

Schlussbericht

(Gemäß Nrn. 6.6 BNBest-BMBF 98 bzw. 11.6 NKBF 98)

Thema: *Impact of Prescription Quality, Infection Control and Antimicrobial Stewardship on Gut Microbiota Domination by Healthcare-Associated Pathogens (PILGRIM)*



Förderkenn- zeichen	Autoren des Schlussberichts	Zuwendungs- empfänger	Laufzeit (Beginn und Ende)	Hinweis auf Vertraulichkeit
01KI1735	Jörg Janne Vehreschild Kerstin Albus Annika Y. Claßen	Uniklinik Köln Klinik I für Innere Medizin Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Janne Vehreschild	01.04.2018 – 31.06.2022	-

PILGRIM Schlussbericht

gemäß Muster zum Schlussbericht nach Nr. 3.2 BNBest

Inhaltsverzeichnis

I.	Kurzdarstellung	2
1.	Aufgabenstellung	2
2.	Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde	2
3.	Planung und Ablauf des Vorhabens	2
4.	Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde.....	4
5.	Zusammenarbeit mit anderen Stellen	4
II.	Eingehende Darstellung	6
1.	Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele	6
2.	Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	7
3.	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	7
4.	Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans.....	9
5.	Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger (ZE) bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	9
6.	Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses.....	10
7.	Literaturangaben.....	11

I. Kurzdarstellung

1. Aufgabenstellung

PILGRIM war eine multinationale, multizentrische Studie zur Untersuchung des Einflusses von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), Extended-Spectrum Beta-Laktamase-produzierenden Bakterien (ESBL) und *Clostridioides difficile* auf das individuelle Behandlungsergebnis bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine nosokomiale Infektion. Es wurden klinische und pathophysiologische Faktoren evaluiert, die die Infektionsentstehung durch diese Erreger begünstigen. Insbesondere der präventive Effekt von Infektionskontroll- (infection control, IC) und Antimicrobial Stewardship (AMS)-Maßnahmen, sowie Gründe für eine mangelnde Effektivität dieser Interventionen, wurden untersucht. Zentrales Element der Studie stellten die Bewertung der individuellen Antibiotikatherapien durch ein internationales AMS-Gremium und die vertiefende Analyse des intestinalen Mikrobioms vor und nach Antibiotikatherapie dar. Die finalen Ergebnisse der Studie stehen voraussichtlich in Q1/Q2 2023 zur Verfügung und werden unter anderem helfen, IC- und AMS-Ansatzpunkte zur Prävention von VRE-, ESBL- und *C. difficile* Besiedlung und Infektion zu identifizieren.

Das PILGRIM-Studiendesign wurde in Zusammenarbeit mit Partnern aus fünf verschiedenen Ländern (Kanada, Schweden, Norwegen, Israel, Lettland) für die 5. transnationale Förderausschreibung der JPIAMR (*Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance*) entwickelt. JPIAMR fördert Studien, die Präventions-, Kontroll- und Interventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Infektionen durch multiresistente Erreger erforschen.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Infektionen mit VRE/ESBL/*C. difficile* stellen eine unmittelbare Bedrohung für hospitalisierte Patientinnen und Patienten dar. Bisher gibt es kaum Studien, die den Einfluss von VRE/ESBL/*C. difficile* auf den individuellen Krankheits- und Therapieverlauf untersuchen. Auch ist unbekannt, ob und vor allem in welchem Umfang IC und AMS-Maßnahmen die Sequenz Erwerb, Kolonisierung, intestinale Domination unter antibiotischem Selektionsdruck und daraus potentiell resultierende Infektionen durch diese Mikroorganismen durchbrechen können.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Im Rahmen der PILGRIM-Studie wurde eine umfassende Kooperation zwischen den beteiligten Partnern aus Deutschland, Israel, Kanada, Lettland, Schweden und Norwegen etabliert, die Förderung erfolgte jeweils durch nationale Förderstellen. Das Projekt „PILGRIM“ gliederte sich in insgesamt 3 Arbeitspakete.

Zentraler Gegenstand von Arbeitspaket 1 „Vorbereitungsphase“ war die Erstellung aller studienrelevanter Dokumente zur Durchführung der multizentrischen multinationalen Studie, wie Studienprotokoll, Patienteninformation, Manuale sowie das Einholen der nötigen Ethikgenehmigungen. Personal wurde eingestellt, elektronische Prüfbögen sowie die Softwareplattform für das AMS-Gremium wurden erstellt/programmiert und die „Qualitative Substudie“, die in Arbeitspaket 2 verankert ist, vorbereitet. Weiter wurde im ersten Arbeitspaket die Standortbewertung hinsichtlich der IC und AMS initiiert. In Vorbereitung der Studie, hat Konsortialpartner Israel einen systematischen Review zur Identifizierung von Risikofaktoren nosokomialer Infektionen mit VRE/ESBL/*C. difficile* durchgeführt.

Das zweite Arbeitspaket („Kohortenstudie“) bestand aus einer prospektiven, interventionellen, multinationalen, multizentrischen Kohortenstudie. Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine

antibiotische Therapie wurden nach den in Studienprotokoll festgelegten Kriterien in die Studie eingeschlossen und die Stuhlprobensammlung für die Mikrobiomanalyse durchgeführt.

Zusätzlich führte ein internationales AMS-Gremium fallbezogene Antibiotikaverordnungsanalysen bei den eingeschlossenen Studienpatientinnen und -patienten durch.

Um die Rationale hinter dem ärztlichen Ordnungsverhalten zu analysieren, wurden in einer Substudie zunächst die Ärztinnen und Ärzte an den Studienstandorten gebeten, einen kurzen Feedbackfragebogen auszufüllen. Anschließend wurde ein Teil der verschreibenden Ärztinnen und Ärzten zu einem tiefergehenden qualitativen Interview eingeladen, in dem Erfahrungen, Meinungen, Praktiken und Gründe für die individuelle diagnostische und therapeutische Vorgehensweise evaluiert wurde.

