

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie, Hepatologie,
Infektiologie und Geriatrie

Antibiotic Stewardship-Programme reduzieren die Inzidenz
von Infektionen und Kolonisation durch Antibiotika-
resistente Bakterien und *Clostridium difficile*: Eine
systematische Review und Meta-Analyse

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinische Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von

Baur, David

2019

Widmung:
Für meine geliebten Eltern
Ricarda Baur und Dr. med. Roland Baur

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor. Dr. E. Tacconelli
2. Berichterstatter: Professor Dr. J. S. Frick

Tag der Disputation: 18.07.2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Einleitung	7
Antibiotische Resistenzlage	7
Risikofaktoren für Resistenzentwicklung	10
Antibiotikaverbrauch	10
Maßnahmen zur Resistenzreduktion	13
Antibiotic Stewardship	14
Aktuelle Forschungslage	16
Relevanz	17
Ziel der Studie	18
Material und Methoden	18
Suchmethoden und Selektionskriterien	18
Einschluss und Ausschlusskriterien	18
Datenextraktion	20
Datensynthese	21
Qualitäts-Bewertung	25
Ergebnisse	28
Literatursuche und eingeschlossene Studien	28
Qualitativ analysierte Studien	28
Meta-Analyse	29
Systematische Review	55
Diskussion	58

Zusammenfassung:	64
Veröffentlichung.....	65
Literaturverzeichnis.....	66

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antimicrobial stewardship
GNB	Gram negative Bakterien
ESBL	extended-spectrum β -lactamase
CRE	Carbapenem-resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	
IRR	Incidence rate ratio
AST	Antimicrobial Susceptibility Test
CI	Konfidenzintervall
PCR	Polymerase chain reaction
IV	Inzidenzverhältnis
DDD	„Defined daily doses“

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kernelemente eines ABS [42].....	15
Tabelle 2: Zusammenfassung der in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien (n=32)[1].....	31
Tabelle 3: Zusammenfassung der Studien, welche in der Systematic Review, jedoch nicht in der Meta-Analyse eingeschlossen wurden (n=34)[1].....	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mesh-Suche der Datenbank PubMed	19
Abbildung 2: PRISMA checklist[1, 46].....	19
Abbildung 3: „National Institutes of Health’s Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group“[11]; Jedes erfüllte Kriterium ergibt einen Punkt, mit der Maximalpunktzahl 9; Qualitätsbewertung: Gesamtpunkt zwischen 0 und 3 = niedrig; 4 b	27
Abbildung 4: Flow-Chart Artikel Identifizierung und Ausschlussverfahren [1].....	30
Abbildung 5: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien, des Effekts von ABS’s auf die Inzidenz von MDR Gram-negativen Bakterien [1]....	46
Abbildung 6: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien, des Effekts von ABS’s auf die Inzidenz von ESBL und <i>Enterobacteriaceae</i> [1]	47
Abbildung 7: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien, des Effekts von ABS’s auf die Inzidenz von MRSA[1]	48
Abbildung 8: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien, des Effekts von ABS’s auf die Inzidenz von <i>Clostridium difficile</i> Infektionen[1]	49
Abbildung 9: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien, des Effekts von ABS’s auf die Inzidenz von Aminoglykosid-resistenten Gram-negativen Bakterien[1]	50
Abbildung 10: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien, des Effekts von ABS’s auf die Inzidenz von Fluorquinolon-resistenten Gram-negativen Bakterien[1]	51
Abbildung 11: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien, des Effekts von ABS’s auf die Inzidenz von Vancomycin-resistente <i>Enterococci</i> [1]52	
Abbildung 12: Zusammenfassender Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der analysierten Studien, des Effekts von ABS’s auf die Antibiotikaresistenz, geordnet und analysiert nach Studiencharakteristika[1]	53
Abbildung 13: Funnel Plot der Inzidenzverhältnisse der in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien (n=32)[1].....	54

Abbildung 14: Qualitäts-Assessment der in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien (n=32) mit der adaptierten Version des „NIH Quality Assessment Tools“[1, 13]..... 57

Einleitung

Für die Medizin begann mit der Entdeckung des Penicillins eine neue Zeitrechnung bezüglich der Bekämpfung von Infektionen, was die Forschung an der Weiterentwicklung von Antibiotika zwischen 1940-1965 rasant vorantrieb[3]. Allerdings stiegen der Verbrauch und auch der unnötige Einsatz von Antibiotika nach dieser Zeit drastisch an[4]. Trotz vehementer Weiter- und Neuentwicklung antibiotischer Substanzen sind wir auf dem Weg, uns einer bakteriellen Resistenzlage anzunähern, die uns machtlos gegen die Infektionen der Zukunft machen könnte[5]. Um dieser Entwicklung entgegenzuwirken, stehen uns jedoch neben der Entwicklung neuer Antibiotischer Substanzen auch andere Werkzeuge zur Verfügung, welche dabei helfen könnten den Antibiotika Verbrauch zu optimieren und die Übertragung und Entwicklung Multiresistenter Keime zu verhindern[6-9].

Im Hinblick auf die sich immer weiter vermehrende Anzahl an Infektionen die von Antibiotika-resistenten Bakterien bedingt wird, ist die Restriktion von unnötig verschriebenen Antibiosen und die Optimierung von Infektionskontrollmaßnahmen von aller größter Bedeutung[1, 10, 11]. Strategien für den optimalen Einsatz von Antibiotika nehmen eine wichtige Rolle unter den Möglichkeiten ein, die uns zur Verfügung stehen um die Verbreitung von Antibiotika-resistenten Bakterien zu verhindern[1, 10, 12-15].

Antibiotische Resistenzlage

„Je größer die Menge an verwendetem Antibiotikum ist, umso größer ist auch die Chance dass sich Antibiotika-resistente Bakterienpopulationen im Kampf ums Überleben durchsetzen“[6].

In der heutigen Zeit sind, trotz aufstrebender technischer Möglichkeiten der modernen Medizin, die sich sowohl auf die durchschnittliche Überlebenszeit eines Menschen, als auch auf die durchschnittliche Lebensqualität im Alter stark ausgewirkt haben, resistente und multiresistente bakterielle Erreger Grund zur Sorge[9] [16]. Die von neuen, in Zahl und Vielfalt Ihrer Resistenzen steigenden bakteriellen Erregern ausgehende Gefahr, wird nicht nur von

Spezialisten, sondern auch von der WHO, als eine der momentan bedrohlichsten Entwicklungen in der medizinischen Welt angesehen. So ist es nicht verwunderlich, dass sowohl an der Entwicklung neuer antibiotischer Substanzen, wie auch an der Vermeidung von falschem Einsatz von Antibiotika, sowohl im ambulanten, wie auch im stationären Umfeld gearbeitet werden muss[17] [18]. Resistente Keime wie der Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), „extended-spectrum β -lactamase“ produzierende Keime (ESBL) und *Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae* (CRE) sind nicht nur in Europa[7], sondern weltweit auf dem Vormarsch[6]. Ein unbedachter und übermäßiger Gebrauch von Antibiotika wird nicht nur in Europa oder Nordamerika betrieben[6]. Gerade Länder mit einer wirtschaftlich schwächeren Aufstellung stellt der inkorrekte Einsatz von antibiotischen Substanzen eine große Problematik dar[6]. Überdies verfügen diese Länder häufig nicht über die nötigen Screening-Methoden und haben keine landesweit implementierten Surveillance Programme[6]. Dieser Umstand lässt eine Abschätzung der momentanen Resistenzlage in diesen Arealen der Welt nur bedingt zu[6].

Die momentan weltweit bedeutendsten Keime, was Ihre Problematik und die Häufigkeit von resistenten Stämmen angeht, bilden hierbei *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) und *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*)[6, 9]. Im Falle von *E.coli* sind hier in fünf von sechs WHO Regionen bereits über 50% der Stämme resistent gegen Fluorquinolone und Drittgenerations-Cephalosporine[9]. Die Resistenzlage von *K. pneumoniae* beträgt in einigen Ländern sogar über 60% gegenüber Drittgenerations-Cephalosporinen[9]. Für einen schon seit längerer Zeit bekannten Problemkeim, MRSA, sind mittlerweile (Stand 2014) in allen WHO Regionen Resistenzraten von über 20% angegeben und erreichen teilweise sogar über 80%[9]. Insgesamt muss gesagt werden, dass trotz der weltweit eingesetzten verschiedenen Maßnahmen, einschließlich des restriktiveren Einsatzes von Antibiotika, die weltweite Entstehung und Verbreitung von resistenten Erregern

wie MRSA, ESBL-produzierenden *Enterobacteriaceae*, *VRE* und *CRE* ein wachsendes Problem darstellt.

Jedoch nicht nur auf der globalen Skala sind resistente und multi-resistente Keime eine Bedrohung. In dem 2014 erschienenen Bericht der ECDC zur Resistenzlage in Europa kann eine starke Variabilität der Resistenzlage, abhängig von Bakterienstamm, Antibiotikagruppe gegen die eine Resistenz vorliegt, wie auch der geographischen Lokalisation beobachtet werden[19]. Besonders im Bereich gramnegativer Bakterien ist eine Zunahme des prozentualen Anteils resistenter Keime beunruhigend. Resistenzen gegenüber Dritt-Generations-Cephalosporinen in *K. Pneumoniae* und *E. Coli* sind beispielsweise in Europa im Zeitraum von 2011 bis 2014 signifikant gestiegen, wobei ESBL-produzierende Keime hierbei einen Großteil der resistenten Erreger ausmachen[19]. In mehr als einem Drittel der beobachteten Länder konnte ein Trend hin zu einer verschlechterten Resistenzlage gezeigt werden[19]. Dieser Trend galt sowohl für Länder mit schon zuvor hohem, wie auch für Länder mit zuvor niedrigem Resistenzanteil[19]. Eine bedenkliche Entwicklung sind hierbei die ebenfalls ansteigenden Resistenzen gegen mehr als ein Antibiotikum, was, kombiniert mit dem ansteigendem Vorkommen von ESBL-bildenden Keimen, eine gefährliche Entwicklung darstellt, da hierdurch nur wenige Therapieoptionen verbleiben[19].

Die Entwicklungen im grampositiven Bereich stellen sich differenzierter dar, wobei sich der MRSA-Anteil europaweit von 18,6% auf 17,4% vermindert hat, diese Senkung jedoch im Vergleich zu der vorherigen Beobachtungsperiode (2009-2012) einen geringeren Rückgang darstellt[19].

Diese Entwicklungen zeigen trotz teilweise rückläufiger Resistenzraten, dass antibiotische Resistenzen auch in Europa eine ernstzunehmende Bedrohung darstellen[19]. Infektionskontrollmaßnahmen und zielgerichtete Interventionen sind notwendig und müssen weiterhin verbessert werden[19].

Auch in Deutschland sind, obgleich konkordant zum europäischen Trend MRSA-Raten rückläufig sind, zunehmende Raten von ESBL-Bildnern Grund zur Besorgnis[20].

Risikofaktoren für Resistenzentwicklung

Antibiotikaverbrauch

Medizinischer Antibiotikaverbrauch

Als Risikofaktor ist natürlich die Menge an in der medizinischen Versorgung eingesetzten Antibiotika zu beachten. Beim Gesamtverbrauch an medizinisch verwendeten Antibiotika stellt sich weltweit betrachtet eine Zunahme um mehr als 30% zwischen 2000-2010 dar (Zunahme von 54083964813 Standardeinheiten auf 73620748816 Standardeinheiten) [21]. Den größten Anteil dieser Antibiotika stellten 2010 Cephalosporine und Breitspektrum-Penicilline dar, welche 55% der gesamten medizinisch verwendeten Antibiotika ausmachten [21]. Hier konnte ein Anstieg des absoluten Verbrauchs in Cephalosporinen von $8,4 \times 10^9$ Standardeinheiten, in Breitspektrum-Penicillinen von $6,1 \times 10^9$ Standardeinheiten und Fluorquinolonen mit einem Anstieg von $3,0 \times 10^9$ Standardeinheiten festgestellt werden [21].

Neben den absoluten Steigerungen, gab es jedoch auch wichtige relative Anstiege im Verbrauch von Monobactamen (Steigerung von 2000-2010 um 2031%) und Glykopeptiden (Steigerung im selben Zeitrahmen um 233%) [21]. Für diese Steigerung sind vor allem Verbrauchsanstiege in Brasilien, Russland, Indien, China und Südafrika verantwortlich, die einen Anteil von 76% an dem vermehrten Verbrauch trugen, obgleich in diesen Ländern nur 33% des gesamten Bevölkerungszuwachses beobachtet wurde [21]. Indien verzeichnete hierbei den größten Verbrauch im Ländervergleich mit $12,9 \times 10^9$ Standardeinheiten Gesamtverbrauch, was einem per capita Verbrauch von 10,7 Einheiten entspricht. Als zweitgrößter Verbraucher zeigte sich China mit $10,0 \times 10^9$ Standardeinheiten Gesamtverbrauch und damit 7,5 Einheiten pro Kopf [21]. Die USA verbrauchten am drittmeisten, mit einem antibiotischen Verbrauch von $6,8 \times 10^9$ Standardeinheiten und einem pro Kopf Verbrauch von 22,0 Einheiten [21]. Somit zeigt sich, dass der antibiotische Verbrauch nicht allein vom Wachstum in der Bevölkerung oder vom Wohlstand der Länder abhängig ist, sondern multiple Faktoren in den Einsatz medizinischer Antibiotika

einfließen, welche es zu analysieren und Ihnen bewusst entgegen zu wirken gilt.

Auf Deutschland bezogen stellt sich, obgleich man sich hier im Gesamtverbrauch im unteren Drittel im europäischen Vergleich einordnet, der zunehmende Einsatz von Reserveantibiotika als problematische Entwicklung dar[22]. Insgesamt werden pro Jahr ca. 700-800 Tonnen Antibiotika in Deutschland für den medizinischen Verbrauch genutzt[22]. Davon fallen ca. 85% des Verbrauchs auf den ambulanten Sektor[22]. Hierbei ist Amoxicillin das meist verschriebene Antibiotikum, darauf folgend wird jedoch bereits Cefuroxim, welches ein Reserveantibiotikum darstellt, als zweithäufigstes verschrieben und dies obgleich in deutschen Leitlinien Cefuroxim kein Antibiotikum der ersten Wahl ist[22]. Unterschiede zeigen sich bei universitären und nicht-universitären Kliniken, wobei im Mittel 59 DDD/100 Patiententage in nicht-universitären Einrichtungen verbraucht werden und im Vergleich 89 DDD/100 Patiententage in Universitätskliniken[22]. Zusammenfassend stellt sich in Deutschland ein hoher Verbrauch von Breispektrum-Antibiotika wie Cephalosporinen und Fluorchinolonen dar, welcher nach einer besseren Verschreibungskultur und mehr Verschreibungskontrolle, auch im ambulanten Bereich, verlangt[22].

Landwirtschaftlicher Einsatz von Antibiotika

Spricht man von antibiotischem Verbrauch darf auch die Landwirtschaft nicht als Faktor vergessen werden. Die für die Zucht von Schweinen, Rindern und anderen Proteinquellen eingesetzte Antibiotika machen in den USA nach groben Schätzungen etwa 80% aller Antibiotika aus [U.S. FDA 2010]. Diese Entwicklung lässt sich auch darauf zurückführen, dass einerseits Tiernahrung häufig schon mit Antibiotika versetzt zum Verkauf steht und Tierzüchter das Antibiotikum nicht nur als Prophylaxe für Infektionsausbrüche, sondern auch als Wachstumsmittel verwenden[6].

Antibiotikaresistenzen in Nahrungsmitteln

Wie Marshall et al. aufzeigt, sind resistente Erreger in Nutztieren letztendlich ebenfalls eine in Erwägung zu ziehende Quelle für potentiell auf den Menschen übertragbare Resistenzen[23]. Der Nachweis von direkter Übertragung von Resistenzen durch den Konsum von Nahrungsmitteln, stellt sich dabei im Gegensatz zu der Entwicklung der Resistenzen in Nutztieren, aufgrund der Komplexität der Abläufe schwerer dar[23]. Jedoch konnten Marshall et al. mehrere Studien vorzeigen, welche unter anderem zeigten, dass sich resistente Erreger, beispielsweise Glykopeptid-resistente *Enterococcus faecium* im Stuhl von Probanden, 14 Tage nach Aufnahme kontaminierter Nahrungsmittel, nachgewiesen werden konnten[23]. Diese Studie zeigte, dass bessere Untersuchungen notwendig sind, um das Ausmaß der Gefahr durch Nahrungsmittel übertragener Antibiotika-Resistenzen weiter zu untermauern und den komplexen Ablauf der Übertragung dieser besser zu verstehen.

Reisen

Internationale Reisen stellen ebenfalls einen wichtigen Risikofaktor sowohl in der Verbreitung, wie auch in der Weiterentwicklung von antibiotischen Resistenzen dar[24]. Hierbei sind vor allem Neubesiedelungen von Reisenden in tropische oder subtropische Areale der Welt mit ESBL-Bildnern zu beobachten[24]. Dies hängt mit der hohen Kolonisationsrate in diesen Gegenden zusammen, welche im Falle des indischen Subkontinents bis zu 75% betragen können[24]. Reisende haben nicht nur eine höhere Gefahr der Kolonisation mit ESBL-Bildnern, sondern auch von Reisediarrhoen und anderen Infektionen mit ESBL-Bildnern[24]. Durch die Übertragung von Multi-resistenten Erregern stellen Reisen einen großen Risikofaktor dar.

Es gibt viele Ansatzpunkte die uns heute zur Verfügung stehen um dem Fortschreiten neuer und flächiger Resistenzentwicklung entgegen zu wirken. Diese Maßnahmen richtig und effektiv einzusetzen und immer wieder kritisch den Umgang und die Anwendung von Antibiotika zu hinterfragen, ist eine

Aufgabe, der wir wissenschaftlich wie auch menschlich gegenüber treten müssen.

Maßnahmen zur Resistenzreduktion

Neben der Einhaltung einer korrekt indizierten und ausgeführten Antibiotikatherapie können auch andere Maßnahmen ergriffen werden um das Auftreten resistenter Pathogene zu verringern.

Infektionskontroll- und Hygienemaßnahmen

Eine wichtige Komponente solcher Maßnahmen bildet dabei die Hygiene, welche sowohl im krankenhausübergreifenden Rahmen, wie auch von jedem Mitarbeiter mit Patientenkontakt korrekt ausgeübt werden sollte. Obgleich dies mitunter komplexe Abläufe nötig macht, muss trotzdem von jedem Mitarbeiter gefordert werden, den hygienischen Umgang mit Patienten und Material einzuhalten[25].

Die hygienische Händedesinfektion nimmt hierbei eine besonders wichtige Stellung ein[26]. Neben der deutlichen Verbesserung der hygienischen Händedesinfektion durch korrekte Präparate, ist die richtig durchgeführte und nach jedem Patientenkontakt durchzuführende Händedesinfektion essentiell um Pathogene nicht von Patient zu Patient, oder zwischen Personal und Patienten zu übertragen[26, 27, 28, 29]. Die Vermeidung der Übertragung von Pathogenen wirkt rückwirkend auch mindernd auf die Entstehung von resistenten Keimen[26, 30].

