

E. Meyer<sup>1</sup> · D. Jonas<sup>1</sup> · F. Schwab<sup>2</sup> · P. Gastmeier<sup>3</sup> · H. Rüden<sup>2,4</sup> · F. D. Daschner<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

<sup>2</sup>Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charite Universitätsklinikum Berlin, Berlin

<sup>3</sup>Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene,  
Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

<sup>4</sup>Nationales Referenzzentrum für Surveillance nosokomialer Infektionen

# SARI: Surveillance der Antibiotikaanwendung und bakteriellen Resistenzentwicklung auf deutschen Intensivstationen

## Zu den Zusammenhängen von Antibiotikaverbrauch und Resistenzsituation

### Zusammenfassung

Intensivstationen (ITS) gelten als Hochrisikobereiche für die Entstehung und Ausbreitung multiresistenter bakterieller Erreger. Bisher gibt es in Deutschland weder repräsentative epidemiologische Daten über Antibiotikaresistenzen auf Intensivstationen noch über den Verbrauch von Antibiotika auf Intensivstationen oder die Korrelation zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung. Im Projekt SARI (Surveillance der Antibiotikaanwendung und bakteriellen Resistenzen auf Intensivstationen), das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung als Teil des infektionsepidemiologischen Netzwerkes Spread of Nosocomial Infections and Resistant Pathogens (SIR) gefördert wird, werden seit Februar 2000 Daten zu Antibiotikaverbrauch und Resistenzraten auf bundesweit mittlerweile 38 interdisziplinären, medizinischen und chirurgischen Intensivstationen erfasst. Im Zeitraum von Februar 2000–Juni 2003 wurden in 1.142 Teilnehmemonaten und 413.065 Patiententagen 550.288 Antibiotikagesdosierungen (DDD, defined daily doses nach WHO) verabreicht bei einer mittleren Antibiotikaanwendungsdichte von 1.335 DDDs/1.000 Patiententage sowie Resistenzdaten von 37.612 Isolatenvon Intensivstationen erfasst. Neben signifikanten Korrelationen von Ciprofloxacin-Anwendung und MRSA zeigte sich bei Imipenem-Einsatz und Imipenem-resistenten

*P.aeruginosa*, dass die Genodiversität von *P.aeruginosa* auf ITS mit hohen Resistenzraten und niedrigem Imipenem-Verbrauch deutlich niedriger lag – als indirekter Hinweis für eine Übertragung identischer Stämme – als auf ITS mit gleichzeitig hohen Resistenzraten und hohem Verbrauch. Die infektionsepidemiologischen Daten von SARI sind für Intensivstationen eine Orientierungshilfe für ein verbessertes Antibiotika- und Hygienemanagement (<http://www.sari-antibiotika.de>).

### Schlüsselwörter

Antibiotikaverbrauch · Resistenzraten · Intensivstationen · Surveillance · SARI

In den letzten 10–15 Jahren hat die Häufigkeit von Resistenzen gegenüber Antibiotika bei fast allen wichtigen bakteriellen Krankheitserregern weltweit deutlich zugenommen [1, 2]. Dies gilt insbesondere für Intensivstationen (ITS). Die US-amerikanische Studie Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) [3, 4], ein Kooperationsprojekt mit den Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta), verdeutlichte den Unterschied der Resistenzentwicklung auf ITS zum übrigen stationären

Bereich: Auf ITS ist wegen der speziellen Patientenpopulation die Rate nosokomialer Infektionen überdurchschnittlich hoch, es werden mehr Antibiotika appliziert, was mit einer im Vergleich zu Nicht-Intensivstationen überdurchschnittlich hohen Resistenzrate bakterieller Erreger einhergeht [5]. Eine herausragende Rolle spielen bei infektionsempfindlichen Patienten der Selektionsdruck durch Antibiotika und die Übertragung resistenter Erreger im intensivmedizinischen Bereich. Einige Studien zeigen, dass durch einen zurückhaltenden Einsatz einzelner Antibiotika auch die Häufigkeit bakterieller Resistenzen zurückgeht [6, 7]. Ein solcher linearer Zusammenhang ist jedoch nicht immer gegeben: zum einen kann die Resistenzsituation durch andere Faktoren (Transmission, Koselektion durch andere Antibiotika) beeinflusst sein, zum anderen kann eine einmal aufgetretene Resistenz der Erreger auch nach Reduktion oder Weglassen des entsprechenden Antibiotikums nicht reversibel sein.