Nach Rekrutierung der ersten 150 Patientinnen und Patienten wurde eine Interim Analyse durchgeführt. Diese fand im Rahmen des dritten Arbeitspaketes („Analysephase“) statt. Zurzeit finden die finalen Analysen der gesammelten Patientenproben statt. Die Arbeitsabfolge wurde wie folgt festgelegt: Initial wurde für alle Proben eine PCR-Analyse zur Detektion von ESBL, vanA/B Genen oder *C. difficile* durchgeführt. Bei einem positiven Ergebnis wurden die Proben vertiefend analysiert. Die Zusammensetzung des Darmmikrobioms wurde dann basierend auf einer 16S-rRNA Gensequenzierung erfasst. In einem weiteren Schritt wurde eine phänotypische Untersuchung mit quantitativer Analyse der resistenten Isolate durchgeführt. Die gesammelten Isolate wurden anschließend rekultiviert und auf molekularer Ebene analysiert (*whole genome sequencing, core genome MLST*). Im Falle von nachgewiesenen multiresistenten Erregern in den einzelnen Analyseschritten 1-4, wurden die gelagerten Basisproben der Patienten (vor Antibiotikatherapie) ebenfalls vertiefend analysiert. Die statistische Analyse aller eingeschlossenen Fälle erfolgt nun zu Studienende.

Der Ablauf des Projekts entsprach inhaltlich im Wesentlichen der Planung wie in der Vorhabensbeschreibung dokumentiert; es ergaben sich lediglich zeitliche Verzögerungen in der Projektdurchführung. Die Einführung und Umsetzung der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) im Mai 2018 und die in den teilnehmenden Ländern sehr unterschiedliche Auslegung der DSGVO führte zu einem bereits in der Anfangsphase zu Verzögerungen in der Freigabe des Studienprotokolls und der Datenbank durch Ethikkommissionen und Datenschutz. Diese Verzögerungen des Studienstarts konnten im Folgenden aufgeholt werden.

Aufgrund der weiterhin andauernden COVID-19 Pandemie, die alle Projektpartner betrifft, war der Gesamtablauf der Studie zwischenzeitlich verzögert, da insbesondere die Rekrutierung von neuen Patientinnen und Patienten im Verlauf des Jahres 2020/2021 nicht oder nur stark eingeschränkt möglich war. Eine Wiederaufnahme der Rekrutierung erfolgte zu unterschiedlichen Zeitpunkten an den jeweiligen Standorten in Hinblick auf die jeweilige Pandemiesituation und unter Einhaltung der lokalen Bestimmungen. Auch die Rekrutierung von Ärztinnen und Ärzten für die Qualitative Substudie hatte sich aufgrund von mit der Pandemie assoziierten Personalengpässen verzögert.

Um die erfolgreiche Durchführung und Auswertung des Projekts auf einem hohen qualitativen Niveau zu gewährleisten, wurde eine kostenneutrale Laufzeitverlängerung bis zum 30.06.2022 beantragt und genehmigt. Die Rekrutierungszeit von Studienteilnehmer*innen wurde hierbei bis Ende 09/2021 verlängert. Die Fortführung der Rekrutierung bis 09/2021 beeinflusste dabei die geplanten Probenanalysen und Auswertungen in Maße. Durch die Rekrutierung neuer Patient*innen und der per Studienprotokoll beschriebenen Nachbeobachtungszeit verlängerte sich die Stuhlprobensammlung. Analysen der gesammelten Stuhlproben erfolgten weiterhin intervallmäßig und entsprechend der Ergebnisse der Analysestandorte Schweden und Deutschland.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Die Rate an resistenten Pathogenen bei hospitalisierten Patienten hat in den letzten Jahren dramatisch zugenommen. Insbesondere Infektionen durch Vancomycin-resistente Enterokokken, Extended-Spectrum Beta-Laktamase-produzierende Bakterien und *Clostridioides difficile* stellen ein Risiko für Patienten dar, da sie mit einer verlängerten Therapiedauer und einem reduzierten klinischen Outcome assoziiert sind [1-4].

Während epidemiologische Aussagen über resistente Mikroorganismen und *C. difficile* durch aggregierte Daten aus mikrobiologischen Laboren getroffen werden können [5, 6], gibt es kaum prospektive Studien, die den Einfluss einer ESBL/VRE/*C. difficile* Epidemie auf die individuelle Patientin/den individuellen Patienten untersuchen. Anhand von Ergebnissen aus aktuellen Studien lässt sich vermuten, dass Patient*innen bereits vor der Krankenhausaufnahme eine gering ausgeprägte Kolonisierung mit multiresistenten Bakterien - zum Beispiel durch ambulante Antibiotikatherapien oder Verzehr belasteter Lebensmittel - erworben haben können [7, 8]. Es wurde gezeigt, dass wiederholte antibiotische Therapien dann zu einer Domination des Darmmikrobioms durch diese Erreger führen können und zudem die Kolonisierung durch weitere Erreger erleichtern [9, 10]. Die beschriebene Kausalkette ist oftmals ursächlich für schwere intestinale und Blutstrominfektionen bei hospitalisierten Patienten [11-14].