Diese einfache Möglichkeit der Infektionskontrolle ist auch für Entwicklungsländer zugänglich und sollte durch Trainings-Programme gefördert werden[29].

Auch die korrekte Reinigung und Desinfektion von Räumlichkeiten und Gerätschaft spielt eine wichtige Rolle, insbesondere bei multiresistenten Keimen muss Sorge für korrekte und kontrollierte Reinigung getragen werden[31].

Dekolonisation

Insbesondere für MRSA wurde die Dekolonisation als effektive Methode zur Vermeidung von endemischer Ausbreitung erkannt, allerdings ist die Umsetzbarkeit dieses Verfahrens im klinischen Alltag kritisch zu betrachten[32]. Ihr Effekt auch auf andere resistente Erreger wird jedoch untersucht. Hierbei stehen mit neuen Regimen unter anderem ESBL-Bildner im Fokus[33].

Auch wenn bei der Infektionskontrolle, selbst ohne den Einsatz eines ABS, viele verschiedene Werkzeuge zur Verfügung stehen, ist es trotzdem unabdingbar, die für die einzelnen Standorte individuellen, lokalen Resistenzumstände und verschiedene Fachbereiche zu bedenken, um eine effektive Infektionskontrolle garantieren zu können[34].

Diese verschiedenen Infektionskontroll-Maßnahmen, wie Hand-Hygiene und Training des Personals haben schon in mehreren Studien Ihren positiven Effekt auf die Zahl resistenter Bakterien bewiesen[35-37]. Welchen Effekt diese klassischen Methoden im Zusammenspiel mit einem ABS haben und ob die Interaktion synergistisch ist, kann momentan noch nicht abschließend beantwortet werden[38].

Antibiotic Stewardship

Der Begriff Antibiotic Stewardship, oder Antibiotic Stewardship-Programm (ABS) beschreibt „ein strategisches Vorgehen um den antimikrobiellen Verbrauch zu optimieren, um das Outcome der Patienten zu verbessern, antimikrobielle Kosten zu senken und die Nebenwirkungen, die mit dem Gebrauch antibiotischer Substanzen verbunden sind, Resistenzbildung und nosokomiale Infektionen eingeschlossen, zu senken“[39].

ABS's sind eine heterogene Gruppe von Interventionen, welche „audits“, die Restriktion von spezifischen Antibiotika, oder Antibiotika-Gruppen, „antibiotic cycling“ und antibiotisches „mixing“ beinhalten[1, 40]. Die Einführung eines

ABS's kann nachweislich die Krankenhauskosten und den Verbrauch von Antibiotika signifikant reduzieren [1, 39, 41].

Tabelle 1: Kernelemente eines ABS [42]

„Leadership commitment“	Einsatz für notwendige personelle, finanzielle und informationstechnische Ressourcen
„Accountability“	Die Ernennung einer für das erfolgreiche Ergebnis verantwortlichen Person. Hierbei zeigt ein erfolgreiches Programm die Effizienz eines Leiters
„Drug expertise“	Ein einzelner Pharmazeut ist verantwortlich für die Verbesserung des antibiotischen Verbrauchs
„Action“	Die Einführung mindestens einer empfohlenen Intervention, beispielsweise eine systematische Überprüfung ablaufender antibiotischer Therapien, nach dem Ablauf einer bestimmten Zeitperiode (z.b. nach 48h)
„Tracking“	Die Überwachung der antibiotischen Verschreibungen und der Resistenzmuster
„Reporting“	Regelmäßige Berichterstattung über den Antibiotikaverbrauch und die Resistenzlage an andere Ärzte und klinisches Personal
„Education“	Die Weiterbildung von klinischen Mitarbeitern über die aktuellen Leitlinien der Verschreibung von Antibiotika und die momentane Resistenzlage

Die Kernelemente von ABS's wurden von den „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) unter Zuhilfenahme verschiedener Quellen

zusammengetragen[42]. Hier wurden die für die erfolgreiche Umsetzung und Einführung eines ABS's benötigten Qualitäten dargestellt. (Tabelle 1)

Zudem wird weitergehend festgestellt, dass die Effektivität neben dem korrekten Aufbau des ABS auch durch die Unterstützung und die Infrastruktur anderer Abteilungen, wie den zuständigen Labors, dem Qualitätsmanagement und nicht zuletzt den andere klinischen Abteilung zugute kommt[42].

Autoren wie Storr et al. kommen überdies zu der Konklusion, dass neben dem momentanen Fokus auf Akutkrankenhäuser, die Einführung von ABS's und die

Kernprinzipien zur Verhütung von Resistenzentwicklung, auch auf andere Bereiche, wie den ambulant Versorgungsbereich, oder Pflegeheime bezogen werden können, und sollten[43].

Es bleibt somit festzustellen, dass trotz der manigfaltigen Interventionsmöglichkeiten und dem je nach Einsatzort und Einsatzbereich differierenden Bedarf dieser, grundlegende Prinzipien von ABS's bereits aufgezeigt wurden und so das benötigte Werkzeug für die Weiterentwicklung und Individualisierung dieser bietet.

Aktuelle Forschungslage

Vier systematische Reviews und Meta-Analysen haben bislang die Evidenz für die Effektivität von ABS's auf hospitalisierte Patienten zusammengefasst [1, 38, 39, 44, 45]. Feazel et al. fokussierte sich auf die Infektionen mit *Clostridium difficile* (*C. difficile*) und konnte eine Reduktion der Inzidenz dieser Infektionen nach der Einführung eines ABS's zeigen, obgleich diese mit signifikanter Heterogenität verbunden waren; die Ursachen der Heterogenität wurden nicht näher erläutert [1, 38]. In der Meta-Analyse wurden 16 Artikel miteinbezogen[38]. Feazel et al. zeigte, dass vor allem restriktive ABSs, welche den Einsatz von Hochrisiko-Antibiotika wie Cephalosporinen und Fluorquinolonen beschränken, einen reduzierenden Effekt auf die Inzidenz von *C. difficile* haben[38]. Insbesondere geriatrische Patienten schienen von der

Restriktion zu profitieren, was sich unter anderem durch die hohe Inzidenz von *C. difficile* unter älteren Patienten erklären lässt[38].

Schuts et al. analysierten den Effekt von 14 ABS Interventionen[44]. Sechs dieser Interventionen (Benutzung empirischer Therapie anhand von Guidelines, Deeskalation der Therapie, Wechsel von intravenöser zu oraler antibiotischer Therapie, therapeutisches Medikamenten Monitoring, Antibiotikarestriktion und Konsultationen am Patientenbett) waren mit einem signifikanten Vorteil im Bezug auf klinisches Outcome, Nebenwirkungen und Kosten verbunden [1, 44]. Im speziellen war die Guideline bezogene empirische Therapie mit einer 35% Risikoreduktion verbunden [1, 44].

Karanika et al. haben sich auf fünf Antibiotika-resistente Bakterien konzentriert und konnten durch Analyse von sieben Studien eine signifikante Reduktion der absoluten Risiko Differenz für MRSA, Imipenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* und ESBL bildende *K. Pneumoniae* zeigen [1, 39]. Diese Studie analysierte jedoch nicht die Inzidenzrate von Infektionen und die prozentuale Gesamtveränderung der Infektionsraten der betrachteten Studien war nicht signifikant [1, 39].

Davey et al. analysierten 20 „interrupted-time-series“ Studien und berichteten über eine signifikante Reduktion des Risikos für *C. difficile* Infektionen von 49% und eine nicht signifikante Reduktion des Risikos von 19% für resistente Gram-negative Bakterien und 19% Risikoreduktion für resistente Gram-positive Bakterien [1, 45].

Relevanz

Trotz der Wichtigkeit von antibiotischer Resistenzbildung wurde der Effekt von ABS's auf die Inzidenzrate von Antibiotika-resistenten Bakterien bisher noch nicht systematisch analysiert. Das Hauptziel dieser systematischen Review und Meta-Analyse soll es daher sein, die Effektivität von ABS's bei der Reduktion von Antibiotika-resistenten Bakterien und von *C. difficile* Infektionen von hospitalisierten Patienten zu bestimmen.

Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie ist die Effektivität von ABS's im Bezug auf die Reduktion der Inzidenz von Antibiotika-resistenten Bakterien und *C. difficile* festzustellen und weitergehend nachzuvollziehen ob verschiedene Interventionen und Subgruppen, welche anhand von Untersuchtem Bakterium, Kointerventionen und Studientyp gebildet werden, in der Meta-Analyse einen anderen Effekt auf diese Endpunkte haben.

Material und Methoden

Suchmethoden und Selektionskriterien

Diese systematische Review und Meta-Analyse zur Feststellung der Effektivität von ABS's, im Bezug auf die Reduzierung der Inzidenz Antibiotika-resistenter Bakterien, wurde unter Einhaltung der PRISMA Empfehlungen durchgeführt (Abb. 2)[1, 46].

Es wurden die Datenbanken von PubMed, der Cochrane Database of Systematic Reviews, der Cochrane Central Register of Controlled Trials und des Web of Science von erstem Januar 1960, bis 31ten Mai 2016 auf Artikel mit den Suchbegriffen "antibiotic AND stewardship" OR "antibiotic AND intervention AND resistance" and "meticillin/methicillin OR gram negative OR *escherichia coli* OR *clostridium difficile* OR ESBL OR extended spectrum beta-lactamase OR *pseudomonas* OR *acinetobacter* OR vancomycin OR *enterococcus*" durchgeführt (Abb. 1;[1]). Zusätzlich wurden auch die Referenzlisten der gefundenen Artikel durchsucht[1]. Es wurden keine Limitationen seitens des Studientyps oder der Sprache verwendet[1].

Einschluss und Ausschlusskriterien

Zwei Forscher prüften unabhängig voneinander die Einschlussfähigkeit der Studien und extrahierten die Daten[1]. Im Falle von Uneinigkeit wurde ein dritter Forscher konsultiert[1]. Einschluss und Ausschlusskriterien wurden a priori festgelegt[1]. Studien die über die „number of events“ (z.b. Infektionen, oder Kolonisation mit resistenten Erregern) und die Patiententage vor und nach Intervention berichteten (oder wenn durch Kontaktaufnahme mit den Autoren

diese Daten erlangt werden konnten) wurden in die Meta-Analyse und systematische Review miteingeschlossen[1]. Ausgeschlossen wurden Studien die in einem Ambulanten Rahmen oder in Pflegeheimen, Reha-Kliniken durchgeführt wurden. Zusätzlich wurden Studien die sich ausschließlich mit pädiatrischen Stationen befassen ausgeschlossen. Studien die keine eigene Intervention einführten, sondern nur beobachtend durchgeführt wurden, sind ebenfalls ausgeschlossen worden.

Pubmed
<pre> ((((("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields]) AND stewardship[All Fields]) OR (("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotic"[All Fields]) AND ("Intervention (Amstelveen)"[Journal] OR "intervention"[All Fields] OR "Interv Sch Clin"[Journal] OR "intervention"[All Fields]) AND Resistance[All Fields])) AND (((("methicillin"[MeSH Terms] OR "methicillin"[All Fields] OR "meticillin"[All Fields]) AND ("methicillin"[MeSH Terms] OR "methicillin"[All Fields])) OR (gram[All Fields] AND negative[All Fields]) OR ("escherichia coli"[MeSH Terms] OR ("escherichia"[All Fields] AND "coli"[All Fields]) OR "escherichia coli"[All Fields]) OR ("clostridium difficile"[MeSH Terms] OR ("clostridium"[All Fields] AND "difficile"[All Fields]) OR "clostridium difficile"[All Fields]) OR ESBL[All Fields] OR extended-spectrum-betalactamase[All Fields] OR ("pseudomonas"[MeSH Terms] OR "pseudomonas"[All Fields]) OR ("acinetobacter"[MeSH Terms] OR "acinetobacter"[All Fields]) OR ("vancomycin"[MeSH Terms] OR "vancomycin"[All Fields]) OR ("enterococcus"[MeSH Terms] OR "enterococcus"[All Fields]))) </pre>

Abbildung 1: Mesh-Suche der Datenbank PubMed

Datenextraktion

Zunächst wurden die über PubMed gesuchten Artikel per Titel und Abstract auf Einschließbarkeit und nach Relevanz sortiert[1]. Dies wurde von zwei Autoren unabhängig voneinander durchgeführt, bei Unstimmigkeit wurde ein dritter Autor hinzugezogen. Die daraufhin gefilterten Ergebnisse wurden als Volltext analysiert und auf die Vollständigkeit der benötigten Daten geprüft (Abb. 4)[1]. Extrahierte Informationen beinhalteten Autor, Korrespondenzautor, Land, Jahr der Publikation, Jahr der Studiendurchführung, Setting und betrachtete Population[1]. Auf die jeweilige Intervention bezogen wurden Beschreibung des Antibiotic Stewardships (Zielsetzung, Ergebnis, Komponenten und Dauer), Typ oder Klasse des Antibiotikums, Antibiotika-resistente Bakterien, Ergebnisse vor und nach Einführung der Intervention, entsprechend der von den Autoren festgelegten Ergebnisdefinition, Inzidenz von Infektionen oder Kolonisation mit Antibiotika-resistenten Bakterien und absolute Patiententage extrahiert[1]. Im Falle, dass die absoluten Patiententage für das „follow-up“ nicht gegeben waren, wurden diese durch das Produkt der durchschnittlichen „follow-up“ Dauer und der Anzahl der Patienten der spezifischen Studienperiode berechnet[1]. Klinische Anhaltspunkte wurden, wie von den Autoren der jeweiligen Studie berichtet, extrahiert[1]. Die Einteilung nach antibiotischen Klassen wurde nach dem „WHO Anatomical Therapeutic Chemical Classification System“ durchgeführt und als Einheit für die Analyse wurde die Resistenz gegen einzelne Antibiotika verwendet[1, 47].

Aufgrunddessen, dass sich die Definition für Resistenz über die Zeit verändert hat, wurden Kriterien für ESBL-bildende Bakterien und „Multi-Drug“-resistente (MDR) Bakterien festgelegt[1]. Kriterien, um ESBL-Bildner zu definieren, wurden als Resistenz gegen Ceftazidim, Ceftriaxon oder gegen beide Antibiotika, phenotypische Typisierung (z.b. mit β -Lactamase Inhibitor Kombination) und Genidentifikation mit Echtzeit PCR festgelegt[1]. Kriterien, um MDR Bakterien zu definieren, wurden als Resistenz gegen Carbapenem, oder Resistenz gegen zumindest drei Anti-Pseudomonas Antibiotikaklassen festgelegt[1]. Wenn in einer Studie mehr als ein Antibiotikum einer Antibiotikaklasse getestet wurde, wurden nur von einem vordefiniertem

Antibiotikum der jeweiligen Klasse Resistenzdaten extrahiert, um doppeltes Auswerten von einzelnen Isolaten zu vermeiden[1]. Infektion und Kolonisation wurde, wie von den Autoren der Studie definiert, klassifiziert[1].

Datensynthese

Die Daten jeder Studie wurden in ein standardisiertes Formblatt eingetragen[1]. So festgehaltene Daten wurden auf Ihre Korrektheit geprüft und in eine digitalisierte Form übertragen, um so eine Datenbank für die Meta-Analyse zu erhalten[1]. Die Auswertung der Artikel wurde in Bezug auf den Namen des Autors und das Land der Studie nicht blind durchgeführt[1]. Bei Unvollständigkeit der Artikel wurden die korrespondierenden Autoren kontaktiert und hatten 14 Tage Zeit, um auf die Anfrage zu reagieren. Konnten die Daten dadurch vervollständigt werden, wurde der Artikel eingeschlossen. Bei keiner Rückmeldung, oder falls die benötigten Daten nicht vorhanden waren, wurde der Artikel ausgeschlossen.

Abbildung 2: PRISMA checklist[1, 46]

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	7
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	5
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	5
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	5
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	5

Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	5
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	6
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	6
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	6

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	6
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	6
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	7, 18
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	7, 8, 16
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	8, 19
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	8, 20-24
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	8
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	19
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	9, 10
DISCUSSION			

Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	10-13
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	12-13
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	14
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	1

Der primäre Datenendpunkt wurde als Änderung der Inzidenz von Infektionen und/oder Kolonisation von Antibiotika-resistenten Bakterien und Infektionen mit *C. difficile* in hospitalisierten Patienten nach Einführung eines ABS's definiert[1]. Das Primärergebnis wurde als Inzidenzverhältnis gemessen, errechnet aus dem Verhältnis von Inzidenz von Infektionen oder Kolonisation (z.B. Anzahl von isolierten Antibiotika-resistenten Bakterien pro 1000 Patiententage) zu der Gesamtzahl des betrachteten Antibiotika-resistenten Bakteriums oder *C. difficile* Infektionen oder Kolonisation vor und nach Einführung eines ABS[1]. Sekundäre Ergebnisse beinhalteten die Inzidenzverhältnisse subgruppiert nach Studiensetting, Typ der ABS Intervention und parallel eingeführter Infektionskontroll-maßnahmen[1, 48].

Qualitäts-Bewertung

Das Risiko für Bias wurde von zwei Autoren unabhängig voneinander geprüft[1]. Hierzu wurde das „National Institute of Health's Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group“ benutzt[1]. Dieses „Assesment Tool“ wurde aufgrund der für diese Studie spezifischen Anforderungen angepasst. Dafür wurden die Unterpunkte (welche nicht auf die von den Autoren untersuchten Studien anwendbar waren) welche das „Blinding“ (Nr. 8), das „Follow-up“ (Nr. 9) und das „Individual Level-Adjustement“ (Nr. 12) heraus genommen[1, 48]. Damit wurden die initial zwölf Bewertungskriterien auf neun verbleibende reduziert (Abb. 3, [1]). Jede Studie wurde somit mit einem Wert zwischen null und neun Punkten bewertet, wobei der Wert von null bis drei als niedrige, ein Wert von vier bis sechs als mittlere und ein Wert von sieben bis neun als hohe Qualität eingestuft wurde. Die Meta-Analyse wurde in Übereinstimmung mit den „Chochrane Collaboration recommendations“ durchgeführt und nach Vorbild der PRISMA Guidelines (Abb. 14) dargestellt[1, 46, 49]. Studien ohne „Events“ vor und nach der Intervention wurden aus der Analyse ausgeschlossen[1]. Die gepoolten Schätzungen der Inzidenzverhältnisse und der 95% Konfidenzintervalle wurden durch Kombination der Logarithmen der Inzidenzverhältnisse unter Verwendung der „generic inverse-variance“ Methode und des „random-effect“ Modells der Meta-

Analyse erhalten[1]. Die I^2 Statistik wurde verwendet, um die statistische Heterogenität zu quantifizieren[1].

Mögliche Gründe für Heterogenität welche durch Metaregression identifiziert wurden, waren Bakterienspezies, Resistenzmuster, Interventionstyp, Infektionskontrollmaßnahmen, Infektion, Kolonisation, Länge des „follow-up“, Jahr der Studie und geographische Lage[1]. Die gesamte Signifikanztestung wurde unter Verwendung des Wald's Tests angepasst an die Bonferroni Korrektur durchgeführt[1]. Eine Sensitivitätsanalyse wurde für die Studienqualität und das Studiendesign durchgeführt[1]. Bericht- und Publikationsbias sind mit dem Egger's Test und einem „Funnel Plot“ getestet worden (Abb.12)[1]. Die gesamte statistische Analyse wurde mit Stata, Version 14.0; durchgeführt[1].

Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the study question or objective clearly stated?			
2. Were eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described?			
3. Were the participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest?			
4. Were all eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled?			
5. Was the sample size sufficiently large to provide confidence in the findings?			
6. Was the test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population?			
7. Were the outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants?			
10. Did the statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention? Were statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes?			
11. Were outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)?			

*CD = cannot determine; NA = not applicable; NR = not reported

Abbildung 3: „National Institutes of Health’s Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group“[11]; Jedes erfüllte Kriterium ergibt einen Punkt, mit der Maximalpunktzahl 9; Qualitätsbewertung: Gesamtwert zwischen 0 und 3 = niedrig; 4 b

Ergebnisse

Literatursuche und eingeschlossene Studien

Die Literatursuche ergab 1113 Artikel, welche mit den Suchkriterien übereinstimmten[1]. Zusätzlich wurden durch Referenzsuchen der vorliegenden Studien 56 weitere Artikel identifiziert[1]. Nach Anwendung der Inklusions- und Exklusionskriterien auf Abstrakt Ebene wurden 817 von 1169 gescreenten Studien von der Analyse ausgeschlossen[1]. Für die verbleibenden 352 Artikel wurden die Volltexte analysiert[1]. Aufgrund fehlender Enddatenpunkte wurden insgesamt 45 Autoren kontaktiert. Von diesen meldeten sich 10 (22,2%) zurück und 4 (8,8%) Studien konnten durch Vervollständigung der Daten eingeschlossen werden[1].

Eine Volltextsuche der verbleibenden 352 Artikel führte zum Ausschluss von 276 Studien welche entweder aufgrund von nicht Vorhandensein von Resistenzraten (202; 73,19%), nicht Korrespondenz der Autoren (35 Studien; 12,68%), wegen nicht vorhandener Intervention (17; 6,16%), weil die Studie eine Systematic Review war (12; 4,35%), der Autor nicht kontaktierbar war (6; 2,17%), weil die Studie eine Case Control Studie war (2; 0,72%) oder weil kein Volltext erhalten werden konnte (2; 0,72%) (Abb. 4).

Qualitativ analysierte Studien

Insgesamt konnten 76 Studien in die qualitative Analyse eingeschlossen werden[1]. Von diesen führten 57 (75,0%) eine restriktive Intervention ein, 21 (27,6%) eine Verschreibungsprüfung, 14 (18,4%) eine Weiterbildung des Personals im Bezug auf antibiotisches Verschreibungsverhalten, 11 (14,5%) eine Guideline Implementation, 4 (5,3%) ein antibiotisches „cycling/mixing“, 4 (5,3%) ein „Decision Support System“ (DSS) und eine Studie (1,3%) eine selektive Berichterstattung als Teil ihrer Intervention ein[1]. Die einzelnen Interventionen wurden jedoch teilweise parallel eingeführt[1]. Als Studiendesign

waren ein „Before-after“ Design mit 31 Studien (40,8%) am häufigsten, gefolgt von einem Design als „Interrupted time series“ Studie mit insgesamt 24 Einträgen (31,6%)[1]. Neben diesen Herangehensweisen verfolgten 14 Studien (18,4%) den Ansatz einer Kohortenstudie und 2 Studien (2,6%) waren eine „Case-Control“ Studie, darüber hinaus gab es je eine Studie (1,3%) welche ein „point-prevalence Survey“ und ein „randomized controlled trial“ darstellten[1]. Von allen 76 Studien wurden bei 27 zusätzlich zu den Interventionsmaßnahmen auch erweiterte Infektionskontrollmaßnahmen implementiert. Am häufigsten wurde hierbei eine verbesserte Händehygiene (20 Studien, 26,3%), darauf folgend eine Isolation oder Kohortenisolation (10 Studien, 13,2%) sowie Weiterbildung im Bezug auf Infektionskontrolle (ebenfalls 10 Studien, 13,2%) eingeführt[1].

Was die Reduktion der Resistenzrate anbelangt, zeigten 45 Studien (59,2%) ,zumindest in Bereichen der untersuchten antibiotikaresistenten Keime, eine Reduktion dieser[1]. Die übrigen 31 (40,8) Studien zeigten keinen Effekt oder einen negativen Effekt auf die antibiotische Resistenzrate der untersuchten Keime[1]. Da jedoch in der qualitativen Analyse kein Abgleich zwischen den unterschiedlichen, untersuchten resistenten Keimen stattfand, müssen diese Ergebnisse sehr kritisch betrachtet werden[1].

Meta-Analyse

Überblick der eingeschlossenen Studien

Von den analysierten Artikeln wurden 32 Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen[1]. Zwei der Studien (6%) waren von hoher, 26 (81%) von moderater und vier (13%) von niedriger Qualität (Abb. 14)[1]. Insgesamt wurden 9056241 Patiententage und 159 Inzidenzverhältnis-Schätzungen analysiert[1]. Die Charakteristika der einzelnen Studien sind in Tabelle 2 (Metaanalytierte Studien) und in Tabelle 3 (Qualitative Analyse) dargestellt. Die betrachteten Studien wurden von 1992 bis 2014 durchgeführt und verteilten sich auf 20 verschiedene Länder[1]. Die am häufigsten vertretenen Länder waren: Die USA mit fünf Studien, Japan mit vier Studien und Deutschland und Frankreich mit jeweils drei Studien[1]. Das am häufigsten verwendete Studiendesign unter den

metaanalytierten Artikeln waren „before-after“ Studien (17 Studien, 53%), Kohortenstudien (7 Studien, 22%) und „interrupted time-series“ Studien (6 Studien, 19%)(Tabelle 2)[1].

Abbildung 4: Flow-Chart Artikel Identifizierung und Ausschlussverfahren [1]

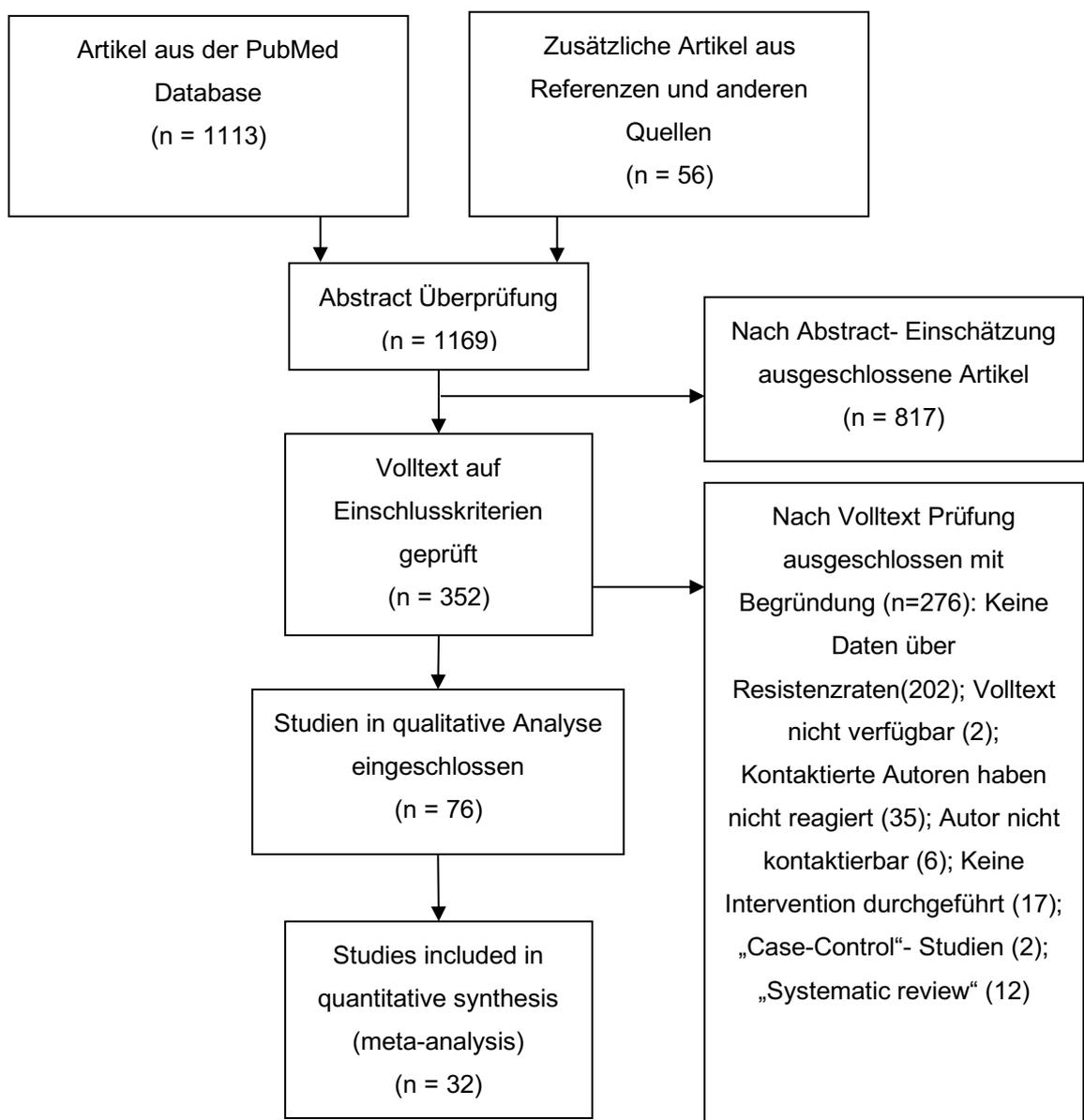


Tabelle 2: Zusammenfassung der in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien (n=32)[1]

Erstautor	Zeitraum	Studiendesign	Setting	Intervention	Infektionskontroll-Maßnahmen	Hauptziele	Ergebnisse
J.P. Borde [50]	2013-2014	Interrupted time series	Krankenhausweit	Verschreibungsprüfung, Guideline Implementation	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, CDI Rate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, kein Effekt auf CDI Rate
N.C. Cruz-Rodriguez [51]	2012-2013	Before-after	Orthopädie	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, CDI	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, CDI
A. Apisarnthanarak [52]	2010-2012	Before-after	Medizinische Intensivstation	Verschreibungsprüfung	Isolation, Umgebungsreinigung, Händehygiene, "advanced source control"	Reduktion der XDR A. <i>baumannii</i> Rate	Reduzierte XDR A. <i>baumannii</i> Rate
C. Lübbert [53]	2010-2012	Before-after	Krankenhausweit	Guideline Implementation	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzrate, CDI Rate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, Resistenzrate, CDI Rate
Y.M. Zou [54]	2009-2013	Interrupted time series	Krankenhausweit	Verschreibungsprüfung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzrate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, Resistenzrate
Dubrovskaya et al [55]	2009-2011	Before-after	Chirurgie	Guideline Implementation	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, CDI Rate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, Keiin Effekt auf CDI Rate
V. Leung [56]	2009-2010	Before-after	Intensivstation	Verschreibungsprüfung, Weiterbildung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Kosten, CDI Rate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, Kosten, Kein Effekt auf CDI Rate
C. L. Yeo [57]	2009-2010	Interrupted time series	Hämatologie	Verschreibungsprüfung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzraten	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, Kein Effekt auf Resistenzraten
Y. Chong [58]	2008-2011	Before-after	Hämatologie	Antibiotisches "cycling"	Keine Veränderung	Reduktion der ABR-GN Rate	Reduzierte ABR-GN Rate
T. Niwa [59]	2008-2011	Before-after	Krankenhausweit	Verschreibungsprüfung, Guideline Implementation	Weiterbildung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzrate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, MRSA Rate, S. <i>marcescens</i> Rate

A.N. Malani [60]	2008-2010	Kohortenstudie	Krankenhausweit	Verschreibungsprüfung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, antibiotischer Kosten, CDI Rate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, antibiotische Kosten, CDI Rate
J. Price [61]	2007-2009	Interrupted time series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Patientenkohortierung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, CDI Rate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, CDI Rate
T. Schön [62]	2007-2008	Point prevalence survey	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Guideline Implementation	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, CDI Rate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, kein Effekt auf CDI Rate
E. Ramirez [63]	2006-2010	Kohortenstudie	Hematology, neurosurgery, angiology, nephrology	Verschreibungsprüfung	Keine Veränderung	Reduktion der ABR-GP Rate	Reduzierter Linezolid Verbrauch, ABR-GP Rate
S. M. Matanovic [64]	2006-2007	Before-after	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderung	Reduktion des AMC Verbrauchs, AMC-resistente <i>E.coli</i> Rate	Reduzierter AMC Verbrauch, AMC-resistente <i>E.coli</i> Rate
A. R. Marra [65]	2006-2007	Before-after	ICU	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Keine Veränderung	Reduktion der antibiotischen Therapiedauer	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, Resistenzrate
Y. Takesue [66]	2005-2008	Before-after	Krankenhausweit	Antibiotisches "cycling", antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Keine Veränderung	Reduktion der ABR-GN Rate	Reduzierte ABR-GN Rate, MDR-GN, Kein Effekt auf ESBL Rate
C. Schultz [67]	2004-2006	Before-after	Tetanus Intensivstation	Antibiotisches "mixing"	Händehygiene, Weiterbildung	Reduktion der ABR-GN Rate, MRSA Rate	Reduzierte MRSA Rate, ESBL Rate
E. Meyer [68]	2002-2006	Interrupted time series	Chirurgische Intensivstation	Antibiotische Restriktion, Weiterbildung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzrate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, MRSA, erhöhte 3GCS-resistente <i>E. coli</i> Rate
S. Lee [69]	2002-2003	Case-control	Neurochirurgische Intensivstation	Verschreibungsprüfung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzrate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, Resistenzrate
B. Arda [70]	2002-2003	Kohortenstudie	Intensivstation	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzrate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, antibiotische Kosten, Resistenzrate

P. Cook [71]	2001-2013	Kohortenstudie	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Händehygiene, MRSA Patientenscreening	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzrate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, MRSA Rate, CDI Rate, QRPA Rate, CRPA Rate
P. Grohs[72]	2001-2012	Interrupted time series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderung	Reduktion von HL-CASE Rate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, erhöhte HL-CASE Rate
K. Miyawaki [2]	2001-2007	Kohortenstudie	Krankenhausweit	Verschreibungsprüfung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, MRSA Rate
R. Mach [73]	2001-2004	Kohortenstudie	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Guideline Implementation	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzrate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, kein Effekt auf die Resistenzrate
A. Chalfine [74]	2000-2009	Before-after	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung, Weiterbildung	Händehygiene, Isolation, Weiterbildung	Reduktion der MRSA Rate	Reduzierte MRSA Rate
Z. Peto[75]	2000-2005	Before-after	Chirurgische Intensivstation	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs	Reduzierter antibiotischer Verbrauch
G. Aubert [76]	2000-2002	Before-after	Intensivstation	Antibiotische Restriktion	Patientenscreening	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzrate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, Resistenzrate
R. L. Smith [77]	1997-2003	Before-after	Chirurgische Intensivstation	Antibiotic cycling	Keine Veränderung	Reduktion der MRSA Rate, VRE Rate	Reduzierte MRSA Rate, Kein Effekt auf VRE Rate
Leverstein-van Hall [78]	1996-1997	Kohortenstudie	Neurologie, Neurochirurgie	Antibiotische Restriktion	Händehygiene, GRE Patientenscreening	Reduktion der Resistenzrate	Reduzierte MDR <i>Enterobacteriaceae</i> Rate
C. McNulty [79]	1994-1995	Before-after	Geriatric	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Händehygiene, Umgebungsreinigung	Reduktion der CDI Rate	Reduzierte CDI Rate
M.O. Frank [80]	1992-1994	Before-after	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung, Weiterbildung	Keine Veränderung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzrate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, gramnegative Bakteriämie, MRSA Rate, Kein Effekt auf CDI Rate

A. baumannii = *Acinetobacter baumannii*; ABR-GN = Antibiotika-resistente Gram-negative; ABR-GP = Antibiotika-resistente Gram-positive; AMC = Amoxicillin/Clavulansäure; *C. difficile* = *Clostridium difficile*; CDI = *Clostridium difficile* Infektion; CRPA = Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa*; *E. coli* = *Escherichia coli*; ESBL: “extended spectrum β -lactamase”; GRE = Gentamicin-resistente *Enterobacteriaceae*; HL-CASE = *Enterobacteriaceae* “harboring high-level AmpC β -lactamase”; ICU = Intensivstation; MDR = Multidrug-resistent; MDR-GN = Multidrug-resistent Gramnegative; MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; QRPA = Quinolon-resistenter *Pseudomonas aeruginosa*; *S. aureus* = *Staphylococcus aureus*; 3GCs = Drittgenerations Cephalosporine; VRE = Vancomycin-resistente *Enterococci*; XDR = „extremely drug-resistant“

Tabelle 3: Zusammenfassung der Studien, welche in der Systematic Review eingeschlossen wurden, jedoch nicht in der Meta-Analyse (n=34)[1]

Erstautor	Jahr der Studie	Studien Design	Setting	Intervention	Infektionskontroll-Maßnahmen	Hauptziele	Ergebnisse
J. M. Wenisch[81]	2013	Before-After	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Reduktion der CDI Rate	Reduzierte CDI Rate
P. Yam[82]	2010-2011	Before-After	Krankenhausweit	Guideline Implementation, Verschreibungsprüfung, Weiterbildung	Umgebungsreinigung	Reduktion der antibiotischen Kosten, CDI Rate	Reduzierte antibiotische Kosten, CDI Rate
J. A. Al-Tawfiq[83]	2009-2010	Kohorte	Krankenhausweit	Selektive Berichterstattung	Keine Veränderungen	Reduktion der ABR-GN Rate	Verbesserte <i>E. aerogenes</i> Suszeptibilität
Y K. Yoon [84]	2008-2013	Before-After	Krankenhausweit	Guideline Implementation, Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Reduktion des Carbapenem Verbrauch, CRAB Suszeptibilität	Reduzierter Carbapenem Verbrauch, kein Effekt auf CRAB Suszeptibilität
J. D. Knudsen[85]	2008-2012	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Guideline Implementation, Weiterbildung	Händehygiene	Reduktion des 2GC Verbrauchs, ESBL GN Raten	Reduzierte DDD/1000BD (2GC), erhöhte DDD/1000BD (PIP/TAZ, ertapenem) , reduzierte ESBL-GN Raten
C.G.M. Jardin[86]	2007-2011	Kohorte	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Weiterbildung	Keine Veränderungen	Reduktion der CDI Rate	Erhöhter Vancomycin Verbrauch, Reduktion der CDI Rate
N. Jaggi[87]	2007-2011	Before-After	Krankenhausweit	Guideline Implementation, Verschreibungsprüfung	Händehygiene, Isolation, Weiterbildung	Reduktion der ABR-GN Rate	Reduzierte Carbapenem-resistente <i>Pseudomonas</i> and <i>Acinetobacter</i> Raten
A. Borer[88]	2007-2010	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Kohorten-Isolation, "active surveillance", "flagging system"	Kontrolle eines CRKP Ausbruchs	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, CRKP Infektionsdichte