© Springer-Verlag 2004

Dr. E. Meyer  
Institut für Umweltmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Freiburg,  
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg  
E-Mail: smeyer@iuk3.ukl.uni-freiburg.de

E. Meyer · D. Jonas · F. Schwab  
P. Gastmeier · H. Rüdén · F. D. Daschner

## SARI: surveillance of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units. Correlation between antibiotic use and the emergence of resistance

### Abstract

Intensive care units (ICUs) are considered to be high-risk areas for the emergence and spread of multiresistant bacterial pathogens. In Germany, there are no representative epidemiological data on antibiotic resistance, on the use of antibiotics in ICUs, or on the correlation between antibiotic use and the emergence of resistance. Project SARI (surveillance of antibiotic use and bacterial resistance in ICUs), which as a part of the epidemiological network Spread of Nosocomial Infections and Resistant Pathogens (SIR) is supported by the German Ministry of Science and Education, started in February 2000 and meanwhile includes data on antibiotic use and resistance rates in 38 medical, surgical, and interdisciplinary ICUs. To date (February 2000–June 2003), a total of 1142 months, 413,065 patient days, and 550,288 defined daily doses (DDDs in accordance with the WHO) have been covered with a mean antibiotic usage density (AD) of 1335 DDDs/1000 patient days and resistance data on 37,612 isolates from ICUs. Ciprofloxacin use and MRSA correlate significantly, as do imipenem use and the rate of imipenem-resistant *P. aeruginosa*. The genodiversity of *P. aeruginosa* is lower in ICUs with high resistance rates and low use of imipenem than in ICUs with high resistance rates and high use. This is an indirect parameter of transmission of identical strains. The epidemiological data of SARI form a basis for improved antibiotic and infection control management in ICUs (<http://www.sari-antibiotika.de>).

### Keywords

Antibiotic use · Resistance rates ·  
Intensive care units · Surveillance · SARI

## Leitthema: Krankenhaushygiene

Bisher gibt es in Deutschland weder repräsentative epidemiologische Daten über den Einsatz von Antibiotika und über das Auftreten von Antibiotikaresistenzen auf ITS noch über die Korrelation zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung bei den häufigsten Erregern nosokomialer Infektionen (NI). Erst wenn solche – international vergleichbare – Daten vorliegen, können durch gezielte Maßnahmen im Antibiotika- und Hygienemanagement die Resistenzentwicklungen und vor allem die Ausbreitung von multiresistenten bakteriellen Infektionserregern auf ITS bekämpft werden [8].

Deshalb wurde im Februar 2000 mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) in Anlehnung an ICARE das Projekt SARI mit dem Ziel implementiert, ein Surveillance- und Referenzdatensystem für Antibiotikaaanwendung und bakterielle Resistenzen auf ITS aufzubauen.

### Methoden

SARI ist Teil des vom BMBF geförderten infektionsepidemiologischen Netzwerkes SIR (Spread of Nosocomial Infections and Resistant Pathogens) zur Epidemiologie von nosokomialen Infektionen und resistenten Infektionserregern. In SARI werden epidemiologische Daten über Antibiotikaverbrauch und -resistenzen auf ITS erfasst. Daten zur Inzidenz von nosokomialen Infektionen stammen aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen (<http://www.nrz-hygiene.de>).

SARI ist ein auf freiwilliger Teilnahme beruhendes Surveillancesystem. Die Daten der teilnehmenden Stationen werden streng vertraulich behandelt. Die Stationen erhalten eine vierteljährliche Rückmeldung mit den Referenzdaten, die zum einen zusammengefasst für alle teilnehmenden Stationen vorliegen, wie auch stratifiziert nach Art der Intensivstationen (medizinisch, interdisziplinär, chirurgisch). Folgende Daten werden auf den SARI-Stationen erhoben:

### Apothekendaten

Die Apotheken der teilnehmenden Krankenhäuser erstellen eine monatliche Lis-

te über den Verbrauch der einzelnen oralen und parenteralen Antibiotika (Angabe in Gramm) der jeweiligen ITS. Die Antibiotikaaanwendungsdichte (AD) wird aus dem Antibiotikaverbrauch, der Anzahl der Patiententage und der Tagesdosen (DDD: defined daily dose nach WHO-Definition) berechnet:

$$AD = \frac{\text{Antibiotikaverbrauch(g)}}{\text{definierte Tagesdosis(DDD)(g)}} \times \frac{1000}{\text{Patiententage}}$$

Antibiotikagruppen werden entsprechend der Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATCC) der WHO eingeteilt, um eine internationale Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.

### Resistenzraten

Die Resistenzen der 13 häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen bezüglich ausgewählter Antibiotika werden von den jeweiligen Laboratorien erfasst. Die erfassten Erreger sind copy strain bereinigt. Als copy strain wird ein Erreger von einem Patienten mit dem gleichen Antibiotogramm, unabhängig von der Lokalisation während eines Monats (30 Tage), definiert. Zunächst war vorgesehen, dass nur nach DIN 58940 testende Laboratorien an SARI teilnehmen dürfen. Da aber in Deutschland – anders als beispielsweise in den USA, wo alle Laboratorien nach NCCLS testen – keine einheitliche Testmethode verwendet wird, wurden sowohl nach NCCLS als auch nach DIN 58940 testende Laboratorien aufgenommen. Die Resistenzraten (RR) werden nach Testmethode getrennt berechnet und ausgewertet:

$$RR = \frac{\text{Anzahl resistente Erreger}}{\text{Anzahl getestete Erreger}} \times 100$$

### Datenverarbeitung und Analyse

Gepoolt über alle ITS und nach Art der ITS werden die AD aller Antibiotika und Antibiotikagruppen sowie alle RR entsprechend der Testmethode (DIN oder NCCLS) mit dazugehörigen Verteilungen (25% Quantil, Median und 75% Quantil) berechnet. Neben diesen SARI-Referenzdaten werden die AD und RR für jede einzelne ITS berechnet. Zur Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen werden die Resistenzraten außerdem pro 1.000 Pati-

