

Aus dem  
CharitéCentrum für diagnostische und präventive Labormedizin  
Institut für Hygiene und Umweltmedizin  
Direktorin: Prof. Dr. med. Petra Gastmeier

## **Habilitationsschrift**

**Anwendung von Antibiotika in deutschen Krankenhäusern. Qualität der  
Verschreibungen und Ansatzpunkte zur rationaleren Verwendung.**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Hygiene und Umweltmedizin

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Tobias Kramer

Eingereicht: März 2023

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Karsten Becker

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dennis Nurjadi

## Inhalt

Abkürzungen .....	3
1. Einleitung .....	5
1.1. Antibiotikaverbrauch im deutschen Gesundheitswesen.....	6
1.2. Rationale Anwendung von Antibiotika und Antimicrobial-Stewardship .....	9
1.3. Anwendung von Antibiotika in deutschen Krankenhäusern.....	10
1.4. Fragestellungen .....	13
2. Eigene Arbeiten.....	14
2.1. Verschreibungsqualität von Antibiotika in deutschen Krankenhäusern .....	14
2.2. Verschreibungsqualität bei Antibiotika mit Wirkspektrum gegen anaerobe Bakterien.....	24
2.3. Anwendung neuer antiibiotischer Substanzen in deutschen Krankenhäusern am Beispiel von Linezolid.....	35
2.4. Einfluss von Antibiotikaanwendungen auf Clostridioides-difficile-Infektionen in der stationären Versorgung .....	48
2.5. Einfluss der Antibiotikaverbrauchssurveillance in Risikobereichen auf die Antibiotikaanwendung .....	55
3. Diskussion .....	67
4. Zusammenfassung und Ausblick .....	75
5. Literaturangaben.....	77
5. Danksagung.....	86
6. Erklärung.....	87

## **Abkürzungen**

AB, Antibiotika

AMS, Antimicrobial-Stewardship

AMU, Antibiotika Anwendung (antimicrobial use)

ART, Kommission für Antiinfektiva, Resistenz und Therapie

AWaRE, Access, Watch, Reserve (AWaRe) Klassifikation von Antibiotika

AVS, Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance

CDI, Clostridioides-difficile-Infektion

DDD, Defined Daily Doses/definierte Tagestherapiedosis

DOT, Days of therapy/ Therapietage

ECDC, European Center for Disease Control

IfSG, Infektionsschutzgesetz

IRR, Incidence Rate Ratio

IQR, Interquartile range

KISS, Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System

MRE, multiresistente Erreger

MRSA, Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

OR, odds ratio

PPS, Punktprävalenzstudie

PD, Patiententage

RDD, Recommended Daily Doses/empfohlene Tagestherapiedosis

RKI, Robert Koch-Institut

SARI, Surveillance der Antibiotikaawendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf deutschen Intensivstationen

UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkung

VRE, Vancomycin-resistente Enterokokken

VLBW, Very Low Birth Weight/ sehr niedriges Geburtsgewicht

WHO, World Health Organization



## 1. Einleitung

Resistenzen von Bakterien und Pilzen gegen antiinfektive Wirkstoffe stellen eine der größten Herausforderungen für die Menschheit dar (1,2). Schon heute haben Resistenzen gegen Antibiotika international eine relevante Rolle für die Sterblichkeit an bakteriellen Infektionserkrankungen (3). Es existieren zwar große regionale Unterschiede, jedoch sind alle in den Untersuchungen eingeschlossene Regionen weltweit von dieser Problematik betroffen. Im Jahr 2019 waren laut einer aktuellen systematischen Analyse weltweit 4.950.000 Todesfälle mit bakteriellen Infektionen assoziiert bei denen Antibiotikaresistenzen nachgewiesen wurden (3). Hiervon waren 1.270.000 Todesfälle direkt auf Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien zurückzuführen. Auf Grund zunehmender Resistenzraten werden die therapeutischen Optionen zur effektiven Behandlung von bakteriellen Infektionserkrankungen deutlich eingeschränkt oder fehlen bereits vollständig. In der Europäischen Union und den Staaten der europäischen Freihandelsassoziation sind im Jahr 2015 nach Schätzungen 33.000 Todesfälle und mehr als 870.000 disability adjusted life years auf Infektionen mit Bakterien zurückzuführen, die gegenüber bestimmten Antibiotika unempfindlich waren (4).

Die Ursachen der Zunahme und Verbreitung von Resistenzgenen bzw. resistenten Bakterien ist multifaktoriell. Die Anwendung von Antibiotika in der Human- und Veterinärmedizin spielen jedoch eine entscheidende Rolle in der Selektion von Resistenzen (5,6). Darüber hinaus findet die Ausbreitung auch über die Umwelt, Abwässer, Wildtiere und die globale Mobilität der Menschen statt.

Der zunehmenden Bedeutung von Antibiotikaresistenz trägt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit ihrem globalen Aktionsplan Rechenschaft, den sie in ihrem Bericht „Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014“ präsentiert. Die WHO verfolgt hierbei, im Sinne des One-Health-Prinzips, eine Sektorenübergreifende Strategie (1). In Deutschland wurde 2015 die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART 2020) durch das Bundeskabinett verabschiedet (7). Unter Berücksichtigung des One-Health-Prinzips sollen unter anderem die Anwendung von antiinfektiven Substanzen gemessen und Ursachen für (regionale) Unterschiede in der Anwendung untersucht werden. Dies erfolgt mit dem Ziel effektive Interventionsstrategien zur Reduzierung der Anwendung zu erreichen (8).

Im Jahre 2017 führte die WHO zusätzlich die Access, Watch, Reserve (AWaRe)-Klassifikation von Antibiotika ein. Diese wurde 2019 aktualisiert und um eine Datenbank erweitert (9). Diese

Klassifikation soll es Mitarbeitenden in der Humanmedizin ermöglichen, insbesondere die Anwendung der Watch- und Reserve- Antibiotika zu kontrollieren und zu reduzieren. Dies erfolgt mit dem Ziel eine weitere Zunahme der entsprechenden Resistenzen zu vermeiden und die klinische Wirksamkeit dieser Substanzen zu erhalten.

### **1.1. Antibiotikaverbrauch im deutschen Gesundheitswesen**

Laut Infektionsschutzgesetz sind Krankenhäuser und andere spezifische medizinische Einrichtungen verpflichtet den Verbrauch antiinfektiver Substanzen kontinuierlich zu erfassen (10). Nach Vorgaben des Robert Koch-Instituts erfolgt die Erfassung in Defined Daily Doses (DDD) gemäß den Festlegungen der WHO. Einrichtungen, die durch das IfSG zur Surveillance verpflichtet sind, müssen zudem ihren Verbrauch interpretieren und geeignete Maßnahmen zur kontinuierlichen Verbesserung der Anwendung ableiten und implementieren.

Für die Erfassung des Antibiotikaverbrauchs in stationären Einrichtungen wurden im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte unterschiedliche Systeme entwickelt und etabliert. Der Großteil von ihnen greift hierbei auf die Verwendung von DDD und/oder Recommended Daily Doses (RDD) zurück. Die Verwendung von DDD ermöglicht durch die internationale Uniformität der festgelegten Tagesdosis eine Vergleichbarkeit in der Anwendung von antiinfektiven Medikamenten zwischen Einrichtungen, Regionen und Nationen. Die Festlegungen für DDD innerhalb international gültigen Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification /WHO Liste weichen zum Teil erheblich von den in den Ländern verwendeten Dosierungen ab (11–13). Dies bedeutet, dass es keine Möglichkeit für die adäquate Ableitung des Anteils von therapierten Patient:innen bzw. deren Therapiedauer gibt. Aus diesem Grund werden zusätzlich zur Auswertung auf Institutionsebene und zum Benchmarking RDD verwendet. Diese spiegeln die national bzw. regional festgelegten empfohlenen Tagestherapiedosen wieder (14). Diese Herangehensweise ermöglicht zusätzlich eine Approximation der angewandten Therapietage. Im Folgenden werden die gebräuchlichsten Systeme für die stationäre Versorgung und die dokumentierten Entwicklungen vorgestellt.

#### Surveillancemodul „SARI“

Bereits seit dem Jahr 2000 besteht in Deutschland für Intensivstationen die Möglichkeit den Antibiotikaverbrauch strukturiert zu erfassen und auszuwerten. Das Surveillancemodul Surveillance für Antibiotikaverbrauch und –resistenzen auf Intensivstationen (SARI) ist

Bestandteil des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS). Das modular aufgebaute KISS ist ein für die teilnehmenden Einrichtungen freiwilliges Angebot des Nationale Referenzzentrums für die Surveillance von Nosokomialen Infektionen. KISS wurde bereits 1996 entwickelt und bietet in Deutschland die Möglichkeit neben den wichtigsten nosokomialen Infektionen auch andere Endpunkte wie MRE, *Clostridoides difficile* assoziierte Diarrhoe, Händedesinfektionsmittelverbrauch und Händehygienecompliance zu erfassen und benchmarking mittels spezifischer Referenzwerte zu betreiben (15). Je nach betrachtetem Modul nehmen bis zu 1.300 stationäre Einrichtungen an KISS teil.

Im Vergleich zu anderen Systemen bietet SARI den Vorteil der zusätzlichen Erfassung von Resistenzraten spezifischer bakterieller Pathogene auf den einzelnen Stationen. Diese Kombination ermöglicht die verlässliche Überprüfung des Einflusses der Anwendung spezifischer Wirkstoffe auf die Entwicklung von Resistenzen. Dabei stehen Verbrauchs- und Resistenzdaten für einen Zeitraum von mehr als zwanzig Jahren zur Verfügung. Durch die Option der Auswertung auf Stationsebene bietet sich ein großes Potential für Feedback an die Stationen. Das Feedback dieser Informationen an die Verschreiber führt zu einer Verbesserung des Verschreibungsverhaltens und einem reduzierten Selektionsdruck auf der Station (16).

Jedoch konnten bis 2015 auf Ebene der Intensivstationen, die an SARI teilnehmen, deutlich zunehmende Antibiotikaawendungen und Resistenzraten detektiert werden. Insbesondere die Anwendung von Reserveantibiotika nahm im Verlauf deutlich zu (17). Für den Zeitraum seit 2015 zeigt sich jedoch eine Stabilisierung der Anwendungsdichte auf dieser Ebene (eigene unveröffentlichte Daten). Da dieses System ausschließlich an Intensivstationen gerichtet ist und der Kreis der teilnehmenden Stationen, gemessen an allen Intensivstationen gering ist, lassen sich die Ergebniss nur eingeschränkt auf den Verbrauch in Krankenhäusern übertragen.

#### Surveillancemodul „ADKA-iF-DGI“

Das zweite etablierte Surveillancesystem ist das des Bundesverbands deutscher Krankenhausapotheker e.V: (ADKA), der Klinik für Infektiologie des Universitätsklinikums Freiburg (IF) sowie der deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und beschreibt ebenfalls keine maßgeblichen Veränderungen bezüglich der Anwendungsdichte von Antibiotika in den teilnehmenden Krankenhäusern (13,18). Die mediane Anwendungsdichte betrug in den Surveillancejahren 2019/2020 zwischen 42,7 Recommended Daily Doses/100 Patiententage in

Krankenhäusern mit 400-800 Betten bis zu 56,2 Recommended Daily Doses/100 Patiententage in Universitätskliniken. In den Jahren 2014/2015 betrug der mittlere Antibiotikaverbrauch respektive 39,1 Recommended Daily Doses/100 Patiententage bzw. 55,3 Recommended Daily Doses/100 Patiententage (19).

#### Surveillancemodul „AVS“

Vergleichbare Entwicklungen lassen sich zum Teil auch in anderen nationalen und internationalen Surveillancesystemen beobachten (20). In dem jüngsten der vorgestellten Systeme, dem Surveillancemodul „Antibiotikaverbrauchssurveillance“ (AVS), zeigt sich für die teilnehmenden stationären Einrichtungen ein moderater Rückgang der medianen Verschreibung von Antibiotika von 55,6 Defined Daily Doses/100 Patiententage in 2015 zu 49,2 Defined Daily Doses/100 Patiententage in 2021 (21). AVS steht stationären Einrichtungen seit 2015 kostenfrei zur Verfügung. Trotz der relativ kurzen Verfügbarkeit, nutzen bereits 223 der stationären Einrichtungen das Angebot. Der Vorteil von AVS liegt in der strukturierten und übersichtlichen Darstellung der Ergebnisse sowie der unmittelbaren Möglichkeit zur Auswertung nach Dateneingabe. Dies ermöglicht eine leicht verständliche und zeitnahe Rückmeldung an die Stationen und Fachbereiche. Zusätzlich werden aber auch nationale Verschreibungsdaten aus der ambulanten Versorgung dokumentiert und zur Auswertung zur Verfügung gestellt.

Trotz vielfältiger Dokumentationsmöglichkeiten des Antibiotikaverbrauchs für stationäre Einrichtungen in Deutschland, ergeben sich dennoch relevante Lücken für die Surveillance. Es existieren Fachbereiche, in denen auf Grund verschiedener Ursachen eine Surveillance mit den bestehenden Systemen nicht sinnvoll durchführbar ist. In der Pädiatrie und Neonatologie weichen Antibiotikadosierungen auf Grund des geringeren Körpergewichts der Neugeborenen und Kinder deutlich von den normierten, definierten Tagestherapiedosen (DDD/RDD) ab (22). Angesichts der hohen Anwendungsraten von Antibiotika bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g, ist die Surveillance des Verbrauchs und die Optimierung der Anwendung in diesem Bereich besonders wichtig. Aus diesem Grund wurde im NEO-KISS, einem Modul des KISS für neonatologische Intensivstationen, eine Methodik etabliert, die diesen Besonderheiten Rechnung trägt und verlässliche Einschätzungen ermöglicht (23). Dieses Surveillancemodul wurde mit fast vollständiger nationaler Reichweite erfolgreich in den neonatologischen Intensivstationen eingeführt (24).

## **1.2. Rationale Anwendung von Antibiotika und Antimicrobial-Stewardship**

Die rationale Anwendung von Antiinfektiva stellt einen der relevantesten Aspekte der Bekämpfung von Resistenzen dar (25). Zur Umsetzung einer rationalen Anwendung existieren unterschiedliche Strategien. Insbesondere dem Konzept des Antimicrobial-Stewardships (AMS) wird seit seiner Einführung vor mehr als zwanzig Jahren eine große Bedeutung zugeschrieben (26). In Deutschland wird seit mehr als zehn Jahren konsequent an der Etablierung von AMS-Strukturen durch verschiedene Initiativen gearbeitet (27). Es existieren unter anderem spezialisierte Fortbildungsprogramme zur Qualifizierung von Ärzt:innen (28,29).

Dabei fokussiert das AMS auf nachhaltige Verbesserungen in der Anwendung antiinfektiver Medikamente. Ziele des AMS sind primär die Verbesserung der Patient:innenversorgung durch bessere Heilung von Infektionserkrankungen und die Reduzierung der Komplikation, die durch antiinfektive Therapien verursacht werden. Sekundär lassen sich auch die Reduzierung des Selektionsdrucks auf Bakterien benennen, um Resistenzentstehung zu reduzieren (30,31). Diese Ziele sind unter anderem auch durch die Reduzierung oder frühzeitige Beendigung unwirksamer oder unnötig langer antibiotischer Anwendungen erreichbar.

Um eine rationalere Anwendung von Antibiotika in deutschen Krankenhäusern zu erreichen, wurden bereits eine Vielzahl von Maßnahmen und Interventionen vorgeschlagen (32,33). Erstmals wurde 2013 eine nationale S3-Leitlinie zur rationalen Anwendung von antiinfektiven Substanzen im Krankenhaus publiziert, die im Jahr 2018 aktualisiert wurde (27,34). In dieser werden keine Empfehlungen zur Therapie einzelner Infektionserkrankungen gegeben. Diese werden in der Regel durch die jeweiligen krankheitspezifischen Leitlinien unter Beteilligung der entsprechenden Fachgesellschaften erarbeitet. Diese Leitlinie verfolgt das Ziel, strukturierten Empfehlungen zur Umsetzung von AMS auf Einrichtungs- und Klinikebene zu geben.

Die Leitlinie unterscheidet dabei vornehmlich zwischen Strategien zur Optimierung des Ordnungsverhaltens und der Therapieoptimierung. Zusätzlich werden explizite Voraussetzungen zur Implementierung von AMS-Programmen benannt. Diese umfassen neben der Notwendigkeit der Erhebung von Surveillancedaten bezüglich Resistenzen auch Verbrauch von Antiinfektiva, Etablierung von spezifischen Qualitätsindikatoren sowie Empfehlungen zur personellen Umsetzung durch designierte AMS-Mitarbeitender. Die

Umsetzung und Adhärenz dieser Empfehlungen in deutschen Krankenhäusern ist bisher unklar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass deutliche Unterschiede in der Umsetzung bestehen.

### **1.3. Anwendung von Antibiotika in deutschen Krankenhäusern**

Zusätzlich zu den zuvor genannten Methoden zu Verbrauchsmessungen und Surveillancesystemen existieren weitere methodische Strategien um die Anwendung von Antibiotika in Krankenhäusern zu untersuchen und Veränderungen im zeitlichen Verlauf zu dokumentieren. Insbesondere die Erfassung der Indikation der individuellen Anwendung einer antimikrobiellen Therapie sowie deren Dauer; Dosierung und Kombination von Wirkstoffen sind mit den bisher etablierten Surveillancesystemen nur in eingeschränktem Maße möglich. Ohne diese Variablen ist es jedoch sehr schwierig Aussagen in Bezug auf die Qualität der Verschreibung und Anwendung zu treffen.

Mit Hilfe einer Punktprävalenzstudie (PPS) konnten wir bei vergleichbaren Erfassungsstrategien und -bedingungen, den Stand und die Entwicklung der Antibiotikaaanwendung im Jahr 2016 untersuchen und zu den Ergebnissen der vorangegangenen PPS aus dem Jahr 2011 vergleichen (35). Die Teilnahme an der PPS ist freiwillig und das Teilnehmendenfeld nicht repräsentativ für die stationären Einrichtungen in Deutschland. Trotzdem kann auf Grund der Teilnehmendenanzahl und der durchgeführten Qualitätssicherung, eine gewisse externe Validität der Ergebnisse für die stationäre Versorgung in Deutschland angenommen werden. In 218 Krankenhäusern wurde die Verwendung von Antibiotika bei 64.412 Patient:innen während des Erhebungszeitraumes erfasst.

Die Anwendungsdichte von Antibiotika in deutschen Krankenhäusern ist hoch (36). Die Prävalenz der Antibiotikaaanwendung betrug insgesamt 25.9% (95% CI 25.6%–26.3%). Im Vergleich zu der Erhebung 2011 ergab sich keine statistisch signifikante Änderung. Mehr als 70% der angewendeten Antibiotika wurden intravenös appliziert. In der intensivmedizinischen Versorgung lag der Anteil der Patient:innen mit Antibiotischer Anwendung bei 52%. Insbesondere die Anwendung von Antibiotika als perioperative Antibiotikaphylaxe, die länger als 24 Stunden nach einem operativen Eingriff gegeben wurde, trat in 56.1% aller dokumentierten perioperativen Antibiotikaphylaxen 2016 statistisch signifikant seltener auf als zuvor in 2011. Penizilline mit Beta-Lactamase-Inhibitoren wurden 2016 am häufigsten angewendet (23.2%). Dies stellt eine deutliche Zunahme des Anteils im Vergleich zu 2011 dar. Cephalosporine der zweiten Generation (12.9%) sowie Fluorochinole (11.3%) wurden ebenfalls häufig verschrieben, jedoch deutlich seltener als 2011.

Im Rahmen der PPS 2016 konnte gezeigt werden, dass es in den teilnehmenden Krankenhäusern zu deutlichen Veränderungen an den am häufigsten gewählten Wirkstoffen seit 2011 gekommen ist (36). Hauptsächlich werden inzwischen Antibiotika mit sogenanntem Breitspektrum verwendet. Diese Beobachtung könnte in dem Anteil von Infektionen und Kolonisation mit antibiotikaresistenten Bakterien begründet sein. Diese Antibiotika sind im Vergleich zu Antibiotika mit einem schmalen Spektrum deutlich vermehrt mit unteren Atemwegsinfektionen (UAW) und Clostridoides difficile-Infektionen (CDI) assoziiert (37).

Im Vergleich zur vorherigen PPS in 2011 zeigen sich in den Daten 2016 lediglich geringe Veränderungen im Verschreibungsverhalten der teilnehmenden Krankenhäuser. Die Zunahme der Anwendung im zeitlichen Verlauf wird deutlich, wenn man die Ergebnisse mit denen aus der nationalen PPS NIDEP1 aus dem Jahr 1994 vergleicht. Zum damaligen Zeitpunkt wurde mit einer vergleichbaren Methodik lediglich eine Anwendungsdichte von 17% dokumentiert (38).

Die PPS hat das Ziel die Prävalenz von nosokomialen Infektionen und der Antibiotikaaanwendung zu identifizieren. Sie ermöglicht den teilnehmenden Einrichtungen sich mit Hilfe der aus der Studie generierten Referenzwerte, die aus vergleichbaren Einrichtungen stammen, zu benchmarken und die eigene Entwicklung im zeitlichen Verlauf zu beurteilen (39). Darüber hinausgehende Auswertungen der antibiotischen Anwendungen in Bezug auf die Qualität unter Aspekten des AMS bzw. der rationalen Antibiotikaverschreibung sind kein originärer Bestandteil des Studiendesigns, welches durch die ECDC und deren Kooperationsländerkonsentiert wurde.

Die Durchführung und Umsetzung des AMS erfolgt in der Regel unmittelbar in den medizinischen Einrichtungen. Nur dort kann im Sinne der S3-Leitlinie die routinemäßige Überprüfung und Anpassung der Antibiotikaaanwendung auf Ebene der individuellen Patient:innen geleistet werden. Die kontinuierliche Umsetzung dieser Maßnahmen sind jedoch zeit- und arbeitsintensiv. Dies kann eine relevante Barriere in der Umsetzung darstellen. Für die Erfassung und Bewertung der Qualität von Antibiotikaaanwendungen existieren nur wenige konsentierte Qualitätsindikatoren (40) Diese lassen sich auf Grund ihrer Art und Struktur überwiegend nur ausserhalb bestehender Surveillancesysteme und strukturierter PPS in separaten Erhebungen erfassen.

Um eine hohe Adhärenz an die Umsetzung der Strategien zum rationalen Antibiotikaeinsatz zu erlangen, ist es von großer Bedeutung deren potentielle Barrieren so weit wie möglich zu

reduzieren. Insbesondere die Auswertung und Bewertung der Qualität von Antibiotikaaanwendungen, sowie die Bewertung der Effektivität durchgeführter Maßnahmen und Interventionsstrategien sollten mit dem geringstmöglichen Aufwand durchführbar sein.

Auch die Identifizierung neuartiger Ansatzpunkte zur Verbesserung des bestehenden Verschreibungsverhaltens erfolgen bisher indirekt aus Verbrauchsdaten und angeschlossener Untersuchung der Ursachen. Dieses Vorgehen ist aufwendig, langwierig und wenig effizient. So werden dokumentierte Antibiotikaverbräuche mit den einrichtungsinternen Behandlungsleitfäden abgeglichen, um relevante Verschreibungen ausserhalb der empfohlenen Substanzen oder Wirkstoffklassen zu identifizieren. Darüber hinaus, ist es üblich mit Hilfe der bestehenden Surveillancesysteme die Verbräuche der eigenen Einrichtung bzw. Abteilung oder Station auf Ebene von Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen mittels Referenzdaten zu benchmarken und bei den deutlich erhöhten Gruppen gezielt zu hinterfragen und zu intervenieren. Dieses Vorgehen berücksichtigt zwar Besonderheiten auf Einrichtungsebene, beachtet die Verschreibungsqualität auf individueller Patientenebene nur indirekt Inadäquates Verschreibungsverhalten, welches einrichtungsübergreifend stattfindet, wird so nur zufällig identifiziert.

Mit den erhobenen Daten der PPS ist es aber durchaus möglich allgemeine und spezielle Ansatzpunkte für eine Optimierung des Verschreibungsverhaltens zu identifizieren und zu quantifizieren. Aus diesen Auswertungen können Erkenntnisse gewonnen werden, die der Etablierung und Validierung neuer Qualitätsparameter dient. Ergebnisse der weitergehenden Auswertungen von Daten aus z.B. PPS, wie in der vorliegenden Arbeit dargestellt, können zu diesem Prozess beitragen um weitere, neue Strategien im Sinne des AMS zu ermöglichen und auf Ebene der teilnehmende Einrichtung Verbesserungspotentiale im Verschreibungsverhalten zu identifizieren.



## 1.4. Fragestellungen

Hinsichtlich der Anwendung von antiinfektiven Substanzen und Folgen für einzelne Patient:innen und das Gesundheitswesen ergeben sich eine Vielzahl an Fragestellungen. In der vorliegenden Arbeit sollen die folgenden Aspekte vordringlich untersucht werden:

Fragestellung 1: Wie ist die Qualität der Antibiotikaaanwendung in deutschen Krankenhäusern?

Fragestellung 2: Welche Potenziale zur Verbesserung der Verschreibungsqualität bestehen bei der Anwendung von Antibiotika mit anaerobem Wirkspektrum?

Fragestellung 3: Wie werden neue antimikrobielle Substanzen in der stationären Versorgung angewandt?

Fragestellung 4: Welchen Einfluss hat die Verschreibungspraxis auf *Clostridioides difficile*-Infektionen bei stationär versorgten Patient:innen?

Fragestellung 5: Ist die Implementierung einer Antibiotikaverbrauchssurveillance in speziellen Risikobereichen möglich? Lassen sich Auswirkungen auf die Antibiotikaaanwendungen erkennen?

