

Aus der
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Augsburg
Direktor: Prof. Dr. med. Axel R. Heller

**Langfristige Entwicklung von Antibiotikaresistenzen
auf einer Operativen Intensivstation
unter selektiver Darmdekontamination
beatmeter Patienten**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rio Marnoto
aus
Semarang
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Helmuth Forst
Mitberichterstatter:	PD. Dr. med. Patrick Scheiermann
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. med. Reinhard Hoffmann
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	27.01.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Selektive Darmdekontamination	1
1.2. SDD Konzept	2
1.3. Wichtige Erreger nosokomialer Infektionen	3
1.3.1. Grampositive Bakterien.....	3
1.3.2. Gramnegative Bakterien	4
1.4. Problemstellung und Hypothese	5
1.5. Fragestellung.....	5
2. Material und Methode	6
2.1. Patientenkollektiv	6
2.2. Anwendung und Applikation der SDD	6
2.3. Herstellung der SDD Suspension	7
2.3. Erreger und Antibiotika	7
2.4. Variablen	8
2.5. Materialentnahme	8
2.6. Auswertung.....	8
2.7. Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf deutschen Intensivstationen (SARI).....	9
2.8. Mikrobiologische Testverfahren.....	9
3. Ergebnisse	10
3.1. Entwicklung der getesteten Isolate bei Patienten der operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Augsburg	11
3.1.1. Entwicklung der getesteten Isolate bei Patienten mit SDD	11
3.1.2. Entwicklung der getesteten Isolate bei Patienten ohne SDD	11
3.2. Entwicklung der Antibiotikaresistenzen	12
3.2.1. Vancomycin-resistente Enterokokken.....	12
3.2.2. Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>	14
3.2.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15
3.2.4. <i>Escherichia coli</i>	20
3.2.5. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	25
3.3. Entwicklung der Antibiotikaresistenz ausgewählter Bakterienspezies bei allen beatmeten Patienten der operativen Intensivstation von 2001 - 2018.....	29
3.3.1. Vancomycin-resistente Enterokokken	29
3.3.2. Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>	30
3.3.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mit Resistenz gegen Ciprofloxacin.....	32
3.3.4. Enterobacteriaceae mit Resistenz gegen Ciprofloxacin	33
4. Beantwortung der Fragenstellung	37
5. Diskussion	40
5.1. Vancomycin-resistente Enterokokken	42
5.2. Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	44
5.3. Gramnegative Bakterien mit Resistenz gegen Ciprofloxacin.....	46
5.4. Gramnegative Bakterien mit Resistenz gegen Cephalosporine der III. Generation.....	49
5.5. Gramnegative Bakterien mit Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam.....	51
5.6. <i>P. aeruginosa</i> mit Resistenz gegen Imipenem	52
5.7. Fazit	55

6.	Zusammenfassung	58
7.	Anhang	62
	Tabelle 1.	
	Vergleichstabelle für die Resistenzrate (%); UKA (SDD) vs. UKA (Non-SDD)	
	vs. SARI von 2006 bis 2018	62
	Tabelle 2.	
	Vergleichstabelle für die Resistenzdichte (/ 1.000 Patiententage); UKA (SDD)	
	vs. UKA (Non-SDD) vs. SARI von 2006 bis 2018	64
	Tabelle 3.	
	Vergleichstabelle für die Resistenzrate (%); UKA (alle beatmeten Patienten auf	
	operativer Intensivstation mit und ohne SDD) vs. SARI von 2001 bis 2018	66
	Tabelle 4.	
	Vergleichstabelle für die Resistenzdichte (/ 1.000 Patiententage); UKA (alle	
	beatmeten Patienten auf operativer Intensivstation mit und ohne SDD)	
	vs. SARI von 2001 bis 2018	67
	Tabelle 5.	
	Entwicklung des jährlichen Gesamtverbrauchs von Antibiotika-Anwendungsdichte	
	(DDD / 1.000 Patiententage) auf der operativen Intensivstation des	
	Universitätsklinikum Augsburg von 2011 – 2018	68
8.	Literaturverzeichnis	69
9.	Danksagung	76
10.	Eidesstattliche Versicherung	77

Abkürzungen

ABV	Antibiotikaverbrauch
ARR	Antibiotikaresistenzrate
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DDD	Defined Daily Dose
EARSNet	European Antimicrobial Resistance Surveillance Networks
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Escherichia faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GNB	Gramnegative Bakterien
ITS	Intensivstation
KISS	Krankenhaus Infektions Surveillance System
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
ml	Milliliter
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien
MRSA	Methicilin resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicilin sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
PEG	Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
RD	Resistenzdichte
RR	Resistenzrate
SARI	Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SDD	Selektive Darmdekontamination
SOD	Selektive orale Dekontamination
<i>spp.</i>	Species (Plural)
UKA	Universitätsklinikum Augsburg

VAP	Ventilator-assoziierte-Pneumonie
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
β -LH	β -Lactamase Hemmer
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius

1. Einleitung

Auf Intensivstationen (ITS) sind bei kritisch Kranken mit respiratorischer Insuffizienz oder eingeschränkter Vigilanz die Intubation und eine maschinelle Beatmung in den meisten Fällen unvermeidbar. Bei intubierten Patienten ist das Risiko für eine Beatmungsassoziierte-Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) hoch. Die VAP ist eine Form der nosokomialen Pneumonie und gehört zu den schwerwiegendsten Komplikationen der Behandlung auf der ITS; sie entwickelt sich bei 10% - 20% der Patienten, die länger als 48 Stunden maschinell beatmet sind (1). Die Inzidenz für die Entwicklung einer VAP steigt mit jedem Tag bis zum 10. Beatmungstag um ca. 2% - 3%/Tag. Eine VAP verlängert den Krankenhausaufenthalt des Patienten um etwa sechs bis neun Tage und erhöht die Behandlungskosten. Die zusätzliche Letalität durch den Erwerb einer VAP beträgt in klinischen Studien zwischen 4% und 13,5% (2). Zur Vermeidung einer VAP kann auf der ITS – außer allgemeinen Hygienemaßnahmen – als medikamentöse Prävention eine sogenannte Selektive Darmdekontamination durchgeführt werden.

1.1. Selektive Darmdekontamination

Selektive Darmdekontamination (SDD, auch: Selektive *Digestive* Dekontamination) ist eine pharmakologische Präventionsmaßnahme mit Hilfe von Antibiotika, die auf der ITS eingesetzt wird, um die Inzidenz nosokomialer Infektionen bei intubierten und beatmeten Patienten zu senken. Die Wirkung ist auf die Verringerung der Zahl potenziell pathogener Keime aus dem Verdauungstrakt durch Verwendung topischer Antibiotika zurückzuführen (3). Die SDD soll primär Infektionen mit potenziell pathogenen gramnegativen aeroben Bakterien (GNB) verhindern; bei intubierten Patienten kommt es innerhalb weniger Tage zu einer Veränderung der kommensalen mikrobiellen Flora im Sinne einer Überwucherung des gesamten Gastrointestinaltrakts mit GNB. Sodann, durch Regurgitation des veränderten Magensekrets und die regelhafte Mikroaspiration – auch bei geblocktem Endotrachealtubus – entwickelt sich die VAP (meist genau mit den o.g. Bakterien).

Das Konzept der SDD beinhaltet die topische Anwendung nicht resorbierbarer Antibiotika im oberen GI-Trakt und wurde erstmals in 1980er Jahren von Stoutenbeek et al. vorgestellt.

Er beschrieb im Jahr 1984 die Wirkung der SDD bei beatmeten Patienten mit multiplem Trauma, wodurch die Rate aller Infektionen von 81% (in einer historischen Kontrollgruppe) auf 16% und die Pneumonierate von 59% auf 8% gesenkt werden konnte (4).

In Deutschland zeigten Unertl et al. 1987 in einer prospektiven, randomisierten Studie, dass bei langzeitbeatmeten Patienten die Kolonisation mit Erregern von Atemwegsinfektionen und die Rate an Pneumonien mit SDD signifikant reduziert werden können (5).

Mehrere Metaanalysen und randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass SDD die Infektionen des Respirationstraktes signifikant senkt (3-5, 7). Die Gruppe von de Smet berichtete im Jahr 2009 in einer randomisiert kontrollierten Studie auf 13 ITS in Holland mit insgesamt 5.939 Patienten eine signifikante Senkung der 28 Tage-Letalität von 27,5% unter Standardhygienemaßnahmen auf 24%, wenn zusätzlich SDD angewandt wurde (8). Im Jahr 2012 beschrieben Silvestri und van Saene den großen Vorteil von SDD: sie analysierten 66 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und 11 Meta-Analysen mit ungefähr 15.000 Patienten innerhalb 25 Jahren und konnten zeigen, dass SDD die Zahl der Infektionen der unteren Atemwege und der Bakteriämien sowie die Letalität von Intensivpatienten senkt (6).

1.2. SDD Konzept

Als SDD-Konzept wird meist eine Kombination von topischen (d.h. nicht resorbierbaren) und einem systemischen Antibiotikum angewendet. Die nicht resorbierbaren Antibiotika sollen die gastrointestinale Kolonisation mit GNB vermindern, ein Antimykotikum die Ausbreitung von Hefepilzen reduzieren.

In der Regel wird eine Suspension aus Polymyxin E (Colistin), Aminoglykosiden (Tobramycin oder Gentamycin) und Amphotericin B oder Nystatin verwendet, die in den Nasen-Rachen-Raum sowie in den Magen appliziert wird. Für die systemische Gabe werden Antibiotika mit möglichst selektiver Wirkung auf Enterobacteriaceae angewendet.

Diese Antibiotika sind meistens Gruppe III-Cephalosporine, wie z.B. Cefotaxim, oder Gruppe II-Chinolone, wie z.B. Ciprofloxacin. Die systemische Gabe zu Beginn der Behandlung soll primäre endogene Infektionen verhindern.

Ciprofloxacin als systemische Komponenten wurde auf der operativen ITS des UKA gewählt, um bereits zu Beginn der Behandlung, auch bei gestörter Magen-Darm-Motilität, eine hohe

Antibiotikakonzentration im Dickdarm zu erzielen (12). Die Wirksamkeit dieses Regimes auf die Letalität von operativen Intensivpatienten mit mittlerem Schweregrad der Erkrankung wurde in einer Publikation aus dem Jahr 2002 in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Studie gezeigt (13).

1.3. Wichtige Erreger nosokomialer Infektionen

Im Folgenden werden die wichtigsten Erreger nosokomialer Infektionen und ihre Bedeutung kurz dargestellt.

1.3.1. Grampositive Bakterien

1.3.1.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) gehört zu den zweithäufigsten Erregern nosokomialer Pneumonien. MRSA treten im Vergleich zum Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA) mit zunehmender Krankenhausverweildauer häufiger auf (MSSA vs. MRSA; am 4. Beatmungstage 21,4% vs. 4,3%; nach 7 Beatmungstagen 14,5% vs. 6,5%) (14). MRSA sind in Deutschland zu 100% sensibel gegenüber Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid, die Resistenzraten für Makrolide, Clindamycin und Fluorchinolone betragen über 80 %. Die Resistenzraten gegenüber Fosfomycin, Fusidinsäure, Cotrimoxazol und Rifampicin liegen unter 5% (15).

1.3.2.1. Enterokokken

Enterokokken gehören zu den häufigsten nachgewiesenen Bakterien und können nosokomiale Infektionen verursachen. Auf ITS, die sich am Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen des RKI beteiligen, waren Enterokokken die zweithäufigsten Erreger der katheterassoziierten Sepsis (20 %) und der katheterassoziierten Harnwegsinfektion (27 % aller Harnwegsinfektionen). Enterokokken sind sehr selten als Erreger für Pneumonien verantwortlich. In den letzten Jahren ist der Anteil von *E. faecium* im Vergleich zu *E. faecalis* stetig gestiegen. In den Antibiotikaresistenz-Studien der Paul

Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) zeigte sich ein Anstieg der *E. faecium*-Isolate (bezogen auf alle untersuchten Enterokokken-Isolate) von 9,3 % (1998) über 24,4 % (2004) auf 43,0 % (2013). Hospital-assoziierte *E. faecium* sind überwiegend Ampicillin-resistent (>90% der klinischen Isolate). Enterokokken sind natürlich resistent gegenüber Aminoglykosiden als Monotherapie. Die erworbene Vancomycin-Resistenz betrifft annähernd ausschließlich Isolate der Spezies *E. faecium* (16).

1.3.2. Gramnegative Bakterien

1.3.2.1. Enterobacteriaceae

1.3.2.1.1. *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae*

Zu den Enterobacteriaceae gehören *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Proteus spp.* und *Citrobacter spp.* In Deutschland sind *E. coli* und *K. pneumoniae* wichtige Erreger, vor allem die Extended-Spectrum-Betalactamase (ESBL) bildenden *E. coli* und *K. pneumoniae*, die in den letzten Jahren zugenommen haben. Die Enterobakterien-Gruppe zeigt eine deutliche Resistenzzunahme gegenüber Fluorchinolonen, Gruppe III-Cephalosporinen und Penicillin-Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen. In den letzten Jahren stabilisierte sich der Anteil ESBL-bildender *E. coli* und *K. pneumoniae* Stämme und liegt aktuell bei 10-15%. Die Resistenzrate gegenüber Carbapenemen ist mit < 1% in Deutschland noch sehr gering (15).

1.3.2.1.2. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa gehört zu den häufigsten Erregern nosokomialer Pneumonien. Nach den Daten des KISS beträgt bei Patienten mit Pneumonie die Häufigkeit ihres Nachweises in den Atemwegen zwischen 11,6% und 19,9% am 4. Tag bzw. am 7. Tag nach Beatmungsbeginn. *P. aeruginosa* besitzt zahlreiche intrinsische Resistenzen gegenüber Ampicillin, Cotrimoxazol und Cephalosporinen der Gruppe IIIa. Es kann erwartet werden, dass die Resistenzen gegenüber Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim, Fluorchinolonen, Aminoglykosiden und Carbapenemen im Zeitverlauf ebenfalls zunehmen. Außer Colistin ist keine Antibiotikaklasse in der kalkulierten Therapie als sicher wirksam anzusehen (15).

1.4. Problemstellung und Hypothese

Auf Grund der routinemäßigen und „prophylaktischen“ Verwendung von Antibiotika wurden Bedenken beim Einsatz von SDD hinsichtlich einer möglichen Entwicklung von Antibiotikaresistenzen laut. Wegen dieser Sorge sprach sich die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des Robert Koch-Instituts (RKI) in ihrer Empfehlung aus dem Jahr 2013 gegen den generellen Einsatz der SDD zur VAP-Prophylaxe aus und empfiehlt eine individualmedizinische Entscheidung beim Einsatz der SDD (9).

In der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Beatmung von 2017 wird vorgeschlagen, die Durchführung von SDD nur bei ausgewählten Risiko-Patienten zu erwägen (2). Dies gibt Anlass dazu, die Anwendung von SDD bei beatmeten Patienten und insbesondere die Rolle der SDD auf die Resistenzentwicklung kritisch zu diskutieren (10). Antibiotikaresistenzen könnten durch den breiten Einsatz von Antibiotika erhöht werden, zumal die zur SDD systemisch eingesetzten Antibiotika-Stoffgruppen zu jenen gehören, welche die größte Potenz zur Etablierung von Antibiotikaresistenzen besitzen. Dennoch berichten einige Autoren, dass der Einsatz von SDD nicht zu erhöhten Antibiotikaresistenzen führt (13-16).

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, ob auch durch mehrjährige Anwendung von SDD bei beatmeten Patienten die Antibiotikaresistenzen und das Auftreten von Problemkeimen auf einer operativen Intensivstation erhöht werden.

1.5. Fragestellung

Mit dieser Arbeit sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Erhöht SDD in der Langzeitanwendung bei beatmeten Patienten einer Operativen Intensivstation die Antibiotikaresistenzen auf dieser Station?
2. Treten durch den Einsatz von SDD vermehrt Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) auf?
3. Treten unter SDD vermehrt Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) auf?
4. Erhöht sich die Antibiotikaresistenz von GNB (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) durch den Einsatz von SDD?

2. Material und Methode

2.1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden 6.884 beatmete Patienten eingeschlossen, die sich von Januar 2001 bis Dezember 2018 auf der 42 Betten umfassenden operativen ITS des Universitätsklinikums Augsburg (UKA) in Behandlung befanden und bei denen bakterielle Erreger nosokomialer Infektionen nachgewiesen wurden, deren Resistenzmuster bestimmt wurde.

Die Dauer der Beatmung konnte erst ab dem Jahr 2006 aus dem Krankenhaus-Informationssystem entnommen werden. Daher wurden von Januar 2006 bis Dezember 2018 die Daten von 5.036 Patienten ausgewertet, von denen 2.199 Patienten länger als 48 Stunden beatmet waren und die deshalb SDD erhielten.

2.2. Anwendung und Applikation der SDD

SDD wurde nur bei Patienten eingesetzt, bei denen bei Aufnahme von einer Beatmungsdauer von mindestens 48 Stunden auszugehen war. Patienten, die bereits mit einer Antibiotikatherapie auf die operative ITS aufgenommen wurden, erhielten keine SDD. Eine perioperative Antibiotikaphylaxe galt nicht als Therapie. In seltenen Fällen wurde die SDD auch bei Patienten mit Minderung der Vigilanz oder Schluckstörungen sowie bei immunsupprimierten Patienten, unabhängig von der Beatmungsdauer, eingesetzt.

Patienten der operativen ITS mit SDD erhalten nach der Intubation (bereits intubierte Patienten unmittelbar nach Aufnahme) systemisch das Fluorchinolon Ciprofloxacin (2 x 400 mg/d i.v.) für insgesamt 72 h (d.h. 6 Dosen) und topisch als Suspension viermal täglich die nicht resorbierbaren Antibiotika Polymyxin E (Colistin) und Gentamycin, sowie das Antimykotikum Nystatin bis zur Extubation.

Die topische Applikation wird viermal pro Tag, jeweils um 4 Uhr, 10 Uhr, 16 Uhr und 22 Uhr durchgeführt. Von der aufgeschüttelten SDD-Suspension werden 10 ml entnommen. Zunächst wird der Nasen-Rachen-Raum abgesaugt, danach erfolgt die Instillation von 1 ml in jedes Nasenloch und 3 ml in den Oropharynx, sowie die Instillation von 5 ml über die Magensonde in den Magen. Bei einer enteralen Ernährung von weniger als 500 ml soll der

Mageninhalt vorher abgesaugt werden. Anschließend wird die Sonde für 30 Minuten abgeklemmt oder der Ablaufbeutel hoch gehängt bzw. die enterale Ernährung weiterlaufen gelassen.

SDD wurde in dieser Form auf der Operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Augsburg seit dem Jahr 1995 angewandt.

2.3. Herstellung der SDD Suspension

Die SDD-Suspension wird von der Apotheke des UKA in einer Schüttelflasche mit 40 Mio. I.E. Polymyxin E (Colistin), 1,6 g Gentamycin, und 15 Mio. I.E. Nystatin oder entsprechen 20 Einzeldosen zu je 2 Mio. I.E. Polymyxin E (Colistin), 80 mg Gentamycin, und 750.000 I.E. Nystatin, geliefert. Diese Flasche muss mit 200 ml Aqua für Injektionszwecke aufgefüllt, verschlossen und über 3 Minuten gründlich geschüttelt werden. Die fertige Suspension ist bei +2°C - +8°C im Kühlschrank 3 Tage haltbar.

2.3. Erreger und Antibiotika

In dieser Arbeit wurden die wichtigsten Antibiotika und Erreger, die als Indikatoren für die Resistenzentwicklung dienen, untersucht und ausgewertet. Dabei interessierte vor allem die Änderung der Resistenzsituation in der Langzeitanwendung von SDD folgender Bakterien- und Antibiotika-Gruppen:

- Häufigkeit des Auftretens von MRSA.
- Häufigkeit des Auftretens von VRE.
- Resistenzhäufigkeit bei *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) gegenüber Cephalosporinen der Gruppe III, Fluorchinolonen und Penicillin-Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen.
- Resistenzhäufigkeit bei *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) gegenüber Cephalosporinen der Gruppe III, Fluorchinolonen, Penicillin-Betalaktamase-Inhibitor-Kombinationen und Carbapenemen.

2.4. Variablen

Die Zusammenstellung der analysierten Antibiotikapanels erfolgt keimspezifisch. Als Kennzahlen werden die Resistenzraten (RR) und die Resistenzdichte (RD) berechnet. Die RR beschreibt die Anzahl der resistenten Isolate pro 100 Isolaten dieser Spezies. Unter RD versteht man die Anzahl der resistenten Erreger pro 1000 Patiententage.

$$RR = (\text{Anzahl resistenter Isolate} / \text{Gesamtzahl der Isolate}) * 100.$$

$$RD = \text{Anzahl resistenter Erreger} / 1000 \text{ Patiententage.}$$

2.5. Materialentnahme

Generell werden Screenings auf VRE, MRSA, und multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) bei allen Patienten durchgeführt, die auf ITS des UKA aufgenommen werden. Im Rahmen dieses Screenings werden Nasen-Rachen-Abstrich, Rektalabstriche (beziehungsweise Abstriche von Enterostomata), Leistenabstrich und Abstriche von chronischen Wunden entnommen. Die Abstriche werden am Aufnahmetag entnommen und danach alle 14 Tage wiederholt. Darüber hinaus wird bei klinischem Verdacht auf eine bakterielle Infektion Probenmaterial entnommen und mikrobiologisch untersucht (s. 2.8.).

2.6. Auswertung

Für die Auswertung wurden die Daten der ITS und des mikrobiologischen Labors kombiniert. Die ITS-Datenbank wurde verwendet, um alle beatmeten Patienten und ab dem Jahr 2006 mit einer Beatmungsdauer >48 h zu identifizieren. Diese Datenbank wurde mit einer Datenbank aus dem mikrobiologischen Labor verbunden und mit Hilfe von Microsoft-Excel® wurde die jährliche Antibiotikaresistenzstatistik erstellt.

Das Isolat wurde nur einmal gezählt, wenn es sich um den gleichen Erreger (Erregergruppe), das gleiche Antibiogramm und den gleichen Fall innerhalb von 30 Tagen handelt (copy strain). Anhand dieser Daten wurden die jährlichen Antibiotikaresistenzstatistiken retrospektiv erstellt. Danach wurde diese Ergebnisse sowohl mit den Daten von den

Patienten auf der operativen ITS des UKA, die keine SDD erhalten haben als auch mit den SARI-Daten (s. 2.7.) als nationale Referenz verglichen, da SDD nur auf wenigen der beteiligten SARI-ITS eingesetzt wird (17).

2.7. Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf deutschen Intensivstationen (SARI).

Seit dem Jahr 2000 werden im Rahmen des SARI-Projekts die Antibiotika-Anwendungsdichten und die Resistenzdaten für ausgewählte Erreger auf ITS in Deutschland kontinuierlich erfasst. Von 2001 bis 2015 nahmen 77 ITS an dem Projekt teil. Aus den monatlich von den ITS übermittelten Daten werden die Antibiotika-Anwendungsdichte, die RR und die RD berechnet und statistisch ausgewertet, um die Entwicklung von Antibiotikaverbrauch (ABV) und Antibiotikaresistenzraten (ARR) auf ITS in Deutschland zu beobachten.

Die SARI-Daten dienen dazu, die Entwicklung des ABV und der ARR auf deutschen ITS besser abschätzen und Maßnahmen zur Bekämpfung der Resistenzentstehung entwickeln zu können (17). Auch die Daten der Operativen Intensivstation im UKA gehen an das SARI-Projekt ein. Als SARI-Daten sind in den Abbildungen 2 - 17 des Ergebnisteils die gepoolten Mittelwerte aller an dem SARI-Projekt teilnehmenden Intensivstationen dargestellt.

2.8. Mikrobiologische Testverfahren

Die mikrobiologische Analyse erfolgte nach Standardverfahren. Die Proben wurden so schnell wie möglich in das Mikrobiologielabor des Hauses transferiert und auf einem Standardsatz von Agarplatten (Columbia Sheep Blood, McConkey, Chocolate, Schaedler's und Schaedler's, ergänzt mit Kanamycin und Vancomycin) und flüssigen (Thioglycollat-Bouillon) Medien (alle von Oxoid/Thermo Fisher Scientific) inokuliert. Die Kulturen wurden insgesamt 2 Tage bei 36 ± 1 °C unter geeigneten Bedingungen (aerob, mit CO₂ angereichert oder anaerob) inkubiert. Die Identifizierung wurde biochemisch (Api-Streifen, BioMerieux) oder mittels MALDI-TOF-MS (Bruker Biotyper, ab 2013) durchgeführt. Die Antibiotika-Resistenztestung erfolgte nach Standardmethoden durch Agardiffusion, E-Test (BioMerieux) und halbautomatisierte Bouillon-Mikrodilution (BD Phoenix, Becton

Dickinson, ab 2013). Die Interpretation der Ergebnisse folgte bis 2012 den NCCLS/CLSI-Richtlinien und danach EUCAST.

3. Ergebnisse

3.1. Entwicklung der getesteten Isolate bei Patienten der operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Augsburg

3.1.1. Entwicklung der getesteten Isolate bei Patienten mit SDD

Von 2006 bis 2018 wurde bei 2.199 Patienten SDD eingesetzt. Von diesen Patienten wurden 4.172 bakterielle Isolate getestet. In diesen Jahren schwankte die Anzahl der jährlich getesteten Isolate von *E. coli* zwischen 60 und 115 und hat tendenziell zugenommen (2006 vs. 2018; 82 vs. 115). Der Anteil der getesteten Isolate von *E. faecium* (2006 vs. 2018; 71 vs. 52), *K. pneumoniae* (2006 vs. 2018; 40 vs. 31), *P. aeruginosa* (2006 vs. 2018; 53 vs. 49) waren leicht, die von *S. aureus* (2006 vs. 2018; 111 vs. 55) waren stark rückläufig (Abbildung 1a).

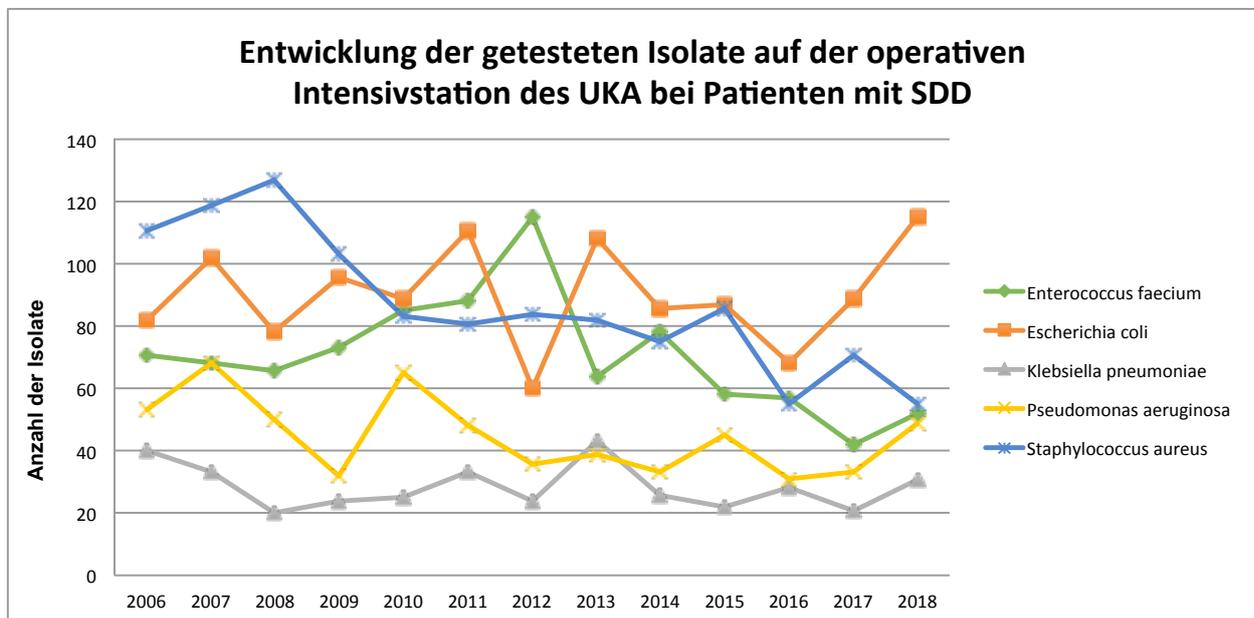


Abbildung 1a. Anzahl getesteter bakterieller Isolate von Patienten der operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Augsburg aus den Jahren 2006–2018, die Selektive Darmdekontamination erhielten. In der Graphik werden nur Erregerspezies gezeigt, die in dieser Arbeit ausgewertet wurden.

3.1.2. Entwicklung der getesteten Isolate bei Patienten ohne SDD

Von 2006 bis 2018 wurden 2.837 Patienten weniger als 48 Stunden beatmet und entsprechend wurde keine SDD eingesetzt. Von diesen Patienten wurden 4.049 bakterielle

Isolate getestet. Die Anzahl der jährlich getesteten Isolate von *E. coli* (2006 vs. 2018; 118 vs. 145) variierte stark, mit einem Höchstwert von 228 im Jahr 2014. Der Anteil der getesteten Isolate von *E. faecium* (2006 vs. 2018; 35 vs. 57), *K. pneumoniae* (2006 vs. 2018; 22 vs. 35), *P. aeruginosa* (2006 vs. 2018; 32 vs. 39) haben leicht zugenommen, die von *S. aureus* (2006 vs. 2018; 115 vs. 71) waren stark rückläufig (Abbildung 1b).