Tabelle 1

**Charakteristika und Nennerdaten der SARI-Intensivstationen (Stand Juni 2003)**

| Art der ITS      | Anzahl Stationen | Teilnahme-monate | Patienten-tage | Anzahl DDD | AD/1000 Patiententage |
|------------------|------------------|------------------|----------------|------------|-----------------------|
| Interdisziplinär | 15               | 434              | 149.586        | 199.399    | 1.333,0               |
| Internistisch    | 10               | 331              | 112.614        | 152.958    | 1.360,0               |
| Chirurgisch      | 13               | 377              | 150.865        | 197.931    | 1.317,7               |
| Gesamt           | 38               | 1142             | 413.065        | 550.288    | 1.334,7               |

AD Antibiotikaanwendungsdichte, DDD Defined daily dose.

ententage erhoben (Anzahl der resistenten Erreger  $\times$  1.000/Patiententage).

Die Resistenzraten wurden für die Zeitintervalle  $z_1$ =Juli 2000 bis Juni 2001,  $z_2$ =Juli 2001 bis Juni 2002 und  $z_3$ =Juli 2002 bis Juni 2003 berechnet und die Unterschiede zwischen  $z_1$  und  $z_3$  mit dem Wilcoxon-Test für 2 verbundene Stichproben getestet. Außerdem wurden die Resistenzraten für die Quartale des gleichen Zeitraumes berechnet (3. Quartal 2000 bis 2. Quartal 2003). Zu diesen Werten wurde eine lineare Regressionsgerade angepasst und getestet. Für die Korrelation der AD und RR über das Zeitintervall 2/2000 bis 6/2003 wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet.

**Benchmarking**

Die SARI-Referenzdaten ermöglichen allen Stationen einen Vergleich ihrer Positionen zu anderen SARI-Stationen. Nicht an SARI beteiligte ITS können sich nach selbstständiger Berechnung ihrer AD und RR entsprechend der SARI-Methode mit den SARI-Referenzdaten im Internet <http://www.sari-antibiotika.de> vergleichen.

**Laboruntersuchungen**

In Erweiterung des Konzepts von ICARE wurden im Projekt SARI die teilnehmenden mikrobiologischen Laboratorien gebeten, in Anlehnung an § 23 des IfSG bestimmte resistente Bakterienisolate in das zentrale Studienlabor zu senden. Bisher (November 2003) wurden mehr als 3.000 Isolate resistenter Krankenhausinfektionserreger gesammelt. Zur Qualitätskontrolle der erhobenen Resistenzdaten wurden die vom Einsender angegebenen Resistenzen nachgetestet und nach den jeweils verwendeten Standards

– DIN oder NCCLS – bewertet. Ebenfalls zur Qualitätskontrolle wurde den 20 Laboratorien ein Panel charakterisierter Stämme zur Bestimmung der Antibiotikaresistenz übermittelt. Das Ergebnis der zentralen Auswertung wurde allen Laboratorien mitgeteilt. Weiterhin erfolgte eine Feindifferenzierung der MRSA mittels Makrorestriktionsanalyse oder mithilfe der AFLP-Genotypisierungstechnik für gramnegative Bakterien, wie *E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* oder *S. maltophilia*. In Zusammenarbeit mit dem Nationalen Referenzzentrum für Staphylokokken wurden die MRSA-Genotypen

bekanntesten MRSA-Stämmen zugeordnet. Die ausführliche Darstellung des Studiendesigns und der Qualitätsprüfung der erhobenen Daten wurden an anderer Stelle publiziert [9].

**Ergebnisse****Intensivstationen**

Im Februar 2000 startete SARI auf 12 Intensivstationen in Deutschland und umfasst mittlerweile (Stand Juni 2003) 38 ITS, die sich auf 21 Krankenhäuser verteilen. Überwiegend nehmen ITS aus Lehrkrankenhäusern ( $n=19$ ; 50%) und Universitätskliniken ( $n=15$ ; 39%) teil (andere  $n=4$ ; 11%). Die meisten ITS haben ein Größe von 6–11 Intensivbetten ( $n=18$ ; 47%), 39% ( $n=15$ ) 12–20 Betten und 5 ITS (13%) mehr als 21 Betten. Weitere Charakteristika der teilnehmenden ITS sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Qualitätskontrolle der Laboratorien**

Alle Laboratorien sandten ihre Resistenztestungs- und Identifikationsergebnisse der 10 Teststämme zurück. Bei diesen handelte es sich um wesentliche Er-