Die Untersuchung der zuvor genannten Fragenstellungen, sollen bei der Identifizierung von Qualitätsmarkern einer adäquaten antibiotischen Therapie unterstützen. Diese können im Idealfall dabei helfen auf lokaler Ebene der medizinischen Einrichtungen Verbesserungspotentiale aufzudecken.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Verschreibungsqualität von Antibiotika in deutschen Krankenhäuser

Seven Johannes Sam Aghdassi, Frank Schwab, Sonja Hansen, Luis Alberto Peña Diaz, Michael Behnke, Petra Gastmeier, Tobias Siegfried Kramer. **The quality of antimicrobial prescribing in acute care hospitals: results derived from a national point prevalence survey, Germany, 2016** EuroSuveill. 2019 Nov;24(46):1900281. 2015;21(3): 255.e1-5. Impact Factor: 5,976

Über die Verschreibungsqualität von Antibiotika in deutschen Krankenhäusern existieren nur eingeschränkte Kenntnisse. Um effektiv Strukturen und Maßnahmen für ein erfolgreiches AMS umsetzen zu können, ist die Identifizierung von geeigneten Prozess- und Qualitätsindikatoren zwingend notwendig (41). Das Hauptziel dieser Untersuchung war es Parameter für geeignete und ungeeignete Antibiotikaawendungen zu identifizieren. Zusätzlich beschreibt diese Untersuchung den aktuellen Stand der Umsetzung empfohlener Maßnahmen des AMS in deutschen Krankenhäusern. Im Rahmen der nationalen Punktprävalenzuntersuchung wurden 2016 in Deutschland Daten hinsichtlich nosokomialer Infektionen, Anwendung antiinfektiver Substanzen sowie Struktur- und Prozessparameter der teilnehmenden Krankenhäuser erhoben (35,36). Im Rahmen dieser sekundären Datenanalyse wurden Antibiotikaverschreibungen als adäquat, inadäquat und nicht definierbar kategorisiert. Um Einflussfaktoren für Verschreibungsqualität von antibiotischen Substanzen zu identifizieren, führten wir eine multivariable lineare Regressionsanalyse durch. Insgesamt wurden Daten zu 64.412 Patienten aus 218 Krankenhäusern in die Untersuchung eingeschlossen. Es wurden 22.086 Antibiotikagaben untersucht, wobei einzelne Patient:innen auch mehrere Antibiotikagaben erhalten konnten. Die multivariable lineare Regressionsanalyse ergab, dass die Dokumentation der Indikation für eine antiinfektive Therapie die Wahrscheinlichkeit einer adäquaten Antibiotikatherapie erhöhte und die für eine inadäquate Therapie reduzierte ( $p < 0.001$ ). Durch die Verbindung von Struktur- und Prozessparametern mit der Qualität der Antibiotikaawendung gelang es neue Einflussfaktoren für die rationale Verschreibung von antiinfektiven Substanzen zu identifizieren. Hierbei stellt unter anderem die Dokumentation der Indikation einen entscheidenden Baustein für die Verbesserung der Verschreibungsqualität dar. Darüber hinaus bestehen in deutschen Krankenhäusern weiterhin Defizite bezüglich der

Umsetzung von empfohlenen Maßnahmen des AMS. Insbesondere sollten beauftragte Mitarbeitende für regelhafte Aktivitäten des AMS benannt und regelhafte Trainings und Audits implementiert werden.

## RESEARCH

# The quality of antimicrobial prescribing in acute care hospitals: results derived from a national point prevalence survey, Germany, 2016

Seven Johannes Sam Aghdassi<sup>1,2</sup>, Frank Schwab<sup>1,2</sup>, Sonja Hansen<sup>1,2</sup>, Luis Alberto Peña Díaz<sup>1,2</sup>, Michael Behnke<sup>1,2</sup>, Petra Gastmeier<sup>1,2</sup>, Tobias Siegfried Kramer<sup>1,2</sup>

1. Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Berlin, Germany  
2. National Reference Centre for Surveillance of Nosocomial Infections, Berlin, Germany

Correspondence: Seven Johannes Sam Aghdass (seven-johannes-sam.aghdassi@charite.de)

### Citation style for this article:

Aghdassi Seven Johannes Sam, Schwab Frank, Hansen Sonja, Peña Díaz Luis Alberto, Behnke Michael, Gastmeier Petra, Kramer Tobias Siegfried. The quality of antimicrobial prescribing in acute care hospitals: results derived from a national point prevalence survey, Germany, 2016. *Euro Surveill.* 2019;24(46):pii=1900281. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.46.1900281>

Article submitted on 06 May 2019 / accepted on 30 Aug 2019 / published on 14 Nov 2019

**Background:** Robust data on the quality of antimicrobial prescriptions in German acute care hospitals are scarce. To establish and implement antimicrobial stewardship (AMS) measures and to increase prudent antimicrobial use (AMU), the identification of appropriate process and quality indicators is pertinent. **Aim:** Our main objective was to identify parameters associated with adequate AMU and inadequate AMU by analysing point prevalence data. Our secondary goal was to describe the current state of AMS implementation in Germany. **Methods:** A national point prevalence survey for healthcare-associated infections and AMU was conducted in German hospitals in 2016. Data on structure and process parameters were also collected. Recorded antimicrobial prescriptions were divided into adequate, inadequate and undefinable AMU. A multivariable linear regression analysis was performed to examine the correlation of selected structure and process parameters with the adequacy of recorded antimicrobials. **Results:** Data from 218 acute care hospitals, 64,412 patients and 22,086 administered antimicrobials were included. Multivariable linear regression analysis revealed that documentation of a reason for AMU in the patient notes increased the likelihood of adequate AMU and decreased the likelihood of inadequate AMU significantly ( $p < 0.001$ ), while tertiary care hospital type had the opposite effect ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** Through associating structural and process parameters with adequacy of AMU, we identified parameters that increased the odds of prudent AMU. Documentation was a key element for improving AMU. Revealed deficits regarding the implementation of AMS in German hospitals concerning dedicated staff for AMS activities and establishment of regular AMU training and AMU audits should be tackled.

## Introduction

Healthcare systems worldwide have attempted to establish antimicrobial stewardship (AMS) programmes since the concept of AMS was introduced over 20 years ago [1]. AMS focuses on improving prescription practices of antimicrobials to improve outcomes in patients with infectious diseases through more effective treatment, and to reduce adverse effects. Such aims have been shown to be achievable for instance, through reduction and timely discontinuation of ineffective or prolonged antimicrobial treatments [2]. Recent data on the prevalence of antimicrobial use (AMU) in German hospitals revealed a shift in the most frequently administered antimicrobials to a higher proportion of broad-spectrum antimicrobials [3], which generally are associated with more adverse effects than antimicrobials with a narrower spectrum.

To promote prudent use of antimicrobials in German hospitals, various measures have been proposed [4-6]. In 2013, a national guideline on the prudent use of antimicrobials in hospitals was published [7]. Among other measures, the guideline recommended the implementation of interdisciplinary AMS teams with designated staff in every hospital. Many hospitals in Germany have introduced some features of AMS, but the level of implementation varies widely [8].

The term 'never events' is used to describe errors that should never occur in medical practice [9]. Although identifying never events for antimicrobials poses a challenge, attempts have been made in this respect [10,11]. Defining inadequate AMU (i.e. never events) from point prevalence data can be a means to achieve this goal.

## Box 1

### Definitions of antimicrobial applications' adequacy<sup>a</sup>

Antimicrobial applications defined as **adequate**:

- surgical prophylaxis for not more than 24 hours [6,33],
- AMU for treatment of community-acquired pneumonia with a treatment duration of 7 days or shorter [6,34], and
- AMU for treatment of pyelonephritis with de-escalation of the initial treatment or switch to oral treatment [35,36].

Antimicrobial applications defined as **inadequate**:

- surgical prophylaxis for more than 24 hours [6,33],
- AMU for treatment of community-acquired pneumonia with a treatment duration of more than 7 days [6,34,37],
- AMU for treatment of pyelonephritis without de-escalation of the initial treatment or switch to oral treatment [35,36],
- AMU for treatment of asymptomatic bacteriuria [6,7,36], and
- AMU without clear (i.e. unknown) indication [6,7].

All other antimicrobial applications were considered **undefinable**.

AMU: antimicrobial use.

<sup>a</sup>Based on available literature.

The main objectives of this study were to describe and analyse the current state of antimicrobial prescription quality in German acute care hospitals that participated in the national point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections (HAI) and AMU in 2016, and to associate the data with a set of structural and process parameters, which were recorded as part of the survey. Furthermore, as a secondary objective, we aimed to describe the current state of AMS implementation in German acute care hospitals.

## Methods

A cross-sectional PPS was conducted in acute care hospitals in Germany between May and June 2016. All 1,462 hospitals participating in the German nosocomial infection surveillance system 'Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System' (KISS) as of the first quarter of 2016, and other acute care hospitals in Germany were invited to participate on a voluntary basis.

## Data collection

Data collectors were local hospital staff trained in methodology and HAI definitions at special one-day courses, to ensure methodological consistency. The data were collected according to the methodology and definitions provided by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The light protocol version 5.1 of the ECDC PPS protocol was implemented [12].

All data gathered in the PPS and used in our analyses were from variables included in the ECDC PPS protocol, such as data on HAI and AMU, patient-related data for patients with an active HAI and/or receiving at least one antimicrobial on the day of the survey, as well as structural and process parameters at the hospital and ward level. The original data collection sheets used and information on all data collected can be found in the ECDC PPS protocol [12]. Additional variables, which were not outlined in the protocol, were not collected. Specifics of data collection and management of German PPS data were described previously in more detail [13].

For AMU, the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System of the World Health Organization [14] was used. Data on antimicrobials' route of application, indication for use, duration of application, documentation of a reason for AMU in the patient notes, modification of treatment and dosage, were recorded.

## Analyses of antimicrobial use

While the primary endpoint of the PPS was to estimate the prevalence of patients with HAI, the prevalence of patients with AMU was a secondary endpoint. Collection of data concerning AMU and structural characteristics of participating hospitals allowed further AMU-related analyses. In our study, we investigated the quality of antimicrobial prescriptions and possible associations with hospitals' structural and process parameters, as specified by the ECDC protocol [12]. In order to do this, the adequacy of every antimicrobial application was determined and allocated to one of three categories: adequate, inadequate or undefinable. This allocation was based on available literature, as specified in Box 1.

We then calculated the rate of adequate AMU as the number of adequate antimicrobial applications per 100 definable (i.e. adequate plus inadequate) applications, thereby excluding undefinable AMU from the denominator. In an analogous manner, we calculated the rate of inadequate AMU as the number of inadequate antimicrobial applications per 100 definable applications.

Further analyses were performed to identify structural and process parameters associated with an increase in the rate of adequate or inadequate AMU. To determine either outcome, we performed a univariable and a multivariable linear regression analysis. The multivariable analysis was conducted by variable selection stepwise forward, with a p value <0.05 for a parameter to be included in the model and a p value <0.06 for a parameter to remain in the model.

The structural and process parameters included in the univariable analysis are given in Box 2. Parameters were also included in the multivariable linear regression analysis, except those where datasets were incomplete. The parameters hospital type and hospital



## Box 2

### Parameters included in the univariable and multivariable linear regression analyses<sup>a</sup>

The following structural and process parameters were included in the analyses:

- hospital size (i.e. number of beds: <300, ≥300),
- bed occupancy (%) on the day of the PPS and as a yearly mean (i.e. number of patient days per year divided by number of available hospital bed-days per year),
- hospital type<sup>b</sup> (primary care, secondary care, tertiary care, specialised hospital),
- hospital ownership<sup>b</sup> (public, private (not for profit), private (for profit), other/unknown),
- number of blood cultures per 100 patient days,
- number of stool samples for CDI per 100 patient days,
- participation in surveillance networks for CDI,
- participation in surveillance networks for antimicrobial consumption and resistance,
- implementation of key bundles and multimodal strategies for selected AMS aspects,
- percentage of beds with systematic review routines for prescribed antimicrobials within 72 hours,
- equipment with designated AMS personnel,
- prevalence of patients with AMU, and
- percentage of administered antimicrobials with a reason documented in the patient notes.

AMS: antimicrobial stewardship; AMU: antimicrobial use; CDI: Clostridioides difficile infection; ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control; PPS: point prevalence survey.

<sup>a</sup> The following parameters where datasets were incomplete were not used in the multivariable linear regression analysis: number of blood cultures per 100 patient days, number of stool samples for CDI per 100 patient days, percentage of beds with systematic review routines for prescribed antimicrobials within 72 hours and equipment with designated AMS personnel.

<sup>b</sup> The parameters hospital type and hospital ownership were collected in alignment with the ECDC PPS protocol [12] and analysed as dummy-coded parameters in the univariable and multivariable analyses.

ownership were analysed as dummy-coded parameters in the univariable and multivariable analyses.

### Ethical approval

The German Protection against Infection Act (Infektionsschutzgesetz) requires hospitals in Germany to collect surveillance data on HAI and AMU. All data used in our analyses and presented in this study are surveillance-based data. Ethical approval or informed consent were therefore not required.

### Results

A total of 218 hospitals participated in the PPS (Table 1). Data from 64,412 patients and 22,086 prescribed antimicrobials were included in the analyses. The overall prevalence of patients receiving at least one antimicrobial was 26%. Only 61 hospitals (28%) stated that there was designated AMS staff employed at the hospital site, with nine hospitals reporting one or more AMS full-time equivalent staff members (FTE). A mean number of 0.1 AMS FTE per 250 hospital beds were recorded (median 0.0). A descriptive analysis of structural and process parameters of AMU can be found in Table 2.

Results of the multivariable linear regression analysis for an increase in the rate of adequate AMU and

inadequate AMU are illustrated in Table 4; corresponding univariable analyses can be found in the supplementary material (Table S1, Table S2). Documentation of a reason for AMU in the patient notes was a parameter associated with both a significant increase in the rate of adequate AMU and a significant decrease in the rate of inadequate AMU. Tertiary care hospital type showed the opposite association.

### Discussion

Key components of AMS are the identification and reduction of improper antimicrobial prescriptions [2,15,16]. In our study, we were able to distinguish adequate from inadequate antimicrobial prescriptions using point prevalence data and to associate adequate and inadequate AMU with structural and process parameters.

Through our multivariable linear regression analysis, documentation of a reason for AMU in the patient notes was identified as a factor to both increase the likelihood of adequate AMU and decrease the risk of inadequate AMU. We consider this to be our most conclusive and relevant finding. To ensure a continuously high standard in the practice of prescribing antimicrobials, good documentation that enables all healthcare

**TABLE 1**

Structural characteristics of hospitals participating in the point prevalence survey, Germany, 2016 (n = 218)

Variable	Group/parameter	Number or median	% or IQR
Hospital type	Primary care	118	54.1
	Secondary care	41	18.8
	Tertiary care	36	16.5
	Specialised hospital	23	10.6
Hospital ownership	Public	103	47.2
	Private, not for profit	63	28.9
	Private, for profit	31	14.2
	Other/unknown	21	9.6
Region in Germany	East <sup>a</sup>	43	19.7
	South-east <sup>b</sup>	27	12.4
	South-west <sup>c</sup>	56	25.7
	North <sup>d</sup>	29	13.3
Hospital size	<300 beds	105	48.2
	≥ 300 beds	113	51.8
Patient days	Patient days per year	81,586	46,448.0–144,014.0
Bed occupancy per 100 beds	On the day of survey	75	68.5–82.0

IQR: interquartile range.

<sup>a</sup> Berlin, Brandenburg, Saxony, Saxony-Anhalt and Thuringia.<sup>b</sup> Bavaria and Hesse.<sup>c</sup> Baden-Württemberg, Saarland and Rhineland-Palatinate.<sup>d</sup> Bremen, Hamburg, Lower Saxony, Mecklenburg-West Pomerania and Schleswig-Holstein.<sup>e</sup> North Rhine-Westphalia.

workers to understand why an antimicrobial is administered is of high importance [17]. Documenting a reason in a patient's notes indicates that the prescriber put thought and reasoning into the prescription and helps others to better understand and evaluate the prescription, as well as effectively modify it when necessary [18,19].

In recent years, the concept of bundle strategies has been integrated into medical practice including AMS activities [20,21]. For AMU, one of the most effective elements of such a bundle strategy is the use of checklists [22,23]. Our data corroborated this by demonstrating that the existence of a checklist for AMU at the hospital level was associated with >11% reduction in the rate of inadequate AMU.

Another interesting finding of our multivariable regression analysis was that the variable tertiary care hospital type significantly reduced the likelihood of adequate antimicrobial applications and significantly increased the likelihood of inadequate applications. This may in part be attributable to differences in patient populations. Patients treated in tertiary care hospitals generally suffer from more severe diseases and, as a consequence, receive more complex treatments [24]. Furthermore, tertiary care hospitals usually employ a higher number of medical doctors whose rotations are

more frequent, which could lead to a higher degree of discontinuity in diagnosis and treatment. Another parameter significantly associated with lowering the rate of adequate AMU was high bed occupancy. This finding suggests that a higher workload due to a higher density of patients may lead to less adequate antimicrobial prescribing behaviour, which is possibly less thoughtful and more rushed. A contributing factor may be the link between patient overcrowding (i.e. high bed occupancy) and a more frequent occurrence of HAI [25], which as a result leads to more complicated treatment regimens.

As a secondary objective, this study sought to describe the state of AMS implementation in German hospitals. Our survey revealed that, as of 2016, less than a third of participating hospitals had designated staff for AMS and only nine hospitals reported dedicating one or more FTE for AMS, which confirms the discrepancy between recommendations [26] and their current implementation. When compared with other European countries [27,28], we consider the current AMS staffing situation and state of implementation of AMS measures in Germany critical and insufficient, at least in the participating hospitals. This is relevant because the training of AMS experts and installation of interdisciplinary AMS teams have shown to improve antimicrobial prescription practices [29].

**TABLE 2**

Structural and process parameters of antimicrobial use and antimicrobial stewardship at hospitals participating in the point prevalence survey, Germany, 2016 (n = 218)

Variable	Group/parameter	Number or median	% or IQR
Microbiological diagnostics	Number of blood cultures per 100 patient days	2.1	1.3–3.1
	Number of stool samples for <i>Clostridioides difficile</i> infection per 100 patient days	0.7	0.5–1.1
Surveillance (regional or national network)	<i>C. difficile</i> infection	119	54.6
	Antimicrobial consumption	83	38.1
	AMR	56	25.7
Components of multimodal strategies (at the hospital level)	Guideline for AMU	157	72.0
	Training for AMU	37	17.0
	Bundle for AMU	136	62.4
	Checklist for AMU	25	11.5
	Audit for AMU	74	33.9
	Surveillance of AMU	145	66.5
Post-prescription review of antimicrobials within 72 hours	Feedback of data on AMU to frontline HCW	150	64.2
	Percentage of hospital beds	0	0.0–16.8
Designated staff for antimicrobial stewardship	Hospital with designated staff for AMS	61	28.0
	Full-time equivalents per hospital	0	0.0–0.1
	Full-time equivalents per 250 beds	0	0.0–0.1

AMR: antimicrobial resistance; AMS: antimicrobial stewardship; AMU: antimicrobial use; HCW: healthcare workers; IQR: interquartile range.

The German Protection against Infection Act requires hospitals to evaluate and interpret their antimicrobial consumption at least annually and, if necessary, to implement measures to improve consumption accordingly [5]. Over 60% of participating hospitals in our survey reported adherence to this requirement, with also over 60% providing regular feedback on AMU to frontline healthcare workers. This suggests a steady increase in adherence compared with earlier studies [8,30]. Surprisingly, only 38% of hospitals reported participation in structured surveillance networks (regional or national) for antimicrobial consumption, although these are easily accessible and participation is free of costs in Germany [31]. We found this to be an area for potential improvement.

At the facility level, training and education for AMU, as well as local guidelines on empirical antimicrobial treatment, are important factors for improving AMU quality [4,32]. However, data on how healthcare facilities, and in particular acute care hospitals, adhere to these recommendations are scarce. Our data revealed considerable opportunities for improvement, as only 17% of hospitals regularly undertook AMU training and only around a third of participating hospitals had established AMU audits. Our data suggest that the implementation of AMS measures in Germany, as defined by national recommendations [7], is still far from being achieved.

## Limitations

Our study had several limitations. The data used for our analyses were chosen with the objective of identifying structure and process parameters to evaluate antimicrobial prescriptions. The PPS that was conducted in 2016 was not primarily intended for such analyses. Instead, its primary focus was to estimate the prevalence of patients with HAI. However, other variables collected in the PPS allow for careful secondary analyses, as they provide valuable information on structural characteristics of participating hospitals. Another important limitation was that data collection in participating hospitals was performed by a heterogeneous group of professionals with substantial differences regarding experience in conducting surveillance and, more importantly for our analysis, differences in knowledge about antimicrobial prescription. Therefore, inconsistencies in data collection and recording that might confound the data cannot be excluded. However, by ensuring that data collectors were trained systematically before the survey, the data should have gained robustness and consistency with regard to the definitions and methodology applied. In order to categorise the recorded AMU into adequate and inadequate applications, we had to choose parameters and criteria from the limited data available. Furthermore, for the majority of antimicrobial applications recorded, such a categorisation was not possible; these applications were not attributed to either group, but remained undefinable.



**TABLE 3**

Antimicrobial use in hospitals participating in the point prevalence survey, Germany, 2016 (n = 218)

Variable	Group/parameter	Number or median	% or IQR
Number of recorded antimicrobials	All hospitals	22,086	100
	Per hospital	64.5	38.0–125.0
Number of observed patients	All hospitals	64,412	100
	Per hospital	220.5	122.0–377.0
Prevalence of patients with AMU	All hospitals	26.2	19.5–30.5
Documentation of a reason for AMU in the patient notes	All hospitals	15,165	68.7
	Per hospital	41.5	20.0–85.0
	Per 100 recorded antimicrobials	77.5	54.3–90.9
Adequate applications of antimicrobials	All hospitals	3,349	15.2
	Per hospital	12	4.0–21.0
	Per 100 antimicrobials	16	9.0–24.6
	Per 100 definable antimicrobials	55.3	35.8–71.4
Inadequate applications of antimicrobials	All hospitals	3,872	17.5
	Per hospital	9	4.0–21.0
	Per 100 antimicrobials	16.7	10.5–23.5
	Per 100 definable antimicrobials	50	35.4–66.7
Undefinable applications of antimicrobials	All hospitals	14,865	67.3
	Per hospital	41	24.0–83.0
	Per 100 antimicrobials	67.1	59.3–74.8

AMU: antimicrobial use; IQR: interquartile range.

**TABLE 4**

Multivariable linear regression analysis by rates of adequate and inadequate antimicrobial applications per 100 definable antimicrobial applications of hospitals participating in the point prevalence survey, Germany, 2016 (n = 218)

Outcome	Parameter	p value	Regression coefficient (95% CI)
Rate of adequate antimicrobial applications per 100 definable applications	Documentation of a reason for AMU in the patient notes (per increase of 1%)	< 0.001	0.22 (0.10 to 0.34)
	Bed occupancy as a yearly mean (per increase of 1%)	0.046	-0.32 (-0.63 to -0.01)
	Tertiary care hospital type	0.001	-14.51 (-22.78 to -6.24)
Rate of inadequate antimicrobial applications per 100 definable applications	Checklist for antimicrobial use (at the hospital level)	0.018	-11.54 (-21.09 to -2.00)
	Documentation of a reason for AMU in the patient notes (per increase of 1%)	< 0.001	-0.23 (-0.34 to -0.11)
	Tertiary care hospital type	< 0.001	14.80 (6.57 to 23.03)

AMU: antimicrobial use; CI: confidence interval.

We consider the number of included hospitals (n = 218), although not drawn from a representative sample, to be a strength of our study, which allows for careful extrapolations to the national level.

### Conclusions

This study demonstrated the important role of documentation as a factor for improving the quality of AMU. Contrarily, the variables tertiary care hospital type and high bed occupancy were associated with a decrease in adequate AMU, which indicates that a higher workload may be a barrier for the prudent use of antimicrobials.

The results also illustrated deficits in the implementation of AMS in German acute care hospitals, in particular with regard to AMS staffing, training for AMU and participation in networks for antimicrobial consumption, which should be tackled. Future studies should focus on novel approaches to utilise point prevalence data to evaluate antimicrobial prescription practices and barriers to successful AMS implementation.

### Acknowledgements

The authors wish to thank all of the hospitals that participated in the national point prevalence survey for their efforts and dedication. Moreover, we wish to extend thanks to the European Centre for Disease Prevention and Control for initiating and supporting the survey on the European level and the German Ministry of Health for funding the survey. The German Ministry of Health funded the national point prevalence survey on healthcare-associated infections and antimicrobial use in 2016 (grant number ZMV1-2515FSB101).

### Conflict of interest

None declared.