Zwei Strategien, um diese Kausalkette zu durchbrechen, sind verbesserte Hygienemaßnahmen (IC) und rationaler Antibiotikaeinsatz. Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass IC/AMS-Maßnahmen effektiv in Bezug auf die Patient*innensicherheit sind, jedoch eine große Variabilität der strukturellen, organisatorischen und verhaltensbezogenen Interventionskomponenten existiert [15, 16]. Viele aktuelle Studien beschränken sich jedoch auf die Analyse von Surrogatparametern (z. B. Erfassung Antibiotikaverbrauch, Händehygiene Compliance) und/oder untersuchen nicht direkt die Auswirkungen gezielter IC/AMS-Interventionen auf Transmissions-, Kolonisierungs- und Infektionsraten [17]. Aktuell gibt es wenig Evidenz inwieweit IC/AMS-Interventionen das mikrobiologische Outcome (Reduktion von Infektionen mit multiresistenten Erregern oder *C. difficile*) beeinflussen können. Die Rolle einer bereits präexistenten intestinalen Kolonisierung für den weiteren Krankheitsverlauf von Patientinnen und Patienten ist bisher ebenfalls nicht klar beschrieben. Es wird jedoch vermutet, dass aufgrund eben dieser vorbestehenden Kolonisierung auch unter optimalen IC/AMS-Strategien nicht alle Fälle von intestinaler Domination und anschließender Infektion vermeidbar sind.

Insbesondere aktuelle AMS-Studien haben den Nachteil, dass die Beurteilung von Patient*innenfällen und Antibiotikaverordnungen unverblindet erfolgt und daraus eine Voreingenommenheit der Bewertenden in Bezug auf Verschreibungsqualität und Therapiestrategie resultieren kann. Die Bewertung von Antibiotikaverordnungen sollte daher durch verblindete Auswertende und basierend auf authentischen, nicht-veränderten Fallbeschreibungen durchgeführt werden. Im Rahmen der PILGRIM-Studie wurde durch eine gemeinsame AMS-Plattform die objektive und verblindete Fallbewertung durch die ausgewählten Gutachter*innen ermöglicht. Obwohl es bereits erste qualitative Interviews zum Antibiotikaverordnungsverhalten von Ärztinnen und Ärzten gibt [18, 19], ist eine systematische Analyse der Verordnungsstrategien unerlässlich, um Verhaltensaspekte und spezifische Faktoren (Vorwissen, Überzeugungen etc.) zu evaluieren. Durch die in PILGRIM durchgeführten qualitativen Interviews mit den verordnenden Ärztinnen und Ärzten wurden wichtige Einblicke auf diesem Gebiet ermöglicht.

Die PILGRIM-Studie konnte maßgeblich dazu beitragen, die benannten Evidenzlücken zu schließen und einen wichtigen Beitrag zur Forschung auf dem Gebiet von antimikrobiellen Resistenzen und Präventions-/Interventionsstrategien zu leisten.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Zur Realisierung der definierten Arbeitspakete war eine enge Zusammenarbeit zwischen allen



Projektpartnern notwendig. Die Durchführung von 2-wöchentlichen Videokonferenzen sicherte die engmaschige Kommunikation und Überwachung des Projektprogress, fachliche Beratung und schnelles Lösen möglicher Probleme oder Fragestellungen.

Innerhalb des Projektkonsortiums wurde mit den folgenden Stellen zusammengearbeitet:

1. **Israel:** Noa Eliakim-Raz; Rabin Medical Center (RMC), Internal Department E, Infectious Disease Unit, Beilinson Campus, Petach-Tikvah 49100, Israel
2. **Kanada:** Makeda Semret; McGill University Health Centre (MGU), Infectious Diseases and Medical Microbiology, 1001 Decarie Boulevard, E5.1616; Montreal, Quebec H4A3J1, Kanada
3. **Lettland:** Uga Dumpis; University of Latvia (UHL), Department of Internal Medicine, Raiņa Boulevard 19, LV - 1586, Riga, Lettland
4. **Norwegen:** Gunnar Skov Simonsen; University Hospital of North Norway (UNN), Department of Microbiology and Infection Control, Postboks 56, 9038 Tromsø, Norwegen
5. **Schweden:** Christian Giske; Karolinska Institute (KIN), Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical microbiology, Alfred Nobels Allé 8, 14186 Stockholm, Schweden

Außerhalb des direkten Projektkonsortiums wurde mit folgenden Stellen zusammengearbeitet:

1. **Deutschland:** German Clinical Microbiome Study Group (GCSMG) unter Leitung von Prof. Dr. med. Maria Vehreschild, Uniklinik Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln und Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60596 Frankfurt am Main, Deutschland
2. **Deutschland:** Prof. Dr. Alice McHardy; Computational Biology of Infection Research Helmholtz Centre for Infection Research (CBI), Inhoffenstrasse 7, 38124 Braunschweig, Germany

II. Eingehende Darstellung

1. Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

Für das Projekt „PILGRIM - Impact of Prescription Quality, Infection Control and Antimicrobial Stewardship on Gut Microbiota Domination by Healthcare-Associated Pathogens“, welches im Rahmen der gemeinsamen Programminitiative „Antimikrobielle Resistenz“ (JPIAMR) zu transnationalen Forschungsprojekten zu Präventions-, Kontroll- und Interventionsstrategien gegen Entwicklung, Transmission und Infektion mit antibiotikaresistenten Keimen gefördert wurde, lagen die Projektleitung und Hauptverantwortung des Konsortiums bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Jörg Janne Vehreschild an der Uniklinik Köln. Die Koordination der Verbundpartner und Arbeitspakete wurde von Frau Dr. Annika Claßen und Frau Dr. Kerstin Albus durchgeführt.

Das Projekt war in drei Arbeitspakete (Vorbereitungsphase (1), Studienphase (2) und Analysephase (3)) und entsprechende Unteraufgaben gegliedert und wurde entsprechend durchgeführt.