Tabelle 2

**Median der Antibiotikaanwendungsdichten (DDD/1.000 Patiententage) nach Art der Intensivstation ( $n=38$ ), (2/2000–6/2003)**

| Antibiotikagruppe/Antibiotika           | Interdisziplinär | Chirurgisch | Internistisch |
|---|------------------|-------------|---------------|
| 1. Penicilline mit Lactamaseinhibitor   | 214,8            | 229,5       | 336,8         |
| 2. Chinolone                            | 146,8            | 121,8       | 138,1         |
| 3. Cephalosporine 2. Generation         | 150,1            | 114,0       | 83,7          |
| 4. Cephalosporine 3. Generation         | 78,9             | 116,6       | 114,2         |
| 5. Carbapeneme                          | 64,8             | 119,8       | 69,1          |
| 6. Penicilline mit erweitertem Spektrum | 74,8             | 26,6        | 109,9         |
| 7. Makrolide                            | 62,1             | 35,5        | 102,7         |
| 8. Aminoglykoside                       | 52,9             | 47,9        | 57,9          |
| 9. Glykopeptide                         | 22,2             | 37,0        | 36,7          |
| 10. Imidazolderivate                    | 82,4             | 36,4        | 40,7          |

1. Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam.
  2. Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin.
  3. Cefuroxim, Cefotiam, Cefaclor.
  4. Cefotaxim, Cefazidim, Ceftriaxon, Cefepim, Cefixim, Cefpodoxim.
  5. Imipenem, Meropenem.
  6. Ampicillin, Amoxicillin, Mezlocillin, Piperacillin.
  7. Erythromycin, Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin.
  8. Gentamicin, Streptomycin, Tobramycin, Neomycin, Amikacin, Netilmicin.
  9. Vancomycin, Teicoplanin.
  10. Metronidazol.
- DDD Defined daily dose.

Tabelle 3  
Resistenzraten (RR) und Anzahl resistenter Isolate/1.000 Patiententage ausgewählter Erreger-Antibiotika-Kombinationen von 22 SARI-Intensivstationen, die nach DIN testen, Februar 2000 bis Juni 2003

| Erreger              | Substanz                        | Getestete Isolate (n) | RR [%] | Anzahl resistente Isolate/ 1.000 Patiententage |
|----------------------|---------------------------------|-----------------------|--------|--|
| <i>S. aureus</i>     | Oxacillin                       | 4.154                 | 22,7   | 3,24   |
| <i>S. pneumoniae</i> | Erythromycin                    | 287                   | 5,6    | 0,06   |
| <i>E. faecium</i>    | Vancomycin                      | 897                   | 2,2    | 0,07   |
| <i>E. coli</i>       | Ampicillin/Sulbactam            | 2.651                 | 26,7   | 2,44   |
|                      | Ciprofloxacin                   | 3.136                 | 11,5   | 1,28   |
|                      | Piperacillin/Tazobactam         | 3.046                 | 5,7    | 0,6  |
| <i>K. pneumoniae</i> | Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim | 1.756                 | 8,8    | 0,44   |
|                      | Ciprofloxacin                   | 1.288                 | 7,5    | 0,31   |
| <i>P. aeruginosa</i> | Ceftazidim                      | 2.413                 | 15,9   | 1,43   |
|                      | Ciprofloxacin                   | 2.420                 | 18,3   | 1,68   |
|                      | Imipenem                        | 2.136                 | 26,1   | 2,06   |
|                      | Piperacillin/Tazobactam         | 2.382                 | 24,3   | 2,17   |

reger nosokomialer Infektionen auf Intensivstationen (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*, *E. cloacae*). Das Ziel war es, eine Aussage über die Genauigkeit der für SARI erhobenen Resistenzdaten treffen zu können.

17 der 20 Laboratorien identifizierten Genus und Spezies aller 10 Erreger richtig. Zwei Laboratorien bestimmten je 2 Erreger falsch, ein Labor bestimmte einen Erreger falsch.

Von 560 erwarteten Resistenztestungsergebnissen wurden 530 getestet

und zurückgemeldet. Die Übereinstimmung zwischen den zurückgemeldeten und den erwarteten Ergebnissen lag bei den nach DIN testenden Laboratorien bei 94%, bei den nach NCCLS testenden Laboratorien bei 99%.

Bemerkenswert war, dass nur die Hälfte der Laboratorien die ESBL-Aktivität eines *K.-pneumoniae*-Stamms erkannte. Die Nachtestung von 170 vorwiegend Ciprofloxacin-resistenten Enterobacteriaceae zeigte bei 60 Stämmen eine ESBL-Aktivität (ESBL: Extended Spectrum-β-Lactamasen), wobei auf 2 ITS eine endemische Situation mit bestimmten *K.-pneumoniae*-Stämmen zu Tage trat.

Die Nachtestung eingesendeter resistenter Isolate ergab einen major error bei 7,7% der als Chinolon-resistent, bei 7,0% der als Carbapenem-resistent sowie bei 235 der zuerst als Amikacin-resistent bestimmten Isolate. Lediglich 2,5% der als MRSA eingesendeten Stämme ließen sich nicht bestätigen.