### Authors' contributions

Seven Johannes Sam Aghdassi and Tobias Siegfried Kramer drafted the manuscript and determined the content and objectives of the analyses. Frank Schwab conducted the statistical analysis. Luis Alberto Peña Diaz and Michael Behnke managed the data storage of the point prevalence survey and extracted the analysed data sets from the data storage. Petra Gastmeier, Sonja Hansen and Seven Johannes Sam Aghdassi led the organisation of the point prevalence survey. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

### References

- Charani E, Holmes A. Antibiotic Stewardship-Twenty Years in the Making. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(1):E7. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8010007> PMID: 30678365
- Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C, ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardship. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026> PMID: 28882725
- Aghdassi SJS, Gastmeier P, Piening BC, Behnke M, Peña Diaz LA, Gropmann A, et al. Antimicrobial usage in German acute care hospitals: results of the third national point prevalence survey and comparison with previous national point prevalence surveys. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(4):1077-83. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx494> PMID: 29309607
- Lübbert C, Schumacher U, Stareprawo S, Claus J, Heef-Erlor G, Fiebig 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):2578-84. PMID: 25271804
- Schweickert B, Kern WV, de With K, Meyer E, Berner R, Kresken M, et al. [Surveillance of antibiotic consumption: clarification of the "definition of data on the nature and extent of antibiotic consumption in hospitals according to § 23 paragraph 4 sentence 2 of the IfSG"]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(7):903-12. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1764-8> PMID: 23807401
- Thern J, de With K, Strauss R, Steib-Bauert M, Weber N, Kern WV. Selection of hospital antimicrobial prescribing quality indicators: a consensus among German antibiotic stewardship (ABS) networkers. *Infection*. 2014;42(2):351-62. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0559-z> PMID: 24326986
- de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection*. 2016;44(3):395-439. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0885-z> PMID: 27066980
- Maechler F, Schwab F, Geffers C, Meyer E, Leistner R, Gastmeier P. Antibiotic stewardship in Germany: a cross-sectional questionnaire survey of 355 intensive care units. *Infection*. 2014;42(1):119-25. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0531-y> PMID: 24135909
- Kumar J, Raina R. 'Never Events in Surgery': Mere Error or an Avoidable Disaster. *Indian J Surg*. 2017;79(3):238-44. <https://doi.org/10.1007/s12262-017-1620-4> PMID: 28659678
- Głowacki RC, Schwartz DN, Itokazu GS, Wisniewski MF, Kieszkowski P, Weinstein RA. Antibiotic combinations with redundant antimicrobial spectra: clinical epidemiology and pilot intervention of computer-assisted surveillance. *Clin Infect Dis*. 2003;37(1):59-64. <https://doi.org/10.1086/376623> PMID: 12830409
- Liu J, Kaye KS, Mercurio NJ, Davis SL, Patel TS, Petty LA, et al. It is time to define antimicrobial never events. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(2):206-7. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.313> PMID: 30516126
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Protocol version 5.3. Stockholm: ECDC; 2016. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf>
- Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Diaz LAP, Gastmeier P, Piening B. The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(50):851-7. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0851> PMID: 29271343
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo: WHOC; 2012. Available from: [https://www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf)
- Charani E, Castro-Sánchez E, Bradley S, Nathwani D, Holmes AH, Davey P. Implementation of antibiotic stewardship in different settings - results of an international survey. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0493-7> PMID: 30805181
- Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs (ASPs): a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0> PMID: 30805182
- Woodford EM, Wilson KA, Marriott JF. Documentation of antibiotic prescribing controls in UK NHS hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(4):650-2. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh152> PMID: 15014063
- Katsios CM, Burry L, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Wax RS, et al. An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antibiotic prescribing in critically ill patients. *Crit Care*. 2012;16(6):R216. <https://doi.org/10.1186/cc11854> PMID: 23127353
- Pulcini C, Dellamonica J, Bernardin G, Molinari N, Sotto A. Impact of an intervention designed to improve the documentation of the reassessment of antibiotic therapies in an intensive care unit. *Med Mal Infect*. 2011;41(10):546-52. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.07.003> PMID: 21855239
- Moody J, Cosgrove SE, Olmsted R, Septimus E, Aureden K, Oriola S, et al. Antimicrobial stewardship: a collaborative partnership between infection preventionists and healthcare epidemiologists. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):328-30. <https://doi.org/10.1086/665037> PMID: 22418626
- Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):847-56. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7) PMID: 26947617
- van Daalen FV, Prins JM, Opmeer BC, Boermeester MA, Visser CE, van Hest RM, et al. Effect of an antibiotic checklist on length of hospital stay and appropriate antibiotic use in adult patients treated with intravenous antibiotics: a stepped wedge cluster randomized trial. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(7):485.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.01.019> PMID: 28159671
- van Daalen FV, Prins JM, Opmeer BC, Boermeester MA, Visser CE, van Hest RM, et al. A cluster randomized trial for the implementation of an antibiotic checklist based on validated quality indicators: the AB-checklist. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0867-2> PMID: 25888180
- Kuster SP, Ruef C, Bollinger AK, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, et al. Correlation between case mix index and antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(4):837-42. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn275> PMID: 18617509
- Kaier K, Mutters NT, Frank U. Bed occupancy rates and hospital-acquired infections - should beds be kept empty? *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(10):941-5. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03956.x> PMID: 22757765
- May M, Vetterlein MW, Wagenlehner FM, Brookman-May SD, Gilfrich C, Fritsche HM, et al. [What is the perception of the 10-point plan of the German Federal Ministry of Health against multidrug-resistant pathogens and measures of antibiotic

- stewardship?] *Urologe A*. 2017;56(10):1302-10. <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0425-1> PMID: 28593351
27. Kallen MC, Binda F, Ten Oever J, Tebano G, Pulcini C, Murri R, et al. Comparison of antimicrobial stewardship programmes in acute-care hospitals in four European countries: A cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(3):338-45. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.06.005> PMID: 31200022
  28. Perozziello A, Lescure FX, Truel A, Routelous C, Vaillant L, Yazdanpanah Y, et al. Prescribers' experience and opinions on antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a French nationwide survey. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(8):2451-8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz179> PMID: 31167027
  29. Christoph A, Ehm C, de With K. [Impact of an [A]B[S]-training initiative on [A]B[S]-structural quality of participating hospitals]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2015;109(7):521-7. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2015.09.021> PMID: 26593768
  30. Chaberny IF, Wriggers A, Behnke M, Gastmeier P. Antibiotics: MRSA prevention measures in German hospitals: results of a survey among hospitals, performed as part of the MRSA-KISS module. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(37):631-7. PMID: 20959890
  31. Schweickert B, Feig M, Schneider M, Willrich N, Behnke M, Peña Diaz LA, et al. Antibiotic consumption in Germany: first data of a newly implemented web-based tool for local and national surveillance. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(12):3505-15. <https://doi.org/10.1093/jac/dky345> PMID: 30239728
  32. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4> PMID: 28178770
  33. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):e276-87. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30398-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30398-X) PMID: 27816413
  34. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, et al. [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention - Update 2016]. *Pneumologie*. 2016;70(3):151-200. PMID: 26926396
  35. van den Bosch CM, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher ME. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):281-91. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu747> PMID: 25266285
  36. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int*. 2018;100(3):271-8. <https://doi.org/10.1159/000487645> PMID: 29539622
  37. Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS, Spencer EA, Gbinigie OA, Cook J, et al. Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194858. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194858> PMID: 29590188

#### [License, supplementary material and copyright](#)

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) Licence. You may share and adapt the material, but must give appropriate credit to the source, provide a link to the licence and indicate if changes were made.

Any supplementary material referenced in the article can be found in the online version.

This article is copyright of the authors or their affiliated institutions, 2019.

## 2.2. Verschreibungsqualität bei Antibiotika mit Wirkspektrum gegen anaerobe Bakterien

Seven Johannes Sam Aghdassi, Petra Gastmeier, Michael Behnke, Sonja Hansen, **Tobias Siegfried Kramer**. **Redundant Anaerobic Antimicrobial Prescriptions in German Acute Care Hospitals: Data from a National Point Prevalence Survey**. *Antibiotics* (Basel). 2020 May 28;9 (6):288. Impact Factor: 3.893



Für die Therapie mit mehreren antibiotischen Wirkstoffen bei Infektionen, die durch anaerobe Bakterien ausgelöst werden, gibt es nur eine sehr umschriebene Anzahl von klinisch notwendigen Indikationen (42,43). Trotzdem kommt es regelmäßig zur parallelen Anwendung antibiotischer Substanzen mit anaerobem Wirkspektrum bei Patient:innen mit bakteriellen Infektionen (44). Diese Verschreibungspraxis geht in der Regel nicht mit einem höheren Therapieerfolg einher. Durch das erweiterte Wirksamkeitsspektrum kann es aber vermehrt zu einer Schädigung des Darmmikrobioms kommen (45,46). Zusätzlich können unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) häufiger auftreten (47). Dieses Verschreibungsverhalten lässt sich zum Teil durch die fehlende Kenntniss der Wirksamkeitsspektren antimikrobieller Substanzen seitens der Verschreibenden erklären. Das Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es die Prävalenz und Charakteristika paralleler antibiotischer Anwendungen von Wirkstoffen mit anaerobem Wirkspektrum in deutschen Krankenhäusern zu erfassen. Unter den in der PPS 2016 dokumentierten AMU wurden die dualen Anwendungen antibiotischer Substanzen mit anaerobem Wirkspektrum für diese Untersuchung identifiziert. Folgende Kombinationen von Antibiotika wurden als duale Therapie anaerober Bakterien definiert: Penicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor (PenBLI) plus Clindamycin; PenBLI plus Metronidazol; PenBLI plus Moxifloxacin; PenBLI plus Carbapenem; Carbapenem plus Clindamycin; Carbapenem plus Metronidazol; Carbapenem plus Moxifloxacin; Clindamycin plus Metronidazol; Clindamycin plus Moxifloxacin und Metronidazol plus Moxifloxacin. Es wurden Antibiotikaawendungen bei 64412 Patienten aus 218 Krankenhäusern auf Basis der PPS 2016 ausgewertet. Insgesamt erhielten 4486 Patienten (7%) zeitgleich eine antiinfektive Therapie mit zwei oder mehr antibiotischen Substanzen. Von diesen erhielten 441 Patienten eine „doppelte“ antibiotische Therapie anaerober Bakterien. PenBLI plus Metronidazol stellte hierbei die häufigste Kombination dar (n = 166, 38%). Der Großteil der dualen Therapie anaerober Bakterien entfiel auf ambulant erworbenen Infektionen (n = 258, 59%). Infektionen

der unteren Atemwege (n= 77; 20%) und der Haut/Weichteile (n = 76; 20%) stellten die häufigsten Infektionen dar. In deutschen Krankenhäusern werden regelmäßig duale antibiotische Therapien mit anaerobem Wirkspektrum durchgeführt. Zukünftige Interventionen sollten die Reduzierung dieser Verschreibungspraxis als Ziel zur Einsparung von Antibiotikaverschreibungen berücksichtigen.



Article

# Redundant Anaerobic Antimicrobial Prescriptions in German Acute Care Hospitals: Data from a National Point Prevalence Survey

Seven Johannes Sam Aghdassi <sup>1,2,\*</sup>, Petra Gastmeier <sup>1,2</sup>, Michael Behnke <sup>1,2</sup>, Sonja Hansen <sup>1,2</sup> and Tobias Siegfried Kramer <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Charité–Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin, Germany; petra.gastmeier@charite.de (P.G.); michael.behnke@charite.de (M.B.); sonja.hansen@charite.de (S.H.); tobias.kramer@charite.de (T.S.K.)

<sup>2</sup> National Reference Center for Surveillance of Nosocomial Infections, 12203 Berlin, Germany

\* Correspondence: seven-johannes-sam.aghdassi@charite.de; Tel.: +49-304-5057-7608; Fax: +49-304-5057-7920

Received: 29 April 2020; Accepted: 26 May 2020; Published: 28 May 2020



**Abstract:** Despite limited indications, redundant anaerobic antimicrobial prescriptions (RAAPs) are frequent. The objective of this study was to assess the prevalence and characteristics of RAAPs in German acute care hospitals. In a retrospective data analysis, antimicrobial prescriptions from a point prevalence survey on antimicrobial use in German acute care hospitals in 2016 were analyzed and RAAPs were identified. RAAPs were defined as a patient simultaneously receiving any of the following combinations: Penicillin/beta-lactamase inhibitor (PenBLI) plus clindamycin; PenBLI plus metronidazole; PenBLI plus moxifloxacin; PenBLI plus carbapenem; carbapenem plus clindamycin; carbapenem plus metronidazole; carbapenem plus moxifloxacin; clindamycin plus metronidazole; clindamycin plus moxifloxacin; and metronidazole plus moxifloxacin. Data from 64,412 patients in 218 hospitals were included. Overall, 4486 patients (7%) received two or more antimicrobials. In total, 441 RAAP combinations were identified. PenBLI plus metronidazole was the most common anaerobic combination ( $N = 166$ , 38%). The majority of RAAPs were for the treatment of community-acquired ( $N = 258$ , 59%) infections. Lower respiratory tract infections ( $N = 77$ ; 20%) and skin/soft tissue infections ( $N = 76$ ; 20%) were the most frequently recorded types of infections. RAAPs are common in German hospitals. Reducing redundant antimicrobial coverage should be a key component of future antimicrobial stewardship activities.

**Keywords:** antimicrobial stewardship; anaerobic spectrum; antimicrobial overuse; point prevalence survey; Germany

## 1. Introduction

Prescription of antimicrobials is associated with adverse events, such as toxicity, selection of multidrug-resistant bacteria, and *Clostridioides difficile* infection (CDI). Antimicrobials with anaerobic effectiveness, in particular, can have a detrimental effect on the human gut microbiome [1,2]. In addition, increasing rates of antimicrobial resistance in anaerobic bacteria have been observed [3,4]. However, prescription of anaerobic antimicrobials with inappropriate indication appears common [5]. Despite their similar effective ranges, medications, such as penicillin/beta-lactamase inhibitor (PenBLI), carbapenems, and moxifloxacin, are frequently combined with medications like metronidazole and clindamycin. There are only a few indications for which anaerobic antimicrobial combinations can be regarded as appropriate. Among these indications are the treatment of coinfections, such as CDI, with metronidazole, or the addition of clindamycin to the treatment of toxic shock syndromes [6].

However, the majority of redundant anaerobic antimicrobial prescriptions (RAAPs) have to be regarded as inappropriate [7]. The reduction of inappropriate prescribing is a primary goal of antimicrobial stewardship [8]. Few articles have documented the extent of redundant anaerobic coverage [7,9]. While some effective intervention strategies to reduce redundant anaerobic prescriptions have been reported [10,11], knowledge on the matter remains scarce. Point prevalence surveys (PPSs) can be a useful tool to collect data on antimicrobial prescriptions. Secondary analysis of PPS data can be a means to evaluate the quality of antibiotic prescription practices in the absence of days of therapy-based surveillance systems [12].

The primary objective of this study was to assess the extent of RAAPs in German acute care hospitals by analyzing data collected in a national PPS on healthcare-associated infections (HAIs) and antimicrobial use. Further objectives were to describe the most frequent combinations of anaerobic antimicrobials, and to describe the most common indications for RAAP.

## 2. Materials and Methods

A national PPS on HAIs and antimicrobial use was conducted in German acute care hospitals between May and June 2016. Data collection was performed by local hospital staff and in alignment with the PPS methodology described by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [13]. Participation in the survey was possible for all German acute care hospitals, 1951 as of 2016 [14], and on a voluntary basis. Per participating hospital, at least one employee had to undergo data collection training to ensure methodological consistency. The training, as well as the organization of all other aspects of the PPS, was coordinated by the German National Reference Center for Surveillance of Nosocomial Infections. Besides HAIs and data on antimicrobial use, data on selected structural indicators (e.g., hospital type and ownership, number of hospital beds) were collected [13]. All antimicrobial prescriptions that were in effect on the day the survey were recorded. Only patients that had been admitted to the ward before 8 a.m. on the day of survey and that had not yet been discharged were included in the survey. The indication of every antimicrobial prescription was recorded. The PPS protocol distinguished therapeutic from prophylactic (surgical and medical prophylaxis) indications. Therapeutic prescriptions were further separated into treatment for community-acquired infections, hospital-acquired infections, and infections acquired in long-term care facilities. For this analysis, infections acquired in long-term care facilities were regarded as community-acquired infections. Moreover, for therapeutic antimicrobial use, the suspected type of infection was recorded. Data concerning indication of antimicrobial use, and in case of therapeutic prescriptions, the type of infection, had to be retrieved from the patient's file. If not documented in the patient's files, data collectors were encouraged to consult the treating physicians in order to obtain missing data.

For the purpose of this analysis, we identified patients for which RAAPs were recorded. RAAPs were defined as the patient simultaneously receiving any of the below-listed combinations:

- PenBLI plus clindamycin;
- PenBLI plus metronidazole;
- PenBLI plus moxifloxacin;
- PenBLI plus carbapenem;
- Carbapenem plus clindamycin;
- Carbapenem plus metronidazole;
- Carbapenem plus moxifloxacin;
- Clindamycin plus metronidazole;
- Clindamycin plus moxifloxacin; and
- Metronidazole plus moxifloxacin.

PenBLI corresponded to the WHO Anatomical Therapeutic Chemical Classification System group J01CR [15]. The decision to classify the above-stated combinations as redundant was made on the basis



of the similarity of their therapeutic range [16–18]. If a patient received three or more of the above-listed antimicrobials or antimicrobial groups, each RAAP was counted separately, i.e., one patient could have more than one RAAP combination.

Hospitals in Germany are required by the German Protection against Infection Act to collect data on HAIs and antimicrobial use [19]. All data collected in the PPS were anonymized; therefore, ethical approval and informed consent were not required.

### 3. Results

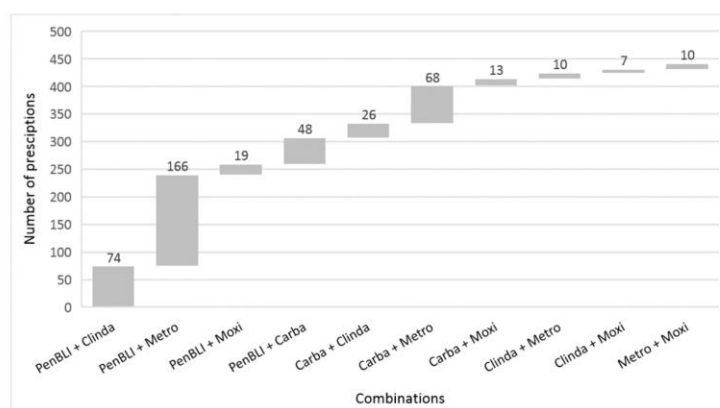
Data from 64,412 patients in 3182 wards of 218 hospitals that participated in the survey were collected. Table 1 summarizes the baseline characteristics of the participating hospitals.

**Table 1.** Baseline characteristics of the 218 hospitals that participated in the point prevalence survey 2016.

Variable	Group/Parameter	Number (Percentage) or Median (Interquartile Range)
Hospital type	Primary care	118 (54.1)
	Secondary care	41 (18.8)
	Tertiary care	36 (16.5)
	Specialized hospital	23 (10.6)
Hospital ownership	Public	103 (47.2)
	Private, not for profit	63 (28.9)
	Private, for profit	31 (14.2)
	Other/Unknown	21 (9.6)
Hospital size	Number of beds	305 (185–541)

The classification for hospital type is based on the definitions of the European Centre for Disease Prevention and Control. Primary care—district hospital, first-referral, has few specialties (e.g., internal medicine, gynecology/obstetrics, pediatrics, general surgery); Secondary care—provincial hospital, has 5 to 10 clinical specialties; Tertiary care—tertiary-level hospital, has highly differentiated specialties, includes university hospitals; Specialized hospital—Solitary clinical specialty.

The total number of antimicrobials recorded in the survey was 22,086. With regards to patients, 16,688 patients (26%) received at least one antimicrobial, and 4486 patients (7%) received two or more antimicrobials. Of these 4486 patients, 413 (9%) received RAAP combinations. A total of 8541 patients received anaerobic antimicrobials, 413 (5%) of which received RAAP combinations. In total, 441 anaerobic combinations met the above-stated criteria for RAAP. PenBLI plus metronidazole was the most frequently documented anaerobic combination ( $N = 166$ , 38%), followed by PenBLI plus clindamycin ( $N = 74$ , 17%) and carbapenem plus metronidazole ( $N = 68$ , 15%) (Figure 1).



**Figure 1.** Number of redundant anaerobic antimicrobial prescriptions by the combination of anaerobic antimicrobial agents. Data from 218 hospitals that participated in the point prevalence survey 2016. Abbreviations: Carba—carbapenem; Clinda—clindamycin; Metro—metronidazole; Moxi—moxifloxacin; PenBLI—penicillin/beta-lactamase inhibitor.

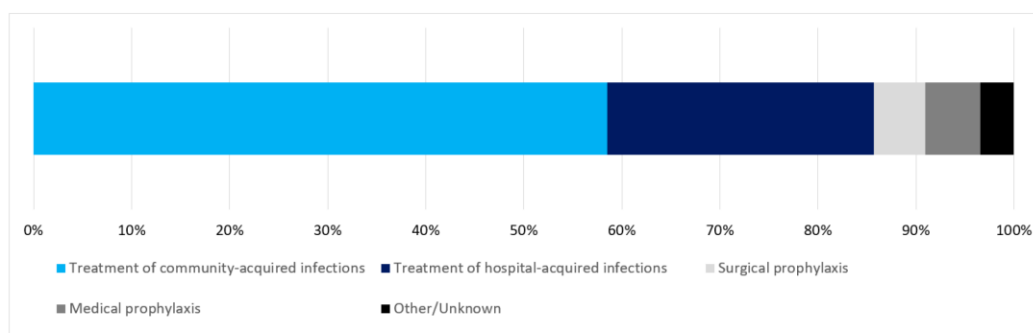


Of all the antimicrobials recorded, 22% of all moxifloxacin prescriptions, 17% of all clindamycin prescriptions, and 16% of all metronidazole prescriptions were part of a redundant anaerobic combination (Table 2).

**Table 2.** Redundant anaerobic prescriptions. Data from 218 hospitals that participated in the point prevalence survey 2016.

Antimicrobial/Antimicrobial Group	All Prescriptions	Redundant Prescriptions (Percentage)
Penicillin/beta-lactamase inhibitor	5119	307 (6.0)
Carbapenems	1369	155 (11.3)
Clindamycin	695	117 (16.8)
Metronidazole	1621	254 (15.7)
Moxifloxacin	227	49 (21.6)

The majority of RAAPs were for the treatment of community-acquired ( $N = 258$ , 59%) and hospital-acquired ( $N = 120$ , 27%) infections (Figure 2).



**Figure 2.** Indications of redundant anaerobic antimicrobial prescriptions as a percentage of all redundant anaerobic antimicrobial prescriptions ( $N = 441$ ). Data from 218 hospitals that participated in the point prevalence survey 2016. All redundant anaerobic antimicrobial prescriptions ( $N = 441$ ); Treatment of community-acquired infections ( $N = 258$ ); Treatment of hospital-acquired infections ( $N = 120$ ); Surgical prophylaxis ( $N = 23$ ); Medical prophylaxis ( $N = 25$ ); Other/Unknown indication ( $N = 15$ ).

Lower respiratory tract infections (LRTIs) ( $N = 77$ ) and skin/soft tissue infections (SSTIs) ( $N = 76$ ) were the most frequently recorded types of infections, both accounting for around 20% of all redundant anaerobic treatments (Table 3).

**Table 3.** Types of infections of redundant anaerobic antimicrobial treatments. Data from 218 hospitals that participated in the point prevalence survey 2016.

Type of Infection	Number (Percentage)		
	All Infections	Community-Acquired Infections	Hospital-Acquired Infections
All	378 (100)	258 (100)	120 (100)
Bacteremia	21 (5.6)	17 (6.6)	4 (3.3)
Non-microbiologically confirmed systemic infection	40 (10.6)	21 (8.1)	19 (15.8)
Bone/Joint infection	19 (5.0)	13 (5.0)	6 (5)
Skin/Soft tissue infection	76 (20.1)	57 (22.1)	19 (15.8)
Intra-abdominal infection	32 (8.5)	22 (8.5)	10 (8.3)
Gastrointestinal infection	50 (13.2)	35 (13.6)	15 (12.5)
Lower respiratory tract infection	77 (20.4)	43 (16.7)	34 (28.3)
Urinary tract infection	25 (6.6)	14 (5.4)	11 (9.2)
Other/Not specified	38 (10.1)	36 (14.0)	2 (1.7)

While SSTIs were the most common type of infection for redundant anaerobic treatment of community-acquired infections ( $N = 57$ , 22%), LRTIs were the most common type of infection for hospital-acquired infections ( $N = 34$ , 28%). PenBLI plus metronidazole was the most frequently recorded RAAP combination for community-acquired infections ( $N = 98$ , 38%), followed by PenBLI plus clindamycin ( $N = 54$ ; 21%). For hospital-acquired infections, PenBLI plus metronidazole ( $N = 40$ ; 33%) and carbapenem plus metronidazole ( $N = 30$ ; 25%) were the most commonly recorded RAAP combinations (Table 4).

**Table 4.** Indications of redundant anaerobic antimicrobial prescriptions stratified by the combination of anaerobic antimicrobial agents. Data from 218 hospitals that participated in the point prevalence survey 2016.

Combination	Number (Percentage)					
	All	Treatment of CAI	Treatment of HAI	Surgical Prophylaxis	Medical Prophylaxis	Other/Unknown
All	441 (100)	258 (100)	120 (100)	23 (100)	25 (100)	15 (100)
PenBLI + Clinda	74 (16.8)	54 (20.9)	11 (9.2)	5 (21.7)	2 (8)	2 (13.3)
PenBLI + Metro	166 (37.6)	98 (38.0)	40 (33.3)	14 (60.9)	8 (32)	6 (40)
PenBLI + Moxi	19 (4.3)	9 (3.5)	5 (4.2)	0 (0)	4 (16)	1 (6.7)
PenBLI + Carba	48 (10.9)	28 (10.9)	18 (15)	0 (0)	1 (4)	1 (6.7)
Carba + Clinda	26 (5.9)	19 (7.4)	4 (3.3)	2 (8.7)	1 (4)	0 (0)
Carba + Metro	68 (15.4)	26 (10.1)	30 (25)	2 (8.7)	7 (28)	3 (20)
Carba + Moxi	13 (2.9)	7 (2.7)	5 (4.2)	0 (0)	1 (4)	0 (0)
Clinda + Metro	10 (2.7)	7 (2.7)	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	1 (6.7)
Clinda + Moxi	7 (1.6)	3 (1.2)	3 (2.5)	0 (0)	0 (0)	1 (6.7)
Metro + Moxi	10 (2.7)	7 (2.7)	2 (1.7)	0 (0)	1 (4)	0 (0)

Abbreviations: CAI—community-acquired infection; Carba—carbapenem; Clinda—clindamycin; HAI—hospital-acquired infection; Metro—metronidazole; Moxi—moxifloxacin; PenBLI—penicillin/beta-lactamase inhibitor.

A further stratification by the combination of anaerobic antimicrobial agents concerning the type of infection for therapeutic use revealed that PenBLI plus metronidazole ( $N = 25$ ; 32%) and PenBLI plus carbapenem ( $N = 19$ ; 25%) were the most frequently documented RAAPs for LRTIs. For SSTIs, PenBLI plus clindamycin ( $N = 31$ ; 41%) and PenBLI plus metronidazole ( $N = 19$ ; 25%) were the most prevalent RAAP combinations (Table 5).

**Table 5.** Types of infections of redundant anaerobic antimicrobial treatment stratified by the combination of anaerobic antimicrobial agents. Data from 218 hospitals that participated in the point prevalence survey 2016.

Combination	Number (Percentage)									
	All	BAC	SYS	BJI	SSTI	IA	GI	LRTI	UTI	O/NS
All	378 (100)	21 (100)	40 (100)	19 (100)	76 (100)	32 (100)	50 (100)	77 (100)	25 (100)	38 (100)
PenBLI + Clinda	65 (17.2)	2 (9.5)	3 (7.5)	12 (63.2)	31 (40.8)	0 (0)	1 (2)	5 (6.5)	3 (12)	8 (21.1)
PenBLI + Metro	138 (36.5)	7 (33.3)	12 (30)	1 (5.3)	19 (25)	18 (56.3)	34 (68)	25 (32.5)	11 (44)	11 (28.9)
PenBLI + Moxi	14 (3.7)	3 (14.3)	1 (2.5)	0 (0)	2 (2.6)	0 (0)	1 (2)	6 (7.8)	0 (0)	1 (2.6)
PenBLI + Carba	46 (12.2)	1 (4.8)	5 (12.5)	1 (5.3)	5 (6.6)	6 (18.8)	2 (4)	19 (24.7)	5 (20)	2 (5.3)
Carba + Clinda	23 (6.1)	1 (4.8)	4 (10)	2 (10.5)	8 (10.5)	0 (0)	0 (0)	5 (6.5)	0 (0)	3 (7.9)
Carba + Metro	56 (14.8)	5 (23.8)	13 (32.5)	0 (0)	2 (2.6)	7 (21.9)	8 (16)	9 (11.7)	4 (16)	8 (21.1)
Carba + Moxi	12 (3.2)	0 (0)	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	1 (3.2)	2 (4)	4 (5.2)	2 (8)	2 (5.3)
Clinda + Metro	9 (2.4)	0 (0)	1 (2.5)	2 (10.5)	3 (3.9)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (5.3)
Clinda + Moxi	6 (1.6)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	3 (3.9)	0 (0)	0 (0)	2 (2.6)	0 (0)	0 (0)
Metro + Moxi	9 (2.4)	2 (9.5)	0 (0)	0 (0)	3 (3.9)	0 (0)	1 (2)	2 (2.6)	0 (0)	1 (2.6)

Abbreviations: BAC—bacteremia; BJI—bone/joint infection; Carba—carbapenem; Clinda—clindamycin; GI—gastrointestinal infection; IA—intraabdominal infection; LRTI—lower respiratory tract infection; Metro—metronidazole; Moxi—moxifloxacin; O/NS—other/not specified; PenBLI—penicillin/beta-lactamase inhibitor; SSTI—skin/soft tissue infection; SYS—non-microbiologically confirmed systemic infection; UTI—urinary tract infection.