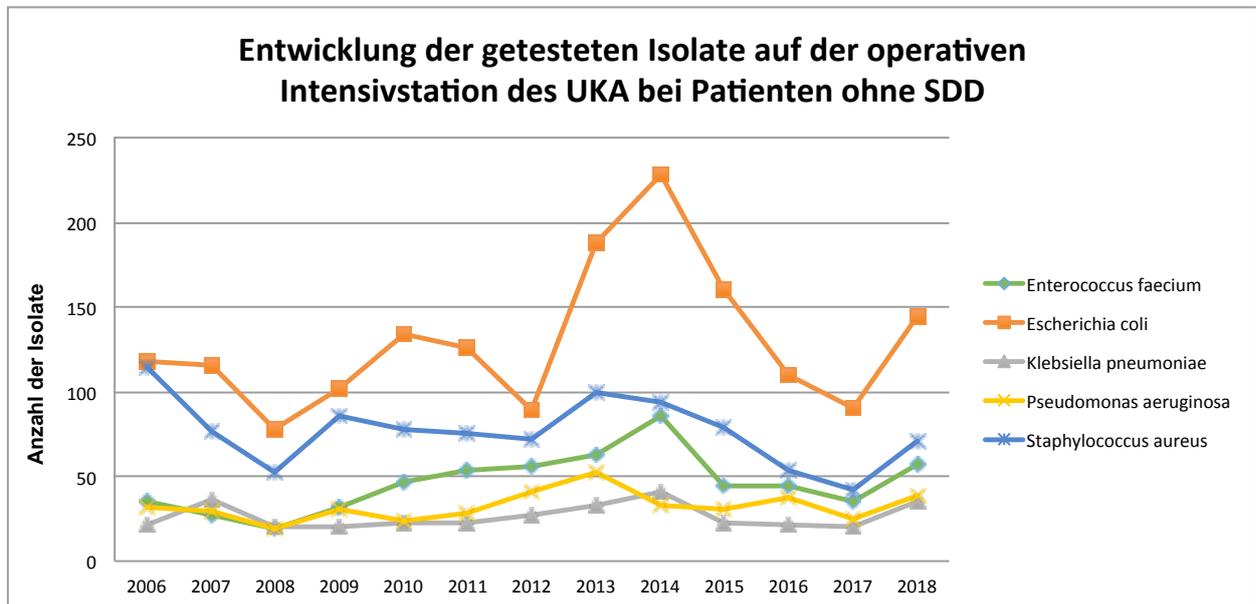


Abbildung 1b. Anzahl getesteter bakterieller Isolate von Patienten der operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Augsburg aus den Jahren 2006–2018, die keine Selektive Darmdekontamination erhielten. In der Graphik werden nur Erregerspezies gezeigt, die in dieser Arbeit ausgewertet wurden.

3.2. Entwicklung der Antibiotikaresistenzen

3.2.1. Vancomycin-resistente Enterokokken

In dieser Arbeit wurde der Anteil von *Enterococcus faecium*-Isolaten mit Resistenz gegen Vancomycin (VRE) ausgewertet. Unsere Daten zeigen, dass von 2006 - 2009 auf der ITS des UKA die Häufigkeit des Nachweises von VRE (0% auf 1,4%) sowie die RD (0,00 auf 0,08/1000 Patiententage) von VRE auf niedrigem Niveau stabil waren. Dagegen sind seit 2010 die RR (2,4% auf 17,3%) und die RD (0,16 auf 0,77 / 1000 Patiententage) – mit einem Ausbruch zwischen 2013 und 2016 – kontinuierlich angestiegen. Auch die RR und die RD bei Patienten ohne SDD zeigen ein ansteigender Trend mit einem Höchstwert im Jahr 2014 (RR: SDD vs. Non-SDD; 25,6% vs. 33,7%; RD: SDD vs. Non-SDD; 1,53 vs. 2,21/1000 Patiententage).

Auf den beteiligten deutschen ITS mit Beteiligung am SARI-Projekt waren in dieser Zeitspanne RR und RD ebenfalls (numerisch höher als am UKA) angestiegen (RR: 2,9% auf 30,7%; RD: 0,18 auf 2,60/1000 Patiententage).

In der Abbildungen 2a und 2b wird die Entwicklung der Vancomycin-Resistenz von *Enterococcus faecium* dargestellt.

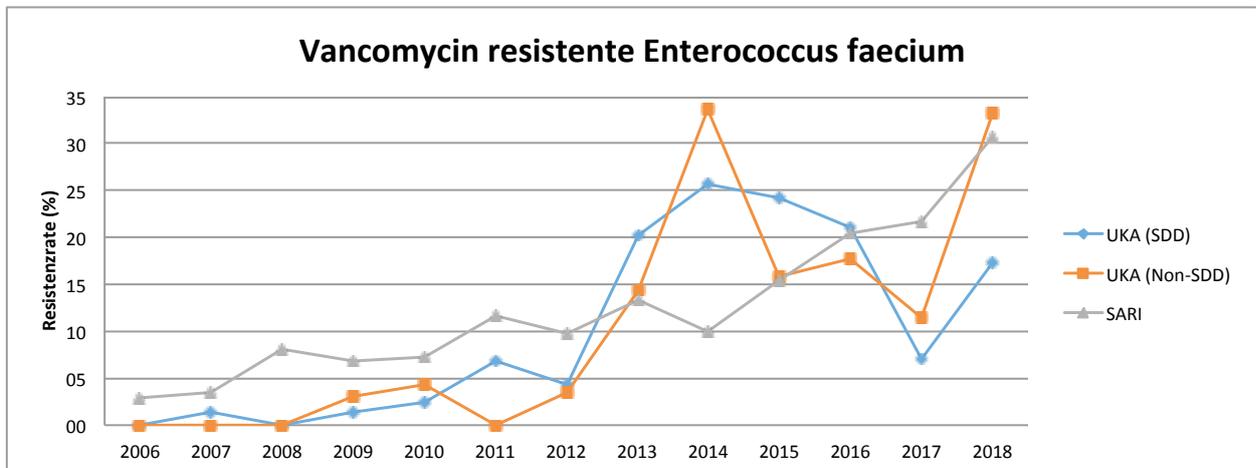


Abbildung 2a. Entwicklung des Anteils von *Enterococcus faecium* mit Resistenz gegen Vancomycin (% aller *E. faecium*) von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

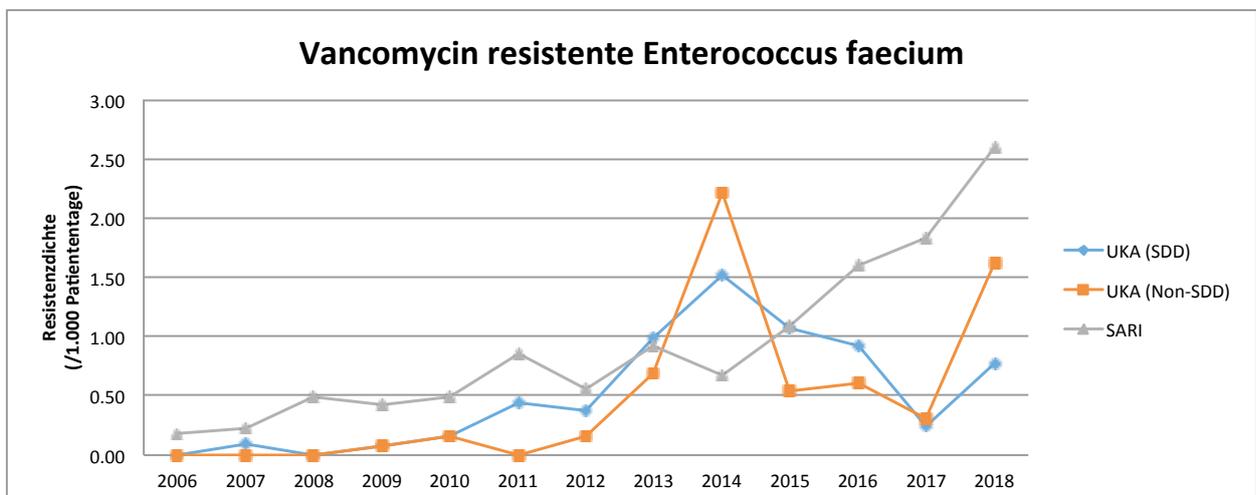


Abbildung 2b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) der Antibiotikaresistenz von *Enterococcus faecium* von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.2.2. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*

Auf der ITS des UKA ergab der Vergleich zwischen 2006 und 2018 unter SDD eine Abnahme der RD von MRSA von 1,33 auf 0,26/1.000 Patiententage. Auch auf den deutschen ITS, die an SARI teilnahmen, aber kaum SDD einsetzten, war eine Abnahme der RD von MRSA (4,55 vs. 2,86/1000 Patiententage) zu verzeichnen. Bei Patienten am UKA, die das SDD-Regime nicht erhielten, wurden zwischen 2006 und 2014 ein Rückgang von MRSA und dessen RD beobachtet. Der Anteil von MRSA und die RD nahmen im Jahr 2015 zu, während in den folgenden Jahren eine erneute Abnahme zu verzeichnen war. Im direkten Vergleich mit den Patienten, denen SDD verabreicht wurde, waren bei Patienten ohne SDD der Anteil von MRSA an *S. aureus*-Isolaten und mit Einschränkungen auch die RD ab 2015 höher.

Dennoch war die RD von MRSA auf den ITS der SARI-Erhebung im Jahr 2018 mit 2,86 noch höher als auf der ITS des UKA im Jahr 2011, dem Jahr mit der höchsten RD von 1,33. Innerhalb dieser 13 Jahre ergab sich eine deutliche Abnahme des Anteils von MRSA auf der ITS des UKA (2006 vs. 2018; 13,5% vs. 5,5%), während der Anteil von MRSA an *S. aureus*-Isolaten auf deutschen ITS, die an SARI teilgenommen haben, nahezu unverändert blieb (2006 vs. 2018; 22,5% vs. 20,7%). In Abbildungen 3a und 3b wird die Entwicklung der Häufigkeit des Nachweises von MRSA dargestellt.

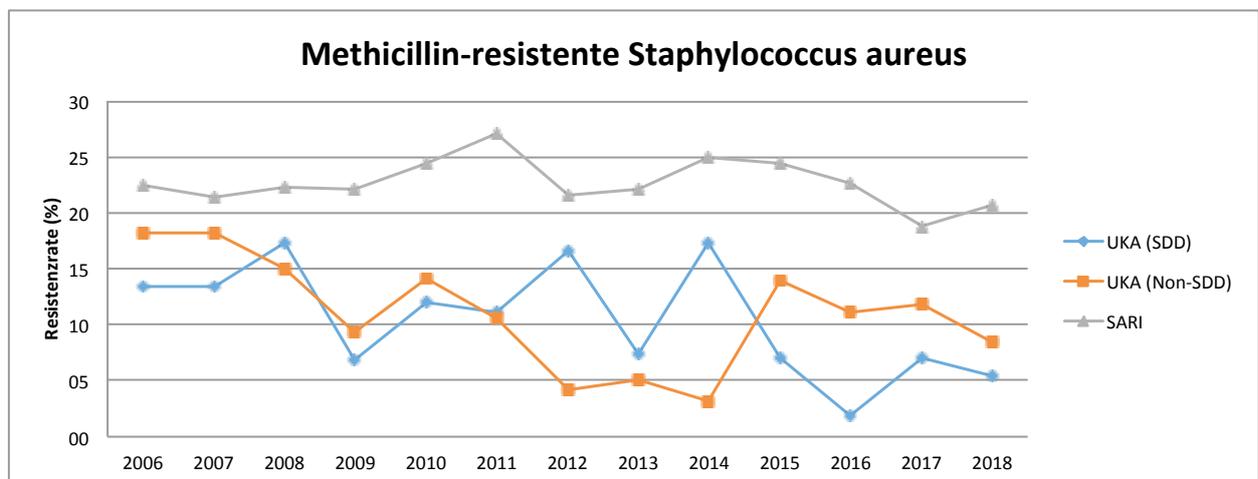


Abbildung 3a. Entwicklung des Anteils von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (% aller *S. aureus*) von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

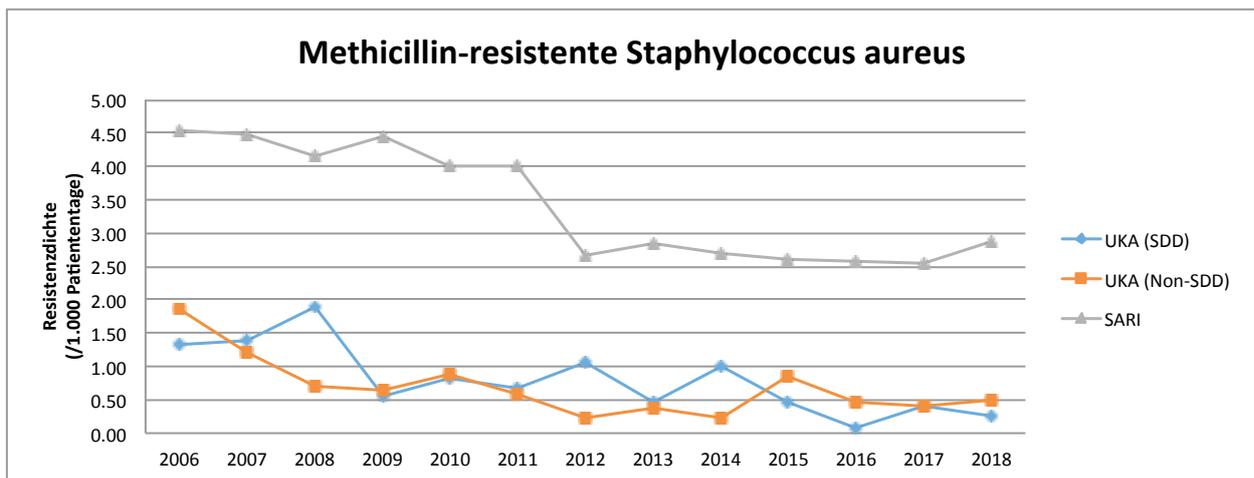


Abbildung 3b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.2.3. *Pseudomonas aeruginosa*

3.2.3.1. Ciprofloxacin-resistente *P. aeruginosa*

Während des Beobachtungszeitraums sehen wir bei den SDD-Patienten auf der ITS des UKA eine Steigerung der RD (2006 vs. 2018; 0,27 vs. 0,60) und der RR (2006 vs. 2018; 5,7% vs. 14,3%) von gegen Ciprofloxacin resistenten *P. aeruginosa*. Ganz ähnlich verhalten sich RR und RD bei den Patienten, die keine SDD erhielten.

In diesem Zeitraum wurde auf den deutschen ITS, die an der SARI teilnahmen, ein leichter Anstieg der RD (2,07 auf 2,95) sowie eine stabile RR (20,8% auf 23,0%) beobachtet. Trotz deutlichem Wachstum der RR und der RD auf unserer ITS, lagen diese bei SDD-Patienten (außer im Jahr 2014) unterhalb der Werte der SARI-ITS. Die Abbildungen 4a und 4b (S. 16) zeigen die Entwicklung der Antibiotikaresistenz von *P. aeruginosa* gegen Ciprofloxacin.

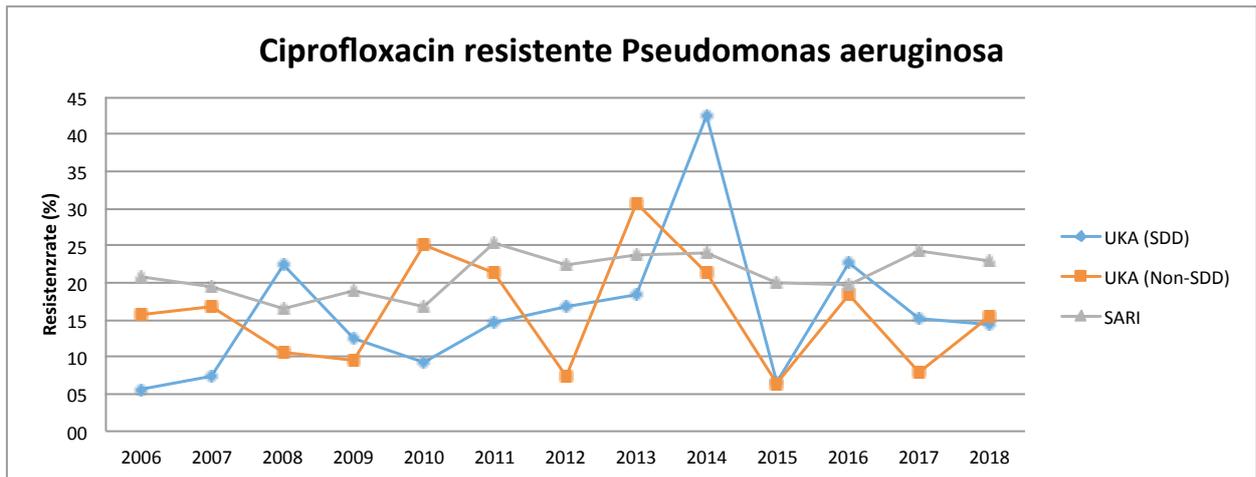


Abbildung 4a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von *Pseudomonas aeruginosa* gegen Ciprofloxacin von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

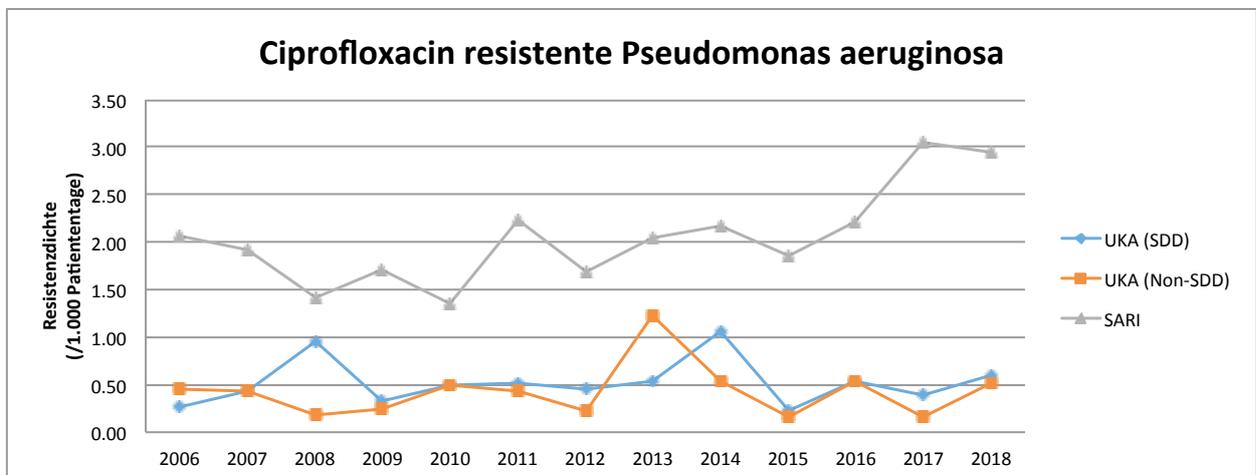


Abbildung 4b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von *Pseudomonas aeruginosa* gegen Ciprofloxacin von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.2.3.2. Imipenem-resistente *P. aeruginosa*

Die RD von Imipenem-resistenten *P. aeruginosa* auf der ITS des UKA war unter SDD leicht gesunken (2006 vs. 2018; 1,33 vs. 0,94/1.000 Patiententage). Dagegen war die RD auf den SARI-ITS angestiegen (2006 vs. 2018; 2,39 vs. 3,38/1000 Patiententage).

Auf der ITS des UKA war die RR von *P. aeruginosa* gegen Imipenem von 2006 - 2018 unter SDD schwankend, aber tendenziell leicht gesunken (28,3% auf 22,5%). Dagegen zeigte sich auf den SARI-ITS, dass die RR über die Jahre stabil ist (26,5% auf 27,4%).

Am UKA waren die RR und die RD bei den Patienten ohne SDD-Intervention fast immer niedriger als bei Patienten mit SDD. In der Abbildungen 5a und 5b wird die Entwicklung der Antibiotikaresistenz von Imipenem-resistenten *P. aeruginosa* dargestellt.

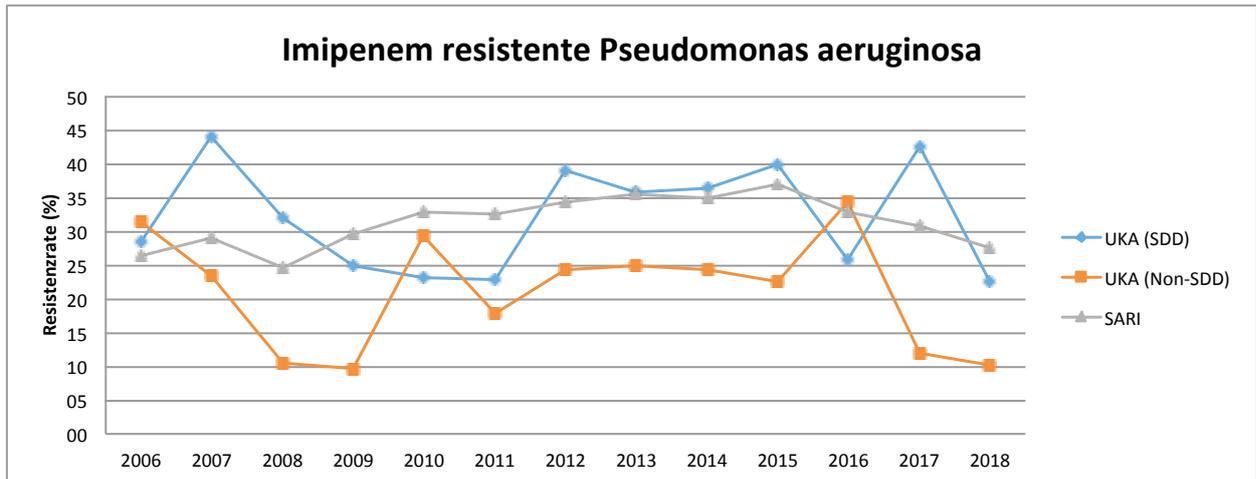


Abbildung 5a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von *Pseudomonas aeruginosa* gegen Imipenem von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

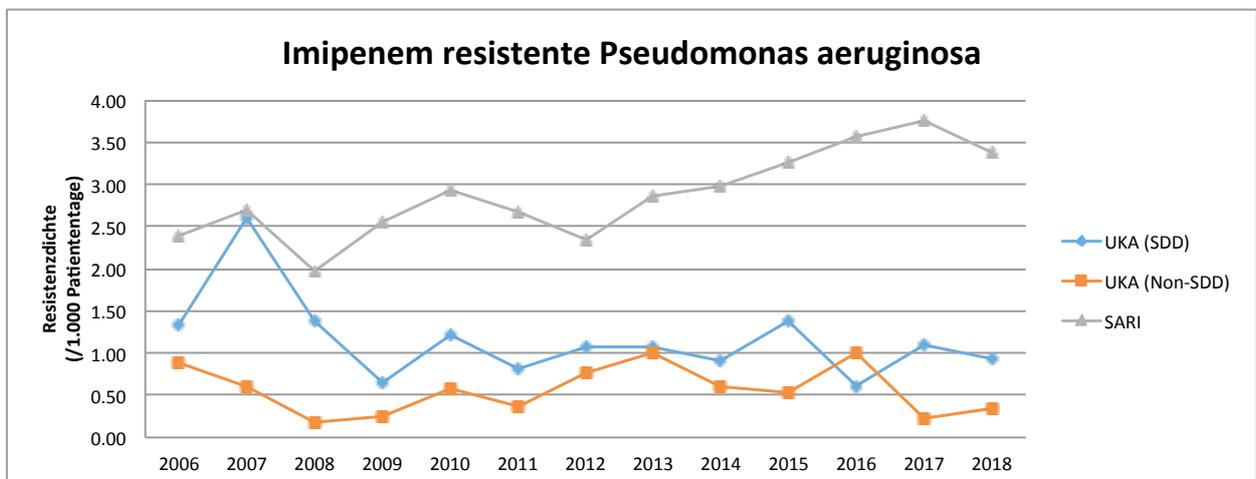


Abbildung 5b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von *Pseudomonas aeruginosa* gegen Imipenem von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.2.3.3. Piperacillin/Tazobactam-resistente *P. aeruginosa*

Unter SDD war auf der ITS des UKA ein Rückgang der RD (2006 vs. 2018; 0,80 vs. 0,60/1000 Patiententage) und der RR (2006 vs. 2018; 18,4% vs. 14,3%) zu verzeichnen. Dergleichen wurde auch bei Patienten ohne SDD beobachtet. Die RR und die RD lagen in den meisten Jahren unterhalb der jeweiligen Werte der SDD-Patienten.

Im Gegensatz dazu sind auf den SARI-ITS zwischen 2006 und 2018 die RD (2006 vs. 2018; 1,66 vs. 3,34/1000 Patiententage) von Piperacillin/Tazobactam resistenten *P. aeruginosa* und die RR (2006 vs. 2018; 18,8% vs. 26,3%) angestiegen. Die RD lag dabei durchgehend weit über den Werten am UKA. Abbildungen 6a und 6b zeigen die Entwicklung der Antibiotikaresistenz von gegen Piperacillin/Tazobactam resistenten *P. aeruginosa*.

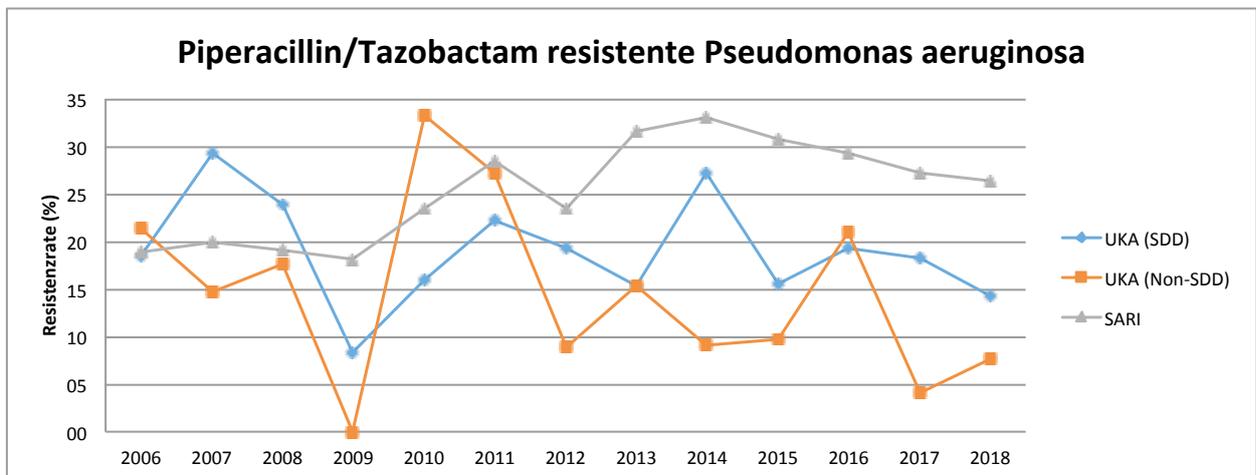


Abbildung 6a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von *Pseudomonas aeruginosa* gegen Piperacillin/Tazobactam von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

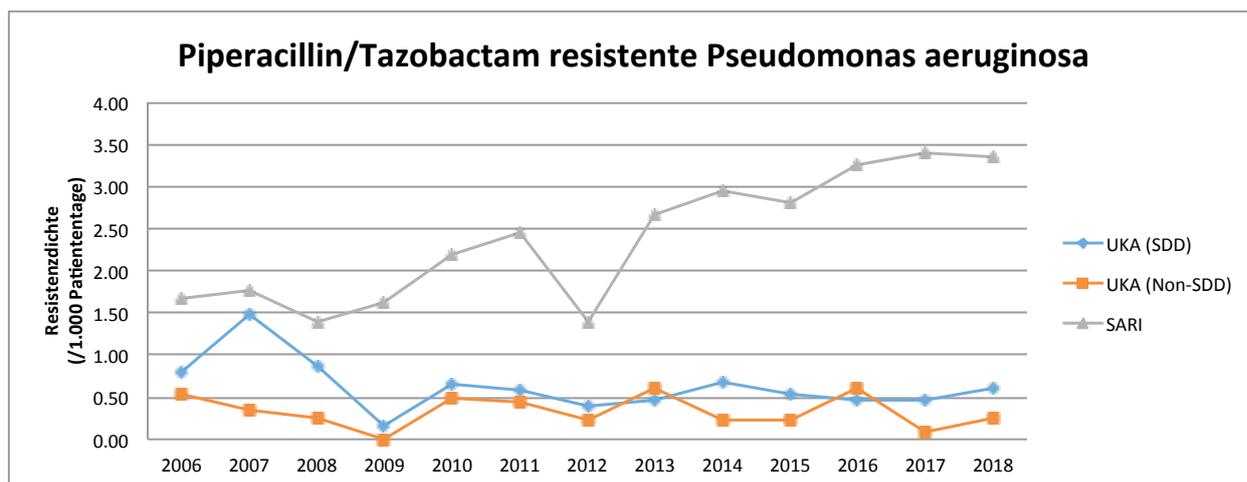


Abbildung 6b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von *Pseudomonas aeruginosa* gegen Piperacillin/Tazobactam von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.2.3.4. Ceftazidim-resistente *P. aeruginosa*

Auf ITS des UKA stiegen in der Beobachtungszeit die RR (2006 auf 2018; 11,3% auf 14,3%) und die RD (0,53 auf 0,60/1.000 Patiententage) von gegen Ceftazidim resistenten *P. aeruginosa* marginal an. Dagegen waren die RR (2006 auf 2018; 33,4% auf 19,1%) und die RD (3,30 auf 2,44/1.000 Patiententage) auf den ITS des SARI Projektes zurückgegangen. Allerdings lagen sowohl die RR als auch die RD für Ceftazidim-resistente *P. aeruginosa* am UKA deutlich niedriger als die der SARI-ITS. Abbildungen 7a und 7b (S. 20) stellen die Entwicklung der Antibiotikaresistenz von *P. aeruginosa* gegen Cephalosporine der Gruppe III (Ceftazidim) dar.

