Schließlich ist es wichtig, die Mitteilungen für die klinische Praxis einfach zu halten. So ist beispielsweise der untenstehende **10-Punkte-Ansatz** leicht in die Praxis zu integrieren und für das gesamte Team, das sich um einen Patienten mit Infektion unter Antibiotika kümmert, relevant (**Tabelle 11**).

Tabelle 11: Zehn Schwerpunkte für den angemessenen Einsatz von Antibiotika bei Krankenhauspatienten

Nach Levy et al. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 48: 239-46

- 1 Entnehme die mikrobiologischen Proben vor der Verabreichung von Antibiotika und interpretiere die Ergebnisse sorgfältig: wenn keine klinischen Anzeichen einer Infektion vorliegen, muss die Kolonisierung in seltenen Fällen antibiotisch behandelt werden.
- 2 Behandle nur schwere bakterielle Infektionen mit AB.
- 3 Beginne bei entsprechender Indikation mit der empirischen Antibiotika-Therapie, entsprechend dem Infektionsort, den Risikofaktoren für MRE und dem regionalen mikrobiologischen Empfindlichkeitsprofil.
- 4 Verordne die Medikamente in der optimalen Dosierung, dem richtigen Verabreichungsweg und in der richtigen Dauer.
- 5 Verwende Antibiotika-Kombinationen nur, wenn aktuelle Nachweise auf einen Nutzen hindeuten.
- 6 Vermeide Antibiotika, die eine höhere Wahrscheinlichkeit besitzen, Resistenzen oder nosokomiale Infektionen zu fördern.
- 7 Entferne alle infizierten Gerätschaften.
- 8 Versuche immer die Antibiotika-Therapie gemäß der klinischen Situation und den mikrobiologischen Ergebnissen zu deeskalieren, und stelle so bald wie möglich auf eine orale Therapie um.
- 9 Brich die Antibiotika-Therapie ab, sobald sich herausstellt, dass eine signifikante bakterielle Infektion unwahrscheinlich ist.
- 10 Baue ein lokales Team auf, mit einem Infektiologen, klinischen Mikrobiologen, Krankenhausapotheker, Hygienefachkraft oder Krankenhaus-Epidemiologen und halte die Richtlinien und Vorschriften für den Gebrauch von Antibiotika ein.

Ein anderer Ansatz besteht darin, spezifische Situationen, in denen keine Antibiotika verabreicht werden sollten, aufzuzeigen und den verordnenden Ärzten zu kommunizieren, sowie Richtlinien zu erstellen in Bezug auf die Dauer der Antibiotika-Therapie, die häufig ein Grund für eine unsachgemäße Verwendung von Antibiotika sind (**Tabelle 13**).

Die **Kommunikation, die Weitergabe und das Lernen** aus den Daten spielen ebenfalls eine wichtige Rolle.

**Persönliche Gespräche** mit den verordnenden Ärzten, in denen die Möglichkeit besteht, deren Verordnungsgewohnheiten zu überdenken oder die Teilnahme an **interdisziplinären Teambesprechungen, Web-ex Konferenzen** usw. sind allesamt wichtig, um das Wissen und das Verständnis in Bezug auf eine umsichtige Verordnungspraxis zu fördern.

## WIE WIRD EIN ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAMM EINGEFÜHRT?

### Tabelle 12: Spezifische Situationen, in denen keine Antibiotika verordnet werden sollten

Nach Wlodaver CG et al., *Infect. Dis. Clin. Pract.* 2012;20:12-17

#### ATEMWEGSINFEKTIONEN

- Virale Pharyngitis
- Virale Rhinosinusitis
- Virale Bronchitis
- Nicht-infektiöse kardiopulmonale Erkrankungen, die fälschlicherweise als Lungenentzündung diagnostiziert wurden

#### AKUTE OTITIS MEDIA (AOM) (in ausgewählten Fällen, siehe Literaturangabe)

- HAUT- UND WEICHGEWEBE-INFEKTIONEN (SSTI)
  - Subkutane Abszesse (in ausgewählten Fällen, siehe Literaturangabe)
  - Stauungsdermatitis der unteren Extremitäten