#### Antibiotikaverbrauch

Durchschnittlich wurden 1,3 Antibiotikagesdosen/Patiententag auf SARI-ITS verabreicht. Penicilline mit Betalaktamaseinhibitor und Chinolone haben

Tabelle 4  
Veränderungen der Resistenzraten der DIN-Stationen von Juli 2000 bis Juli 2003

| Erreger              | Substanz                        | Resistenzrate    |                  |                | Wilcoxon-Test verbundene Stichproben RR (Juli 00–Juni 01) gegen RR (Juli 02–Juni 03) p-Wert (2-seitig) | Lineare Regression (RR Quartale; 3. Q. 2000 bis 2. Q. 2003) |        |
|----------------------|---------------------------------|------------------|------------------|----------------|--|---|--------|
|                      |                                 | Juli 00– Juni 01 | Juli 01– Juni 02 | Juli02– Juni03 |  | Koeffizient   | p-Wert |
| <i>S. aureus</i>     | Oxacillin                       | 17,1             | 20,0             | 26,5           | 0,007*   | 1,58  | 0,002* |
| <i>S. pneumoniae</i> | Erythromycin                    | 10,0             | 4,0              | 6,7            | 0,180  | 0,08  | 0,865  |
| <i>E. faecium</i>    | Vancomycin                      | 3,3              | 2,5              | 0,8            | 0,249  | -0,37   | 0,184  |
| <i>E. coli</i>       | Ampicillin/Sulbactam            | 21,7             | 24,2             | 29,1           | 0,925  | 0,80  | 0,041* |
|                      | Ciprofloxacin                   | 8,3              | 10,6             | 14,4           | 0,014*   | 0,58  | 0,085  |
|                      | Piperacillin/Tazobactam         | 4,4              | 5,3              | 5,0            | 0,569  | -0,03   | 0,827  |
| <i>K. pneumoniae</i> | Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim | 0,7              | 9,2              | 11,0           | 0,136  | 1,20  | 0,024* |
|                      | Ciprofloxacin                   | 6,0              | 7,9              | 7,3            | 0,859  | 0,27  | 0,600  |
| <i>P. aeruginosa</i> | Ceftazidim                      | 15,2             | 17,3             | 16,7           | 0,865  | 0,35  | 0,221  |
|                      | Ciprofloxacin                   | 18,6             | 21,4             | 18,2           | 0,381  | 0,21  | 0,697  |
|                      | Imipenem                        | 27,9             | 25,7             | 27,3           | 0,650  | -0,06   | 0,928  |
|                      | Piperacillin/Tazobactam         | 23,0             | 25,0             | 27,1           | 0,796  | 0,38  | 0,364  |

\* Signifikant.

Tabelle 5

**Signifikante ( $p < 0,05$ ) Korrelationen von Antibiotikaaanwendung und Resistenzraten mit einem Korrelationskoeffizienten (KK)  $> 0,6$ , Februar 2000 bis Juni 2003**

| Erreger (2-seitig)                        | Antibiotikum            | Spearman-KK | Signifikanz |
|---|-------------------------|-------------|-------------|
| Oxacillin-res. <i>S. aureus</i>           | Ciprofloxacin           | 0,648       | 0,001       |
| Ciproflox.-res. <i>S. pneumoniae</i>      | Tetrazykline            | 0,628       | 0,007       |
| Ceftazidim-res. <i>P. aeruginosa</i>      | Chinolone               | 0,639       | 0,001       |
| Piperacillin/T.-res. <i>P. aeruginosa</i> | Chinolone               | 0,674       | 0,001       |
| Imipenem-res. <i>P. aeruginosa</i>        | Imipenem                | 0,719       | 0,000       |
| Ciproflox.-res. <i>E. cloacae</i>         | Chinolone               | 0,613       | 0,002       |
| Cotrimoxazol-res. <i>S. maltophilia</i>   | Penicilline mit BLI     | 0,609       | 0,021       |
| Ampicillin/S.-res. <i>K. pneumoniae</i> . | Piperacillin-Tazobactam | 0,629       | 0,003       |
|   | Carbapeneme             | 0,620       | 0,004       |
|   | Imipenem                | 0,668       | 0,001       |

die höchsten Anwendungsdichten unabhängig von der Art der ITS. Trotzdem gibt es abhängig von der Fachrichtung der ITS Unterschiede im Einsatz einzelner Antibiotikagruppen, die beim Vergleich der Antibiotikaverbräuche berücksichtigt werden müssen (Tabelle 2).

### Resistenzraten

Insgesamt wurden Resistenzdaten zu 37.612 Erregern unabhängig davon erfasst, ob sie verantwortlich für eine Infektion oder Kolonisation sind. Die 13 erfassten Erreger (ohne copy strains) verteilten sich folgendermaßen: *S. aureus* (n=7.783; 20,7%), *S. pneumoniae* (n=624; 1,7%), Koagulase-negative Staphylokokken (n=5.914; 15,7%), *E. faecalis* (n=3.973; 10,6%), *E. faecium* (n=1.330; 3,5%), *E. coli* (n=6.192; 16,5%), *K. pneumoniae* (n=2.448; 6,5%), *E. cloacae* (n=2.199; 5,8%), *Citrobacter* spp. (n=692; 1,8%), *S. marcescens* (n=750; 2,0%), *P. aeruginosa* (n=3.690; 9,8%), *A. baumannii* (n=947; 2,5%), *S. maltophilia* (n=1.070; 2,8%). Tabelle 3 zeigt die Resistenzdaten (Testung nach DIN) und Resistenzdichten (RR/1.000 Patiententage) ausgewählter wichtiger Infektionserreger auf ITS.