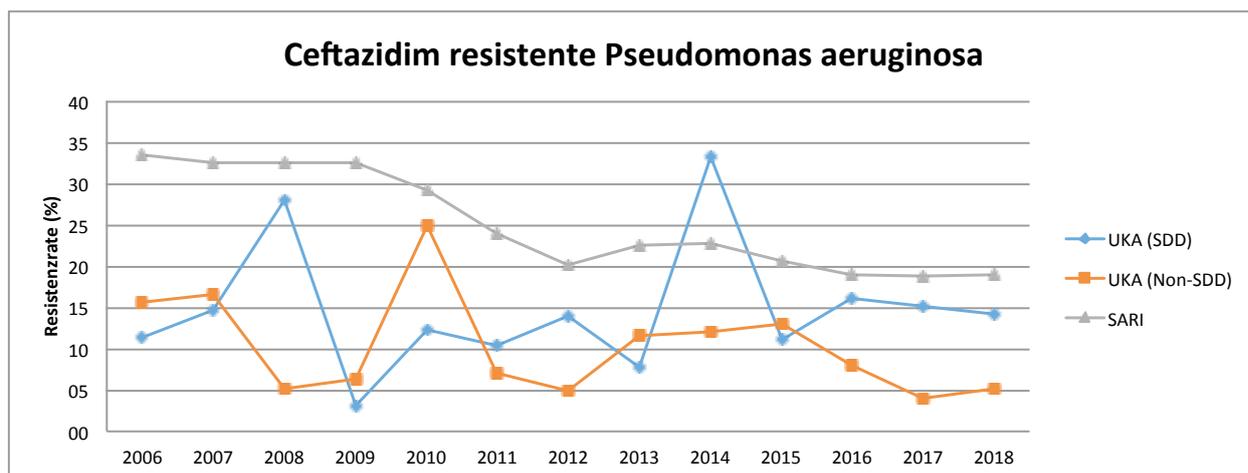


Abbildung 7a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von *Pseudomonas aeruginosa* gegen Ceftazidim von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

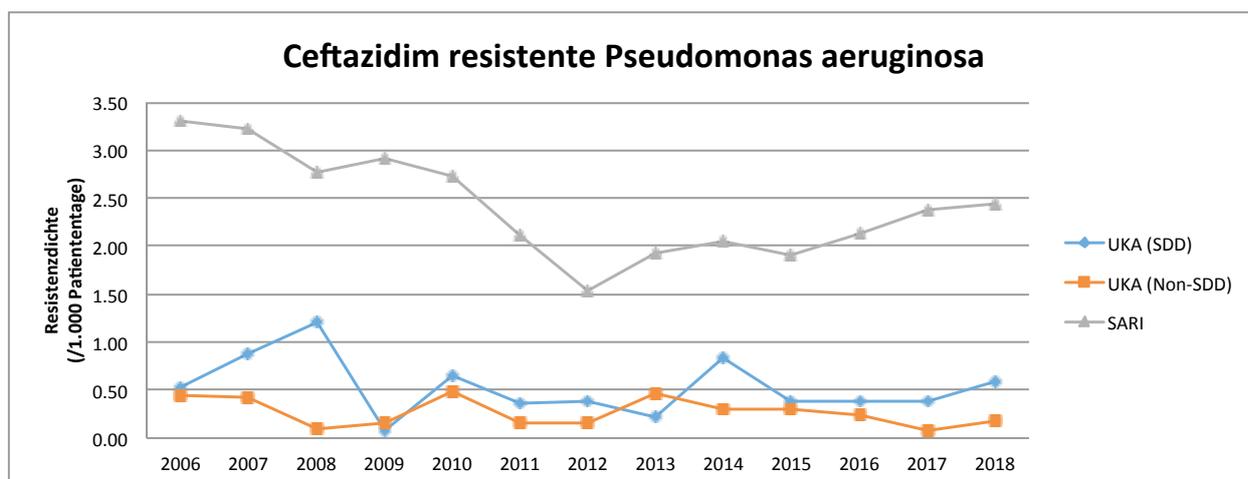


Abbildung 7b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von *Pseudomonas aeruginosa* gegen Ceftazidim von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.2.4. *Escherichia coli*

3.2.4.1. Cefotaxim-resistente *E. coli*

Die RR von *E. coli* gegenüber Cefotaxim hat sich auf der ITS des UKA von 2006 - 2018 unter SDD-Gabe deutlich erhöht (von 1,2% auf 19,1%). Auch hat sich die RR bei den Patienten ohne

SDD erhöht (von 1,7% auf 10,3%). Auf den SARI-ITS war die RR ebenfalls sehr stark gestiegen (von 5% auf 24,2%).

Auf der ITS des UKA lagen in diesem Zeitraum die resistenten Isolate/1.000 Patiententage bei Patienten mit SDD (2006 vs. 2018; 0,09 vs. 1,88/1.000 Patiententage) durchgehend unterhalb der RD der SARI-Daten (2006 vs. 2018; 0,65 vs. 5,01/1.000 Patiententage). Bei Patienten der ITS des UKA ohne SDD (2006 vs. 2018; 0,18 vs. 1,28) lag die RD (außer im Jahr 2014) ebenfalls unterhalb der RD der SARI Daten. In der Abbildungen 8a und 8b wird die Entwicklung der Antibiotikaresistenz von *E. coli* gegen Cefotaxim dargestellt.

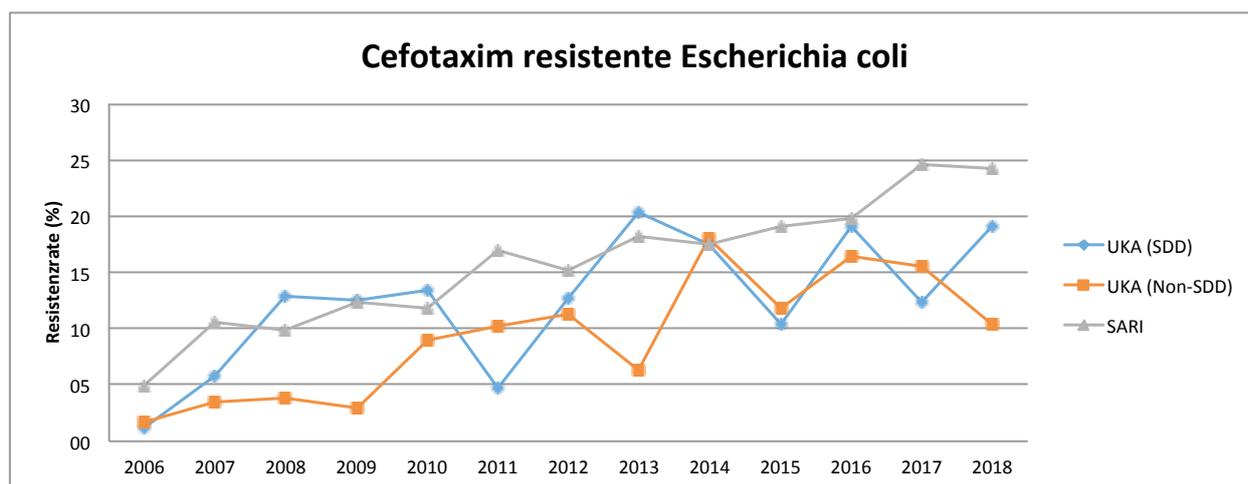


Abbildung 8a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von *Escherichia coli* gegen Cefotaxim von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

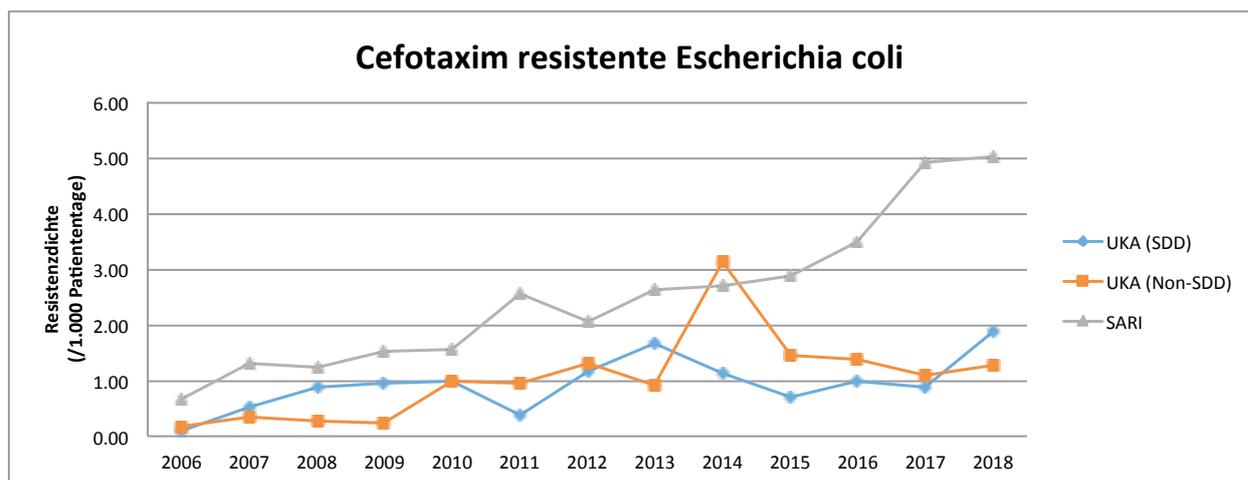


Abbildung 8b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von *Escherichia coli* gegen Cefotaxim von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.2.4.2. Ciprofloxacin-resistente *E. coli*

Die RD von *E. coli*, die auf Ciprofloxacin resistent getestet wurden, lag auf den SARI-Stationen durchgehend höher als am UKA. Im Jahr 2006 lag die RD der gegen Ciprofloxacin resistenten Isolate von *E. coli* auf der ITS des UKA (SDD-Patienten) bei 0,89/1.000 Patiententage, die der an SARI teilnehmenden ITS bei 2,19. Im Jahr 2018 stiegen die resistenten Isolate/1.000 Patiententage auf 2,91 (SDD-Patienten am UKA) und auf 6,11 (SARI) an.

Auf der ITS des UKA war die RR bei Patienten mit SDD von 12,2% (2006) auf 29,6% (2018) angestiegen. Die RR von gegen Ciprofloxacin-resistenten *E. coli* auf den ITS des SARI-Projektes ist in der gleichen Zeit von 16,7% (2006) auf 28,1% (2018) angestiegen.

Die RD von Patienten mit und ohne SDD am UKA unterscheiden sich über die Jahre nicht, während die RR bei den SDD-Patienten ab 2012 über der RR der Patienten ohne SDD liegt. Trotzdem verlaufen die RD-Kurven stets und die RR-Kurven - bis auf die Jahren 2012 und 2016 - auf der ITS des UKA unterhalb der SARI-Werte.

In der Abbildungen 9a und 9b (S. 23) wird die Entwicklung der Antibiotikaresistenz von *E. coli* gegenüber Ciprofloxacin dargestellt.

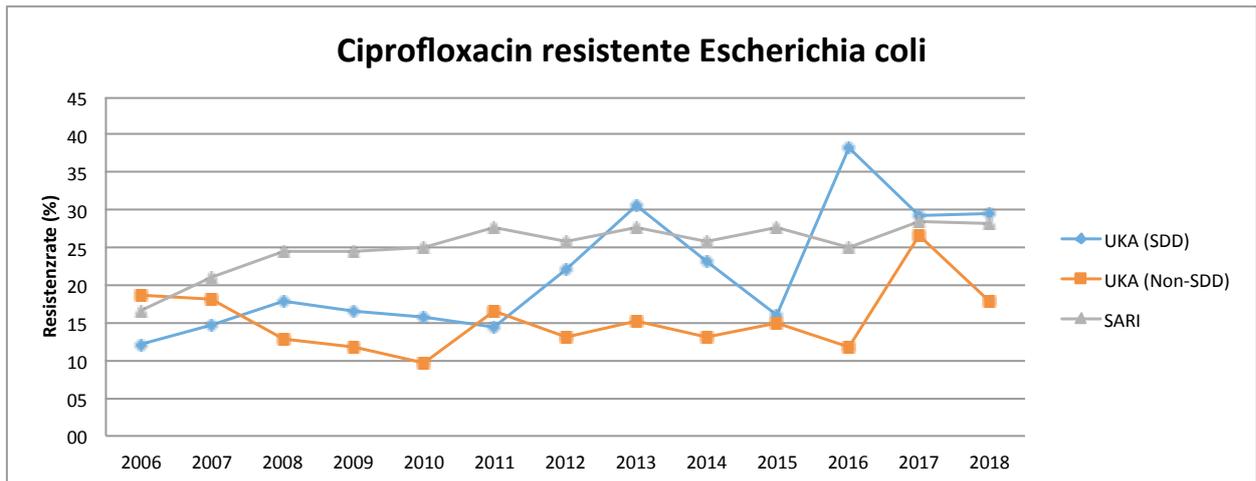


Abbildung 9a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von *Escherichia coli* gegen Ciprofloxacin von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

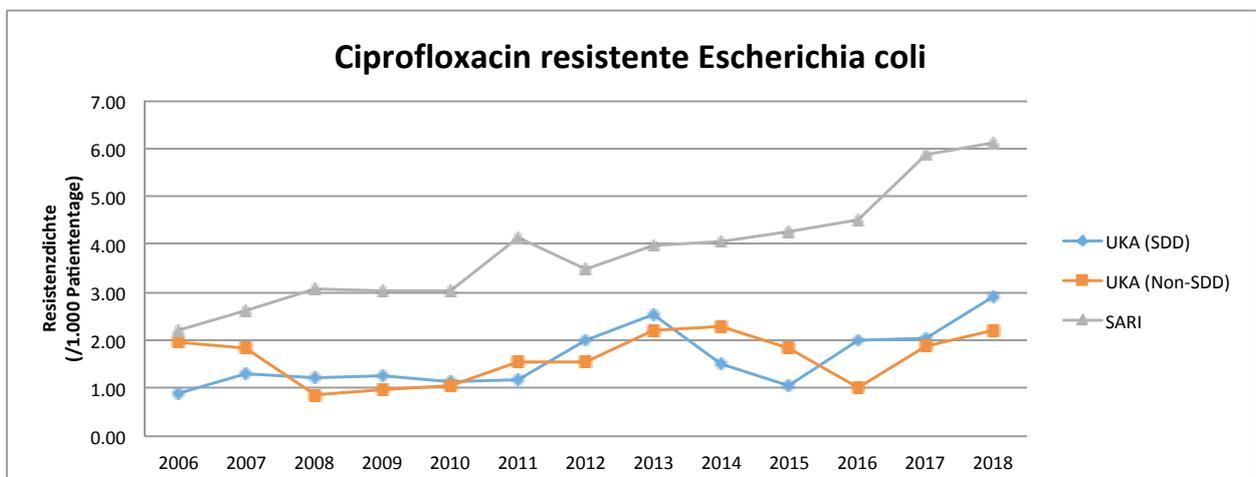


Abbildung 9b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von *Escherichia coli* gegen Ciprofloxacin von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.2.4.3. Piperacillin/Tazobactam-resistente *E. coli*

Auf der ITS des UKA ergab der Vergleich zwischen 2006 und 2018 unter SDD eine geringe Zunahme von gegen Piperacillin/Tazobactam resistenten *E. coli* (RR 12,3% vs. 13,9%). Dagegen zeigte sich auf den deutschen ITS, die an SARI teilnahmen, eine starke Zunahme der RR (10,9% vs. 22,7%). Im gleichen Zeitraum ergab sich ein Anstieg der RD unter SDD auf der ITS des UKA (2006 vs. 2018; 0,80 vs. 1,37/1.000 Patiententage); auf den ITS des SARI-

Projekts stieg die RD stärker an (2006 vs. 2018; 1,29 vs. 4,45/1.000 Patiententage). In der Abbildungen 10a und 10b wird die Entwicklung der Antibiotikaresistenz von *E. coli* gegen Piperacillin/Tazobactam dargestellt.

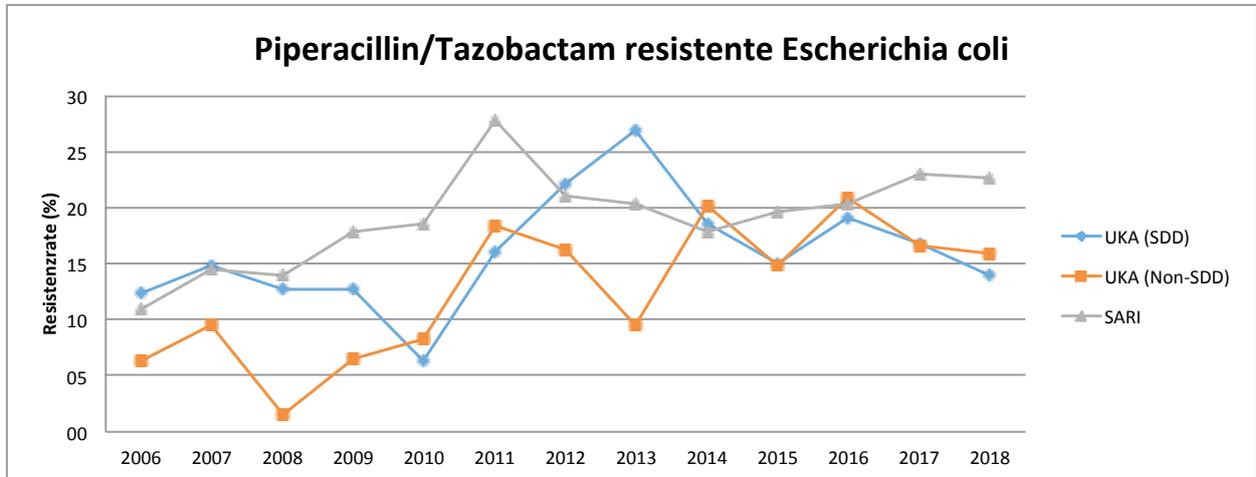


Abbildung 10a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von *Escherichia coli* gegen Piperacillin/Tazobactam von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

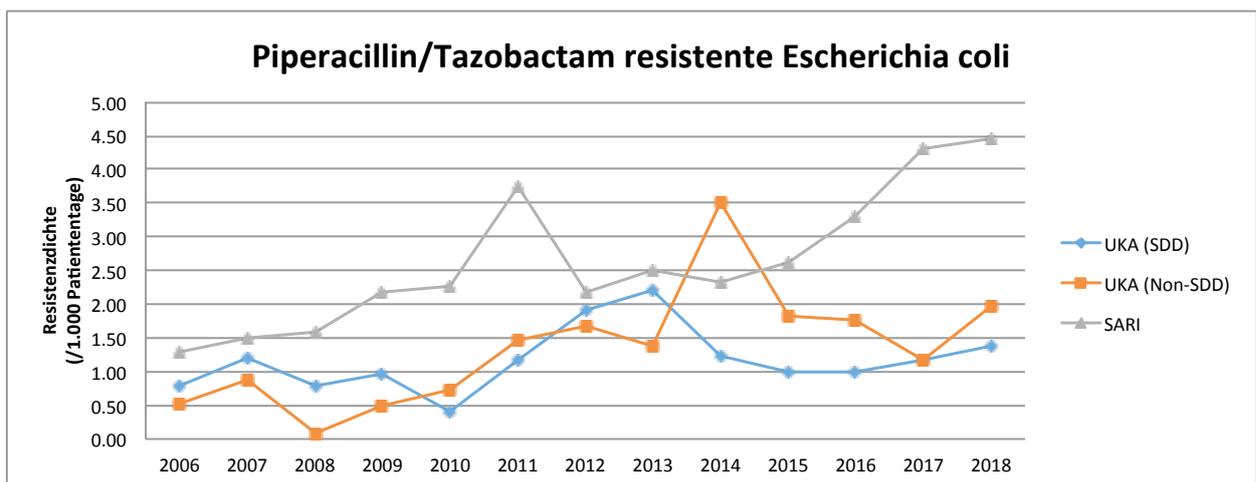


Abbildung 10b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von *Escherichia coli* gegen Piperacillin/Tazobactam von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.2.5. *Klebsiella pneumoniae*

3.2.5.1. Cefotaxim-resistente *K. pneumoniae*

Die RR von Cefotaxim-resistenten *K. pneumoniae* auf der ITS des UKA erhöhte sich zwischen 2006 und 2017 (0% auf 28,6%). Im Jahr 2018 ist die RR auffallend stark auf 6,5% gesunken. Aufgrund der Schwankungen in den zurückliegenden Jahren kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie sich die RR von Cefotaxim-resistenten *K. pneumoniae* unter SDD entwickeln wird. Auch auf den ITS der SARI-Teilnehmer nahm die RR zu (2006 vs. 2018; 6,3% vs. 17,4%).

Die RD von *K. pneumoniae*, die gegenüber Cefotaxim resistent sind, hat sowohl auf der ITS des UKA (von 0 auf 0,17/1.000 Patiententage), als auch auf den SARI-ITS (0,33 auf 1,56/1.000 Patiententage) zugenommen. Allerdings lag die RD der SARI-Stationen in all diesen Jahren durchgehend höher und nahm auch stärker zu als auf der ITS des UKA. Abbildungen 11a und 11b zeigen die Entwicklung der Antibiotikaresistenz von *K. pneumoniae* gegen Cefotaxim.

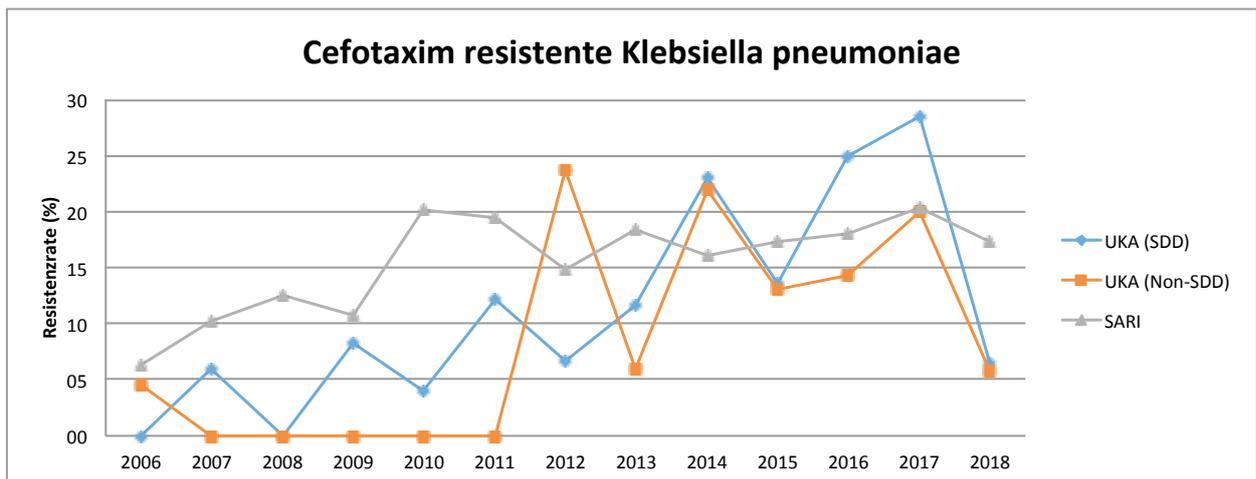


Abbildung 11a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von *Klebsiella pneumoniae* gegen Cefotaxim von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

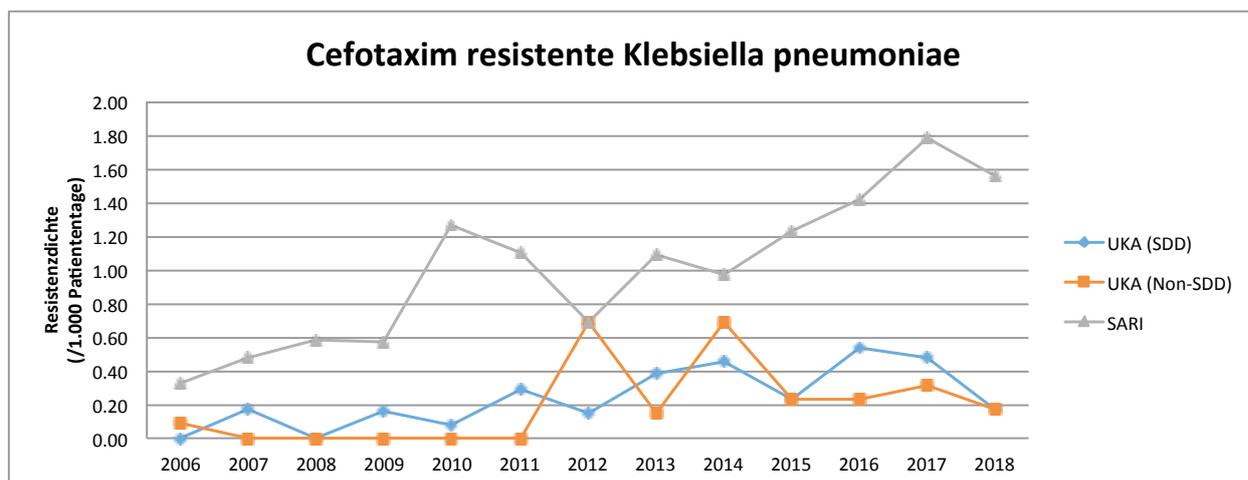


Abbildung 11b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von *Klebsiella pneumoniae* gegen Cefotaxim von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.2.5.2. Ciprofloxacin-resistente *K. pneumoniae*

Auf der ITS des UKA zeigt sich in den letzten Jahren bei Patienten mit SDD und ohne SDD ein ansteigender Trend (mit deutlichen Schwankungen) der RR von Ciprofloxacin resistenten *K. pneumoniae* (von 0 % im Jahr 2006 auf 6,5 % im Jahr 2018), während die RD zwischen den Patienten mit und ohne SDD sich über die Jahre nicht unterscheidet. Auch hier fällt ein starker Abfall der RR im Jahr 2018 auf.

Auf den ITS des SARI-Projekts war die RR von 2006 bis 2018 ebenfalls kontinuierlich angestiegen (5,9% auf 18,5%), die RD war von und 0,31 auf 1,71/1.000 Patiententage stark angestiegen. Die RD dieser Keime auf der ITS am UKA lag kontinuierlich unterhalb der RD der SARI-ITS.

In der Abbildungen 12a und 12b (S. 27) wird die Entwicklung von Ciprofloxacin-resistenten *K. pneumoniae* dargestellt.