#### 4. Discussion

The PPS 2016 revealed that RAAP is common in German acute care hospitals. Almost one in 10 patients receiving two or more antimicrobials on the day of survey received an RAAP combination.

There is only a limited range of clinical settings, in which treatment with some of the anaerobic combinations included in this analysis warrants a potential benefit for patients. In case of CDI, metronidazole was the medication recommended as first-line treatment at the time of the survey [20,21]. Therefore, some combinations of metronidazole with other antimicrobials, potentially also with other anaerobic antimicrobials, may be attributable to the simultaneous treatment of different medical conditions, where a de-escalation or stop of therapy was not yet possible. Gastrointestinal infections, however, only made up around 13% of all infections treated with redundant anaerobic antimicrobial combinations, and the majority of RAAP combinations containing metronidazole in this study were for non-gastrointestinal infections. Moreover, recent updates of the guidelines for the treatment of CDI have replaced metronidazole with vancomycin per os or fidaxomicin per os [20,21], thereby further decreasing potential indications for redundant anaerobic coverage.

In patients with severe systemic staphylococcal and streptococcal infections, the production of toxins can potentially be inhibited by the addition of clindamycin to the therapeutic regimen [22]. While this may explain some redundant combinations containing clindamycin, it probably only



accounts for a fraction of clindamycin use in this study. Since data concerning pathogens was not collected for all antimicrobial prescriptions, this explanation remains speculative.

The most frequent indication for RAAPs was the treatment of community-acquired LRTIs and SSTIs. While anaerobic coverage can be appropriate for the treatment of necrotizing fasciitis, erysipelas and cellulitis are the most common community-acquired SSTIs. For these infections, combinations of anaerobic antimicrobials are generally not recommended [23]. In the case of aspiration pneumonia, anaerobic coverage has historically been included in the treatment by many treating physicians. A recent update of the guideline for community-acquired pneumonia by the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America, however, does not recommend anaerobic coverage in the calculated treatment strategy [24].

The most frequently documented RAAP combination in this study was PenBLI and metronidazole. In alignment with this result, Huttner et al. also described piperacillin/tazobactam and metronidazole to be the most frequently prescribed anaerobic combination in a study focusing on antimicrobial prescribing behavior in the American Veterans Affairs healthcare system [7].

Prudent prescribing of antimicrobials offers considerable potential to decrease the consumption of anti-infective agents. We found that around 22% of all moxifloxacin prescriptions, 17% of all clindamycin prescriptions, and 16% of all metronidazole prescriptions were part of an RAAP combination and thus potentially avoidable. Other studies suggest even higher numbers in this regard [7,25].

The reasons for RAAP have not yet been fully uncovered. A lack of knowledge of the anaerobic coverage in beta lactams, such as PenBLI and carbapenems, is probably one of the reasons for these avoidable prescriptions. Few trials have evaluated the effectiveness of interventions aiming to reduce redundant prescriptions [25]. A recent study from South Korea showed an effective reduction with a pharmacist-led intervention [11], suggesting that a decrease of redundant antimicrobial prescriptions is achievable with relatively simple means.

Various limitations have to be acknowledged when interpreting the data. The analysis conducted for the purpose of this study was a secondary analysis of data collected during the national PPS in Germany in 2016. The primary objective of the PPS was to estimate the prevalence of patients with HAIs and the prevalence of patients receiving antimicrobials. Another important limitation is due to the fact that data collection in participating hospitals was performed by a diverse group of professionals with differences concerning their experience in surveillance and antimicrobial stewardship. The majority of data collectors were non-prescribers of antimicrobials. Therefore, mistakes in documentations due to misinterpretation of the prescriptions represents a potential confounder. To reduce this distorting effect and to ensure a high degree of consistency, all data collectors were systematically trained in the methodology delineated in the ECDC PPS protocol. Furthermore, it is important to acknowledge that no data regarding underlying pathogens in patients receiving antimicrobials for treatment were collected. Therefore, an assessment of whether an RAAP combination was adequate or not remains largely speculative. As participation in the PPS was on a voluntary basis, the data presented in this study were not from a representative sample for the healthcare system in Germany. However, due to the large number of participating hospitals, careful extrapolations to the national level appear justified.

## 5. Conclusions

PPS data can be used in a variety of ways to address aspects of antimicrobial stewardship. This study demonstrates that redundant anaerobic coverage in antimicrobial treatment is common in German acute care hospitals, however, to a lesser extent than reported in other studies. While reasons for this phenomenon are not yet fully understood, improving the prescriber's knowledge on the anaerobic spectra of beta lactams might be a feasible way to improve the quality of antimicrobial prescriptions in general, and specifically to reduce the frequency of RAAPs. Given the adverse effects of anaerobic antimicrobials on the human gut microbiome, the reduction of RAAPs should be a key target of future antimicrobial stewardship activities. A suitable way for hospitals to reduce RAAPs could be to offer a comprehensive therapy standard for anaerobic infections to prescribing physicians. Furthermore,

antimicrobial stewardship teams should place a focus on addressing the issue of RAAP when interacting with colleagues from other medical fields, and on discouraging prescribers with limited experience in the treatment of anaerobic infections to prescribe multiple anaerobic therapeutics simultaneously.

**Author Contributions:** S.J.S.A., S.H. and P.G. played an important role in the organization of the German point prevalence survey on healthcare-associated infections and antimicrobial use in 2016. M.B. created and managed the digital infrastructure necessary for data collection and analysis. S.J.S.A. and T.S.K. drafted the manuscript with the input of all listed co-authors. All authors have read and agree to the published version of the manuscript.

**Funding:** The German point prevalence survey 2016 on healthcare-associated infections and antimicrobial use and thereby this research was funded by the German Ministry of Health, grant number ZMVI1-2515FSB101. The APC was funded by the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité-Universitätsmedizin Berlin.

**Acknowledgments:** We would like to thank all hospitals participating in the German national point prevalence survey on healthcare-associated infections and antimicrobial use for their efforts and contribution. The German Ministry of Health funded the German national point prevalence survey 2016. The funder had no role in the writing of this manuscript and its submission for publication. We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Fund of Charité-Universitätsmedizin Berlin.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Buffie, C.G.; Jarchum, I.; Equinda, M.; Lipuma, L.; Gobourne, A.; Viale, A.; Ubeda, C.; Xavier, J.; Pamer, E.G. Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infect. Immun.* **2012**, *80*, 62–73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Zimmermann, P.; Curtis, N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota—A systematic review. *J. Infect.* **2019**, *76*, 471–489. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Veloo, A.C.; van Winkelhoff, A.J. Antibiotic susceptibility profiles of anaerobic pathogens in The Netherlands. *Anaerobe* **2015**, *31*, 19–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Cobo, F.; Rodríguez-Granger, J.; Pérez-Zapata, I.; Sampedro, A.; Aliaga, L.; Navarro-Marí, J.M. Antimicrobial susceptibility and clinical findings of significant anaerobic bacteria in southern Spain. *Anaerobe* **2019**, *59*, 49–53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Kioka, M.J.; DiGiovine, B.; Rezik, M.; Jennings, J.H. Anaerobic antibiotic usage for pneumonia in the medical intensive care unit. *Respirology* **2017**, *22*, 1656–1661. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Schmitz, M.; Roux, X.; Huttner, B.; Pugin, J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann. Intensive Care* **2018**, *8*, 88. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Huttner, B.; Jones, M.; Rubin, M.A.; Madaras-Kelly, K.; Nielson, C.; Goetz, M.B.; Neuhauser, M.M.; Samore, M.H. Double trouble: How big a problem is redundant anaerobic antibiotic coverage in Veterans Affairs medical centres? *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 1537–1539. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. De With, K.; Allerberger, F.; Amann, S.; Apfalter, P.; Brodt, H.R.; Eckmanns, T.; Fellhauer, M.; Geiss, H.K.; Janata, O.; Krause, R.; et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: A guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection* **2016**, *44*, 395–439. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Schultz, L.; Lowe, T.J.; Srinivasan, A.; Neilson, D.; Pugliese, G. Economic impact of redundant antimicrobial therapy in US hospitals. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2014**, *35*, 1229–1235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Rattanaumpawan, P.; Morales, K.H.; Binkley, S.; Synnestvedt, M.; Weiner, M.G.; Gasink, L.B.; Fishman, N.O.; Lautenbach, E. Impact of antimicrobial stewardship programme changes on unnecessary double anaerobic coverage therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* **2011**, *66*, 2655–2658. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Kim, M.; Kim, H.S.; Song, Y.J.; Lee, E.; Song, K.H.; Choe, P.G.; Park, W.B.; Bang, J.H.; Kim, E.S.; Park, S.W.; et al. Redundant combinations of antianaerobic antimicrobials: Impact of pharmacist-based prospective audit and feedback and prescription characteristics. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2020**, *39*, 75–83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Aghdassi, S.J.S.; Schwab, F.; Hansen, S.; Hansen, S.; Peña Diaz, L.A.; Behnke, M.; Gastmeier, P.; Kramer, T.S. The quality of antimicrobial prescribing in acute care hospitals: Results derived from a national point prevalence survey, Germany, 2016. *Eurosurveillance* **2019**, *24*, 1900281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial use in European Acute Care Hospitals. Protocol Version 5.3. Stockholm: ECDC; 2016. Available online: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf> (accessed on 17 May 2020).
14. Federal Office of Statistics. Anzahl der Krankenhäuser in Deutschland in den Jahren 2000 Bis 2018 [Number of Hospitals in Germany in the Years 2000 until 2018], 2020. Available online: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/2617/umfrage/anzahl-der-krankenhaeuser-in-deutschland-seit-2000/> (accessed on 17 May 2020).
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment 2013. Oslo, 2012. Available online: [https://www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf) (accessed on 17 May 2020).
16. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters. Version 10.0, 2020. Available online: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_10.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf) (accessed on 17 May 2020).
17. Brook, I.; Wexler, H.M.; Goldstein, E.J. Antianaerobic antimicrobials: Spectrum and susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Rev.* **2013**, *26*, 526–546. [CrossRef] [PubMed]
18. Brook, I. Antimicrobials therapy of anaerobic infections. *J. Chemother.* **2016**, *28*, 143–150. [CrossRef] [PubMed]
19. German Protection against Infection Act. Gesetze-im-Internet Website. Available online: <http://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/BJNR104510000.html> (accessed on 17 May 2020).
20. McDonald, L.C.; Gerding, D.N.; Johnson, S.; Bakken, J.S.; Carroll, K.C.; Coffin, S.E.; Dubberke, E.R.; Garey, K.W.; Gould, C.V.; Kelly, C.; et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin. Infect. Dis.* **2018**, *66*, e1–e48. [CrossRef] [PubMed]
21. Ooijsaar, R.E.; van Beurden, Y.H.; Terveer, E.M.; Goorhuis, A.; Bauer, M.P.; Keller, J.J.; Mulder, C.J.J.; Kuijper, E.J. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection. *Clin. Microbiol. Infect.* **2018**, *24*, 452–462. [CrossRef] [PubMed]
22. Andreoni, F.; Zürcher, C.; Tarnutzer, A.; Schilcher, K.; Neff, A.; Keller, N.; Maggio, E.M.; Poyart, C.; Schuepbach, R.A. Clindamycin Affects Group A Streptococcus Virulence Factors and Improves Clinical Outcome. *J. Infect. Dis.* **2016**, *215*, 269–277. [CrossRef]
23. Stevens, D.L.; Bisno, A.L.; Chambers, H.F.; Dellinger, E.P.; Goldstein, E.J.C.; Gorbach, S.L.; Hirschmann, J.; Kaplan, S.L.; Montoya, J.G.; Wade, J.C.; et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* **2014**, *59*, e10–e52. [CrossRef] [PubMed]
24. Metlay, J.P.; Waterer, G.W.; Long, A.C.; Anzueto, A.; Brozek, J.; Crothers, K.; Cooley, L.A.; Dean, N.C.; Fine, M.J.; Flanders, S.A.; et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *200*, e45–e67. [CrossRef] [PubMed]
25. Glowacki, R.C.; Schwartz, D.N.; Itokazu, G.S.; Wisniewski, M.F.; Kieszowski, P.; Weinstein, R.A. Antibiotic Combinations with Redundant Antimicrobial Spectra: Clinical Epidemiology and Pilot Intervention of Computer-Assisted Surveillance. *Clin. Infect. Dis.* **2003**, *37*, 59–64. [CrossRef] [PubMed]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### **2.3. Anwendung neuer antiinfektiver Substanzen in deutschen Krankenhäusern am Beispiel von Linezolid.**

**Tobias Siegfried Kramer**, Frank Schwab, Michael Behnke, Sonja Hansen, Petra Gastmeier, Seven Johannes Sam Aghdassi. **Linezolid use in German acute care hospitals: results from two consecutive national point prevalence surveys.** Antimicrob Resist Infect Control. 2019 Oct 21;8:159. Impact Factor: 3,801

Linezolid ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Oxazolidinone. Es wurde 2001 in Deutschland zur Therapie bakterieller Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* und Glycopeptid-resistenten Enterkokken als Therapieoption der Reserve zugelassen. Seit der Zulassung werden wiederkehrend steigende Resistenzraten von grampositiven Kokken gegen Linezolid berichtet (48–50). Der Gebrauch von Linezolid ist ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung der Resistenz im klinischen Isolat (51–53). Ziel dieser Untersuchung war es das Verschreibungsverhalten für Linezolid in deutschen Krankenhäusern zu beschreiben und Ziele für mögliche AMS Interventionen zu identifizieren.

Es wurden alle Anwendungen von Linezolid aus den konsekutiven PPS der Jahre 2011 und 2016 in unsere Untersuchung eingeschlossen. Die Dokumentation nosokomialer Infektionen und der Anwendung von Antiinfektiva in den PPS erfolgte gemäß der Methodik des europäischen Zentrums für Krankheitsprävention und Kontrolle (ECDC).

Zwischen 2011 und 2016 stieg der Anteil von Linezolid an allen dokumentierten Antibiotikagaben signifikant an ( $p < 0.01$ ). Im Jahr 2011 erhielten 0,3% (119 von 41.539) aller Patienten mit einer antibiotischen Therapie Linezolid. In der darauffolgenden Punktprävalenzstudie 2016 betrug dieser Anteil 0,4% (255 of 64.412;  $p < 0.01$ ). Intensivstationen waren 2016 die Stationsart mit dem höchsten Verschreibungsanteil an Linezolid. Die größte absolute Anzahl an Patienten, die mit Linezolid therapiert wurden, entfielen auf Patienten in den nicht-intensivmedizinischen Bereichen. Die Anwendung von Linezolid erfolgte zum größten Anteil zur Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen sowie Atemwegsinfektionen (38%). Trotz ausreichender oraler Bioverfügbarkeit, wurde 2016 der überwiegende Anteil (70%) aller Linezolidgaben parenteral verabreicht. Die durchgeführte multivariable Regressionsanalyse identifizierte Antibiotikaverschreibung auf Intensivstationen

als unabhängigen Risikofaktor für die Verschreibung von Linezolid. AMU in Krankenhäusern im Norden und Südwesten Deutschlands waren unabhängige protektive Faktoren für eine Verschreibung von Linezolid.

In unserer Untersuchung konnten wir Potenzial für die Verbesserung der Verschreibung von Linezolid in deutschen Krankenhäusern identifizieren. Unter Berücksichtigung steigender Resistenzraten sollte die Optimierung der Anwendung von Reserveantibiotika wie Linezolid, ein Ziel zukünftiger AMS -Aktivitäten sein.



RESEARCH

Open Access

# Linezolid use in German acute care hospitals: results from two consecutive national point prevalence surveys



Tobias Siegfried Kramer<sup>1,2</sup>, Frank Schwab<sup>1,2</sup>, Michael Behnke<sup>1,2</sup>, Sonja Hansen<sup>1,2</sup>, Petra Gastmeier<sup>1,2</sup> and Seven Johannes Sam Aghdassi<sup>1,2\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Linezolid belongs to a reserve group of antibiotics. In recent years, reports on linezolid resistance in gram-positive cocci have become more frequent. Overuse of linezolid is a relevant factor for resistance development. The objective of this study was to describe current prescription practices of linezolid in German hospitals and identify targets for antimicrobial stewardship interventions.

**Methods:** We analyzed all linezolid prescriptions from the datasets of the consecutive national point prevalence surveys performed in German hospitals in 2011 and 2016. In both surveys, data on healthcare-associated infections and antimicrobial use were collected following the methodology of the European Centre for Disease Prevention and Control.

**Results:** Overall, the percentage of linezolid among all documented antimicrobials increased significantly from 2011 to 2016 ( $p < 0.01$ ). In 2011, 0.3% (119 of 41,539) patients received linezolid, in 2016 this proportion was significantly higher (0.4%; 255 of 64,412 patients;  $p < 0.01$ ). In 2016, intensive care units (ICUs) were the wards most frequently prescribing linezolid. The largest proportion of patients receiving linezolid were non-ICU patients. Roughly 38% of linezolid prescriptions were for treatment of skin/soft tissue and respiratory tract infections. In 2016, linezolid was administered parenterally in 70% ( $n = 179$ ) of cases. Multivariable analysis showed that the ward specialty ICU posed an independent risk factor, while Northern and Southwestern regions in Germany were independent protective factors for a high rate of linezolid prescriptions.

**Conclusions:** In conclusion, we detected potentials for improving linezolid prescription practices in German hospitals. Given the emergence of linezolid resistance, optimization of linezolid use must be a target of future antimicrobial stewardship activities.

**Keywords:** Linezolid, Antimicrobial use, Antimicrobial stewardship, Surveillance, Point prevalence survey

## Background

Linezolid is an antimicrobial substance belonging to the group of oxazolidinones. It is effective against gram-positive cocci, such as staphylococci and enterococci. In the early 2000s, linezolid was introduced into the German market. It was licensed for the treatment of certain bacterial infections caused by methicillin-resistant

*Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant enterococci (VRE). These included the treatment of pneumonia caused by MRSA [1–3], as well as severe skin and soft tissue infections [3, 4]. With its classification as a reserve group antibiotic by the World Health Organization, many applications of linezolid have to be regarded as off-label. This especially applies to the treatment of bone and joint infections [5–9], peritonitis [10], bacteremia [11–14], and endocarditis [15]. Additionally, the excellent oral bioavailability opened new opportunities [16].

\* Correspondence: seven-johannes-sam.aghdassi@charite.de

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Berlin, Germany

<sup>2</sup>National Reference Center for Surveillance of Nosocomial Infections, Berlin, Germany



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Resistance against linezolid in gram-positive cocci is caused by a diverse selection of mutations, which have been identified since the introduction of the drug into the market [17]. Cases of linezolid-resistant enterococci and staphylococci have been reported from outbreaks as well as clinical isolates with increasing frequency [18–20]. Resistance against linezolid is also increasing in Germany [21–23]. Prior treatment with linezolid has been identified as a risk factor for linezolid resistance [24]. Given the relevance of this topic and the lack of robust epidemiological data on the subject, the objective of our study was to describe the current practices of linezolid use in German hospitals and to identify targets for antimicrobial stewardship efforts to promote the prudent use of linezolid.

### Methods

Two point prevalence surveys (PPSs) were conducted in acute care hospitals in Germany in the years 2011 and 2016. Data collection in the participating hospitals was executed by trained local hospital staff. For both surveys, training was organized by the German National Reference Center for Surveillance of Nosocomial Infections in special one-day courses to ensure methodological consistency. Per participating hospital, one person had to attend at least one training course. The training comprised of a detailed presentation of the scope and methodology of the survey, and included case vignettes to be completed by all participants. All data were collected in alignment with the methodology and definitions provided by the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [25]. In all cases, participation was on a voluntary basis. In the PPSs, data on healthcare-associated infections (HAIs), antimicrobial use, as well as further indicators of infection prevention and control and antimicrobial stewardship, as defined in the ECDC protocol, were collected. Only patients hospitalized at the time of the survey were included. Following a point prevalence approach, only information available at the time of the survey was collected. The specifics of data collection and management have been described elsewhere in more detail [26–28].

From the data gathered, we extracted all linezolid prescriptions, which were recorded by data collectors, for further analysis. Hospitals and wards, which had at least one patient receiving linezolid, were identified and compared to hospitals and wards where linezolid was not used. Analyses were conducted for all hospitals and separately for a core group of 46 hospitals, which took part in both surveys (2011 and 2016). Following the ECDC methodology, every antimicrobial prescription recorded in the survey had to be allocated to an indication. The ECDC protocol differentiated between antimicrobial use for treatment of infections, prophylactic antimicrobial

use and antimicrobial use for other or unknown reasons. Treatment was further segregated into treatment for hospital-acquired infections, community-acquired infections and infections acquired in long-term care facilities. We analyzed the indications for linezolid use and if used for treatment of an infection, we described the site of the infection. Furthermore, data on the route of application were collected and analyzed.

As mentioned above, participating hospitals collected data on HAIs and antimicrobial use. However, the two data sets (HAIs and antimicrobial use) cannot be linked without limitations, since definitions for the HAIs did not correspond with definitions for the site of infection in antimicrobial use for treatment. This means, that patients may have documented use of an antimicrobial for treatment of a hospital-acquired infection, but no corresponding HAI was documented, since the ECDC criteria for an active HAI were not fulfilled. In a similar manner, patients with ECDC HAIs may not have a recorded antimicrobial prescription for a hospital-acquired infection. The background is that the indication for antimicrobial use was supposed to reflect the prescribers' opinion, whereas the ECDC HAIs required the fulfilment of a set of criteria. Despite this difficulty, we analyzed whether a HAI was documented in patients receiving linezolid, and if a pathogen for the HAI was recorded.

Chi-squared test and Mann–Whitney U test were utilized for univariable analysis. Furthermore, we conducted a multivariable logistic regression analysis to identify predictors of a high rate of linezolid use among all antimicrobials in wards with at least one patient receiving linezolid. A high rate was defined as being equal or greater the 75th percentile of all wards with at least one linezolid prescription. To determine this outcome, we performed a multivariable logistic regression analysis by variable selection stepwise forward. The following parameters were included in the model:

- At the hospital level: hospital type; hospital ownership; number of hospital beds; presence of designated staff for antimicrobial stewardship; number of blood cultures per 100 patient days; number of stool tests for *Clostridioides difficile* infection per 100 patient days; participation in a surveillance network for *Clostridioides difficile* infections; participation in a surveillance network for antimicrobial consumption; participation in a surveillance network for antimicrobial resistance; presence of guidelines for antimicrobial use; presence of training for antimicrobial use; presence of bundles for antimicrobial use; presence of checklists for antimicrobial use; presence of audits for antimicrobial use; presence of surveillance of



antimicrobial use; presence of feedback of data on antimicrobial use.

- At the ward level: ward specialty; number of ward beds; prevalence of patients with antimicrobial use; percentage of antimicrobials with a reason in notes (i.e. documented indication); presence of a post-prescription review of antimicrobials within 72 h.

All analyses were conducted with SPSS (IBM SPSS statistics, Somers, NY, USA) and OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version. [www.OpenEpi.com](http://www.OpenEpi.com), updated 2013/04/06, accessed 2019/06/07). A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

#### Ethical approval

The German Protection against Infection Act ("*Infektionsschutzgesetz*") requires all hospitals in Germany to collect data on HAIs and antimicrobial use. Since all data collected were anonymized and handled in accordance with the German Protection against Infection Act, ethical approval and informed consent were not required.

#### Results

A total of 132 hospitals took part in the PPS 2011, and 218 hospitals participated in the survey in 2016. The prevalence of patients with antimicrobial use (pooled mean) was 25.5% in 2011 (10,607 of 41,539 patients) and 25.9% in 2016 (16,688 of 64,412 patients). The percentage of patients receiving linezolid increased significantly ( $p < 0.01$ ) from 0.3% (119 of 41,539 patients) in 2011 to 0.4% (255 of 64,412 patients) in 2016. Collectively, the number of linezolid prescriptions among all antimicrobial prescriptions increased significantly ( $n = 119$  (0.8%) in 2011 vs.  $n = 255$  (1.2%) in 2016;  $p < 0.01$ ). While in 2011 37.1% hospitals ( $n = 49$ ) documented patients with linezolid, this increased to 43.6% ( $n = 95$ ) in 2016. The number of wards which used linezolid significantly increased from 2011 to 2016 (98 vs. 212;  $p < 0.01$ ). The median percentage of linezolid among all antimicrobial prescriptions in wards with at least one linezolid prescription decreased from 9.5% (interquartile range: 6.5–13.6) to 9.1% (interquartile range: 6.7–14.3). Regional differences in the use of linezolid were detected, with a significant increase in the percentage of participating wards that used linezolid in the West of Germany (Table 1). The majority of wards prescribing Linezolid in 2016 were intensive care units (ICUs) (37.3% ( $n = 79$ )), surgical non-ICU wards (28.3% ( $n = 60$ )) and medical non-ICU wards (23.6% ( $n = 50$ )). The majority of patients receiving linezolid were medical and surgical non-ICU patients. In 2016, roughly 50.6% ( $n = 129$ ) of prescriptions of linezolid were for treatment of hospital-

acquired infections. Among all treatments, treatment of skin and soft tissue infections remained a common indication from 2011 (20.2% ( $n = 21$ )) to 2016 (23.7% ( $n = 55$ )). Lower respiratory tract infections made up a smaller proportion of documented indications for linezolid in 2016 (18.1% ( $n = 42$ )) when compared to 2011 (26.0% ( $n = 27$ )). In 2016, Bone and joint infections (12.1% ( $n = 28$ )), bacteremia (11.6% ( $n = 27$ )) and intraabdominal infections (9.9% ( $n = 23$ )) represented a large part of the remaining indications for treatment with linezolid (Table 2). On non-ICU wards, 44.2% ( $n = 69$ ) of linezolid was prescribed orally (Table 3).