Die multinationale, multizentrische Studie PILGRIM diente wie bereits erwähnt zur Untersuchung des Einflusses von VRS/ESBL/*C. difficile* auf das individuelle Behandlungsergebnis bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine nosokomiale Infektion. Es wurden klinische und pathophysiologische Faktoren evaluiert, die die Infektionsentstehung durch diese Erreger begünstigen. Insbesondere der präventive Effekt von IC- und AMS-Maßnahmen, sowie Gründe für eine mangelnde Effektivität dieser Interventionen, wurden untersucht. Zentrale Bewertungselemente der Studie stellten die Bewertung der individuellen Antibiotikatherapien durch ein internationales AMS-Gremium und die vertiefende Analyse des intestinalen Mikrobioms vor und nach Antibiotikatherapie dar.

In enger Zusammenarbeit der Konsortialpartner aus Deutschland, Israel, Kanada, Lettland, Schweden und Norwegen an insgesamt 11 Studienstandorten wurde die internationale Kohorte, mit detailliert dokumentierten und intensiv epidemiologisch begleiteten Patientinnen und Patienten mit hohem Infektionsrisiko, aufgebaut. In Deutschland wurden an 3 Standorte und in Norwegen an 4 Standorten Patientinnen und Patienten rekrutiert und in die Studie eingeschlossen.

Es konnten während der Projektlaufzeit statt der avisierten 1500 Patient*innen insgesamt 1758 Patient*innen eingeschlossen und eine elektronische Akte in der Datenbank angelegt werden. Insgesamt wurden 1645 Datensätze als vollständig und evaluierbar bewertet. Rund 3500 Stuhlproben wurden gesammelt und an die Zentrallabore zur Untersuchung versandt.

Das AMS-Gremium mit Experten aus allen Partnereinrichtungen führte Bewertungen der Qualität diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen im Zusammenhang mit dem Antibiotikaeinsatz bei Studienpatient*innen durch. Für die Bewertung standen mehr als 850 Fallvignetten zur Verfügung, mit deren Hilfe die Inter-Rater-Reliabilität der interdisziplinären AMS-Spezialisten bei der Bewertung der Angemessenheit der Antibiotikaverschreibung ermittelt werden konnte.

Als Teil der Kohortenstudie wurde eine Qualitative Substudie durchgeführt, um die verhaltensbezogenen, sozialen, kulturellen und ökonomischen Faktoren zu untersuchen, die die Entscheidungsfindung bei der Verschreibung von Antibiotika beeinflussen. In der Substudie wurden über alle Standorte hinweg insgesamt 37 Feedback Interviews und 36 ausführliche Interviews mit behandelnden Ärztinnen und Ärzten durchgeführt. Die vollständige Datenauswertung der Qualitativen Substudie befindet sich zurzeit in finalen Auswertungsphase.

Erste Auswertungen zur Bewertung der Angemessenheit der Antibiotikaverschreibung durch das AMS-Gremium (1) sowie zur Qualitativen Substudie (2) wurden als Abstract für den im kommenden Jahr



stattfindenden Fachkongress ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 15.- 18.04.2023) in Kopenhagen, Dänemark, eingereicht.

- (1) Implementation of an international, semi-automatic online antimicrobial stewardship (AMS) board – Taking AMS to the next level
- (2) Applying a social-ecological framework to understand antibiotic prescription patterns in a multi-national setting: First results of the PILGRIM qualitative substudy

Die im dritten Arbeitspaket beschriebenen Analysen der gesammelten Stuhlproben werden zurzeit in den Zentrallaboren in Schweden und Deutschland durchgeführt. Eine Interimsanalyse wurde nach Einschluss von 150 Patient*innen in die Studie durchgeführt und während des ‚Investigator Meetings‘ (09/2019) diskutiert. Die Rekrutierungs- und Auswertestrategien konnten somit entsprechend adaptiert werden.

Der vollständige Abschluss der Probenauswertung sowie die statistische Datenanalyse und Publikation von Studienergebnissen wird im Zeitraum Q1/Q2 2023 erfolgen.

Das Präventionspotential von AMS-Maßnahmen wird als primärer Endpunkt durch die Domination des Mikrobioms in Bezug auf die Rate adäquater vs. inadäquater Verschreibungen von Antibiotika dargestellt. Unterstützend werden Qualitätsindikatoren des AMS in den Kliniken geprüft und korreliert, ob hohe Struktur- und Implementationsstandards sich in einer niedrigeren Rate inadäquater Therapie manifestieren und welche besonders hilfreich sind.

2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Zu den wesentlichen Kostenfaktoren an der Uniklinik Köln zählten die Beschäftigung von wissenschaftlichen und ärztlichen Mitarbeitenden für die Bearbeitung des Projekts und die Koordination des Projektkonsortiums. Weitere Personalkosten lagen bei Mitarbeitenden für die Durchführung der Kohortenstudie im 2. Arbeitspaket.

Weitere wesentliche Kostenfaktoren waren sächliche Verwaltungsausgaben. Zum einen entfielen sächliche Ausgaben auf die Beschaffung von Studienmaterial und deren Versand an die Studienzentren, um die Biomaterialsammlung im Rahmen der Kohortenstudien zu gewährleisten, zum anderen auf Verbrauchsmaterial für die in Arbeitspaket 3 durchgeführten Analysen. Ein weiterer Posten der sächlichen Verwaltungsausgaben entfiel auf die Fallpauschalen zur Rekrutierung von Patientinnen und Patienten an weiteren Standorten in Deutschland (Frankfurt, Tübingen) sowie Dienstreisekosten zu Studientreffen.

Der Großteil der sächlichen Ausgaben entfiel auf Vergabe von Aufträgen, um den kanadischen Konsortialpartner am Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Kanada mit seiner spezifischen fachlichen Expertise, als Mitglied des AMS-Gremiums und der anderen Studieninfrastrukturen fest in das Projekt einzubinden. Neben der vollen Einbindung des Projektpartners durch den Konsortialvertrag des Konsortiums, wurde zur finanziellen Absicherung ein übersetzter Vertrag nach dem Muster des Forschungs- und Entwicklungsvertrags der Zuwendungsempfänger bzw. Auftragnehmer des BMBF (FE-Vertrag-ZE mit BEBF-ZE 98 bzw. FE-Vertrag-AN mit BEBF-AN 98) abgeschlossen.