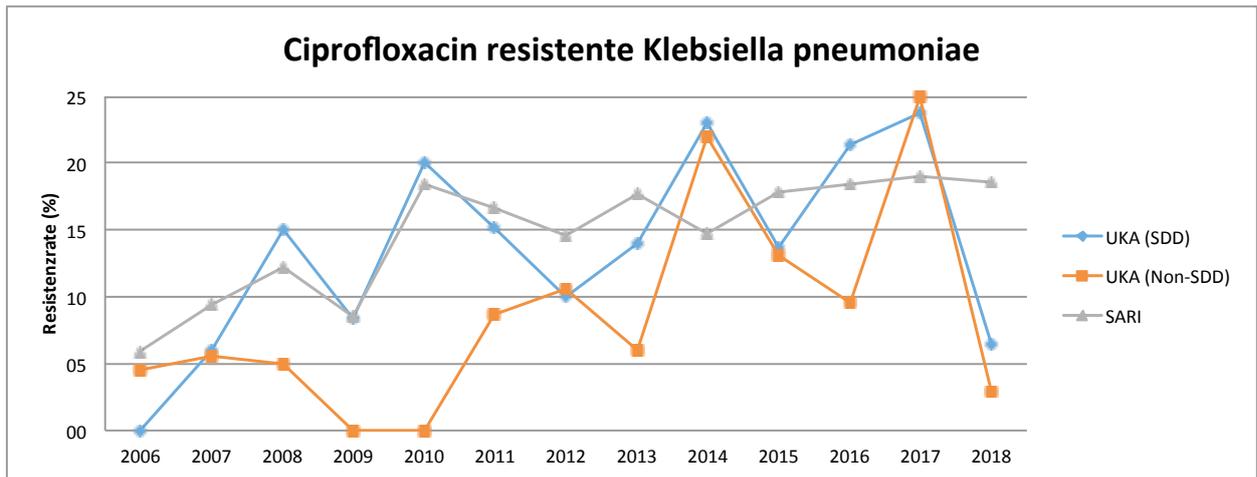


Abbildung 12a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von *Klebsiella pneumoniae* gegen Ciprofloxacin von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

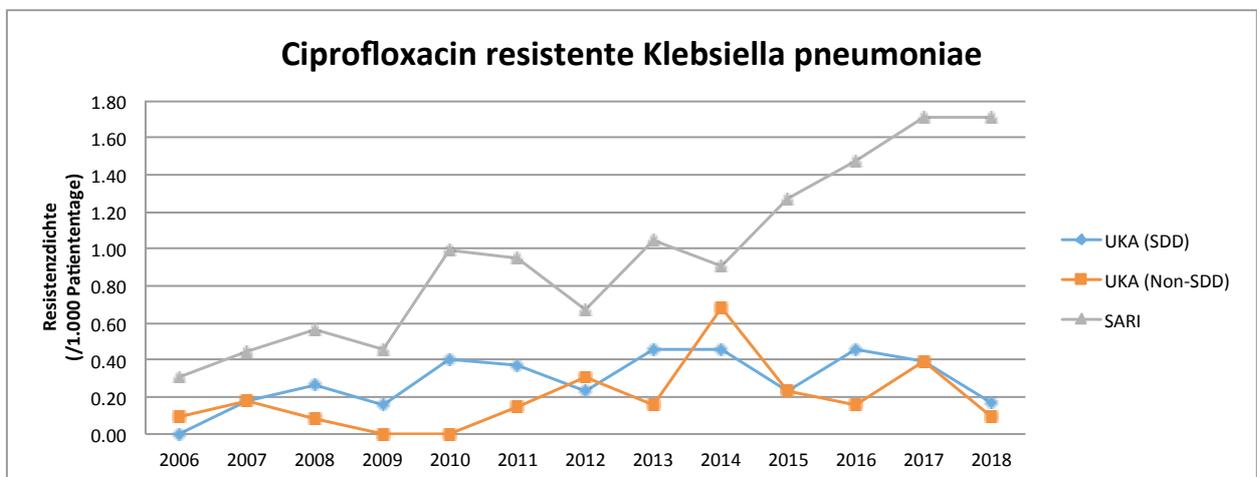


Abbildung 12b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von *Klebsiella pneumoniae* gegen Ciprofloxacin von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.2.5.3. Piperacillin/Tazobactam-resistente *K. pneumoniae*

Auf der ITS des UKA zeigt sich während des Studienzeitraums ein ansteigender Trend der RR von Piperacillin/Tazobactam resistenten *K. pneumoniae*, auch wenn die RR in den Jahren 2015 und 2018 jeweils deutlich abnahm. Ein vergleichbarer Anstieg der RR wurde auch auf den SARI-ITS beobachtet.

Die RD nahm auf der ITS des UKA in diesem Zeitraum leicht ab (von 0,80 im Jahre 2016 auf 0,60/1.000 Patiententage im Jahr 2018), während sie auf den SARI-ITS (von 0,42 im Jahr 2006 auf 2,03/1.000 Patiententage im Jahr 2018) deutlich zunahm. In der Abbildungen 13a und 13b wird die Entwicklung der Antibiotikaresistenz von *K. pneumoniae* gegen Piperacillin/Tazobactam dargestellt.

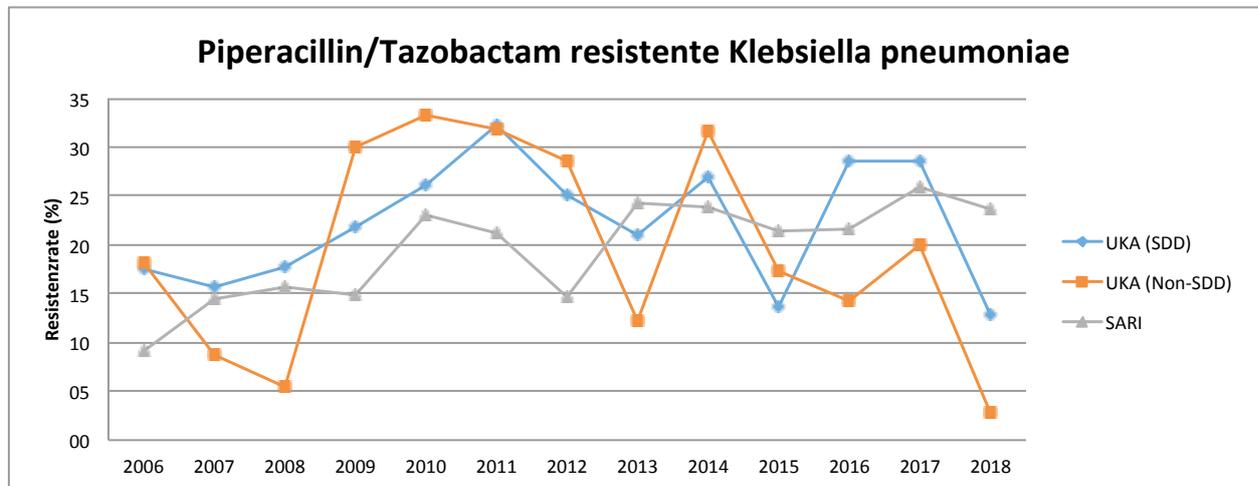


Abbildung 13a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von *Klebsiella pneumoniae* gegen Piperacillin/Tazobactam von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

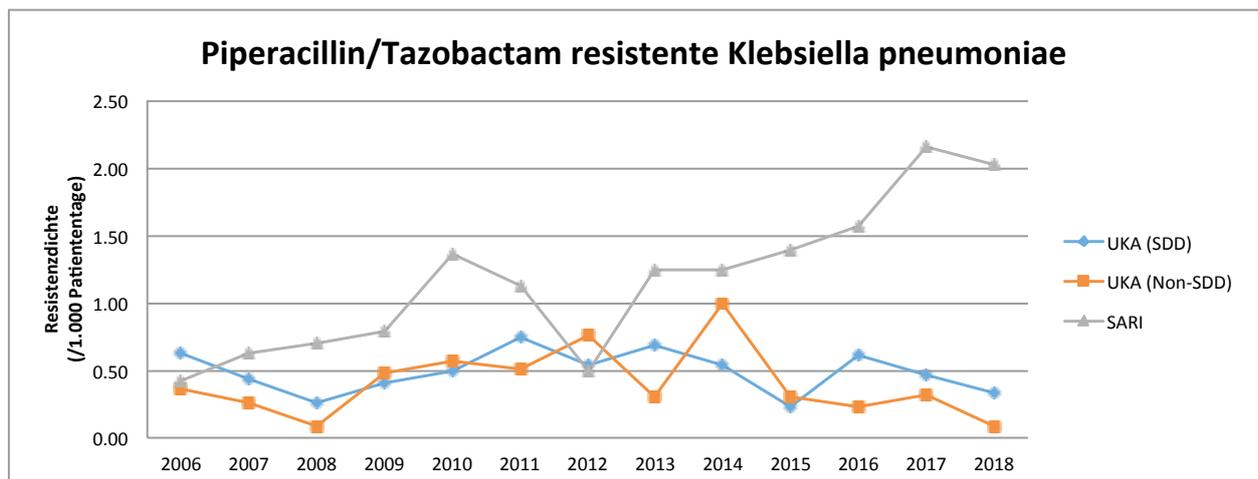


Abbildung 13b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von *Klebsiella pneumoniae* gegen Piperacillin/Tazobactam von 2006 bis 2018. **SDD** Selektive Darmdekontamination, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.3. Entwicklung der Antibiotikaresistenz ausgewählter Bakterienspezies bei allen beatmeten Patienten der operativen Intensivstation von 2001 - 2018

Obwohl die SDD auf der ITS des UKA ab dem Jahr 1995 angewendet wird, konnten die Resistenzdaten von Patienten mit SDD und Beatmung über 48 h nur aus den Jahren 2006 bis 2018 ausgewertet und mit den SARI-Daten verglichen werden, da aus der Zeit davor die Beatmungsdauer nicht mit Hilfe einer elektronischen Patientenakte identifiziert werden konnten.

Allerdings existieren Resistenzdaten aller beatmeten Patienten der operativen ITS des UKA (mit und ohne SDD) auch aus den Jahren 2001 bis 2005. Daher wurden aus den Jahren 2001 bis 2018 die Entwicklung der Resistenzraten und -dichten von 11.950 Isolaten von Erregern nosokomialer Infektionen aus 6.884 Patienten analysiert.

Die Tabellen 3 und 4 (im Anhang) sowie die Abbildungen 14 - 17 zeigen die Resistenzdaten aller Patienten im Vergleich zu den Werten der SARI-ITS über eine Zeitdauer von 18 Jahren.

3.3.1. Vancomycin-resistente Enterokokken

Bei Betrachtung der RR und der RD von VRE im Gesamtkollektiv aller beatmeten Patienten (mit und ohne SDD) von 2001 - 2018 wird deutlich, dass der Anstieg der RD – mit Ausnahme eines Ausbruchs in den Jahren 2013 - 2016 auf der Station – weitgehend parallel zur Entwicklung des Auftretens von VRE in den SARI-ITS verläuft (Abbildungen 14a und 14b auf S. 30). Differenziert nach Patienten mit und ohne SDD werden RR und RD in Abb. 2a und 2b auf S. 13 dargestellt.

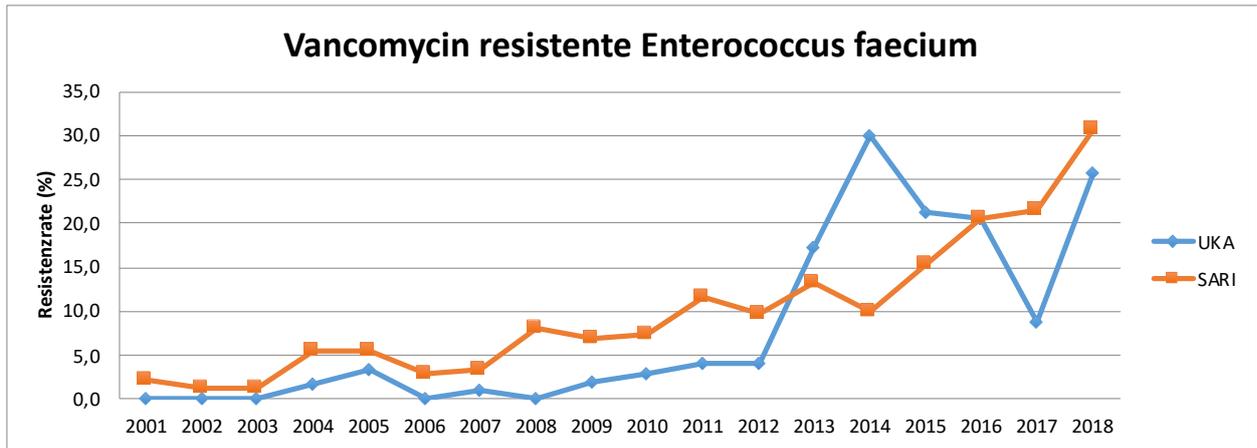


Abbildung 14a. Entwicklung der Rate (%) von *Enterococcus faecium* mit Vancomycinresistenz bei allen Patienten (mit und ohne SDD) in den Jahren 2001 bis 2018 auf operativer Intensivstation am UKA im Vergleich zu SARI-Daten. **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

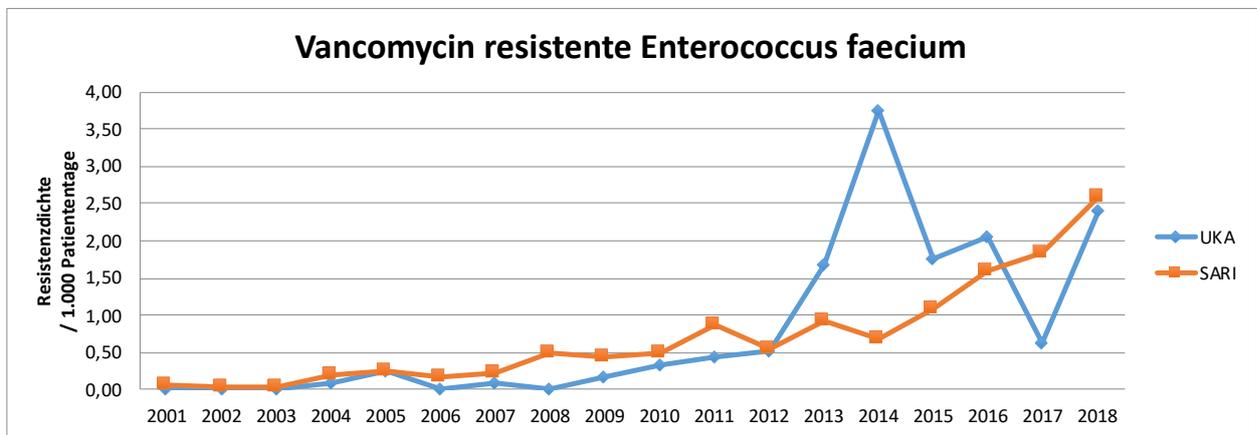


Abbildung 14b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von VRE bei allen Patienten (mit und ohne SDD) in den Jahren 2001 bis 2018 auf operativer Intensivstation am UKA im Vergleich zu SARI-Daten. **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.3.2. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*

Bei Betrachtung der Häufigkeit des Nachweises von MRSA bei allen Patienten der ITS des UKA, fällt die geringe Rate von < 5% in den Jahren 2001 und 2002 auf, im Vergleich zu den SARI-ITS mit einer Häufigkeit von 22 - 26% auf (Abbildung 15a). Zwar nahm die Rate von MRSA am UKA in einzelnen der darauffolgenden Jahre bis auf 17% zu, ging aber ab 2009 wieder zurück (2018: 7,1 %). Auch auf den SARI-ITS nahm die Rate des Nachweises an MRSA bis 2018 ab, die RR blieb aber dauerhaft im Mittel bei mindestens 19% (Abbildung 15a und Tabelle 3).

Auch die RD von MRSA lag im Beobachtungszeitraum auf den SARI-ITS ständig und deutlich über der RD, die am UKA auf der operativen Intensivstation registriert wurde (2018: RD für MRSA 0,77 am UKA, 2,86 auf SARI-ITS, s. Abbildung 15b und Tabelle 4).

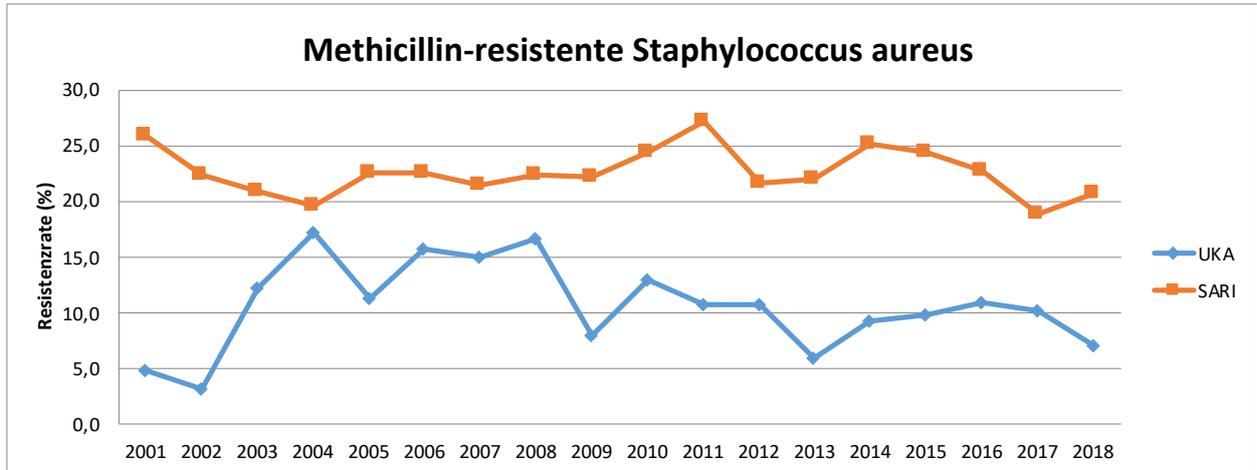


Abbildung 15a. Entwicklung der Häufigkeit von MRSA (% aller *S. aureus*) bei beatmeten Patienten (mit und ohne SDD) in den Jahren 2001 bis 2018 auf operativer Intensivstation am UKA im Vergleich zu SARI-Daten. **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

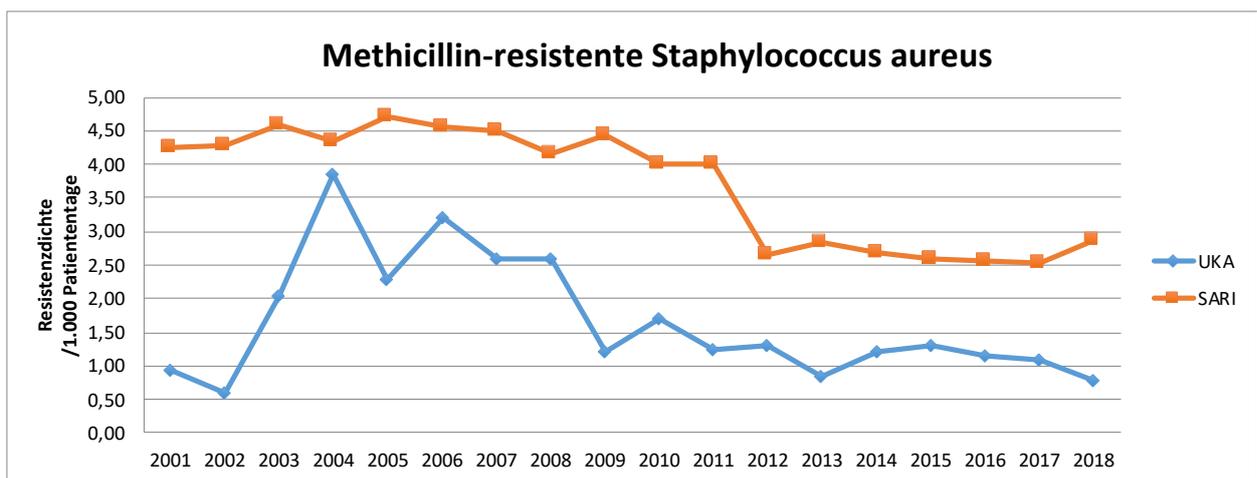


Abbildung 15b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von MRSA bei allen Patienten (mit und ohne SDD) in den Jahren 2001 bis 2018 auf operativer Intensivstation am UKA im Vergleich zu SARI-Daten. **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.3.3. *Pseudomonas aeruginosa* mit Resistenz gegen Ciprofloxacin

Da Ciprofloxacin über 24 Jahre als systemische Komponente des SDD-Konzepts eingesetzt wurde, verdient die Resistenzlage von Bakterien gegenüber dieser Substanz besondere Aufmerksamkeit.

Die Abbildungen 16a und 16b zeigen die RR und die RD von Ciprofloxacin-resistenten *P. aeruginosa*, die bei allen Patienten der operativen ITS in den Jahren 2001 - 2018 nachgewiesen wurden (s. auch Tabelle 3 im Anhang).

Die RR dieses Keims zeigt starke jährliche Schwankungen zwischen 6,4% und 31,8 % (Mittelwert 14,7%), ohne dass ein klarer Trend über diese Zeit erkennbar wäre. Die RR von *P. aeruginosa* gegenüber Ciprofloxacin, die von den SARI-ITS berichtet wurden, lagen mit Ausnahme weniger Jahre höher (zwischen 16,5% und 25,2%) und im Mittel bei 20,3%.

Ähnlich stellte sich die Entwicklung der RD dieses Keims dar (Abb. 16b, S. 33), wobei dieser Wert auf den SARI-ITS in diesen 18 Jahren einen ansteigenden Trend zeigt (zuletzt ca. 3,0 gegenüber ca. 1,0 auf der ITS am UKA).

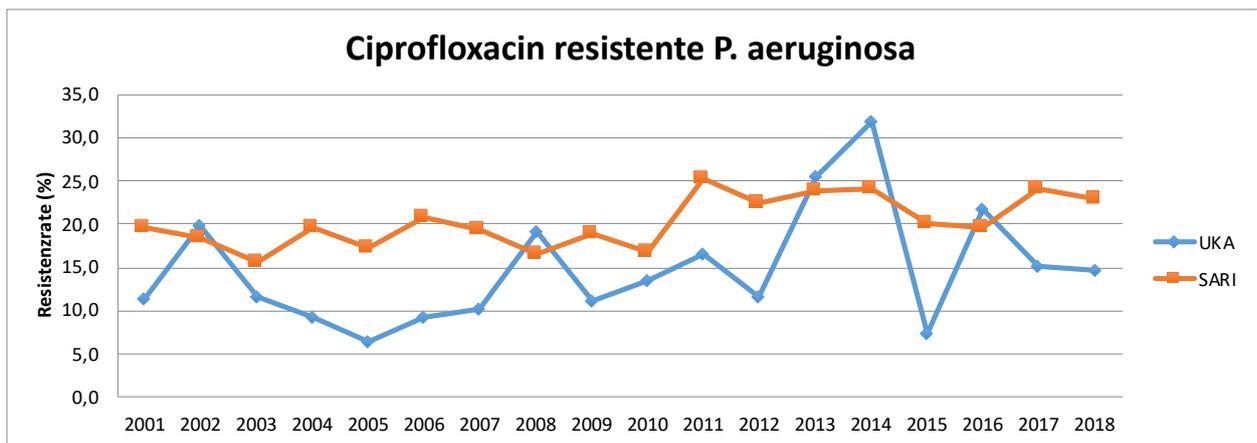


Abbildung 16a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von gegen Ciprofloxacin resistenten *P. aeruginosa* bei allen Patienten (mit und ohne SDD) von 2001 bis 2018 auf der operativen Intensivstation am UKA im Vergleich zu SARI-Daten. **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

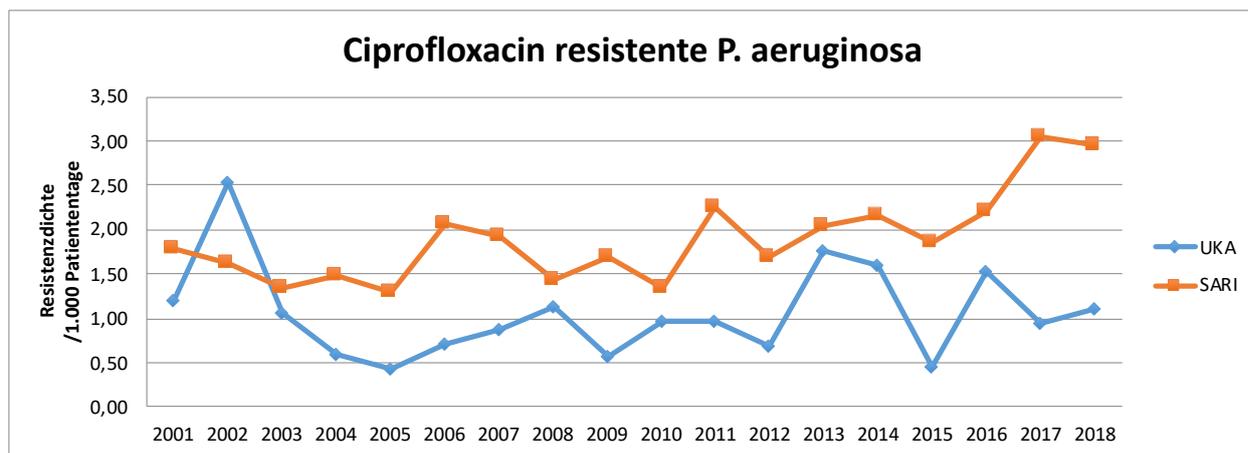


Abbildung 16b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von gegen Ciprofloxacin resistenten *P. aeruginosa* bei allen Patienten (mit und ohne SDD) von 2001 bis 2018 auf der operativen Intensivstation am UKA im Vergleich zu SARI-Daten. **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

3.3.4. Enterobacteriaceae mit Resistenz gegen Ciprofloxacin

Die Abbildungen 17a und 17b (S. 34) zeigen die Entwicklung der RR gegenüber Ciprofloxacin von *E. coli* und *K. pneumoniae* von 2001 - 2018 (s. auch Tabelle 3 im Anhang).

Die RR von *E. coli* nahm am UKA über 18 Jahre von <5% stetig auf ca. 28% zu. Die Entwicklung auf den Intensivstationen des SARI-Projekts zeigte eine vergleichbare Entwicklung der RR von 8% auf 28%. Die RD dieses Keims nahm eine nahezu parallele Entwicklung auf der ITS des UKA und den SARI-Vergleichsstationen von 1,0 auf ca. 5,0 resistenten *E. coli*/1000 Patiententage (Abb. 17c, S. 35).

Ähnlich verhalten sich die RR von *K. pneumoniae*: der Anteil gegen Ciprofloxacin resistenter Klebsiellen nahm in beiden Kohorten von unter 5% auf ca. 20% zu (Abb. 17b, S. 34).

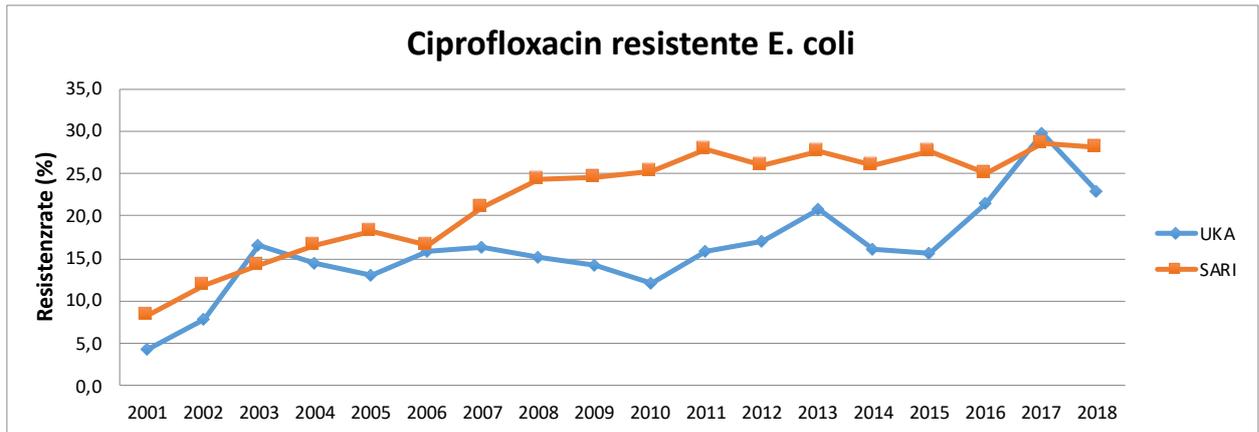


Abbildung 17a. Entwicklung der Resistenzrate (%) von gegen Ciprofloxacin resistenten *E. coli* bei allen Patienten (mit und ohne SDD) von 2001 bis 2018 auf der operativen Intensivstation am UKA im Vergleich zu SARI-Daten. **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance

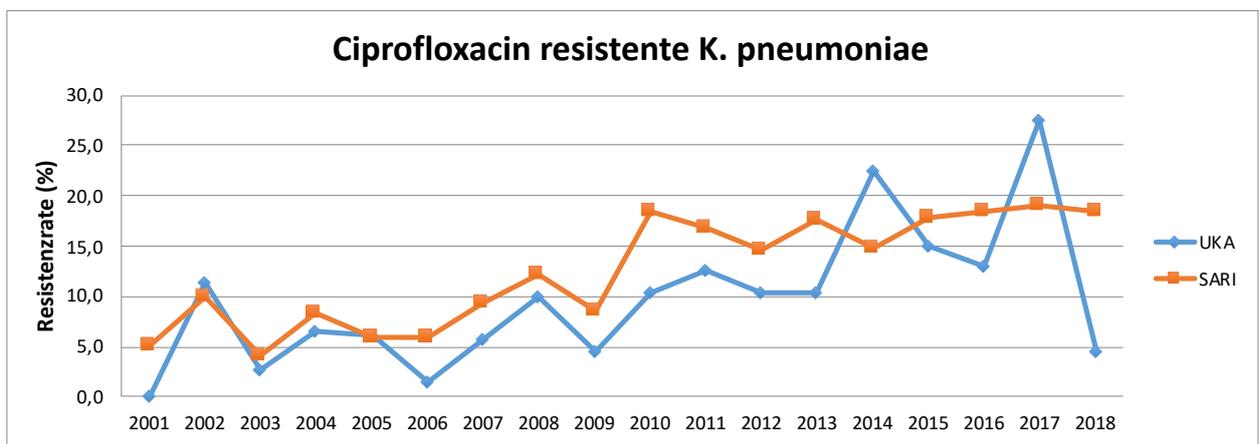


Abbildung 17b. Entwicklung der Resistenzrate (%) von gegen Ciprofloxacin resistenten *K. pneumoniae* bei allen Patienten (mit und ohne SDD) von 2001 bis 2018 auf der operativen Intensivstation am UKA im Vergleich zu SARI-Daten. **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance

Die RD von *K. pneumoniae* mit Resistenz gegen Ciprofloxacin nahmen von 0 (UKA) bzw. 0,28 (SARI) im Jahr 2001 bis zum Jahr 2014 auf ca. 1,0 zu. Ab dem Jahr 2015 nahm die RD am UKA wieder ab (im Jahr 2018 auf 0,26), während die RD auf den Stationen des SARI-Projekts zuletzt bis auf 1,71 anstieg (Abbildungen 17d auf S. 35 und Tabelle 4 im Anhang).