S.J. Dancer[89]	2007-2009	Before-After	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Händehygiene	Reduktion antibiotischen Verbrauchs, MRSA Rate, CDI Rate, ESBL Rate	Reduzierte CDI Rate, MRSA Rate, ESBL Rate
C. Suarez[19]	2007-2008	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Dekontamination, Umgebungsreinigung	Kontrolle eines MDR <i>P. aeruginosa</i> Ausbruchs	Kein Effekt auf MDR <i>P. aeruginosa</i> Rate
M. A. Aldeyab[90]	2007-2008	Kohorte	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Händehygiene, Kohorten-Isolation, Umgebungsreinigung, Weiterbildung	Kontrolle eines CDI Ausbruchs	CDI Ausbruch kontrolliert
W. Choi[91]	2007-2008	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Händehygiene, Isolation, Umgebungsreinigung, Weiterbildung, Screening	Kontrolle eines CRAB Ausbruchs	CRAB Ausbruch kontrolliert
J. Y. Kim[92]	2004-2006	Before-After	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, DSS	Keine Veränderungen	Reduktion der ESBL-prod. <i>K. pneumoniae</i> Rate	Reduzierte ESBL prod. <i>K. pneumoniae</i> Rate, 3GC Verbrauch
M. A. Aldeyab[93]	2006-2010	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Händehygiene	Reduktion der MRSA Rate	Reduzierte MRSA Rate
R. Pires dos Santos[35]	2005-2010	Before-After	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Händehygiene	Reduktion der Carbapenem-resistenten <i>P. aeruginosa</i> Rate	Kein Effekt auf Carbapenem-resistente <i>P. aeruginosa</i> Rate
A. Lima[13]	2005-2008	Kohorte	Trauma	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Verbesserung der ABR-GN Suszeptibilität	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, verbesserte <i>P. aeruginosa</i> und <i>K. pneumoniae</i> Suszeptibilität
L. D. Liebowitz[94]	2005-2008	Interrupted Time Series	Intensivstation	Antibiotische Restriktion, Guideline Implementation, Weiterbildung	Händehygiene	Reduktion der MRSA Rate	Reduzierte MRSA-BSI Rate, antibiotischer Verbrauch

A. J. Kallen[95]	2005-2007	Case-Control	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Händehygiene, Umgebungsreinigung, Isolation, Weiterbildung	Kontrolle eines CDI Ausbruchs	CDI Ausbruch kontrolliert
I. Willemsen[96]	2005-2007	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Keine Veränderungen	Reduktion des CIP Verbrauchs, CIP-resistente <i>E. coli</i> Rate	Reduzierte DDD/100PD (CIP), CIP-resistente <i>E. coli</i> Rate
M. J. Talpaert[97]	2005-2007	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, CDI Rate	Reduzierte DDD/1000PD (Cephalosporin, Fluorquinolon), CDI Rate
M. A. Aldeyab[98]	2004-2010	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Händehygiene, Screening, Isolation, Umgebungsreinigung	Reduktion antibiotischen Verbrauchs, CDI Rate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, CDI Rate
H. Wu[99]	2004-2010	Before-After	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Reduktion der Fluorquinolon-resistenten <i>E. coli</i> Rate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, Fluorquinolon-resistente <i>E. coli</i> Rate
J.C. Medina Presentado[100]	2004-2006	Before-After	Intensivstation	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Reduktion der ABR-GN Rate	Reduzierte <i>Acinetobacter spp.</i> , verbesserte <i>P. Aeruginosa</i> Suszeptibilität
M. Bassetti[101]	2004-2006	Before-After	Intensivstation	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Reduktion der MRSA Rate	Reduzierte MRSA Rate, verbesserte <i>P. aeruginosa</i> und <i>K. pneumoniae</i> Suszeptibilität
G. H. C. Furtado[102]	2004-2006	Before-After	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Weiterbildung	Keine Veränderungen	Reduktion der ABR-GN Rate	Reduzierte ABR-GN Rate
Y. C. Kim[103]	2006-2011	Before-After	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Händehygiene	Reduktion der MRSA BSI Rate	Reduzierte MRSA BSI Rate
Y. Chan[104]	2003-2009	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, DSS	Keine Veränderungen	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs	Reduzierte DDD/1000PD (3GC, 4GC, Fluorquinolon, Glykopeptide), MRSA Rate, stabile

							ESBL-KP, <i>E. coli</i> Rate, erhöhte MDR-AB Rate
L. Valiquette[105]	2003-2006	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Weiterbildung, Isolation, Umgebungsreinigung	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, CDI Rate	Reduzierter DDD/1000PD (2GC, 3GC, Clindamycin, Makrolide, Ciprofloxacin), erhöhte DDD/1000PD (Moxifloxacin), reduzierte CDI Rate
P. Ntagiopoulos [106]	2003-2005	Before-After	Intensivstation	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Reduktion der Resistenzrate	Reduzierter Antibiotikaverbrauch, Resistenzrate
E. Meyer[107]	2002-2006	Interrupted Time Series	Chirurgische Intensivstation	Antibiotische Restriktion, Guideline Implementation, Weiterbildung	Keine Veränderungen	Reduktion der 3GC-resistenten <i>K. pneumoniae</i> und <i>E. coli</i> Raten	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, kein Effekt auf 3GC-resistente <i>K. pneumoniae</i> und <i>E. coli</i> Raten
E. J. C. Goldstein[108]	2002-2005	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Effekt der Ertapenem Einführung auf resistente <i>P. aeruginosa</i>	Erhöhte DDD/1000PD (Ertapenem), reduzierte DDD/1000PD (Ampicillin/Sulbactam), reduzierte Imipenem-resistente <i>P. aeruginosa</i>
S. Nijssen[48]	2001-2002	Randomized Crossover Trial	Medizinische, neurochirurgische Intensivstation	"Antibiotic cycling"	Keine Veränderungen	Reduktion der CRE, FCRE Ansteckung	Reduzierter β -lactam Verbrauch, erhöhter Fluorquinolon Verbrauch, kein Effekt auf CRE Rate, erhöhte FCRE Rate
M. Lafaurie[109]	2000-2010	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Fluoroquinolon Restriktion, Verschreibungsprüfung, Guideline Implementation	Händehygiene	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, MRSA Rate, QRPA Rate	Reduzierte DDD/1000PD (Quinolon), MRSA Rate, QRPA Rate
M. R. Ananda-Rajah[110]	2000-2008	Interrupted Time Series	Intensivstation	Antibiotische Restriktion, DSS, Verschreibungsprüfung	Händehygiene	Reduktion der MRSA Prävalenz	Reduzierte DDD/1000PD, MRSA Prävalenz, MRSA BSI Rate

K. L. Buising[111]	2000-2006	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, DSS	Keine Veränderungen	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, Resistenzrate, Patienten-Outcome	Reduzierte DDD/1000PD (3GC, 4GC, Aminoglykoside), erhöhte DDD/1000PD (Penicillin), reduzierte MRSA Rate, CRPA Rate, Cefalzol-resistente <i>E. coli</i> Rate
S. Fowler[112]	1999-2003	Interrupted Time Series	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Keine Veränderungen	Reduktion des Verbrauchs von Breitspektrum-Antibiotika, CDI Rate	Reduzierte "units of 7day-courses/100 admissions" (Cephalosporin, AMC), CDI Rate, erhöhte "units of 7day-courses/100 admissions" (Penicillin, Trimethoprim, Amoxicillin)
A. K. May[113]	1998-2000	Before-After	Trauma-Verbrennung Intensivstation	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, VRE Rate	Reduzierter antibiotischer Verbrauch, VRE Rate
P. Charbonneau [114]	1997-2001	Before-After	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Keine Veränderungen	Reduktion des Quinolon Verbrauchs, MRSA Rate	Reduzierter Quinolon Verbrauch, MRSA Rate
X. Corbella[115]	1997-1998	Interrupted Time Series	Intensivstation	Antibiotische Restriktion	Weiterbildung, Isolation, Screening, Dekontamination	Kontrolle eines CRAB Ausbruchs	CRAB Ausbruch kontrolliert
R. Khan[116]	1995-2000	Before-After	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Reduktion des Ceftriaxon Verbrauch, CDAD Rate	Reduzierte CDAD Rate, antibiotischer Verbrauch
S. J. Bradley[117]	1995-1996	Before-After	Hämatologie	Antibiotische Restriktion, antibiotisches "mixing"	Händehygiene, Weiterbildung, Dekontamination	Reduktion des antibiotischen Verbrauchs, GRE Kolonisationsrate	Reduzierte GRE Kolonisationsrate
D. Landman[118]	1993-1997	Before-After	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Keine Veränderungen	Reduktion der MRSA Rate, Cefazidim-resistente <i>K. pneumoniae</i> Rate	Reduzierte MRSA Rate, Cefazidim-resistente <i>K. pneumoniae</i> Rate

E. Lautenbach[119]	1991-2000	Kohorte	Krankenhausweit	Antibiotische Restriktion	Keine Veränderungen	Reduktion des Vancomycin Verbrauchs, VRE Rate	Reduzierter Vancomycin Verbrauch, erhöhte VRE Rate
D. N. Gerding[120]	1980-1984	Before-After	Multizentrum	Antibiotische Restriktion, Verschreibungsprüfung	Keine Veränderungen	Reduktion der Aminoglykosid-resistenten GN Rate, Aminoglykosid Verbrauch	Reduzierte Aminoglykosid-resistente GN, Aminoglykosid Verbrauch

DDD= defined daily doses; PD=Patiententage; BD= Bettentage; DSS = “decision support system”; ABR = Antibiotika-resistent; GN = Gram-negative; CDI = *Clostridium difficile* Infektion; MRSA = Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*; BSI = Blutstrominfektion; ESBL = “extended spectrum beta-lactamase”; 2GC = Zweitgenerations Cephalosporin; 3GC = Drittgenerations Cephalosporin; 4GC = Viertgenerations Cephalosporin; CRAB = Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*; VRE = Vancomycin-resistente *Enterococci*; GRE = Gentamicin-resistente *Enterobacteriaceae*; QRPA= Quinolon-resistente *Pseudomonas aeruginosa*; CRE= Cephalosporin-resistente *Enterobacteriaceae*; FCRE= Fluorquinolon-resistente CRE; MDR= „multidrug-resistent“; AB= *Acinetobacter baumannii*; KP= *Klebsiella pneumoniae*; CRKP= Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae*; CRPA= Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa*; AMC = Amoxicillin/Clavulansäure; PIP= Piperacillin; PIP/TAZ= Piperacillin/Tazobactam; CIP= Ciprofloxacin.

Ungefähr die Hälfte der Interventionen wurden krankenhaushausweit eingeführt (15 Studien, 47%), wohingegen 17 Studien (53%) Interventionen mit Fokus auf spezifischen Abteilungen einführen[1]. Die häufigste Art des ABS waren „Audits“ (19 Studien, 59%) und die Implementation von restriktiven Interventionen (15 Studien, 47%)[1]. In zehn Studien (31%) wurden ABS's mit zusätzlichen Infektionskontrollmaßnahmen co-implementiert, wobei zusätzliche Händehygienemaßnahmen (8 Studien, 25%) und Patientenscreening (4 Studien, 13%) am häufigsten waren(Tabelle 2,[1]). Einundzwanzig Studien (66%) haben den Effekt des eingeführten ABS's nur auf Infektionen, drei (9%) nur auf Kolonisation und acht (25%) auf Infektion und Kolonisation hin untersucht[1].

Inzidenzreduktion von gramnegativen Bakterien

Die gepoolte Analyse von einschließbaren Studien zeigte, dass die Einführung eines ABS's mit einer signifikanten Reduktion der Inzidenz von MDR Gram-negativen Bakterien (51% Reduktion; IR 0,49, 95% CI 0,35–0,68; $p < 0,0001$; Abb. 5), ESBL-produzierenden Gram-negativen Bakterien (48% Reduktion; 0,52, 0,27–0,98; $p = 0,0428$; Abb. 6), MRSA (37% Reduktion; 0,63, 0,45–0,88; $p = 0,0065$; Abb. 7) und *C. difficile* Infektionen (32% Reduktion; 0,68, 0,53–0,88; $p = 0,0029$; Abb. 8) in hospitalisierten Patienten korreliert war[1]. Die Reduktion der Inzidenz von MDR Gram-negativen Bakterien wurde auch durch die Subgruppenanalyse von Studien, welche sich auf Carbapenemresistenzen fokussierten, bestätigt (43% Reduktion; 0,57, 0,40–0,81; $p = 0,0018$) [1]. Die Inzidenz von Aminoglykosid-resistenten (IV 0,82, 95% CI 0,56–1,20; $p = 0,3028$) und Quinolon-resistenten, (IV 0,74, 0,50–1,11; $p = 0,1435$) gramnegativen Bakterien wurde nicht signifikant reduziert (Abb. 9-10,[1]).

Inzidenzreduktion von grampositiven Bakterien

Die Inzidenz von Aminoglykosid-resistenten (IV 1,00, 0,86–1,16; $p = 0,9701$) und Quinolon-resistenten, (IV 1,10, 0,82–1,48; $p = 0,5416$) grampositiven Bakterien änderte sich ebenfalls nicht signifikant[1].

Nach Stratifizierung der Gram-negativen Bakterien nach Typus war die Reduktion, obwohl auch nicht signifikant, bei Carbapenem-resistentem *A. baumannii* (56% Reduktion; IV 0,44, 95% CI 0,17–1,13; $p=0,0864$) und Carbapenem-resistentem *P. aeruginosa* (29% Reduktion; IV 0,71, 0,46–1,10; $p=0,1254$) am größten[1].

Eine Studie, welche die Inzidenz von Carbapenem-resistenten *K. pneumoniae* berichtete, zeigte eine Reduktion von 48% (IV 0,52, 95% CI 0,13–2,09; $p=0,3639$)[1]. Unter den grampositiven Bakterien wurde das Inzidenzverhältnis von Vancomycin-resistenten *Enterococci* (IV 1,40, 0,81–2,43; $p=0,2233$; Abb. 11) nach der Implementation eines ABS nicht signifikant verändert [1].

Heterogenitätsanalyse

Zwischen den Studien konnte eine Substantielle Heterogenität (>50%) festgestellt werden (die spezifische Heterogenität ist in den jeweiligen Abbildungen dargestellt)[1].

Die Heterogenitäts-Bewertung wurde durch eine Meta-Regression durchgeführt und zeigte, dass Bakterienspezies und Resistenzmuster den Hauptbeitrag zu der hohen Variabilität zwischen den Studien leisteten. Andere Studiencharakteristika, welche zur Heterogenität beitrugen waren, die Länge des „follow-up“ nach Einführung eines ABS's (Angepasstes R^2 7,2%; $p=0,0017$), das Vorhandensein von Co-Implementation einer zusätzlichen Händehygiene-Intervention (5,5%; $p=0,0007$) und Interventionen mit „Audit und Feedback“ (4,5%; $p=0,0044$)[1].

Inzidenzreduktionen nach Setting

Abbildung zwölf zeigt den zusammenfassenden Forest Plot der gepoolten Schätzungen von Inzidenzverhältnissen für Antibiotika-Resistenz unter verschiedenen Subgruppen, ausgehend von den Studiencharakteristika[1]. Stratifiziert nach Setting waren ABS Interventionen in Hämatologie-Onkologie Abteilungen mit einer Reduzierung des Inzidenzverhältnisses verbunden (59% Reduktion; IV 0,41, 95% CI 0,20–0,85; $p=0,0166$)[1]. Auch auf Intensivstationen (23% Reduktion; IV 0,77, 0,66–0,89; $p=0,0003$) und in medizinischen

Abteilungen (22% Reduktion; IV 0,78, 0,66–0,91; $p=0,0024$) konnte eine Reduktion festgestellt werden[1].

Inzidenzreduktion bei zusätzlich eingeführten Infektionskontrollmaßnahmen

ABS's, die mit Infektionskontrollmaßnahmen zusammen eingeführt wurden, hatten einen größeren Effekt auf die Reduktion von antibiotischer Resistenz (31%; IR 0,69, 95% CI 0,54–0,88; $p=0,0030$), als ABS's, die alleine eingeführt wurden (19%; 0,81, 0,67–0,97; $p=0,0210$; Abb. 12)[1]. Im Besonderen war die Co-Implementation von Händehygienemaßnahmen assoziiert mit einer stärkeren Reduktion (66%; 0,34, 0,21–0,54; $p<0,0001$; Abb. 12), als ABS's ohne Händehygieneintervention (17% Reduktion; IV 0,83, 0,71–0,98; $p=0,0304$)[1]. Die Gewichtung des Effekts war abhängig von der Art des eingeführten ABS's[1].

Inzidenzreduktionen bei „Antibiotic cycling“ Interventionen

Ein signifikanter Effekt konnte für „Antibiotic Cycling“ festgestellt werden (51% Reduktion der Antibiotikaresistenz; IV 0,49, 0,34–0,72; $p=0,0030$), gefolgt von der Einführung einer „Audit and Feedback“ Intervention (34% Reduktion; IV 0,66, 0,52–0,83; $p=0,0006$) und antibiotisch restriktiver ABS's (23% Reduktion; IV 0,77, 0,67–0,89; $p=0,0003$)[1]. Die Implementation von Guidelines als ABS (IV 1,03, 95% CI 0,85–1,25; $p=0,7496$) und die Fokussierung einzelner Antibiotikaklassen (IV 1,28, 0,68–2,41; $p=0,4527$) führten nicht zu signifikanten Veränderungen der Inzidenzverhältnisse[1].