Die über die gesamte Projektlaufzeit angefallenen Kosten sind dem Verwendungsnachweis und der Belegliste zu entnehmen.

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Wie bereits erwähnt, stellen Infektionen mit VRE/ESBL/*C. difficile* eine unmittelbare Bedrohung für hospitalisierte Patienten dar. Bisher gibt es kaum Studien, die den Einfluss von VRE/ESBL/*C. difficile* auf den individuellen Krankheits- und Therapieverlauf untersuchen. Auch ist unbekannt, ob und vor allem in welchem Umfang Hygienemaßnahmen (IC) und ein rationaler Antibiotikaeinsatz (AMS) die Sequenz Erwerb, Kolonisierung, intestinale Domination unter antibiotischem Selektionsdruck und daraus potentiell resultierende Infektionen durch diese Mikroorganismen durchbrechen können.

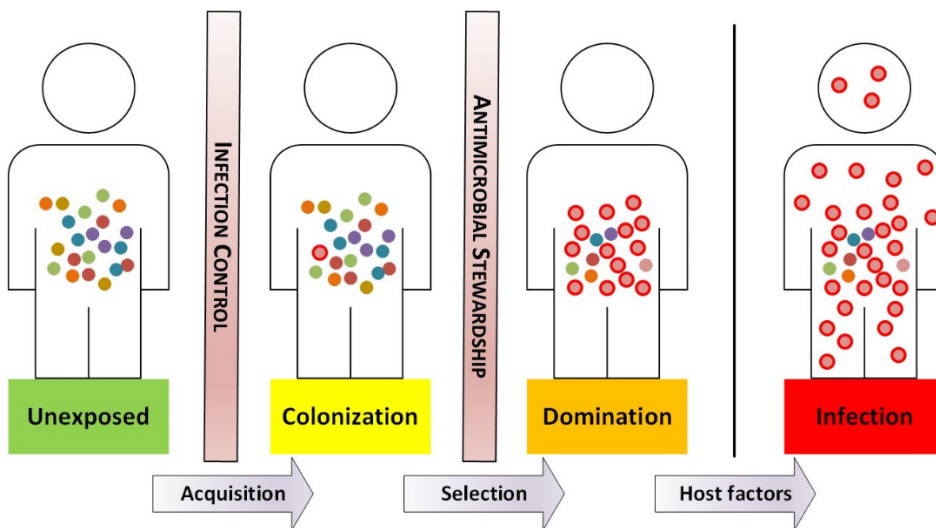


Abbildung 1. Pathogenese antimikrobieller Resistenz (AMR)

Die geleistete Arbeit im Forschungsverbund und insbesondere an der Uniklinik Köln als Projektkoordinatorin und Zuwendungsempfängerin des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF)/DLR Projektträgers war entscheidend für die Durchführung des PILGRIM Projekts. Der Aufbau und die Durchführung der beschriebenen PILGRIM Studie, die Etablierung des internationalen AMS-Gremiums als zentrales Bewertungselement und die Entwicklung der assoziierten Bewertungsplattform, sowie die Auswertung von Daten und Studienproben, die während der Projektlaufzeit gesammelt wurden, lag federführend bei der Projektkoordination an der Uniklinik Köln. PILGRIM trägt maßgeblich dazu bei, die benannten Evidenzlücken zu schließen und einen wichtigen Beitrag zur Forschung auf dem Gebiet von antimikrobiellen Resistenzen und Präventions-/Interventionsstrategien zu leisten.

Die Ergebnisse dieser Studie können die Zusammenhänge zwischen Antibiotikatherapie, Darmmikrobiom, multi-resistenten Erregern und Krankenhausinfektionen darstellen. Die gewonnenen Einsichten über die zugrundeliegenden Ereigniszusammenhänge werden helfen, effektive IC/AMS-Maßnahmen zu identifizieren und zu implementieren, um die Rate an intestinaler Domination und Infektion durch ESBL/VRE/*C. difficile* zu senken und damit die verbundenen Belastungen von Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine nosokomiale Infektion.

Neben der Notwendigkeit, die Belastung von Patientinnen und Patienten zu verringern, sind inadäquate Antibiotikatherapien mit längeren Liegedauern und schlechtem ‚Patienten Outcome‘ assoziiert, sodass die Implementierung effektiver IC/AMS-Maßnahmen zu einer signifikanten Reduktion der Ausgaben im Gesundheitswesen führen kann. Insbesondere Isolationsmaßnahmen verursachen im klinischen Alltag neben einer psychischen Belastung für den Patienten erhebliche Mehrbelastungen für das betreuende Gesundheitspersonal. Durch PILGRIM können IC-Maßnahmen identifiziert werden, die für die Erregerübertragung und Infektionsentstehung eine untergeordnete Rolle spielen und von denen im klinischen Alltag abgeraten werden kann. Die gewonnenen Ergebnisse werden Patientinnen und Patienten sowie Vertretern des Gesundheitswesens wichtige Informationen über den Anteil der unter optimalem Management vermeidbaren Infektionen geben. Auf Basis der gewonnenen Daten können flächendeckend Präventionsstrategien, Schulungen und Schulungsmaterialien für medizinisches Personal entwickelt werden. Aufgrund des multinationalen Studienansatzes sind die Ergebnisse repräsentativ und auf verschiedene Krankenhäuser und Länder anwendbar. Die erfolgreiche Implementierung des in PILGRIM vorgesehenen multinationalen, interdisziplinären AMS-Gremiums mit gemeinsamer Bewertungsplattform wird zudem als Grundlage für die weitreichende Verbreitung und Implementierung von gemeinsamen Strategien und

Programmen zur antibiotischen Verordnungsbeurteilung dienen.

4. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte/Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende

Da es sich bei der PILGRIM-Studie um eine multizentrische, multinationale Kohortenstudie handelte, die den Einfluss von Vancomycin-resistenten Enterokokken, Extended-Spectrum Beta-Laktamase-produzierenden Bakterien und *Clostridioides difficile* auf das individuelle Behandlungsergebnis bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine nosokomiale Infektion untersuchte, wurden keine diagnostischen Tests oder Ähnliches entwickelt. Des Weiteren war die Entwicklung neuer Erfindungen und Schutzrechte kein erklärtes Studienziel. Die verwendete komplexe Analysemethodik entsprach dem Stand der Wissenschaft und Technik, wurde aber nicht neu entwickelt. Insofern bestehen, wie bereits in der Planung angegeben, keine Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und keine direkten bezifferbaren wirtschaftlichen Erfolgsaussichten nach Projektende. Wie in Abschnitt II 3. angerissen, sind inadäquate Antibiotikatherapien mit längeren Liegedauern und schlechtem Patienten Outcome assoziiert, sodass die Implementierung effektiver IC/AMS-Maßnahmen zu einer signifikanten Reduktion der Ausgaben im Gesundheitswesen führen kann. Relevante Erkenntnisse werden an entsprechende Entscheidungsträger im Gesundheitswesen kommuniziert.

Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Projektende/Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit

Im Projektverlauf ergaben sich keine Änderungen in Bezug auf die wissenschaftlichen und technischen Erfolgsaussichten gegenüber der Antragstellung. Mit den Ergebnissen der Studie wird die Interaktion zwischen Antibiotika und Mikrobiota bei einer sehr großen Zahl von Patientinnen und Patienten erstmalig beschrieben. Wirksame Interventionen können hiermit in Kontext gesetzt und überprüft werden. Es ist geplant, die im Projekt gewonnenen Ergebnisse und Erkenntnisse in wissenschaftlichen Fachjournals sowie auf nationalen und internationalen Konferenzen zu veröffentlichen und das erzielte Wissen zu nutzen, um u.a. potentiell internationale Leitlinien zu beeinflussen, sowie Präventionsstrategien, Schulungen und Schulungsmaterialien für medizinisches Personal zu entwickeln.

Aufgrund der breit verfassten Einwilligung können die Daten und Proben aus der Kohorte inner- und außerhalb des internationalen Forscherteams für zahlreiche Fragestellungen rund um Patientinnen und Patienten mit hohem Infektionsrisiko verwendet werden. Wir gehen weiterhin davon aus, dass die klinischen und genetischen Daten für 4-5 Jahre über das Projektende hinaus von hoher Relevanz bleiben und für Folgeprojekte genutzt werden können.

Im Rahmen der PILGRIM Studie wurde eine umfassende Kooperation zwischen den beteiligten Partnern aus Deutschland, Israel, Kanada, Lettland, Schweden und Norwegen etabliert. Diese internationale Zusammenarbeit birgt großes Potenzial und wird als Basis für weitere Folgeprojekte und wissenschaftliche Kooperationen dienen. Auf Grundlage der in dieser Studie erzielten Ergebnisse werden weitere Fragestellungen und Ansatzpunkte für Folgestudien aufgezeigt, neue Projekte entwickelt und aufgebaut.

5. Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger (ZE) bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Die Fragestellungen der Studie sind weiterhin nicht an anderer Stelle beantwortet worden. Der Antragsteller und die Studiengruppe sind international vernetzt, haben einschlägige Stichworte von MEDLINE, Web of PILGRIM – Schlussbericht gemäß Muster zum Schlussbericht nach Nr. 3.2 BNBEST



Knowledge und EvidenceAlerts abonniert und besuchten die wesentlichen Fachkongresse (in Präsenz oder COVID-19 bedingt online). Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Veränderung des Vorhabens.

6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

Erste Auswertungen zur Bewertung der Angemessenheit der Antibiotikaverschreibung durch das AMS-Gremium (1) sowie zur Qualitativen Substudie (2) wurden als Abstrakt für den im kommenden Jahr stattfindenden Fachkongress ECCMID (European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 15.- 18.04.2023) in Kopenhagen, Dänemark, eingereicht:

05. New antibacterial agents, PK/PD & Stewardship

5d. Antimicrobial stewardship and prescribing (incl. interventions, monitoring, impact, decision-support / prediction tools, behavioural aspects)

- (1) 01264 - Implementation of an international, semi-automatic online antimicrobial stewardship (AMS) board – Taking AMS to the next level
- (2) 01200 - Applying a social-ecological framework to understand antibiotic prescription patterns in a multi-national setting: First results of the PILGRIM qualitative substudy

Des Weiteren ist ein Methodenpaper zum AMS-Gremium zurzeit in der Entwicklung. Weitere Publikationen der Studienergebnisse in Fachzeitschriften sowie auf Fachkongressen erfolgen nach abgeschlossener Probenanalyse und statistischer Auswertung. Avisiert sind die Veröffentlichungen für Q1/Q2 2023.