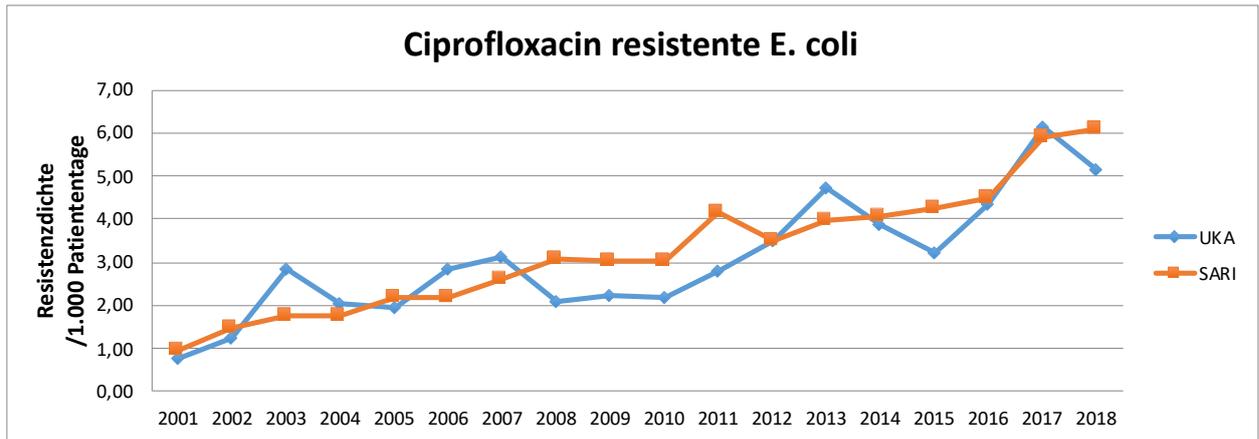


Abbildung 17c. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von gegen Ciprofloxacin resistenten *E. coli* bei allen Patienten (mit und ohne SDD) von 2001 bis 2018 auf der operativen Intensivstation am UKA im Vergleich zu SARI-Daten. **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance

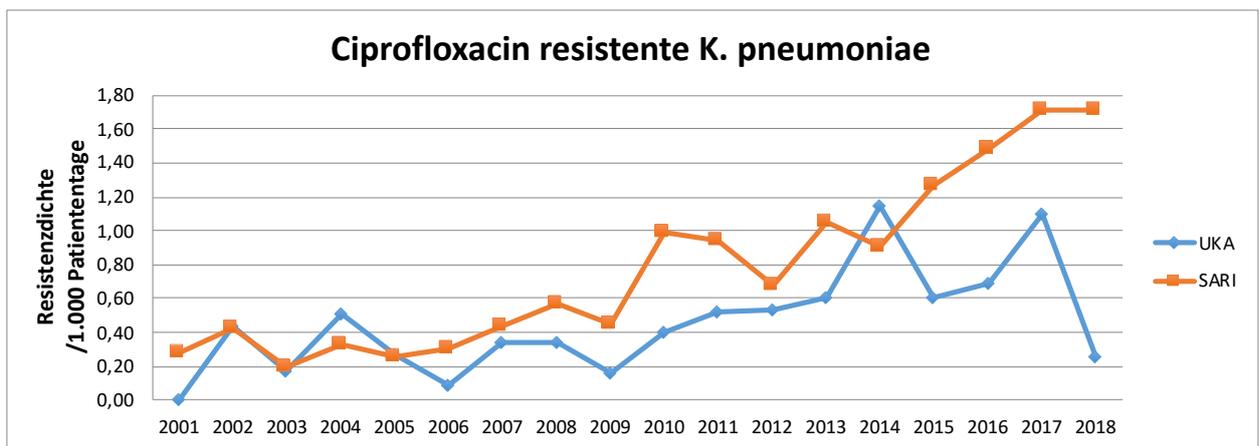


Abbildung 17d. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von gegen Ciprofloxacin resistenten *K. pneumoniae* bei allen Patienten (mit und ohne SDD) von 2001 bis 2018 auf der operativen Intensivstation am UKA im Vergleich zu SARI-Daten. **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance

Zusammenfassend zeigen die Resistenzdaten problematischer Bakterienspezies aus dem gram-positiven Spektrum (VRE, MRSA), gewonnen aus allen Patienten der operativen ITS des UKA, dass der langjährige Einsatz von SDD bei den beatmeten Patienten dieser Station nicht zu einem stärkeren Anstieg des Auftretens von VRE geführt hat, als bei Patienten der Intensivstationen des SARI-Projekts, die kaum SDD einsetzen.

Die jährliche Inzidenz von MRSA auf der ITS des UKA lag in der gesamten Beobachtungszeit niedriger als die auf den Vergleichsstationen des SARI-Projekts.

Die Resistenzen von Enterobacteriaceae und Pseudomonas gegenüber Ciprofloxacin, das insgesamt 24 Jahre als systemische Komponente des SDD gegeben wurde, veränderten sich von 2001 – 2018 in gleicher Weise, wie dies auf den SARI-ITS der Fall war.

Für Ciprofloxacin-resistente *P. aeruginosa* und *K. pneumoniae* war ab dem Jahr 2015 eine günstigere Entwicklung der RD auf der ITS des UKA als auf den SARI-ITS zu verzeichnen.

4. Beantwortung der Fragenstellung

1. Erhöht SDD in der Langzeitanwendung bei beatmeten Patienten einer Operativen Intensivstation die Antibiotikaresistenzen auf dieser Station?

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass SDD nicht zu einer erhöhten Antibiotikaresistenz von grampositiven Bakterien (*S. aureus* und *E. faecium*) führt. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die RR und die RD zahlreicher GNB (*E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*) zwar im UKA über die Jahre zugenommen hat, aber deutlich weniger stark als RR und RD dieser drei GNB auf SARI-ITS. Somit kann man postulieren, dass durch Langzeitanwendung der SDD in der hier beschriebenen Form (topisch und 72 h systemisch) die Resistenzlage bei GNB eher positiv beeinflusst wird. Die weitgehend parallele Entwicklung der RR und RD bei Patienten mit und ohne SDD auf der ITS des UKA weist darauf hin, dass der Einsatz von Antibiotika im Rahmen der SDD keine negativen Auswirkungen auf die Resistenzentwicklung bei nicht mit SDD behandelten beatmeten Patienten dieser Station hat.

2. Treten durch den Einsatz von SDD vermehrt Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) auf?

In dieser Arbeit konnte im direkten Vergleich mit den Referenzdaten gezeigt werden, dass das Auftreten von VRE durch den Einsatz von SDD eher positiv beeinflusst wird: RR und RD lagen deutlich niedriger als in den ITS, die am SARI-Projekt teilnahmen. Ein Vergleich der RR und RD von VRE in Patienten des UKA, denen SDD verabreicht wurde, mit beatmeten Patienten der Station ohne SDD zeigt, dass Ausbrüche von VRE vorwiegend bei den nicht mit SDD behandelten Patienten vorkommen und durch SDD bei den >48 h Beatmeten nicht verhindert werden.

3. Treten unter SDD vermehrt Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) auf?

Auf der ITS des UKA traten unter 13 Jahren SDD MRSA immer seltener auf. Verglichen mit den SARI-ITS war am UKA eine deutlichere Abnahme der Resistenz von *S. aureus* gegen Methicillin zu beobachten. Somit wird die Häufigkeit des Auftretens von MRSA auf der ITS durch eine Intervention mit SDD nicht erhöht, eher ist das Gegenteil der Fall. Ein Vergleich der RR und RD der Patienten der ITS des UKA mit SDD und ohne SDD zeigt, dass die Antibiotikaaanwendung im Rahmen der SDD nicht zu mehr MRSA-Nachweis bei nicht mit SDD behandelten Patienten führt.

4. Erhöht sich die Antibiotikaresistenz von GNB (*E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*) durch den Einsatz von SDD?

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass der Einsatz von SDD über viele Jahre in der gewählten Form die Antibiotikaresistenz von *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* – im Vergleich zu Daten anderer Intensivstationen, die kaum SDD anwenden – nicht verschlechtert.

Zwar nahmen in der letzten Dekade die RR und die RD von *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* gegenüber Cephalosporinen der III. Generation auf unserer ITS mit SDD zu; dies war aber auch auf den zum Vergleich herangezogenen SARI-ITS der Fall. Dabei ist festzustellen, dass auf der ITS des UKA die RR und die RD von *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* konstant niedriger waren als die Werte, die aus den SARI-ITS berichtet wurden.

Die RR und die RD von Piperacillin/Tazobactam resistenten *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* stieg in den SARI-ITS mit dem dort festzustellenden zunehmendem Antibiotikaverbrauch an (17). Dagegen blieben auf der ITS des UKA die RR und die RD dieser drei GNB stabil, trotz erhöhtem Verbrauch dieses Antibiotikums in den letzten Jahren (Abbildung 18 auf S. 39 und Tabelle 5 im Anhang).

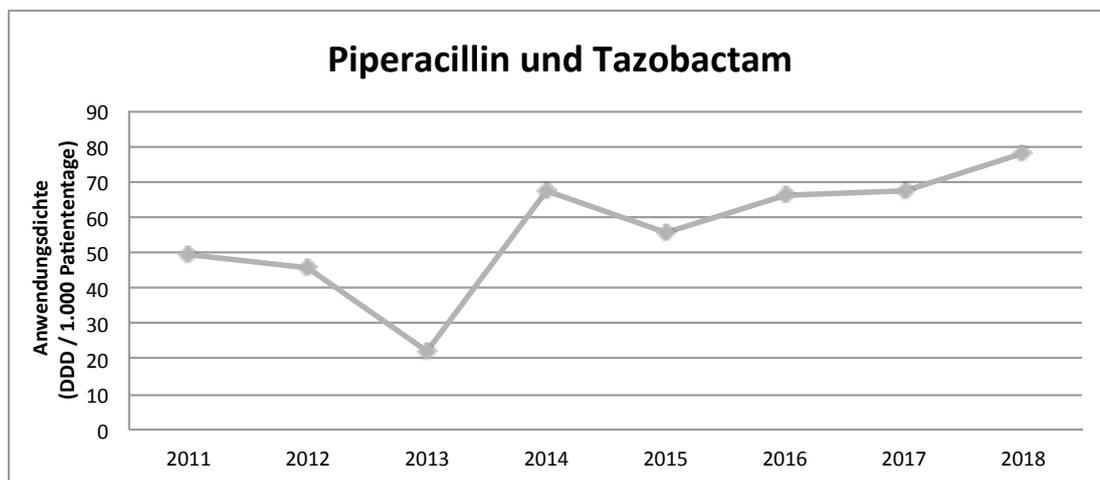


Abbildung 18. Anwendungsdichte von Piperacillin/Tazobactam auf der operativen Intensivstation am Universitätsklinikum Augsburg von 2011 bis 2018. **DDD:** Definierte Tagesdosen bzw. „defined daily dose“. Die DDD ist eine von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definierte rechnerische Größe, die der angenommenen mittleren täglichen Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen entspricht und eine internationale Vergleichbarkeit von Antibiotika-Verbrauchsdaten ermöglicht. Aus dem Antibiotikaverbrauch, der DDD und der Anzahl der Patiententage wird gemäß der folgenden Formel die Antibiotika-Anwendungsdichte (AD) berechnet: (Antibiotikaverbrauch in g/DDD in g) × (1 000/Patiententage).

Die RR von *P. aeruginosa* gegenüber Ciprofloxacin auf der Studien-ITS wechselte über die Jahre z.T. stark und nahm von 2006 - 2018 um 5% auf 15% zu; die RR auf den SARI-ITS blieb in dieser Zeit stabil bei 20%. Anders die RD: sie blieb auf der ITS des UKA bei 0,5, während sie auf den SARI-ITS zuletzt auf 2,5 anstieg.

In den Jahren 2006 - 2018 erhöhten sich die RR und die RD von gegen Ciprofloxacin resistenten *E. coli* und *K. pneumoniae* sowohl auf der Studien-ITS als auch auf den SARI-ITS. Trotzdem lagen RR und RD der gegen Ciprofloxacin resistenten *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* auf der Studien-ITS – mit Ausnahme weniger Jahre – nie höher als auf den SARI-ITS.

Auch blieben unter SDD die RR und die RD von gegenüber Imipenem resistenten *P. aeruginosa* stabil, die RD sogar auf deutlich niedrigerem Niveau als auf den Referenzstationen.

Die weitgehend parallele Entwicklung von RR und RD bei Patienten mit und ohne SDD auf der ITS des UKA ist ein weiterer Hinweis darauf, dass der topische Einsatz von Antibiotika in Kombination mit i.v. Ciprofloxacin in den ersten 72 h sich nicht negativ auf die Resistenzentwicklung auf der Intensivstation ausgewirkt hat,

5. Diskussion

Die selektive Darmdekontamination (SDD) ist eine medikamentöse Maßnahme zur Infektionsprävention bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen. Sie zielt darauf ab, die Besiedelung von Oropharynx und Magen-Darmtrakt mit potentiell pathogenen Keimen, unter Schonung der anaeroben Darmflora, zu reduzieren. Dazu werden nicht resorbierbare Antibiotika mehrfach täglich in den Nasen-Rachenraum und den Magen appliziert (3). Ein Antimykotikum wird der Lösung hinzugefügt, um das Wachstum von Hefen unter der topischen Applikation von Antibiotika zu verhindern (18).

Die Anwendung von SDD wurde und wird mit dem Auftreten von Antibiotika-resistenten Bakterienstämmen in Verbindung gebracht, was die Verbreitung der Methode international und auch auf deutschen Intensivstationen behinderte (10, 18), obwohl seit Jahren eine Senkung der Letalität kritisch kranker Patienten durch SDD belegt ist (7, 18, 37). Ein die Letalität senkender Effekt bei Anwendung der SDD wird sogar von der KRINKO in ihren Empfehlungen von 2013 anerkannt (9).

Dass der Einsatz von SDD im Verlauf von Studien, die einen Wirksamkeitsnachweis (Infektionsprävention, Letalitätssenkung) zum Ziel hatten, nicht zu einer vermehrten Resistenzentwicklung führt, ist in den letzten Jahren mehrfach gezeigt worden (25, 38).

Unklar blieb der Einfluss eines langfristigen, d.h. mehrjährigen Einsatzes von SDD unter Routinebedingungen auf Intensivstationen (39 - 41).

Die Analyse der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigt, dass nach 23 Jahren SDD bei beatmeten Patienten die Resistenzraten und die Resistenzdichten, bei den untersuchten Bakterienspezies der Jahre 2001 - 2018, fast ausnahmslos niedriger lagen als die gepoolten Mittelwerte dieser Parameter, die von anderen deutschen Intensivstationen gemeldet wurden. Dies gilt für den Vergleich der Isolate aller Patienten unserer beatmeten Patienten, aber auch für den Vergleich von RR und RD nur der Patienten des UKA, die wegen Beatmung von mehr als 48 h SDD erhalten hatten, mit den entsprechenden Mittelwerten der SARI-ITS und mit denen, die keine SDD erhielten.

Die Analyse der Resistenzlage bei gramnegativen aeroben Bakterien aus Blutkulturen auf 38 Intensivstationen in den Niederlanden über die Dauer von 4 Jahren, ergab ebenfalls keine statistisch signifikante Zunahme der Antibiotikaresistenz (42). Die Antibiotikaresistenz aus Erregern des Respirationstrakts verbesserte sich eher unter SDD (42).

Heininger et al. (19) untersuchten bei Patienten einer 24-Betten interdisziplinär-operativen Intensivstation die Resistenzentwicklung bei einem mit der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Spektrum von Bakterien aus verschiedenen Materialien (19). SDD wurde ebenfalls nur bei Patienten eingesetzt, die >48 Stunden beatmet waren, und es wurde die Resistenzentwicklung der SARI-Stationen zum Vergleich herangezogen. Die Resistenzrate bei MRSA blieb unter SDD stabil und lag – wie in der vorliegenden Arbeit – deutlich unter den Werten der Vergleichsstationen. Aminoglykosid- und Betalaktam-resistente gram-negative Aerobier traten nicht vermehrt auf (19).

Die Analyse neu auftretender Resistenzen bei potentiell pathogenen aeroben gram-negativen Bakterien aus einer gemischten (internistisch, operativ, kardiochirurgisch) 20-Betten Intensivstation in den Niederlanden über die Dauer von 21 Jahren ergab, dass die Resistenzlage sich nicht von den Resistenzen dieser Bakterienspezies unterschied, die bereits bei Aufnahme der Patienten auf die Station vorlagen (11). Anders als in der vorliegenden Arbeit wurde SDD bei allen Patienten eingesetzt, die länger als 24 h auf der Station behandelt wurden, auch wenn sie nicht beatmet waren und SDD wurde für die gesamte Dauer des Intensivaufenthalts beibehalten (11).

Bei der Interpretation der Befunde von Buitinck et al. (11) ist auch zu beachten, dass Kritiker des Einsatzes von SDD auf die geringe Prävalenz resistenter und multiresistenter Bakterien in den Niederlanden (40, 43) verweisen, die mit der Lage in anderen Ländern nicht vergleichbar sei (18).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher zu untersuchen, ob der Einsatz von SDD als Standardverfahren für beatmete Patienten auf einer operativen Intensivstation im langfristigen Verlauf zu erhöhten Antibiotikaresistenzen führt. Dabei wurde besonderer Wert auf die Analyse der Prävalenz von Problemkeimen wie MRSA und VRE gelegt, sowie auf die Entwicklung der Resistenz gegen Ciprofloxacin, da dieses Antibiotikum – anders als in der Mehrzahl der Studien zur SDD – als systemische Komponente der SDD in den ersten 72 h verwendet wurde.

Dazu wurden die Entwicklung der Resistenzraten und -dichten von 11.950 Isolaten von Erregern nosokomialer Infektionen aus 6.884 beatmeten Patienten einer 42-Betten operativen Intensivstation aus den Jahren 2001 - 2018 untersucht. Für die Jahre 2006 - 2018 wurde darüber hinaus die Resistenzlage von 4.172 Isolaten aus 2.199 Patienten, die länger

als 48 h beatmet waren und mit SSD behandelt wurden, sowie von 4.049 Isolaten aus 2.837 Patienten, die weniger als 48 h beatmet waren und keine SDD erhalten haben, analysiert. Zum Vergleich wurde die „natürliche“ Entwicklung von Antibiotikaresistenzen auf den Intensivstationen herangezogen, die am SARI-Projekt teilnahmen. Nach unserem Wissen wird auf diesen deutschen Stationen – wie auch auf fast allen Intensivstationen außerhalb der Niederlande – SDD nicht routinemäßig eingesetzt (17).

Wir haben die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen von Bakterien aus Patienten der ITS des UKA, die mit SDD behandelt wurden, auch mit den Patienten auf der ITS des UKA, die keine SDD bekommen haben verglichen. Letztere waren weniger als 48 h beatmet.

Durch Darstellung der Resistenzraten und -dichten der Isolate aller beatmeten Patienten der Station – auch denen die keine SDD erhielten – kann auf die Auswirkungen des Einsatzes von SDD auf die Resistenzentwicklung der Gesamtstation geschlossen werden. Eingeschränkt wird diese Aussage dadurch, dass in der vorliegenden Arbeit ausschließlich bakterielle Erreger beatmeter Patienten erfasst wurden. Eine solche Analyse ist dennoch wichtig, da Kritiker der SDD vor indirekten (kontextuellen) Effekten der Anwendung auf die Resistenzlage warnen (41).

Die Prävalenz von Antibiotikaresistenzen auf einer Intensivstation wird durch verschiedene Faktoren bestimmt: den Eintrag bereits resistenter Mikroorganismen durch die Aufnahme kolonisierter oder infizierter Patienten und die Kreuzübertragung resistenter Stämme, beispielsweise infolge unzureichender Hygienemaßnahmen.

Diese Faktoren interagieren auf einer bestimmten Intensivstation, da das Risiko einer Kreuzübertragung mit steigender Anzahl von Patienten mit resistenten Stämmen zunimmt (19). Außerdem haben epidemiologische Studien eindeutige Zusammenhänge zwischen dem Antibiotikaverbrauch und der Entstehung und Verbreitung resistenter Stämme in Krankenhäusern und Intensivstationen gezeigt (20). Deshalb wurde auch durch SDD-Prophylaxe eine Zunahme der Antibiotikaresistenzen vermutet (19, 21).

5.1. Vancomycin-resistente Enterokokken

Wir untersuchten die Auswirkung von SDD auf Enterokokken, weil in den letzten Jahren bei *E. faecium* der Anteil von Bakterienstämmen, die gegen Vancomycin resistent sind (VRE),

zugenommen hat (16, 22). RKI-Daten aus dem stationären Bereich in Deutschland zeigen fast eine Verdopplung des Auftretens von VRE von 7% im Jahr 2008 auf 13% im Jahr 2013 (23). In den Antibiotikaresistenz-Studien der Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) zeigte sich ein Anstieg der *E. faecium*-Isolate (bezogen auf alle untersuchten Enterokokken-Isolate) von 9,3 % (1998) über 24,4 % (2004) auf 43,0 % (2013). Einen Zuwachs der VRE zwischen 2001 und 2008 auf 53 deutschen ITS (ohne SDD-Prophylaxe) haben Meyer et al. beschrieben (24). Ähnliche Trends resultierten aus einer Auswertung des SARI-Projekts.

Auch wir fanden, dass die RD von VRE kontinuierlich angestiegen ist. Allerdings lag die RD auf der ITS des UKA – außer während eines Ausbruchs in den Jahren 2013 bis 2016 – durchgehend unterhalb der mittleren RD der Referenz-ITS des SARI-Projekts und meist sogar deutlich darunter (Abbildungen 2b, S. 13). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die langfristige Anwendung von SDD auf einer Intensivstation die Antibiotikaresistenz von Enterokokken nicht erhöht.

Auch auf der operativen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen, auf der SDD nur bei Beatmeten eingesetzt wurde, war die Anzahl der VRE-Isolate in den Jahren 2000 – 2004 deutlich angestiegen. Zuletzt lag sie mit 23% – anders als am UKA im Jahr 2004 mit 1,7% – deutlich höher als auf den Referenzstationen. Eine Rate von VRE >20% ist auf der ITS des UKA erst ab 2014 zu beobachten (Tabelle 3).

Heininger et al. führen das gehäufte Auftreten von VRE im Jahr 2004 vorwiegend auf regionale Ausbrüche zurück, betonen aber, dass die Entwicklung von VRE unter SDD aufmerksam beobachtet werden sollte (19). Betrachtet man die Entwicklung am UKA, zeigen sich ebenfalls Ausbrüche mit erhöhten RR von 2013 - 2015 und vor allem einer über dem Mittel der Vergleichsstationen liegenden RD im Jahr 2014 (Abbildungen 2a und 2b). Allerdings fielen RR und RD in den letzten beiden untersuchten Jahren, trotz fortgesetztem Einsatz von SDD, wieder ab.

Die vorliegende Arbeit ergibt also keine Hinweise darauf, dass der Langzeiteinsatz von SDD einen Anstieg der Rate von VRE auf der Intensivstation induziert.

Diese Meinung wird von den Autoren einer aktuellen Übersichtsarbeit geteilt (18). Daneman et al. fanden beim Vergleich von Patienten unter SDD mit Kontrollgruppen keine

statistisch signifikanten Unterschiede in der Prävalenz der Kolonisierung oder Infektion mit VRE (0,63, 95% CI 0,39–1,02) (38). Sie bestätigten damit die Ergebnisse dieser Studie, dass mit SDD die Resistenz von *E. faecium* gegenüber Vancomycin nicht erhöht wird, vielmehr VRE eher seltener auftritt (38).

5.2. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*

Sowohl die Resistenz von *S. aureus* gegen Methicillin als auch die RD von MRSA lagen in allen Jahren dieser Beobachtungsstudie jeweils deutlich niedriger als auf den Intensivstationen des SARI-Projekts (Abb. 3a und 3b, Abb. 15a und 15b). Im letzten Jahr der Analyse 2018 waren auf der ITS des UKA nur 5,5 % der gefundenen *S. aureus*-Isolate MRSA, während dies im Mittel bei den SARI-Intensivstationen 21,7 % waren (Abb. 15a und 15b, Tab. 3)

Ein Rückgang des Anteils von MRSA-Isolaten ist in den letzten Jahren auf den meisten Intensivstationen Deutschlands zu beobachten. Allerdings war der Rückgang von MRSA in den Jahren 2006 – 2018 bei den beatmeten Patienten unter SDD deutlicher als im SARI-Projekt (Abb. 3a und 3b).

Das RKI berichtete für die Jahre 2010 - 2015 einen Rückgang des Anteils von MRSA an allen *S. aureus*-Isolaten aus nicht-invasiven Infektionen und im ambulanten Bereich, erhoben anhand der Daten der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (46).

Auch das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet) berichtet, dass die MRSA-Rate bei *S. aureus* aus Blutkulturen von 12,9 % im Jahr 2014, über 11,2 % im Jahr 2015 auf 10,3 % im Jahr 2016 rückläufig war (45). Im europäischen Durchschnitt ist ein Rückgang der gesamten MRSA-Prävalenzen von 18,8 % im Jahr 2012, über 17,5 % in 2014 auf 13,7 % im Jahr 2016 zu verzeichnen (44).

Nicht alle Studien berichten über vorteilhafte Effekte der SDD auf das Auftreten von MRSA: Sanchez Garcia et al. verglichen 271 kritisch kranke beatmete Patienten aus fünf Intensivstationen in Madrid, die randomisiert mit SDD oder Placebo behandelt wurden. Die Patienten der SDD Gruppe erlitten zwar signifikant weniger häufig eine VAP, aber die Besiedelung mit MRSA (und anderen grampositiven Kokken) war zu Studienbeginn signifikant höher, nahm unter SDD weiter zu, während einer darauffolgenden Nachbeobachtungsperiode jedoch wieder ab (29). Allerdings war die Inzidenz der

Besiedelung mit MRSA bereits zu Beginn der Studie mit 27,6 % ungewöhnlich hoch. Sie nahm während einer 14-monatiger Nachbeobachtungszeit ohne SDD auf 8 % ab und auch die Nachweishäufigkeit anderer grampositiver Kokken (koagulase-negative Staphylokokken, Enterokokken) bei beatmeten Patienten verringerte sich drastisch (29). Möglicherweise waren verbesserte Hygienemaßnahmen dafür verantwortlich.

Lingnau et al. aus Innsbruck beobachteten unter SDD (mit Ciprofloxacin als systemischer Komponente in einer Studiengruppe) eine dramatische Verschiebung des Keimspektrums auf einer operativen Intensivstation, hin zu resistenten grampositiven Kokken bei beatmeten Traumapatienten (30). Die MRSA-Raten nahmen während der 5jährigen Beobachtungsperiode von 17% auf 80,7% zu, ohne dass sich Morbidität oder Letalität änderten, so dass die Autoren vom Einsatz der SDD abraten (30).

Neuere Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (37, 38) fanden keinen signifikanten Effekt der SDD auf die Häufigkeit des Auftretens von MRSA. Allerdings wurde MRSA auch nur in 25% der in die Metaanalyse eingeschlossenen Arbeiten untersucht (38).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Ansicht, dass SDD – obwohl die antibiotische Wirksamkeit ihrer Komponenten nicht gegen MRSA oder Enterokokken gerichtet ist – in einem Umfeld mit niedriger Prävalenz von MRSA vermutlich keinen negativen Effekt auf das Resistenzmuster von *S. aureus* ausübt (47, 18). In weiteren Studien konnte ebenfalls festgestellt werden, dass SDD keine Verschlechterung der Resistenzlage bei *S. aureus* zur Folge hat (26-28). Die über 18 Jahre – im Vergleich zu den SARI-Intensivstationen – niedrigere Prävalenz von MRSA bei allen Patienten unter SDD (Abbildungen 15a und 15b) lässt sogar einen protektiven Effekt vermuten. Ursächlich könnte dabei der – wieder im Vergleich zu SARI-Stationen – niedrige Verbrauch an Antibiotika auf der operativen Intensivstation des UKA und damit der geringere Selektionsdruck sein (Abbildung 20, S. 54).

Die vergleichsweise geringe Rate an MRSA in der vorliegenden Arbeit ist dabei sicher nicht allein mit Effekten der SDD zu erklären. Mindestens ebenso entscheidend sind ein standardisiertes Eingangsscreening von Risikopatienten, strikte Isolierungsmaßnahmen bis zum Erhalt des Ergebnisses, sowie bei positivem Befund Isolierungsmaßnahmen, die Einhaltung von Basishygienemaßnahmen und eine systematische Surveillance.