Vergleicht man die Resistenzraten der Intensivstationen, die nach DIN testen, zwischen den Zeiträumen z<sub>1</sub>=Juli 2000 bis Juni 2001 und z<sub>3</sub>=Juli 2002 bis Juni 2003 und testet mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben, so zeigen sich signifikante Unterschiede (Anstieg) bei MRSA- und bei Ciprofloxacin-resistenten *E. coli* (Tabelle 4). Für die quartalsweise berechneten Resistenzra-

ten sind die linearen Trends für MRSA, Ampicillin/Sulbactam-resistente *E. coli* und Cefotaxim/Ceftriaxon/Ceftazidim-resistente *K. pneumoniae* signifikant (Anstieg).

### Genodiversität von *P. aeruginosa*

Hohe Resistenzraten können sowohl durch Antibiotikagebrauch als auch durch Kreuzübertragungen (Transmissionen) verursacht sein. Eine stationsbasierte Zuordnung von Genotypen kann indirekt Hinweise auf erhöhte Übertragungsraten geben. Bei einer Häufung von Übertragungseignissen ist eine niedrigere Diversität der von einer Station untersuchten Stämme zu erwarten als bei ständig erneuter Selektion bzw. Induktion von Resistenzen von ständig mit Patienten neu auf die ITS kommenden Stämmen.

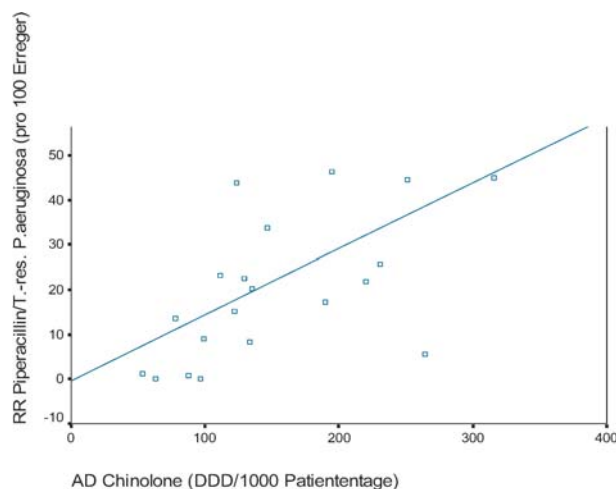


Abb. 1 ◀ **Korrelation der Anwendungsdichte (AD) von Chinolonen und der Resistenzrate (RR) von Piperacillin/Tazobactam-resistenten *P. aeruginosa* (ITS n=22, Testung nach DIN)**

Zur Bestimmung der Diversität Imipenem-resistenter *P. aeruginosa* bei unterschiedlichen Carbapenem-AD und Imipenem-RR wurden 168 Isolate von 22 ITS 122 Genotypen zugeordnet. Aufgrund der vergleichsweise geringen Zahl der pro Station vorhandenen Stämme wurde die stationsbasierte Diversität nicht in der Art des gebräuchlichen Simpson-Index bestimmt, sondern vereinfacht als Quotient aus Anzahl der verschiedenen Genotypen -1 geteilt durch Anzahl der typisierten Isolate -1 berechnet. Es wurde jedoch sichergestellt, dass eine sehr hohe, signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Maßzahlen und den Rängen dieser beiden Maßzahlen besteht.

Stationen mit hohen Resistenzraten und niedrigen Antibiotikaverbräuchen zeigten hier eine signifikant niedrigere Diversität gegenüber den anderen Stationen. Dass jedoch beide Problemfelder auch gleichzeitig mögliche Ursachen erhöhter Resistenzraten sein können, ließ sich exemplarisch an den Ergebnissen zur Diversität Ciprofloxacin-resistenter *P. aeruginosa* bei unterschiedlichen Chinolon AD und Ciprofloxacin RR verdeutlichen. Es wurden 144 Ciprofloxacin-resistente *P. aeruginosa* Isolate von 26 ITS 105 Genotypen zugeordnet. Dabei zeigte sich, dass es sehr wohl auch Stationen mit hohen Anwendungsdichten und niedriger Diversität der untersuchten Isolate gibt, also mit möglichen Problemen sowohl im Hygienemanagement als auch in der Antibiotikaverordnung. Interessanterweise ergab sich bei getrennter Betrachtung der Stationen mit niedriger Diversität eine signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient  $KK=0,739$ ;  $p=0,01$ ) zwischen Verbrauch

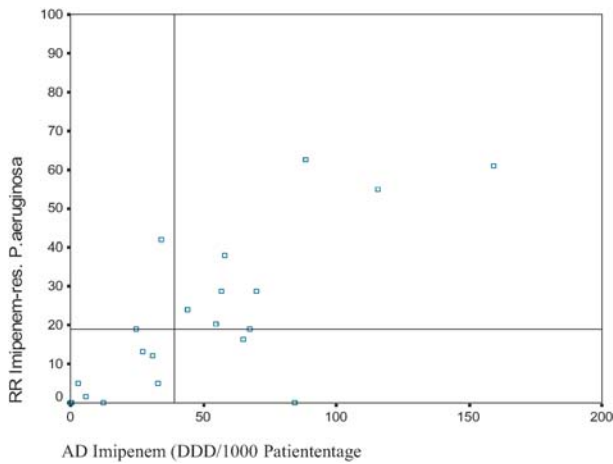


Abb. 2 ◀ **Korrelation der Anwendungsdichte (AD) von Imipenem und der Resistenzrate (RR) von Imipenem-resistenten *P. aeruginosa* (ITS n=22, Testung nach DIN)**

und Resistenzraten. Dieser Zusammenhang tritt besonders in Situationen erhöhter Übertragungsraten deutlicher hervor.