7. Literaturangaben

1. Liss, B.J., et al., Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection*, 2012. **40**(6): p. 613-9.
2. Mendes, R.E., et al., Longitudinal (2001-14) analysis of enterococci and VRE causing invasive infections in European and US hospitals, including a contemporary (2010-13) analysis of oritavancin in vitro potency. *J Antimicrob Chemother*, 2016. **71**(12): p. 3453-3458.
3. Hamprecht, A., et al., Colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae on hospital admission: prevalence and risk factors. *J Antimicrob Chemother*, 2016. **71**(10): p. 2957-63.
4. Leffler, D.A. and J.T. Lamont, Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med*, 2015. **373**(3): p. 287-8.
5. de Kraker, M.E., et al., The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect*, 2013. **19**(9): p. 860-8.
6. Davies, K.A., et al., Diversity of Clostridium difficile PCR ribotypes in Europe: results from the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID), 2012 and 2013. *Euro Surveill*, 2016. **21**(29).
7. Tosh, P.K. and L.C. McDonald, Infection control in the multidrug-resistant era: tending the human microbiome. *Clin Infect Dis*, 2012. **54**(5): p. 707-13.
8. Kluytmans, J.A., et al., Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis*, 2013. **56**(4): p. 478-87.
9. Buffie, C.G. and E.G. Pamer, Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 2013. **13**(11): p. 790-801.
10. Dethlefsen, L. and D.A. Relman, Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. **108** Suppl 1: p. 4554-61.
11. Ubeda, C., et al., Vancomycin-resistant Enterococcus domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*, 2010. **120**(12): p. 4332-41.
12. Montassier, E., et al., Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection. *Genome Med*, 2016. **8**(1): p. 49.
13. Vehreschild, M.J., B.J. Liss, and O.A. Cornely, Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection*, 2013. **41**(5): p. 1049-50.
14. Vehreschild, M.J., et al., A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother*, 2014. **69**(12): p. 3387-92.
15. Davey, P., et al., Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **2**: p. CD003543.
16. Zingg, W., et al., Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *The Lancet Infectious Diseases*, 2015. **15**(2): p. 212-224.
17. Pettigrew, M.M., J.K. Johnson, and A.D. Harris, The human microbiota: novel targets for hospital-acquired infections and antibiotic resistance. *Ann Epidemiol*, 2016. **26**(5): p. 342-7.
18. Livorsi, D., et al., Factors Influencing Antibiotic-Prescribing Decisions Among Inpatient Physicians: A



Qualitative Investigation. Infect Control Hosp Epidemiol, 2015. **36**(9): p. 1065-72.

19. Carter, R.R., M.M. Montpetite, and R.L. Jump, Mixed-Methods Pilot Study to Assess Perceptions of Antimicrobial Stewardship in Nursing Homes. J Am Geriatr Soc, 2017.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN geplant	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel Impact of Prescription Quality, Infection Control and Antimicrobial Stewardship on Gut Microbiota Domination by Healthcare-Associated Pathogens (PILGRIM)	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Autoren des Schlussberichts, Uniklinik Köln: Vehreschild, Jörg Janne Albus, Kerstin Claßen, Annika Y. Weitere Autoren für veröffentlichte Abstracts und geplante Publikationen: Biehl, Lena M.; Dietz, Thilo; Schulze, Nick; Vehreschild, Maria J. G. T.; Beck, Moritz; Kessel, Johanna; Dumpis, Uga; Giske, Christian; Eliakim Raz, Noa; Semret, Makeda; Simonsen, Gunnar Skov; Jørgensen, Silje Bakken; Kleppe, Lars Kare; Oma, Dorthea Hagen; Asfeldt, Anne Mette; Akselsen, Per Espen; Kjellander, Christian; Vilde, Aija; Zvirbulis, Viesturs; Linde-Ozola, Zane	5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.06.2022 6. Veröffentlichungsdatum Nicht zutreffend 7. Form der Publikation Schlussbericht
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung: 1. Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Kerpener Str. 62, 50937 Köln 2. McGill University Health Centre, Infectious Diseases and Medical Microbiology, 1001 Decarie Boulevard, E5.1616; Montreal, Quebec H4A3J1 Kanada Jeweils national geförderte Verbundpartner: 3. Karolinska Institute (KIN), Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical microbiology, Alfred Nobels Allé 8, 14186 Stockholm, Schweden 4. University of Latvia (UHL), Department of Internal Medicine, Raiņa Boulevard 19, LV - 1586, Riga, Lettland 5. Rabin Medical Center (RMC), Internal Department E, Infectious Disease Unit, Beilinson Campus, Petach-Tikvah 49100, Israel 6. University Hospital of North Norway (UNN), Department of Microbiology and Infection Control, Postboks 56, 9038 Tromsø, Norwegen	9. Ber. Nr. Durchführende Institution Nicht zutreffend 10. Förderkennzeichen 01K11735 11. Seitenzahl 16
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 19 14. Tabellen 1 15. Abbildungen 1
16. Zusätzliche Angaben -	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) DLR Projektträger, Bonn, 22.12.22	
18. Kurzfassung Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), Extended-Spectrum Beta-Laktamase-produzierenden Bakterien (ESBL) und <i>Clostridioides difficile</i> stellen eine unmittelbare Bedrohung für hospitalisierte Patientinnen und Patienten dar. Bisher gibt es kaum Studien, die den Einfluss von VRE/ESBL/C. <i>difficile</i> auf den individuellen Krankheits- und Therapieverlauf untersuchen. Auch ist unbekannt, ob und vor allem in welchem Umfang Hygienemaßnahmen (Infection Control, IC) und ein rationaler Antibiotikaeinsatz (Antimicrobial Stewardship, AMS) die Sequenz Erwerb, Kolonisierung, intestinale Domination unter antibiotischem Selektionsdruck und daraus potentiell resultierende Infektionen durch diese Mikroorganismen durchbrechen können. PILGRIM ist eine multinationale, multizentrische Studie zur Untersuchung des Einflusses von VRE/ESBL/C. <i>difficile</i> auf das individuelle Behandlungsergebnis bei Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für eine nosokomiale Infektion. Sie wird in Kooperation innerhalb von 6 Ländern durchgeführt (Kanada, Schweden, Norwegen, Israel, Lettland, Deutschland). Es werden klinische und pathophysiologische Faktoren evaluiert, die die Infektionsentstehung durch diese Erreger begünstigen. Insbesondere der präventive Effekt von IC- und AMS-Maßnahmen, sowie Gründe für eine mangelnde Effektivität dieser Interventionen, werden untersucht. Zentrale Elemente der Studie stellen die Bewertung der individuellen Antibiotikatherapien durch ein internationales AMS-Gremium und die vertiefende Analyse des intestinalen Mikrobioms von Studienpatient*innen vor und nach Antibiotikatherapie dar. Die umfassenden Ergebnisse der Studie, die nach finalen Laboranalysen und statistischer Auswertung in Q1/Q2 2023 zur Verfügung stehen, werden helfen, IC- und AMS-Ansatzpunkte zur Prävention von VRE-, ESBL- und <i>Clostridioides difficile</i> Besiedlung und Infektion zu identifizieren. Weiter werden die Ergebnisse die Kosteneffektivität von IC/AMS-Maßnahmen durch Prävention von Kolonisierung und Infektion durch ESBL/VRE/C. <i>difficile</i> sowie Verhaltensanalysen des Entscheidungsprozesses, der zu einer potentiell unangemessenen Antibiotikabehandlung führt, beleuchten.	
19. Schlagwörter Antimicrobial Stewardship, Infektionskontrolle, Antimikrobielle Resistenz, Mikrobiomanalyse, Extended-Spectrum-Beta-Laktamase, Vancomycin-resistente Enterokokken, Kosten-Effektivität, Verhaltensanalyse.	
20. Verlag Nicht zutreffend	21. Preis Nicht zutreffend