5.3. Gramnegative Bakterien mit Resistenz gegen Ciprofloxacin

Ciprofloxacin wurde als systemische Komponenten der SDD gewählt, um bereits zu Beginn der Behandlung, auch bei gestörter Magen-Darm-Motilität, eine hohe Antibiotikakonzentration im Dickdarm zu erzielen (12). Dies unterscheidet das Konzept der SDD am UKA von der überwiegenden Zahl der publizierten SDD-Regime, bei denen ein Cephalosporin der III. Generation (meist Cefotaxim) eingesetzt wurde.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die RD von Ciprofloxacin resistenten *P. aeruginosa* unter SDD in den letzten Jahren leicht angestiegen ist (Abb. 4b). Auch wurde ein Anstieg der Antibiotikaresistenz von *E. coli* (Abb. 9a und 9b) und *K. pneumoniae* (Abb. 12a und 12b) gegenüber Ciprofloxacin beobachtet. Damit stellt sich die Frage, ob diese Zunahme in Zusammenhang mit unserem SDD-Regime steht.

Dagegen spricht, dass auch im SARI-Projekt von 2001 - 2015 eine Zunahme des gepoolten Mittelwerts der RR gegenüber Ciprofloxacin von 8,3 % auf 26 % (*E. coli*) beziehungsweise von 5,1 % auf 15,9 % (*K. pneumoniae*) beobachtet wurde (17). Auch lagen die RR von *E. coli* und *K. pneumoniae* gegenüber Ciprofloxacin und die RD dieser Keime unter SDD nicht höher als auf den SARI-ITS (Abbildung 19a).

Dass die Zunahme der Ciprofloxacinresistenz dieser drei GNB nicht vom SDD-Regime direkt beeinflusst wurde, wird weiterhin durch die Beobachtung unterstützt, dass Patienten der Station mit und ohne SDD einen ähnlichen Verlauf der Ciprofloxacin-Resistenzen bei *E. coli*, *K. pneumoniae*. und *P. aeruginosa* zeigen.

Wie Abbildung 19a weiter zeigt, lagen die RD dieser drei Ciprofloxacin-resistent GNB im gesamten Beobachtungszeitraum auf der ITS des UKA immer niedriger als auf den Referenzstationen. Wohl aber ist auf Letzteren (nicht jedoch auf der ITS des UKA) von 2006 - 2018 ein klarer Trend in Richtung höherer RD (vor allem bei *E. coli*) zu beobachten.

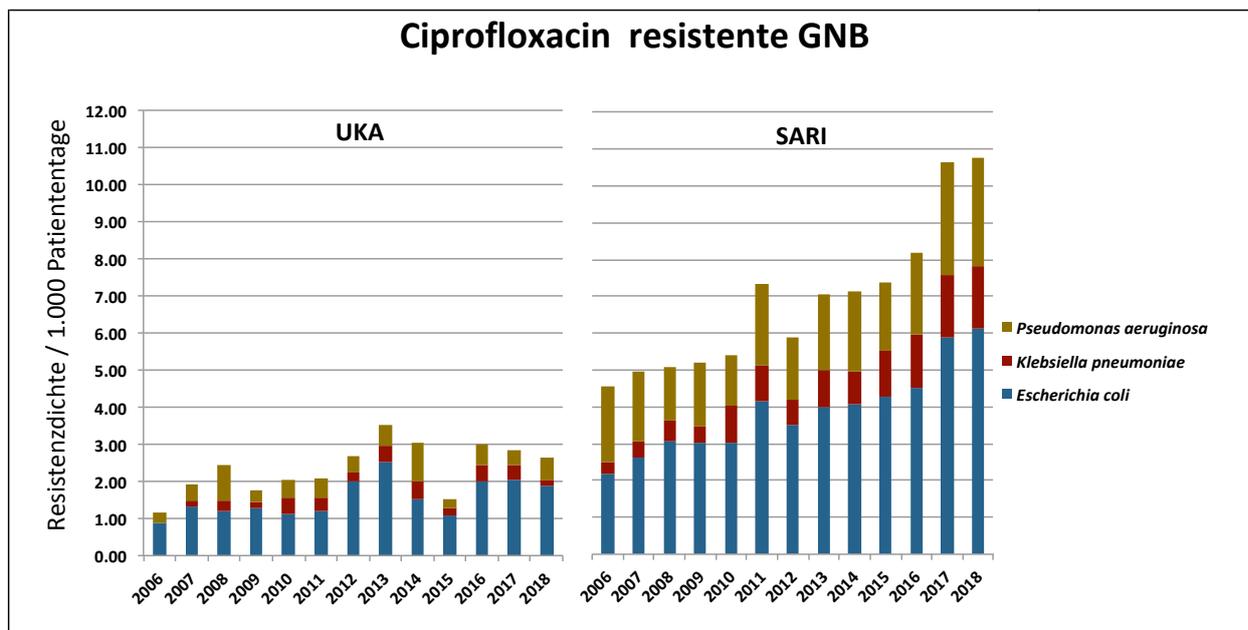


Abbildung 19a. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von gramnegativen Bakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*) gegenüber Ciprofloxacin (UKA bei Patienten mit SDD vs. SARI) von 2006 bis 2018. **GNB** Gramnegativen Bakterien, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

In diesem Zusammenhang ist ein Blick auf den Antibiotikaverbrauch auf der ITS des UKA im Vergleich zu den SARI-ITS interessant: Der Gesamtverbrauch an Antibiotika aller Klassen lag in den Jahren 2011 - 2018 auf der Intensivstation des UKA jeweils deutlich unterhalb der 25%-Perzentile der mittleren Verbrauchswerte vergleichbarer operativen Intensivstationen (ICH in Abb. 20, S. 54). Über die Gründe für diesen geringeren Antibiotikaverbrauch kann nur spekuliert werden: eine Rolle mag der bewusst restriktive Einsatz von Antibiotika auf einer interdisziplinären Operativen Intensivstation (mit Patienten der Allgemein-, Viszeral-, Unfall-, Gefäß-, Neuro-, Herz-Thorax-Chirurgie) unter anästhesiologischer Leitung sein. Das relativ neue Konzept einer kürzeren Behandlungsdauer mit Antibiotika von Patienten, z.B. mit Pneumonie oder Peritonitis (56, 57), war auf dieser Station bereits vor vielen Jahren etabliert. Aber auch die Anwendung von SDD mit einem geringeren Auftreten von Infektionen (Atemwegsinfektionen, Septikämien, andere) könnte den geringeren Verbrauch erklären.

Zu beachten ist, dass die Grafik in Abb. 20 auch die Menge an Chinolonen beinhaltet, die für den systemischen Anteil der SDD (6 Dosen Ciprofloxacin à 400 mg i.v.) verwendet wird. Die Gesamtmenge an Chinolonen (DDD/1000 Patiententage), die auf der ITS des UKA verbraucht wurde, lag dennoch nicht höher (sondern eher niedriger) als auf den

vergleichbaren ITS (chirurgisch/neurochirurgisch) des SARI-Projekts. Grund dafür könnte sein, dass bei einer notwendigen antibiotischen Therapie eines (beatmeten) Patienten, der bereits Ciprofloxacin im Rahmen der SSD erhalten hat, bewusst auf Chinolone verzichtet wurde. Diese Auswirkungen von verschiedenen Antibiotika-Strategien wurde in der Arbeit von Bonten et al. diskutiert (21).

Der jährliche Verbrauch an Ciprofloxacin von 2011 - 2018 lag weitgehend konstant bei ca. 100 DDD/1000 Patiententage (Tabelle 5, s. Anhang). Auf den SARI-ITS betrug die Anwendungsrate an (Fluor-)Chinolonen im Mittel 151 DDD im Jahr 2001 und 157 DDD/1.000 Patiententage im Jahr 2015 (17). In den dazwischen liegenden Jahren (z.B. 2011) lag die Anwendungsdichte mit 185 DDD/1000 Patiententagen sogar deutlich höher (eTabelle 2, in (17)). Der Vergleich der DDD von Ciprofloxacin in der vorliegenden Arbeit (Tabelle 5, s. Anhang) mit den DDD an Chinolonen aus dem SARI-Projekt erscheint gerechtfertigt, da auf der Operativen Intensivstation des UKA Levofloxacin nicht und Moxifloxacin nur sehr selten zum Einsatz kommt. Abbildung 20 zeigt den Vergleich aller Chinolone der Jahre 2011 - 2018. Die insgesamt niedrige Anwendungsdichte von Ciprofloxacin (trotz der 3tägigen Verwendung im Rahmen der SDD), korrespondiert mit einer – verglichen mit SARI-ITS – geringeren RD von resistenten GNB (Tabelle 4, s. Anhang).

Buitinck et al. aus den Niederlanden beschreiben die Auswirkungen von 21 Jahren SDD (mit Cefotaxim als systemischer Komponenten) auf die Resistenzentwicklung ausschließlich von GNB (11). Auf der gemischten 20-Betten Intensivstation war kein Trend über die Zeit der auf ITS neu aufgetretenen Resistenzen gegenüber Cephalosporinen oder Ciprofloxacin (oder anderen Antibiotika) zu beobachten. Die RD der Ciprofloxacin-resistenten GNB betrug 2,2/1000 Patiententage. Werte in dieser Größenordnung fanden wir für *E. coli* erst in den letzten drei Jahren dieser Arbeit, während die RD für *P. aeruginosa* und *K. pneumoniae* in allen Jahren deutlich <1,0 betragen (Tabelle 2, s. Anhang). Anders als die auf der Intensivstation unter SDD erworbene Resistenzen, nahm in der Analyse von Buitinck et al. die Prävalenz der bereits bei Aufnahme resistenten GNB von 2,0 % im Jahr 1997 auf 10 % im Jahr 2017 zu (11).

In der vorliegenden Arbeit ist eine Unterscheidung von vorbestehender und erworbener Resistenz nicht möglich, allerdings liegen die RR der hier untersuchten GNB in den letzten Jahren deutlich über den aus den Niederlanden beschriebenen Werten (Tabelle 2, s. Anhang).

Uns ist keine Studie bekannt, in der die Resistenzentwicklung unter SDD mit Ciprofloxacin als systemischer Komponente über mehr als 5 Jahre beschrieben wurde. In der Arbeit von Heininger et al. betrug in den Jahren 2001 – 2004 gemittelt die Zahl der gegen Ciprofloxacin resistenten Stämme von *E. coli* ca. 1,7, die von *P. aeruginosa* <1,0 und die von *K. pneumoniae* <0,1/1000 Patiententage (19). Diese Zahlen entsprechen in etwa denen, die in den gleichen Jahren bei allen Patienten auf der ITS des UKA gefunden wurden (Tabelle 4, s. Anhang).

Die RR gegen Tobramycin der von Heininger et al. über 5 Jahre untersuchten GNB nahm in den letzten drei Beobachtungsjahren zwar zu, allerdings weniger stark als in den zum Vergleich herangezogene Stationen des SARI-Projekts (19).

Ochoa-Ardila et al. verwendeten Cefotaxim i.v. über 4 Tage als systemische Komponente der SDD auf einer internistisch-chirurgischen Intensivstation und beschrieben in 5 Jahren keine vermehrte Resistenzentwicklung bei Enterobacteriaceae (28). Bei einer insgesamt hohen RD von 19/1000 Patiententage, nahm die Resistenzrate von *P. aeruginosa* gegen Ceftazidim zu, während die RR gegen Ciprofloxacin und Aminoglykoside stark abnahm (28).

Da in anderen epidemiologischen Studien ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Antibiotikaverbrauchs und der Entstehung und Verbreitung resistenter Bakterien in Krankenhäusern und Intensivstationen gezeigt werden konnte (17, 20), erscheint der Befund der steigenden RR von *Pseudomonas* gegen Ceftazidim, ohne dass die Anwendungsdichte von Cephalosporinen zugenommen hätte, diesen Autoren bedenklich (28). Insbesondere der viele Jahre unkritische Einsatz von Chinolonen hatte zu einer raschen Zunahme resistenter gramnegativen aeroben Bakterien auf Intensivstationen beigetragen, so dass vor deren Einsatz gewarnt wurde (48).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten allerdings darauf hin, dass die Verwendung von Ciprofloxacin in den ersten 72 h im Rahmen der SDD beatmeter Patienten, auch nach mehreren Jahren nicht entscheidend zur Resistenzentwicklung gramnegativer Bakterien beiträgt (Abbildung 19a).

5.4. Gramnegative Bakterien mit Resistenz gegen Cephalosporine der III. Generation

Unsere Ergebnisse zeigen eine Zunahme der RR von *E. coli* und *K. pneumoniae* gegenüber Cephalosporinen der III. Generation (Abbildung 8a und 11a) und eine Zunahme der RD

dieser Isolate auf der ITS des UKA (Abbildung 19b). Abbildung 19b zeigt, dass diese Zunahme, im Vergleich zu der auf den deutschen SARI-Intensivstationen, weit geringer ist und die mittleren RD dort in allen Jahren doppelt bis dreimal so hoch gefunden wurden. Allenfalls die RD von *P. aeruginosa* mit Resistenz gegen Cephalosporine nahm in diesen 13 Jahren etwas ab.

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Heininger et al. bei ihrer Analyse aus den Jahren 2001 – 2005: unter SDD lag der Anteil resistenter Isolate von *E. coli* und *K. pneumoniae* unter dem 25. Perzentil der Referenz-ITS (19).

Die Zunahme dieser Antibiotikaresistenzen korreliert mit der zunehmenden Anzahl von ESBL-Isolaten und MRGN in ganz Deutschland: die Zunahme der Isolate von *E. coli* und *K. pneumoniae*, die resistent gegenüber Cephalosporinen der III. Generation sind, steht in Zusammenhang mit dem steigenden Zahl von ESBL-Isolaten (15, 24).

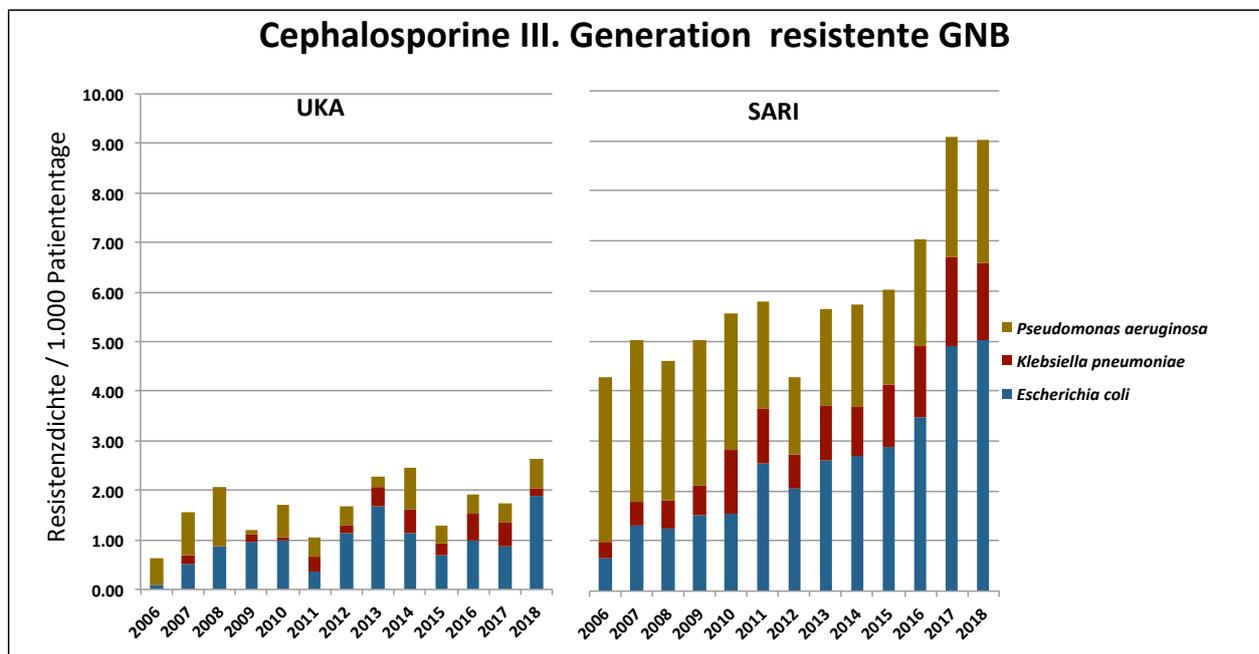


Abbildung 19b. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von gramnegativen Bakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*) gegenüber Cephalosporine III. Generation (UKA bei Patienten mit SDD vs. SARI) von 2006 bis 2018. *Pseudomonas aeruginosa*-Isolaten wurde gegen Ceftazidim getestet, *Escherichia coli*- und *Klebsiella pneumoniae*-Isolaten wurde gegen Cefotaxim getestet. **GNB** Gramnegative Bakterien, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwerte).

5.5. Gramnegative Bakterien mit Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam

Unter SDD war die RR bei *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* trotz großer Schwankungen im Verlauf stabil, obwohl der Verbrauch von Piperacillin/Tazobactam auf unserer Studien-ITS von 2011 - 2018 von 50 auf 78 DDD/1.000 Patiententage zugenommen hat. Nimmt man die RD als Maß für die tatsächliche Resistenzlast, hat sich auch die Resistenzlast durch diese Bakterien auf der ITS des UKA nicht entscheidend geändert (Abbildung 19c).

Anders war die Entwicklung auf den SARI-ITS: es wurde deutlich mehr Piperacillin/Tazobactam verbraucht (2001: 42 DDD/1.000 Patiententage, 2015: 146 DDD/1.000 Patiententage) (17) und parallel dazu nahmen die gepoolten Mittelwerte der RD zu (Abbildung 19c).

Nach diesen Ergebnissen könnte man postulieren, dass sogar bei vermehrter Anwendung von Piperacillin/Tazobactam die SDD einem Anstieg der Resistenzlast durch *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* entgegenwirkt. Eine solche Schlussfolgerung wird durch Ergebnisse anderer Autoren unterstützt, die fanden, dass SDD weder direkt noch indirekt zur Entstehung von Antibiotikaresistenzen bei GNB gegenüber β -Lactam-Antibiotika beiträgt (19, 29).

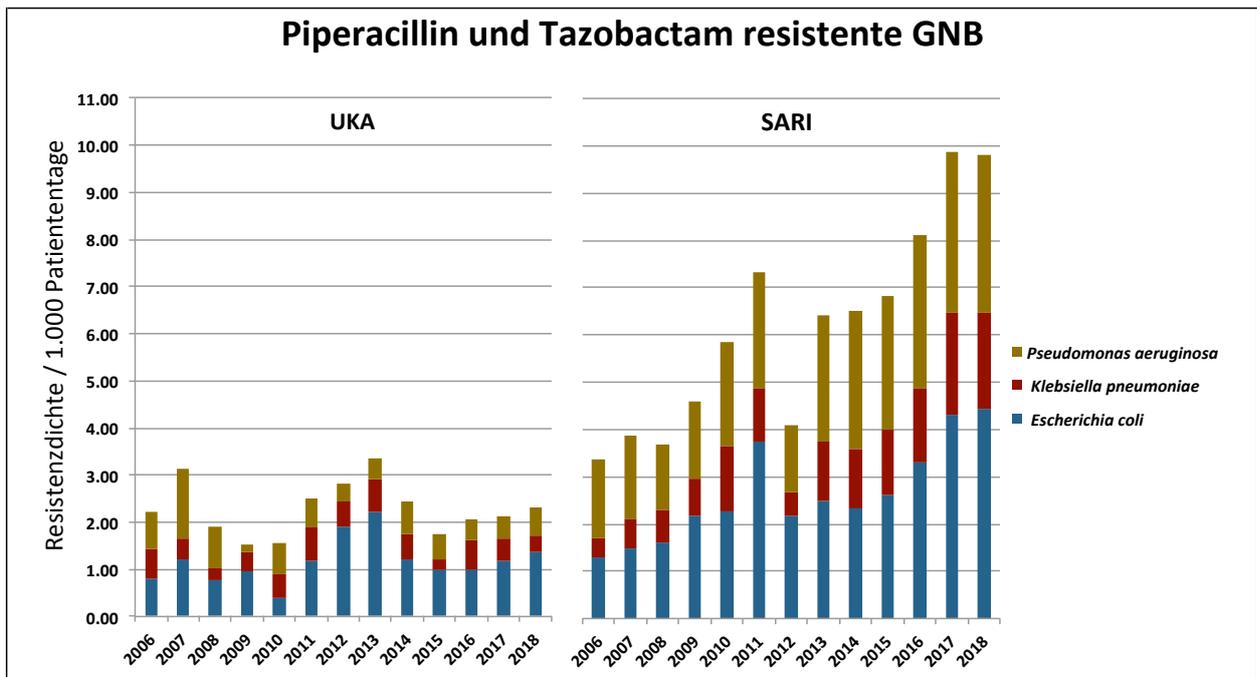


Abbildung 19c. Entwicklung der Resistenzdichte (/1.000 Patiententage) von gramnegativen Bakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa*) gegenüber Piperacillin/Tazobactam (UKA bei Patienten mit SDD vs. SARI) von 2006 bis 2018. **GNB** Gramnegative Bakterien, **UKA** Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen (gepoolte Mittelwert).

5.6. *P. aeruginosa* mit Resistenz gegen Imipenem

Während die Resistenzraten von Enterobacteriaceae gegen Carbapenem-Antibiotika in den letzten Jahren insgesamt immer noch <1% lagen (15, 31, 49), sind in Deutschland im Jahr 2018 bereits 12,1% der *P. aeruginosa*-Isolate gegen Meropenem resistent (49).

Nach unseren Ergebnissen hat die RD von Imipenem-resistenten *P. aeruginosa* in den letzten Jahren unter SDD nicht zugenommen, obwohl die Anwendungsdichte von Imipenem von 55 im Jahr 2011 auf einen Höchstwert von 86 DDD/1.000 Patiententage im Jahr 2017 und 61 DDD/1.000 Patiententage im Jahr 2018 angestiegen ist. Dies ist insbesondere insofern bedeutsam, da *P. aeruginosa* besonders gegenüber Imipenem zu einer schnellen Resistenzentwicklung neigt. Dem Auftreten von Carbapenem- (insbesondere Imipenem-) resistenten *P. aeruginosa*, kann ein Mangel an Außenmembranprotein OprD zugrunde liegen (62). Angesichts der gestiegenen Anwendungsdichte wäre ein deutlich stärkerer Anstieg der Imipenem-Resistenz zu erwarten gewesen. Auffallend ist allenfalls, dass die Imipenem-Resistenz von *P. aeruginosa* bei den SDD-Patienten der ITS des UKA fast durchgehend über den entsprechenden Werten der nicht mit SDD-behandelten Patienten lag (Abb. 5a).

Laut SARI-Daten hat der Verbrauch von Carbapenem-Antibiotika auf deutschen Intensivstationen stark zugenommen: die AD im Jahr 2001 lag bei 76 und im Jahr 2015 bei 250 DDD/1.000 Patiententagen (17). Assoziiert mit dieser Zunahme des Antibiotika-verbrauchs wurde eine Zunahme der RD von Imipenem-resistenten *P. aeruginosa* auf den SARI-ITS beobachtet. Abbildung 20 zeigt aber, dass – jedenfalls in den dargestellten Jahren 2011 - 2018 – die Anwendungsdichte aller Carbapeneme (im UKA waren dies ausschließlich Imipenem und Meropenem) auf der ITS des UKA geringer war als deren AD auf vergleichbaren operativen Intensivstationen. Zusammenfassend weisen unsere Daten also darauf hin, dass unter SDD, trotz vermehrter Anwendung von Imipenem, die Resistenz von *P. aeruginosa* gegen Imipenem nicht zunehmen muss.

In einer Studie wurde über eine Zunahme der Resistenzen von *P. aeruginosa* gegenüber Imipenem unter Intervention mit SDD berichtet, wobei dies auch mit einer Zunahme des Imipenem-Verbrauchs einherging (28). Diese Autoren interpretierten ihre Ergebnisse dahingehend, dass der beobachtete Anstieg von Antibiotikaresistenzen mit dem vermehrten Einsatz von Imipenem assoziiert war, nicht aber mit der Anwendung von SDD.

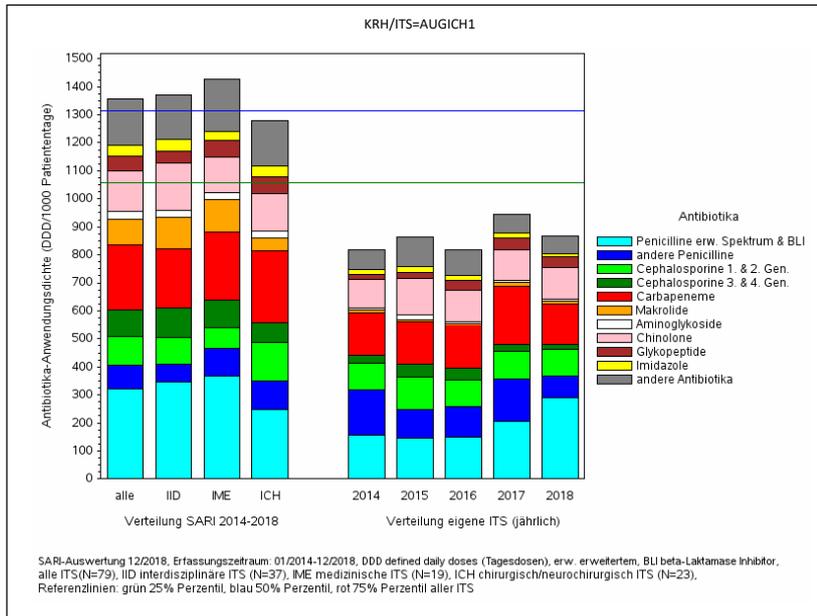
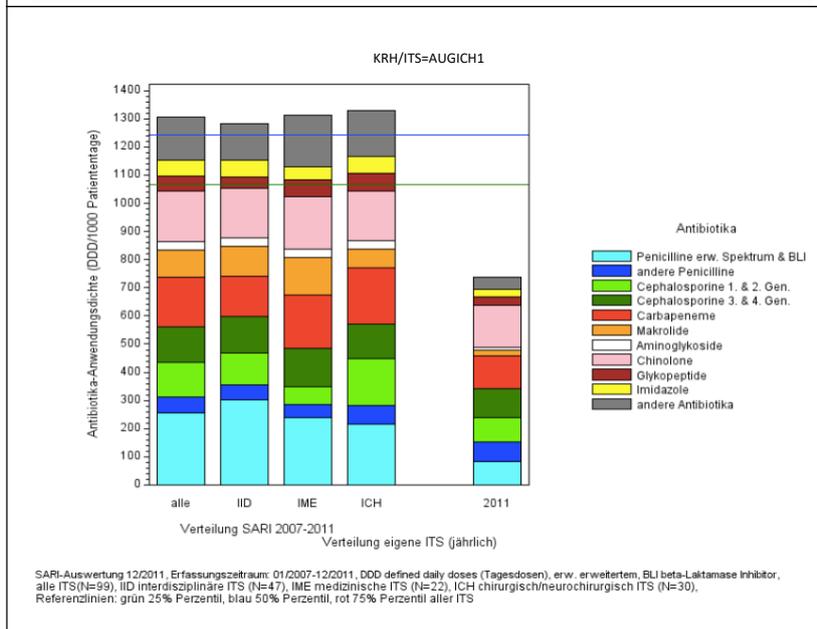
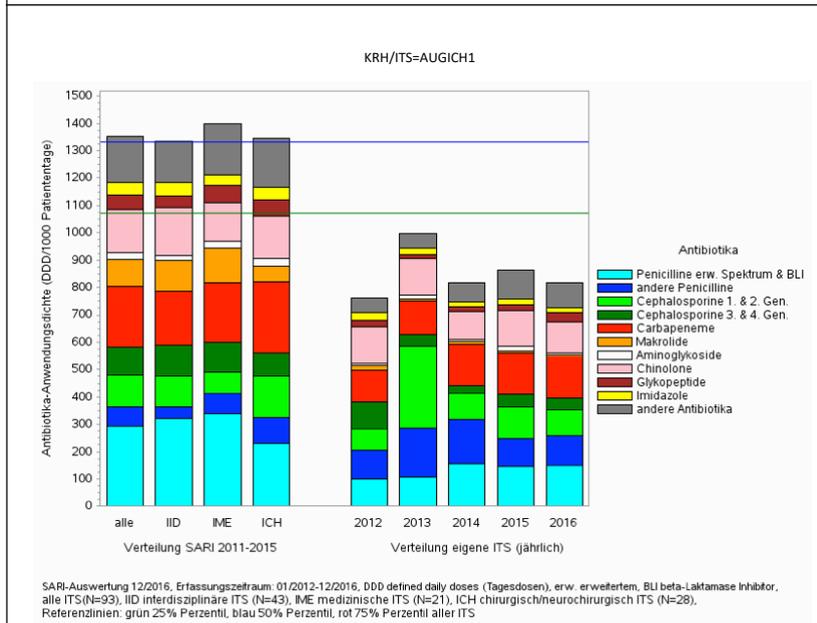


Abbildung 20. SARI-Auswertung von 2011 - 2018: jährlicher Antibiotikaverbrauch (DDD/1.000 Patiententage) auf Intensivstation (SARI vs. operative Intensivstation des UKA = eigene ITS). Der hohe Verbrauch an Cephalosporinen der 1. und 2 Generation im Jahre 2013 ist falsch dargestellt: versehentlich wurden hier auch die Ausgabe von Cefuroxim axetil TABLETTEN den Daten der parenteralen AB hinzugefügt und übermittelt. **SARI** Surveillance der Antibiotikaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen. Mit Genehmigung von Frau Dr. Monika Schulze und Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Hoffmann.