Tabelle 5 fasst die statistisch signifikanten Ergebnisse der Korrelation der Antibiotikaanwendungsdichten und der Resistenzraten zusammen (Spearman-Korrelationskoeffizient  $>0,6$ ). Abbildung 1 zeigt das Streudiagramm zwischen der kumulativen Anwendungsdichte von Chinolonen und der kumulativen Resistenzrate von Piperacillin/Tazobactam-resistenten *P. aeruginosa* auf SARI-ITS, die nach DIN testen ( $n=22$ ;  $KK=0,674$ ). Abbildung 2 und 3 zeigen analog die Streudiagramme für die Anwendungsdichte von Imipenem und die Resistenzrate von Imipenem-resistenten *P. aeruginosa* ( $KK=0,719$ ) bzw. die Anwendungsdichte von Chinolonen und die Resistenzrate von MRSA ( $KK=0,648$ ).

## Diskussion

Die Validität der erhobenen Resistenzraten konnte durch Nachtestung resistenter Stämme verschiedener Bakterienspezies in einem Referenzlabor bestätigt werden. Auch bei der Identifikation und Resistenzbestimmung von gut charakterisierten Teststämmen durch die teilnehmenden Laboratorien belegt die hohe Übereinstimmung zwischen erwartetem und zurückgemeldetem Ergebnis die Validität der im Rahmen von SARI erhobenen Resistenzdaten. Auffällig war jedoch die vergleichsweise große Zahl der Laboratorien, die ESBL-produzierende Klebsiellen nicht erkannte. Die Schwierigkeit beim Erkennen ESBL-produzierender *K. pneumoniae* ist auch in anderen Studien beschrieben worden [10].

Durch Genotypisieren der eingesendeten Isolate konnte nicht nur zu Ausbruchuntersuchungen mehrerer ITS beigetragen, sondern es konnten auch die folgenden Hypothesen des ICARE-Projekts getestet werden. Das Grundkonzept einer Korrelation von Resistenzraten (RR) und Antibiotikaanwendungsdichten (AD) beinhaltet 2 verschiedene Ursachen erhöhter Resistenzraten: die Selektion oder Induktion von Resistenzen durch den Einsatz von Antibiotika oder die Übertragung und Verbreitung von resistenten Bakterien durch unzureichende Hygienemaßnahmen. Beide Ursachen mit den daraus folgenden verschiedenen Handlungskonsequenzen können näherungsweise durch das Genotypisieren resistenter Isolate unterschieden werden. Bei einer Häufung von Übertragungsergebnissen wird die Diversität der auf einer Station untersuchten Stämme niedriger liegen als bei einer fortwährenden erneuten Selektion bzw. Induktion von Resistenzen. Allgemein gilt dies auch ohne Kenntnis der epidemiologischen Patientendaten, die zum Beleg konkreter einzel-

ner Übertragungsergebnisse notwendig wären. Im Rahmen der Konzeption von SARI eignen sich für eine solche Untersuchung am ehesten *P. aeruginosa* Isolate, weil Ciprofloxacin bzw. Carbapenem-resistente *P. aeruginosa* nach MRSA die zweithäufigsten eingesendeten Spezies sind und im Gegensatz zu MRSA eine natürlicherweise höhere Diversität der Speziespopulation haben. Am Beispiel von Imipenem- und Ciprofloxacin-resistenten *P. aeruginosa* ließ sich somit erstmals die Hypothese grundsätzlich bestätigen, dass hohe Resistenzraten bei niedrigen Anwendungsdichten eher auf Probleme im Hygienemanagement schließen lassen.

In den letzten 20 Jahren gab es einige Studien, die den Zusammenhang von Antibiotikaeinsatz und Resistenzsituation anhand von Surveillancedaten untersuchten. So konnte gezeigt werden, dass durch eine Reduktion der Amoxicillin/Clavulansäure-Anwendung die Rate der resistenten *E.-coli*-Isolate gesenkt werden konnte [11]. Ebenso gelang es in Finnland durch eine landesweite Antibiotikapolitik, die auf eine Vermeidung von Makroliden im ambulanten Bereich abzielte, die Rate der Makrolid-resistenten A-Streptokokken deutlich zu reduzieren [12].