In patients included in the survey 2016 with linezolid use and HAIs as defined by the ECDC, a total of 132 pathogens were documented. Among the most frequently isolated pathogens were enterococci ( $n = 44$ ; 10 of which with resistance against vancomycin), coagulase negative staphylococci ( $n = 21$ ) and *Staphylococcus aureus* ( $n = 19$ ; 12 of which with resistance against methicillin) (Additional file 1: Table S1"). Structural and process parameters of antimicrobial use and antimicrobial stewardship which were only collected in the PPS 2016 (Additional file 1: Table S2), as well as data on a separate analysis of the core group of 46 hospitals participating in both surveys can be also found in the online-supplement (Additional file 1: Table S3) of this article.

Multivariable logistic regression revealed that the ward specialty ICU was significantly associated with a high rate ( $\geq 75\%$  percentile) of linezolid prescriptions among all antimicrobial prescriptions in wards with at least one patient receiving linezolid. Conversely, the regions North and Southwest, as well as a 1 % increase in the prevalence of patients with antimicrobial use, were factors significantly decreasing the likelihood of a high rate of linezolid among all antimicrobials. Further parameters, which related to antimicrobial stewardship activities, were not demonstrated to have a significant effect on the rate of linezolid prescriptions (Table 4).

#### Discussion

Overall, we did not observe a drastic change in the use of linezolid in German hospitals participating in the two PPSs. Although significantly more patients received linezolid in 2016 than in 2011, the median of the proportion of linezolid among all antimicrobials prescribed in wards with linezolid use slightly decreased, while the 75% percentile increased. This observation could be explained by a few wards with intensified use of linezolid, compared to a larger number of wards trying to restrict linezolid use. Furthermore, a larger proportion of the participating hospitals and wards documented at least one patient receiving linezolid in 2016, when compared to 2011. This development could have been triggered by the reported increase in HAIs caused by VRE in

**Table 1** Hospitals, wards, and patients with linezolid use. Data from the national point prevalence surveys 2011 and 2016. Data comparison of the two surveys

Parameter	Group	Variable	Number (percentage) or Median (IQR)		Total PPS 2016	With linezolid use PPS 2016	p-value	
			Total PPS 2011	With linezolid use PPS 2011				
Participating hospitals	Total		132 (100)	49 (37.1)	218 (100)	95 (43.6)	0.24	
	Number of hospital beds	Median (IQR)	359 (182–607)*	607 (410–822)**	305 (186–548)*	519 (310–728)**	0.17*; 0.04**	
	Prevalence of patients with antimicrobial use	Median (IQR)	25.1 (19.2–31.2)*	29.5 (25.2–31.9)**	26.2 (19.5–30.5)*	28.7 (20.9–32.9)**	0.67*; 0.59**	
	Hospital type	Primary care		71 (100)	13 (18.3)	118 (100)	29 (24.6)	0.32
		Secondary care		28 (100)	18 (64.3)	41 (100)	28 (68.3)	0.73
		Tertiary care		22 (100)	15 (68.2)	36 (100)	30 (83.3)	0.20
		Specialized hospital		10 (100)	2 (20)	23 (100)	8 (34.8)	0.44
	Hospital ownership	Other/Unknown		1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (n.a.)	n.a.
		Public		n.a.	n.a.	103 (100)	57 (55.3)	n.a.
		Private, not for profit		n.a.	n.a.	63 (100)	18 (28.6)	n.a.
Private, for profit			n.a.	n.a.	31 (100)	11 (35.5)	n.a.	
Other/Unknown			n.a.	n.a.	21 (100)	9 (42.9)	n.a.	
Total			2142 (100)	98 (4.6)	3182 (100)	212 (6.7)	< 0.01	
Participating wards	Number of ward beds	Median (IQR)	25 (18–34)*	20 (12–33)**	26 (18–34)*	24 (16–34)**	0.01*; 0.08**	
	Prevalence of patients with antimicrobial use	Median (IQR)	23.1 (10.0–39.3)*	53.5 (33.3–72.9)**	25.0 (11.5–40.0)*	45.0 (33.3–63.6)**	0.04*; 0.05**	
	Percentage of antimicrobials with reason in notes	Median (IQR)	100 (50.0–100)*	95.3 (60.0–100)**	83.3 (44.4–100)*	82.5 (33.8–100)**	< 0.01*; 0.01**	
	Percentage of linezolid among all antimicrobials	Median (IQR)	0 (0–0)*	9.5 (6.5–13.6)**	0 (0–0)*	9.1 (6.7–14.3)**	< 0.01*; 0.82**	
	Ward specialty		656 (100)	25 (3.8)	1034 (100)	50 (4.8)	0.32	
Included	Medical (incl. Geriatrics, neurology)	Surgical (incl. G/O, urology, ENT)	711 (100)	24 (3.4)	952 (100)	60 (6.3)	< 0.01	
		ICU	201 (100)	40 (20.0)	346 (100)	79 (22.8)	0.43	
		Other/Not specified	545 (100)	9 (1.7)	850 (100)	23 (2.7)	0.20	
		West	597 (100)	16 (2.7)	927 (100)	54 (5.8)	< 0.01	
	Region	North	349 (100)	22 (6.3)	312 (100)	19 (6.1)	0.91	
		Southwest	404 (100)	18 (4.5)	813 (100)	57 (7.0)	0.08	
		Southeast	250 (100)	17 (6.8)	420 (100)	33 (7.9)	0.62	
	East	542 (100)	25 (4.6)	710 (100)	49 (6.9)	0.09		
	Total		41,539 (100)	119 (0.3)	64,412 (100)	255 (0.4)	< 0.01	

**Table 1** Hospitals, wards, and patients with linezolid use. Data from the national point prevalence surveys 2011 and 2016. Data comparison of the two surveys (Continued)

Parameter	Group	Variable	Number (percentage) or Median (IQR)		p-value		
			Total PPS 2011	With linezolid use PPS 2011			
patients	Patient specialty	Medical (incl. Geriatrics, neurology)	16,276 (100)	37 (0.2)	27,704 (100)	64 (0.2)	0.95
		Surgical (incl. G/O, urology, ENT)	16,828 (100)	39 (0.2)	25,656 (100)	119 (0.5)	<b>&lt; 0.01</b>
		Intensive care	1,652 (100)	40 (2.4)	2,674 (100)	65 (2.4)	0.99
		Other/Not specified	6,783 (100)	3 (0.0)	8,378 (100)	7 (0.1)	0.37

Where more than one p-value per row is given, asterisks are used to indicate the corresponding datasets. P-values for variables where median and interquartile range are stated, were calculated with Mann-Whitney U test. P-values for variables where number and percentage are stated, were calculated with Chi-squared test. Bold print is used to indicate statistical significance. Abbreviations: IQR interquartile range, PPS point prevalence survey, West North Rhine-Westphalia, North Bremen, Hamburg, Lower Saxony, Mecklenburg-West Pomerania, Schleswig-Holstein, Saurhwest Baden-Württemberg, Saarland, Rheinland-Palrtinate, Southeast Bavaria, Hesse, East Berlin, Brandenburg, Saxony, Saxony-Anhalt, Thuringia; n.a. not available/not applicable, FTE full-time equivalent, GYO gynecology and obstetrics, ENT otolaryngology, ICU intensive care unit

**Table 2** Indications for linezolid use. Data from the national point prevalence surveys 2011 and 2016. Data comparison of the two surveys

Indication	Variable	Number (percentage)		p-value
		PPS 2011	PPS 2016	
All	Total	119 (100)	255 (100)	n.a.
	Total	104 (87.4)	232 (91.0)	0.29
	Site of infection (CI+ LI+ HI)			
	All	104 (100)	232 (100)	
	Bacteremia	10 (9.6)	27 (11.6)	0.38 (a)
	Non-laboratory confirmed systemic infection	9 (8.7)	18 (7.8)	
	Bone/Joint infection	10 (9.6)	28 (12.1)	
	Skin/Soft tissue infection	21 (20.2)	55 (23.7)	
	Intraabdominal infection	5 (4.8)	23 (9.9)	
	Lower respiratory tract infection	27 (26.0)	42 (18.1)	
Treatment CI+ LI	Urinary tract infection	4 (3.8)	12 (5.2)	
	Other/Not specified	18 (17.3)	27 (11.6)	
	Total	43 (36.1)	103 (40.4)	0.44
	Site of infection (CI+ LI)			
	All	43 (100)	103 (100)	
	Bacteremia	3 (7.0)	9 (8.7)	0.21 (a)
	Non-laboratory confirmed systemic infection	4 (9.3)	5 (4.9)	
	Bone/Joint infection	4 (9.3)	11 (10.7)	
	Skin/Soft tissue infection	8 (18.6)	28 (27.2)	
	Intraabdominal infection	0 (0)	11 (10.7)	
Lower respiratory infection	13 (30.2)	19 (18.4)		
Urinary tract infection	2 (4.7)	6 (5.8)		
Other/Not specified	9 (20.9)	14 (13.6)		

**Table 2** Indications for linezolid use. Data from the national point prevalence surveys 2011 and 2016. Data comparison of the two surveys (Continued)

Indication	Variable	Site of infection	Number (percentage)		p-value	
			PPS 2011	PPS 2016		
Treatment HI	Total		61 (51.3)	129 (50.6)	0.90	
	Site of infection (HI)	All		61 (100)	129 (100)	
		Bacteremia		7 (11.5)	18 (14.0)	0.94 (a)
		Non-laboratory confirmed systemic infection		5 (8.2)	13 (10.1)	
		Bone/joint infection		6 (9.8)	17 (13.2)	
		Skin/Soft tissue infection		13 (21.3)	27 (20.9)	
		Intraabdominal infection		5 (8.2)	12 (9.3)	
		Lower respiratory infection		14 (23.0)	23 (17.8)	
		Urinary tract infection		2 (3.3)	6 (4.7)	
		Other/Not specified		9 (14.8)	13 (10.1)	
		Other/Unknown		15 (12.6)	23 (9.0)	0.29

Except where specified otherwise, p-values were calculated using Chi-squared test. Abbreviations: PPS point prevalence survey, CI community-acquired infection, LI infection acquired in long-term care, HI hospital-acquired infection, n.a. not applicable; (a) p-values were calculated for all listed sites of infection collectively using R by C tables

**Table 3** Antimicrobial prescriptions and linezolid prescriptions. Data from the national point prevalence surveys 2011 and 2016. Data comparison of the two surveys

Parameter	Variable	Specification	Number (percentage)		p-value	
			PPS 2011	PPS 2016		
Antimicrobial prescriptions (all)			14,076 (100)	22,086 (100)	n.a.	
Linezolid prescriptions (all)			119 (0.8)	255 (1.2)	<b>&lt; 0.01</b>	
Linezolid prescriptions (all wards)	Total		119 (100)	255 (100)	n.a.	
	Dosage	2 × 600 mg	n.a.	227 (89.0)	n.a.	
		All other dosages	n.a.	28 (11.0)		
	Route of application	Parenteral		87 (73.1)	179 (70.2)	0.57
Oral			32 (26.9)	76 (29.8)		
Linezolid prescriptions in non-ICU wards	Total		67 (56.3)	156 (61.2)	n.a.	
	Route of application	Parenteral		36 (53.7)	87 (55.8)	0.78
		Oral		31 (46.3)	69 (44.2)	

P-values for variables were calculated using Chi-squared test. Bold print is used to indicate statistical significance. Abbreviations: PPS point prevalence survey, ICU intensive care unit, n.a. not available/not applicable

Germany [29]. Observed regional differences in the prevalence of linezolid use might be explained by existing regional differences in the proportion of MRSA and VRE in HAIs in Germany [29, 30].

In 2011, a large number of patients treated with linezolid were hospitalized in ICUs. In 2016, this was still true and could be interpreted as an indication that linezolid is primarily prescribed for treatment of severe infections, such as pneumonia caused by MRSA [31]. However, patients in surgical non-ICU wards were the second most common patient group to receive linezolid in 2016. In this patient group, off-label use of linezolid appears likely [32]. Recommendations by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America include linezolid as an option in the treatment of complicated intraabdominal infections [33]. However, high quality evidence on this recommendation is scarce. Furthermore, the sole application of international guidelines or guidelines from another country does not consider the underlying epidemiological situation of drug resistance in Germany [34, 35] and therefore, is not always appropriate.

While the above-listed indications and off-label use of linezolid represent one aspect of evaluating linezolid use, dosing and route of application are other important factors. According to our data, linezolid was adequately prescribed as 600 mg twice daily in almost 90% of cases. However, more than half of patients outside of ICUs received linezolid intravenously. This either reflects the severe morbidity of these patients, or shows a lack of knowledge of pharmacokinetics and pharmacodynamics, given the good oral bioavailability of linezolid [16]. Adverse events, especially in patients undergoing parenteral treatment with linezolid for longer than 10 days, have been repeatedly described [36, 37]. Sensitizing prescribers for the adverse effects of linezolid use can be an effective intervention to decrease linezolid use and establish less harmful therapeutic regimens. When this is done, an emphasis should be placed on a multidisciplinary approach at the matter.

Several reports have identified effective antimicrobial stewardship measures focusing on linezolid that did not only decrease use [38] and costs [39], but also led to a reduction of resistance against linezolid [40]. In this

**Table 4** Multivariable analysis for the outcome high rate of linezolid prescriptions per 100 antimicrobial prescriptions of 212 wards with linezolid use in the point prevalence survey 2016

Outcome	Parameter	Odds ratio	95% confidence interval	p-value
High rate of linezolid prescriptions per 100 antimicrobial prescriptions (≥3Q)	Prevalence of patients with antimicrobial use (per 1% increase)	0.94	0.92–0.96	<b>&lt; 0.01</b>
	North (region)	0.19	0.04–0.78	<b>0.02</b>
	Southwest (region)	0.43	0.19–0.99	<b>0.05</b>
	Intensive care unit (ward specialty)	4.89	2.05–11.70	<b>&lt; 0.01</b>

Bold print is used to indicate statistical significance. High was defined as greater or equal than the 75th percentile (3Q). The value for 3Q was 14.3%. Abbreviations: North Bremen, Hamburg, Lower Saxony, Mecklenburg-West Pomerania, Schleswig-Holstein; Southwest Baden-Württemberg, Saarland, Rhineland-Palatinate



context, it is important to acknowledge that despite clinical benefits and cost-effectiveness of linezolid, there are multiple alternative treatment options for multidrug resistant staphylococci infections that were demonstrated to lead to non-inferior outcomes [41], while being even more cost-effective [42].

As shown in our multivariable analysis, the ward specialty ICU represented an independent risk factor for a high rate of linezolid prescriptions. This finding could potentially be explained by the general recommendation to reserve linezolid for the therapy of patients with severe infections and high risk for gram-positive multidrug resistant organisms (e.g. MRSA or VRE). In the case of MRSA, alternative effective treatment options are available and a decrease in methicillin-resistance was described for HAIs caused by *Staphylococcus aureus* in Germany [30]. However, the same does not apply for VRE [29]. Pronounced regional differences were demonstrated in Germany regarding the proportion of vancomycin-resistance in HAIs caused by enterococci. Northern and Southwestern regions of Germany are among the parts of the country with the lowest rates of infections due to VRE [43]. This could represent an explanation for those regions being independent protective factors for a high rate of linezolid use in our multivariable analysis.

#### Limitations

Since the national PPSs were not originally designed for linezolid-related analyses, various limitations have to be recognized:

- The data in both surveys were collected mostly by non-prescribers. Therefore, the quality of the collected data is highly dependent on documentation quality by the prescribers and/or interaction with the prescribers. To reduce this confounding effect, the staff collecting data were trained prior to the survey according to the ECDC protocol by members of the German National Center for Surveillance of Nosocomial Infections.
- Participation in the surveys was voluntary. Therefore, centers with a higher motivation to conduct surveillance may be overrepresented. Frequently, these are hospitals with higher rates of HAIs and antimicrobial use. This could conceivably lead to an overestimation with regard to the use of linezolid and other reserve group antibiotics.
- Because of the study design, we were only able to describe pathogens in patients, which fulfilled the requirements for HAIs according to ECDC definitions. In patients with infections, which did not fulfill the ECDC definitions, we cannot make any statement about underlying pathogens.

Definitions for the ECDC HAIs did not correspond with definitions for site of infection in antimicrobial use for treatment. Indication for antimicrobial use reflected the prescribers' opinion, whereas the ECDC HAIs required the fulfilment of a set of criteria. Linkage of the two datasets can only be done with reservations.

#### Conclusion

Linezolid is an effective antibacterial substance, but increasing use is associated with resistance. Our data showed that prescription of linezolid is common in German hospitals. Off-label use appears to account for a relevant proportion of prescriptions. Especially surgical non-ICU wards might be a target for antimicrobial stewardship efforts promoting the prudent use of linezolid.

#### Supplementary information

**Supplementary information** accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0617-0>.

**Additional file 1.** Subanalyses and additional data.

#### Abbreviations

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control; HAI(s): Healthcare associated infection(s); ICU(s): Intensive care unit(s); MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; PPS(s): Point prevalence survey(s); VRE: Vancomycin-resistant enterococci

#### Acknowledgements

The authors wish to thank all hospitals that participated in the national point prevalence surveys for their dedication and efforts. Moreover, we wish to express gratitude to the European Centre for Disease Prevention and Control for leading the survey on the European level, and to the German Ministry of Health for funding the survey. The funders had no role in study design, data collection and interpretation, or the decision to submit the work for publication.

#### Authors' contributions

TK and SA defined the objectives of the study, led the study design and development, and also drafted the manuscript. MB provided the programming to establish the IT-infrastructure for conducting the surveys. FS conducted the statistical analyses with input from TK and SA. SH and PG made essential contributions to increase the quality of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

#### Funding

The German Ministry of Health funded the national point prevalence surveys conducted in 2011 and 2016.

#### Availability of data and materials

The datasets, on which all analyses are based, are available from the corresponding author upon reasonable request.

#### Ethics approval and consent to participate

Not applicable, because all data displayed in this publication are surveillance-based data, obtained in accordance with the German Protection against Infection Act ("*Infektionsschutzgesetz*").

#### Consent for publication

Not applicable, because all data displayed in this publication are surveillance-based data, obtained in accordance with the German Protection against Infection Act ("*Infektionsschutzgesetz*").

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 24 June 2019 Accepted: 1 October 2019

Published online: 21 October 2019

**References**

- Chastre J, Blasi F, Masterton RG, Rello J, Torres A, Welte T. European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 4):19–36.
- Pletz MW, Burkhardt O, Welte T. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia: linezolid or vancomycin? - comparison of pharmacology and clinical efficacy. *Eur J Med Res.* 2010; 15(12):507.
- Brinkmann A, Rohr AC, Frey OR, Kruger WA, Brenner T, Richter DC, et al. S2k guidelines of the PEG on calculated parenteral initial treatment of bacterial diseases in adults : Focused summary and supplementary information on antibiotic treatment of critically ill patients. *Anaesthesist.* 2018;67(12):936–49.
- Bassetti M, Baguñeid M, Bouza E, Dryden M, Nathwani D, Wilcox M. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(s4):3–18.
- Cobo J, Lora-Tamayo J, Euba G, Jover-Saenz A, Palomino J, del Toro MD, et al. Linezolid in late-chronic prosthetic joint infection caused by gram-positive bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(1):93–8.
- Thompson JM, Saini V, Ashbaugh AG, Miller RJ, Ordonez AA, Ortines RV, et al. Oral-only linezolid-rifampin is highly effective compared with other antibiotics for Periprosthetic joint infection: study of a mouse model. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(8):656–65.
- Gomez J, Canovas E, Banos V, Martinez L, Garcia E, Hernandez-Torres A, et al. Linezolid plus rifampin as a salvage therapy in prosthetic joint infections treated without removing the implant. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(9):4308–10.
- Abad L, Tafani V, Tasse J, Josse J, Chidiac C, Lustig S, et al. Evaluation of the ability of linezolid and tedizolid to eradicate intraosteoblastic and biofilm-embedded *Staphylococcus aureus* in the bone and joint infection setting. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(3):625–32.
- Tornero E, Morata L, Martinez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Borj G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(5):1395–401.
- Kajihara T, Nakamura S, Iwanaga N, Oshima K, Hirano K, Miyazaki T, et al. Comparative efficacies of daptomycin, vancomycin, and linezolid in experimental enterococcal peritonitis. *J Infect Chemother.* 2017;23(7): 498–501.
- Chuang YC, Lin HY, Chen PY, Lin CY, Chen YC, Wang JT, et al. Survival of patients with Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia treated with conventional or high doses of Daptomycin or linezolid is associated with the rate of bacterial clearance. *Crit Care Med.* 2018;46(10): 1634–42.
- Chuang YC, Lin HY, Chen PY, Lin CY, Wang JT, Chang SC. Daptomycin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: implications of daptomycin dose. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22(10):890 e1–7.
- Chuang YC, Wang JT, Lin HY, Chang SC. Daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2014;14:687.
- Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Effect of Continuous and Sequential Therapy among Veterans Receiving Daptomycin or Linezolid for Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(5).
- San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Gasch O, Camoéz M, López-Medrano F, Dominguez MÁ, et al. High vancomycin MICs predict the development of infective endocarditis in patients with catheter-related bacteraemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(7):2102–9.
- Willekens R, Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Larrosa MN, Gonzalez-Lopez JJ, Rodriguez-Pardo D, et al. Early oral switch to linezolid for low-risk patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a propensity-matched cohort study. *Clin Infect Dis.* 2018.
- Pfaller MA, Mendes RE, Streit JM, Hogan PA, Flamm RK. Five-Year Summary of In Vitro Activity and Resistance Mechanisms of Linezolid against Clinically Important Gram-Positive Cocci in the United States from the LEADER Surveillance Program (2011 to 2015). *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(7).
- Lazaris A, Coleman DC, Kearns AM, Pichon B, Kinney PM, Earls MR, et al. Novel multiresistance cfr plasmids in linezolid-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) from a hospital outbreak: co-location of cfr and oprA in VRE. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(12):3252–7.
- Gu B, Kelesidis T, Tsioutras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother.* 2012;68(1):4–11.
- Dortet L, Glaser P, Kassis-Chikhani N, Girlich D, Ichai P, Boudon M, et al. Long-lasting successful dissemination of resistance to oxazolidinones in MDR *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates in a tertiary care hospital in France. *J Antimicrob Chemother.* 2017;73(1):41–51.
- Bender JK, Fleige C, Klare I, Fiedler S, Mischnik A, Mutters NT, et al. Detection of a cfr(B) variant in German *Enterococcus faecium* clinical isolates and the impact on linezolid resistance in *Enterococcus* spp. *PLoS One.* 2016;11(11):e0167042.
- Bender J, Strommenger B, Steglich M, Zimmermann O, Fenner I, Lensing C, et al. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from German hospitals and characterization of two cfr-carrying plasmids. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1630–8.
- Weßels C, Strommenger B, Klare I, Bender J, Messler S, Mattner F, et al. Emergence and control of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an ICU of a German hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(5):1185–93.
- Smith TT, Tamma PD, Do TB, Dzintars KE, Zhao Y, Cosgrove SE, et al. Prolonged linezolid use is associated with the development of linezolid-resistant *Enterococcus faecium*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;91(2):161–3.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Protocol version 5.3. Stockholm: ECDC; 2016. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf>. Accessed 25 Sept 2019.
- Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Diaz LAP, Gastmeier P, Piening B. The prevalence of nosocomial infection and antibiotic use in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(50):851–7.
- Aghdassi SJS, Gastmeier P, Piening BC, Behnke M, Pena Diaz LA, Gropmann A, et al. Antimicrobial usage in German acute care hospitals: results of the third national point prevalence survey and comparison with previous national point prevalence surveys. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(4): 1077–83.
- Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LA, Gropmann A, Sohr D, et al. Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(38):627–33.
- Remschmidt C, Schroder C, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Kramer TS. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany - 10 years of surveillance. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:54.
- Kramer TS, Schroder C, Behnke M, Aghdassi SJ, Geffers C, Gastmeier P, et al. Decrease of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* in nosocomial infections in Germany—a prospective analysis over 10 years. *J Inf Secur.* 2019; 78(3):215–9.
- Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2011; 66(suppl\_4):iv7–iv15.
- Guillard P, de La Blanchardiere A, Cattoir V, Fischer MO, Verdon R, Saint-Lorant G. Antimicrobial stewardship and linezolid. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36(5):1059–68.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133–64.
- Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of “complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA

- guidelines? A commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res.* 2011;16(3):115–26.
35. Dryden MS. Alternative clinical indications for novel antibiotics licensed for skin and soft tissue infection? *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(2):117–24.
  36. Garrabou G, Soriano A, Pinos T, Casanova-Molla J, Pacheu-Grau D, Moren C, et al. Influence of Mitochondrial Genetics on the Mitochondrial Toxicity of Linezolid in Blood Cells and Skin Nerve Fibers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9).
  37. Bassetti M, Righi E. Safety profiles of old and new antimicrobials for the treatment of MRSA infections. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):467–81.
  38. Devchand M, Kirkpatrick CMJ, Stevenson W, Garrett K, Perera D, Khumra S, et al. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling ward round: a novel antimicrobial stewardship intervention. *J Antimicrob Chemother.* 2019.
  39. Hagiwara D, Sato K, Miyazaki M, Kamada M, Moriwaki N, Nakano T, et al. The impact of earlier intervention by an antimicrobial stewardship team for specific antimicrobials in a single weekly intervention. *Int J Infect Dis.* 2018; 77:34–9.
  40. Garcia-Martinez L, Gracia-Ahullfinger I, Machuca I, Cantisan S, De La Fuente S, Natera C, et al. Impact of the PROVAUR stewardship programme on linezolid resistance in a tertiary university hospital: a before-and-after interventional study. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2606–11.
  41. Harbarth S, von Dach E, Pagani L, Macedo-Vinas M, Huttner B, Oleario F, et al. Randomized non-inferiority trial to compare trimethoprim/ sulfamethoxazole plus rifampicin versus linezolid for the treatment of MRSA infection. *J Antimicrob Chemother.* 2014;70(1):264–72.
  42. von Dach E, Morel CM, Murthy A, Pagani L, Macedo-Vinas M, Oleario F, et al. Comparing the cost-effectiveness of linezolid to trimethoprim/ sulfamethoxazole plus rifampicin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a healthcare system perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):659–66.
  43. Schweickert B, Feig M, Schneider M, Willrich N, Behnke M, Peña Diaz LA, et al. Antibiotic consumption in Germany: first data of a newly implemented web-based tool for local and national surveillance. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3505–15.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



## **2.4. Einfluss von Antibiotikaawendungen auf Clostridioides-difficile-Infektionen in der stationären Versorgung**

Marina Kipnis, Frank Schwab, **Tobias Siegfried Kramer**, Miriam Stegemann, Caroline Isner, Georg Pilarski, Nayana Märtin, Minh Trang Bui, Anne Boldt, Michael Behnke, Louisa Denkel, Miriam Wiese-Posselt, Janine Zweigner, Petra Gastmeier, Anna Rohde. **Incidence of healthcare-associated Clostridioides difficile infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study.** J Antimicrob Chemother. 2019 Aug 1;74(8):2400-2404.; 5:37. Impact Factor: 5,221

Clostridioides-difficile-Infektionen (CDI) sind eine der häufigsten nosokomialen Infektionen in deutschen Krankenhäusern (35). Die Exposition mit Antibiotika stellt einen der relevantesten Risikofaktoren für die Entstehung dieser Infektion dar (54). In dieser Studie beschreiben wir die Inzidenzdichte der nosokomialen CDI in einem großen deutschen Universitätsklinikum und untersuchen den Einfluss des stationsbezogenen Antibiotikaverbrauchs, sowie die Wahl der verschriebenen Wirkstoffe auf die Entstehung von CDI. Die Ergebnisse der Surveillance des stationsbezogenen Antibiotikaverbrauchs dienen dem Feedback und Benchmarking. Die gewonnenen Erkenntnisse in Bezug auf wirkstoffabhängige Risikofaktoren für die Entstehung von CDI können als zusätzliche Information zum Feedback der Verbrauchsdaten auf Ebene der untersuchten Stationen verwendet werden. So kann eine Sensibilisierung hinsichtlich der Auswirkungen und unmittelbaren Folgen der Antibiotikaverschreibungen und Wirkstoffwahl erfolgen.