5.7. Fazit

Die Unsicherheit über Nutzen und Risiken ist auch nach über 35 Jahren Erfahrung mit SDD, trotz zahlreicher positiver Studienergebnisse (47) und Metaanalysen (7, 50) zu ihrer Wirksamkeit, nach wie vor groß (18, 37, 41, 43). Hauptkritikpunkt ist ein möglicher negativer Einfluss auf die weltweit zu verzeichnende Resistenzentwicklung bei Bakterien und die Tatsache, dass die Mehrzahl der randomisierten Studien mit positiven Ergebnissen aus Ländern mit geringer Prävalenz multiresistenter Bakterien stammen (18, 40).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass es auf einer großen operativen Intensivstation nach 23 Jahren SDD (mit i.v. Ciprofloxacin in den ersten 72 h) bei den über >48 h beatmeten Patienten, im Vergleich zu der Resistenzentwicklung auf anderen deutschen Intensivstationen, nicht zu vermehrten Antibiotikaresistenzen gekommen ist. Vielmehr lagen die Werte der Resistenzdichte (und damit die Resistenzlast), sowohl für ausgewählte gramnegative aerobe Bakterien, aber auch für MRSA und VRE, in den Jahren 2006 – 2018 z.T. deutlich unter den gepoolten Mittelwerten der Vergleichsstationen. Auch der Antibiotikaverbrauch (sowohl insgesamt wie auch derjenigen Substanzen, die für die SDD eingesetzt werden) lag deutlich unter dem der Vergleichsstationen.

Eine Limitation dieser Studie ist, dass die Resistenzentwicklung der Isolate von länger als 48 h beatmeten Patienten nur retrospektiv bewertet werden konnte und eine interne Kontrollgruppe gleich lang beatmeter Patienten ohne SDD, d.h. Beatmungsdauer von länger als 48 h, fehlt. Deshalb griffen wir auf Daten des SARI-Projekts zurück, als nationalen Referenzmaßstab für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen ohne SDD (17). Nach unserem Wissen wird SDD – den Empfehlungen des RKI folgend – auf keiner der am SARI-Projekt teilnehmenden 77 Intensivstationen routinemäßig eingesetzt. Allerdings finden sich im SARI-Register nur bakterielle Resistenzmuster aller Intensivpatienten der teilnehmenden Kliniken, nicht nur beatmeter Patienten. Daher verglichen wir auch die Daten aller Patienten unserer Station mit den Daten aus dem SARI-Projekt. Die Ergebnisse unterschieden sich nicht grundlegend von denen der beatmeten Patienten mit SDD: Auch die Analyse der Resistenzentwicklung der bakteriellen Isolate aller beatmeten Patienten der ITS des UKA (mit und ohne SDD) aus den Jahren 2001 - 2018 zeigt keine erhöhten Resistenzen. Damit scheint auch die Sorge unberechtigt, dass die prophylaktische Anwendung von SDD bei einer ausgewählten Patientengruppe (den >48 h Beatmeten) längerfristig die

Resistenzlage bei den anderen, nicht mit SDD behandelten Patienten, verschlechtert (40, 41). Unsere Analyse beatmeter Patienten auf der ITS des UKA aus den Jahren 2006 - 2018, die nicht mit SDD behandelt wurden, zeigen ebenfalls keine erhöhten Antibiotikaresistenzen.

Auch wenn der Vergleich der bakteriellen Resistenzlage auf der Station – ggf. mit Ausnahme von Imipenem-resistenten *P. aeruginosa* – keine vermehrten Resistenzen bei den über 48 h beatmeten Patienten unter SDD zeigen, ist ein wichtiger Aspekt die Prävention nosokomialer Infektionen die Verhinderung der Übertragung von – vor allem multiresistenten – Bakterien zwischen Patienten auf Intensivstationen (40). Grundlage dafür sind die strikte Einhaltung der Hygienemaßnahmen (vor allem der Händehygiene) durch alle auf der Intensivstation Tätigen und eine ausreichende Personalausstattung (9, 16, 51). Eine weitere Bedingung für den verantwortungsvollen Einsatz der SDD ist die Surveillance bakterieller Erreger, um frühzeitig eine problematische Resistenzentwicklung zu detektieren (17, 32-34, 52).

Ob die Langzeitanwendung von SDD auch für die relativ geringe Prävalenz multiresistenter Bakterien bei den Patienten unserer Operativen Intensivstation ursächlich ist, muss offenbleiben. Auch darüber, ob die vergleichsweise geringe Anwendungsdichte von Antibiotika Folge des Einsatzes von SDD bei beatmeten Patienten ist, kann nur spekuliert werden.

Bei hoher Prävalenz von multiresistenten Bakterien wird allgemein vor der Anwendung von SDD gewarnt (37). Die offene Frage zur Rolle der SDD in einem Umfeld mit mittlerer und hoher Prävalenz von MRGN wird derzeit in einer Studie an 15 Intensivstationen aus vier europäischen Ländern untersucht (RGNOSIS, ClinicalTrials.gov identifier NCT02208154). In einer weiteren Studie (SuDDICU) sollen 25.000 Patienten aus 100 Intensivstationen in Kanada, Großbritannien, Australien und Neuseeland eingeschlossen werden (ClinicalTrials.gov identifier NCT02389036).

Offen bleibt weiterhin, welche Rolle die im Rahmen der SDD eingesetzten Antibiotika für die Veränderung der intestinalen Bakterienflora spielen (53). Der ursprünglichen Idee der SDD folgend, soll durch die Auswahl der Antibiotika die Überwucherung durch potentiell pathogene aerobe gram-negative Bakterien bei den Intensivpatienten verhindert und die normale anaerobe Bakterienflora erhalten werden (4, 5). Nachdem in mehreren Studien aus den Niederlanden keine problematische Entwicklung von Resistenzen unter SDD gefunden wurde (38, 42), rückt das Augenmerk mehr auf die Veränderung des bakteriellen Ökosystems von Intensivpatienten durch SDD (47, 54). Dabei ist ein Vergleich des

Mikrobioms kritisch Kranker nach SDD mit dem Gesunder wenig aussagekräftig, solange nicht gezeigt wurde, dass sich das Mikrobiom dieser Patienten von dem anderer kritisch Kranker nach antibiotischer Behandlung unterscheidet (47). Selbst wenn die Bedeutung der Befunde heute noch unklar ist, sollten Veränderung des „Resistoms“ von Patienten unter und längere Zeit nach SDD künftig analysiert werden (43).

Nun erlauben die in dieser Arbeit erhobenen Daten keine Aussagen über die Wirksamkeit der SDD auf die Häufigkeit von Infektionen oder die Mortalität auf ITS. Allerdings wurde dieses SDD-Regime in einer prospektiven, doppelblinden, randomisiert Placebo-kontrollierten Studie an 546 Patienten aus zwei Zentren (darunter auch eine Intensivstation des Klinikums Augsburg) untersucht (13). Die Gruppe der Patienten mit SDD erlitten signifikant weniger Pneumonien, Septikämien und Harnwegsinfektionen als die der Placebo-Gruppe. In der vordefinierten Gruppe der 237 Patienten mit mittlerem Risiko bei Aufnahme (APACHE-II Score 20-29 Punkte) war die Mortalität unter SDD signifikant verringert (RR 0.508, 95% CI 0.295-0.875). Die Wirksamkeit dieses SDD-Regimes auf Morbidität und Mortalität von operativen Intensivpatienten kann daher unter den am UKA gegebenen Umständen angenommen werden. Die Sicherheit der Anwendung wurde in der vorliegenden Arbeit gezeigt.

Neue Erkenntnisse über die Wirkungen von Antibiotika auf die Darmmikrobiota und die Mitochondrien der Darmschleimhaut (55) könnten – unabhängig von Resistenzmustern – zu einem geänderten Risiko/Nutzen-Bewertung führen (43). SDD als prophylaktischer Einsatz von Antibiotika käme dann nur mehr bei den Patienten zum Einsatz, bei der die Wahrscheinlichkeit für eine Senkung der Letalität aufgrund der Komplexität des zugrunde liegenden Krankheitsprozesses hoch ist.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Infektionen sind ein starker und unabhängiger Risikofaktor für Intensivpatienten zu versterben (OR 1,51, $p < 0,01$ (58)). Pneumonien sind die zweithäufigsten Infektionen bei hospitalisierten Patienten. Bei beatmeten Intensivpatienten erhöht eine neu aufgetretene Pneumonie (VAP) die Dauer der Beatmung um 8 – 11 Tage, die Krankenhausverweildauer um 11 – 13 Tage (59) und – als unabhängiger Faktor – das Risiko zu versterben um ca. 6 – 13 % (60, 61).

Als medikamentöse Präventionsmaßnahme kann die selektive digestive Dekontamination (SDD) mit topisch applizierten, nicht resorbierbaren Antibiotika und systemischen Antibiotika die Infektionsraten (35, 36) und die Letalität von Intensivpatienten senken (6-8, 18, 37). Obwohl seit über 35 Jahren praktiziert, gilt die SDD nach wie vor als umstritten (18). Insbesondere die Frage bakterieller Resistenzen nach „prophylaktischer“ Langzeitanwendung von Antibiotika, gibt Anlass zur Sorge (39-41).

Methode: In dieser Arbeit wird die Resistenzentwicklung bei bakteriellen Isolaten von Patienten der interdisziplinären Operativen Intensivstation mit 42 Betten am Universitätsklinikum Augsburg (UKA) der Jahre 2001-2018 beschrieben. Auf dieser Station wird SDD seit 1995 mit Polymyxin E (Colistin), Gentamycin und Nystatin, appliziert in Nasen-Rachenraum und Magen, sowie mit Ciprofloxacin i.v. über 72 h bei allen Patienten durchgeführt, die erwartungsgemäß mehr als 48 h beatmet werden.

Bestimmt wurden die Resistenzraten (RR) von *S. aureus*, *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*. Die Resistenzdichten (RD) wurden berechnet für MRSA, VRE und für *E. coli*, *K. pneumoniae* mit Resistenz gegen Ciprofloxacin, Cefotaxim oder Piperacillin/Tazobactam, sowie für *P. aeruginosa* mit Resistenz gegen Ciprofloxacin, Imipenem, Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam.

Aus den Jahren 2006-2018 wurden RR und RD von 4.172 Isolaten aus 2.991 >48 h beatmeten Patienten mit SDD bestimmt und mit den entsprechenden Werten der 2.837 nicht mit SDD behandelten <48 h beatmeten Patienten der Station, sowie den Ergebnissen von Intensivstationen verglichen, die an dem Projekt „Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen“ (SARI, (17)) teilnehmen.

Darüber hinaus wurden RR und RD von 11.950 Isolaten aus allen 6.884 beatmeten Intensivpatienten der Jahre 2001-2018 analysiert und diese Ergebnisse mit den Daten des SARI-Projekts verglichen.

Ergebnisse: Die langjährige topische Anwendung von Colistin, Gentamycin und Nystatin, in Kombination mit i.v. Ciprofloxacin über 72 h, bei länger als 48 h beatmeten Patienten einer operativen Intensivstation erhöht nicht die Resistenzentwicklung bei den wichtigsten Erregern nosokomialer Infektionen. Dies trifft sowohl für die Resistenzentwicklung bei Bakterien der mit SDD behandelten (>48 h beatmeten) Patienten, als auch auf die Resistenzlage aller Isolate aus beatmeten Patienten dieser Station zu.

Die Analyse der Resistenzmuster problematischer gram-positiver Bakterienspezies aus Patienten, die länger als 48 h beatmet waren und SDD erhielten zeigt, dass der langjährige Einsatz von SDD bei diesen Patienten nicht zu einem stärkeren Anstieg des Auftretens von VRE geführt hat als bei Patienten der Intensivstationen des SARI-Projekts, die SDD nicht einsetzten.

Die jährliche Inzidenz von MRSA auf der ITS des UKA lag in der gesamten Beobachtungszeit (2001–2018) niedriger als die gepoolten Mittelwerte der Inzidenz auf den Vergleichsstationen des SARI-Projekts.

Die Resistenzen von Enterobacteriaceae und Pseudomonas gegenüber Ciprofloxacin, das insgesamt 24 Jahre als systemische Komponente des SDD gegeben wurde, veränderten sich von 2001–2018 in gleicher Weise, wie dies auf den SARI-ITS der Fall war. Für Ciprofloxacin-resistente *P. aeruginosa* und *K. pneumoniae* war ab dem Jahr 2015 eine günstigere Entwicklung der RD auf der ITS des UKA als auf den SARI-ITS zu verzeichnen.

Unter SDD nahmen die RR von *E. coli* und *K. pneumoniae* gegenüber Cephalosporinen der III. Generation und die von *P. aeruginosa* gegen Ceftazidim zu, vergleichbar zu der Entwicklung auf den SARI-ITS in Deutschland. Auf der ITS des UKA lagen die RD von *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* mit Cephalosporinresistenz konstant niedriger als die RD bei Isolaten von den SARI-ITS.

Bei in den letzten Jahren steigendem Verbrauch von Piperacillin/Tazobactam, waren die RR von *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* gegen dieses Antibiotikum und die RD dieser Keime auf unserer ITS jährlich stark schwankend, aber in der Tendenz nicht zunehmend. Dies steht im Gegensatz zu der Entwicklung auf den SARI-Station, wo sowohl die RR

gegenüber Piperacillin/Tazobactam als auch die RD dieser drei GNB von Jahr zu Jahr angestiegen ist.

Die RD von *P. aeruginosa* mit Resistenz gegenüber Imipenem blieb unter SDD-Gabe von 2006 - 2018 stabil, während die Dichte von Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa* auf den ITS des SARI-Projekts zugenommen hat.

Ein Vergleich der Häufigkeit des Antibiotikaeinsatzes auf unserer Station, mit der im Mittel auf den SARI-Stationen in den Jahren 2011–2018 verwendeten Antibiotika, zeigt eine deutlich geringere Einsatzdichte systemisch gegebener Antibiotika aller Klassen auf der ITS des UKA.

Diskussion: Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit denen mehrere Studien - allerdings vorwiegend aus den Niederlanden - überein, in denen bei kürzerer Beobachtungsdauer keine vermehrte Resistenzentwicklung beobachtet wurde. Unseres Wissens ist es aber die einzige Untersuchung, in der die Resistenzentwicklung bei wichtigen gram-positiven und gram-negativen Bakterien nach über 20 Jahren Anwendung der SDD nur bei beatmeten Patienten beschrieben wird.

Ein Vorteil und gleichzeitig ein Schwachpunkt dieser Studie ist der Vergleich mit der „natürlichen“ Resistenzentwicklung auf anderen deutschen Intensivstationen: Zwar wird SDD (den Empfehlungen der Fachgesellschaften folgend) außerhalb der Niederlande kaum auf Intensivstationen eingesetzt, wir können aber nicht sicher sein, ob die Patientenkollektive der an SARI teilnehmenden Intensivstationen mit den Patienten unserer Station vergleichbar sind. Sicher ist, dass in der vorliegenden Studie nur bakterielle Isolate beatmeter Patienten eingingen, während die SARI-Daten auch Isolate aus nicht beatmeten Intensivpatienten umfassen. Als interner Vergleich diene uns die Resistenzlage der Bakterienspezies aus <48 h Beatmeten, die keine SDD erhielten. Damit können Einflüsse der SDD auf die Resistenzlage bei bakteriellen Isolaten anderer, nicht mit SDD behandelte (beatmeter) Patienten unserer Intensivstation ausgeschlossen werden.

Der Vergleich mit der Entwicklung auf anderen deutschen Intensivstationen, auf denen SDD nicht routinemäßig eingesetzt wird, zeigt eher einen positiven Effekt von SDD auf die Resistenzlage. Die Prävalenz multiresistenter Bakterien ist auf der Operativen Intensivstation des UKA seit Jahren gering. Ob dafür die Anwendung der SDD oder anderer Faktoren, wie die konsequente Umsetzung allgemeiner Hygienemaßnahmen oder der restriktive Einsatz systemisch gegebener Antibiotika verantwortlich sind, kann diese Arbeit

nicht klären. Unklar bleibt auch die Auswirkung des Beginns der Anwendung von SDD in einer Umgebung mit hoher Prävalenz multiresistenter Bakterien.

Die vorliegende Arbeit erlaubt auch keine Aussage über die Auswirkungen der hier angewandten Art der SDD auf Morbidität und Mortalität unserer Patienten. Die Ergebnisse mehrerer prospektiver, randomisierter, doppelblinder Studien und von Metaanalysen aus den vergangenen Jahren lassen aber keine vernünftigen Zweifel an den benefiziellen Effekten dieses Konzepts zu.

Voraussetzung für einen verantwortungsvollen Einsatz von SDD auf einer Intensivstation bei länger beatmeten Patienten ist die ständige Surveillance des Antibiotikaeinsatzes und der bakteriellen Resistenzentwicklung.

7. Anhang

Tabelle 1. Vergleichstabelle für die Resistenzrate (%); UKA (SDD) vs. UKA (Non-SDD) vs. SARI von 2006 bis 2018.

Erreger	Antibiotika	ITS	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Grammpositive Bakterien															
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin	UKA (SDD)	0,0	1,5	0,0	1,4	2,4	6,8	4,3	20,3	25,6	24,1	21,1	7,1	17,3
		UKA (Non-SDD)	0,0	0,0	0,0	3,1	4,3	0,0	3,6	14,3	33,7	15,9	17,8	11,4	33,3
		SARI	2,9	3,4	8,0	6,9	7,3	11,7	9,7	13,4	10,0	15,5	20,5	21,6	30,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacillin	UKA (SDD)	13,5	13,4	17,3	6,8	12,0	11,1	16,7	7,3	17,3	7,0	1,8	7,0	5,5
		UKA (Non-SDD)	18,3	18,2	15,1	9,3	14,1	10,5	4,2	5,0	3,2	13,9	11,1	11,9	8,5
		SARI	22,5	21,5	22,4	22,1	24,5	27,2	21,6	22,1	25,0	24,4	22,7	18,8	20,7
Grammnegative Bakterien															
<i>Escherichia coli</i>	Cefotaxim	UKA (SDD)	1,2	5,9	12,8	12,5	13,5	4,7	12,7	20,4	17,4	10,3	19,1	12,4	19,1
		UKA (Non-SDD)	1,7	3,4	3,8	2,9	9,0	10,3	11,3	6,3	18,0	11,8	16,4	15,6	10,3
		SARI	5,0	10,5	9,9	12,4	11,9	17,0	15,1	18,2	17,5	19,2	19,9	24,6	24,2
	Ciprofloxacin	UKA (SDD)	12,2	14,7	17,9	16,7	15,7	14,4	22,0	30,6	23,3	16,1	38,2	29,2	29,6
		UKA (Non-SDD)	18,6	18,1	12,8	11,8	9,7	16,7	13,2	15,3	13,2	14,9	11,8	26,7	17,9
		SARI	16,7	21,1	24,4	24,5	25,2	27,8	25,9	27,7	25,9	27,7	25,0	28,4	28,1
	Piperacillin und Tazobactam	UKA (SDD)	12,3	14,9	12,7	12,8	6,3	16,0	22,1	26,9	18,6	14,9	19,1	16,9	13,9
		UKA (Non-SDD)	6,4	9,5	1,5	6,5	8,3	18,3	16,3	9,6	20,2	14,9	20,9	16,7	15,9
		SARI	10,9	14,4	13,9	17,8	18,5	27,9	21,0	20,3	17,9	19,7	20,4	23,0	22,7

Erreger	Antibiotika	ITS	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Grammnegative Bakterien															
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxim	UKA (SDD)	0,0	6,1	0,0	8,3	4,0	12,1	6,7	11,6	23,1	13,6	25,0	28,6	6,5
		UKA (Non-SDD)	4,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	23,7	6,1	22,0	13,0	14,3	20,0	5,7
		SARI	6,3	10,3	12,5	10,8	20,1	19,5	14,8	18,4	16,1	17,4	18,0	20,4	17,4
	Ciprofloxacin	UKA (SDD)	0,0	6,1	15,0	8,3	20,0	15,2	10,0	14,0	23,1	13,6	21,4	23,8	6,5
		UKA (Non-SDD)	4,5	5,6	5,0	0,0	0,0	8,7	10,5	6,1	22,0	13,0	9,5	25,0	2,9
		SARI	5,9	9,4	12,2	8,6	18,4	16,7	14,6	17,7	14,8	17,9	18,4	19,0	18,5
	Piperacillin und Tazobactam	UKA (SDD)	17,5	15,6	17,6	21,7	26,1	32,3	25,0	20,9	26,9	13,6	28,6	28,6	12,9
		UKA (Non-SDD)	18,2	8,8	5,6	30,0	33,3	31,8	28,6	12,1	31,7	17,4	14,3	20,0	2,9
		SARI	9,1	14,5	15,8	15,0	23,1	21,3	14,7	24,2	23,9	21,4	21,7	25,9	23,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin	UKA (SDD)	5,7	7,4	22,4	12,5	9,2	14,6	16,7	18,4	42,4	6,7	22,6	15,2	14,3
		UKA (Non-SDD)	15,6	16,7	10,5	9,7	25,0	21,4	7,3	30,8	21,2	6,5	18,4	8,0	15,4
		SARI	20,8	19,4	16,5	18,8	16,9	25,2	22,5	23,8	24,0	20,0	19,6	24,2	23,0
	Piperacillin und Tazobactam	UKA (SDD)	18,4	29,3	23,8	8,3	16,0	22,2	19,2	15,4	27,3	15,6	19,4	18,2	14,3
		UKA (Non-SDD)	21,4	14,8	17,6	0,0	33,3	27,3	8,8	15,4	9,1	9,7	21,1	4,0	7,7
		SARI	18,8	19,9	19,0	18,1	23,5	28,4	23,5	31,6	33,0	30,7	29,3	27,3	26,3
	Ceftazidim	UKA (SDD)	11,3	14,7	28,0	3,1	12,3	10,4	13,9	7,7	33,3	11,1	16,1	15,2	14,3
		UKA (Non-SDD)	15,6	16,7	5,3	6,5	25,0	7,1	4,9	11,5	12,1	12,9	7,9	4,0	5,1
		SARI	33,4	32,6	32,6	32,5	29,1	24,1	20,3	22,6	22,7	20,5	19,0	18,8	19,1
	Imipenem	UKA (SDD)	28,3	44,1	32,0	25,0	23,1	22,9	38,9	35,9	36,4	40,0	25,8	42,4	22,5
		UKA (Non-SDD)	31,3	23,3	10,5	9,7	29,2	17,9	24,4	25,0	24,2	22,6	34,2	12,0	10,3
		SARI	26,5	29,0	24,5	29,6	32,7	32,4	34,2	35,5	35,0	36,9	32,9	30,9	27,4

UKA Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen, **SDD** Selektive Darmdekontamination.

Tabelle 2. Vergleichstabelle für die Resistenzdichte (/1.000 Patiententage); UKA (SDD) vs. UKA (Non-SDD) vs. SARI von 2006 bis 2018.

Erreger	Antibiotika	ITS	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Grammpositive Bakterien															
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin	UKA (SDD)	0,00	0,09	0,00	0,08	0,16	0,44	0,38	0,99	1,53	1,07	0,92	0,24	0,77
		UKA (Non-SDD)	0,00	0,00	0,00	0,08	0,16	0,00	0,15	0,69	2,21	0,53	0,61	0,32	1,62
		SARI	0,18	0,23	0,49	0,43	0,49	0,86	0,56	0,92	0,67	1,09	1,60	1,83	2,60
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacillin	UKA (SDD)	1,33	1,39	1,90	0,56	0,81	0,66	1,07	0,46	0,99	0,46	0,08	0,39	0,26
		UKA (Non-SDD)	1,87	1,22	0,69	0,64	0,90	0,59	0,23	0,38	0,23	0,84	0,46	0,39	0,51
		SARI	4,55	4,49	4,16	4,44	4,02	4,01	2,66	2,85	2,70	2,61	2,58	2,54	2,86
Grammnegative Bakterien															
<i>Escherichia coli</i>	Cefotaxim	UKA (SDD)	0,09	0,52	0,86	0,96	0,98	0,37	1,15	1,68	1,14	0,69	1,00	0,87	1,88
		UKA (Non-SDD)	0,18	0,35	0,26	0,24	0,98	0,96	1,30	0,92	3,13	1,45	1,38	1,10	1,28
		SARI	0,65	1,30	1,24	1,53	1,56	2,55	2,05	2,62	2,71	2,88	3,49	4,91	5,01
	Ciprofloxacin	UKA (SDD)	0,89	1,30	1,21	1,28	1,14	1,18	1,99	2,52	1,53	1,07	1,99	2,05	2,91
		UKA (Non-SDD)	1,96	1,82	0,86	0,96	1,06	1,55	1,53	2,21	2,29	1,83	1,00	1,89	2,22
		SARI	2,19	2,61	3,08	3,03	3,04	4,16	3,50	3,97	4,06	4,26	4,51	5,89	6,11
	Piperacillin und Tazobactam	UKA (SDD)	0,80	1,22	0,78	0,96	0,41	1,18	1,91	2,21	1,22	0,99	1,00	1,18	1,37
		UKA (Non-SDD)	0,53	0,87	0,09	0,48	0,73	1,48	1,68	1,37	3,51	1,83	1,76	1,18	1,97
		SARI	1,29	1,49	1,59	2,18	2,27	3,74	2,18	2,50	2,33	2,62	3,30	4,31	4,45
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxim	UKA (SDD)	0,00	0,17	0,00	0,16	0,08	0,30	0,15	0,38	0,46	0,23	0,54	0,47	0,17
		UKA (Non-SDD)	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,69	0,15	0,69	0,23	0,23	0,32	0,17
		SARI	0,33	0,48	0,59	0,57	1,26	1,10	0,69	1,09	0,97	1,23	1,42	1,78	1,56
	Ciprofloxacin	UKA (SDD)	0,00	0,17	0,26	0,16	0,41	0,37	0,23	0,46	0,46	0,23	0,46	0,39	0,17
		UKA (Non-SDD)	0,09	0,17	0,09	0,00	0,00	0,15	0,31	0,15	0,69	0,23	0,15	0,39	0,09
		SARI	0,31	0,44	0,57	0,45	1,00	0,95	0,68	1,05	0,90	1,27	1,48	1,71	1,71
	Piperacillin und Tazobactam	UKA (SDD)	0,62	0,43	0,26	0,40	0,49	0,74	0,54	0,69	0,53	0,23	0,61	0,47	0,34
		UKA (Non-SDD)	0,36	0,26	0,09	0,48	0,57	0,52	0,77	0,31	0,99	0,30	0,23	0,32	0,09
		SARI	0,42	0,62	0,71	0,79	1,37	1,12	0,50	1,25	1,25	1,40	1,56	2,16	2,03

Erreger	Antibiotika	ITS	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Grammnegative Bakterien															
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin	UKA (SDD)	0,27	0,43	0,95	0,32	0,49	0,52	0,46	0,53	1,07	0,23	0,54	0,39	0,60
		UKA (Non-SDD)	0,44	0,43	0,17	0,24	0,49	0,44	0,23	1,22	0,53	0,15	0,54	0,16	0,51
		SARI	2,07	1,92	1,43	1,70	1,35	2,24	1,69	2,04	2,17	1,86	2,21	3,06	2,95
	Piperacillin und Tazobactam	UKA (SDD)	0,80	1,48	0,86	0,16	0,65	0,59	0,38	0,46	0,69	0,53	0,46	0,47	0,60
		UKA (Non-SDD)	0,53	0,35	0,26	0,00	0,49	0,44	0,23	0,61	0,23	0,23	0,61	0,08	0,26
		SARI	1,66	1,76	1,39	1,62	2,20	2,46	1,40	2,68	2,94	2,81	3,26	3,39	3,34
	Ceftazidim	UKA (SDD)	0,53	0,87	1,21	0,08	0,65	0,37	0,38	0,23	0,84	0,38	0,38	0,39	0,60
		UKA (Non-SDD)	0,44	0,43	0,09	0,16	0,49	0,15	0,15	0,46	0,31	0,30	0,23	0,08	0,17
		SARI	3,30	3,23	2,77	2,91	2,72	2,12	1,53	1,94	2,05	1,91	2,13	2,37	2,44
	Imipenem	UKA (SDD)	1,33	2,61	1,38	0,64	1,22	0,81	1,07	1,07	0,92	1,37	0,61	1,10	0,94
		UKA (Non-SDD)	0,89	0,61	0,17	0,24	0,57	0,37	0,77	0,99	0,61	0,53	1,00	0,24	0,34
		SARI	2,39	2,71	1,97	2,56	2,94	2,68	2,33	2,87	2,97	3,26	3,57	3,77	3,38

UKA Universitätsklinikum Augsburg, **SARI** Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen, **SDD** Selektive Darmdekontamination.

Tabelle 3. Vergleichstabelle für die Resistenzrate (%); UKA (alle beatmeten Patienten auf operativer Intensivstation mit und ohne SDD) vs. SARI von 2001 bis 2018.