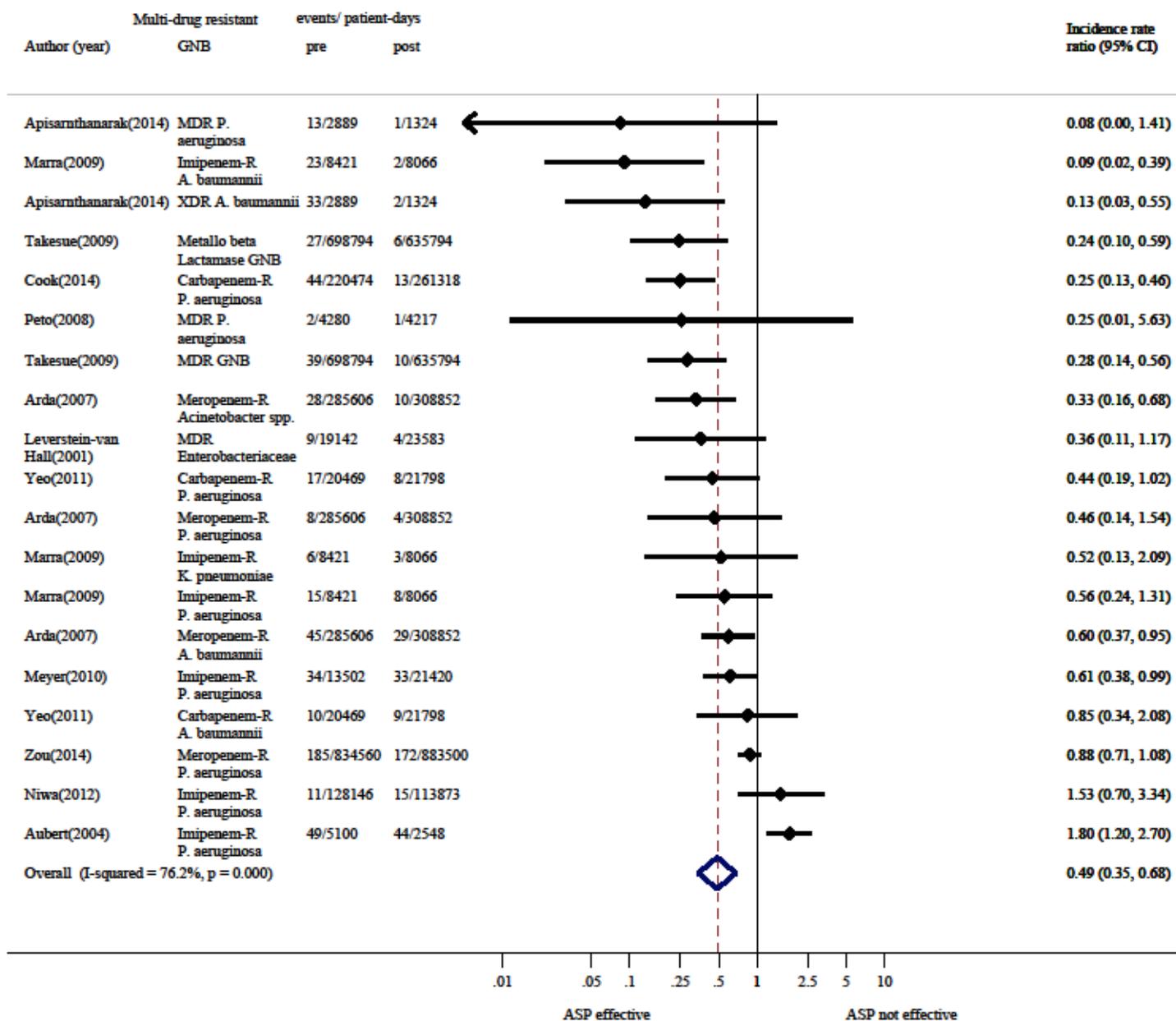
Inzidenzreduktion im Verlauf der Zeit

Generell wurden Interventionen mit der Zeit immer effektiver: 10% Reduktion der Antibiotikaresistenz zwischen 1980 und 2000 (IV 0,90, 95% CI 0,60–1,36; $p=0,6226$), 21% Reduktion zwischen 2001 und 2005 (IV 0,79, 0,69–0,90; $p=0,0006$) und 32% Reduktion zwischen 2006 und 2013 (IV 0,68, 0,49–0,95; $p=0,0223$) (Abb. 12)[1].

Inzidenzreduktion in Abhängigkeit der Qualität der Studien

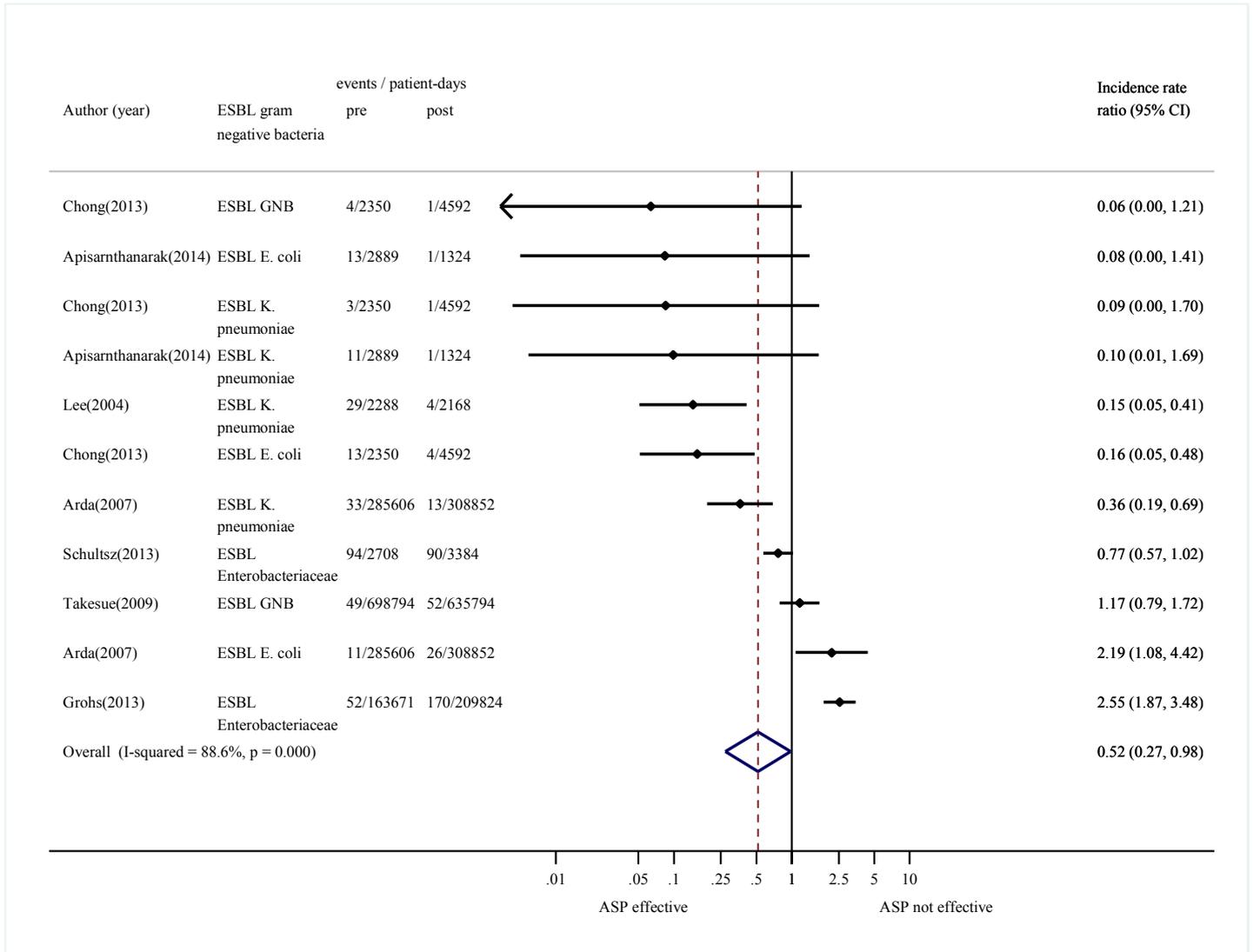
Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der Qualitätsbewertung zeigte keine erkennbare Differenz der Inzidenzverhältnisse, sogar nach Ausschluss der qualitativ niedrig eingestuften Studien[1]. Die gepoolte Effektgrößenschätzung, welche auf prospektive Studien basierte, konnte einen erhöhten protektiven Effekt aufzeigen (IV 0,64, 95% CI 0,49–0,83; $p=0,0008$)[1]. Es konnten keine Nachweise für Kleinstudieneffekte (Egger's Test $p=0,836$), oder Publikationsbias gefunden werden[1].

Abbildung 5: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien und Effekte von ABS's auf die Inzidenz von MDR Gram-negativen Bakterien [1]



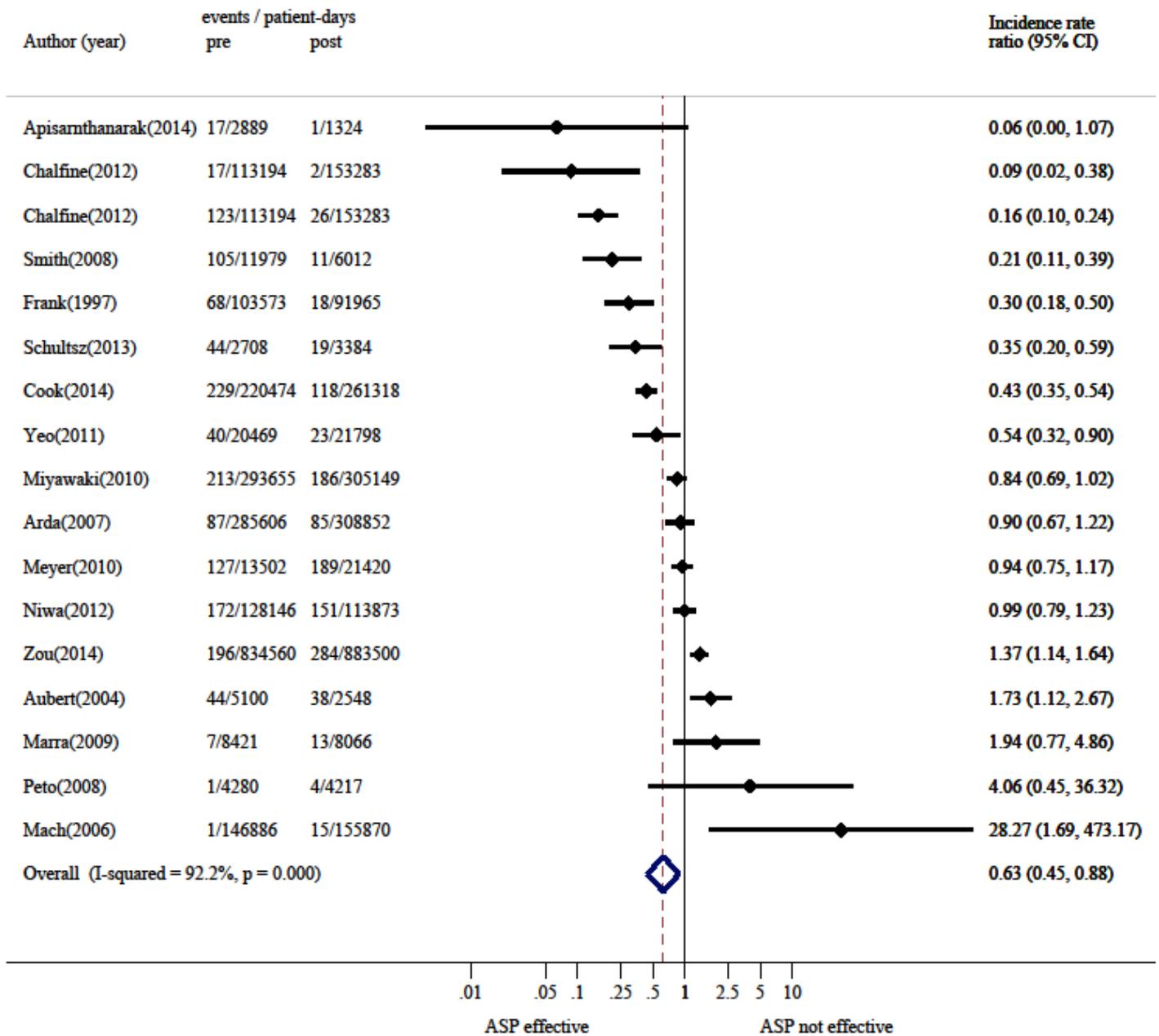
GNB=Gram-negative bacteria. MDR=multidrug-resistant. XDR=extensively drug-resistant; CI = Konfidenzintervall; ASP = Antibiotic Stewardship Programm

Abbildung 6: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien und des Effekts von ABS's auf die Inzidenz von ESBL und *Enterobacteriaceae* [1]



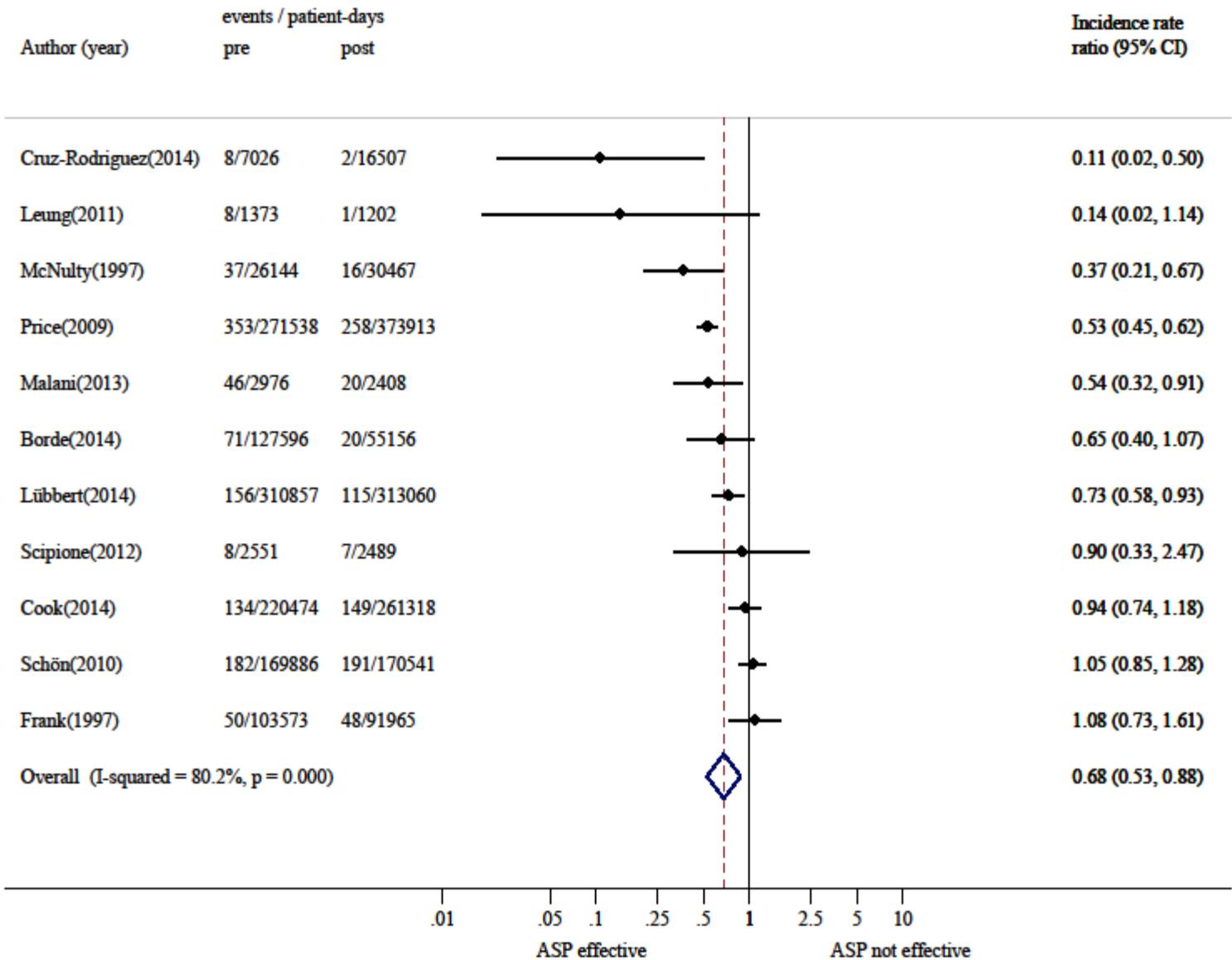
ESBL = Extended Spectrum beta lactamase producers; *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*; *E. coli* = *Escherichia coli*; CI = Konfidenzintervall; ASP = Antibiotic Stewardship Programm.

Abbildung 7: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien und des Effekts von ABS's auf die Inzidenz von MRSA[1]



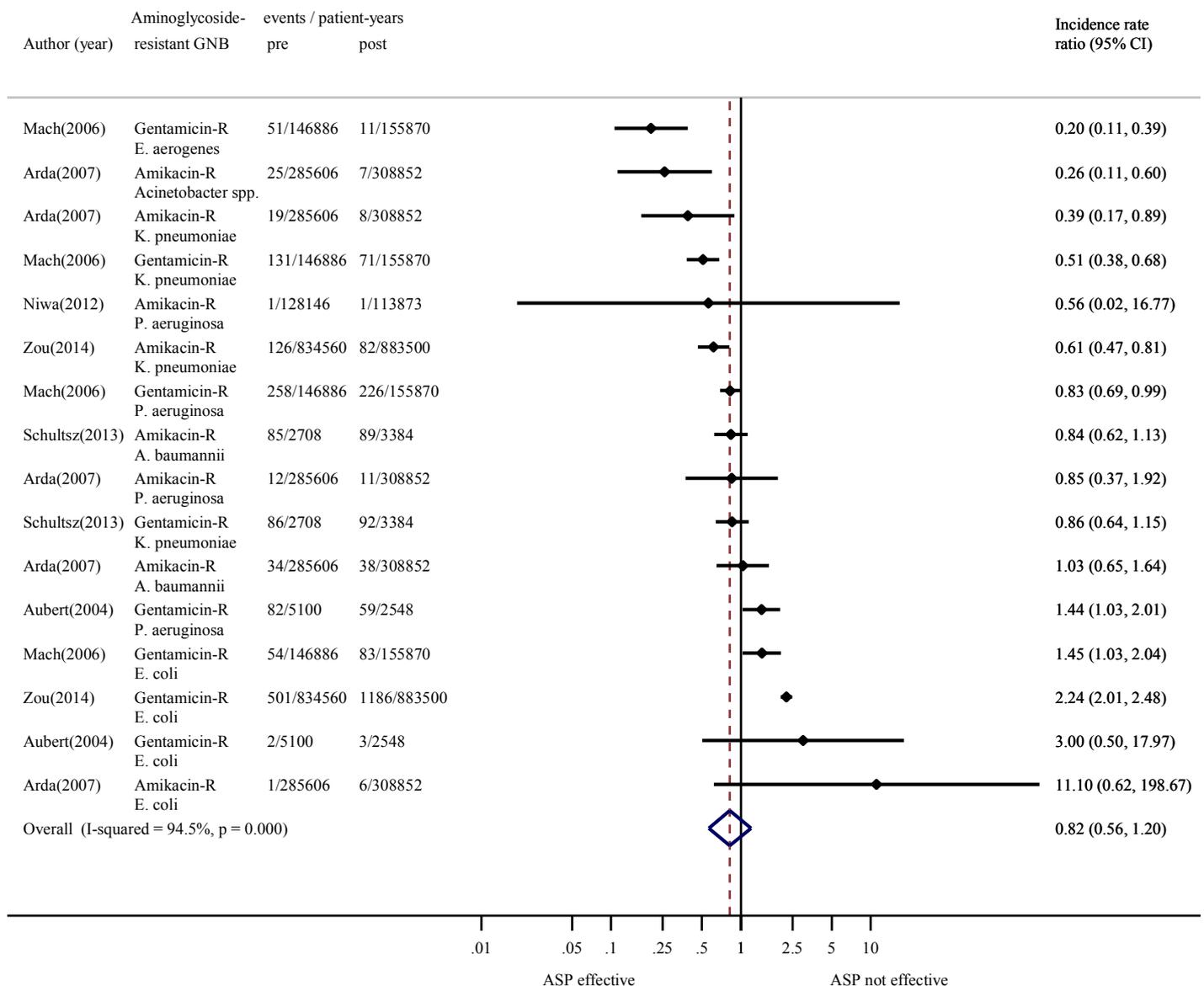
CI = Konfidenzintervall.; ASP = Antibiotic Stewardship Programm