Aus den bestehenden Surveillancesystemen wurden die Daten für CDI und Antibiotikaverbrauch der Jahre 2014 bis 2017 retrospektiv extrahiert (21,55). Der potenzielle Einfluss des Antibiotikaverbrauchs auf CDI wurde mit Hilfe multivariabler Regressionsanalyse untersucht.

Insgesamt wurden Daten von 77 Stationen der Charité Universitätsmedizin Berlin untersucht. Auf den eingeschlossenen Stationen wurden während des Studienzeitraums 404.998 Patient;innen für einen Zeitraum von 1.850.862 Patiententagen stationär behandelt. Im Auswertungszeitraum wurden 671 nosokomiale CDI auf den eingeschlossenen Stationen identifiziert. Die durchschnittliche Inzidenzdichte für nosokomiale CDI betrug 0.36/1000

Patiententage (IQR = 0.34-0.39). Im Vergleich zu chirurgischen Normalstationen war die Inzidenzdichte auf hämatonkologischen Stationen (incidence rate ratio (IRR) = 3.00; 95% CI = 1.96-4.60) und Intensivstationen (IRR = 2.78; 95% CI = 1.88-4.11) deutlich erhöht. Lediglich der auf die Stationen bezogene Verbrauch von Drittgenerationscephalosporinen konnte als unabhängiger antibiotischer Risikofaktor für die Entstehung nosokomialer CDI identifiziert werden. Je verbrauchter definierter Tagesdosis (DDD) an Drittgenerationscephalosporinen erhöhte sich die Inzidenzdichte für nosokomiale CDI auf der Station um 2% (IRR = 1.02; 95% CI = 1.01-1.04). Als weitere unabhängige Risikofaktoren für nosokomiale CDI konnten wir ambulant erworbene CDI-Fälle identifizieren, die zur gleichen Zeit auf der entsprechenden Station versorgt wurden (IRR = 1.32; 95% CI = 1.07-1.63). Des Weiteren erhöhte ein CDI-Fall auf Station im vorangegangenen Monat das Risiko für nosokomiale CDI (IRR = 1.27; 95% CI = 1.07-1.51). Im Verlauf des Evaluationszeitraums wurde eine statistisch signifikante Reduzierung nosokomialer CDI beobachtet (IRR = 0.68; 95% CI = 0.54-0.86).

Unsere Untersuchung bestätigte, dass die Anwendung von Antibiotika auf Stationsebene ein Risikofaktor für die Entstehung von nosokomialen CDI darstellt. Dies trifft insbesondere für hohe Anwendungsraten von Drittgenerationscephalosporinen zu.



## Incidence of healthcare-associated *Clostridioides difficile* infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study

Marina Kipnis<sup>1</sup>, Frank Schwab<sup>1</sup>, Tobias S. Kramer<sup>1</sup>, Miriam S. Stegemann<sup>2</sup>, Caroline Isner<sup>2</sup>, Georg Pilarski<sup>1</sup>, Nayana Martin<sup>1</sup>, Minh Trang Bui<sup>1</sup>, Anne-C. Boldt<sup>1</sup>, Michael Behnke<sup>1</sup>, Luisa A. Denkel<sup>1</sup>, Miriam Wiese-Posselt<sup>1</sup>, Janine Zweigner<sup>1†</sup>, Petra Gastmeier<sup>1,3</sup> and Anna M. Rohde<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Berlin, Germany; <sup>2</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Berlin, Germany; <sup>3</sup>German Centre for Infection Research (DZIF), Braunschweig, Germany

\*Corresponding author. Tel: +49-30-450-570603; Fax: +49-30-450-577920; E-mail: anna.rohde@charite.de [orcid.org/0000-0002-2190-8267](https://orcid.org/0000-0002-2190-8267)  
†Present address: Department of Infection Control and Hygiene, University Hospital Cologne, Cologne, Germany.

Received 31 January 2019; returned 16 March 2019; revised 3 April 2019; accepted 6 April 2019

**Objectives:** *Clostridioides difficile* infection (CDI) is one of the most important healthcare-associated infections. We aimed to describe the incidence density of healthcare-associated CDI (HA-CDI) in Germany's largest hospital and to identify associations with ward-level antimicrobial consumption.

**Methods:** We used surveillance data on CDI and antimicrobial consumption from 2014 to 2017 and analysed a potential association by means of multivariable regression analysis.

**Results:** We included 77 wards with 404998 admitted patients and 1850862 patient-days. Six hundred and seventy-one HA-CDI cases were identified, resulting in a pooled mean incidence density of 0.36/1000 patient-days (IQR = 0.34–0.39). HA-CDI incidence density on ICU and haematological-oncological wards was about three times higher than on surgical wards [incidence rate ratio (IRR) = 3.00 (95% CI = 1.96–4.60) and IRR = 2.78 (95% CI = 1.88–4.11), respectively]. Ward-level consumption of third-generation cephalosporins was the sole antimicrobial risk factor for HA-CDI. With each DDD/100 patient-days administered, a ward's HA-CDI incidence density increased by 2% [IRR = 1.02 (95% CI = 1.01–1.04)]. Other risk factors were contemporaneous community-associated CDI cases [IRR = 1.32 (95% CI = 1.07–1.63)] and CDI cases in the previous month [IRR = 1.27 (95% CI = 1.07–1.51)]. Furthermore, we found a significant decrease in HA-CDI in 2017 compared with 2014 [IRR = 0.68 (95% CI = 0.54–0.86)].

**Conclusions:** We confirmed that ward-level antimicrobial use influences HA-CDI and specifically identified third-generation cephalosporin consumption as a risk factor.

### Introduction

The incidence and severity of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection (CDI) has risen worldwide.<sup>1</sup> Healthcare-associated CDI (HA-CDI) increases patients' length of stay and mortality.<sup>1,2</sup> A national point prevalence study found that CDI accounts for 10% of healthcare-associated infections and showed an increase in German hospitals from 0.34 to 0.48/100 patients from 2011 to 2016.<sup>3</sup> Among EU countries, Germany can be considered a low-prevalence region for HA-CDI.<sup>4</sup>

Various risk factors have been associated with HA-CDI, such as age (as surrogate for comorbidities) and 'CDI pressure' from

contemporaneous CDI cases. However, antimicrobial consumption is the most important.<sup>5–7</sup> Cephalosporins, clindamycin, fluoroquinolones and  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations have long been known to be risk factors.<sup>7–11</sup> Next to individual antimicrobial consumption, ward-level and antimicrobial consumption by previous bed occupants were identified as risk factors.<sup>12,13</sup>

We use CDI surveillance and antimicrobial prescription data from 2014 to 2017 to analyse the association of ward-level antimicrobial consumption with HA-CDI incidence density in a university hospital.

## Patients and methods

### Ethics and data protection

All data included were collected for surveillance according to the German Protection Against Infection Act. Ethical approval and informed consent were not required. Pooled data were extracted; identification of patients was not possible.

### Setting

From January 2014 to December 2017, CDI surveillance and antimicrobial consumption data were collected in a 3000 bed hospital. The wards were stratified into ICU, haematological–oncological, surgical (including general, trauma, vascular, oral, neurosurgery and orthopaedics) and medical (internal medicine, neurological and gynaecological) wards; other wards were excluded. CDI control measures included contact isolation, personal safety equipment at patient contact, and extensive hand washing and disinfection after patient contact. Patient-side areas were disinfected daily with a sporicidal agent and the room was disinfected after discharge. In 2015, before antimicrobial stewardship (AMS) efforts were institutionalized, an AMS team was established.

### Data collection and case definitions

ECDC definitions were used.<sup>14</sup> Recurrent cases and asymptomatic patients with *C. difficile* detection were excluded. A CDI case counted as healthcare associated if the onset of symptoms occurred >3 days after admission or if the patient developed symptoms within 4 weeks of discharge from the hospital.<sup>14</sup> CDI counted as community-associated CDI (CA-CDI) if the onset of symptoms occurred prior to admission or during the first 3 days.

We gathered monthly ward-level antimicrobial consumption data (classified according to the anatomical therapeutic chemical system) from the pharmacy. Using the national surveillance system, antimicrobial consumption data were converted into DDDs and reported as DDDs/100 patient-days.<sup>15</sup> We collected data on antimicrobials for systemic use (J01).

### Microbiological methods

Stool samples were analysed upon request of clinicians. The presence of *C. difficile* was determined with a glutamate dehydrogenase ELISA. *C. difficile* toxins were detected with *C. difficile* toxin A/B ELISA (both RIDASCREEN®, R-Biopharm AG). For ambiguous results, toxigenic culture was performed on selective CHROMID® *C. difficile* agar plates (bioMérieux) and re-tested after 48 h for toxin production.

### Statistics

We reported the total data and data stratified by ward specialty. Univariable and multivariable regression analyses were performed to estimate the association of monthly antimicrobial consumption with HA-CDI incidence density. We calculated adjusted incidence rate ratios (IRRs) with 95% CI using generalized estimating equation models. These account for clusters (ward) and for the confounding parameters length of stay, bed occupancy, season, ward specialty, at least one patient with CA-CDI on ward in the current month and at least one patient with CDI in the previous month. From a full model (all parameters with  $P < 0.1$  in the univariable model), non-significant parameters were excluded stepwise by the smallest  $\chi^2$  value and  $P \geq 0.05$  in type III score statistic. We calculated a total multivariable model and one for each specialty.  $P < 0.05$  was considered significant. All analyses were performed using SPSS or SAS 9.4.

## Results

We obtained data for 77 wards (26 surgical, 26 medical, 9 haematological–oncological and 16 ICU wards). We gathered 2879 surveillance months with 404998 patients and 1850862 patient-days. We observed 671 HA-CDI cases. The pooled mean HA-CDI incidence density was 0.36/1000 patient-days. It differed considerably among the specialties. We observed a significant decrease to 0.26/1000 patient-days in 2017, which mainly took place in ICU and haematological–oncological wards (Table 1). These effects remained significant in the multivariable analysis (Table 2). We did not identify seasonality of HA-CDI. The overall median antimicrobial consumption density was 62.70 DDDs/100 patient-days. It was more than twice as high on ICU than on surgical wards. In 2015, the median antimicrobial consumption density increased. However, in the following years, it decreased by 12.21 DDDs/100 patient-days (Table 1).

Consumption of third-generation cephalosporins was the single independent antimicrobial risk factor for HA-CDI incidence density. Each third-generation cephalosporin DDD/100 patient-days administered increased the HA-CDI incidence density by 2% (IRR = 1.02). Ward specialty, surveillance year, contemporaneous CA-CDI and CDI cases in the previous month were independent risk factors for HA-CDI (Table 2). We also performed separate multivariable analyses stratified for each ward specialty. In surgical wards, intravenous imidazole derivatives were the single independent risk factor for HA-CDI [IRR = 1.10 (95% CI = 1.03–1.17)], in haematological–oncological wards carbapenems [IRR = 1.04 (95% CI = 1.03–1.05)], in ICU wards intravenous glycopeptides [IRR = 1.02 (95% CI = 1.01–1.03)] and in medical wards macrolides [IRR = 1.03 (95% CI = 1.01–1.06)]. For medical wards, additional risk factors were identified: the presence of CA-CDI in the current month or any CDI case in the previous month [IRR = 1.73 (95% CI = 1.38–2.15) and IRR = 1.37 (95% CI = 1.09–1.72), respectively].

## Discussion

Our analysis confirmed the previously found influence of ward-level antimicrobial consumption.<sup>12</sup> We could further specify third-generation cephalosporins to be the single antimicrobial risk factor for HA-CDI. Thus, we additionally confirm other studies that identified third-generation cephalosporins as a risk factor for CDI.<sup>8–10,16–18</sup> Ward-level antimicrobial consumption of other, previously reported, high-risk antimicrobials, such as clindamycin, fluoroquinolones,  $\beta$ -lactams with  $\beta$ -lactamase inhibitors and carbapenems, did not show an effect.<sup>8–10,12,16–18</sup> This might be due to our ecological study design.

No major CDI outbreaks were observed during the study period, but contemporaneous CA-CDI cases were an important risk factor. This result was based primarily on medical wards, where their presence increased the HA-CDI incidence density by 73%. Hereby, we confirm earlier studies identifying CDI pressure as a risk factor for hospital acquisition of CDI.<sup>5,13</sup>

We estimated a 32% reduction of HA-CDI incidence density in 2017 compared with 2014 (Table 2). This decrease mainly took place in ICU and haematological–oncological wards (Table 1). It coincided with increased activity of our AMS team in 2017, who made weekly visits on ICU wards and some haematological–



**Table 1.** Descriptive statistics of 77 wards with complete data sets (CDI and antibiotic consumption surveillance) in at least 1 month

Parameter	Total (N = 77)	Surgical (N = 26)	Haematological-oncological (N = 9)	ICU (N = 16)	Medical (N = 26)
Patients and patient-days, sum/pooled mean (95% CI)					
patients	404 998	157 864	40 884	44 274	161 976
patient-days	1 850 862	673 300	248 931	249 422	679 209
length of stay (days)	4.54 (3.78–5.76)	4.25 (3.65–5.14)	6.25 (4.93–7.86)	5.87 (5.18–7.41)	4.08 (3.54–4.64)
bed occupation (%)	84.38 (79.79–92.36)	80.8 (73.98–84.49)	91.62 (81.6–94.35)	96.37 (88.01–97.51)	84.17 (80.32–89.02)
Frequency of CDI cases, sum/pooled mean (95% CI)					
CDI	1128	203	235	258	432
CA-CDI	457	76	87	77	217
HA-CDI	671	127	148	181	215
CDI incidence (per 100 patients)	0.28 (0.26–0.30)	0.13 (0.11–0.15)	0.57 (0.51–0.65)	0.58 (0.52–0.66)	0.27 (0.24–0.29)
CA-CDI incidence (per 100 patients)	0.11 (0.10–0.12)	0.05 (0.04–0.06)	0.21 (0.17–0.26)	0.17 (0.14–0.22)	0.13 (0.12–0.15)
HA-CDI incidence (per 100 patients)	0.17 (0.15–0.18)	0.08 (0.07–0.10)	0.36 (0.31–0.43)	0.41 (0.35–0.47)	0.13 (0.12–0.15)
HA-CDI incidence density (per 1000 patient-days)	0.36 (0.34–0.39)	0.19 (0.16–0.22)	0.59 (0.50–0.70)	0.73 (0.62–0.84)	0.32 (0.27–0.36)
in 2014	0.36 (0.31–0.42)	0.17 (0.11–0.24)	0.58 (0.41–0.80)	0.86 (0.66–1.11)	0.30 (0.22–0.39)
in 2015	0.40 (0.35–0.46)	0.24 (0.17–0.32)	0.70 (0.51–0.93)	0.69 (0.51–0.92)	0.35 (0.27–0.44)
in 2016	0.42 (0.37–0.48)	0.19 (0.13–0.26)	0.82 (0.61–1.07)	0.78 (0.59–1.02)	0.37 (0.29–0.48)
in 2017	0.26 (0.22–0.31)	0.16 (0.10–0.23)	0.30 (0.19–0.46)	0.54 (0.37–0.76)	0.25 (0.19–0.25)
Antimicrobial consumption (DDDs/100 patient-days), median (IQR)					
all antibiotic classes (J01)	62.70 (48.67–114.19)	57.68 (49.64–75.55)	99.86 (50.67–114.19)	143.06 (126.65–160.15)	50.77 (26.87–62.53)
in 2014	65.93 (48.85–122.31)	57.23 (47.49–73.83)	103.75 (56.08–124.18)	130.83 (122.31–151.23)	56.63 (34.82–65.93)
in 2015	71.94 (55.33–110.69)	62.66 (51.97–75.51)	89.96 (58.92–109.7)	148.83 (121.58–168.88)	56.30 (27.39–70.42)
in 2016	65.58 (56.34–124.28)	59.48 (50.44–67.08)	71.44 (66.36–116.73)	151.50 (128.33–169.06)	58.08 (45.43–62.44)
in 2017	59.73 (40.20–97.70)	59.35 (48.03–84.06)	102.79 (40.2–118.68)	146.66 (99.55–157.63)	46.12 (27.04–58.32)
tetracyclines (J01A)	1.48 (0.73–2.52)	1.66 (0.75–2.52)	2.03 (1.01–2.38)	3.30 (0.94–5.07)	0.97 (0.58–1.75)
β-lactam antibiotics, penicillins (J01C)	14.91 (10.93–22.38)	14.37 (10.92–21.32)	16.21 (12.06–17.32)	28.06 (21.88–32.49)	12.37 (8.34–14.91)
penicillins without β-lactamase inhibitors (J01CA+J01CE+J01CF)	3.30 (2.03–6.69)	2.93 (1.56–3.65)	1.65 (1.26–2.02)	9.97 (6.09–16.08)	3.90 (2.17–6.16)
combinations of penicillins, including β-lactamase inhibitors (J01CR)	10.56 (7.33–16.19)	10.59 (7.33–18.55)	14.13 (10.56–15.3)	16.47 (11.58–19.76)	7.63 (3.73–9.95)
other β-lactam antibiotics (J01D)	18.43 (12.87–32.49)	18.70 (10.88–28.07)	15.50 (14.37–23.55)	45.40 (40.62–53.12)	14.81 (7.33–18.36)
first-generation cephalosporins (J01DB)	0.31 (0.08–1.36)	0.25 (0.05–1.53)	0.09 (0.00–0.14)	1.37 (0.14–1.80)	0.34 (0.20–0.75)
second-generation cephalosporins (J01DC)	3.21 (2.11–9.89)	7.94 (2.64–22.4)	2.70 (1.85–3.15)	3.96 (1.95–11.22)	2.72 (2.06–5.14)
third-generation cephalosporins (J01DD)	3.99 (2.07–7.42)	2.24 (1.03–3.71)	5.28 (3.36–6.37)	11.21 (7.53–13.15)	3.20 (1.72–7.44)
fourth-generation cephalosporins (J01DE)	0.02 (0.00–0.17)	0.00 (0.00–0.15)	0.00 (0.00–0.02)	0.69 (0.19–1.26)	0.00 (0.00–0.07)
carbapenems (J01DH)	5.15 (1.2–11.77)	2.37 (0.82–5.41)	8.37 (7.52–16.03)	29.53 (21.47–33.61)	1.71 (1.06–5.64)
sulphonamides and trimethoprim (J01E)	2.51 (1.31–4.86)	2.39 (1.58–3.74)	12.7 (2.01–13.47)	4.87 (2.84–7.60)	1.32 (0.74–2.51)
macrolides, lincosamides, streptogramins (J01F)	5.78 (4.05–8.33)	5.07 (2.93–6.94)	8.24 (6.45–9.57)	8.15 (5.07–10.31)	4.81 (2.73–6.88)
macrolides (J01FA)	2.27 (0.74–4.18)	0.57 (0.24–1.28)	3.26 (2.49–4.14)	5.11 (3.10–7.84)	3.15 (1.13–4.22)
lincosamides (J01FF), only clindamycin (J01FF01)	2.48 (1.18–4.70)	3.89 (1.82–6.14)	4.70 (3.60–6.09)	1.95 (0.83–2.39)	1.89 (0.95–2.88)
aminoglycosides (J01G)	0.39 (0.16–1.01)	0.25 (0.14–0.44)	0.36 (0.32–0.66)	5.51 (3.44–8.72)	0.22 (0.11–0.56)
quinolones (J01M), only fluoroquinolones (J01MA)	8.47 (4.62–14.23)	6.64 (3.45–12.01)	13.27 (8.39–42.09)	15.93 (11.72–17.81)	4.93 (2.37–9.50)
other antibacterials (J01X)	8.35 (3.42–14.04)	8.15 (3.50–10.36)	9.15 (5.54–12.45)	27.65 (23.01–38.18)	3.13 (1.81–6.72)
glycopeptides (J01XA)	2.54 (1.35–7.05)	2.09 (1.35–4.45)	5.69 (4.45–10.58)	15.16 (10.22–16.97)	1.47 (0.61–2.45)
polymyxins (J01XB)	0.01 (0.00–0.24)	0.00 (0.00–0.01)	0.01 (0.00–0.04)	1.68 (1.26–2.24)	0.00 (0.00–0.04)
imidazole derivatives (J01XD)	1.16 (0.39–2.88)	1.17 (0.21–2.93)	0.99 (0.78–1.54)	2.37 (1.48–4.33)	0.50 (0.27–1.60)
nitrofurans derivatives (J01XE)	0.05 (0.00–0.15)	0.04 (0.00–0.20)	0.05 (0.00–0.15)	0.00 (0.00–0.10)	0.08 (0.00–0.21)
other antibacterials (J01XX)	1.56 (0.74–4.39)	1.87 (0.98–4.16)	0.74 (0.65–1.56)	11.06 (6.92–14.25)	0.96 (0.47–1.51)



**Table 2.** Risk factors for HA-CDI incidence density assessed by multivariable analysis

Parameter	IRR (95% CI)
Third-generation cephalosporins (J01DD) per DDD/100 patient-days	1.02 (1.01–1.04)
Year	
2014	1 = reference
2015	1.07 (0.86–1.33)
2016	1.12 (0.91–1.39)
2017	0.68 (0.54–0.86)
CDI cases on ward	
≥1 CA-CDI case on ward in current month	1.32 (1.07–1.63)
≥1 CDI case on ward in previous month	1.27 (1.07–1.51)
Specialty	
surgical	1 = reference
haematological–oncological	2.78 (1.88–4.11)
ICU	3.00 (1.96–4.60)
medical	1.45 (0.96–2.19)

Results of multivariable model after backward variable selection; only statistically significant risk factors ( $P < 0.05$  in type III test statistic) for HA-CDI were included. Results are shown for all wards ( $n = 2879$  surveillance months).

oncological wards to discuss and improve the overall quality of antimicrobial prescriptions. This included reviewing the potential risk for HA-CDI. A recent meta-analysis showed that AMS interventions targeting CDI are effective and reduce CDI incidence by as much as 32%.<sup>19</sup> We are confident that our multiple AMS interventions have helped in reducing HA-CDI incidence density at our institution.

We confirmed previous studies by identifying ward specialty as a risk factor for HA-CDI.<sup>13,16</sup> Additionally, each specialty showed a different antimicrobial group as an HA-CDI risk factor. In our opinion, this emphasizes specialty as a surrogate for other confounders such as case mix.

### Limitations

Due to the ecological study design, patient-based confounders (such as inpatient or outpatient antimicrobial therapy) were only represented by the surrogate parameter ‘ward specialty’. In addition, we were not able to adjust for some known risk factors, such as proton pump inhibitor use.<sup>20</sup> As we did not assess adherence to CDI infection control measures, their confounding effects remain unknown. We may have underestimated the number of HA-CDI cases due to missing information on previous healthcare contacts with other institutions.

### Conclusions

In conclusion, we found a correlation of third-generation cephalosporin consumption with HA-CDI on the ward level. In addition, the presence of CA-CDI increased the risk of hospital acquisition of CDI. We observed a strong reduction of HA-CDI over the study period, which can be partly explained by our enhanced AMS activities on ICU and haematological–oncological wards.

### Acknowledgements

An analysis of the 2014 data was presented at the Annual Meeting of the German Centre for Infection Research, 2016 (Poster A-178) and at the ICPIIC Conference, 2017 (Poster P27).

We would like to thank the infection control personnel for their commitment and detailed ascertainment in active CDI surveillance.

### Funding

Data were generated as part of the routine CDI and antimicrobial consumption surveillance.

### Transparency declarations

None to declare.

### References

- Freeman J, Bauer MP, Baines SD et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; **23**: 529–49.
- Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M et al. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2008; **70**: 15–20.
- Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S et al. The prevalence of nosocomial infection and antibiotic use in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int* 2017; **114**: 851–7.
- ECDC. *Clostridium difficile* Infections: Annual Epidemiological Report for 2016. [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2016-C-difficile\\_0.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-C-difficile_0.pdf).
- Dubberke ER, Reske KA, Yan Y et al. *Clostridium difficile*-associated disease in a setting of endemicity: identification of novel risk factors. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: 1543–9.
- Olsen MA, Stwalley D, Demont C et al. Increasing age has limited impact on risk of *Clostridium difficile* infection in an elderly population. *Open Forum Infect Dis* 2018; **5**: ofy160.
- Khanafar N, Vanhems P, Barbut F et al. Factors associated with *Clostridium difficile* infection: a nested case–control study in a three year prospective cohort. *Anaerobe* 2017; **44**: 117–23.
- McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW et al. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a Veterans Administration health care system. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: 1141–51.
- McCusker ME, Harris AD, Perencevich E et al. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2003; **9**: 730–3.
- Yip C, Loeb M, Salama S et al. Quinolone use as a risk factor for nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; **22**: 572–5.
- Pakyz AL, Jawahar R, Wang Q et al. Medication risk factors associated with healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: a multilevel model case–control study among 64 US academic medical centres. *J Antimicrob Chemother* 2014; **69**: 1127–31.
- Brown K, Valenta K, Fisman D et al. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med* 2015; **175**: 626–33.
- Freedberg DE, Salmasian H, Cohen B et al. Receipt of antibiotics in hospitalized patients and risk for *Clostridium difficile* infection in subsequent patients who occupy the same bed. *JAMA Intern Med* 2016; **176**: 1801–8.
- ECDC. *European Surveillance of Clostridium difficile Infections. Surveillance Protocol Version 2.2.* <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/>

media/en/publications/Publications/European-surveillance-clostridium-difficile.v2FINAL.pdf.