#### ASYMPTOMATISCHE BAKTERIURIE UND PYURIE, INKLUSIVE KATHETERISIERTE PATIENTEN

#### MIKROBIELLE KOLONISIERUNG UND KONTAMINIERTER KULTUR

#### LEICHTES FIEBER

Wie in **Tabelle 13** dargestellt, gewinnt in jüngster Zeit der Schritt zur sicheren und **effektiven Verkürzung der Behandlungsdauer**, einem wichtigen antimikrobiellen Stewardship-Ziel, an Bedeutung [Spellberg, 2016], ebenso wie das gesamte Konzept des **Abschlusses von Therapiekursen** [Llewelyn, 2017]. Der **Einsatz diagnostischer Tests, einschließlich Biomarker**, wird den Übergang zu einem präziseren Ansatz in Bezug auf die Dauer der antimikrobiellen Therapie weiter unterstützen.

### Tabelle 13: Infektionen, bei denen sich gezeigt hat, dass die Kurzzeittherapie in ihrer Wirksamkeit der längeren Therapie gleichwertig ist.

Nach Spellberg B., *JAMA Intern Med* 2016; 176:1254-1255

#### THERAPIEDAUER IN TAGEN

	KURZ	LANG
■ Ambulant-erworbene Pneumonie	3-5	7-10
■ Nosokomial-erworbene Pneumonie	≤ 8	10-15
■ Pyelonephritis	5-7	10-14
■ Intra-abdominale Infektion	4	10
■ Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis und COPD*	≤ 5	≥ 7
■ Akute bakterielle Sinusitis	5	10
■ Zellulitis	5-6	10
■ Chronische Osteomyelitis	42	84

\* COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung

## DIE SCHLÜSSEL ZUM ERFOLG

Es gibt eine Reihe von Maßnahmen, die für den Erfolg eines Krankenhaus-basierten ABS-Programms von besonderer Bedeutung sind.

- ➔ Benennung eines **klaren Ziels/einer klaren Vision**, die von allen Akteuren geteilt wird und die Dringlichkeit des Problems deutlich macht. **Stewardship sollte für die Sicherheit des Patienten eine Priorität sein.**
- ➔ Suchen Sie **Unterstützung durch die Führungsebene**, legen Sie Verantwortlichkeiten fest und stellen Sie die Finanzierung sicher.
- ➔ Bilden Sie eine starke Koalition aus einem **interdisziplinären ABS-Team** mit einer einflussreichen klinischen Führungskraft.
- ➔ Richten Sie **effiziente Kommunikationsstrukturen** innerhalb Ihres Krankenhauses ein.
- ➔ Beginnen Sie mit **evidenz-basierten Stewardship Kernmaßnahmen**, die sich an den regionalen Erfordernissen, der geographischen Lage und den vorhandenen Ressourcen orientieren und **setzen Sie Indikatoren ein**, um deren Auswirkungen zu zeigen.
- ➔ Stellen Sie sicher, dass alle medizinischen Mitarbeiter sich der Bedeutung des Stewardship bewusst sind. Erteilen Sie Handlungsvollmachten und unterstützen Sie die Mitarbeiter durch **Fortbildungen** mit Hilfe einer Reihe von wirksamen Strategien.
- ➔ Stellen Sie **frühzeitige und kurzfristige Erfolge** sicher und stabilisieren Sie anschließend die erreichten Ziele, während Sie weitere Veränderungen oder Innovationen vorantreiben.

### WICHTIGE EVIDENZBASIERTE VERÖFFENTLICHUNGEN ZU ANTIBIOTIC STEWARDSHIP

- Baur D, et al. **Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Infectious Diseases* 2017; 17:990-1001
- Davey P, et al. **Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;(2): CD003543
- Davey P, et al. **Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(4): CD003543
- Dellit TH, et al. **Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship.** *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:159-77
- Dik J-WH, et al. **Financial evaluations of antibiotic stewardship programs—a systematic review.** *Frontiers in microbiology* 2015;6:317
- Feazel LM, et al. **Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014;69:1748–1754
- Feazel, LM, Malhotra, A, Perencevich, EN, Kaboli, P, Diekema, DJ, and Schweizer, ML. **Effect of antibiotic stewardship programs on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis.** *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 1748–1754
- Karanika S, et al. **Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2016;60:4840–4852
- Schuts EC, et al. **Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Infectious Diseases* 2016;16:847-56
- Van Dijck C, et al. **Antibiotic stewardship interventions in hospitals in low-and middle-income countries: a systematic review.** *Bulletin World Health Organization* 2018; 6(4):266–280