Abbildung 8: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien und des Effekts von ABS's auf die Inzidenz von *Clostridium difficile* Infektionen[1]



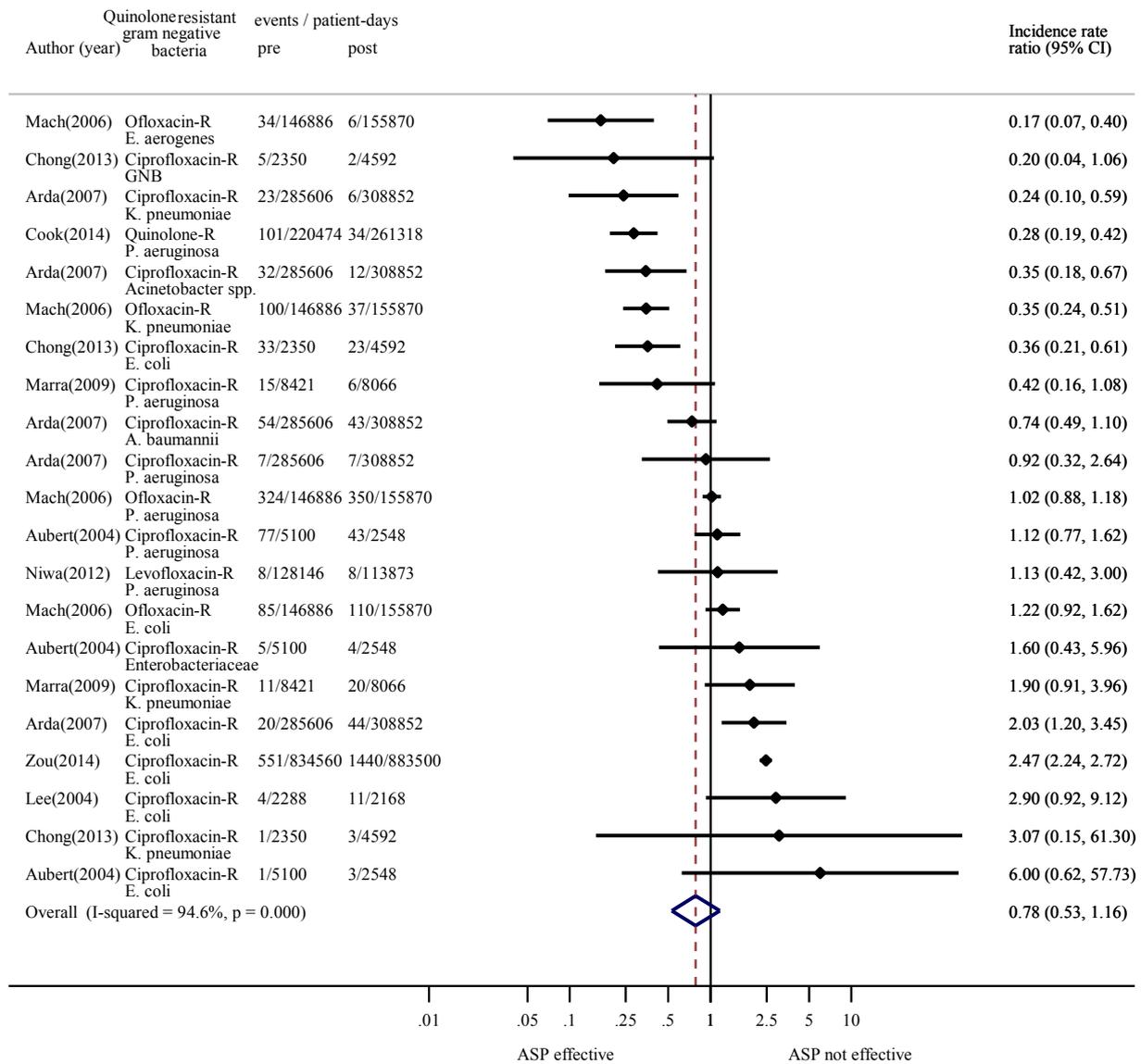
CI = Konfidenzintervall.; ASP = Antibiotic Stewardship Programm

Abbildung 9: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien und des Effekts von ABS's auf die Inzidenz von Aminoglykosid-resistenten Gram-negativen Bakterien[1]



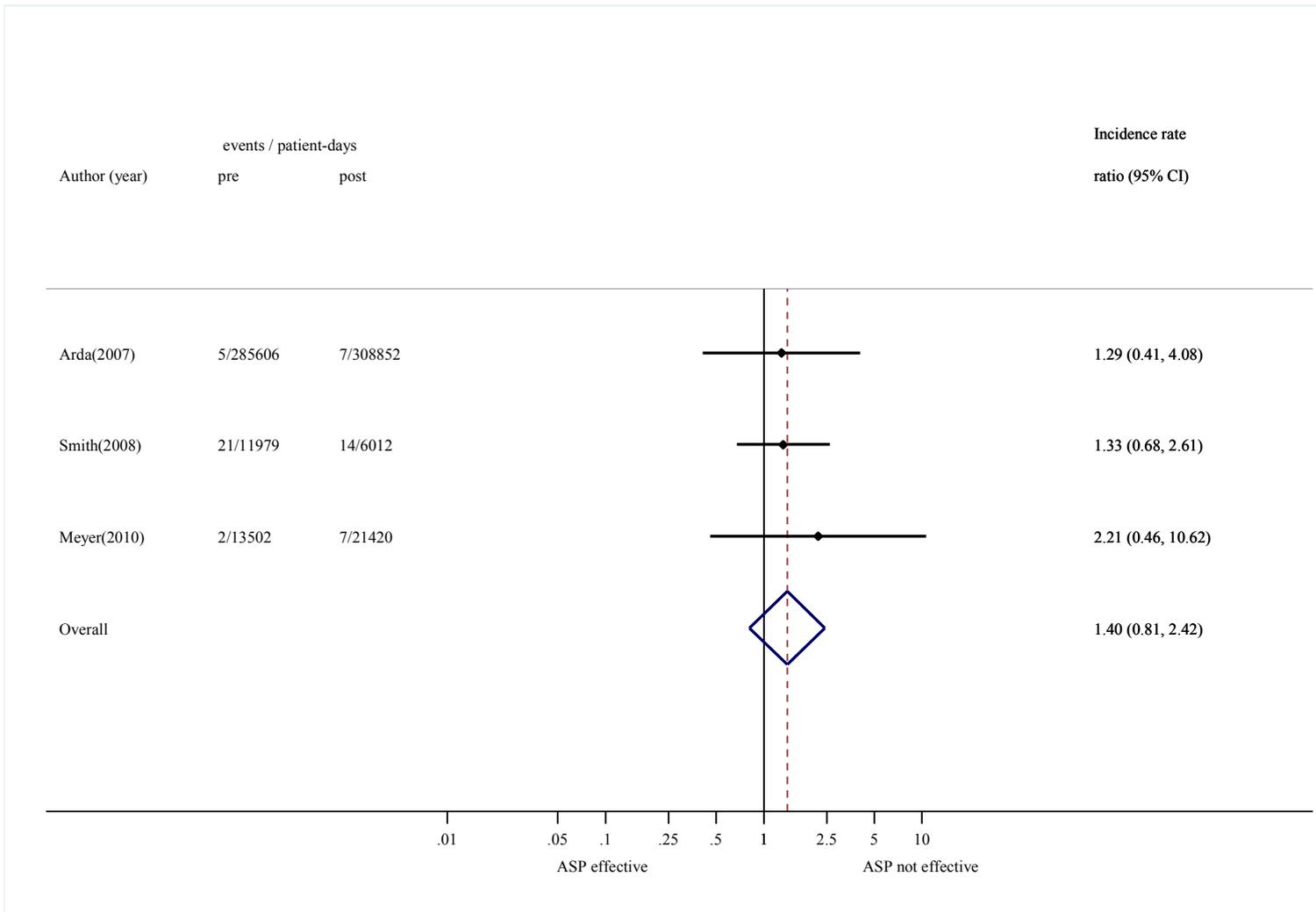
P. aeruginosa = *Pseudomonas aeruginosa*; *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*; *E. coli* = *Escherichia coli*; *E. aerogenes* = *Enterobacter aerogenes*; *A. baumannii* = *Acinetobacter baumannii*; CI = Konfidenzintervall; ASP = Antibiotic Stewardship Programm.

Abbildung 10: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien und des Effekts von ABS's auf die Inzidenz von Fluorquinolon-resistenten Gram-negativen Bakterien[1]



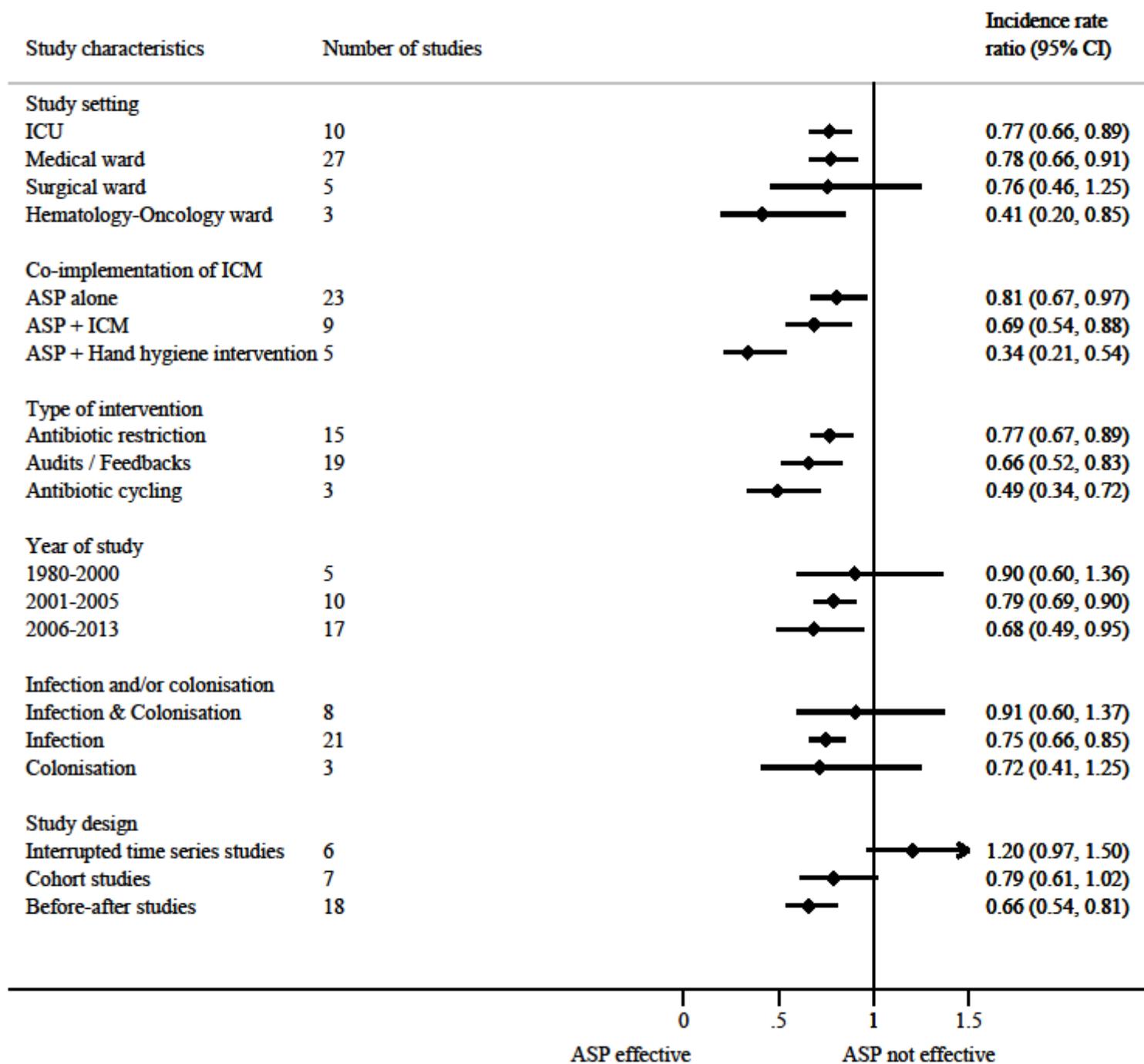
GNB = gramnegative Bakterien; *P. aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*; *K. pneumoniae* = *Klebsiella pneumoniae*; *E. coli* = *Escherichia coli*; *E. aerogenes* = *Enterobacter aerogenes*; *A. baumannii* = *Acinetobacter baumannii*; CI = Konfidenzintervall; ASP = Antibiotic Stewardship Programm.

Abbildung 41: Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der einzelnen Studien und des Effekts von ABS's auf die Inzidenz von Vancomycin-resistente *Enterococci*[1]



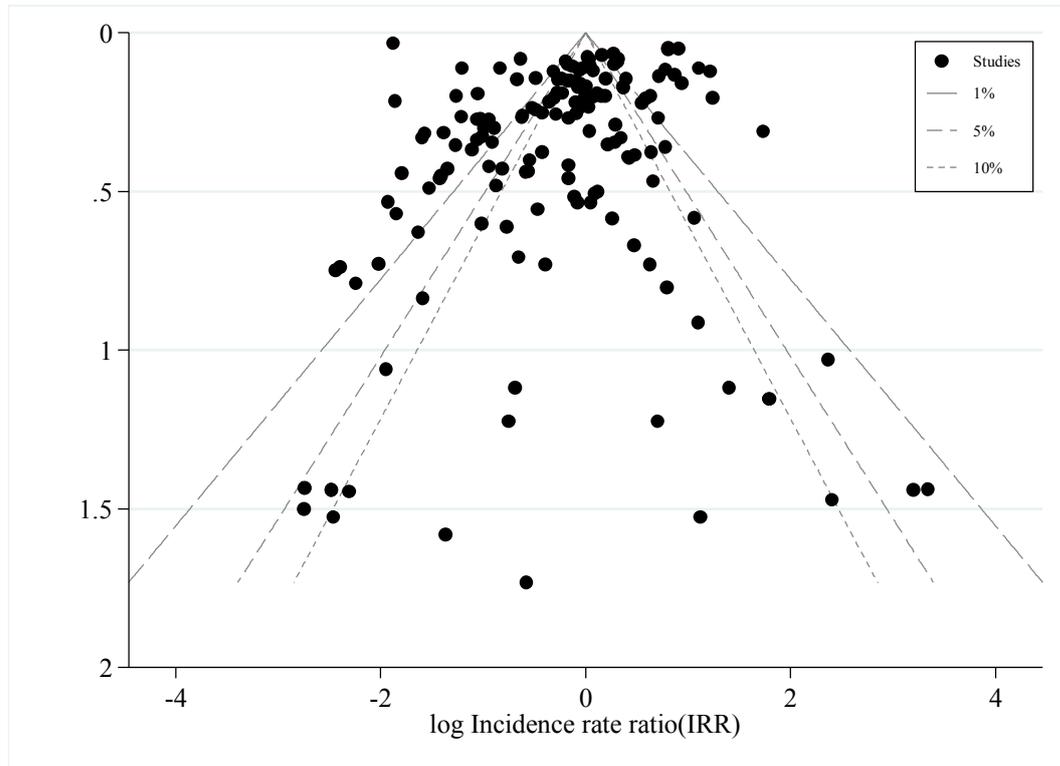
CI = Konfidenzintervall; ASP = Antibiotic Stewardship Programm.

Abbildung 52: Zusammenfassender Forest Plot der Inzidenzverhältnisse, der analysierten Studien und des Effekts von ABS's auf die Antibiotikaresistenz, geordnet und analysiert nach Studiencharakteristika[1]



ICU = Intensivstation; ICM = Infektionskontroll-Maßnahmen; CI = Konfidenzintervall; ASP = Antibiotic Stewardship Programm.

Abbildung 63: Funnel Plot der Inzidenzverhältnisse der in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien (n=32)[1]



Egger's Test für "small-study effects",
 $p= 0.836$

Systematische Review

Neben der Meta-Analyse wurden zusätzlich 44 weitere Studien mit Implementation eines ABS's identifiziert. Die in der qualitativen Analyse betrachteten Studien wurden in dem Zeitraum zwischen 1985 und 2015 durchgeführt und sind geographisch auf 29 Länder verteilt[1]. Der Großteil der Studien griff auf ein prospektives (48,63; 18%) oder „before-and-after“ (36; 47,37%) Studiendesign zurück. Die Studien haben zumeist als Interventionsrahmen sämtliche Abteilungen des Krankenhauses beobachtet (47; 61,84%)[1]. In den übrigen Studien wurden spezifische Abteilungen und hierbei als zweithäufigstes Intensivstationen verschiedener Fachbereiche betrachtet (19; 25%)[1].

Die dabei untersuchten Mikroorganismen waren: MRSA (29; 38,16%), *C. difficile* (19; 25%), Carbapenem resistente *P. aeruginosa* (17, 22,37%), Cephalosporin resistente *P. aeruginosa* (14; 18,42%), Cephalosporin resistente *K. pneumoniae* (14; 18,42%), Carbapenem resistenter *A. baumannii* (13; 17,11%) und Vancomycin resistente *Enterococci* (VRE) (12; 15,79%)[1].

Die Interventionen waren aus Verschreibungs-Restriktionen (46; 60,53%), „audit and feedback“ (27; 35,52%), Mitarbeiterweiterbildung (20; 26,32%), „Guideline- Einführung“ (13; 17,11%), Intervention eines einzelnen Antibiotikums (6; 9,1%), Antibiotikatherapielängen-Intervention (4; 5,26%), „decision support system“ (4; 5,26%) und antibiotisches „cycling/mixing“ (4; 5,26%) zusammengesetzt[1]. Bei 27 (35,53%) Studien wurde zusätzlich zu ABS's eine Änderung der Infektionskontrolle mit eingeführt. Hierbei handelte es sich bei 20 Studien (26,32%) um die zusätzliche Implementation von Hand-Hygiene Maßnahmen, bei 10 Studien (13,16%) um die Neueinführung einer Patientenisolation, bei 9 (11,84%) der Studien um eine Änderung der Umgebungsreinigung und bei 6 Studien (7,89%) um ein neu implementiertes Patienten-Screening. Studien, die über gramnegative Bakterien berichteten, waren zu 63,9% (23) effektiv in der Verringerung resistenter Keime[1]. In 11 (30,6%) dieser Studien hatte die Intervention einen unklaren Effekt[1]. Zwei der Studien (5,6%) berichteten über eine Zunahme der Prävalenz-Raten von Antibiotika-resistenten Keimen[1]. Bei den in der Prävalenz-Rate zunehmenden

Erregern handelte es sich um ESBL-produzierende *E. coli*, ESBL-produzierende *Klebsiella* Spezies, Carbapenem-resistente *Acinetobacter* Spezies, Carbapenem-resistente *Pseudomonas* Spezies und „high-level AmpC β -lactamase-producing“ *E. coli*[1]. Zweiundzwanzig (75,86%) der 29 über MRSA berichtenden Studien waren effektiv. Sechs dieser Studien (20,69%) hatten einen unklaren Effekt und nur eine Studie (3,45%) zeigte einen Anstieg der MRSA-Raten[1]. Von 20 Studien, welche als Zielkeim *C. difficile* wählten, waren 16 (80%) erfolgreich und vier (20%) hatten einen unklaren Effekt[1].

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Implementation einer ABS Intervention mit einer signifikanten Reduktion der Inzidenzverhältnisse von antibiotikaresistenten Infektionen und *C. difficile* Infektionen bei hospitalisierten Patienten einhergeht[1]. Die stärksten Reduktionen konnten bei der Inzidenz von Infektionen oder Kolonisation von MDR Gram-negativen Bakterien, ESBL-produzierender Gram-negativer Bakterien, MRSA und *C. difficile* Infektionen beobachtet werden[1]. ABS's waren darüber hinaus hoch effektiv auf hämatologisch-onkologischen Stationen und wenn das Antibiotic Stewardship zusammen mit anderen Infektionskontrollmaßnahmen eingeführt wurde[1]. Co-Implementation von verbesserten Händehygienemaßnahmen hatte einen vorteilhaften Effekt auf den Erfolg der Interventionen, wobei eine Reduktion der Resistenzraten um ein Drittel festgestellt werden konnte[1].

Zwischen den verschiedenen Interventionstypen der Antibiotic Stewardships war das „Antibiotic Cycling“ am effektivsten, gefolgt von „audits and feedback“ Interventionen und antibiotischer Restriktion[1]. Die Interventionen wurden ausserdem über die Jahre hinweg effektiver und reichten von 10% Reduktion zwischen 1980 und 2000, bis hin zu 32% Reduktion zwischen 2006 und 2013[1].

Einen Effekt auf andere Ergebnisse (z.b. Mortalität, antibiotisch bedingte Kosten) durch Einführung eines ABS wurde schon zuvor gezeigt[1]. Karanika et al. analysierte den Effekt von ABS's in sieben Studien, welche bis Juli 2015 veröffentlicht wurden und zeigte eine signifikante Reduktion der antibiotischen Resistenz von MRSA, Imipenem-resistenten *P. aeruginosa* und ESBL-produzierenden *K. pneumoniae* Isolaten mit einer Gesamtreduktion der Resistenz von 4,5%[1, 39]. Aufgrunddessen, dass die Studie von Karanika et al. jedoch nur absolute Risikodifferenzen von spezifischen Bakterien analysierte, war ein Vergleich zu diesen Ergebnissen mit der vorliegenden Studie schwierig[1, 39]. Die 2016 veröffentlichte systematische Review von Schuts et al. betrachteten ABS Ergebnisse und zeigte eine 56% Reduktion der Mortalität mit Guideline gerechter empirischer Therapie und eine 35% Reduktion der

Mortalität durch deeskalative Interventionen[1, 44]. Feazel et al. schätzten einen protektiven Effekt von 52% durch Einführung von ABS's auf die Inzidenz von *C. difficile* Infektionen[1, 38]. In dieser Meta-Analyse und systematischen Review wurde eine Schätzung des protektiven Effekts von 32% für *C. difficile* Infektionen festgestellt, wobei die Differenz möglicherweise von einem eher konservativen Vorgehen, mit dem Gebrauch von Inzidenzverhältnissen und der Inklusion von acht Studien, welche Feazel et al. nicht analysiert haben, kam[1, 38].

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen klar auf, dass ABS's, welche zusammen mit Infektionskontrollmaßnahmen co-implementiert wurden, deutlich effektiver sind, als ABS Implementation allein[1]. Speziell Studien, die Händehygiene Programme mit einem ABS eingeführt hatten, berichteten über eine Reduktion antibiotischer Resistenz von 66%, während Studien ohne diese Co-Implementation nur eine Reduktion der Resistenzrate um 17% ergaben und somit der sogenannte „Butterfly Effect“ der Händehygiene unterstützt wurde[1]. Die Händehygienemaßnahmen welche in den Studien eingeführt wurden, die in dieser Meta-Analyse analysiert wurden, variierten von der Schulung des Personals, über das Ersetzen von bloßem Händewaschen durch alkoholbasierte Desinfektionsmittel und die Substitution von mit der Hand zu benutzenden Seifenspendern durch mit Ellenbogen benutzbaren Spendern[1, 67, 74, 77, 79]. Es ist wichtig zu betonen, dass der Effekt der Infektionskontrolle und Händehygiene nicht nur für Infektionen mit MRSA, sondern auch für Infektionen, welche durch Antibiotika-resistente gramnegative Bakterien verursacht wurden, beobachtet werden konnte[1]. Dies scheint die Wichtigkeit, die der Einhaltung und Kontrolle von korrekter Händehygiene und der Einhaltung von grundlegenden Infektionskontrollmaßnahmen, mit der gleichzeitigen Einführung von ABS's und der Integration von Infektionskontroll-Spezialistin in ABS Teams, zukommt, zu untermauern[1].

In dieser Studie waren solche ABS's effektiver, die in einem hämatologisch-onkologischen Setting eingeführt wurden, als die in anderen Fachgebieten[1]. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, aufgrund der schweren Folgen von MDR Infektionen in diesem Setting und der Knappheit von Informationen über die

Effektivität von ABS's auf hämatologisch-onkologische Patienten[1, 121, 122]. Die Hauptlimitation dieses Ergebnisses stellt hierbei die niedrige Zahl an Studien (drei), welche in die Meta-Analyse integriert wurden, dar[1]. Bradley et al. unternahmen eine prospektive sequentielle drei-Phasen Studie, in welcher bei Patienten mit febriler Neutropenie Ceftazidim durch Piperacillin-Tazobactam ersetzt wurde[1, 117]. Diese Intervention reduzierte die Kolonisation mit Glykopeptid-resistenten *Enterococcus spp.* von 57% ohne Intervention, auf 19% mit Intervention[1, 117]. Chong et al. waren in der Lage, antibiotische Resistenzraten zu reduzieren, mit besonderem Fokus auf Cefepim-resistente gramnegative Bakterien, indem ein „Antibiotic Cycling“ Regime eingeführt wurde, in welchem vier primäre Antibiotikaklassen rotiert wurden[1, 58]. Yeo et al. führten ein „Audit And Feedback“ ABS mit den Zielkeimen Ceftazidim-resistente *E. coli*, Ceftazidim-resistente *K. pneumoniae*, Carbapenem-resistente *Acinetobacter spp.* und MRSA, mit dem Ergebnis einer signifikanten Reduktion von ausschließlich den Raten für MRSA ein [1, 57]. Auf Intensivstationen konnte ebenfalls ein signifikanter Effekt beobachtet werden, welcher konsistent zu den Beobachtungen von Karanika et al., sich in einer signifikanten Reduktion des antibiotischen Verbrauchs nach Implementation von ABS's auf Intensivstationen, darstellte[1, 39]. Unter den ABS Arten die eingeführt wurden, zeigten sich „antibiotic cycling“, Audits und die Antibiotikarestriktion als effektiv[1]. Studien, die hingegen Guideline Implementation und einzelne Antibiotika Klassen restringierten, zeigten keinen Effekt auf die Resistenzraten, was möglicherweise auf die kurze „Follow-up“ Periode dieser Studien zurück zu führen ist[1]. Eine Meta-Analyse über „antibiotic cycling“ zeigte eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Antibiotika-resistenten Bakterien pro 1000 Patiententage nach der Intervention (Reduktion von 7,2, 95% CI 0,4–14,00; $p=0,037$)[1, 123]. Jedoch wird die Aussagekraft und Generalisierbarkeit dieser Ergebnisse von der niedrigen Anzahl an Studien (drei), welche „Antibiotic Cycling“ als Intervention eingeführt hatten, begrenzt[1]. Der Erfolg dieser Maßnahme ist sowohl vom Setting der Einführung als auch von der lokalen Epidemiologie abhängig[1, 58, 77]. Audits, mit den Komponenten der intensivierten Kommunikation und dem Feedback, machen ABS's effektiv und

scheinen sehr vielversprechend in allen Settings zu sein[1, 57, 74]. Unter den Studien war der Erfolg auf eine hohe Compliance der Ärzte, den zusätzlichen lehrenden Effekt des Feedbacks, eine engere Zusammenarbeit zwischen Ärzten und dem Antibiotic Stewardship Team aufgrund der Audits, die Kontrolle von Endpunkten der Infektionskontrolle in Verbindung mit dem ABS und dem Hawthorne Effekt, welche durch elektronische Monitorsysteme ausgelöst wird, zurückzuführen[1, 2, 57, 59, 67, 74]. Die Effektivität von antibiotischer Restriktion konnte auch von Schuts et al. dargelegt werden, welcher eine Liste von restringierten Antibiotika verwendeten und damit spezifische Bakterien ins Visier nahmen[44].

Diese Studie hatte ebenfalls Limitationen[1]. Es konnten zum einen, obwohl ein breites Spektrum an Studien vorhanden war, nur 32 Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, da es eine Knappheit an Studien mit den für diese Meta-Analyse notwendigen essentiellen Daten gab[1]. Unvollständige Datendarstellung und die Abwesenheit von Autorenantworten auf die Anfrage der fehlenden Daten waren Hauptfaktoren, welche die Möglichkeiten einer umfassenderen Meta-Analyse der klinischen Wirksamkeit von ABS's begrenzten[1].

Jedoch berichteten die meisten der ausgeschlossenen Studien ebenfalls von einer Reduktion der antibiotischen Resistenzraten[1]. Zum zweiten konnte die Effektivität von einzelnen Interventionen nicht in näheren Details betrachtet werden, da die meisten Studien umfassende Ergebnisse von zusammengesetzten ABS's, unter anderem die Einführung von ABS's mit Infektionskontrollstrategien, darstellten[1]. Zum Dritten wurden unkontrollierte Studien mit pre und post Daten eingeschlossen und es konnte nicht ignoriert werden, dass der beobachtete Effekt einem hintergründigen weltweiten Trend folgen könnte[1]. Zum vierten konnte eine signifikante Heterogenität zwischen den Studien festgestellt werden[1].

Die Suche nach dem Ursprung dieser Heterogenität, zeigte jedoch, dass 20% der zwischen den Studien vorhandenen Varianz durch unterschiedliche Resistenzmuster unter den in den eingeschlossenen Studien betrachteten Bakterien erklärt werden könnte[1].

Zu der Heterogenität trug ebenfalls sowohl die Abwesenheit von Interventionen, welche ABS und Händehygienemaßnahmen parallel einführen, wie auch die Abwesenheit von Interventionen, welche verschiedene Arten von ABS's beinhalteten, bei[1]. Aufgrund des weiten Spektrums der Studiendesigns, der verschiedenen Arten von ABS's und der Co-Implementation von Infektionskontrollmaßnahmen, ist die verbliebene Heterogenität in diesem komplexen Kontext bis zu einem gewissen Punkt verständlich[1]. Eine tiefere Untersuchung der Heterogenität und der Interaktionen zwischen den beitragenden Faktoren war aufgrund der kleinen Anzahl von Studien nicht möglich[1]. Gegebenenmaßen werden ABS's meist in einem großen Rahmen eingeführt und I^2 Trends vergrößern sich, wenn die Anzahl von Patienten oder von Patiententagen variabel ist[1]. Es kann spekuliert werden, dass der große Denominator, der für die Inzidenzverhältnis-Kalkulation verwendet wurde, einen substantiellen Anteil an der Heterogenität, sogar zwischen individuellen Antibiotika-resistenten Bakterien, hat[1, 124]. Die Stärke dieser Studie liegt jedoch in der Analyse der Inzidenzverhältnisse von Infektionen oder Kolonisation als primären Outcome von ABS's. Soweit beurteilbar, ist diese Studie die erste, welche dieses Maß verwendet, das die individuellen Patiententage des „Follow-up“ beachtet, verständlich dargestellt werden kann und zwischen Studien vergleichbar ist[1, 54, 65, 76]. Bei der Planung zukünftiger ABS-Studien, sollte dazu geraten werden, ein kontrolliertes interventionelles Studiendesign und ein vorgegebenes Muster in der Daten-Berichterstattung einzuhalten, um damit die Vergleichbarkeit und die Generalisierbarkeit dieser Studien möglich zu machen[1]. Standards zu Daten-Berichterstattung sind in der Literatur verfügbar und enthalten die Zahl der absoluten bakteriellen Isolate, den antibiotischen Verbrauch in „Defined Daily Doses“ und die Patiententage für die Studienperiode[1, 125]. Die Einhaltung solcher Berichterstattungs Standards kann verlässlichere und vergleichbarere Daten verfügbar machen, was essentiell für zukünftige Forschung und Empfehlungen ist[1]. Ein ABS sollte über einen ausreichend langen Zeitraum betrieben werden, um den Effekt adäquat einschätzen zu können[1]. Die Effekte

von verschiedenen Arten von ABS's sollten sowohl für gramnegative, wie auch für grampositive Bakterien separiert betrachtet werden[1].

Diese Meta-Analyse zeigt deutlich, dass ABS's eine essentielle Rolle im Kampf gegen die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen, ganz besonders für die Entwicklung von MDR gramnegativen Bakterien, spielen und betont die Wichtigkeit der Förderung von ABS's auf Krankenhausniveau um die Verbreitung von Antibiotika-resistenten Bakterien unter hospitalisierten Patienten zu verringern[1]. Daher sollte die Einführung dieser Maßnahmen nicht nur auf Basis der gut dokumentierten Kostenvorteile von ABS's, sondern auch aufgrund der relevanteren Patienten-basierten Vorzüge geschehen[1]. Die Koimplementation von verbesserten Händehygienemaßnahmen zusammen mit ABS's hat einen synergistischen Effekt und sollte daher für die Planung zukünftiger Antibiotic Stewardship's empfohlen werden[1]. Interventionen mit hoher Qualität sind, um die verschiedenen Formen von ABS's für die jeweilige Resistenz-Szenarien priorisieren zu können, dringend erforderlich[1].

Zusammenfassung:

Antibiotic Stewardship-Programme sind effektiv um antibiotischen Verbrauch und Krankenhauskosten zu reduzieren[1]. Die Zielsetzung dieser Studie ist es, den Effekt von Antibiotic Stewardship-Programmen auf die Inzidenzrate von Infektionen und Kolonisation mit antibiotisch resistenten Keimen zu untersuchen[1].

Für diese systematische Review und Meta-Analyse wurden PubMed, die Cochrane Database of Systematic Reviews, das Cochrane Central Register of Controlled Trials und das Web of Science vom ersten Januar 1960 bis 31ten Mai 2016 nach Artikeln durchsucht, welche sich mit dem Effekt von Antibiotic Stewardship-Programmen auf die Inzidenzrate von Infektionen und Kolonisation mit antibiotisch resistenten Keimen und *C. difficile* Infektionen in hospitalisierten Patienten beschäftigten[1]. Zwei Forscher haben unabhängig voneinander die Einschlussfähigkeit der Artikel geprüft und Daten extrahiert[1]. Studien die Langzeitpflegeeinrichtungen miteinbeziehen wurden ausgeschlossen[1]. Das Hauptergebnis der Datenanalyse stellte hierbei das Inzidenzverhältnis von Infektionen und Kolonisation pro 1000 Patiententage vor und nach der Implementation eines Antibiotic Stewardship-Programmes dar[1]. Die Meta-analyse wurde mit einem „random-effect“ Modell und die Heterogenität mit der I^2 Methode berechnet[1].

Es wurden 32 Studien in die Meta-analyse eingeschlossen, welche 9056241 Patiententage und Schätzungen von 159 Inzidenzverhältnissen umfassten[1]. Antibiotic Stewardship Programme reduzierten die Inzidenzraten von Infektionen und Kolonisation mit multiresistenten gramnegativen Bakterien (51% Reduktion; IV 0,49, 95% CI 0,35–0,68; $p < 0,0001$), „extended-spectrum β -lactamase“-produzierenden gramnegativen Bakterien (48%; 0,52, 0,27–0,98; $p = 0,0428$) und Meticillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (37%; 0,63, 0,45–0,88; $p = 0,0065$), sowie die Inzidenzrate von *C. difficile* Infektionen (32%; 0,68, 0,53–0,88; $p = 0,0029$)[1].

Antibiotic Stewardship-Programme waren effektiver, wenn Infektionskontrollmaßnahmen co-implementiert wurden (IV 0,69, 0,54–0,88; $p = 0,0030$), insbesondere bei paralleler Einführung von Händehygiene-Interventionen (0,34,

0,21–0,54; $p < 0,0001$), als bei alleiniger Einführung[1]. Antibiotic Stewardship-Programme hatten keinen Einfluss auf die Inzidenzverhältnisse von Vancomycin-resistenten *Enterococci* und Quinolon-resistenten und Aminoglykosid-resistenten gramnegativen Bakterien[1]. Zwischen den Studien wurde eine signifikante Heterogenität festgestellt, welche teilweise durch die unterschiedlichen Interventionsformen und die Co-Resistenz Muster der Zielpathogene erklärt werden kann[1].

Antibiotic Stewardship-Programme reduzieren die Inzidenz von Infektionen und Kolonisation mit Antibiotika-resistenten Bakterien und *Clostridium difficile* Infektionen in hospitalisierten Patienten signifikant[1]. Diese Ergebnisse liefern „Stakeholdern“ und Richtlinienverfassern den Nachweis, dass die Implementation eines Antibiotic Stewardship-Programmes die Belastung durch Antibiotika-resistente Bakterien verringern kann[1].

Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Disserationsschrift wurden schon in folgender Publikation veröffentlicht:

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 Infect Dis, 2017.

Literaturverzeichnis

Uncategorized References

1. 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 Infect Dis, 2017.
2. Miyawaki, K., et al., *Impact of antimicrobial stewardship by infection control team in a Japanese teaching hospital*. Yakugaku Zasshi, 2010. **130**(8): p. 1105-11.
3. Singh, S.B. and J.F. Barrett, *Empirical antibacterial drug discovery-- foundation in natural products*. Biochem Pharmacol, 2006. **71**(7): p. 1006-15.
4. Barriere, S.L., *Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance*. Expert Opin Pharmacother, 2015. **16**(2): p. 151-3.
5. Luepke, K.H., et al., *Past, Present, and Future of Antibacterial Economics: Increasing Bacterial Resistance, Limited Antibiotic Pipeline, and Societal Implications*. Pharmacotherapy, 2017. **37**(1): p. 71-84.
6. Center for Disease Dynamics, E.P.C.W., D.C., *State of the World's Antibiotics*. 2015.
7. ECDC, *European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union*. Stockholm: ECDC; 2016 . 2016.
8. Tacconelli, E., et al., *ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20 Suppl 1**: p. 1-55.
9. WHO, *World Health Statistics 2014*. (n.d.). Retrieved January 25, 2017, from <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/en/> 2014.
10. Llor, C. and L. Bjerrum, *Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem*. Ther Adv Drug Saf, 2014. **5**(6): p. 229-41.
11. WHO, *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. 2014.
12. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. 2014 01.12.2016]; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf.
13. Lima, A.L., et al., *Carbapenem stewardship: positive impact on hospital ecology*. Braz J Infect Dis, 2011. **15**(1): p. 1-5.
14. Tacconelli, E., et al., *ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20 Suppl 1**: p. 1-55.