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN Planned	2. type of document (e.g. report, publication) Report
3. title Impact of Prescription Quality, Infection Control and Antimicrobial Stewardship on Gut Microbiota Domination by Healthcare-Associated Pathogens (PILGRIM)	
4. author(s) (family name, first name(s)) Authors for the final report: Vehreschild, Jörg Janne Albus, Kerstin Claßen, Annika Y. Further authors for published abstracts and planned publications: Biehl, Lena M.; Dietz, Thilo; Schulze, Nick; Vehreschild, Maria J. G. T.; Beck, Moritz; Kessel, Johanna; Dumpis, Uga; Giske, Christian; Eliakim Raz, Noa; Semret, Makeda; Simonsen, Gunnar Skov; Jørgensen, Silje Bakken; Kleppe, Lars Kare; Oma, Dorthea Hagen; Asfeldt, Anne Mette; Akselsen, Per Espen; Kjellander, Christian; Vilde, Aija; Zvirbulis, Viesturs; Linde-Ozola, Zane	5. end of project 30.06.2022 6. publication date Not applicable 7. form of publication Report
8. performing organization(s) (name, address) Funded through Bundesministerium für Bildung und Forschung: 1. Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Kerpener Str. 62, 50937 Köln 2. McGill University Health Centre, Infectious Diseases and Medical Microbiology, 1001 Decarie Boulevard, E5.1616; Montreal, Quebec H4A3J1 Kanada Nationally funded project partners: 3. Karolinska Institute (KIN), Department of Laboratory Medicine, Division of Clinical microbiology, Alfred Nobels Allé 8, 14186 Stockholm, Schweden 4. University of Latvia (UHL), Department of Internal Medicine, Raiņa Boulevard 19, LV - 1586, Riga, Lettland 5. Rabin Medical Center (RMC), Internal Department E, Infectious Disease Unit, Beilinson Campus, Petach-Tikvah 49100, Israel 6. University Hospital of North Norway (UNN), Department of Microbiology and Infection Control, Postboks 56, 9038 Tromsø, Norwegen	9. originator's report no. Not applicable 10. reference no. <i>01K11735</i> 11. no. of pages 16
12. sponsoring agency (name, address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. no. of references 19 14. no. of tables 1 15. no. of figures 1
16. supplementary notes -	
17. presented at (title, place, date) German Aerospace Center (DLR) Projektträger, Bonn, 22.12.22	
18. abstract Infections with resistant bacteria such as vancomycin-resistant enterococci (VRE), extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria (ESBL), and <i>Clostridioides difficile</i> are an immediate threat to hospitalized patients worldwide. So far, there are only few studies examining the influence of these pathogens on the patient's individual disease and treatment course. It is also unknown to what extent increased infection control (IC) measures and rational antibiotic use (antimicrobial stewardship, AMS) can break the causal chain of pathogen transmission, colonization, antibiotic selection pressure and intestinal domination, which might lead to infections by these microorganisms. PILGRIM is a multinational, multicenter study to analyze the impact of VRE/ESBL/ <i>C. difficile</i> epidemics on the individual disease course in patients at high risk of hospital-associated infections. The study is conducted in six different countries (Germany, Israel, Canada, Latvia, Sweden, Norway). It evaluates clinical and pathophysiological factors that promote infections by these pathogens. In particular, the preventive effect of IC and AMS measures, as well as reasons for the lack of effectiveness of these interventions, are being investigated. Central elements of the study are the evaluation of individual antibiotic therapies by an international AMS Board and the in-depth analysis of the intestinal microbiome of study patients before and after antibiotic therapy. The comprehensive results of the study, available after final laboratory analyses and statistical analysis in Q1/Q2 2023, will help identify IC and AMS measures to prevent VRE/ESBL and <i>C. difficile</i> colonization and infection. Further, the results will shed light on the cost-effectiveness of IC/AMS interventions through prevention of ESBL/VRE, and <i>C. difficile</i> colonization and infection, as well as behavioural analyses of the decision-making process leading to potentially inappropriate antibiotic treatment.	
19. keywords Antimicrobial stewardship, Infection Control, Antimicrobial Resistance, Microbiome Analysis, Extended-spectrum beta-lactamase, Vancomycin-resistant enterococci, Cost-effectiveness, Behavioural Analysis.	
20. publisher Not applicable	21. price Not applicable