### HILFREICHE TOOLS ZUR SCHULUNG UND WEITERBILDUNG IM ANTIBIOTIC STEWARDSHIP

- **WHO Online-Kurs – Antimikrobielles Stewardship: ein kompetenz-basierter Ansatz.**  
Zugriff: <https://openwho.org/courses/AMR-competency>
- **CDC Online-Kurs: Antibiotic Stewardship**  
Zugriff: <https://www.train.org/cdctrain/course/1075730/compilation>
- **Ebook- Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice. British Society for Antimicrobial Chemotherapy [BSAC]**  
Zugriff: <http://bsac.org.uk/antimicrobial-stewardship-from-principles-to-practice-e-book/>
- **Umfangreicher offener Online-Kurs über das Antibiotic Stewardship.**  
Verfügbar in Englisch, Mandarin, Spanisch und Russisch.  
BSAC mit University of Dundee und FutureLearn  
Zugriff: <https://www.futurelearn.com/courses/antimicrobial-stewardship>
- **Neues Online-Stewardship-Modul für Afrika**  
Zugriff: <https://www.futurelearn.com/courses/antimicrobial-stewardship-for-africa>
- **Antimicrobial Stewardship (AMS), Volume 2, 1<sup>st</sup> Edition.**  
Zugriff: <https://www.elsevier.com/books/antimicrobial-stewardship/pulcini/978-0-12-810477-4>
- **CIDRAP webbasierte Ressource:** Antimikrobielles Stewardship-Projekt mit Schwerpunkt Nachrichten, Kommentare, Webinare, Podcasts  
Zugriff: <http://www.cidrap.umn.edu/asp>
- **Global Point Prevalence Survey unter der Leitung der Universität Antwerpen**  
Zugriff: <http://www.global-pps.com>