15. Gerding, D.N., *The search for good antimicrobial stewardship*. Jt Comm J Qual Improv, 2001. **27**(8): p. 403-4.
16. Vaupel, J.W. and V.K. KG, [*The remarkable rise in life expectancy and how it will affect medicine*]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2005. **48**(5): p. 586-92.
17. Wise, R., B.W.P.o.T.U.N.R.A.D. Discovery, and Development, *The urgent need for new antibacterial agents*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(9): p. 1939-40.
18. Kardas, P., et al., *A systematic review and meta-analysis of misuse of antibiotic therapies in the community*. Int J Antimicrob Agents, 2005. **26**(2): p. 106-13.
19. Suarez, C., et al., *A large sustained endemic outbreak of multiresistant Pseudomonas aeruginosa: a new epidemiological scenario for nosocomial acquisition*. BMC Infect Dis, 2011. **11**: p. 272.
20. Noll, I., et al., [*Antimicrobial resistance in Germany. Four years of antimicrobial resistance surveillance (ARS)*]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(11-12): p. 1370-6.
21. Van Boeckel, T.P., et al., *Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data*. Lancet Infect Dis, 2014. **14**(8): p. 742-50.
22. *Federal Office of Consumer Protection and Food Safety, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., GERMAP 2015 – Report on the consumption of antimicrobials and the spread of antimicrobial resistance in human and veterinary medicine in Germany. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach, 2016. 2016.*
23. Marshall, B.M. and S.B. Levy, *Food animals and antimicrobials: impacts on human health*. Clin Microbiol Rev, 2011. **24**(4): p. 718-33.
24. Kuenzli, E., *Antibiotic resistance and international travel: Causes and consequences*. Travel Med Infect Dis, 2016. **14**(6): p. 595-598.
25. Mutters, R. and N.T. Mutters, *Hygiene and infection control measures in intensive care units*. Medizinische Klinik-Intensivmedizin Und Notfallmedizin, 2016. **111**(4): p. 261-266.
26. WHO, *Highlights importance of good hand hygiene for patient safety*. Cent Eur J Public Health, 2012. **20**(2): p. 155.
27. Biswal, M., et al., *Increase in hospital purchase of hand hygiene products: The importance of focusing on the right product*. Am J Infect Control, 2015. **43**(7): p. 765-6.
28. Widmer, A.F., et al., *Introducing alcohol-based hand rub for hand hygiene: the critical need for training*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. **28**(1): p. 50-4.
29. Alp, E., et al., *Importance of structured training programs and good role models in hand hygiene in developing countries*. J Infect Public Health, 2011. **4**(2): p. 80-90.
30. WHO, *Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrug resistant organisms in health-care settings*. 2013.

31. Shams, A.M., et al., *Assessment of the Overall and Multidrug-Resistant Organism Bioburden on Environmental Surfaces in Healthcare Facilities*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016. **37**(12): p. 1426-1432.
32. Gilpin, D.F., et al., *Corrigendum to 'Efficacy of a standard meticillin-resistant Staphylococcus aureus decolonisation protocol in routine clinical practice' [Journal of Hospital Infection (2010) 93-98]*. *J Hosp Infect*, 2016. **94**(4): p. 411.
33. Buehlmann, M., et al., *Effectiveness of a new decolonisation regimen for eradication of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae*. *J Hosp Infect*, 2011. **77**(2): p. 113-7.
34. Landelle, C., K. Marimuthu, and S. Harbarth, *Infection control measures to decrease the burden of antimicrobial resistance in the critical care setting*. *Curr Opin Crit Care*, 2014. **20**(5): p. 499-506.
35. Pires dos Santos, R., et al., *Hand hygiene, and not ertapenem use, contributed to reduction of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa rates*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011. **32**(6): p. 584-90.
36. Baysari, M.T., et al., *The effectiveness of information technology to improve antimicrobial prescribing in hospitals: A systematic review and meta-analysis*. *Int J Med Inform*, 2016. **92**: p. 15-34.
37. Fleming, D., et al., *When Antimicrobial Stewardship Isn't Watching: The Educational Impact of Critical Care Prospective Audit and Feedback*. *Open Forum Infect Dis*, 2016. **3**(3): p. ofw115.
38. Feazel, L.M., et al., *Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: a systematic review and meta-analysis*. *J Antimicrob Chemother*, 2014. **69**(7): p. 1748-54.
39. Karanika, S., et al., *Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016. **60**(8): p. 4840-52.
40. Cobos-Trigueros, N., et al., *Evaluation of a Mixing versus a Cycling Strategy of Antibiotic Use in Critically-Ill Medical Patients: Impact on Acquisition of Resistant Microorganisms and Clinical Outcomes*. *PLoS One*, 2016. **11**(3): p. e0150274.
41. ECDC, *Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012*. Stockholm. 2012.
42. CDC. *Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2014. Available at <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>. Zugegriffen: 03.04.2017.
43. Storr, J., et al., *Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations*. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2017. **6**: p. 6.
44. Schuts, E.C., et al., *Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Infect Dis*, 2016. **16**(7): p. 847-56.
45. Davey, P., et al., *Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **2**: p. CD003543.

46. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement*. Syst Rev, 2015. **4**: p. 1.
47. Hutchinson, J.M., et al., *Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada*. Can J Infect Dis, 2004. **15**(1): p. 29-35.
48. Nijssen, S., et al., *Effects of reducing beta-lactam antibiotic pressure on intestinal colonization of antibiotic-resistant gram-negative bacteria*. Intensive Care Med, 2010. **36**(3): p. 512-9.
49. Higgins JPT, G.S., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://www.handbook.cochrane.org/>*.
50. Borde, J.P., et al., *Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a 200-bed community hospital in Germany*. Infection, 2015. **43**(1): p. 45-50.
51. Cruz-Rodriguez, N.C., et al., *The effect of pharmacy restriction of clindamycin on Clostridium difficile infection rates in an orthopedics ward*. Am J Infect Control, 2014. **42**(6): p. e71-3.
52. Apisarnthanarak, A., et al., *Effectiveness of infection prevention measures featuring advanced source control and environmental cleaning to limit transmission of extremely-drug resistant Acinetobacter baumannii in a Thai intensive care unit: An analysis before and after extensive flooding*. Am J Infect Control, 2014. **42**(2): p. 116-21.
53. Lubbert, C., et al., *[Can the antibiotic prescription practice in a hospital be influenced by in-house guidelines? An interventional study at the University Hospital Halle (Saale), Germany]*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(50): p. 2578-84.
54. Zou, Y.M., et al., *Trends and correlation of antibacterial usage and bacterial resistance: time series analysis for antibacterial stewardship in a Chinese teaching hospital (2009-2013)*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015. **34**(4): p. 795-803.
55. Dubrovskaya, Y., et al., *Antibiotic stewardship for intra-abdominal infections: early impact on antimicrobial use and patient outcomes*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012. **33**(4): p. 427-9.
56. Leung, V., et al., *Growing a "positive culture" of antimicrobial stewardship in a community hospital*. Can J Hosp Pharm, 2011. **64**(5): p. 314-20.
57. Yeo, C.L., et al., *Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012. **31**(4): p. 583-90.
58. Chong, Y., et al., *Antibiotic rotation for febrile neutropenic patients with hematological malignancies: clinical significance of antibiotic heterogeneity*. PLoS One, 2013. **8**(1): p. e54190.
59. Niwa, T., et al., *Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital*. Int J Clin Pract, 2012. **66**(10): p. 999-1008.

60. Malani, A.N., et al., *Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program*. Am J Infect Control, 2013. **41**(2): p. 145-8.
61. Price, J., et al., *Impact of an intervention to control Clostridium difficile infection on hospital- and community-onset disease; an interrupted time series analysis*. Clin Microbiol Infect, 2010. **16**(8): p. 1297-302.
62. Schon, T., et al., *A comparative study of three methods to evaluate an intervention to improve empirical antibiotic therapy for acute bacterial infections in hospitalized patients*. Scand J Infect Dis, 2011. **43**(4): p. 251-7.
63. Ramirez, E., et al., *Improving linezolid use decreases the incidence of resistance among Gram-positive microorganisms*. Int J Antimicrob Agents, 2013. **41**(2): p. 174-8.
64. Mimica Matanovic, S., et al., *Impact of restricted amoxicillin/clavulanic acid use on Escherichia coli resistance--antibiotic DU90% profiles with bacterial resistance rates: a visual presentation*. Int J Antimicrob Agents, 2010. **36**(4): p. 369-73.
65. Marra, A.R., et al., *The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting*. Am J Infect Control, 2009. **37**(3): p. 204-9.
66. Takesue, Y., et al., *Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria*. J Hosp Infect, 2010. **75**(1): p. 28-32.
67. Schultsz, C., et al., *Effects of infection control measures on acquisition of five antimicrobial drug-resistant microorganisms in a tetanus intensive care unit in Vietnam*. Intensive Care Med, 2013. **39**(4): p. 661-71.
68. Meyer, E., et al., *Impact of a change in antibiotic prophylaxis on total antibiotic use in a surgical intensive care unit*. Infection, 2010. **38**(1): p. 19-24.
69. Lee, S.O., et al., *Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004. **25**(10): p. 832-7.
70. Arda, B., et al., *Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance*. J Infect, 2007. **55**(1): p. 41-8.
71. Cook, P.P. and M. Gooch, *Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital*. Int J Antimicrob Agents, 2015. **45**(3): p. 262-7.
72. Grohs, P., et al., *Fighting the spread of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae: beneficial effect of replacing ceftriaxone with cefotaxime*. J Antimicrob Chemother, 2014. **69**(3): p. 786-9.
73. Mach, R., et al., *Impact of a multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost and microbial resistance in a Czech hospital*. Pharm World Sci, 2007. **29**(5): p. 565-72.
74. Chalfine, A., et al., *Ten-year decrease of acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteremia at a single institution: the result of a multifaceted program combining cross-transmission*

- prevention and antimicrobial stewardship*. Antimicrob Resist Infect Control, 2012. **1**(1): p. 18.
75. Peto, Z., et al., *Results of a local antibiotic management program on antibiotic use in a tertiary intensive care unit in Hungary*. Infection, 2008. **36**(6): p. 560-4.
 76. Aubert, G., et al., *Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit*. J Hosp Infect, 2005. **59**(2): p. 83-9.
 77. Smith, R.L., et al., *Reduction in rates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection after introduction of quarterly linezolid-vancomycin cycling in a surgical intensive care unit*. Surg Infect (Larchmt), 2008. **9**(4): p. 423-31.
 78. Leverstein-van Hall, M.A., et al., *Control of nosocomial multiresistant Enterobacteriaceae using a temporary restrictive antibiotic agent policy*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001. **20**(11): p. 785-91.
 79. McNulty, C., et al., *Successful control of Clostridium difficile infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy*. J Antimicrob Chemother, 1997. **40**(5): p. 707-11.
 80. Frank, M.O., et al., *Decrease in expenditures and selected nosocomial infections following implementation of an antimicrobial-prescribing improvement program*. Clin Perform Qual Health Care, 1997. **5**(4): p. 180-8.
 81. Wensch, J.M., et al., *Decreasing Clostridium difficile infections by an antimicrobial stewardship program that reduces moxifloxacin use*. Antimicrob Agents Chemother, 2014. **58**(9): p. 5079-83.
 82. Yam, P., et al., *Implementation of an antimicrobial stewardship program in a rural hospital*. Am J Health Syst Pharm, 2012. **69**(13): p. 1142-8.
 83. Al-Tawfiq, J.A., et al., *Restrictive reporting of selected antimicrobial susceptibilities influences clinical prescribing*. J Infect Public Health, 2015. **8**(3): p. 234-41.
 84. Yoon, Y.K., et al., *Effects of Group 1 versus Group 2 carbapenems on the susceptibility of Acinetobacter baumannii to carbapenems: a before and after intervention study of carbapenem-use stewardship*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e99101.
 85. Knudsen, J.D., S.E. Andersen, and G. Bispebjerg Intervention, *A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL- and AmpC-producing, gram-negative bacteria at a University Hospital*. PLoS One, 2014. **9**(1): p. e86457.
 86. Jardin, C.G., et al., *Assessment of treatment patterns and patient outcomes before vs after implementation of a severity-based Clostridium difficile infection treatment policy*. J Hosp Infect, 2013. **85**(1): p. 28-32.
 87. Jaggi, N., P. Sissodia, and L. Sharma, *Control of multidrug resistant bacteria in a tertiary care hospital in India*. Antimicrob Resist Infect Control, 2012. **1**(1): p. 23.
 88. Borer, A., et al., *A multifaceted intervention strategy for eradication of a hospital-wide outbreak caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Southern Israel*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011. **32**(12): p. 1158-65.

89. Dancer, S.J., et al., *Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired Clostridium difficile, extended-spectrum beta-lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents, 2013. **41**(2): p. 137-42.
90. Aldeyab, M.A., et al., *Multihospital outbreak of Clostridium difficile ribotype 027 infection: epidemiology and analysis of control measures*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011. **32**(3): p. 210-9.
91. Choi, W.S., et al., *Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in intensive care units and successful outbreak control program*. J Korean Med Sci, 2010. **25**(7): p. 999-1004.
92. Kim, J.Y., et al., *Control of extended-spectrum {beta}-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(2): p. 416-21.
93. Aldeyab, M.A., et al., *Impact of an enhanced antibiotic stewardship on reducing methicillin-resistant Staphylococcus aureus in primary and secondary healthcare settings*. Epidemiol Infect, 2014. **142**(3): p. 494-500.
94. Liebowitz, L.D. and M.C. Blunt, *Modification in prescribing practices for third-generation cephalosporins and ciprofloxacin is associated with a reduction in methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia rate*. J Hosp Infect, 2008. **69**(4): p. 328-36.
95. Kallen, A.J., et al., *Complete restriction of fluoroquinolone use to control an outbreak of Clostridium difficile infection at a community hospital*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009. **30**(3): p. 264-72.
96. Willemsen, I., et al., *Improving quinolone use in hospitals by using a bundle of interventions in an interrupted time series analysis*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(9): p. 3763-9.
97. Talpaert, M.J., et al., *Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of Clostridium difficile infection*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(9): p. 2168-74.
98. Aldeyab, M.A., 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*. J Antimicrob Chemother, 2012. **67**(12): p. 2988-96.
99. Wu, H.H., et al., *Correlation between levofloxacin consumption and the incidence of nosocomial infections due to fluoroquinolone-resistant Escherichia coli*. J Microbiol Immunol Infect, 2016. **49**(3): p. 424-9.
100. Medina Presentado, J.C., et al., *Ceftriaxone and ciprofloxacin restriction in an intensive care unit: less incidence of Acinetobacter spp. and improved susceptibility of Pseudomonas aeruginosa*. Rev Panam Salud Publica, 2011. **30**(6): p. 603-9.
101. Bassetti, M., et al., *Impact of limited cephalosporin use on prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the intensive care unit*. J Chemother, 2009. **21**(6): p. 633-8.

102. Furtado, G.H., et al., *Impact of a hospital-wide antimicrobial formulary intervention on the incidence of multidrug-resistant gram-negative bacteria*. Am J Infect Control, 2008. **36**(9): p. 661-4.
103. Kim, Y.C., et al., *Trend of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteremia in an institution with a high rate of MRSA after the reinforcement of antibiotic stewardship and hand hygiene*. Am J Infect Control, 2013. **41**(5): p. e39-43.
104. Chan, Y.Y., et al., *Implementation and outcomes of a hospital-wide computerised antimicrobial stewardship programme in a large medical centre in Taiwan*. Int J Antimicrob Agents, 2011. **38**(6): p. 486-92.
105. Valiquette, L., et al., *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*. Clin Infect Dis, 2007. **45 Suppl 2**: p. S112-21.
106. Ntagiopoulos, P.G., et al., *Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an Intensive Care Unit in Greece*. Int J Antimicrob Agents, 2007. **30**(4): p. 360-5.
107. Meyer, E., et al., *Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant K. pneumoniae and E. coli in an ICU*. Intensive Care Med, 2009. **35**(5): p. 862-70.
108. Goldstein, E.J., et al., *Introduction of ertapenem into a hospital formulary: effect on antimicrobial usage and improved in vitro susceptibility of Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother, 2009. **53**(12): p. 5122-6.
109. Lafaurie, M., et al., *Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant Staphylococcus aureus and fluoroquinolone-resistant Pseudomonas aeruginosa isolation rates: a 10 year study*. J Antimicrob Chemother, 2012. **67**(4): p. 1010-5.
110. Ananda-Rajah, M.R., et al., *The role of general quality improvement measures in decreasing the burden of endemic MRSA in a medical-surgical intensive care unit*. Intensive Care Med, 2010. **36**(11): p. 1890-8.
111. Buising, K.L., et al., *Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting*. J Antimicrob Chemother, 2008. **62**(3): p. 608-16.
112. Fowler, S., et al., *Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce Clostridium difficile infection: a controlled interrupted time series*. J Antimicrob Chemother, 2007. **59**(5): p. 990-5.
113. May, A.K., et al., *Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broad-spectrum cephalosporin use in a trauma and burn intensive care unit*. Shock, 2000. **14**(3): p. 259-64.
114. Charbonneau, P., et al., *Fluoroquinolone use and methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(6): p. 778-84.
115. Corbella, X., et al., *Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of*

- multiresistant Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(11): p. 4086-95.
116. Khan, R. and J. Cheesbrough, *Impact of changes in antibiotic policy on Clostridium difficile-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital*. J Hosp Infect, 2003. **54**(2): p. 104-8.
 117. Bradley, S.J., et al., *The control of hyperendemic glycopeptide-resistant Enterococcus spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage*. J Antimicrob Chemother, 1999. **43**(2): p. 261-6.
 118. Landman, D., M. Chockalingam, and J.M. Quale, *Reduction in the incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae following changes in a hospital antibiotic formulary*. Clin Infect Dis, 1999. **28**(5): p. 1062-6.
 119. Lautenbach, E., et al., *Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(4): p. 440-6.
 120. Gerding, D.N. and T.A. Larson, *Aminoglycoside resistance in gram-negative bacilli during increased amikacin use. Comparison of experience in 14 United States hospitals with experience in the Minneapolis Veterans Administration Medical Center*. Am J Med, 1985. **79**(1A): p. 1-7.
 121. Gyssens, I.C., W.V. Kern, and D.M. Livermore, *The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients*. Haematologica, 2013. **98**(12): p. 1821-5.
 122. Tverdek, F.P., K.V. Rolston, and R.F. Chemaly, *Antimicrobial stewardship in patients with cancer*. Pharmacotherapy, 2012. **32**(8): p. 722-34.
 123. Abel zur Wiesch, P., et al., *Cycling empirical antibiotic therapy in hospitals: meta-analysis and models*. PLoS Pathog, 2014. **10**(6): p. e1004225.
 124. Rücker, G., et al., *Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead*. BMC Med Res Methodol, 2008. **8**: p. 79.
 125. Tacconelli, E., et al., *STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship*. BMJ Open, 2016. **6**(2): p. e010134.