Erreger	Antibiotika	ITS	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Grammpositive Bakterien																				
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin	UKA	0,0	0,0	0,0	1,7	3,4	0,0	1,1	0,0	1,9	3,0	4,2	4,1	17,3	29,9	21,3	20,6	8,9	25,7
		SARI	2,3	1,2	1,2	5,4	5,4	2,9	3,4	8,0	6,9	7,3	11,7	9,7	13,4	10,0	15,5	20,5	21,6	30,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacillin	UKA	4,9	3,2	12,2	17,2	11,4	15,8	15,1	16,7	7,9	13,0	10,8	10,8	6,0	9,4	9,8	10,9	10,3	7,1
		SARI	26,0	22,4	20,9	19,5	22,6	22,5	21,5	22,4	22,1	24,5	27,2	21,6	22,1	25,0	24,4	22,7	18,8	20,7
Grammnegative Bakterien																				
<i>Escherichia coli</i>	Cefotaxim	UKA	0,5	1,7	0,5	2,4	0,6	1,5	4,5	8,2	7,6	10,8	7,6	12,2	11,4	18,0	11,5	18,2	16,0	14,2
		SARI	1,3	1,8	2,8	3,8	3,6	5,0	10,5	9,9	12,4	11,9	17,0	15,1	18,2	17,5	19,2	19,9	24,6	24,2
	Ciprofloxacin	UKA	4,4	8,0	16,7	14,5	12,9	15,9	16,4	15,2	14,1	12,1	15,8	17,0	20,9	16,1	15,6	21,6	29,7	22,9
		SARI	8,3	11,9	14,1	16,5	18,2	16,7	21,1	24,4	24,5	25,2	27,8	25,9	27,7	25,9	27,7	25,0	28,4	28,1
	Piperacillin und Tazobactam	UKA	6,0	7,5	9,5	8,5	10,4	8,9	11,9	7,1	9,7	7,4	17,0	19,2	15,9	19,9	14,9	20,8	16,7	14,9
		SARI	5,8	5,6	4,5	6,5	9,7	10,9	14,4	13,9	17,8	18,5	27,9	21,0	20,3	17,9	19,7	20,4	23,0	22,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxim	UKA	2,1	2,3	0,0	2,2	0,0	1,6	2,9	0,0	4,5	2,1	7,1	16,2	9,1	22,4	13,2	17,4	27,5	6,1
		SARI	4,5	10,8	6,0	6,0	6,9	6,3	10,3	12,5	10,8	20,1	19,5	14,8	18,4	16,1	17,4	18,0	20,4	17,4
	Ciprofloxacin	UKA	0,0	11,4	2,8	6,5	6,1	1,6	5,7	10,0	4,5	10,4	12,5	10,3	10,4	22,4	15,1	13,0	27,5	4,6
		SARI	5,1	9,9	4,2	8,4	5,9	5,9	9,4	12,2	8,6	18,4	16,7	14,6	17,7	14,8	17,9	18,4	19,0	18,5
	Piperacillin und Tazobactam	UKA	4,7	17,5	21,1	19,0	18,2	17,5	11,9	11,4	25,6	29,5	32,1	27,0	16,9	29,9	15,1	18,8	27,5	7,6
		SARI	8,6	11,9	8,2	11,0	12,9	9,1	14,5	15,8	15,0	23,1	21,3	14,7	24,2	23,9	21,4	21,7	25,9	23,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin	UKA	11,3	19,9	11,5	9,3	6,4	9,3	10,2	19,1	11,1	13,5	16,7	11,5	25,6	31,8	7,3	21,7	15,2	14,8
		SARI	19,7	18,4	15,6	19,5	17,4	20,8	19,4	16,5	18,8	16,9	25,2	22,5	23,8	24,0	20,0	19,6	24,2	23,0
	Piperacillin und Tazobactam	UKA	22,1	26,1	19,6	23,3	13,6	19,2	24,7	22,0	3,8	20,6	23,3	14,8	15,4	18,2	12,2	17,4	12,7	11,4
		SARI	22,5	24,7	21,2	21,0	18,7	18,8	19,9	19,0	18,1	23,5	28,4	23,5	31,6	33,0	30,7	29,3	27,3	26,3
	Ceftazidim	UKA	10,5	13,0	11,5	9,3	6,4	12,8	15,3	21,7	4,8	15,7	9,0	9,0	9,9	22,7	11,0	10,9	10,1	10,2
		SARI	14,3	18,5	17,4	18,7	20,5	33,4	32,6	32,6	32,5	29,1	24,1	20,3	22,6	22,7	20,5	19,0	18,8	19,1
	Imipenem	UKA	36,3	33,6	26,0	32,0	47,4	29,1	37,8	26,1	17,5	24,7	20,5	30,8	29,7	30,3	30,5	32,6	30,4	17,1
		SARI	24,0	22,8	23,5	23,8	22,0	26,5	29,0	24,5	29,6	32,7	32,4	34,2	35,5	35,0	36,9	32,9	30,9	27,4

UKA Universitätsklinikum Augsburg, SARI Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen.

Tabelle 4. Vergleichstabelle für die Resistenzdichte (/1.000 Patiententage); UKA (alle beatmeten Patienten auf operativer Intensivstation mit und ohne SDD) vs. SARI von 2001 bis 2018.

Erreger	Antibiotika	ITS	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Grammpositive Bakterien																				
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomycin	UKA	0,00	0,00	0,00	0,09	0,26	0,00	0,09	0,00	0,16	0,33	0,44	0,54	1,68	3,74	1,75	2,07	0,63	2,39
		SARI	0,07	0,04	0,04	0,20	0,26	0,18	0,23	0,49	0,43	0,49	0,86	0,56	0,92	0,67	1,09	1,60	1,83	2,60
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacillin	UKA	0,95	0,61	2,03	3,84	2,30	3,20	2,61	2,59	1,20	1,71	1,26	1,30	0,84	1,22	1,29	1,15	1,10	0,77
		SARI	4,24	4,28	4,58	4,36	4,71	4,55	4,49	4,16	4,44	4,02	4,01	2,66	2,85	2,70	2,61	2,58	2,54	2,86
Grammnegative Bakterien																				
<i>Escherichia coli</i>	Cefotaxim	UKA	0,09	0,26	0,09	0,34	0,09	0,27	0,87	1,12	1,20	1,95	1,33	2,53	2,59	4,35	2,36	3,67	3,31	3,16
		SARI	0,16	0,23	0,36	0,38	0,42	0,65	1,30	1,24	1,53	1,56	2,55	2,05	2,62	2,71	2,88	3,49	4,91	5,01
	Ciprofloxacin	UKA	0,78	1,22	2,82	2,05	1,94	2,84	3,13	2,08	2,24	2,20	2,81	3,52	4,73	3,89	3,20	4,36	6,14	5,13
		SARI	0,96	1,49	1,75	1,77	2,18	2,19	2,61	3,08	3,03	3,04	4,16	3,50	3,97	4,06	4,26	4,51	5,89	6,11
Piperacillin und Tazobactam	UKA	0,86	0,96	1,50	1,02	1,32	1,33	2,09	0,86	1,44	1,14	2,66	3,68	3,59	4,81	3,05	4,21	3,47	3,33	
	SARI	0,51	0,56	0,45	0,64	1,15	1,29	1,49	1,59	2,18	2,27	3,74	2,18	2,50	2,33	2,62	3,30	4,31	4,45	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxim	UKA	0,09	0,09	0,00	0,17	0,00	0,09	0,17	0,00	0,16	0,08	0,30	0,84	0,53	1,14	0,53	0,92	1,10	0,34
		SARI	0,25	0,48	0,29	0,22	0,29	0,33	0,48	0,59	0,57	1,26	1,10	0,69	1,09	0,97	1,23	1,42	1,78	1,56
	Ciprofloxacin	UKA	0,00	0,44	0,18	0,51	0,26	0,09	0,35	0,35	0,16	0,41	0,52	0,54	0,61	1,14	0,61	0,69	1,10	0,26
		SARI	0,28	0,43	0,19	0,33	0,25	0,31	0,44	0,57	0,45	1,00	0,95	0,68	1,05	0,90	1,27	1,48	1,71	1,71
Piperacillin und Tazobactam	UKA	0,17	0,61	1,32	1,36	0,71	0,98	0,70	0,35	0,88	1,06	1,26	1,30	0,99	1,53	0,61	1,00	1,10	0,43	
	SARI	0,35	0,43	0,32	0,41	0,55	0,42	0,62	0,71	0,79	1,37	1,12	0,50	1,25	1,25	1,40	1,56	2,16	2,03	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacin	UKA	1,21	2,54	1,06	0,60	0,44	0,71	0,87	1,12	0,56	0,98	0,96	0,69	1,76	1,60	0,46	1,53	0,95	1,11
		SARI	1,78	1,63	1,35	1,47	1,29	2,07	1,92	1,43	1,70	1,35	2,24	1,69	2,04	2,17	1,86	2,21	3,06	2,95
	Piperacillin und Tazobactam	UKA	1,64	2,71	1,59	1,19	0,79	1,33	1,82	1,12	0,16	1,14	1,03	0,69	1,07	0,92	0,76	1,22	0,79	0,85
		SARI	1,62	1,84	1,55	1,36	1,18	1,66	1,76	1,39	1,62	2,20	2,46	1,40	2,68	2,94	2,81	3,26	3,39	3,34
	Ceftazidim	UKA	1,12	1,66	1,06	0,60	0,44	0,98	1,30	1,30	0,24	1,14	0,52	0,54	0,69	1,14	0,69	0,77	0,63	0,77
		SARI	1,20	1,50	1,38	1,22	1,42	3,30	3,23	2,77	2,91	2,72	2,12	1,53	1,94	2,05	1,91	2,13	2,37	2,44
Imipenem	UKA	3,88	4,29	2,38	2,05	3,27	2,22	3,22	1,56	0,88	1,79	1,18	1,84	2,06	1,53	1,90	2,30	1,89	1,28	
	SARI	1,94	1,83	1,69	1,63	1,50	2,39	2,71	1,97	2,56	2,94	2,68	2,33	2,87	2,97	3,26	3,57	3,77	3,38	

UKA Universitätsklinikum Augsburg, SARI Surveillance der Antibiotikaaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf Intensivstationen.

Tabelle 5. Entwicklung des jährlichen Gesamtverbrauchs von Antibiotika-Anwendungsdichte (DDD/1.000 Patiententage) auf der operativen Intensivstation des Universitätsklinikum Augsburg von 2011 – 2018.

Wirkstoff	2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018	
	# DDD	AD	# DDD	AD	# DDD	AD	# DDD	AD	# DDD	AD	# DDD	AD	# DDD	AD	# DDD	AD
Piperacillin-Tazobactam (p)	666	49,5	574	46,0	286	22,0	880	67,3	720	55,4	849	66,4	854	67,7	906	77,8
Cefotaxim (p)	375	27,9	366	29,3	159	12,2	111	8,5	163	12,5	153	11,9	135	10,7	49	4,2
Ceftazidim (p)	63	4,7	69	5,5	63	4,8	40	3,1	96	7,4	59	4,6	30	2,4	13	1,1
Imipenem (p)	743	55,2	640	51,3	630	48,5	798	61,0	940	72,3	843	65,9	1.088	86,2	713	61,2
Vancomycin (p)	371	27,6	313	25,0	175	13,5	200	15,3	270	20,8	465	36,4	493	39,0	447	38,4
Ciprofloxacin (p)	1.368	101,6	1.362	109,1	1.346	103,7	1.180	90,3	1.344	103,4	1.276	99,9	1.160	91,9	1.176	101,1

#DDD Definierte Tagesdosen bzw. „defined daily doses“, AD Anwendungsdichte (DDD/1000 Patiententage), (p) parenteral.

8. Literaturverzeichnis

1. Bastin AJ, Ryanna KB. Use of selective decontamination of the digestive tract in United Kingdom intensive care units. *Anaesthesia*. 2009 Jan;64(1):46-9. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05676.x. PMID: 19087006.
2. Adamzik M, Bauer A, Bein Th, Deja M, Dembinski R, Ellger B, Fichtner F, Gama de Abreu M, Kaisers U, Laudi S, Mörer O, Muellenbach R, Neumann P, Ney L, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Schädler D, Weber-Carstens S, Weiler N, Wrigge H. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz 1. Auflage, Langversion, Stand 04.12.2017. :1–295.
3. Rogers CJ, van Saene HK, Suter PM, Horner R, Orme ML. Infection control in critically ill patients: effects of selective decontamination of the digestive tract. *Am J Hosp Pharm*. 1994 Mar 1;51(5):631-48; quiz 698-9. PMID: 8203383.
4. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med*. 1984;10(4):185-92. doi: 10.1007/BF00259435. PMID: 6470306.
5. Unertl K, Ruckdeschel G, Selbmann HK, Jensen U, Forst H, Lenhart FP, Peter K. Prevention of colonization and respiratory infections in long-term ventilated patients by local antimicrobial prophylaxis. *Intensive Care Med*. 1987;13(2):106-13. doi: 10.1007/BF00254795. PMID: 3033040.
6. Silvestri L, van Saene HK. Selective decontamination of the digestive tract: an update of the evidence. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2012;4(1):21-9. PMID: 23440328; PMCID: PMC3484923.
7. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;2009(4):CD000022. doi: 10.1002/14651858.CD000022.pub3. PMID: 19821262; PMCID: PMC7061255.
8. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, Mascini EM, Benus RF, van der Werf TS, van der Hoeven JG, Pickkers P, Bogaers-Hofman D, van der Meer NJ, Bernardts AT, Kuijper EJ, Joore JC, Leverstein-van Hall MA, Bindels AJ, Jansz AR, Wesselink RM, de Jongh BM, Dennesen PJ, van Asselt GJ, te Velde LF, Frenay IH, Kaasjager K, Bosch FH, van Iterson M, Thijsen SF, Kluge GH, Pauw W, de Vries JW, Kaan JA, Arends JP, Aarts LP, Sturm PD, Harinck HI, Voss A, Uijtendaal EV, Blok HE, Thieme Groen ES, Pouw ME, Kalkman CJ, Bonten MJ. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1;360(1):20-31. doi: 10.1056/NEJMoa0800394. PMID: 19118302.
9. Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert

- Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013 Nov;56(11):1578-90. German. PMID: 24344412.
10. Cuthbertson BH, Campbell MK, MacLennan G, Duncan EM, Marshall AP, Wells EC, Prior ME, Todd L, Rose L, Seppelt IM, Bellingan G, Francis JJ. Clinical stakeholders' opinions on the use of selective decontamination of the digestive tract in critically ill patients in intensive care units: an international Delphi study. *Crit Care*. 2013 Nov 8;17(6):R266. doi: 10.1186/cc13096. PMID: 24207137; PMCID: PMC4056354.
 11. Buitinck S, Jansen R, Rijkenberg S, Wester J, Bosman RJ, van der Meer NJM, van der Voort PHJ. The ecological effects of selective decontamination of the digestive tract (SDD) on antimicrobial resistance: a 21-year longitudinal single-centre study. *Crit Care*. 2019 Jun 7;23(1):208. doi: 10.1186/s13054-019-2480-z. PMID: 31174575; PMCID: PMC6555978.
 12. Krueger WA, Ruckdeschel G, Unertl K. Influence of intravenously administered ciprofloxacin on aerobic intestinal microflora and fecal drug levels when administered simultaneously with sucralfate. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Aug;41(8):1725-30. doi: 10.1128/AAC.41.8.1725. PMID: 9257749; PMCID: PMC163993.
 13. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, Forst H, Eckart J, Peter K, Unertl KE. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Oct 15;166(8):1029-37. doi: 10.1164/rccm.2105141. PMID: 12379544.
 14. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Rüdén H, Vonberg RP, Welte T. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jul;53(7):2714-8. doi: 10.1128/AAC.01070-08. Epub 2009 Apr 13. PMID: 19364852; PMCID: PMC2704703.
 15. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Heußel CP, Höffken G, Kolditz M, Kramme E, Kühl H, Lange C, Mayer K, Nachtigall I, Panning M, Pletz M, Rath PM, Rohde G, Rosseau S, Schaaf B, Schreiter D, Schütte H, Seifert H, Spies C, Welte T. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017. *Pneumologie*. 2018 Jan;72(1):15-63. German. doi: 10.1055/s-0043-121734. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29341032.
 16. Hygienemaßnahmen zur Prävention der Infektion durch Enterokokken mit speziellen Antibiotikaresistenzen: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018 Oct;61(10):1310-1361. German. doi: 10.1007/s00103-018-2811-2. PMID: 30229318.
 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*

- Arztebl Int. 2017 Dec 15;114(50):858-865. doi: 10.3238/arztebl.2017.0858. PMID: 29271345; PMCID: PMC5763000.
18. Wittekamp BHJ, Oostdijk EAN, Cuthbertson BH, Brun-Buisson C, Bonten MJM. Selective decontamination of the digestive tract (SDD) in critically ill patients: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(2):343-349. doi: 10.1007/s00134-019-05883-9. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31820032; PMCID: PMC7042187.
 19. Heininger A, Meyer E, Schwab F, Marschal M, Unertl K, Krueger WA. Effects of long-term routine use of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance. *Intensive Care Med.* 2006 Oct;32(10):1569-76. doi: 10.1007/s00134-006-0304-5. Epub 2006 Aug 8. PMID: 16896852.
 20. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care.* 2016 Jun 22;20(1):136. doi: 10.1186/s13054-016-1320-7. PMID: 27329228; PMCID: PMC4916531.
 21. Bonten MJ, Austin DJ, Lipsitch M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis.* 2001 Nov 15;33(10):1739-46. doi: 10.1086/323761. Epub 2001 Oct 10. PMID: 11595995.
 22. Verbreitung, Krankheitslast, Therapieoptionen und Prävention von Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken. *Epidemiologisches Bulletin [Internet].* 4. Juli 2019;Nr.27;
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/27_19.pdf?_blob=publicationFile. Zugegriffen am 10. 12. 2020.
 23. Meyer E. Antibiotikaeinsatz und Resistenzentwicklung in Deutschland Studie im Auftrag der Bundestagsfraktion Bündnis 90/Die Grünen [Internet].
<https://docplayer.org/25267315-Antibiotikaeinsatz-und-resistenzentwicklung-in-deutschland.html>. Zugegriffen am 10.12.2020.
 24. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care.* 2010;14(3):R113. doi: 10.1186/cc9062. Epub 2010 Jun 14. PMID: 20546564; PMCID: PMC2911759.
 25. Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, Lopez-Contreras J, Coll P, Mancebo J, Wise MP, Morgan MPG, Depuydt P, Boelens J, Dugernier T, Verbelen V, Jorens PG, Verbrugghe W, Malhotra-Kumar S, Damas P, Meex C, Leleu K, van den Abeele AM, Gomes Pimenta de Matos AF, Fernández Méndez S, Vergara Gomez A, Tomic V, Sifrer F, Villarreal Tello E, Ruiz Ramos J, Aragao I, Santos C, Sperning RHM, Coppadoro P, Nardi G, Brun-Buisson C, Bonten MJM. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant Microorganisms in Ventilated Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Nov 27;320(20):2087-2098. doi: 10.1001/jama.2018.13765. PMID: 30347072; PMCID: PMC6583563.

26. van Essen EH, de Jonge E. Selective decontamination of the digestive tract (SDD): is the game worth the candle? *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Apr;32(2):236-42. doi: 10.1055/s-0031-1275536. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21506060.
27. Leone M, Albanese J, Antonini F, Nguyen-Michel A, Martin C. Long-term (6-year) effect of selective digestive decontamination on antimicrobial resistance in intensive care, multiple-trauma patients. *Crit Care Med.* 2003 Aug;31(8):2090-5. doi: 10.1097/01.CCM.0000079606.16776.C5. PMID: 12973164.
28. Ochoa-Ardila ME, García-Cañas A, Gómez-Mediavilla K, González-Torralba A, Alía I, García-Hierro P, Taylor N, van Saene HK, de la Cal MA. Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: a 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2011 Sep;37(9):1458-65. doi: 10.1007/s00134-011-2307-0. Epub 2011 Jul 19. PMID: 21769683.
29. Sánchez García M, Cambronero Galache JA, López Diaz J, Cerdá Cerdá E, Rubio Blasco J, Gómez Aguinaga MA, Núñez Reiz A, Rogero Marín S, Onoro Canaveral JJ, Sacristán del Castillo JA. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Sep;158(3):908-16. doi: 10.1164/ajrccm.158.3.9712079. PMID: 9731025.
30. Lingnau W, Berger J, Javorsky F, Fille M, Allerberger F, Benzer H. Changing bacterial ecology during a five-year period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect.* 1998 Jul;39(3):195-206. doi: 10.1016/s0195-6701(98)90258-4. PMID: 9699139.
31. Köck R, Siemer P, Esser J, Kampmeier S, Berends MS, Glasner C, Arends JP, Becker K, Friedrich AW. Defining Multidrug Resistance of Gram-Negative Bacteria in the Dutch-German Border Region-Impact of National Guidelines. *Microorganisms.* 2018 Jan 26;6(1):11. doi: 10.3390/microorganisms6010011. PMID: 29373498; PMCID: PMC5874625.
32. Morrison AJ Jr, Kaiser DL, Wenzel RP. A measurement of the efficacy of nosocomial infection control using the 95 per cent confidence interval for infection rates. *Am J Epidemiol.* 1987 Aug;126(2):292-7. doi: 10.1093/aje/126.2.292. PMID: 3605057.
33. Schröder C, Schwab F, Behnke M, Breier AC, Maechler F, Piening B, Dettenkofer M, Geffers C, Gastmeier P. Epidemiology of healthcare associated infections in Germany: Nearly 20 years of surveillance. *Int J Med Microbiol.* 2015 Oct;305(7):799-806. doi: 10.1016/j.ijmm.2015.08.034. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26358916.
34. Hagel S, Ludewig K, Pletz MW, Frosinski J, Moeser A, Wolkewitz M, Gastmeier P, Harbarth S, Brunkhorst FM, Kesselmeier M, Scherag A. Effectiveness of a hospital-wide infection control programme on the incidence of healthcare-associated infections and associated severe sepsis and septic shock: a prospective interventional study. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Apr;25(4):462-468. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.010. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30036671.

35. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. *BMJ*. 1993 Aug 28;307(6903):525-32. doi: 10.1136/bmj.307.6903.525. PMID: 8400971; PMCID: PMC1678619.
36. Pileggi C, Bianco A, Flotta D, Nobile CG, Pavia M. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care*. 2011 Jun 24;15(3):R155. doi: 10.1186/cc10285. PMID: 21702946; PMCID: PMC3219029.
37. Price RJ, Cuthbertson BH; SuDDICU collaboration. Selective decontamination of the digestive tract and oropharynx: after 30 years of debate is the definitive answer in sight? *Curr Opin Crit Care*. 2016 Apr;22(2):161-6. doi: 10.1097/MCC.0000000000000281. PMID: 26766392.
38. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH; SuDDICU Canadian Study Group. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 Apr;13(4):328-41. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70322-5. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23352693.
39. Kollef MH. Selective digestive decontamination should not be routinely employed. *Chest*. 2003 May;123(5 Suppl):464S-8S. doi: 10.1378/chest.123.5_suppl.464s. PMID: 12740230.
40. Timsit JF, Bassetti M. Antipathy against SDD is justified: Yes. *Intensive Care Med*. 2018 Jul;44(7):1165-1168. doi: 10.1007/s00134-018-5183-z. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29881989.
41. Hurley JC. Is selective decontamination (SDD/SOD) safe in the ICU context? *J Antimicrob Chemother*. 2019 May 1;74(5):1167-1172. doi: 10.1093/jac/dky573. PMID: 30753529.
42. Houben AJ, Oostdijk EA, van der Voort PH, Monen JC, Bonten MJ, van der Bij AK; ISIS-AR Study Group. Selective decontamination of the oropharynx and the digestive tract, and antimicrobial resistance: a 4 year ecological study in 38 intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Mar;69(3):797-804. doi: 10.1093/jac/dkt416. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24144922.
43. Quintel M, Vasques F, Gattinoni L. Antipathy against SDD is justified: We are not sure. *Intensive Care Med*. 2018 Jul;44(7):1174-1176. doi: 10.1007/s00134-018-5198-5. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29881990.
44. Layer F, Strommenger B, Cuny C, Noll I, Abu Sin M, Eckmanns T, Werner G: Eigenschaften, Häufigkeit und Verbreitung von MRSA in Deutschland - Update 2015/2016. *Epid Bull* 2018;5:57 – 62 | DOI 10.17886/EpiBull-2018-005.
45. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016: Annual Report of the European Antimicrobial resistance Surveillance Network (EARSNet). Stockholm, ECDC 2017.

46. Walter J, et al.: Decline in the proportion of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from non-invasive samples and in outpatient settings, and changes in the co-resistance profiles: an analysis of data collected within the Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Germany 2010 to 2015. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):169.
47. Silvestri L, van Saene HKF, Bion J. Antipathy against SDD is justified: No. *Intensive Care Med.* 2018 Jul;44(7):1169-1173. doi: 10.1007/s00134-018-5144-6. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29881988.
48. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA.* 2003 Feb 19;289(7):885-8. doi: 10.1001/jama.289.7.885. PMID: 12588273.
49. European Centre for Disease Prevention and Control EARS-Net Resistance Data. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. Zugegriffen am 13.01.2021.
50. Price R, MacLennan G, Glen J; SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2014 Mar 31;348:g2197. doi: 10.1136/bmj.g2197. PMID: 24687313; PMCID: PMC3970764.
51. Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF: Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(3): 39–45. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0039
52. Bartels C, Ewert R, Steinmetz I, Kramer A. Methicillin-Resistente Staphylokokken: Frühes Screening senkt die Zahl der Infektionen. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(13): A-672 / B-590 / C-578. www.aerzteblatt.de/lit1308. Zugegriffen am 26.01.2021.
53. van der Meer JW, Vandenbroucke-Grauls CM. Resistance to selective decontamination: the jury is still out. *Lancet Infect Dis.* 2013 Apr;13(4):282-3. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70014-8. Epub 2013 Jan 31. PMID: 23375416.
54. Buelow E, Bello González TDJ, Fuentes S, de Steenhuijsen Piters WAA, Lahti L, Bayjanov JR, Majoor EAM, Braat JC, van Mourik MSM, Oostdijk EAN, Willems RJL, Bonten MJM, van Passel MWJ, Smidt H, van Schaik W. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. *Microbiome.* 2017 Aug 14;5(1):88. doi: 10.1186/s40168-017-0309-z. PMID: 28803549; PMCID: PMC5554972.
55. Singh R, Sripada L, Singh R. Side effects of antibiotics during bacterial infection: mitochondria, the main target in host cell. *Mitochondrion.* 2014 May;16:50-4. doi: 10.1016/j.mito.2013.10.005. Epub 2013 Nov 16. PMID: 24246912.
56. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst*

Rev. 2015 Aug 24;2015(8):CD007577. doi: 10.1002/14651858.CD007577.pub3. PMID: 26301604; PMCID: PMC7025798.

57. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, Paugam C, Lepape A, Meistelman C, Cousson J, Tesniere A, Plantefève G, Blasco G, Asehnoune K, Jaber S, Lasocki S, Dupont H; DURAPOP Trial Group. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2018 Mar;44(3):300-310. doi: 10.1007/s00134-018-5088-x. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29484469.
58. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009 Dec 2;302(21):2323-9. doi: 10.1001/jama.2009.1754. PMID: 19952319.
59. Muscedere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S120-5. doi: 10.1086/653060. PMID: 20597661.
60. Timsit JF, Zahar JR, Chevret S. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Oct;17(5):464-71. doi: 10.1097/MCC.0b013e32834a5ae9. PMID: 21844801.
61. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, Hanisch EW, Klarin B, Koeman M, Krueger WA, Lacherade JC, Lorente L, Memish ZA, Morrow LE, Nardi G, van Nieuwenhoven CA, O'Keefe GE, Nakos G, Scannapieco FA, Seguin P, Staudinger T, Topeli A, Ferrer M, Bonten MJ. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013 Aug;13(8):665-71. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23622939.
62. Li H, Luo YF, Williams BJ, Blackwell TS, Xie CM. Structure and function of OprD protein in *Pseudomonas aeruginosa*: from antibiotic resistance to novel therapies. *Int J Med Microbiol.* 2012 Mar;302(2):63-8. doi: 10.1016/j.ijmm.2011.10.001. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22226846; PMCID: PMC3831278.

9. Danksagung

An erste Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Helmuth Forst und Herrn Prof. Dr. Reinhard Hoffmann für die Bereitstellung des Themas, das Ermöglichen dieser Promotionsarbeit sowie die engagierte, sehr geduldige Betreuung und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Für die Unterstützung bei der Datensammlung danke ich Frau Dr. Monika Schulze, Frau Selin Temizel und Herrn Dr. rer. nat. Hans-Georg Ruf.

Abschließend danke ich von ganzem Herzen meiner Familie für ihre liebevolle Unterstützung, Motivation und aufmunternden Worte.

10. Eidesstattliche Versicherung

Marnoto, Rio

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Langfristige Entwicklung von Antibiotikaresistenzen auf einer Operativen
Intensivstation unter selektiver Darmdekontamination beatmeter Patienten**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 02.02.2022

Rio Marnoto