- 15** Schweickert B, Feig M, Schneider M et al. Antibiotic consumption in Germany: first data of a newly implemented web-based tool for local and national surveillance. *J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 3505–15.
- 16** Brown KA, Fisman DN, Moineddin R et al. The magnitude and duration of *Clostridium difficile* infection risk associated with antibiotic therapy: a hospital cohort study. *PLoS One* 2014; **9**: e105454.
- 17** Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM et al. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 742–8.
- 18** Stevens V, Dumyati G, Fine LS et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; **53**: 42–8.
- 19** Baur D, Gladstone BP, Burkert F et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2017; **17**: 990–1001.
- 20** Arriola V, Tischendorf J, Musuza J et al. Assessing the risk of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; **37**: 1408–17.

## **2.5. Einfluss der Antibiotikaverbrauchssurveillance in Risikobereichen auf die Antibiotikaaanwendung**

**Tobias Siegfried Kramer**, Florian Salm, Frank Schwab, Christine Geffers, Petra Gastmeier, Brar Piening. **Reduction of antibiotic use in patients with very low birth weight on German NICU. A Longitudinal study with data from the national surveillance system between 2013 and 2019.** Journal of infection. 2022;11(7): e0158039. Impact Factor: 36.637.

In der vorangegangenen Untersuchung wurde dargestellt, welche Auswirkungen die Anwendung antibiotischer Substanzen auf den individuellen Patienten haben kann. Im Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist die kontinuierliche Erfassung und Bewertung des Verbrauchs von antiinfektiven Substanzen für alle Bereiche der stationären Versorgung vorgesehen (10). Diese dient der Erstellung und Evaluation um geeignete Maßnahmen zur Verbesserung der Anwendung auf Ebene stationärer Einrichtungen zu ergreifen. Für diese Surveillance werden international etablierte und vergleichbare Messgrößen wie die Defined Daily Dose (DDD) oder auch die Recommended Daily Dose (RDD) empfohlen. Diese Werte beziehen sich jedoch ausschließlich auf die Anwendung bei erwachsenen Patient:innen (12). Für pädiatrische und neonatologische Patient:innen können diese Messgrößen auf Grund der Gewichts- und Dosierungsunterschiede nicht sinnhaft angewendet werden (22). Für die Messung der Anwendung von Antibiotika auf neonatologischen Intensivstationen ist bis dato keine geeignete Methodik innerhalb eines Surveillancesystems etabliert gewesen. Erst die flächendeckende Etablierung innerhalb des Surveillancemoduls NEO-KISS ermöglichte die Evaluation der Implementierung eines solchen Systems auf die Antibiotikatherapie in diesem Risikofachgebiet.

Zur Evaluation der Antibiotikaaanwendung und des Einflusses der Surveillance in der neonatologischen Intensivmedizin wurden Daten aus dem Modul des neonatologischen Surveillancesystems NEO-KISS von 231 teilnehmenden Stationen aus den Jahren 2013 bis 2019 untersucht. Hierbei wurden für 59 411 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g die Therapietage mit Antibiotika (days of therapy; DOT) während der beobachteten 2 090 341 Patiententage (PD) dokumentiert.

Während des untersuchten Zeitraums lag die Antibiotikaaanwendung im Durchschnitt bei 430,4 DOT/1000 PD (Median 380.3; IQR: 284.2-502.7). Im Verlauf reduzierte sich die Anwendung von Antibiotika um insgesamt 19.5%. Waren es 2013 noch 474.3 DOT/1000 PD, so waren es im Jahre 2019 lediglich noch 382.1 DOT/1000 PD. Mittels Regressionsanalyse konnte das Geburtsjahr der Patient:innen als unabhängiger protektiver Faktor für das Unterlassen einer antibiotischen Therapie identifiziert werden. Je später nach Start des Surveillancesystems ein Kind geboren wurde, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit, dass es eine antibiotische Therapie erhalten würde bzw. desto kürzer fiel die Therapie aus. Auch Reduzierungen in der durchschnittlichen Anwendungsdauer beeinflussen die Anwendungsdichte.

Die Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Einführung eines Moduls für die Surveillance der Antibiotikaaanwendung auf neonatologischen Intensivstationen zu einer Reduzierung des Antibiotikaverbrauchs bei frühgeborenen Neonaten mit einem Geburtsgewicht von unter 1500g geführt hat.

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.05.009>























### 3. Diskussion

In unseren Arbeiten konnten wir zeigen, dass mit Hilfe der Daten aus Surveillancesystemen und Punkt Prävalenzstudien (PPS) potentiell ein zusätzlicher Nutzen für das Antimicrobial-Stewardships (AMS) generiert werden kann. Denn eigentlich sind diese Systeme lediglich der Erfassung des Verbrauchs und der Anwendung von Antibiotika gewidmet. Über die eigentliche Darstellung quantitativer Anwendungen und Verbräuche hinaus können aber auch qualitative Perspektiven der Verschreibung bzw. potentielle Ziele für die Reduzierung nicht notwendiger Anwendungen abgeleitet werden.

So konnten wir Daten aus der strukturierten nationalen PPS nutzen, um Qualitätsparameter für die Identifizierung von adäquaten bzw. inadäquaten Antibiotikaverschreibungen zu etablieren, sowie Risikofaktoren und potentielle Ansatzpunkte zur Verbesserung zu identifizieren (56). Insbesondere die Dokumentation scheint für die Qualität der Verschreibung eine übergeordnete Rolle zu haben. Sie ermöglicht die Nachvollziehbarkeit in der Therapieentscheidung und hilft den weiterführenden Behandelnden adäquate Entscheidungen zu treffen.

Die Anwendung mehrerer antibiotischer Wirkstoffe konnten wir bei 7% aller Patient:innen zu identifizieren (57). Von denen lassen sich knapp 10% auf die Verwendung von zwei Substanzen mit anaeroben Wirkspektren zurückführen. Eine Verschreibungspraxis für die es im Normfall keine Notwendigkeit gibt und welche im Sinne des AMS reduziert werden kann.

Die unkritische Anwendung neuerer antibiotischer Substanzen der Reserve lässt sich am Beispiel von Linezolid darstellen. Bei Linezolid konnte insgesamt eine Zunahme in der Anwendung ausserhalb von Intensivstationen gezeigt werden (58).

Vor allem der Gebrauch von Drittgenerationcephalosporinen war in unserer Untersuchung mit der Häufigkeit von CDI auf Station assoziiert (59). Dies liefert zusätzliche Hinweise auf die Notwendigkeit einer rationalen Wirkstoffwahl für Patient:innen. Darüber hinaus zeigt es die zusätzlichen Möglichkeiten, Verlässlichkeit und Verwendbarkeit von Surveillancedaten für das AMS.

Bei neonatologischen Intensivstationen handelt es sich um hochrisikobereiche mit hoher Prävalenz an antibiotischen Anwendung. Die Einführung eines nationalen Surveillancesystem führte zur signifikanten Reduzierung der Antibiotikatherapietage um fast 20%. Diese Entwicklung betraff vor allem die Wirkstoffgruppe der Drittgenerationcephalosporine, Glykopeptide und Peniciline mit erweitertem Wirkspektrum (24).

Die Reduktion von Antibiotikaaanwendungen und die Identifizierung unangemessener Antibiotikaverschreibungen sind Kernstrategien des AMS. Unsere Daten zeigen, dass die Anwendungen von Antibiotika im stationären Sektor zu einem relevanten Anteil der Verschreibungen inadequat sind. Primär sind die Indikationsstellung der Anwendung, die Dauer der Therapie sowie die Wahl und Anpassung beziehungsweise Deeskalation der verschriebenen Substanz in Bezug auf das Wirkspektrum, zentrale Ansatzpunkte und Qualitätsindikatoren des AMS. Weitere Faktoren sind eine nicht optimale Wahl, Dosierung und Kombination von antimikrobiellen Substanzen. Diese verursacht neben gesteigerten Kosten in der Versorgung auch zusätzliche Komplikationen bei Patient:innen durch die Entstehung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Antibiotika-assoziierten Komplikationen wie Clostridoides- difficile-Infektionen. Kern et al. schätzen, dass ungefähr 30% der verschriebenen antimikrobiellen Therapien in deutschen Krankenhäusern inadäquat sind (60).

In den durch das ECDC initiierten und durch uns durchgeführten Punktprävalenzstudien zeigte sich 2016 im Vergleich zu 2011 keine deutliche Veränderung der Antibiotikaaanwendung im zeitlichen Verlauf. Dieses Bild findet sich auch in der PPS von 2022 wieder, in der sich die Anwendungsdichte weiterhin stabil auf dem Niveau der Voruntersuchungen zeigt (61). Die Anwendungsprävalenz ist zwar im Vergleich zum europäischen Durchschnitt von 32% der eingeschlossenen Patient:innen geringer (62), dennoch ist die fehlende Reduzierung der Antibiotikaaanwendung kritisch zu betrachten. Das gilt insbesondere deshalb, weil In den vorangegangenen Jahren intensive Maßnahmen der Ausbildung, Etablierung und Umsetzung von AMS in Krankenhäusern betrieben wurden (63,64). Unter dem Aspekt einer hohen Sensitivität der Erfassung, der Repräsentativität der Ergebnisse für Deutschland und einem bisher beispiellosen Validationsprozesses, scheint eine fehlende Belastbarkeit der Datengrundlage unwahrscheinlich (65). Die deutliche Reduzierung von perioperativen Antibiotikaphylaxen über den Tag des operativen Eingriffs hinaus kann als Zeichen einer gesteigerten Wahrnehmung und Implementierung von Maßnahmen zur rationalen Anwendung von Antibiotika interpretiert werden (66–68). Diese Zielstellung wird international gemeinhin als eine der ersten Ziele des AMS genannt und gilt als ein leicht zu erreichendes Ziel („low hanging Fruit“). Der Anteil der über eine Einmalgabe hinaus verlängerten Anwendung von Antibiotika zur perioperativen Prophylaxe ist explizit als Qualitätsindikator für die Qualität der Anwendung evaluiert und etabliert. Dagegen deutet die zunehmende Verwendung von

Wirkstoffen mit einem breiten Wirkungsspektrum eher auf einen unkritischeren Gebrauch solcher Substanzen hin. Insbesondere die Verwendung von Penicillinen mit Beta-Laktamase-Inhibitoren, wie z.B. Piperacillin/Tazobactam bei zunächst nicht lebensbedrohlichen Infektionen wie Harnwegsinfektionen darf hinterfragt werden. Mögliche Gründe hierfür könnten neben komplexeren Resistenzsituationen auch die fehlende Kenntnis geeigneter Alternativen mit optimalem Wirkspektrum sein.

In einer unserer Untersuchungen gelang es mittels Daten aus der PPS adäquate und inadäquate Antibiotikaverschreibungen in deutschen Krankenhäusern mit Struktur- und Prozessparametern zu verknüpfen. Die Identifizierung und Reduzierung unnötiger antiinfektiver Therapien sind eine der relevantesten Komponenten des AMS (69,70).

Insbesondere die vollständige und nachvollziehbare Dokumentation des Grundes für eine antimikrobielle Therapie war mit der Qualität der Verschreibung assoziiert. Während bei fehlender Dokumentation eine inadäquate Anwendung von Antibiotika wahrscheinlicher ist, führt eine vorhandene Dokumentation zu einer besseren Verschreibungsqualität. Es ist bekannt, dass eine kontinuierlich durchgeführte gute Dokumentation die Nachvollziehbarkeit der Verschreibung erhöht und die Entscheidungsfähigkeit in Bezug auf die Anwendung erleichtert (71). Die Dokumentation lässt zu dem erahnen, dass die verschreibende Person mit hoher Wahrscheinlichkeit eine umfassende, initiale Evaluation der Infektsituation vor Therapiebeginn durchgeführt hat (72,73).

Strukturelle Unterstützung zur Dokumentation durch z.B. Checklisten waren in unserer Untersuchung mit einer Reduzierung von inadäquaten Verschreibungen um mehr als 11% assoziiert. Solche Maßnahmen werden häufig durch die Mitarbeitenden des AMS initiiert und begleitet (74,75). Als Intervention zeigte sich die Implementierung von Checklisten als erfolgsversprechend in der Reduzierung unnötiger oder inadäquater antibiotischer Anwendungen (76,77). Darüberhinaus könnte die Etablierung von Pflichtfeldern zur Dokumentation als Ansatz zur Verbesserung der Verschreibungsqualität durch einen stringenteren Informationsfluß fungieren.

Die Nutzung von elektronischen Patient:innen-Kurven birgt deshalb für das AMS ein großes Potenzial für innovative Interventionsstrategien. Durch die Verwendung einzugebender Pflichtparameter kann die Qualität der Dokumentation nachhaltig beeinflusst werden.



Leider wird nach unseren Ergebnissen bisher weniger als ein Drittel der teilnehmenden Krankenhäuser durch einen für AMS designierten Mitarbeitenden betreut. Nur neun der insgesamt 218 an der PPS 2016 teilnehmenden Krankenhäuser hatten mindestens einen vollzeitäquivalenten Mitarbeitenden für AMS. Im Durchschnitt des Jahres 2016 fanden sich in den teilnehmenden Einrichtungen der repräsentativen Stichprobe der PPS 2016/17 immerhin 0.37 vollzeitäquivalente Mitarbeitende pro 250 Patientenbetten für AMS in Europa, während es in Deutschland nur 0.14 waren (65). Insbesondere im Vergleich mit weiteren Untersuchungen aus dem europäischen Ausland sind diese Zahlen als kritisch zu werten (78,79). Auch in der PPS aus dem Jahr 2022 konnte für Deutschland lediglich eine moderate Steigerung auf 0.25 vollzeitäquivalente Mitarbeitende pro 250 Patientenbetten dokumentiert werden (61). Es bedarf designierter AMS- Mitarbeitender in stationären Einrichtungen um Evidenz-basierte Maßnahmen nachhaltig zu implementieren.

Die Auswahl der geeigneten Wirkstoffe stellt häufig eine Schwierigkeit für die Verschreibenden dar. Kenntnisse über das Wirkspektrum sowie Anwendungsbereiche und mögliche Kombinationen von Substanzen können die Qualität der Verschreibungen verbessern.

So zeigte sich in der PPS aus dem Jahr 2016, dass die Verwendung von Kombinationstherapien mit redundanter Berücksichtigung des anaeroben Wirkspektrums in fast 10% der Patient:innen vorlag, die zum gleichen Zeitpunkt mehr als eine antimikrobielle Substanz erhielten. Es sind kaum klinische Situationen zu eruieren, in denen diese Strategie notwendig ist und dadurch ein therapeutischer Vorteil für Patient:innen erreicht wird. Der überwiegende Anteil dieser Kombinationen fand sich bei ambulant erworbenen Infektionen der Haut- und Weichteile sowie der unteren Atemwege. Bei diesen Lokalisationen ergeben sich nur in wenigen Ausnahmen Notwendigkeiten für die Therapie von anaeroben Bakterien. In der Vergangenheit wurden Infektionen mit anaerob wachsenden Bakterien klassischerweise bei Pneumonien, die in Zusammenhang mit vorherigen Aspirationen stehen, identifiziert. Diese Erkenntnisse beziehen sich vor allem auf Beschreibungen aus den 1970er Jahren. Aktuellere Erkenntnisse zu dem Themenkomplex deuten auf eine bisherige Überschätzung der Relevanz von anaeroben Bakterien bei der Pneumonie nach Aspiration hin (80). Heute findet ein Großteil der Aspirationspneumonien im beobachteten Umfeld statt. Auf Grund der frühzeitigen diagnostischen Abklärung nach vermuteter oder beobachteter Aspiration spielen anaerobe Bakterien als Ursache im Vergleich zu früher nur noch eine untergeordnete Rolle. Aus diesem Grund wird eine Berücksichtigung anaerob wachsender Bakterien bei der Wahl des Wirkstoffs in den aktuellen internationalen und nationalen Leitlinien nicht mehr empfohlen (81–83). Erste

Untersuchungen zeigen erfolgreiche Interventionsstrategien, um diese redundante Verwendung von Substanzen mit Wirkung gegen anaerobe Bakterien zu reduzieren. In Südkorea konnte durch eine auf prospektive Audits und Feedback basierende Interventionsstrategie, die von klinischen Apothekern initiiert und durchgeführt wurde, die Häufigkeit einer unnötigen doppelten Therapie von Anaerobiern um über 70% gesenkt werden (84).

Eine rationale Anwendung von antimikrobiellen Substanzen zeigt sich auch anhand der verwendeten Substanzen. Insbesondere der Anteil neuerer Substanzen an allen Verschreibungen kann als Qualitätsindikator für das Verschreibungsverhalten genutzt werden (85). Insbesondere bei deutlicher Reduktion der Arzneimittelkosten, z.B. durch das Auslaufen von Lizenzen, lässt sich die Anwendung im klinische Alltag verlässlicher abbilden (86,87). Aus diesem Grund untersuchten wir im Hinblick auf Linezolid, wie sich die Anwendung von Reserveantibiotika im zeitlichen Verlauf der Punktprävalenzstudien 2011 und 2016 entwickelt hat. Die Anwendungsrate von Linezolid als Surrogatparameter erscheint aus unserer Sicht aus zwei Gründen sinnvoll. Im Jahre 2015 wurde Linezolid als generische Substanz auf dem deutschen Markt zu geringeren Preisen verfügbar (88). Linezolid ist durch die WHO als Substanz der Reserve kategorisiert, dennoch wurde in Europa ein deutlicher Anstieg der Anwendung beobachtet (89). Die Zulassungsindikationen für die Verwendung von Linezolid sind jedoch sehr begrenzt und umfassen nosokomiale sowie ambulant erworbene Pneumonien und schwere Infektionen von Haut und Weichteilen, die durch grampositive Bakterien verursacht werden (90).

Im Vergleich zu 2011 zeigte sich 2016 in der PPS trotz des reduzierten Preises generell keine stark veränderte Anwendungspraxis von Linezolid in den teilnehmenden Krankenhäusern. Es fiel sogar ein reduzierter Anteil von Linezolidverschreibungen an allen Verschreibungen auf Stationen, auf denen Linezolid verwendet wurde, auf. Die Stationen mit einer Linezolidanwendung oberhalb der 75. Perzentile steigerten ihren Anteil noch einmal deutlich. Während im Jahr 2011 noch der Großteil der Patient:innen mit Linezolidtherapie intensivmedizinisch versorgt wurde, fand sich 2016 die Mehrzahl im nicht-intensivmedizinischen Bereich, vor allem auf Stationen mit viszeralchirurgischem Schwerpunkt.

Die Ursachen für diese Veränderung sind nicht vollständig klar. Da Linezolid in erster Linie bei Infektionen durch Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und

Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) als Therapie genutzt wird, könnten regionale Unterschiede in der Prävalenz dieser multiresistenten Erreger (MRE) eine Bedeutung haben (91,92).

Ein relevanter Anteil der verschriebenen Antibiotika ist nicht zwingend indiziert und verursacht neben gesteigerten Kosten der Versorgung auch zusätzliche Komplikationen bei Patient:innen.

Insbesondere Infektionen mit *Clostridioides difficile* (CDI) stellen eine der häufigsten Komplikationen von antibiotischer Therapie dar (37,93,94). CDI sind inzwischen in Deutschland die vierthäufigsten nosokomialen Infektionserkrankungen (35). Im Jahr 2016 wurde in der PPS eine Prävalenz der nosokomialen CDI von 0,48% und ein Anteil von 10% an allen nosokomialen Infektionen beschrieben. Dies stellt im Vergleich zu 2011 eine deutliche Zunahme der Häufigkeit dar.

Unsere Untersuchungen zu diesem Themenkomplex bestätigen vorherige Beobachtungen in welchen die Anwendungsdichte antibiotischer Substanzen einen deutlichen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens nosokomialer CDI bei Patient:innen auf Stationsebene haben (95). Als einer der relevantesten Wirkstoffe für die Entwicklung von CDI wurden Cephalosporine der 3. Generation in vorangegangenen Arbeiten identifiziert (96,97). In unserer Arbeit konnten wir die Anwendung von Ceftriaxon, als Vertreter dieser Substanzgruppe, als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von nosokomialen CDI bestätigen. Aber nicht ausschließlich die Anwendung spezifischer Antibiotika, sondern auch andere Variablen beeinflussen das Auftreten nosokomialer CDI. So steigerte die Anwesenheit von Patient:innen mit ausserhalb der Station/ambulant erworbenen CDI die Inzidenzdichte für nosokomiale CDI um 73%. Das heißt, dass , ein Fall einer CDI auf der Station die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer nosokomialer CDI signifikant beeinflusst (54,98)

Das Prinzip der strukturierten Erfassung und Rückmeldung des Verbrauchs von antiinfektiven Substanzen ist bereits als effektives Werkzeug zur Verbesserung des Verschreibungsverhaltens in stationären Einrichtungen etabliert (34). Basierend auf der gesetzlichen Festlegung im Infektionsschutzgesetz geben Expertenkommissionen am Robert Koch-Institut vor, in welcher Form und Frequenz die Erfassung und Auswertung zu erfolgen hat (10). Für bestimmte medizinische Fachbereiche eignen sich die standardisierten Methoden jedoch nur sehr eingeschränkt, um verlässliche Informationen zu erhalten und belastbare Aussagen zu treffen.

Diese stellen jedoch eine der zwingenden Grundvoraussetzungen für ein erfolgreich genutztes Surveillancesystem dar.

Insbesondere im Bereich der stationären Pädiatrie und Neonatologie war es bisher schwierig verlässliche Aussagen zur Antibiotikaaanwendungsdichte zu generieren. Grund hierfür sind deutliche Unterschiede in den verwendeten Dosierungen im Vergleich zur erwachsenen Patientenpopulation, Diese Unterschiede beruhen vornehmlich auf der Verwendung von sogenannten „defined“ bzw. „recommended daily doses“ in der Erfassung und der Dosierung wegen? sehr unterschiedlichen Körpergewichten in der Patientenpopulation.

Mit dem Erfassungsmodul für Antibiotikatherapien im NEO-KISS ist es nun erstmalig gelungen ein System zu etablieren, welches dosis- bzw. körperrgewichtsunabhängig funktioniert durch die Zählung der Therapietage (DOT). Durch diese Herangehensweise konnten die teilnehmenden neonatologischen Intensivstationen die Antibiotikaaanwendungen bei Patient:innen mit einem Geburtsgewicht von <1500g (VLBW) erfassen. Die Entwicklung der Anwendungsdichten zeigt sich in unseren Daten deutlich rückläufig. Zwischen 2013 und 2019 konnte ein Rückgang der antibiotischen Verschreibungen um fast 20% von 474,3 DOT /1000 PT auf 382.13 DOT /1000 PT festgestellt werden. Dieser Rückgang steht im deutlichen Gegensatz zu den Entwicklungen in den nationalen Surveillancesystemen für AVS bzw. ADKA-iF-DGI, in denen insgesamt nur geringe Reduzierungen in der Anwendungsdichte von Antibiotika beschrieben wurden. In diesen Systemen werden vorrangig die Verbräuche bei Erwachsenen Patient:innen erfasst. Die beobachteten Unterschiede könnten unter anderem darin begründet sein, dass die Zielgruppe in NEO-KISS bereits vor der Einführung der Antibiotikaaanwendungssurveillance über viele Jahre der Erfahrung mit Infektions- und MRE-Surveillance und Feedbackkultur verfügte (23,24). Insofern könnte die Optimierung des strukturierten Feedbacks der Antibiotikaaanwendung auf Abteilungs- bzw. Stationsebene ein geeignetes Ziel sein, um Reduzierungen und Verbesserungen zu erreichen (99,100).

Ergänzend muss erwähnt werden, dass für die in dieser Arbeit aufgeführten Studien gewisse Einschränkungen zutreffen. Auch wenn es sich bei den Publikationen, die sich auf die PPS Untersuchungen der Jahre 2011 und 2016 beziehen, um nationale, prospektive Datenerhebungen handelt, lag das Ziel unserer Untersuchungen in einer neuartigen Verwendung und Interpretation der erhobenen Daten. Dies bedeutet, dass die ursprüngliche Datenerhebung nach gemeinsam erarbeiteten Protokollvorgaben des ECDC nicht primär mit dem Ziel unserer Auswertungsstruktur erfolgt ist. Die Auswertungen wurden erst nach der Erhebung entworfen und durchgeführt. Die Vergleichbarkeit mit internationalen Daten

unterstreicht aus unserer Sicht aber die Verlässlichkeit der Methodik. In der monozentrischen Kohortenstudie zu Auswirkungen von antimikrobiellen Substanzen auf die Inzidenz von CDI wurden die Daten im Rahmen der Surveillance routinemäßig prospektiv erhoben. Die Planung und Auswertung erfolgten jedoch retrospektiv. Somit ist nicht nur der Einfluss lokaler Gegebenheiten, sondern auch der Effekt der retrospektiven Auswertung auf die Aussage und Generalisierbarkeit der Ergebnisse nicht ganz eindeutig. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit nationalen und internationalen Berichten lässt jedoch auch in diesem Fall eine ausreichende Reliabilität vermuten.

Die in unseren Untersuchungen adressierten Themen und potenziellen Optimierungen stellen nur einen geringen Aspekt relevanter Ansatzpunkte dar. Wichtige Themenfelder finden sich im gesamten Prozess der Infektionsbehandlung. Allen voran kommt der Infektionsprävention eine entscheidende Rolle zu. Im ambulanten Bereich betrifft dies z.B. Impfungen, in der stationären Versorgung die Vermeidung von nosokomialen Infektionen. Des Weiteren sollte die Kompetenz der verschreibenden Ärzt:innen nachhaltig gesteigert werden (101). Insbesondere die kritische Indikationsstellung und Kenntnis der Auswirkungen einer nicht indizierten antibiotischen Therapie sollten als primäre Ziele betrachtet werden. Bereits während des Studiums können Schulungskonzepte dabei helfen das Problembewusstsein, Wissen und weiterführend die Handlungskompetenzen zu verstärken (102). Darüber hinaus sollten in der Weiterbildung der Ärzt:innen frühzeitig über Schulungen das Problembewusstsein gestärkt, adäquater Antibiotikaeinsatz vermittelt und Evidenzbasierte Interventionen vorgestellt werden.