Die Daten aus SARI dienen den beteiligten ITS in erster Linie als Orientierungsdaten, als Vergleichsdaten mit anderen ITS und als Grundlage für Verbesserungen im Antibiotika- und Hygienemanagement. Darüber hinaus können sie aber auch verwendet werden, um Korrelationen zu berechnen, wobei aber Korrelation nicht mit Kausalität gleichzusetzen ist. Allerdings zeigte sich auch bei den SARI-Daten eine signifikante Korrelation zwischen dem Imipenem-Verbrauch

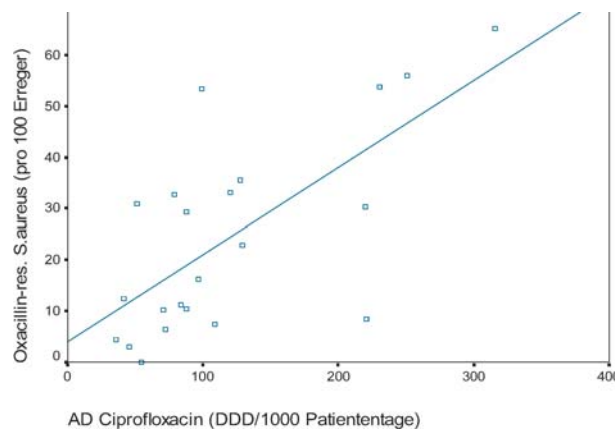


Abb. 3 ◀ **Korrelation der Anwendungsdichte (AD) von Chinolonen und der Resistenzrate (RR) von Methicillin-resistenten *S. aureus* (ITS n=22, Testung nach DIN)**

und Imipenem-resistenten *P. aeruginosa*, wie sie auch in einem 600 Bettenkrankenhaus über einen Dreijahreszeitraum beschrieben wurde [13]. In dieser Studie zeigte sich darüber hinaus eine Assoziation zwischen Imipenem-Verbrauch und Resistenzen von *P. aeruginosa* gegenüber Ceftazidim und Piperacillin/Tazobactam, die bei den SARI-ITS gleichfalls signifikant ist (Ceftazidim  $KK=0,45$ ;  $p=0,035$  und Piperacillin/Tazobactam  $KK=0,48$ ;  $p=0,024$ ). Eine noch stärkere positive Korrelation fanden wir jedoch bei Chinolonen und einer Resistenz von *P. aeruginosa* gegenüber Ceftazidim und Piperacillin/Tazobactam. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde weiterhin gezeigt, dass die Chinolonexposition ein signifikanter Risikofaktor für die nosokomiale Akquisition von MRSA, nicht jedoch von MSSA ist [14]. Eine entsprechende Korrelation zeigte sich auch bei SARI. Andererseits gibt es positive Korrelationen z. B. zwischen dem Tetrazyklinverbrauch und Ciprofloxacin-resistenten *S. pneumoniae* oder zwischen dem Verbrauch von Penicillinen mit Betalaktamaseinhibitor und Cotrimoxazol-resistenten *S. maltophilia*, für die es bisher keine Untersuchungen und keine kausale Erklärung gibt. Dies macht auch eine Einschränkung der bisherigen Ergebnisse deutlich: Bei kumulativen Daten sowohl von Resistenzraten als auch Antibiotikaverbräuchen wird der Faktor Zeit außer Acht gelassen. Erst mit einer Methode wie der Zeitreihenanalyse ist es möglich, einen Zusammenhang und eine Erklärung für den Einsatz bestimmter Antibiotika und einer spezifischen Resistenz zu finden, um den Effekt von Verbrauch und Resistenz quantifizieren zu können und um abzuschätzen, mit welcher zeitlichen Verzögerung Resistenzänderungen auf den Antibiotikaverbrauch reagieren [15].

## Literatur

1. Archibald L, Phillips L, Monnet D et al. (1997) Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 24:211–215
2. Kresken M, D. Hafner FJ, Schmitz TA, Wichelhaus T (2003) Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. *Antinfektives Intellegence*, Bonn
3. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002 (2002) *Am J Infect Control* 30:458–475
4. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR et al. (1999) Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. *Clin Infect Dis* 29:245–252
5. Monnet DL, Archibald LK, Phillips L et al. (1998) Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:388–394
6. Allegranzi B, Luzzati R, Luzzani A et al. (2002) Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. *J Hosp Infect* 52:136–140
7. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA et al. (1991) Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 35:1284–1290
8. Monnet DL, Sorensen TL (1999) Interpreting the effectiveness of a national antibiotic policy and comparing antimicrobial use between countries. *J Hosp Infect* 43:239–242
9. Meyer E, Jonas D, Schwab F et al. (2003) Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive Care units (SARI). *Infection* 31:208–215
10. Tenover FC, Raney PM, Williams PP et al. (2003) Evaluation of the NCCLS extended-spectrum beta-Lactamase confirmation methods for *Escherichia coli* with isolates collected during project ICARE. *J Clin Microbiol* 41:3142–3146
11. Natsch S, Conrad C, Hartmeier C, Schmid B (1998) Use of amoxicillin-clavulanate and resistance in *Escherichia coli* over a 4-year period. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19:653–656
12. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J et al. (1997) The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 337:441–446
13. Lepper PM, Grusa E, Reichl H et al. (2002) Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 46:2920–2925
14. Weber SG, Gold HS, Hooper DC et al. (2003) Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 9:1415–1422
15. Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Campillos P et al. (2001) Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect* 7:29–36