- Afshari A, Schrenzel J, Ieven M, Harbarth S. **Bench-to-bedside review: Rapid molecular diagnostics for bloodstream infection—a new frontier?** *Critical care (London, England)*. 2012;16(3):222.
- Agarwal R, Schwartz DN. **Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review.** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(4):379-387.
- Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, et al. **An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(12):2988-2996.
- Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. **The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006.** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(10):1496-1504.
- Ashiru-Oredope D, Cookson B, Fry C. **Developing the first national antimicrobial prescribing and stewardship competences.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(11):2886-2888.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. **Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America.** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(10):e51-77.
- Bao L, Peng R, Wang Y, et al. **Significant reduction of antibiotic consumption and patients' costs after an action plan in China, 2010-2014.** *PLoS one*. 2015;10(3):e0118868.
- Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. **Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17(9):990-1001.
- Berrington A. **Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(1):163-168.
- Bulabula ANH, Jenkins A, Mehtar S, Nathwani D. **Education and management of antimicrobials amongst nurses in Africa—a situation analysis: an Infection Control Africa Network (ICAN)/BSAC online survey.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(5):1408-1415.
- Carlet J, Collignon P, Goldmann D, et al. **Society's failure to protect a precious resource: antibiotics.** *Lancet (London, England)*. 2011;378(9788):369-371.
- Chung GW, Wu JE, Yeo CL, Chan D, Hsu LY. **Antimicrobial stewardship: a review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes.** *Virulence*. 2013;4(2):151-157.
- Cox JA, Vlieghe E, Mendelson M, et al. **Antibiotic stewardship in low- and middle-income countries: the same but different? Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.** 2017;23(11):812-818.
- Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. **Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.** *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;2:Cd003543.
- Davey P, Brown E, Charani E, et al. **Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.** *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(4):Cd003543.
- Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. **Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship.** *Clin. Infect. Dis.* 2007;44:159-77.
- Department of Health Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection (ARHAI). **ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP: "START SMART - THEN FOCUS" Guidance for antimicrobial stewardship in hospitals (England)**. 2011.
- Dik JW, Hendrix R, Poelman R, et al. **Measuring the impact of antimicrobial stewardship programs.** *Expert review of anti-infective therapy*. 2016;14(6):569-575.
- Duguid M, Cruickshank M (eds) **Antimicrobial stewardship in Australian hospitals.** Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Sydney. 2010.
- Dumartin C, Rogues AM, Amadeo B, et al. **Antibiotic usage in south-western French hospitals: trends and association with antibiotic stewardship measures.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(7):1631-1637.
- Elias C, Moja L, Mertz D, Loeb M, Forte G, Magrini N. **Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change.** *BMJ open*. 2017;7(7):e016264.
- ESPAUR (English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance) Report Public Health England. 2017
- Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. **Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(7):1748-1754.
- File TM, Politis P, Tan MJ, Kallstrom G. **Effect of Rapid Molecular Diagnostic Testing and Antimicrobial Stewardship on Antimicrobial Therapy of Respiratory Infections.** *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(Suppl 1):S628-S629.
- Frenette C, Sperlea D, Tesolin J, Patterson C, Thirion DJ. **Influence of a 5-year serial infection control and antibiotic stewardship intervention on cardiac surgical site infections.** *American journal of infection control*. 2016;44(9):977-982.
- Goff DA, Bauer KA, Reed EE, Stevenson KB, Taylor JJ, West JE. **Is the "low-hanging fruit" worth picking for antimicrobial stewardship programs?** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(4):587-592.
- Goossens H. **Expert-proposed European strategies to monitor and control infection, antibiotic use, and resistance in health-care facilities.** *The Lancet Infectious diseases*. 2011;11(5):338-340.
- Heginbotham M and Howe R. **Antibacterial Resistance and Usage in Wales 2005-2011. A Report from Public Health Wales Antimicrobial Resistance Programme Surveillance Unit.** 2012.
- Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. **Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation.** *Critical care medicine*. 2011;39(7):1792-1799.
- Hoffman JM, Shah ND, Vermeulen LC, et al. **Projecting future drug expenditures - 2007.** *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2007;64(3):298-314.
- Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, et al. **Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance.** *Lancet (London, England)*. 2016;387(10014):176-187.
- Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, et al. **An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015; 70(4):1245-1255.
- Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S. **Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries.** *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(1):17-31.
- Indian Council of Medical Research (ICMR) **Antimicrobial Stewardship Program Guideline.** 2018
- Johannsson B, Beekmann SE, Srinivasan A, Hersh AL, Laxminarayan R, Polgreen PM. **Improving antimicrobial stewardship: the evolution of programmatic strategies and barriers.** *Infection control and hospital epidemiology*. 2011;32(4):367-374.
- John JF, Jr., Fishman NO. **Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital.** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997;24(3):471-485.
- Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. **Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs.** *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(8):4840-4852.

- Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, et al. **Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis.** *The Lancet Infectious diseases.* 2017;17(2):194-206.
- Lee CF, Cowling BJ, Feng S, et al. **Impact of antibiotic stewardship programmes in Asia: a systematic review and meta-analysis.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2018;73(4):844-851.
- Levy HG, et al. **Ten key points for the appropriate use of antibiotics in hospitalised patients: a consensus from the Antimicrobial Stewardship and Resistance Working Groups of the International Society of Chemotherapy.** *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(3):239-46.
- Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, et al. **The antibiotic course has had its day.** *BMJ (Clinical research ed).* 2017;358:j3418.
- Liew YX, Lee W, Loh JC, et al. **Impact of an antimicrobial stewardship programme on patient safety in Singapore General Hospital.** *International journal of antimicrobial agents.* 2012; 40(1):55-60.
- Malcolm W, Nathwani D, Davey P, et al. **From intermittent antibiotic point prevalence surveys to quality improvement: experience in Scottish hospitals.** *Antimicrobial resistance and infection control.* 2013;2(1):3.
- Mann EA, Wood GL, Wade CE. **Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature.** *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries.* 2011;37(4):549-558.
- Matthaïou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. **An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients.** *Intensive care medicine.* 2012;38(6):940-949.
- Messacar K, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. **Implementation of Rapid Molecular Infectious Disease Diagnostics: the Role of Diagnostic and Antimicrobial Stewardship.** *Journal of clinical microbiology.* 2017;55(3):715-723.
- Monnet DL. **Measuring antimicrobial use: the way forward.** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007;44(5):671-673.
- Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. **Antimicrobial Stewardship: How the Microbiology Laboratory Can Right the Ship.** *Clinical microbiology reviews.* 2017;30(1):381-407.
- Morris AM, Brenner S, Dresser L, et al. **Use of a structured panel process to define quality metrics for antimicrobial stewardship programs.** *Infection control and hospital epidemiology.* 2012;33(5):500-506.
- Nathwani D. **Antimicrobial prescribing policy and practice in Scotland: recommendations for good antimicrobial practice in acute hospitals.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2006;57(6):1189-1196.
- Nathwani D. **Antimicrobial stewardship.** In: *Hospital epidemiology and infection Control*; Ed: C.Glen Mayhall; 4th Edition, Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2012.
- NICE Guideline [NG15], **Antimicrobial stewardship: Systems and Processes for effective antimicrobial medicine use.** 2015 [ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15> ]
- O'Neill Report: **Rapid Diagnostics: Stopping Unnecessary Use Of Antibiotics.** *The Review On Antimicrobial Resistance* 2015
- Pulcini C, Gyssens IC. **How to educate prescribers in antimicrobial stewardship practices.** *Virulence.* 2013;4(2):192-202.
- Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, et al. **Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach.** *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2019;25:20-25.
- Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. **Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship.** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2009; 49(8):1175-1184.
- SACAR (Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance) **Antimicrobial Framework.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60, Suppl. 1, i87-i90.
- Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. **Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms.** *Archives of internal medicine.* 2011;171(15):1322-1331.
- Schuts EC, Hulscher M, Mouton JW, et al. **Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis.** *The Lancet Infectious diseases.* 2016; 16(7):847-856.
- Seaton RA, Nathwani D, Burton P, et al. **Point prevalence survey of antibiotic use in Scottish hospitals utilising the Glasgow Antimicrobial Audit Tool (GAAT).** *International journal of antimicrobial agents.* 2007;29(6):693-699.
- Solberg LI, Mosser G, McDonald S. **The three faces of performance measurement: improvement, accountability, and research.** *The Joint Commission journal on quality improvement.* 1997; 23(3):135-147.
- Spellberg B. **The New Antibiotic Mantra—"Shorter Is Better".** *JAMA internal medicine.* 2016; 176(9):1254-1255.
- Sun L, Klein EY, Laxminarayan R. **Seasonality and temporal correlation between community antibiotic use and resistance in the United States.** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2012;55(5):687-694.
- Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. **Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2011;66(9):2168-2174.
- Toma M, Davey PG, Marwick CA, Guthrie B. **A framework for ensuring a balanced accounting of the impact of antimicrobial stewardship interventions.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2017;72(12):3223-3231.
- Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pepin J. **Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain.** *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007;45 Suppl 2:S112-121.
- Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. **Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data.** *The Lancet Infectious diseases.* 2014;14(8): 742-750.
- Van Daalen FV, Hulscher M, Minderhoud C, Prins JM, Geerlings SE. **The antibiotic checklist: an observational study of the discrepancy between reported and actually performed checklist items.** *BMC infectious diseases.* 2018;18(1):16.
- Van Dijk C, Vlieghe E, Cox JA. **Antibiotic stewardship interventions in hospitals in low-and middle-income countries: a systematic review.** *Bulletin of the World Health Organization.* 2018;96(4):266-280.
- Venkatesh S, et al. **National Treatment Guidelines for Antimicrobial Stewardship in Infectious Diseases in India.** Version 1.0 National Centre For Disease Control 2016
- Versporten A, Zarb P, Caniaux I, et al. **Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey.** *The Lancet Global health.* 2018;6(6):e619-e629.
- Vernaz N, Hill K, Leggett S, et al. **Temporal effects of antibiotic use and *Clostridium difficile* infections.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2009;63(6):1272-1275.
- WHO competency framework for health workers' education and training on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/HIS/HWF/AMR/2018.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Wise R, Hart T, Cars O, et al. **Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health.** *BMJ (Clinical research ed).* 1998;317(7159):609-610.
- Wlodaver CG, May C. **Antibiotic stewardship: using clinical guidelines to control antibiotic overuse and deter microbial adaptation.** *Infect Dis Clin Pract.* 2012;20:12-17.
- Yusuf E, Versporten A, Goossens H. **Is there any difference in quality of prescribing between antibacterials and antifungals? Results from the first global point prevalence study (Global PPS) of antimicrobial consumption and resistance from 53 countries.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2017;72(10):2906-2909.