Auch die Bedeutung der Diagnostik auf das Verschreibungsverhalten darf nicht ausser Acht gelassen werden. Qualitativ hochwertige Diagnostik erlaubt verlässliche Therapieentscheidungen. Eine optimale Therapie beinhaltet auch die Deeskalation der antibiotischen Therapie. Diese Deeskalation ist in der Regel aber nur bei Nachweis des infektionsauslösenden Erregers möglich. Eine rasche Befunderstellung durch die Optimierung von Prozessen oder Einführung neuer Methoden, ermöglicht den behandelnden Ärzt\*innen zügiger eine kalkulierte Antibiotikatherapie einzuleiten.

Eine gute Indikationsstellung zur mikrobiologischen Diagnostik ermöglicht nicht nur eine zeitnahe Anpassung der antibiotischen Therapie, sondern sorgt durch das Vermeiden von unnötigen Untersuchungen für weniger positive Befunde ohne klinische Bedeutung und fehlender Implikationen für therapeutische Maßnahmen.

#### **4. Zusammenfassung und Ausblick**

Die Relevanz von Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien stellt weltweit ein zunehmendes Problem für Patient:innen und die Humanmedizin insgesamt dar. Auch wenn in Deutschland Infektionen mit multiresistenten Erregern weiterhin eine untergeordnete Rolle im klinischen Alltag spielen, schränken Resistenzen gegen spezielle Antibiotikagruppen kalkulierte als auch gezielte Therapieregime ein.

Eine effektive Strategie, um die weitere Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen zu verlangsamen, stellt das Antimicrobial Stewardship dar. Hierbei kommen Strategien zum Einsatz, welche die rationale Anwendung antiinfektiver Therapeutika unterstützen. Die Vermeidung nicht nützlicher antimikrobieller Therapien und die bevorzugte Verschreibung von Antibiotika mit einem optimalen Wirksamkeitsspektrum führen zu einem reduzierten Selektionsdruck auf Bakterien. Darüber hinaus ergeben sich auf Ebene der individuellen Patient:innen Vorteile hinsichtlich eines höheren Therapieerfolgs sowie seltener auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen.

In der stationären Versorgung in Deutschland kann ein relevanter Anteil der Antibiotikaaanwendung verbessert werden. Neben fehlender Indikation oder Notwendigkeit für eine antibiotische Anwendung kommen einer Vielzahl weiterer Faktoren eine Bedeutung bei. Die Dauer der Anwendung von Antibiotika spielt hierbei eine große Rolle. Insbesondere bei den häufig unnötig langen Therapien unkomplizierter Infektionen und Anwendungen zur Prophylaxe bei operativen Eingriffen liegen deutliche Einsparpotenziale.

Auch in Bezug auf die Wahl des Wirkstoffs sind Maßnahmen notwendig, um den Stand des medizinischen Wissens besser in die klinische Anwendung einfließen zu lassen. Bestimmte Wirkstoffgruppen sind mit erhöhten Raten an unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert und sollten daher nur bei absoluter Notwendigkeit Verwendung finden.

In Bezug auf Spektrum und Resistenzsituation der zu erwartenden Bakterien finden bei kalkulierten Therapieregimen breiteste Spektren Anwendung, die teilweise bei Kombinationstherapien eine doppelte Abdeckung von z.B. anaerob wachsenden Bakterien erreichen, die aus klinischer Sicht nicht notwendig ist. Infolge der limitierten Anzahl neuer antibiotischer Wirkstoffe sollte deren Anwendung indikationsspezifisch erfolgen. Hohe Kosten neuer Substanzen limitieren deren irrationale Anwendung. Reduzierte Kosten eines neuen Wirkstoffs gehen in aller Regel mit einer breiteren Verfügbarkeit einher. Dies führt zu einer vermehrten und häufig unkritischen Anwendung.



Die Surveillance des Verbrauchs und der Anwendung von Antiinfektiva spielt bei der Verbesserung der Verschreibungsqualität und -menge eine übergeordnete Rolle. Insbesondere in speziellen Bereichen, wie der neonatologischen Intensivmedizin, die über eine langjährige Erfahrung mit der Durchführung von Surveillance und Feedback verfügt, konnten durch spezifische Angebote Verbesserungen erzielt werden. Dies unterstreicht die Bedeutung eines strukturierten und effektiven Feedbacks für den Erfolg von Surveillancemaßnahmen.

Dennoch bleiben relevante Fragen offen und bedürfen weiterer Untersuchung:

Was sind strukturelle Risikofaktoren die zur Erklärung von Qualitätsunterschieden in der Anwendung führen? Welche Anwendungsstrategien verlangsamen die Entwicklung antibiotischer Resistenzen im Besonderen? Welche praxistauglichen Maßnahmenbündel führen am effektivsten zu einer rationalen Anwendung antiinfektiver Substanzen? Wie lassen sich diese Strategien am effizientesten in Krankenhäusern umsetzen?

## 5. Literaturangaben

1. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. [Internet]. 2015 [zitiert 10. Januar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241509763>
2. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations. Review On Antimicrobial Resistance. [Internet]. [zitiert 9. März 2023]. Verfügbar unter: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf). 2016.
3. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, u. a. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. Februar 2022;399(10325):629–55.
4. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, u. a. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. Januar 2019;19(1):56–66.
5. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, u. a. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*. Januar 2016;387(10014):176–87.
6. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, u. a. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. Dezember 2013;13(12):1057–98.
7. DART 2020 Abschlussbericht [Internet]. 2022 [zitiert 11. März 2023]. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/D/DART\\_2020/BMG\\_DART\\_2020\\_Abschlussbericht\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/D/DART_2020/BMG_DART_2020_Abschlussbericht_bf.pdf)
8. Noll I, Eckmanns T. DART – gemeinsam Antibiotikaresistenzen verhüten und bekämpfen. 13. April 2011 [zitiert 4. März 2023]; Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/990>
9. Adekoya I, Maraj D, Steiner L, Yaphe H, Moja L, Magrini N, u. a. Comparison of antibiotics included in national essential medicines lists of 138 countries using the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. Oktober 2021;21(10):1429–40.
10. Schweickert B, Kern WV, de With K, Meyer E, Berner R, Kresken M, u. a. Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance: Ausführungen und Erläuterungen zur Bekanntmachung „Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG“. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. Juli 2013;56(7):903–12.
11. Nunes PHC, Moreira JP de L, Thompson A de F, Machado TL da S, Cerbino-Neto J, Bozza FA. Antibiotic Consumption and Deviation of Prescribed Daily Dose From the Defined Daily Dose in Critical Care Patients: A Point-Prevalence Study. *Front Pharmacol*. 16. Juni 2022;13:913568.
12. ATC/DDD Index 2023 [Internet]. [zitiert 11. März 2023]. Verfügbar unter: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

13. Först G, de With K, Weber N, Borde J, Querbach C, Kleideiter J, u. a. Validation of adapted daily dose definitions for hospital antibacterial drug use evaluation: a multicentre study. *J Antimicrob Chemother.* 1. Oktober 2017;72(10):2931–7.
14. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of Defined versus Recommended versus Prescribed Daily Doses for Measuring Hospital Antibiotic Consumption. *Infection.* August 2009;37(4):349–52.
15. Geffers C, Gastmeier P. Nosocomial Infections and Multidrug-resistant Organisms in Germany. *Dtsch Ärztebl Int [Internet].* 11. Februar 2011 [zitiert 4. März 2023]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2011.0087>
16. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD. Design of a Surveillance System of Antibiotic Use and Bacterial Resistance in German Intensive Care Units (SARI). *Infection.* August 2003;31(4):208–15.
17. Remschmidt C, Schneider S, Meyer E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Schwab F. Surveillance of Antibiotic Use and Resistance in Intensive Care Units (SARI). *Dtsch Ärztebl Int [Internet].* 15. Dezember 2017 [zitiert 4. März 2023]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2017.0858>
18. Kern W, Fellhauer M, Hug M, Hoppe-Tichy T, Först G, Steib-Bauert M, u. a. Antibiotika-Anwendung 2012/13 in 109 deutschen Akutkrankenhäusern. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* 19. November 2015;140(23):e237–46.
19. ADKA-iF-DGI Surveillanceergebnisse [Internet]. [zitiert 11. März 2023]. Verfügbar unter: <https://www.antiinfektiva-surveillance.de/ergebnisse/>
20. Schweickert B, Feig M, Schneider M, Willrich N, Behnke M, Peña Diaz LA, u. a. Antibiotic consumption in Germany: first data of a newly implemented web-based tool for local and national surveillance. *J Antimicrob Chemother [Internet].* 17. September 2018 [zitiert 12. März 2023]; Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dky345/5094533>
21. AVS-Antiinfektiva Verbrauch-zeitlicher Verlauf [Internet]. 2023 [zitiert 11. März 2023]. Verfügbar unter: <https://avs.rki.de/Content/ReferenceData/HospitalComparisonTime.aspx>
22. Mostaghim M, Snelling T, Bajorek B. Agreement between units of measure for paediatric antibiotic utilisation surveillance using hospital pharmacy supply data. *Pharm Pract.* 30. September 2019;17(3):1482.
23. Leistner R, Piening B, Gastmeier P, Geffers C, Schwab F. Nosocomial Infections in Very Low Birthweight Infants in Germany: Current Data from the National Surveillance System NEO-KISS. *Klin Pädiatr.* 22. März 2013;225(02):75–80.
24. Kramer TS, Salm F, Schwab F, Geffers C, Behnke M, Gastmeier P, u. a. Reduction of antibacterial use in patients with very low birth weight on German NICUs after implementation of a mandatory surveillance system. A longitudinal study with national data from 2013 to 2019. *J Infect.* Juli 2022;85(1):8–16.
25. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, u. a. 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*. September 2017;17(9):990–1001.
26. Charani E, Holmes A. Antibiotic Stewardship—Twenty Years in the Making. *Antibiotics*. 24. Januar 2019;8(1):7.
  27. de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, u. a. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection*. Juni 2016;44(3):395–439.
  28. Wendt S, Ranft D, de With K, Kern WV, Salzberger B, Lübbert C. Antibiotic Stewardship (ABS). Teil 1: Grundlagen. *Internist*. April 2020;61(4):375–87.
  29. Wendt S, Ranft D, de With K, Kern WV, Salzberger B, Lübbert C. Antibiotic Stewardship (ABS). Teil 2: Anwendung. *Internist*. Mai 2020;61(5):475–86.
  30. Sulis G, Sayood S, Katukoori S, Bollam N, George I, Yaeger LH, u. a. Exposure to World Health Organization’s AWaRe antibiotics and isolation of multidrug resistant bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. September 2022;28(9):1193–202.
  31. Peragine C, Walker SAN, Simor A, Walker SE, Kiss A, Leis JA. Impact of a Comprehensive Antimicrobial Stewardship Program on Institutional Burden of Antimicrobial Resistance: A 14-Year Controlled Interrupted Time-series Study. *Clin Infect Dis*. 31. Dezember 2020;71(11):2897–904.
  32. Lübbert C, Schumacher U, Stareprawo S, Claus J, Heeß-Erler G, Fiebig C, u. a. Lässt sich die Antibiotikaverordnungspraxis im Krankenhaus durch hausinterne Richtlinien beeinflussen? *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. 1. Oktober 2014;139(50):2578–84.
  33. Thern J, de With K, Strauss R, Steib-Bauert M, Weber N, Kern WV. Selection of hospital antimicrobial prescribing quality indicators: a consensus among German antibiotic stewardship (ABS) networkers. *Infection*. April 2014;42(2):351–62.
  34. S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus [Internet]. 2018 [zitiert 11. Februar 2023]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011\\_S3\\_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus\\_2020-02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-0011_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf)
  35. Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Diaz LAP, Gastmeier P, Piening B. The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 15. Dezember 2017 [zitiert 9. März 2023]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2017.0851>
  36. Aghdassi SJS, Gastmeier P, Piening BC, Behnke M, Peña Diaz LA, Gropmann A, u. a. Antimicrobial usage in German acute care hospitals: results of the third national point prevalence survey and comparison with previous national point prevalence surveys. *J Antimicrob Chemother*. 1. April 2018;73(4):1077–83.
  37. Owens, Jr. RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 15. Januar 2008;46(s1):S19–31.

38. Rüden H, Gastmeier P, Daschner FD, Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the first national prevalence study (NIDEP). *Infection*. Juli 1997;25(4):199–202.
39. Pauwels I, Versporten A, Vermeulen H, Vlieghe E, Goossens H. Assessing the impact of the Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (Global-PPS) on hospital antimicrobial stewardship programmes: results of a worldwide survey. *Antimicrob Resist Infect Control*. 28. September 2021;10(1):138.
40. Stemkens R, Schouten JA, van Kessel SAM, Akkermans RP, Telgt DSC, Fleuren HWA, u. a. How to use quality indicators for antimicrobial stewardship in your hospital: a practical example on outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect*. Februar 2023;29(2):182–7.
41. Först G, Kern WV, Weber N, Querbach C, Kleideiter J, Knoth H, u. a. Clinimetric properties and suitability of selected quality indicators for assessing antibiotic use in hospitalized adults: a multicentre point prevalence study in 24 hospitals in Germany. *J Antimicrob Chemother*. 1. Dezember 2019;74(12):3596–602.
42. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, u. a. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 15. Januar 2010;50(2):133–64.
43. Simeonova M, Daneman N, Lam PW, Elligsen M. Addition of anaerobic coverage for treatment of biliary tract infections: a propensity score-matched cohort study. *JAC-Antimicrob Resist*. 29. Dezember 2022;5(1):dlac141.
44. Huttner B, Jones M, Rubin MA, Madaras-Kelly K, Nielson C, Goetz MB, u. a. Double trouble: how big a problem is redundant anaerobic antibiotic coverage in Veterans Affairs medical centres? *J Antimicrob Chemother*. 1. Juni 2012;67(6):1537–9.
45. Huang C, Feng S, Huo F, Liu H. Effects of Four Antibiotics on the Diversity of the Intestinal Microbiota. *Kovac J, Herausgeber. Microbiol Spectr*. 27. April 2022;10(2):e01904-21.
46. Yoon S, Lee G, Yu J, Lee K, Lee K, Si J, u. a. Distinct Changes in Microbiota-Mediated Intestinal Metabolites and Immune Responses Induced by Different Antibiotics. *Antibiotics*. 6. Dezember 2022;11(12):1762.
47. Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Januar 2019;23(1):397–401.
48. Lazaris A, Coleman DC, Kearns AM, Pichon B, Kinnevey PM, Earls MR, u. a. Novel multiresistance cfr plasmids in linezolid-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) from a hospital outbreak: co-location of cfr and *optrA* in VRE. *J Antimicrob Chemother*. 1. Dezember 2017;72(12):3252–7.
49. Pfaller MA, Mendes RE, Streit JM, Hogan PA, Flamm RK. Five-Year Summary of *In Vitro* Activity and Resistance Mechanisms of Linezolid against Clinically Important

- Gram-Positive Cocci in the United States from the LEADER Surveillance Program (2011 to 2015). *Antimicrob Agents Chemother.* Juli 2017;61(7):e00609-17.
50. Mustafa SS, Batool R, Kamran M, Javed H, Jamil N. Evaluating the Role of Wastewaters as Reservoirs of Antibiotic-Resistant ESKAPEE Bacteria Using Phenotypic and Molecular Methods. *Infect Drug Resist.* September 2022;Volume 15:5715–28.
  51. Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial Resistance. *JAMA.* 20. September 2016;316(11):1193.
  52. Renggli L, Gasser M, Plüss-Suard C, Kronenberg A. Consumption of anti-meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* antibiotics in Swiss hospitals is associated with antibiotic stewardship measures. *J Hosp Infect.* November 2021;117:165–71.
  53. Papan C, Schröder M, Hoffmann M, Knoll H, Last K, Albrecht F, u. a. Combined antibiotic stewardship and infection control measures to contain the spread of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control.* Dezember 2021;10(1):99.
  54. Freedberg DE, Salmasian H, Cohen B, Abrams JA, Larson EL. Receipt of Antibiotics in Hospitalized Patients and Risk for *Clostridium difficile* Infection in Subsequent Patients Who Occupy the Same Bed. *JAMA Intern Med.* 1. Dezember 2016;176(12):1801.
  55. Gastmeier P, Weitzel-Kage D, Behnke M, Eckmanns T. Surveillance of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea with the German nosocomial infection surveillance system KISS (CDAD-KISS). *Int J Antimicrob Agents.* März 2009;33:S19–23.
  56. Aghdassi SJS, Schwab F, Hansen S, Peña Diaz LA, Behnke M, Gastmeier P, u. a. The quality of antimicrobial prescribing in acute care hospitals: results derived from a national point prevalence survey, Germany, 2016. *Eurosurveillance* [Internet]. 14. November 2019 [zitiert 28. März 2023];24(46). Verfügbar unter: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.46.1900281>
  57. Aghdassi SJS, Gastmeier P, Behnke M, Hansen S, Kramer TS. Redundant Anaerobic Antimicrobial Prescriptions in German Acute Care Hospitals: Data from a National Point Prevalence Survey. *Antibiotics.* 28. Mai 2020;9(6):288.
  58. Kramer TS, Schwab F, Behnke M, Hansen S, Gastmeier P, Aghdassi SJS. Linezolid use in German acute care hospitals: results from two consecutive national point prevalence surveys. *Antimicrob Resist Infect Control.* Dezember 2019;8(1):159.
  59. Kipnis M, Schwab F, Kramer TS, Stegemann MS, Isner C, Pilarski G, u. a. Incidence of healthcare-associated *Clostridioides difficile* infections and association with ward-level antibiotic consumption in a German university hospital: an ecological study. *J Antimicrob Chemother.* 1. August 2019;74(8):2400–4.
  60. Kern WV. Fehler und Optimierungsbereiche bei der Verordnung von Antibiotika. *DMW - Dtsch Med Wochenschr.* November 2020;145(23):1683–7.
  61. PPS 2022 Referenzdaten [Internet]. 2022 [zitiert 11. März 2023]. Verfügbar unter: <https://webkess.charite.de/PPS-ii>
  62. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, u. a. Prevalence of



- healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance* [Internet]. 15. November 2018 [zitiert 11. März 2023];23(46). Verfügbar unter: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516>
63. Zimmermann N, Allen R, Fink G, Först G, Kern WV, Farin-Glattacker E, u. a. Antimicrobial Stewardship with and without Infectious Diseases Specialist Services to Improve Quality-of-Care in Secondary and Tertiary Care Hospitals in Germany: Study Protocol of the ID ROLL OUT Study. *Infect Dis Ther.* Februar 2022;11(1):617–28.
  64. Kern WV. Rationale Antibiotikaverordnung in der Humanmedizin. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* Mai 2018;61(5):580–8.
  65. Plachouras D, Kärki T, Hansen S, Hopkins S, Lyytikäinen O, Moro ML, u. a. Antimicrobial use in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Eurosurveillance* [Internet]. 15. November 2018 [zitiert 11. März 2023];23(46). Verfügbar unter: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.23.46.1800393>
  66. Jung N, Tometten L, Draenert R. Choosing Wisely internationally – helpful recommendations for antimicrobial stewardship! *Infection* [Internet]. 25. Februar 2023 [zitiert 12. März 2023]; Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/s15010-023-02005-y>
  67. Righi E, Mutters NT, Guirao X, del Toro MD, Eckmann C, Friedrich AW, u. a. ESCMID/EUCIC clinical practice guidelines on perioperative antibiotic prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-negative bacteria before surgery. *Clin Microbiol Infect.* Dezember 2022;S1198743X22006322.
  68. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, u. a. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* Dezember 2016;16(12):e276–87.
  69. Charani E, Castro-Sánchez E, Bradley S, Nathwani D, Holmes AH, Davey P. Implementation of antibiotic stewardship in different settings - results of an international survey. *Antimicrob Resist Infect Control.* Dezember 2019;8(1):34.
  70. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* Dezember 2019;8(1):35.
  71. Woodford EM. Documentation of antibiotic prescribing controls in UK NHS hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 25. Februar 2004;53(4):650–2.
  72. Katsios CM, Burry L, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Wax RS, u. a. An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. *Crit Care.* 2012;16(6):R216.
  73. Pulcini C, Dellamonica J, Bernardin G, Molinari N, Sotto A. Impact of an intervention

- designed to improve the documentation of the reassessment of antibiotic therapies in an intensive care unit. *Médecine Mal Infect.* Oktober 2011;41(10):546–52.
74. Moody J, Cosgrove SE, Olmsted R, Septimus E, Aureden K, Oriola S, u. a. Antimicrobial Stewardship: A Collaborative Partnership between Infection Preventionists and Healthcare Epidemiologists. *Infect Control Hosp Epidemiol.* April 2012;33(4):328–30.
  75. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, u. a. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* Juli 2016;16(7):847–56.
  76. van Daalen FV, Prins JM, Opmeer BC, Boermeester MA, Visser CE, van Hest RM, u. a. Effect of an antibiotic checklist on length of hospital stay and appropriate antibiotic use in adult patients treated with intravenous antibiotics: a stepped wedge cluster randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* Juli 2017;23(7):485.e1-485.e8.
  77. van Daalen FV, Prins JM, Opmeer BC, Boermeester MA, Visser CE, van Hest RM, u. a. A cluster randomized trial for the implementation of an antibiotic checklist based on validated quality indicators: the AB-checklist. *BMC Infect Dis.* Dezember 2015;15(1):134.
  78. Kallen MC, Binda F, ten Oever J, Tebano G, Pulcini C, Murri R, u. a. Comparison of antimicrobial stewardship programmes in acute-care hospitals in four European countries: A cross-sectional survey. *Int J Antimicrob Agents.* September 2019;54(3):338–45.
  79. Perozziello A, Lescure FX, Truel A, Routelous C, Vaillant L, Yazdanpanah Y, u. a. Prescribers' experience and opinions on antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a French nationwide survey. *J Antimicrob Chemother.* 1. August 2019;74(8):2451–8.
  80. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration Pneumonia. Longo DL, Herausgeber. *N Engl J Med.* 14. Februar 2019;380(7):651–63.
  81. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, u. a. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. Oktober 2019;200(7):e45–67.
  82. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum H, Deja M, u. a. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. *Pneumologie.* 6. Dezember 2012;66(12):707–65.
  83. Ewig S, Kolditz M, Pletz M, Altiner A, Albrich W, Drömann D, u. a. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI), der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), der Gesellschaft für Virologie (GfV), des Kompetenznetzwerks CAPNETZ, der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP), der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT), der Schweizerischen

Gesellschaft für Pneumologie (SGP) und der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie (SGInf). *Pneumologie*. September 2021;75(09):665–729.

84. Song YJ, Kim M, Huh S, Lee J, Lee E, Song KH, u. a. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Unnecessary Double Anaerobic Coverage Prescription. *Infect Chemother*. 2015;47(2):111.
85. Adriaenssens N, Bruyndonckx R, Versporten A, Hens N, Monnet DL, Molenberghs G, u. a. Quality appraisal of antibiotic consumption in the community, European Union/European Economic Area, 2009 and 2017. *J Antimicrob Chemother*. 1. August 2021;76(Supplement\_2):ii60–7.
86. Costantini S, Walensky RP. The Costs of Drugs in Infectious Diseases: Branded, Generics, and Why We Should Care. *J Infect Dis* [Internet]. 19. März 2019 [zitiert 11. März 2023]; Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiz066/5385524>
87. Goto R, Inose R, Kusama Y, Kawabe A, Ishii S, Ebisui A, u. a. Trends of the Use of Anti-methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Agents in Japan Based on Sales Data from 2006 to 2015. *Biol Pharm Bull*. 1. Dezember 2020;43(12):1906–10.
88. Europäisches Patentblatt 09/2016 [Internet]. 2016 [zitiert 11. März 2023]. Verfügbar unter: <https://www.epo.org/archive/epo/pubs/bulletin/2016/bulletin1609.pdf>
89. Benkő R, Matuz M, Pető Z, Weist K, Heuer O, Vlahović-Palčevski V, u. a. Trends in the hospital-sector consumption of the WHO AWaRe Reserve group antibiotics in EU/EEA countries and the United Kingdom, 2010 to 2018. *Eurosurveillance* [Internet]. 13. Oktober 2022 [zitiert 11. März 2023];27(41). Verfügbar unter: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.41.2101058>
90. Hashemian SM, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther*. Juni 2018;Volume 12:1759–67.
91. Kramer TS, Schröder C, Behnke M, Aghdassi SJ, Geffers C, Gastmeier P, u. a. Decrease of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* in nosocomial infections in Germany—a prospective analysis over 10 years. *J Infect*. März 2019;78(3):215–9.
92. Remschmidt C, Schröder C, Behnke M, Gastmeier P, Geffers C, Kramer TS. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany – 10 years of surveillance. *Antimicrob Resist Infect Control*. Dezember 2018;7(1):54.
93. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC. Fluoroquinolone Use and *Clostridium difficile* –associated Diarrhea. *Emerg Infect Dis*. Juni 2003;9(6):730–3.
94. McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ. Fluoroquinolone Use and Risk Factors for *Clostridium difficile*-Associated Disease within a Veterans Administration Health Care System. *Clin Infect Dis*. 1. November 2007;45(9):1141–51.
95. Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital Ward Antibiotic Prescribing and the Risks of *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*. 1. April 2015;175(4):626.

96. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* April 2014;69(4):881–91.
97. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E. Role of cephalosporins in the era of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* Januar 2017;72(1):1–18.
98. Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. *Clostridium difficile*--Associated Disease in a Setting of Endemicity: Identification of Novel Risk Factors. *Clin Infect Dis.* 15. Dezember 2007;45(12):1543–9.
99. Thampi N, Shah PS, Nelson S, Agarwal A, Steinberg M, Diambomba Y, u. a. Prospective audit and feedback on antibiotic use in neonatal intensive care: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* Dezember 2019;19(1):105.
100. Johnson AP, Muller-Pebody B, Budd E, Ashiru-Oredope D, Ladenheim D, Hain D, u. a. Improving feedback of surveillance data on antimicrobial consumption, resistance and stewardship in England: putting the data at your Fingertips. *J Antimicrob Chemother.* 20. Dezember 2016;dkw536.
101. Maechler F, Schwab F, Geffers C, Meyer E, Leistner R, Gastmeier P. Antibiotic stewardship in Germany: a cross-sectional questionnaire survey of 355 intensive care units. *Infection.* Februar 2014;42(1):119–25.
102. Pulcini C, Wencker F, Frimodt-Møller N, Kern WV, Nathwani D, Rodríguez-Baño J, u. a. European survey on principles of prudent antibiotic prescribing teaching in undergraduate students. *Clin Microbiol Infect.* April 2015;21(4):354–61.

## **5. Danksagung**

In der Onlineversion wurde der Text der Danksagung gelöscht.

## 6. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité–Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift