

Aus der Klinik für Innere Medizin I - Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie
und Rheumatologie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Klinikdirektor: Prof. Dr. Dr. Philipp Staber

**Antibiotikaverbrauch, Prävalenz gramnegativer Erreger und
Resistenzlage von 3MRGN und 4MRGN während der
SARS-CoV-2-Pandemie 2020/2021**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2025

vorgelegt von: Elena Sophie Martin

geboren am: 14.08.1999 in Saarlouis

Tag der Promotion: 29. April 2026
Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig
Berichterstatter: Prof. Dr. Lorenz Thurner
Prof. Dr. Sören Leif Becker

Gender - Hinweis:

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	1
2	Zusammenfassung.....	3
2.1	Summary.....	5
3	Einleitung.....	7
3.1	Covid-19 und SARS-CoV-2-Pandemie.....	7
3.1.1	Definition und Epidemiologie.....	7
3.1.2	Erreger.....	9
3.1.3	Varianten.....	9
3.1.4	Übertragung.....	12
3.1.5	Symptome und Krankheitsverlauf.....	12
3.1.6	Maßnahmen in Deutschland.....	13
3.2	Ziel der Arbeit.....	13
3.3	Gramnegative Erreger und Resistenzen.....	13
3.3.1	Gramnegative Stäbchenbakterien.....	13
3.3.2	Natürliche und erworbene Antibiotikaresistenzen.....	14
3.3.3	Resistenzmechanismen.....	14
3.3.4	Zunehmende Verbreitung multiresistenter Erreger.....	16
3.3.5	MRGN-Definition.....	17
3.4	Optimierung des Antibiotikaeinsatzes.....	18
3.4.1	Antibiotic Stewardship.....	19
3.5	ATC/DDD - Klassifikation.....	20
3.6	Antibiotikaklassen und Wirkstoffe.....	21
3.7	Fragestellung.....	24
4	Material und Methoden.....	25
4.1	Die Universitätsklinik des Saarlandes und die Klinik für Hämatologie/Onkologie.....	25
4.2	Studiendesign und Studienperiode.....	25
4.3	Datenerfassung.....	25
4.3.1	Antimikrobieller Verbrauch.....	25
4.3.2	Mikrobiologische Daten: Erreger und Resistenzen.....	27
4.4	Statistische Auswertung.....	29
5	Ergebnisse.....	30
5.1	Antimikrobieller Verbrauch am UKS.....	30
5.1.1	Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Jahr.....	30
5.1.2	Antibiotika nach ATC-Klassifikation pro Jahr.....	30
5.1.3	Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Quartal.....	33
5.1.4	Antibiotika nach ATC-Gruppen pro Quartal.....	34
5.2	Antimikrobieller Verbrauch in der Hämatologie/Onkologie.....	40
5.2.1	Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Jahr.....	40
5.2.2	Antibiotika nach ATC-Klassifikation pro Jahr.....	40
5.2.3	Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Quartal.....	43
5.2.4	Antibiotika nach ATC-Gruppen pro Quartal.....	44

5.3 Prävalenz gramnegativer Erreger	50
5.3.1 Universitätsklinikum des Saarlandes.....	50
5.3.2 Hämatologie/Onkologie.....	55
5.4 Resistenzlage in der Hämatologie/Onkologie	59
5.5 Entwicklung der Patientenfallzahlen und des CMI	67
6 Diskussion.....	69
6.1 Bewertung des Antibiotikaverbrauches	69
6.1.1 Antibiotika zur systemischen Anwendung.....	69
6.1.2 Antibiotika nach ATC-Gruppen	73
6.1.3 Vergleich mit anderen Studien.....	76
6.1.4 Weitere Einflussfaktoren auf den Antibiotikaverbrauch.....	81
6.2 Bewertung der Erregerprävalenz	83
6.3 Bewertung der Resistenzlage	88
6.3.1 Therapieempfehlungen bei multiresistenten Erregern	90
6.4 Limitationen	91
6.5 Schlussfolgerung und Ausblick	92
7 Abbildungsverzeichnis.....	95
8 Tabellenverzeichnis.....	96
9 Literaturverzeichnis	97
10 Danksagung	114
11 Publikationen.....	115
12 Lebenslauf	116
13 Anhang.....	118

1 Abkürzungsverzeichnis

3MRGN	dreifach multiresistente gramnegative Erreger
4MRGN	vierfach multiresistente gramnegative Erreger
A	Acinetobacter
ABS	Antibiotic Stewardship
ACE2	Angiotensin Converting Enzyme 2
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BT	Bettentage
CAP	communitiy-acquired pneumonia
CMI	Case Mix Index
CRE	Carbapenem-resistente Enterobakterien
CRKP	Carbapenem-resistente Klebsiella pneumoniae
CRP	C-reaktives Protein
Covid-19	coronavirus disease 2019
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DDD	Defined Daily Dose
DNA / DNS	deoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
E	Escherichia, Enterococcus
ESBL	Extended-Spektrum Beta-Lactamasen
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
Gen	Generation
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
i	intermediär
ICU	Intensiv Care Unit
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IL-6	Interleukin-6
IOI	Interdisziplinäre Operative Intensivstation
K	Klebsiella
KMTS	Knochenmarktransplantationsstation
KPC	Klebsiella-Pneumoniae-Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
M1	Klinik für Innere Medizin I - Hämatologie/Onkologie
MDR	multidrug-resistant
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
MRGN	multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NCU	Normal Care Unit
NDM	New-Delhi-Metallobetalaktamase
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
P	Pseudomonas
PCR	polymerase chain reaction
PCT	Procalcitonin
PBP	Penicillin-bindende Proteine
PDD	Prescribed Daily Dose
r	resistent
RDD	Recommended Daily Dose
RKI	Robert Koch Institut
RNA / RNS	ribonucleic acid / Ribonukleinsäure
s	sensibel
S	Staphylococcus
SARS-CoV-1	Severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1
SARS-CoV-2	Severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
spp	species pluralis
TMPRSS2	transmembrane protease serine subtype 2

UKS..... Universitätsklinikum des Saarlandes
VIM..... Verona-Integron-Metallobetalaktamase
VOC..... variant of concern
VRE..... Vancomycin resistente Enterokokken
WHO World Health Organization
WLS Wahlleistungsstation
ZHN-UKS .. Zentrum für hämatologische Neoplasien am Universitätsklinikum des Saarlandes
ZVK..... Zentraler Venenkatheter

2 Zusammenfassung

Hintergrund: Der Ausbruch der SARS-CoV-2-Pandemie im März 2020 wirkte sich nicht nur auf den Klinikalltag und das Patientenaufkommen, sondern möglicherweise auch auf den Antibiotikaverbrauch sowie das Auftreten multiresistenter Erreger und antimikrobieller Resistenzen aus. Veränderungen im Antibiotikaverordnungsverhalten während der Pandemie und die Umsetzung umfassender Hygienemaßnahmen könnten das Auftreten antimikrobieller Resistenzen beeinflusst haben.

Methodik: In dieser unizentrischen retrospektiven Studie wurde der stationäre Antibiotikaverbrauch in den ersten beiden Jahren der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 mit dem Verbrauch der Vorjahre 2018/19 verglichen. Die Daten wurden sowohl jährlich als auch quartalsweise in Defined Daily Doses pro 100 Bettentage (DDD/100 BT) über das digitale Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA erfasst. Zusätzlich wurden die Prävalenz gramnegativer Bakterien sowie antimikrobielle Resistenzen von multiresistenten gramnegativen Erregern (3MRGN hauptsächlich mit erweitertem Spektrum von β -Lactamase-Produktion, 4MRGN mit verminderter Carbapenem-Empfindlichkeit) dargestellt. Die Daten des Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) und der Klinik für Hämatologie/Onkologie wurden statistisch mit linearer Regression, t-Test und χ^2 -Test analysiert.

Ergebnisse: Am UKS blieb der Gesamtverbrauch von Antibiotika während der SARS-CoV-2-Pandemie nahezu unverändert (2018/19: 71,7 vs. 2020/21: 72,3 DDD/100 BT). Allerdings ergab die lineare Regression beim Vergleich aller Quartale 2020/21 mit 2018/19 einen statistisch signifikanten Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie mit einem Anstieg im Verbrauch von Penicillinen+ β -Lactamase-Inhibitoren, Cephalosporinen der dritten Generation, Ceftazidim/Avibactam sowie für Meropenem, Vancomycin und Azithromycin. In der Hämatologie/Onkologie ist der Gesamtverbrauch 2020/21 im Vergleich zu 2018/19 von 110 um 13,4% auf 95 DDD/100 BD gesunken, vor allem aufgrund eines geringeren Verbrauches im Jahr 2020.

Die am häufigsten isolierten Erreger waren *Escherichia (E.) coli*, *Pseudomonas (P.) aeruginosa* und *Klebsiella (K.) pneumoniae*. Am UKS blieb der Anteil von 3MRGN und 4MRGN im ersten Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie (2020) gegenüber 2019 unverändert. Im zweiten Pandemiejahr (2021) ging der Anteil von 3MRGN (6 % vs. 3 %) und 4MRGN (2 % vs. 1,5 %) statistisch signifikant zurück, insbesondere bei 3MRGN *E. coli*, 3MRGN *K. pneumoniae* sowie 3 und 4MRGN *P. aeruginosa*. In der Hämatologie/Onkologie wurden im zweiten Jahr der Pandemie ebenfalls statistisch signifikant weniger 3MRGN-Isolate beobachtet (2019: 15 %, 2020: 15 %, 2021: 10 %), darunter hauptsächlich multiresistente *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*. Darüber hinaus war die Prävalenz von 4MRGN im Jahr 2020 etwas höher, ging aber im Jahr 2021 statistisch signifikant zurück (2019: 12 %, 2020: 14 %, 2021: 8 %).

Die Resistenz von 3MRGN *P. aeruginosa* gegenüber Meropenem nahm über die drei Beobachtungsjahre hinweg zu (2019: 38%, 2020: 57%, 2021: 100%). Außerdem wurden mehr 3MRGN *E. coli* mit Piperacillin/Tazobactam-Resistenz beobachtet (2019: 53 %, 2020: 68 %, 2021: 77 %). Im Gegensatz dazu gingen die Resistenzen gegenüber Gentamicin zurück, insbesondere bei 3MRGN *E. coli* (2019: 47%, 2020: 32%, 2021: 23%) und 4MRGN *K. pneumoniae* (2019/20: 95%, 2021: 81%).

Schlussfolgerung: Die SARS-CoV-2-Pandemie hatte teils signifikante Auswirkungen auf die Prävalenz von multiresistenten gramnegativen Erregern und den Antibiotikaverbrauch. Der Verbrauchsanstieg oben genannter Antibiotika könnte auf der höheren Inzidenz nosokomialer Infektionen sowie bakterieller Pneumonien infolge von Co- oder Superinfektion bei Covid-19 beruhen. Im Jahr 2021 zeigte sich ein Rückgang von 3MRGN und 4MRGN, welcher durch strenge Hygienemaßnahmen seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie sowie durch eine verminderte Patientenfallzahl bedingt sein könnte. Jedoch konnten auch Hinweise geliefert werden, dass durch einen erhöhten Einsatz bestimmter Antibiotika die Resistenzraten auf konkret diese Antibiotika gestiegen sind. Ein höherer Verbrauch von Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin in der Hämatologie/Onkologie in den Jahren 2018/19 verglichen mit 2020/21 ging zum Beispiel mit einer steigenden Resistenz von 3MRGN *E. coli*, 3MRGN *K. pneumoniae* und 3MRGN *P. aeruginosa* einher. Um auch in Zukunft bakterielle Infektionskrankheiten erfolgreich therapieren, die Wirksamkeit von Antibiotika gewährleisten und frühzeitig auf steigende antimikrobiellen Resistenzen reagieren zu können, ist die fortlaufende Dokumentation des stationären und ambulanten Antibiotikaverbrauchs von entscheidender Bedeutung.

2.1 Summary

Antibiotic consumption, prevalence of Gram-negative pathogens and resistance situation of 3MRGN and 4MRGN during the SARS-CoV-2 pandemic 2020/2021

Introduction: The outbreak of the SARS-CoV-2 pandemic in March 2020 not only had an impact on everyday hospital life and patient volumes, but possibly also on antibiotic consumption and the occurrence of multidrug-resistant pathogens and antimicrobial resistance. Changes in antibiotic prescribing behavior during the pandemic and the implementation of comprehensive hygiene measures may have influenced the occurrence of antimicrobial resistance.

Methods: In this unicentric retrospective study, inpatient antibiotic consumption in the first two years of the SARS-CoV-2 pandemic 2020/21 was compared with consumption in the previous years 2018/19. The data was recorded both annually and quarterly in defined daily doses per 100 bed days (DDD/100 BT) via the digital evaluation portal PREMAX® AVS from IQVIA. In addition, the prevalence of Gram-negative bacteria and the antimicrobial resistance of multi-resistant Gram-negative pathogens (3MRGN mainly with Extended-Spectrum- β -Lactamases production, 4MRGN with decreased carbapenem sensitivity) were presented. The data from Saarland University Hospital and its Department of Hematology/Oncology were statistically analyzed using linear regression, t-test and χ^2 -test.

Results: At the UKS, the total consumption of antibiotics remained almost unchanged during the SARS-CoV-2 pandemic (2018/19: 71.7 vs. 2020/21: 72.3 DDD/100 BT). However, the linear regression comparing all quarters of 2020/21 with 2018/19 revealed a statistically significant influence of the SARS-CoV-2 pandemic with an increase in the consumption of penicillins+ β -lactamase inhibitors, third-generation cephalosporins, ceftazidime-avibactam as well as for meropenem, vancomycin and azithromycin. In haematology/oncology, total consumption in 2020/21 fell by 13.4% from 110 DDD/100 BD in 2018/19 to 95 DDD/100 BD, mainly due to lower consumption in 2020.

The most frequently isolated pathogens were *Escherichia (E.) coli*, *Pseudomonas (P.) aeruginosa* and *Klebsiella (K.) pneumoniae*. At the UKS, the proportion of 3MRGN and 4MRGN remained unchanged in the first year of the SARS-CoV-2 pandemic (2020) compared to 2019. In the second pandemic year, 2021, the proportion of 3MRGN (6% vs. 3%) and 4MRGN (2% vs. 1.5%) decreased statistically significant, particularly for 3MRGN *E. coli*, 3MRGN *K. pneumoniae* and 3 and 4MRGN *P. aeruginosa*. In Hematology/Oncology, statistically significant fewer 3MRGN isolates were observed in the second year of the pandemic (2019: 15%, 2020: 15%, 2021: 10%), mainly included multiresistant *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*. Further, 4MRGN prevalence was slightly higher in 2020 but fell statistically significant in 2021 (2019: 12%, 2020: 14%, 2021: 8%).

The resistance of 3MRGN *P. aeruginosa* to meropenem increased over the three years of observation (2019: 38%, 2020: 57%, 2021: 100%). Additionally, more 3MRGN *E. coli* with piperacillin/tazobactam resistance (2019: 53%, 2020: 68%, 2021: 77%) were observed. In contrast, the rate of gentamicin resistant isolates declined, notably in 3MRGN *E. coli* (2019: 47%, 2020: 32%, 2021: 23%) and 4MRGN *K. pneumoniae* (2019/20: 95%, 2021: 81%).

Conclusion: The SARS-CoV-2 pandemic had a partially significant impact on the prevalence of multidrug-resistant Gram-negative pathogens and antibiotic consumption. The increase in consumption of the above-mentioned antibiotics could be due to the higher incidence of nosocomial infections and bacterial pneumonia as a result of co-infection or superinfection with Covid-19. In 2021, there was a decline in 3MRGN and 4MRGN, which could be due to strict hygiene measures since the start of the SARS-CoV-2 pandemic and a reduction in the number of patient cases. However, there are also indications that the increased use of certain antibiotics has led to an increase in resistance rates to these antibiotics in particular. Higher consumption of piperacillin/tazobactam and ciprofloxacin in haematology/oncology in 2018/19 compared to 2020/21, for example, was accompanied by increasing resistance to 3MRGN *E. coli*, 3MRGN *K. pneumoniae* and 3MRGN *P. aeruginosa*. Continuous documentation of inpatient and outpatient antibiotic consumption is crucial in order to be able to successfully treat bacterial infectious diseases in the future, ensure the effectiveness of antibiotics and react to increasing antimicrobial resistance at an early stage.

3 Einleitung

3.1 Covid-19 und SARS-CoV-2-Pandemie

3.1.1 Definition und Epidemiologie

Bei der Coronavirus disease 2019 (Covid-19) handelt es sich um eine akute, infektiöse Lungenerkrankung bzw. um ein akutes respiratorisches Syndrom, ausgelöst durch das Severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [70]. Der erste Fall weltweit wurde im Dezember 2019 in Wuhan, Provinz Hubei, China beschrieben [169]. In Deutschland wurde der erste Krankheitsfall am 28. Januar 2020 im Bundesland Bayern laborbestätigt [129]. Das neuartige Virus verbreitete sich aufgrund seiner hohen Ansteckungsrate innerhalb kürzester Zeit auf allen Kontinenten, sodass die Situation am 11. März 2020 durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Pandemie eingestuft wurde. Damals gab es weltweit bereits mehr als 118.000 infizierte Personen und 4.291 Todesfälle [170,190]. In Deutschland waren bis zu diesem Zeitpunkt drei Todesfälle sowie 1.567 laborbestätigte Fälle bekannt [130].

Abbildung 1 stellt die Inzidenz an Covid-19 Fällen mit jeweiligem Anteil der Verstorbenen, der hospitalisierten Fälle und der Fälle mit relevanten Symptomen im Verlauf des Jahres 2020 dar. Die Mehrzahl der Fälle in Deutschland bis zum 11. März 2020 trat in der Altersgruppe zwischen 20 und 60 Jahren auf [143], der Altersmedian lag bei 43 Jahren [130]. Unter den Fällen waren 595 (55%) männliche und 494 (45%) weibliche Personen [130]. Die Inkubationszeit, also die Zeit zwischen der Ansteckung und dem Auftreten erster klinischer Symptome, lag im Mittel bei fünf bis sechs Tagen [84,86] mit einer Spannweite von zwei bis vierzehn Tagen [84,143]. Mit der sogenannten Basisreproduktionszahl R_0 lässt sich berechnen, wie viele Personen von einer infektiösen Person durchschnittlich angesteckt werden, sofern keine Schutzmaßnahmen und Immunität in der Bevölkerung vorliegen. R_0 ist aber keine festgelegte Zahl, sondern eine Größe, die je nach Zeitpunkt und Bevölkerung variabel ist [143,144]. Erste Schätzungen von R_0 für SARS-CoV-2 ermittelten einen mittleren Wert zwischen 2,0 und 3,0 [86]. Eine hohe Anzahl der Patienten mit Covid-19 musste zudem intensivmedizinisch behandelt werden.

Abbildung 2 zeigt diese Anzahl im Verlauf vom 15. März 2020 bis zum 02. Januar 2022. Es ist zu erkennen, dass insbesondere im März/April 2020, von November 2020 bis Ende Januar 2021, von März bis Mai 2021 sowie im Dezember 2021 viele Intensivpatienten mit Covid-19 verzeichnet wurden.

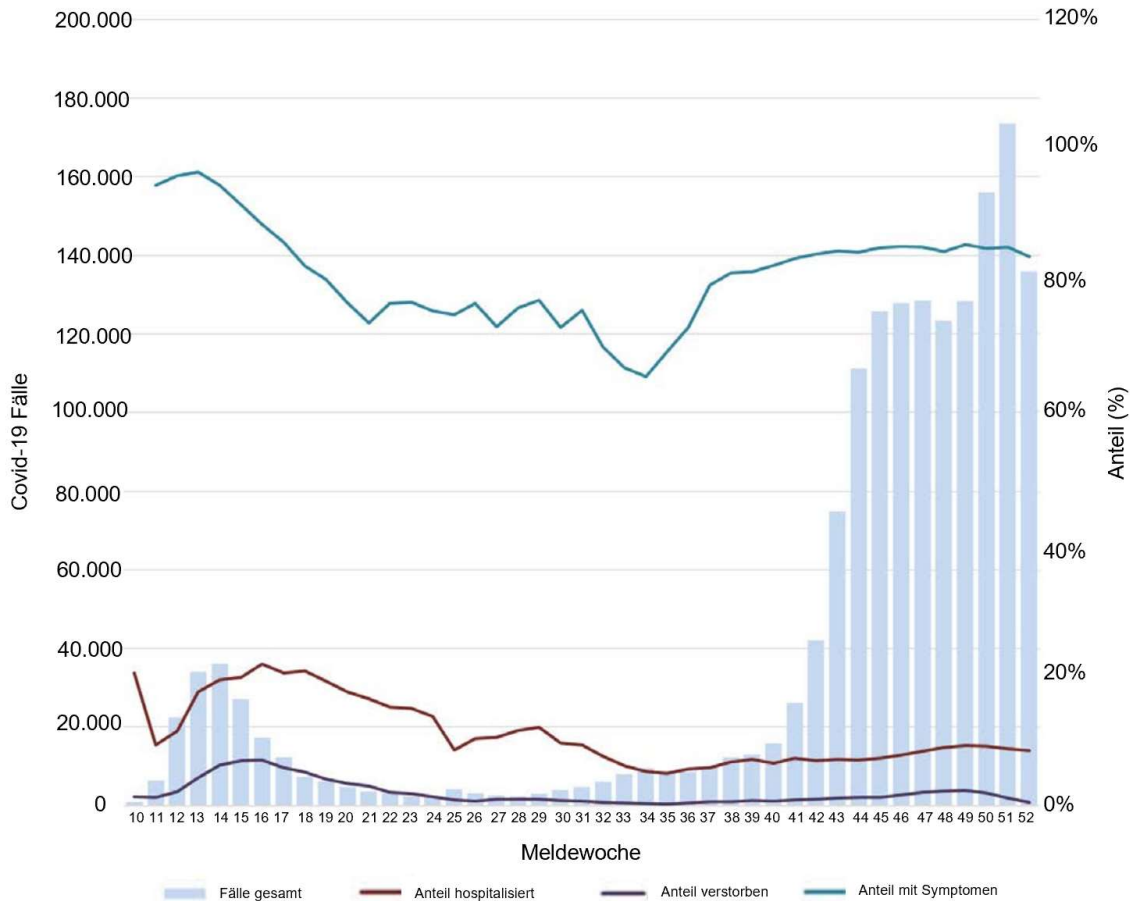


Abbildung 1: Anzahl an Covid-19 Fällen mit Anteil der Verstorbenen, der hospitalisierten Fälle und der Fälle mit relevanten Symptomen. Meldewochen 10-52/2020. Abbildung des RKI: Covid-19-Lagebericht 29.12.2020 (bearbeitet) [131]

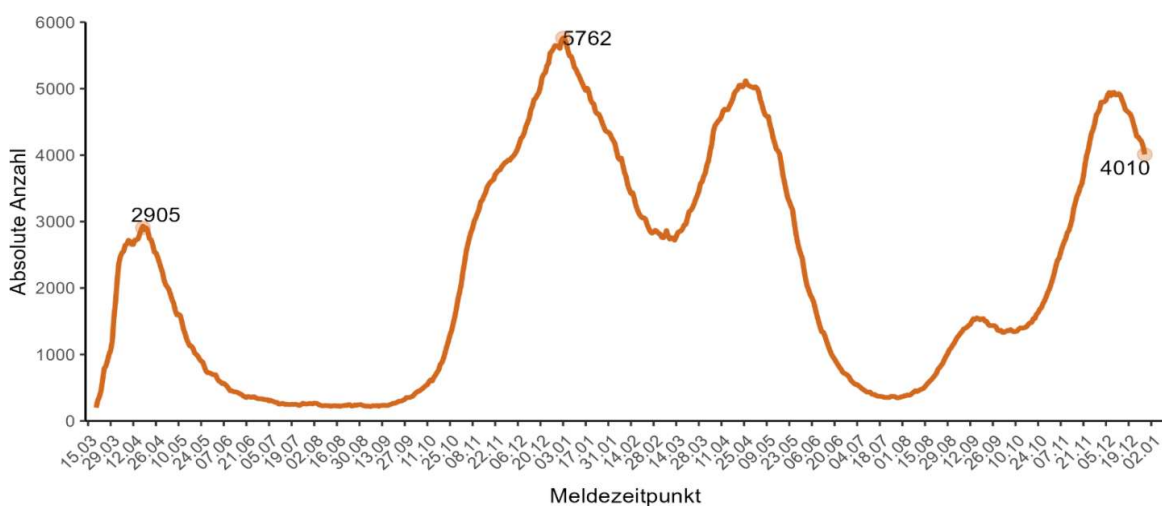


Abbildung 2: Anzahl intensivmedizinisch behandelter Covid-19-Fälle (15.03.2020 bis 02.01.2022). Zur Interpretation der Kurve im März/April 2020 ist zu beachten, dass noch nicht alle Meldebereiche im Register angemeldet waren. Abbildung des RKI: Covid-19-Lagebericht 30.12.2021 [132]

3.1.2 Erreger

Die Abkürzung SARS-CoV-2 steht für „Severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2“. Hierbei handelt es sich um ein RNA-Virus aus der Familie der Coronaviren, die bereits zweimal medizinische Relevanz erlangt haben [29]: SARS-CoV-1 führte 2002/03 ausgehend von Südostasien zu einer Epidemie [42,80,185], Middle East Respiratory Syndrome (MERS) 2012 zu einem Ausbruchsgeschehen insbesondere in den Ländern des Mittleren Ostens [183]. Von besonderer Bedeutung, insbesondere auch für die Entwicklung von Therapiemöglichkeiten, sind die membranständigen Strukturproteine. Das sogenannte Spike-Protein dient dem Virus durch Interaktion mit dem membranständigen Angiotensin-konvertierenden Enzym 2 (ACE2) der Bindung an die Wirtszelle. Hierfür wird zusätzlich der Co-Rezeptor TMPRSS2 (transmembrane protease serine subtype 2) benötigt, welcher ebenfalls von Beginn an zentraler Forschungspunkt bei der Entwicklung von Therapiemöglichkeiten war [69]. Das Virus bindet somit bevorzugt an Zellen, die ACE2 und TMPRSS2 exprimieren. Hierzu zählen neben den Zellen des Respirationstraktes auch das Alveolarepithel der Lunge, das Gefäßendothel, Hepatozyten, Enterozyten, Myokardzellen sowie Zellen der Niere und des Zentralen Nervensystems [117]. Die Virusreplikation und Freisetzung führt zur direkten Schädigung der Wirtszelle. Des Weiteren kann es bei mangelnder Immunantwort durch eine Immundysregulation und eine überschießende systemische Immunreaktion, auch Hyperinflammation genannt, mit Überproduktion proinflammatorischer Zytokine [56] zu indirekten Schädigungsmechanismen mit Multiorganbeteiligung kommen [148].

3.1.3 Varianten

Die Tatsache, dass sich das Genom von Viren über die Zeit hinweg verändert, ist keine neuartige Erscheinung bei SARS-CoV-2. Insbesondere andere RNA-Viren wie Influenzaviren und das Humane Immundefizienz Virus (HIV) sind dafür bekannt, dass ihre Replikation nicht fehlerfrei abläuft, wodurch Kopierfehler und Mutationen im viralen Genom erworben werden [127]. Anhand der verschiedenen Mutationen bzw. Aminosäureaustausche werden Viren in Varianten (oder auch Linien) eingeteilt. Diese Veränderungen können, müssen aber nicht, die Eigenschaften des Virus beeinflussen. Es kann sich z.B. die Übertragungsfähigkeit, die Infektiosität oder der Schweregrad der Erkrankung verändern [168]. Je nachdem wie schwerwiegend diese Veränderungen sind und welche Folgen daraus für die Bevölkerung und deren Gesundheit resultieren, klassifiziert die WHO SARS-CoV-2 Varianten als Variante unter Beobachtung (Variant of Interest, VOI) oder als besorgniserregende Variante (Variant of Concern, VOC) [168].

Insbesondere mit dem Ende der zweiten Infektionswelle im Februar 2021 stieg der Anteil besorgniserregender Virusvarianten, die 2020 eher eine untergeordnete Rolle gespielt hatten, deutlich an und der ursprüngliche Genotyp wurde nach und nach verdrängt [149]. Die fünf durch die WHO klassifizierten VOC sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

Bereits im Herbst 2020 wurde die Viruslinie B.1.1.7 (Virusvariante Alpha) in Großbritannien identifiziert [116,175] und im Dezember 2020 von der Public Health England als VOC eingestuft [116]. Mehrere Studien aus England berichteten von einer deutlich erhöhten Übertragbarkeit sowie von einer höheren Hospitalisierungs- sowie Mortalitätsrate [25,31]. Davies et. al schätzen die Reproduktionsrate der britischen Virusvariante um 43 bis 90 % höher ein [31]. Am 31. Januar 2021 hatte das RKI Kenntnis über 168 nachgewiesene SARS-CoV-2-Fälle der VOC B.1.1.7 aus 13 Bundesländern [133].

Neben der Variante Alpha aus England, wurde nahezu gleichzeitig im Dezember 2020 vom vermehrten Auftreten einer neuen Variante in Südafrika berichtet, welche aufgrund der raschen Ausbreitung in den Provinzen Ostkap und Westkap ebenfalls mit einer erhöhten Transmissibilität in Verbindung gebracht wurde [157]. Diese Linie mit dem Name B.1.351 (auch 501Y.V2 oder Virusvariante Beta) wurde Anfang 2021 auch in Deutschland nachgewiesen, aber mit niedrigeren Fallzahlen als die Variante Alpha. Laut RKI wurden bis zum 31. Januar 2021 27 Nachweise der VOC B.1.351 aus sieben Bundesländern gemeldet [133].

Im brasilianischen Staat Amazonas zirkulierte währenddessen eine weitere Variante, welche als P1 bzw. 501Y.V3 bezeichnet wurde und der Linie B.1.1.28 abstammte. Die mit dem griechischen Buchstaben Gamma betitelte Variante wies neben einem erhöhten Risiko der Transmission auch eine höherer Re-Infektionsrate auf [48]. Dies beruht vermutlich auf einer höheren Bindungsaffinität zum menschlichen ACE2-Rezeptor aufgrund eines Mutations-Trios im Spike-Protein [48]. Laut dem Bericht des RKI zu den Virusvarianten in Deutschland vom 26. Mai 2021 blieb der prozentuale Anteil der Gamma-Variante in Deutschland mit 0,3% im Zeitraum von Anfang Januar bis Mitte Mai 2021 jedoch konstant niedrig [137].

Seit Mai 2021 wurde die aus Indien stammende Variante Delta der Linie B.1.617.2 mit ihren Untervarianten als VOC klassifiziert [171]. In Deutschland breitete sich die indische Variante vor allem ab Juni aus. Wie **Abbildung 3** zu entnehmen ist, stieg der prozentuale Anteil an Delta-Infektionen von 7,8 % in Kalenderwoche (KW) 22 (Anfang Juni) zu 74,0 % in KW 26 (Anfang Juli) und verzehnfachte sich somit fast innerhalb eines Monats [138]. Im Vergleich zum Wildtyp besitzt die Delta-Variante mehrere Mutationen, von denen zwei das Spike-Protein betreffen. Diese wurden zum einen mit einer reduzierten Wirksamkeit der humoralen und zellulären Immunantwort und zum anderen mit einer erhöhten Übertragbarkeit in Verbindung gebracht [138]. Des Weiteren untersuchten Lopez Bernal et al. die Wirksamkeit der bis dahin verfügbaren Impfsereen (ChAdOx1 als Vektorimpfstoff von AstraZeneca und BNT162b2 als mRNA-Impfstoff von BioNTech/Pfizer) und konnten bei beiden Präparaten eine reduzierte Schutzwirkung gegenüber der Delta-Variante zeigen [74].

Verbreitung der SARS-CoV-2 Virusvarianten in Deutschland

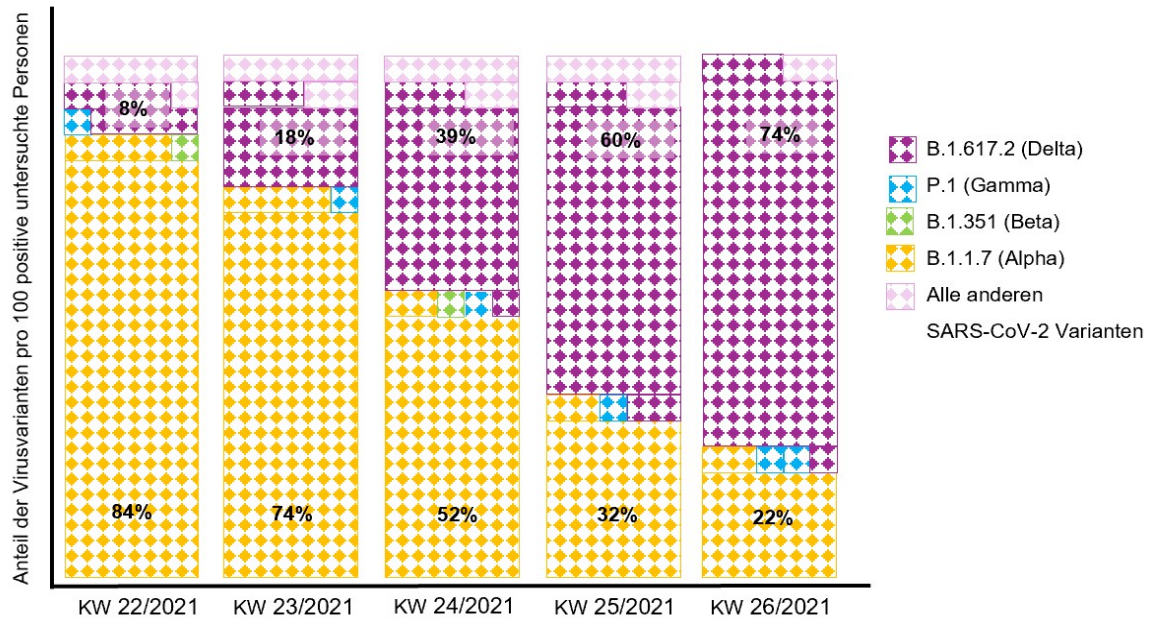


Abbildung 3: Verbreitung der SARS-CoV-2 Virusvarianten in Deutschland. Abbildung in Anlehnung an den Bericht des RKI zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 vom 14. Juli 2021 [138]

Am 26. November 2021 wurde eine neue Virusvariante der Linie B.1.1.529 mit zahlreichen Subtypen und dem Namen Omikron durch die WHO als VOC eingestuft. Der erste Omikron-Fall wurde aus Südafrika gemeldet, wo zeitgleich mit der Entdeckung eine starke Zunahme der Infektionszahlen verzeichnet wurde. Das Besorgniserregende dieser Variante waren ebenfalls zahlreiche Mutationen, die insbesondere Aminosäureänderungen des Spike-Proteins beinhalteten und mit einem Wachstumsvorteil sowie einer erhöhten Transmission, Immunevasion und Re-Infektionsrate einhergingen [166]. Die Ausbreitung in Deutschland war innerhalb der einzelnen Bundesländer sehr variabel. Im Wochenbericht des RKI vom 23. Dezember 2021 lag der Anteil an Omikron-Infektionen in Bremen bereits bei 21 %, im Saarland dagegen noch bei 0 % [134].

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der fünf VOC mit ihrem Namen und dem Ort ihrer erstmaligen Entdeckung. Der exakte Zeitpunkt der erstmaligen Entdeckung ist rückblickend nicht eindeutig herauszufinden, zudem finden sich je nach Quelle verschiedene Daten.

Griechische Bezeichnung	Wissenschaftlicher Name bzw. Pangolin-Nomenklatur der WHO	Erstmals entdeckt in
Alpha	B.1.1.7	Großbritannien
Beta	B.1.351	Südafrika
Gamma	P.1 oder B.1.1.28	Brasilien
Delta	B.1.617.2	Indien
Omikron	B.1.1.529	Südafrika

Tabelle 1: Übersicht der fünf Variants of Concern (VOC)

3.1.4 Übertragung

Es sind verschiedene Möglichkeiten der Erregerübertragung bekannt, wobei die Hauptwege die Tröpfcheninfektion und die aerogene Übertragung zu sein scheinen [145]. Der Übergang zwischen beiden Transmissionswegen ist dabei fließend. Infizierte Personen setzen beispielsweise beim Ausatmen, Sprechen, Husten oder Niesen das Virus in respiratorischen Partikeln frei. Durch direkten Kontakt mit den Schleimhäuten oder nach Übertragung durch die Luft durch Inhalation dieser infektiösen Partikel kann sich dann eine andere Person mit dem Virus infizieren [167]. Die Unterscheidung zwischen Tröpfchen und Aerosolen beruht vor allem auf der Partikelgröße und den physikalischen Eigenschaften. Im Gegensatz zu Tröpfchen können Aerosole über längere Zeit in der Luft schweben und sich dadurch in geschlossenen Räumen verteilen, sodass die Infektionsgefahr in schlecht belüfteten und/oder überfüllten Räumen erhöht ist [145]. Eine dritte Art der Übertragung erfolgt über das Anfassen kontaminierter Oberflächen mit anschließendem Kontakt zu den Schleimhäuten [167].

3.1.5 Symptome und Krankheitsverlauf

Die klinische Präsentation erwies sich als unspezifisch und individuell variabel. Die Mehrheit zeigte einen milden grippeähnlichen Verlauf. Als häufigste Symptome wurden Fieber, Husten, Schnupfen und Störungen des Geschmacks- und Geruchssinns beschrieben (**Abbildung 4**). Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen konnten ebenfalls auftreten. In schweren Fällen kam es mitunter zu Atemnot, respiratorischer Insuffizienz, Abfall der Sauerstoffsättigung, Entwicklung einer Pneumonie bis hin zu kritischen Verläufen mit der Notwendigkeit einer Intubation und maschineller Beatmung. Risikogruppen waren aufgrund einer Reihe prädisponierender Vorerkrankungen und einer Vielzahl weiterer Einflussfaktoren schwer zu definieren. Bei bestimmten Personengruppen, z.B. bei Menschen mit kardialen und/oder pulmonalen Vorerkrankungen traten schwere Verläufe gehäuft auf. Im Gegensatz dazu wurden aber auch komplett asymptomatische Fälle beschrieben [60,135].

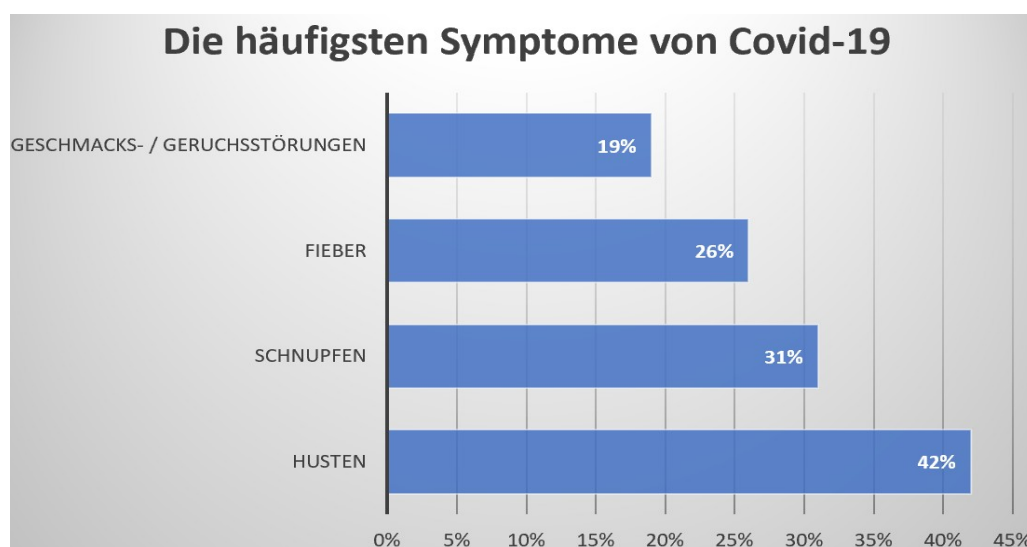


Abbildung 4: Die häufigsten Symptome von Covid-19. Daten des RKI, Stand 26.11.2021 [135]. Hinweis: Verlust von Geruch/ Geschmack wurde erst ab KW 17/2020 erfasst.

3.1.6 Maßnahmen in Deutschland

Am 12. Februar 2020, ungefähr zwei Wochen nachdem der erste SARS-CoV-2-Krankheitsfall in Deutschland bestätigt wurde, hatte der Ausbruch weltweite Auswirkungen erlangt. In Deutschland waren zu diesem Zeitpunkt 16 Menschen infiziert. Angesichts der rasanten Ausbreitung des Virus und der Ungewissheit, wie sich die Situation weiterhin entwickeln würde, wurde weitere zwei Wochen später, am 26. Februar 2020, auf europäischer Ebene geplant, Schutzausrüstung für medizinisches Personal zu beschaffen [192]. Dieser Beschluss stellte den Beginn einer Reihe hygienischer Maßnahmen dar, die im Laufe der Pandemie durchgesetzt wurden. Im Infektionsschutzgesetz wurden unter §28a und §28b Schutzmaßnahmen zur Verhinderung der Verbreitung von Covid-19 festgehalten, welche je nach Infektionsgeschehen und Höhe der Fallzahlen notwendig waren. Hierzu zählten z.B. die Maskenpflicht, Ausgangs- und/oder Kontaktbeschränkungen sowie die Verpflichtung zur Vorlage eines Impf-, Test- oder Genesenennachweises [186]. Im Anhang 13 sind alle wichtigen Maßnahmen und Beschlüsse, die am Universitätsklinikum des Saarlandes während der Jahre 2020/21 getroffen wurden, in Form eines Zeitstrahls aufgeführt.

3.2 Ziel der Arbeit

Die zuvor erwähnten Maßnahmen betrafen nicht nur das alltägliche Leben der Bevölkerung, sondern hatten auch einen erheblichen Einfluss auf den medizinischen Sektor. Neben Veränderungen im Klinikalltag und Patientenaufkommen könnten die SARS-CoV-2-Pandemie sowie die eingeführten Hygienemaßnahmen ebenso Einfluss auf weitere Parameter, wie z.B. den Antibiotikaverbrauch und das Vorkommen antimikrobieller Resistenzen genommen haben. Eine hohe Verordnung von Antibiotika und die Verbreitung multiresistenter, insbesondere gramnegativer Erreger stehen bereits seit längerem im Fokus der weltweiten infektiologischen Probleme [150]. In diesem Zusammenhang ist das Ziel der vorliegenden Arbeit zu überprüfen, inwiefern die SARS-CoV-2-Pandemie den Antibiotikaverbrauch, das Vorkommen gramnegativer Erreger und deren Resistenzen beeinflusst hat.

3.3 Gramnegative Erreger und Resistenzen

3.3.1 Gramnegative Stäbchenbakterien

Im Folgenden wird kurz auf die für diese Arbeit relevanten gramnegativen Stäbchenbakterien eingegangen. Sie können untergliedert werden in Enterobakterien und Non-Fermenter. Zu den Enterobakterien zählen unter anderem *Escherichia (E.) coli*, *Klebsiellen (K.)*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* sowie *Proteus spp.* Wichtige Vertreter der Non-Fermenter sind *Pseudomonas (P.) aeruginosa* und *Acinetobacter (A.) baumannii*. Alle genannten Mikroorganismen kommen als Teil der gesunden Darmflora, Non-Fermenter zusätzlich als Besiedler von Haut und Schleimhäuten, natürlicherweise beim Menschen vor. Ihre medizinische Relevanz ist dadurch bedingt, dass sie oftmals Erreger schwerer nosokomialer

Infektionen sind, insbesondere bei älteren und immungeschwächten Personen. Dringen die Bakterien nämlich aus dem Darm oder von der Haut in die Blutbahn, in Wunden oder andere Körperregionen ein, können sie Pneumonien, intraabdominelle Infektionen oder komplizierte Harnwegs- und Wundinfektionen bis hin zur Sepsis hervorrufen [106].

3.3.2 Natürliche und erworbene Antibiotikaresistenzen

Antibiotikaresistenz bedeutet, dass Bakterien Mechanismen besitzen, die die bakteriostatische oder bakterizide Wirkung von Antibiotika verhindern. Man differenziert dabei zwischen natürlichen (intrinsischen) und erworbenen Resistenzen. Intrinsische Resistenzen beruhen auf natürlich vorkommenden Eigenschaften oder Genen von Bakterien [155] und sind somit bereits vor Beginn einer Antibiotikatherapie vorhanden. Ein Beispiel hierfür ist die β -Lactam-Resistenz von Mykoplasmen, also Bakterien ohne Zellwand [6], da β -Lactam-Antibiotika über eine Synthesehemmung der bakteriellen Zellwand wirken. Bei den besorgniserregenderen erworbenen Resistenzen sind Antibiotika, die ursprünglich einmal wirksam waren, plötzlich wirkungslos und können nicht mehr zur Therapie eingesetzt werden. Ursache dafür sind Veränderungen im bakteriellen Erbgut. Dies geschieht z.B. durch spontane Mutationen bei der Zellteilung (vertikal) oder durch die Aufnahme fremder Resistenzgene von anderen Bakterien (horizontal). Tauschen unterschiedliche Bakterienspezies verschiedene Resistenzgene untereinander aus, entstehen multiresistente Bakterien. Das bedeutet, mehrere Resistenzgene im Erbgut eines Erregers schützen diesen vor verschiedenen Antibiotika [155]. Insbesondere in Krankenhäusern mit hohem Antibiotikaverbrauch werden diese multiresistenten Erreger selektioniert und können sich somit stark vermehren [15].

3.3.3 Resistenzmechanismen

Es sind verschiedene Mechanismen der Resistenzbildung bekannt, wobei eine Möglichkeit der Abbau des entsprechenden Antibiotikums durch bakterielle Enzyme ist. Erwähnenswert sind hier vor allem die β -Lactamasen. Diese gehören zu den wichtigsten Resistenzmechanismen gramnegativer Erreger und sind für die zunehmende Resistenz von Enterobakterien, insbesondere von *E. coli*, *Klebsiella* und von Non-Fermenter gegenüber β -Lactam-Antibiotika verantwortlich [147]. Durch die Hydrolyse des β -Lactam-Rings können diese Bakterien β -Lactam-Antibiotika inaktivieren [4]. Aufgrund der Vielfältigkeit von β -Lactamasen wurde 1980 das sogenannte Ambler-Schema zur Klassifizierung entwickelt [4]. Demnach werden β -Lactamasen nach ihrer Molekülstruktur in die Klassen A bis D eingeteilt, wobei solche der Klassen A, C und D einen Serinrest im aktiven Zentrum besitzen und solche der Klasse B ein Zinkion, weshalb diese auch als Metalloenzyme beschrieben werden [128]. Durch Punktmutationen in den β -Lactamase-Genen entstehen sogenannte Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) [77], welche zur Hydrolyse einer Reihe von β -Lactam-Antibiotika fähig sind. Es können mittlerweile mehrere ESBL-Gruppen unterschieden werden, u.a. TEM-, SHV-, sowie CTX-M-Enzyme. Die Gene, die β -Lactamasen exprimieren, können durch

horizontalen Gentransfer über Plasmide, sprich zirkuläre DNA-Moleküle, an andere Bakterienarten weitergegeben werden, wodurch sich Resistenzen leicht und schnell ausbreiten können [128]. Neben ESBL sind vor allem AmpC- β -Lactamasen für die Resistenz von gramnegativen Erregern gegenüber Cephalosporinen verantwortlich [73]. Chromosomale ampC-Gene kommen bei vielen Enterobakterien natürlicherweise vor, durch Mutationen kann es jedoch zur Überproduktion der AmpC- β -Lactamasen kommen, die dann wie alle β -Lactamasen über horizontalen Gentransfer zwischen verschiedenen Erregerspezies ausgetauscht werden können. β -Lactamase-Inhibitoren zeigen bei AmpC- β -Lactamasen, im Gegensatz zu ESBL, keine oder nur eine sehr geringe Wirkung [128].

Ein weiteres Problem stellt die Carbapenem-Resistenz dar, da Präparate dieser Antibiotikagruppe bis vor ungefähr zehn Jahren noch als Reserveantibiotika galten, die bei Behandlung schwerer Infektionen eingesetzt werden konnten [104]. Da die Unempfindlichkeit ihnen gegenüber nahezu immer auch mit einer Resistenz gegenüber allen anderen β -Lactam-Antibiotika einhergeht, sind die Therapiemöglichkeiten dann stark eingeschränkt [47]. Es existieren unterschiedliche Mechanismen, die zu einer Carbapenem-Resistenz führen. Derzeit bedeutsam ist die Ausbreitung von Carbapenemasen, bakterielle Enzyme, die Carbapeneme sowie in der Regel auch alle anderen β -Lactam-Antibiotika hydrolysieren [103]. Wie bereits erwähnt, können auch die Gene für Carbapenemasen über Plasmide übertragen werden. Es gibt viele verschiedenen Carbapenemasen, wobei die wichtigsten weltweit derzeit die Klebsiella-Pneumoniae-Carbapenemase (KPC) [180], die Verona-Integron-Metallobetalaktamase (VIM) [85], die New-Delhi-Metallobetalaktamase (NDM) [181] und OXA-48 [114] sind [76].

Neben dem Abbau von Antibiotika durch bakterielle Enzyme existiert als weiterer Resistenzmechanismus die Veränderung der Zielstruktur von Antibiotika. Bekannte Erregerbeispiele, die sich diesen Mechanismus zu Nutze machen, sind Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA) [64] und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) [28]. Da diese zu den grampositiven Bakterien zählen, wird deren Resistenzmechanismus an dieser Stelle jedoch nicht detaillierter erläutert.

Abbildung 5 zeigt einen Überblick über die verschiedenen Wirkmechanismen von Antibiotika (links) und die Resistenzstrategien der Bakterien (rechts).

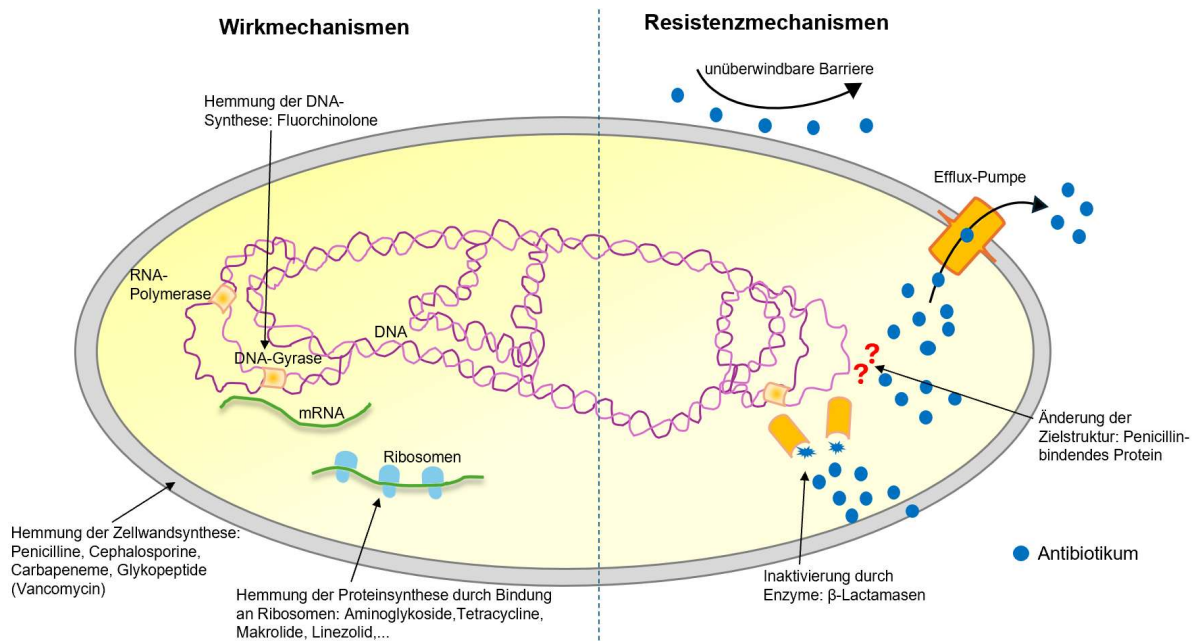


Abbildung 5: Wirkmechanismen von Antibiotika (links) und Resistenzstrategien der Bakterien (rechts).
Abbildung in Anlehnung an Dr. Leonard Kaysser, Deutsche Apotheker Zeitung (2014) [40]

3.3.4 Zunehmende Verbreitung multiresistenter Erreger

Einer der wichtigsten Gründe für die zunehmende Verbreitung multiresistenter Erreger ist der hohe Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung. Laut der WHO gibt es dafür drei Hauptgründe: erstens zur Therapie von Tiererkrankungen, zweitens zur Prävention von Ausbrüchen oder der Ausbreitung von Infektionskrankheiten innerhalb einer Tiergruppe (dabei spielen die Massentierhaltung auf engstem Raum und die weltweit hohe Nachfrage nach tierischen Produkten eine wichtige Rolle) und drittens zur Wachstumsförderung. Hierbei werden Antibiotika in subtherapeutischen Konzentrationen verabreicht, um eine rasche Gewichtszunahme bei den Tieren zu erzielen [109]. Doch gerade diese niedrigen Dosierungen erleichtern den Bakterien eine rasche Resistenzentwicklung [165]. Um dem entgegenzuwirken hat die WHO im Jahr 2017 eine neue Leitlinie für den Antibiotikaeinsatz bei Tieren, die zur Lebensmittelerzeugung gehalten werden, veröffentlicht. Die WHO empfiehlt darin, den antimikrobiellen Verbrauch in der Tierhaltung allgemein zu reduzieren sowie den zur Wachstumsförderung und zur Prävention von Krankheiten vollständig einzuschränken [165].

Abbildung 6 stellt verschiedene Wege der Resistenzübertragung zwischen Menschen und Tieren dar. Ein wichtiger Übertragungsweg ist der direkte Kontakt von Landarbeitern mit den Nutztieren. Die wahrscheinlichste Expositionsquelle aber stellen die mit resistenten Bakterien kontaminierten Lebensmittel aus der Tierhaltung und tierische Abfälle dar, die als Düngemittel für Nutzpflanzen verwendet werden und so die Umwelt kontaminieren können [178].

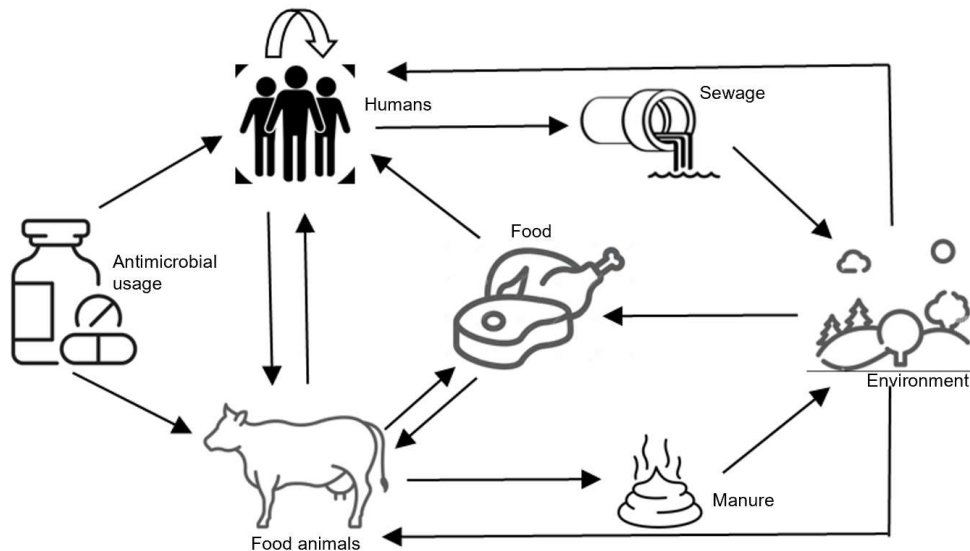


Abbildung 6: Übertragungswege antimikrobieller Resistenzen zwischen Mensch und Tier. *Abbildung in Anlehnung an M. E. J. Wollhouse and M.J. Ward, Science (2013) [178]*

Des Weiteren spielt bei der zunehmenden Verbreitung multiresistenter Erreger neben der suboptimalen Krankenhaushygiene auch ein teilweise unsachgemäßer Einsatz von Antibiotika eine bedeutsame Rolle. Dies zeigte sich z.B. während der SARS-CoV-2-Pandemie, da mehr als die Hälfte aller Patienten mit Covid-19 (60-80%) eine antibiotische Therapie erhielten [21,119], obwohl die Rate an bakteriellen Co-Infektionen einhergehend mit einem höheren Risiko für einen schweren Verlauf [58,182], allgemein niedrig war [82,100]. Eine deutsche Studie durchgeführt am Universitätsklinikum in Hannover kam zu dem Ergebnis, dass auf Normalstation 7% und auf Intensivstation 56% der Patienten mit Covid-19 eine bakterielle Co-Infektion erlitten. Dennoch erhielten auf Normalstation 40% und auf Intensivstation sogar 94% der Patienten eine antibiotische Therapie [113].

Während Infektionen durch multiresistente grampositive Bakterien wie MRSA und VRE allgemein tendenziell rückläufig sind, stehen multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) mittlerweile weltweit deutlich stärker im Fokus der infektiologischen Probleme [33,150].

3.3.5 MRGN-Definition

Im Oktober 2012 publizierte die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) des RKI eine neue Klassifikation, um den Begriff „Multiresistenz“ bei gramnegativen Bakterien genauer zu definieren. Hierbei wurden vier Antibiotikaklassen mit jeweiligen Leitsubstanzen berücksichtigt. Bei Resistenz gegen drei der vier Antibiotikaklassen handelt es sich definitionsgemäß um einen dreifach multiresistenten gramnegativen Erreger (3MRGN), bei Resistenz gegen alle vier Wirkstoffklassen um einen vierfach multiresistenten gramnegativen Erreger (4MRGN) (**Tabelle 2**). Nicht berücksichtigt wurden Antibiotika, die nicht in der Monotherapie eingesetzt werden, wie z.B. Aminoglykoside, oder solche, die als Reservemedikamente gelten, wie etwa die Glycylcycline. Die zugrundeliegenden Resistenzmechanismen finden bei dieser MRGN-Definition ebenfalls

keine Beachtung [78]. Im Jahr 2019 wurde von der European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) bei der Resistenzbestimmung von Bakterien die Kategorie „I“ neu definiert und bedeutet seitdem nicht mehr „intermediär wirksam“, sondern „sensibel bei erhöhter Exposition“. „S“ steht weiterhin für „sensibel bei normaler Exposition“ und „R“ für „resistent“. Diese Änderung hatte zum einen Auswirkungen auf die Therapie von MRGN-Patienten und zum anderen auf die Empfehlungen der KRINKO zur Prävention der Verbreitung und Surveillance multiresistenter Erreger. Zudem wurde beschlossen, dass Erreger bei Vorliegen einer Carbapenemase unabhängig von den Ergebnissen der Resistenztestung stets als 4MRGN eingestuft werden [123].

Antibiotikaklasse	Leitsubstanz(en)	3MRGN	4MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R
3. / 4. Gen. Cephalosporine	Cefotaxim Ceftazidim	R	R
Chinolone	Ciprofloxacin	R	R
Carbapeneme	Meropenem Imipenem	S oder I	R

Tabelle 2: Vereinfachte Einteilung multiresistenter gramnegativer Bakterien.
R = Resistent, S = Sensibel bei normaler Exposition, I = Sensibel bei erhöhter Exposition
 Tabelle modifiziert nach Vorlage der KRINKO [78]

3.4 Optimierung des Antibiotikaeinsatzes

Resistenzen gegen Antibiotika stellen für die moderne Medizin ein gravierendes Problem dar. Insbesondere in der Transplantations-, Tumor- oder Intensivmedizin sind medizinische Fortschritte ohne wirksame Antibiotika nicht denkbar [125]. Bei der Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen spielt der missbräuchliche Einsatz eine entscheidende Rolle. Obwohl in der Europäischen Union/im Europäischen Wirtschaftsraum der Antibiotikagesamtverbrauch von 2011 bis 2020 um 23% rückläufig war, ist die Behandlungsdichte mit Antiinfektiva, insbesondere mit Breitbandantibiotika, in Krankenhäusern nach wie vor zu hoch [23]. Um weiterhin die Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten zu ermöglichen, ist es daher unerlässlich, stetig Strategien für einen umsichtigen Einsatz mit Antibiotika zu entwickeln [125]. Zu diesem Zweck wurde erstmalig 2008 die sogenannte „Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie“ (DART), eine Zusammenarbeit des Bundesministeriums für Gesundheit, für Ernährung und Landwirtschaft sowie des Bundesministeriums für Bildung und Forschung vorgestellt. Die DART enthält schwerpunktmäßig Maßnahmen und Regelungen, um den Antibiotikaverbrauch sowie antimikrobielle Resistenzen in der Human- aber auch Tiermedizin zu reduzieren [15]. Eine weiterentwickelte aktualisierte Ausgabe, die DART 2020, wurde im Jahre 2015 vorgelegt. Die dort erzielten Ergebnisse bezogen auf Resistenzrate und Antibiotikaeinsatz sollen nun in der DART 2030, die im April 2023 vom Bundeskabinett verabschiedet wurde, vertieft werden. Die

inhaltlichen Schwerpunkte der Vorläuferausgaben blieben bestehen: sachgerechte Optimierung des Antibiotikaeinsatzes sowie Surveillance-Systeme um Resistenzen einzudämmen [17]. Die Surveillance (Überwachung) von Antibiotikaverbrauch und antimikrobiellen Resistenzen ist eine wichtige Voraussetzung für den rationalen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika. Dieses Monitoring liefert die Grundlage für die Entwicklung und Durchführung von Maßnahmen im Rahmen von Antibiotic Stewardship. Daher verpflichtete eine Reform von §23 des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2011 Krankenhäuser erstmals dazu, Art und Umfang der verordneten Antibiotika genau zu dokumentieren, die Resistenzsituation zu beurteilen sowie erforderliche Anpassungen des Antibiotikaeinsatzes dem Klinikpersonal mitzuteilen [188]. Durch die Rückspiegelung des Verbrauches sollen Ärzte hinsichtlich einer leitliniengerechten Antibiotikaverordnung sensibilisiert werden [126].

3.4.1 Antibiotic Stewardship

Das Ziel von Antibiotic Stewardship (ABS) ist der umsichtige Einsatz von Antibiotika in der ambulanten und stationären medizinischen Versorgung. Das Ordnungsmanagement von Medikamenten soll hinsichtlich der Auswahl, Dosierung, Applikationsart sowie Anwendungsdauer optimiert werden, um die Ausbreitung multiresistenter Erreger zu verzögern, das Outcome der Patienten zu verbessern und um Kosten des Gesundheitssystems zu minimieren [51]. Voraussetzungen und Empfehlungen für die Implementierung von ABS-Programmen werden in der S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. in Zusammenarbeit mit mehreren Fachorganisationen, beschrieben. Neben der kontinuierlichen Surveillance von Antibiotikaverbrauch und Resistenzdaten spielt das sogenannte multidisziplinäre ABS-Team eine wichtige Rolle. Dieses besteht aus einem Infektiologen bzw. einem ABS-fortgebildeten klinisch tätigem Facharzt, einem Apotheker mit Weiterbildung „Infektiologie“ oder ABS-fortgebildet, einem Mikrobiologen sowie dem verantwortlichen Arzt für Krankenhaushygiene. Zur Optimierung des Ordnungsverhaltens sollten sich Ärzte an lokalen Leitlinien orientieren. Diese werden unter Berücksichtigung (inter-) nationaler Leitlinien sowie der lokalen und internationalen Erreger- und Resistenzsituation durch das ABS-Team erstellt und geben Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie von Infektionskrankheiten. Durch regelmäßige ABS-Visiten am Patientenbett mit Evaluation der antibiotischen Therapie nach 48 bis 72 Stunden und ggf. Therapieoptimierung können Antibiotikaverbrauch und jährliche Therapiekosten signifikant reduziert sowie Behandlungsergebnisse bezüglich Sterblichkeit, Liege- und Therapiedauer nachweislich verbessert werden. Leitlinienkonforme Strategien zur Therapieoptimierung umfassen die Modifikation von Substanzauswahl, Dosierung oder Applikationsart, De-Eskalationsmaßnahmen wie die Umstellung einer empirischen auf eine gezielte

Antibiotikatherapie nach Erregersicherung und die Beendigung der Antibiotikatherapie bei fehlender Indikation [36]. Der Algorithmus einer rationalen Antibiotikatherapie ist auf **Abbildung 7** graphisch dargestellt.

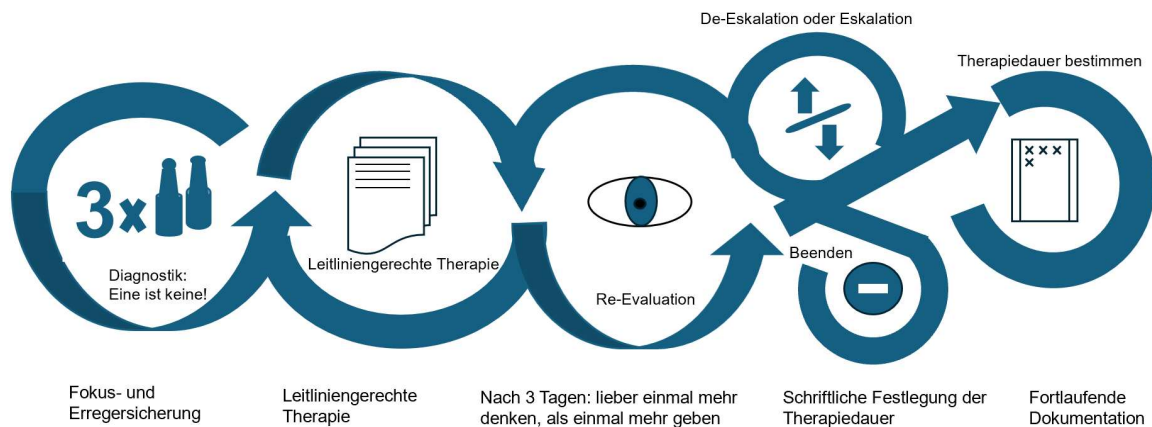


Abbildung 7: Algorithmus einer rationalen Antibiotikatherapie. Abbildung in Anlehnung an das Projekt „Rationale Antibiotikatherapie durch Information und Kommunikation (RAI)“ [51].

3.5 ATC/DDD - Klassifikation

Für die Erhebung von Antibiotikaverbrauchsdaten hat sich das Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) / Defined Daily Dose (DDD)-Klassifikationssystem der WHO international standardisiert. Es erleichtert die Überwachung und den Vergleich des Arzneimittelkonsums auf internationaler, nationaler und regionaler Ebene [172]. Bei der international anerkannten WHO-ATC-Klassifikation werden pharmakologische Wirkstoffe in Hauptgruppen mit fünf verschiedenen Leveln eingeteilt. Dabei werden neben chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften auch die jeweiligen Indikationen berücksichtigt, sodass jedes Arzneimittel einen fünfstelligen ATC-Code erhält [172]. Vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte wird jedes Jahr zum ersten Januar eine amtliche Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) herausgegeben. Hierbei handelt es sich um eine Anpassung der WHO-ATC-Klassifikation an die individuellen Belange des Arzneimittelmarktes in Deutschland [14]. **Tabelle 3** zeigt die Codestruktur der verschiedenen Antibiotikaklassen bis zum dritten Level „Pharmakologische Untergruppe“. Zur anatomischen Hauptgruppe mit dem Anfangsbuchstaben „J“ gehören alle Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, die therapeutische Untergruppe J01 umfasst alle Antibiotika [172].

J01A	Tetracycline
J01B	Amphenicole
J01C	β -Lactam-Antibiotika, Penicilline
J01D	Andere β -Lactam-Antibiotika
J01E	Sulfonamide und Trimethoprim
J01F	Makrolide

J01G	Aminoglykoside
J01M	Chinolone
J01R	Kombinationen von Antibiotika
J01X	Andere Antibiotika

Tabelle 3: ATC-Code-Zuordnung antibakterieller Mittel zur systemischen Anwendung.
Tabelle modifiziert nach Vorlage der WHO [172]

Die Definition der WHO für die DDD lautet:

„The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults.“ [172]

Übersetzt ins Deutsche handelt es sich bei der DDD also um die angenommene durchschnittliche Einnahmedosis (Erhaltungsdosis) pro Tag für die Hauptindikation eines Medikamentes bei Erwachsenen [172] oder kurz gefasst um die definierte Tagesdosis.

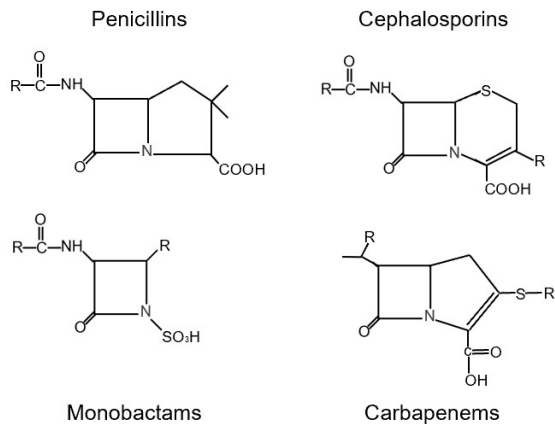
Die DDD ist somit eine rein rechnerische Größe, die der Arzneimittelforschung als Vergleichsgröße dient. Da sie sich auf einen 70kg schweren Erwachsenen bezieht, stellt sie lediglich eine grobe Schätzung für den tatsächlichen Verbrauch dar und muss keinesfalls mit der täglich verschriebenen Dosis (Prescribed Daily Dose, PDD) übereinstimmen [172]. Aufgrund verschiedenster Patientenmerkmale wie Alter oder Gewicht kann die individuelle Tagesdosis nämlich von der DDD abweichen [172]. Als Zielgröße der Antibiotikaverbrauchs-Surveillance gilt die Antibiotika-Verbrauchsichte. Diese wird in der Regel als Verbrauch eines Antibiotikums in DDD in Bezug auf 100 Patiententage angegeben [189].

3.6 Antibiotikaklassen und Wirkstoffe

Antibiotika sind Medikamente, die die Zellstrukturen oder den Stoffwechsel von Bakterien angreifen und sie dadurch in ihrer Vermehrung hemmen oder vollständig abtöten, also bakteriostatisch oder bakterizid wirken. Erst durch ihre Einführung in den 1930er und 1940er Jahren konnten bakterielle Infektionskrankheiten wie Syphilis, Tuberkulose oder Typhus überhaupt therapiert werden. Antibiotika zählen somit zu den wichtigsten Entdeckungen in der Geschichte der Medizin [57,163]. Sie werden aufgrund ihres unterschiedlichen Wirkspektrums gegenüber bestimmten Erregern in verschiedene Antibiotikaklassen mit jeweils mehreren Substanzen eingeteilt [163]. Im Folgenden werden diejenigen Antibiotika kurz erläutert, deren Verbrauch in der vorliegenden Arbeit dokumentiert wurde.

β -Lactam-Antibiotika hemmen die Biosynthese der bakteriellen Zellwand, indem sie an die dafür erforderlichen Enzyme binden und sie dadurch inaktivieren [5,174]. Zu dieser bakterizid wirkenden Gruppe zählen Penicilline, Carbapeneme, Cephalosporine und Monobactame, die jeweils ein anderes Wirkungsspektrum aufweisen [88]. Ihr gemeinsames strukturelles Merkmal ist ein β -Lactam-Ring (**Abbildung 8**), der von manchen Bakterien mithilfe von β -Lactamasen gespalten werden kann, wodurch die Wirksamkeit der Antibiotika

verloren geht [5]. Dies kann durch die Kombination mit β -Lactamase-Inhibitoren wie Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam oder Avibactam verhindert werden [173].



R=side-chain

Abbildung 8: Struktur von β -Lactam-Antibiotika.
Abbildung in Anlehnung an Williams J.D. (1999) [173]

Penicilline werden weiter unterteilt in Benzyl-, Phenoxy-, Amino-, Isoxazolyl- und Acylaminopenicilline, wobei die verschiedenen Abkömmlinge der jeweiligen Gruppe unterschiedliche Wirkspektren besitzen [187]. Im Folgenden wird auf die Amino- und Acylaminopenicilline eingegangen.

Aminopenicilline, zu denen Ampicillin und Amoxicillin gehören, weisen gegenüber den Benzyl- und Phenoxybenicillinen (auch bekannt als „klassische“ Penicilline G und V), zusätzlich zur Wirkung gegenüber grampositiven Bakterien auch eine Wirkung gegenüber einigen gramnegativen Bakterien auf [179,187]. Durch die Kombination mit β -Lactamase-Inhibitoren Clavulansäure oder Sulbactam wird das Wirkspektrum zusätzlich erweitert, sodass auch β -Lactamase-bildende Erreger erfasst werden können [173].

Piperacillin zeigt als Acylaminopenicillin zudem eine stärkere Wirkung gegenüber Enterobacterales und *P. aeruginosa* [179]. Durch die Kombination mit dem β -Lactamase-Inhibitor Tazobactam eignet sich das Präparat unter anderem zur Behandlung schwerer Bakteriämien [176].

Aus der Gruppe der β -Lactam-Antibiotika besitzen Carbapeneme, wie Meropenem, das breiteste Wirkspektrum sowohl im grampositiven als auch gramnegativen Bereich [50]. Besonders hervorzuheben ist die gute Wirksamkeit gegenüber *Haemophilus Influenzae*, Enterobacterales, *Acinetobacter* spp. sowie *P. aeruginosa* [44]. Meropenem gilt als Reserveantibiotikum bei schwer therapierbaren Infektionen insbesondere durch gramnegative Erreger und ist sehr effektiv bei der Behandlung schwerer Pneumonien [45].

Cephalosporine werden nach ihrer zeitlichen Entwicklung und Aktivität in fünf verschiedene Generationen (Gen.) eingeteilt. Sie wirken bakterizid auf einige grampositive und gramnegative Bakterien [68].

Cefazolin als Substanz der 1. Gen. ist gut wirksam gegenüber grampositiven Erregern wie Staphylo- und Streptokokken. Es wird zudem vor chirurgischen Eingriffen als Antibiotikaprophylaxe verwendet [159]. Cephalosporine der 2. Gen., wie Cefuroxim, weisen zusätzlich zum Spektrum der ersten Generation eine bessere Aktivität bei gramnegativen Bakterien auf [159]. Zu den 3. Gen. Cephalosporinen zählen unter anderem Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim sowie Cefpodoxim. Sie besitzen eine bessere Wirkung im gramnegativen Bereich, sind jedoch schwächer wirksam bei grampositiven Erregern [49]. Zusammen mit dem β -Lactamase-Inhibitor Avibactam zeigt Ceftazidim ein deutlich erweitertes Wirkspektrum gegen viele ESBL-bildende Enterobacterales [89] sowie gegen multiresistente *P. aeruginosa* Stämme [99]. Das Kombinationspräparat dient somit als Reservetherapeutikum bei Infektionen durch multiresistente gramnegative Bakterien, unter anderem bei nosokomialen und Ventilator-assoziierten Pneumonien [152]. Cefepim als Mitglied der 4. Gen. ist zusätzlich zum Spektrum der dritten Generation besser wirksam bei Infektionen durch Staphylokokken und *P. aeruginosa* [105]. Ceftolozan/Tazobactam ist die Kombination aus einem Cephalosporin der 5. Gen. und einem β -Lactamase-Inhibitor. Es besitzt Wirksamkeit gegen viele multiresistente gramnegative Erreger einschließlich ESBL-Bildner und *P. aeruginosa* Stämme [91,141]. Es gilt als Reserveantibiotikum bei schwer therapierbaren Harnwegs- und intraabdominellen Infektionen sowie bei nosokomialen und Ventilator-assoziierten Pneumonien [141].

Makrolide, wie Azithromycin, wirken bakteriostatisch, indem sie die bakterielle ribosomale Proteinbiosynthese hemmen [41]. Sie sind wirksam gegenüber vielen atypischen Erregern, wie z.B. Mykoplasmen, Legionellen und Chlamydien [120].

Glykopeptide, wie Vancomycin, hemmen den Aufbau der bakteriellen Zellwand [121]. Sie gelten als wichtige Therapeutika bei Infektionen durch grampositive Bakterien [30] und haben zudem einen wichtigen Stellenwert in der Therapie bei MRSA-Infektionen [66]. Besorgniserregend ist jedoch die zunehmende Anzahl an VRE [53,63].

(Fluor-)Chinolone verhindern die bakterielle DNA-Synthese durch Hemmung der DNA-Gyrase und wirken dadurch bakterizid [164]. Ciprofloxacin als klassischer Vertreter verfügt über ein breites Wirkspektrum, insbesondere gegenüber Enterobacterales und *P. aeruginosa* [158]. Levofloxacin und Moxifloxacin haben als neuere Substanzen eine bessere Aktivität gegen grampositive Bakterien [184].

Aminoglycoside, z.B. Gentamicin, wirken bakterizid, indem sie unter anderem durch ribosomale Blockade die Proteinbiosynthese hemmen [32,164]. Sie besitzen ein breites Wirkspektrum im gramnegativen Bereich, jedoch kann es konzentrationsabhängig aufgrund einer geringen therapeutischen Breite zu einer irreversiblen Ototoxizität und/oder zu einer reversiblen Nephrotoxizität kommen [7], weshalb sie mit Vorsicht eingesetzt werden sollten. Sie wirken synergistisch mit β -Lactam-Antibiotika und werden daher nicht in der Monotherapie eingesetzt.

Der Vertreter der Klasse der Glycylcycline ist Tigecyclin, das unter anderem bei Pneumonien und komplizierten intraabdominellen Infektionen eingesetzt wird [108]. Es vermittelt seine bakteriostatische Wirkung durch Bindung an die 30S-Ribosome [65] und weist ein breites Wirkspektrum gegenüber vielen grampositiven Bakterien, einschließlich MRSA und VRE, sowie den meisten multiresistenten gramnegativen Bakterien auf [65,108]. *P. aeruginosa* und einige andere Pathogene besitzen jedoch eine intrinsische Resistenz [108].

Die bakteriostatisch wirkenden Oxazolidinone verhindern die Proteinbiosynthese, indem sie an die ribosomale 50S-Untereinheit binden [18]. Das zu dieser Gruppe gehörige Reserveantibiotikum Linezolid besitzt fast ausschließlich Aktivität gegenüber grampositiven Bakterien inklusive MRSA und VRE. Indikationen sind z.B. nosokomiale und ambulant erworbene Pneumonien sowie Infektionen durch multiresistente grampositive Erreger [13].

Daptomycin ist ein bakterizides Lipopeptid-Antibiotikum mit alleiniger Wirksamkeit gegen grampositive Erreger einschließlich VRE und MRSA [19,92]. Durch seine Bindung an die bakterielle Zellmembran kommt es zur Störung des Membranpotentials mit nachfolgender Synthesehemmung von Proteinen, DNA und RNA [2,3,20]. Daptomycin ist unter anderem zugelassen zur Behandlung komplizierter Haut- und Hautstrukturinfektionen, infektiöser Endokarditis und Bakteriämie [156].

3.7 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, den stationären Antibiotikaverbrauch sowie die Prävalenz multiresistenter Erreger und antimikrobieller Resistenzen am Universitätsklinikum des Saarlandes sowie individuell in der dortigen Klinik für Hämatologie/Onkologie zu erheben. Es soll untersucht werden, ob, und wenn ja, wie sich der stationäre Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung sowie der individuelle Verbrauch einzelner Antibiotika während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 im Vergleich zu den vorherigen Jahren 2018/19 verändert hat. Die Auswertung kann dazu genutzt werden, eine möglicherweise unsachgemäße Verschreibung von Antibiotika, insbesondere in Zeiten von Viruspandemien, zu erkennen und zukünftig im Sinne von Antibiotic Stewardship zu vermeiden. Des Weiteren soll untersucht werden, ob und wie sich das Erregerspektrum gramnegativer Bakterien sowie die Resistenzraten von 3MRGN und 4MRGN von 2019 bis 2021 verändert haben. Die Ergebnisse können die Aufmerksamkeit auf medizinisch relevante Erreger und antimikrobielle Resistenzen lenken und Informationen für zukünftige Studien liefern.

4 Material und Methoden

4.1 Die Universitätsklinik des Saarlandes und die Klinik für Hämatologie/Onkologie

Die Studie wurde durchgeführt am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) in Homburg/Saar. Das UKS als medizinisches Hochleistungszentrum zeichnet sich durch 30 Kliniken und 20 Instituten sowie insgesamt ca. 6.000 Beschäftigte aus. Jährlich werden über 50.000 Patienten stationär behandelt. Hinzu kommen über 200.000 ambulante Neuzugänge und fast 25.000 Notfallbehandlungen. Dies erfordert ein Team von über 800 Ärzten und 2.000 Pflegekräften (Stand 2021) [193].

Die dortige Klinik für Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie und Rheumatologie (Innere Medizin I - M1) beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der Diagnostik und Therapie von Tumor- und Bluterkrankungen sowie immunologischen und rheumatologischen Erkrankungen. Die Klinik setzt sich aus drei verschiedenen Stationen zusammen: der Normalstation (M1-NCU), der Knochenmarkstransplantationsstation (M1-KMTS) und der Wahlleistungsstation (M1-WLS) [194]. Des Weiteren ist die Hämatologie/Onkologie mit dem Zentrum für hämatologische Neoplasien Teil des Universitären Tumorzentrum des Saarlandes und darüber hinaus Sitz der Deutschen Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome [195].

Detailliertere Informationen zur Klinik für Hämatologie/Onkologie sind im Anhang 13 nachzulesen.

4.2 Studiendesign und Studienperiode

Um die potenziellen Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie auf den stationären Antibiotikaverbrauch, das Vorkommen bestimmter Erreger und die Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen am UKS und in der Hämatologie/Onkologie zu bewerten, haben wir eine quasi-experimentelle Vorher-Nachher-Studie durchgeführt und zwei Zeiträume in die Auswertung einbezogen: 2018/19 vor und 2020/21 während der SARS-CoV-2-Pandemie. Obwohl die Situation erst am 11. März 2020 durch die WHO als Pandemie eingestuft wurde [192], trat der erste Krankheitsfall in Deutschland bereits am 27. Januar 2020 auf. Aus diesem Grund erfolgte die zeitliche Unterteilung wie gerade beschrieben.

4.3 Datenerfassung

4.3.1 Antimikrobieller Verbrauch

Die Daten zum Antibiotikaverbrauch wurden über das digitale Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA bezogen, an dem das UKS mit der Klinikapotheke seit 2014 teilnimmt. Individuelle Patientendaten sind mit dem Programm nicht abrufbar, somit ist auch der individuelle, anhand von Patientendaten tatsächliche Verbrauch an Antinfektiva nicht Gegenstand dieser Arbeit. Ferner sind Antibiotika, die ambulanten Patienten auf Rezept zum

Kauf in einer öffentlichen Apotheke verschrieben wurden, nicht in die Auswertung einkalkuliert worden, sondern es wurde ausschließlich der Verbrauch im stationären Bereich erfasst.

Mit Hilfe des individuellen Antibiotika Reporting und der Filterfunktion wurde die Verbrauchsdichte ausgewählter Antiinfektiva (siehe unten) für Erwachsene in DDD pro 100 Bettentage (DDD/100 BT) erfasst. Diese wird bei Analysen und zum Vergleich des Arzneimittelverbrauches in Krankenhäusern verwendet. Per Definition ist ein Bettentag ein Tag, an dem eine Person stationär über Nacht im Krankenhaus bleibt. Zum Beispiel bedeuten 30 DDD/100 BT, dass schätzungsweise 30% der stationären Patienten jeden Tag eine DDD des entsprechenden Medikaments erhalten [172] (für die Definition der DDD siehe Kapitel 3.5). Es wurde der stationäre Verbrauch pro Jahr und pro Quartal von 2018 bis 2021 sowohl für Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC-Klassifikation J01) insgesamt als auch für einzelne Antibiotika nach ATC-Gruppen dokumentiert. Dabei wurden das Universitätsklinikum und die Hämatologie/Onkologie stets differenziert betrachtet. In die Auswertung des Verbrauches am UKS wurden folgende Kliniken bzw. Fachabteilungen eingeschlossen: Allgemeinchirurgie, Anästhesie, Dermatologie, Gastroenterologie, Gynäkologie/Geburtshilfe, Herzchirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Hämatologie/Onkologie, Kardiologie, Nephrologie, Neurochirurgie, Neurologie, Ophthalmologie, Orthopädie, Pulmologie, Unfallchirurgie, Urologie. Folgende Fachabteilungen wurden nicht eingeschlossen: Kinder-Jugend-Psychiatrie, Kinderchirurgie, Neonatologie, Nuklearmedizin, Palliativmedizin, Psychiatrie allgemein, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrie, Strahlentherapie, Zahnmedizinische Klinik/Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.

In die Auswertung des Verbrauches in der Hämatologie/Onkologie wurden die M1-NCU und die M1-KMTS eingeschlossen. Die M1-WLS wurde ausgeschlossen, da es sich um eine gemeinsame Station der Hämatologie, Kardiologie und Pulmologie handelt.

Als Abteilungsarten wurden die Intensiv- und Normalstation sowie der Bereich Anästhesie/OP eingeschlossen. Die verschiedenen Applikationsmöglichkeiten (oral, parenteral, sublingual, transdermal) wurden nicht differenziert betrachtet.

Folgende Antibiotika(-gruppen) wurden zur Auswertung ausgewählt:

ATC-Code	Antibiotikagruppe	Antibiotikum / Leitsubstanz(en)
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung	-
J01CR02	Penicilline+ β -Lactamase-Inhibitor	Amoxicillin/Clavulansäure (AMC)
J01CR01	Penicilline+ β -Lactamase-Inhibitor	Ampicillin/Sulbactam (AMS)
J01CR05	Penicilline+ β -Lactamase-Inhibitor	Piperacillin/Tazobactam (PTZ)
J01DB04	Cephalosporine (1. Gen.)	Cefazolin (CFZ)

J01DC02	Cephalosporine (2. Gen.)	Cefuroxim (CFX)
J01DD01 J01DD04 J01DD02 J01DD13	Cephalosporine (3. Gen.)	Cefotaxim (CTX) Ceftriaxon (CRO) Ceftazidim (CAZ) Cefpodoxim (CPD)
J01DD52	Cephalosporine (3.Gen.+ β -Lactam Inhibitor)	Ceftazidim/Avibactam (CZA)
J01DE01	Cephalosporine (4. Gen.)	Cefepim (CFP)
J01DI54	Cephalosporine (5.Gen.+ β -Lactam Inhibitor)	Ceftolozan/Tazobactam (CT)
J01DH02	Carbapeneme	Meropenem (MP)
J01MA02	Chinolone	Ciprofloxacin (CIP)
J01XA01	Glykopeptide	Vancomycin (V)
J01GB03	Aminoglycoside	Gentamicin (GM)
J01FA10	Makrolide	Azithromycin (AM)
J01AA12	Glycylcycline	Tigecyclin (TC)
J01XX08	Oxazolidinone	Linezolid (LZ)
J01XX09	Zyklisches Lipopeptide	Daptomycin (DM)

4.3.2 Mikrobiologische Daten: Erreger und Resistenzen

Alle Daten wurden von der Abteilung Bakteriologie und Hygiene des Institutes für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene am UKS zur Verfügung gestellt. Zunächst wurde sowohl für das UKS als auch für die Hämatologie/Onkologie das Vorkommen folgender Erreger erfasst: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* (nur UKS), *Citrobacter freundii*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* und *Enterobacter cloacae* complex aus der Familie der Enterobakterien sowie *P. aeruginosa* und *A. baumannii* complex aus der Gruppe der Nonfermenter. Für die Jahre 2019 bis 2021 wurden die absoluten Zahlen an Nachweisen und jeweils der prozentuale Anteil der verschiedenen Erreger an der Erregergesamtheit dokumentiert. Zudem wurde untersucht, wie sich jeweils der Anteil von 3MRGN und 4MRGN verändert hat. Hierzu wurden ebenfalls die absoluten Zahlen an Nachweisen und jeweils der prozentuale Anteil von 3MRGN und 4MRGN an der jeweiligen Spezies dokumentiert.

Für die Zählung der Isolate wurde mit der Projektleitung folgende Vereinbarung getroffen: wurde ein Erreger bei einem Patienten innerhalb eines Jahres zwei- oder mehrmals nachgewiesen, wurde er nur einmal gezählt. Sollte derselbe Erreger nach mehr als einem Jahr bei demselben Patienten nochmals nachgewiesen worden sein, so wurde er nun neu gezählt. Das heißt, es zählte ein Isolat pro Patient pro 365 Tage.

Im nächsten Schritt wurden Antibiogramme von hämatologisch-onkologischen Patienten, bei denen ein 3MRGN oder ein 4MRGN in den Jahren 2019 bis 2021 nachgewiesen wurde, ausgewertet. Es wurde jeweils die Anzahl der Nachweise pro Jahr auf den Stationen M1-NCU oder M1-KMTS der Hämatologie/Onkologie gezählt, ebenso die Anzahl der verwandten Probenmaterialien (z.B. Analabstrich, Stuhlprobe, etc..). Die tabellarische Auflistung hierzu ist im Anhang 13 aufgeführt. Es wurden die Resistenzraten in Prozent (%) gegenüber folgenden Antibiotika dokumentiert:

Antibiotikagruppe	Substanzen (jeweils einzeln erfasst)
Penicilline+β-Lactamase-Inhibitor	Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam
Cephalosporine	Cefuroxim, Cefpodoxim, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefepim
Cephalosporine+β-Lactamase-Inhibitor	Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam
Carbapeneme	Imipenem, Ertapenem, Meropenem
Chinolone	Ciprofloxacin
Aminoglycoside	Gentamicin, Amikacin, Tobramycin,
Weitere Antibiotika	Cotrimoxazol, Tigecyclin, Colistin, Fosfomycin

Die Untersuchung der Antibiotika-Empfindlichkeit und -Resistenz basierte auf den EUCAST-Kriterien. Seit 2019 werden sensibel (s), resistent (r) und intermediär (i) wie folgt definiert: resistent bedeutet, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Wirksamkeit einer Therapie mit diesem Antibiotikum erzielt werden kann. Ist die Antibiotikatherapie mit der Standarddosierung hingegen wirksam, ist der Erreger sensibel gegenüber dem Antibiotikum. Intermediär ist laut neuer Definition gleichzusetzen mit sensibel bei intensivierter Dosis. Das bedeutet eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg bei erhöhter Exposition des Erregers gegenüber dem Präparat, z.B. durch eine höhere Dosierung. Sensibel und intermediär getestete Substanzen können somit grundsätzlich unter Beachtung der Dosierungsvorgaben zur Therapie eingesetzt werden [101]. Die MDR-Kategorisierung entsprach der MRGN-Empfehlung der KRINKO [79]. Die Anzahl der ausgewerteten Antibiogramme unterscheidet sich von der gezählten Anzahl der Isolate pro Jahr, da bei ein paar Patienten derselbe Erreger innerhalb eines Jahres mehrmals (teilweise auch in unterschiedlichen Probenmaterial nachgewiesen) und jeweils ein neues Antibiogramm angefertigt.

Zusätzlich zu den Daten des digitalen Auswertungsportals PREMAX® AVS von IQVIA und den mikrobiologischen Daten wurden vom UKS Daten über die jährlichen stationären und ambulanten Patientenfallzahlen sowie über den jährlichen Case Mix Index (CMI) am UKS und in der Hämatologie/Onkologie von 2018 bis 2021 zur Auswertung zur Verfügung gestellt.

4.4 Statistische Auswertung

Die Verbrauchsdaten wurden in das Statistikprogramm SPSS™ überführt und die statistische Auswertung separat für den Antibiotikaverbrauch am UKS sowie für den der Hämatologie/Onkologie durchgeführt.

Mit den jährlichen und quartalsweisen Verbrauchswerte wurde eine lineare Regression durchgeführt, um den Antibiotikaverbrauch auf signifikante Einflüsse der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ während 2020/21 verglichen mit 2018/19 zu untersuchen. Die Einflussvariable (unabhängige Variable) war die SARS-CoV-2-Pandemie und die Zielvariable (abhängige Variable) war der Antibiotikaverbrauch in DDD/100 BT. Der p-Wert wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Zusätzlich zur linearen Regression wurden deskriptive Verfahren durchgeführt, wie die Berechnung von Mittelwerten sowie der t-Test für unabhängige Stichproben, auch als ungepaarter t-Test bezeichnet. Konkret verglichen wir mit dem t-Test die Mittelwerte des Verbrauches sowohl am UKS als auch in der Hämatologie/Onkologie für jedes Quartal vor (2018/19) und während (2020/21) der SARS-CoV-2-Pandemie miteinander. Es wurde der Test, der keine Varianzenhomogenität voraussetzt (Welch-Test) angewandt. Der zweiseitige p-Wert wurde verwendet, um zu testen, ob sich die Mittelwerte sowohl in positiver als auch in negativer Richtung signifikant ($p < 0,05$) voneinander unterscheiden.

Für die statistische Auswertung der Erregerhäufigkeit mit jeweiligem Anteil von 3MRGN und 4MRGN wurde der χ^2 -Test verwendet. Für jede Bakterienspezies wurde berechnet, ob sich die Anzahl von 3MRGN und von 4MRGN bezogen auf die jeweils gezählten Isolate insgesamt beim Vergleich der Jahre 2019 bis 2021 signifikant ($p < 0,05$) voneinander unterscheiden.

5 Ergebnisse

5.1 Antimikrobieller Verbrauch am UKS

5.1.1 Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Jahr

Abbildung 9 zeigt einen ansteigenden Trend im stationären Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC-Gruppe J01) von 2018 bis 2021 am UKS. Im betrachteten Zeitraum war der Verbrauch im ersten Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie 2020 mit 70,72 DDD/100 BT am geringsten. Im Vergleich zu 2019 mit 72,25 DDD/100 BT war er ca. 2,12% und im Vergleich zu 2018 mit 71,12 DDD/100 BT ca. 0,56% niedriger. Von 2020 zu 2021 verzeichneten wir einen Anstieg um 4,4% auf 73,81 DDD/100 BT. Somit war der Verbrauch im betrachteten Zeitraum im Jahr 2021 am größten. Vergleicht man die Mittelwerte der Jahre 2020/21 und 2018/19 miteinander zeigt sich eine Zunahme von 0,81%. Die lineare Regression ergab keinen statistisch signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch der Jahre 2020/21 verglichen mit 2018/19.

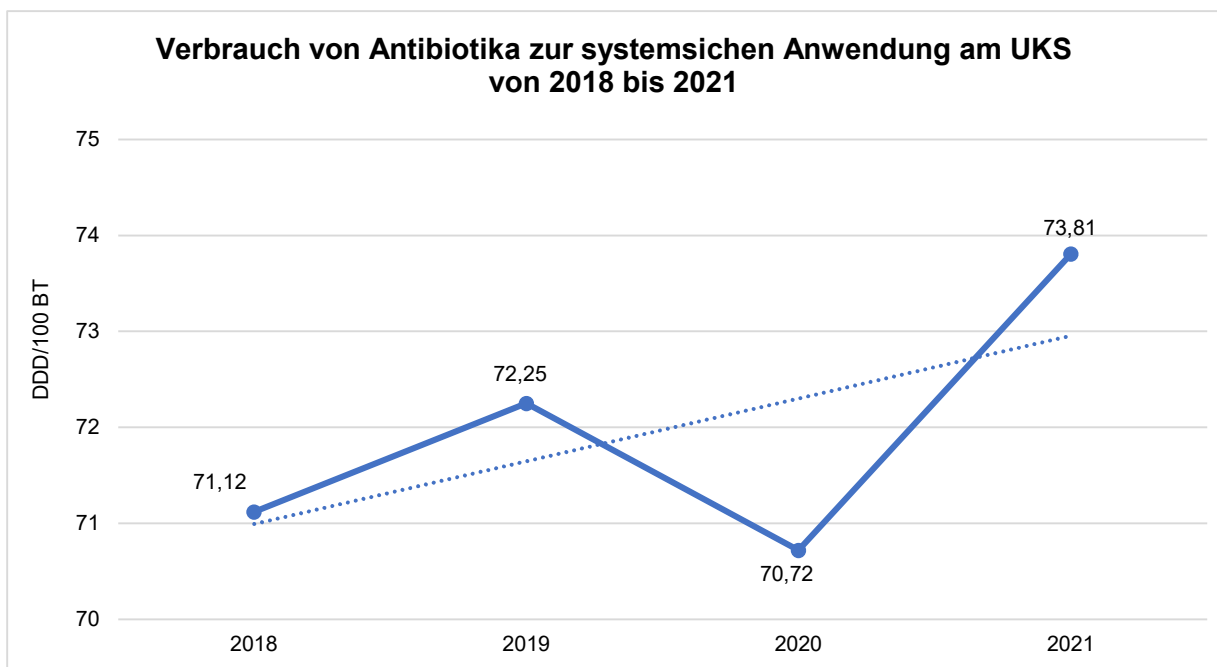


Abbildung 9: Jährlicher Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung von 2018 bis 2021 am UKS
Gepunktete Linie = lineare Trendlinie

5.1.2 Antibiotika nach ATC-Klassifikation pro Jahr

Die lineare Regression wurde für den Verbrauch der einzelnen ATC-Gruppe durchgeführt und ergab keinen statistisch signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch der Jahre 2020/21 verglichen mit 2018/19. Alle nachfolgenden Unterschiede sind somit rein numerisch und nicht statistisch signifikant. Die zugehörige **Tabelle 16** mit Auflistung der jährlichen Verbrauchswerte und den Ergebnissen der statistischen Auswertung ist im Anhang 13 aufgeführt.

Der Verbrauch von **Amoxicillin/Clavulansäure (AMC)** stieg von 2018 zu 2019 von 0,06 auf 0,25 DDD/100 BT. Im Jahr 2020 war der Verbrauch mit 0,28 DDD/100 BT ähnlich und stieg

2021 um 75% auf 0,49 DDD/100 BT. Bei **Ampicillin/Sulbactam** (AMS) war der Verbrauch 2020/21 mit einem Durchschnittswert von 2,22 DDD/100 BT ca. 24% höher als 2018/19 mit 1,79 DDD/100 BT. **Piperacillin/Tazobactam** (PTZ) hatte den niedrigste Verbrauch 2018 mit 4,90 DDD/100 BT. Im Jahr 2019 lag er bei 5,25 DDD/100 BT und 2020 bei 5,47 DDD/100 BT. Im Jahr 2021 zeigte sich ein Anstieg um 12% auf 6,13 DDD/100 BT. Für **Cefazolin** (CFZ) verzeichneten wir im ersten Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie 2020 mit 0,26 DDD/100 BT einen leicht erhöhten Verbrauch verglichen mit den anderen drei Jahren, in denen der Durchschnittswert bei 0,14 DDD/100 BT lag. Bei **Cefuroxim** (CFX) zeigte sich nach einer Zunahme des Verbrauches von 2018 zu 2019 von 10,65 auf 11,34 DDD/100 BT und in den folgenden Jahren 2020/21 eine Abnahme auf 9,98 (2020) bzw. 9,57 (2021) DDD/100 BT. Der Gebrauch von **Cephalosporinen der 3. Gen.** war 2020/21 mit 7,86 und 7,94 DDD/100 BT im Mittel 9% höher als 2018/19 mit 7,02 und 7,47 DDD/100 BT. Der Verbrauch von **Ceftazidim/Avibactam** (CZA) stieg von 2018 bis 2021 von 0,11 DDD/100 BT auf 0,29 DDD/100 BT. Der Verbrauch von **Cefepim** (CFP) war 2020 mit 0,14 DDD/100 BT geringfügig niedriger als in den anderen drei Jahren mit durchschnittlichen 0,18 DDD/100 BT. Für **Ceftolozan/Tazobactam** (CT) hielten wir von 2018 bis 2020 eine Zunahme im Verbrauch um 0,02 DDD/100 BT pro Jahr fest, von 0,06 auf 0,10 DDD/100 BT. Für das Jahr 2021 dokumentierten wir keinen Verbrauch. Der Verbrauch von **Meropenem** (MP) stieg von 2018 zu 2019 von 7,09 DDD/100 BT um 8% auf 7,68 DDD/100 BT und von 2019 zu 2020 um 3% auf 7,91 DDD/100 BT. Im Jahr 2021 erhöhte sich der Verbrauch um fast 18% auf 9,31 DDD/100 BT. Der Verbrauch von **Ciprofloxacin** (CIP) sank von 2018 zu 2019 von 5,50 auf 3,72 DDD/100 BT. Während der SARS-CoV-2-Pandemie folgte eine weitere Reduktion auf 3,01 DDD/100 BT (2020) bzw. 2,45 DDD/100 BT (2021). Für **Vancomycin** (V) verzeichneten über die vier Beobachtungsjahre eine Zunahme im Verbrauch um 28%. 2018/19 lagen die Verbrauchswerte bei 2,22 und 2,55 DDD/100 BT, 2020/21 bei 2,96 und 3,10 DDD/100 BT. **Gentamicin** (GM) hatte 2018 den geringsten Verbrauch mit 0,21 DDD/100 BT und 2021 den höchsten mit 0,32 DDD/100 BT. Bei **Azithromycin** (AM) war der Verbrauch 2018/19 mit 0,58 bzw. 1,01 DDD/100 BT im Mittel etwa 43% geringer als 2020/21. Den höchsten Verbrauch dokumentierten wir 2020 mit 1,16 DDD/100 BT, 2021 lag er bei 1,12 DDD/100 BT. **Tigecyclin** (TC) hatte 2018 mit 0,93 und 2020 mit 0,91 DDD/100 BT etwas höhere Verbrauchswerte als 2019 und 2021 mit je ca. 0,80 DDD/100 BT. Der Verbrauch von **Linezolid** (LZ) war 2020 mit 1,28 DDD/100 BT und 2021 mit 1,59 DDD/100 BT geringer als 2018/19 mit je 1,70 DDD/100 BT. Für den Verbrauch von **Daptomycin** (DM) dokumentierten wir eine stetige Zunahme von 2018 zu 2020 von 1,72 auf 1,78 DDD/100 BT. Im Jahr 2021 war der Verbrauch mit 2,17 DDD/100 BT ca. 22% höher als 2020.

Zusammenfassend zeigten folgende Antibiotika während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 einen höheren Verbrauch als 2018/19: Penicilline+ β -Lactamase-Inhibitoren

(Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam), Cephalosporine der 3. Gen., Ceftazidim/Avibactam, Cefazolin sowie Meropenem, Azithromycin, Vancomycin und Daptomycin (**Abbildung 10 und 11**, die Aufteilung erfolgte hierbei nicht nach ATC-Gruppen, sondern aus Übersichtsgründen in Abhängigkeit ihrer Verbrauchszahlen). Im Gegensatz dazu war der Verbrauch von Cefuroxim, Ciprofloxacin und Linezolid 2020/21 geringer als in den beiden Vorjahren (**Abbildung 12**).

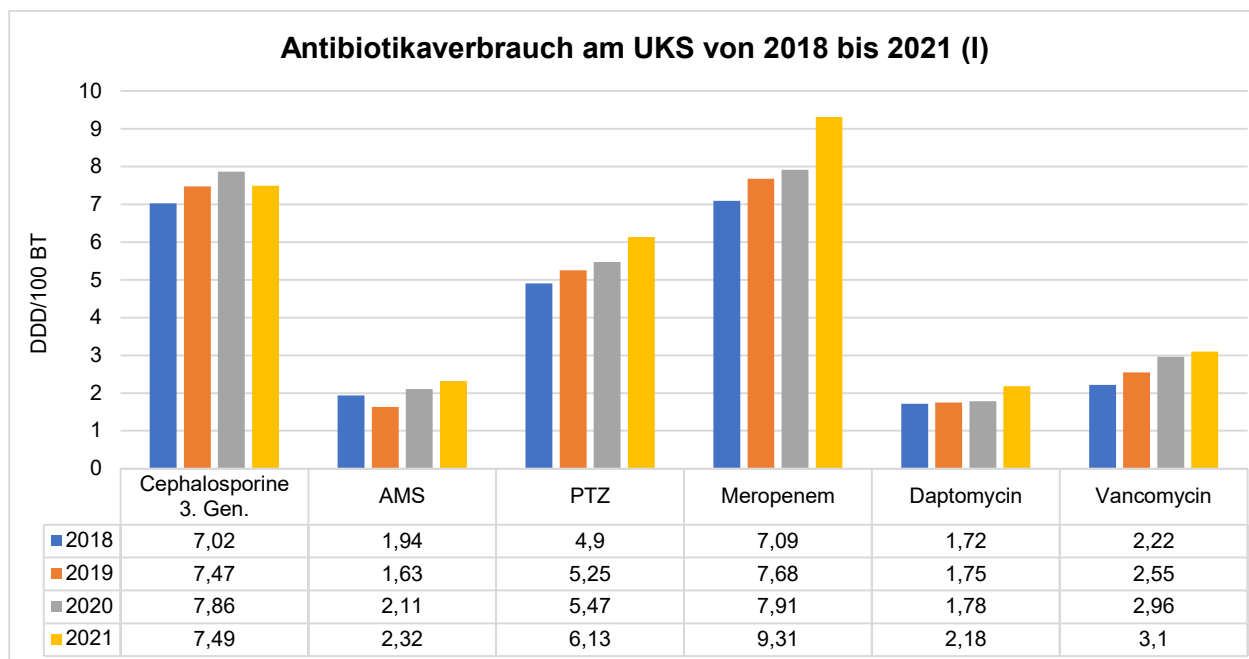


Abbildung 10: Antibiotikaverbrauch am UKS von 2018 bis 2021 (I)
AMS = Ampicillin/Sulbactam, PTZ = Piperacillin/Tazobactam

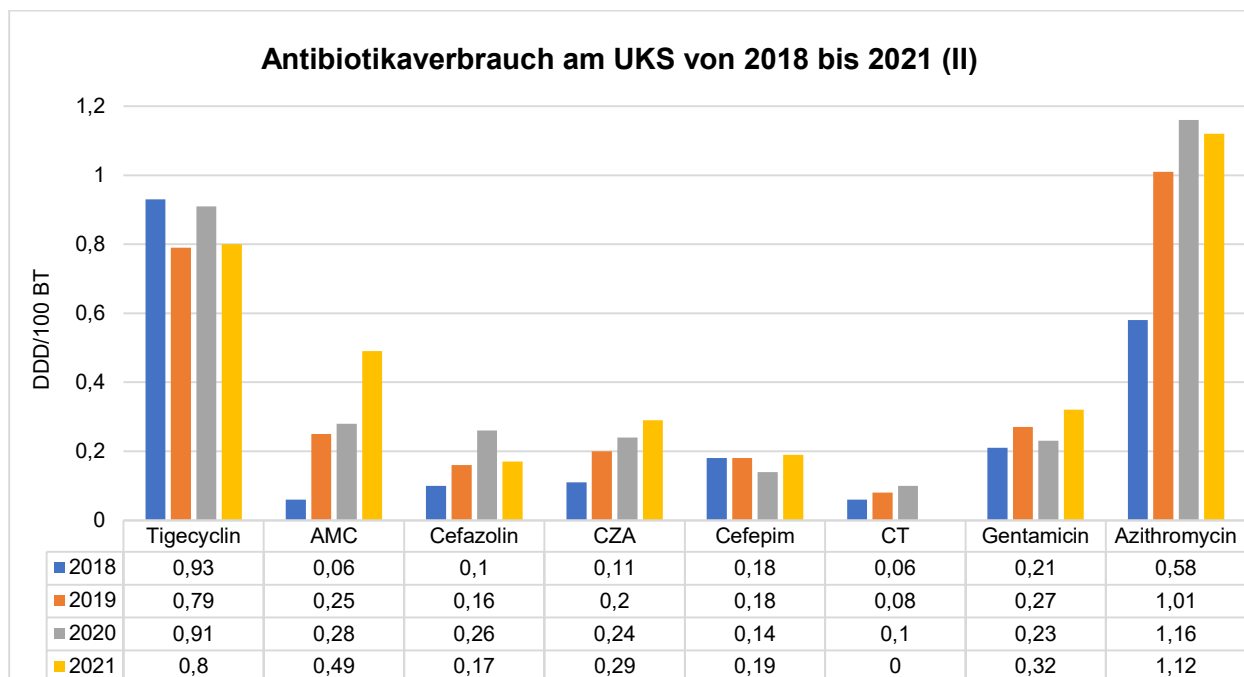


Abbildung 11: Antibiotikaverbrauch am UKS von 2018 bis 2021 (II)
AMC = Amoxicillin/Clavulansäure, CZA = Ceftazidim/Avibactam, CT = Ceftolozan/Tazobactam

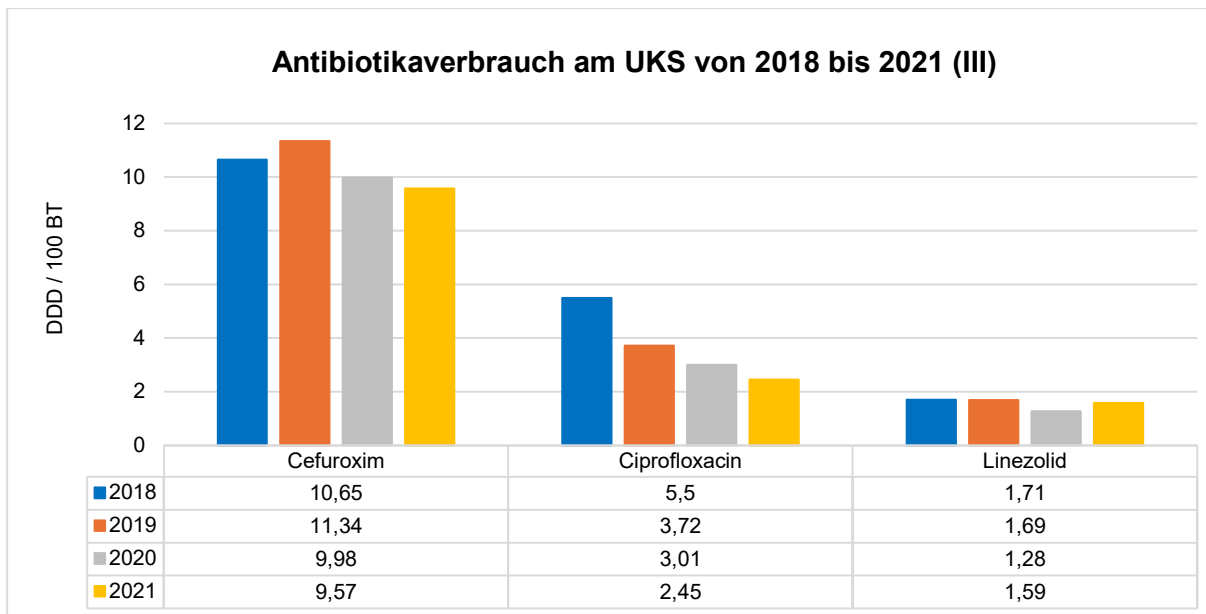


Abbildung 12: Antibiotikaverbrauch am UKS von 2018 bis 2021 (III)

5.1.3 Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Quartal

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind im Anhang 13 aufgeführt. Hinsichtlich der Mittelwerte ergab der t-Test für kein Quartal ein signifikantes Ergebnis. Diesbezüglich sind die beschriebenen Unterschiede somit rein numerisch und nicht statistisch signifikant.

Am UKS lag der Mittelwert des Verbrauches aller Quartale 2018/19 bei 45,55 DDD/100 BT und 2020/21 bei 46,84 DDD/100 BT. Im ersten Quartal lag der höchste Antibiotikaverbrauch im Jahr 2021 bei 46,26 DDD/100 BT. Im Jahr 2020 war er mit 45,58 DDD/100 BT etwas geringer, aber ca. 1,8% höher als 2019 mit 44,77 DDD/100 BT und 4,35% höher als 2018 mit 43,68 DDD/100 BT. Der Mittelwert in DDD/100 BT lag somit für das erste Quartal 2018/19 bei 44,23 und 2020/21 bei 45,92. Die Verbrauchswerte im zweiten Quartal unterschieden sich jeweils nur geringfügige von denen des ersten Quartals desselben Jahres. Ebenso zeigte sich beim Vergleich der vier Jahre ein ähnlicher Trend wie im Quartal zuvor: 2020 war der Verbrauch mit 45,5 DDD/100 BT ca. 2,3% höher als 2019 mit 44,47 DDD/100 BT und 5,6% höher als 2018 mit 43,07 DD/100 BT. Der höchste Verbrauch konnte erneut 2021 mit 46,93 DD/100 BT verzeichnet werden. Der Mittelwert in DDD/100 BT lag somit für das zweite Quartal 2018/19 bei 43,77 und 2020/21 bei 46,215. Interessant war es den Verbrauch als vierteljährlichen Wert während der ersten Infektionswelle der SARS-CoV-2-Pandemie in den Monaten März bis Mai 2020 zu betrachten. Die lineare Regression zeigte für diesen Zeitraum nämlich einen signifikanten Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie ($p = 0,012$) auf den Antibiotikaverbrauch mit einem Anstieg um 3,7% auf 221,82 DDD/100 BT (2020) verglichen mit 213,82 bzw. 213,64 DDD/100 BT (2018/19). Im Jahr 2021 lag der Verbrauch innerhalb dieses Zeitraums bei 226,95 DDD/100 BT ($p = 0,053$). Im dritten Quartal sank der Verbrauch 2020 im Vergleich zum zweiten Quartal um 3,2% auf 44,04 DDD/100 BT. Dieser Wert war 6,4% geringer als im Vorjahr 2019 mit 47,05 DDD/100 BT und 7,4% geringer als im folgenden Jahr

2021 mit 47,57 DDD/100 BT. 2018 lag der Verbrauch bei 44,71 DDD/100 BT. Der Mittelwert in DDD/100 BT lag somit für das dritte Quartal 2018/19 bei 45,88 und 2020/21 bei 45,805. Vom dritten zum vierten Quartal stieg der Verbrauch 2020 um 8,2% auf 47,67 DDD/100 BT und war damit ein wenig geringer als in den beiden Vorjahren. 2018 stieg der Verbrauch vom dritten zum vierten Quartal um ca. 9% auf 48,77 DDD /100 BT und 2019 um 1,7% auf 47,86 DDD/100 BT. Im Jahr 2021 war der Verbrauch am höchsten und stieg vom dritten zum vierten Quartal um 7,5% auf 51,15 DDD/100 BT. Der Mittelwert in DDD/100 BT lag somit für das vierte Quartal 2018/19 bei 48,315 und 2020/21 bei 49,41. Die zweite Infektionswelle der SARS-CoV-2-Pandemie begann Ende September 2020. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass der Antibiotikaverbrauch im Oktober/November ca. 6,2% geringer war als während der ersten Infektionswelle im März/April.

Nachfolgende **Abbildung 13** stellt die genannten Verbrauchswerte graphisch dar.

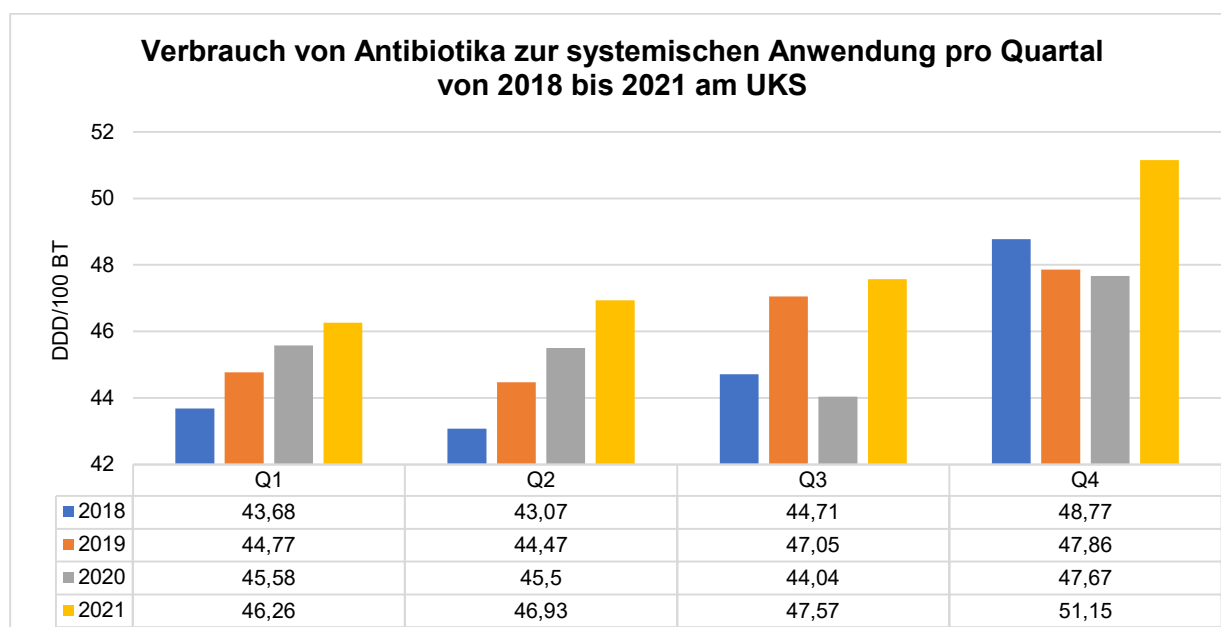


Abbildung 13: Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Quartal von 2018 bis 2021 am UKS

5.1.4 Antibiotika nach ATC-Gruppen pro Quartal

Aus Übersichtsgründen und zur besseren Lesbarkeit wird der Verbrauch für die nach ATC-Gruppen geordneten Antibiotika für jedes Quartal jeweils nur als Mittelwert von 2018/19 und von 2020/21 angegeben. Dies ermöglicht einen besseren Vergleich der Verbrauchswerte vor und während der SARS-CoV-2-Pandemie. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sowie alle Verbrauchswerte pro Quartal von 2018 bis 2021 sind in **Tabelle 17** (Anhang 13) aufgelistet. Der mittlere Verbrauch von **Amoxicillin/Clavulansäure** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 0,13 DDD/100 BT und im 1. Quartal 2020/21 bei 0,285 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 0,235 DDD/100 BT und 2020/21 0,445 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 0,185 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und von 0,295 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag

2018/19 bei 0,2 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,515 DDD/100 BT. Der t-Test ergab für kein Quartal einen statistisch signifikanten Unterschied, aber die lineare Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Anstieg im Verbrauch von Amoxicillin/Clavulansäure ($p = 0,027$).

Für **Ampicillin/Sulbactam** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 2,02 DDD/100 BT und für 2020/21 2,055 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 1,615 DDD/100 BT und 2020/21 bei 2,095 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 1,56 DDD/100 BT und 2020/21 von 2,415 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 1,94 DDD/100 BT und 2020/21 bei 2,27 DDD/100 BT. Der t-Test ergab einen statistisch signifikant höheren mittleren Verbrauch im vierten Quartal während der SARS-CoV-2-Pandemie (2020/21) verglichen mit den Vorjahren (2018/19) ($t(1,742) = -9,153$, $p = 0,018$). Die lineare Regression zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Anstieg im Verbrauch von Ampicillin/Sulbactam ($p = 0,015$). Der mittlere Verbrauch von **Piperacillin/Tazobactam** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 5,01 DDD/100 BT und 2020/21 bei 5,295 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 4,93 DDD/100 BT und 2020/21 5,905 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 4,91 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und von 5,574 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 5,485 DDD/100 BT und 2020/21 bei 6,42 DDD/100 BT. Der t-Test ergab für kein Quartal einen statistisch signifikanten Unterschied, aber die lineare Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Anstieg im Verbrauch von Piperacillin/Tazobactam ($p = 0,017$).

Für **Cefazolin** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 0,16 DDD/100 BT und für 2020/21 0,135 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 0,09 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,19 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 0,175 DDD/100 BT und 2020/21 von 0,275 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 0,09 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,265 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Der mittlere Verbrauch von **Cefuroxim** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 10,52 DDD/100 BT und 2020/21 bei 9,635 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 11 DDD/100 BT und 2020/21 9,59 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 11,105 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und von 9,67 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 11,4 DDD/100 BT und 2020/21 bei 10,225 DDD/100 BT. Der t-Test ergab für kein Quartal einen statistisch

signifikanten Unterschied, aber die lineare Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Rückgang im Verbrauch von Cefuroxim ($p = 0,002$).

Für **Cephalosporine der 3. Generation** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 6,775 DDD/100 BT und für 2020/21 7,575 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 6,7 DDD/100 BT und 2020/21 bei 7,64 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 7,75 DDD/100 BT und 2020/21 von 8,035 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 7,805 DDD/100 BT und 2020/21 bei 8,37 DDD/100 BT. Der t-Test ergab für kein Quartal einen statistisch signifikanten Unterschied, aber die lineare Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Anstieg im Verbrauch von Cephalosporine der 3. Gen. ($p = 0,032$).

Der mittlere Verbrauch von **Ceftazidim/Avibactam** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 0,115 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,3 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 0,145 DDD/100 BT und 2020/21 0,31 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 0,175 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und 0,2 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 0,18 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,275 DDD/100 BT. Der t-Test ergab für kein Quartal einen statistisch signifikanten Unterschied, aber die lineare Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Anstieg im Verbrauch von Ceftazidim/Avibactam ($p = 0,001$).

Für **Cefepim** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 0,155 DDD/100 BT und für 2020/21 0,1 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 0,255 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,195 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 0,205 DDD/100 BT und 2020/21 von 0,11 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 0,12 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,22 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Der mittlere Verbrauch von **Ceftolozan/Tazobactam** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 0,085 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,06 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 0,045 DDD/100 BT und 2020/21 0,08 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 0,025 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und 0,015 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 0,13 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,04 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für **Meropenem** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 7,25 DDD/100 BT und für 2020/21 8,645 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 7,175 DDD/100 BT und 2020/21 bei 8,4 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein

Mittelwert von 7,445 DDD/100 BT und 2020/21 von 8,565 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 7,67 DDD/100 BT und 2020/21 bei 8,745 DDD/100 BT. Der t-Test ergab für kein Quartal einen statistisch signifikanten Unterschied, aber die lineare Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Anstieg im Verbrauch von Meropenem ($p = 0,002$).

Der mittlere Verbrauch von **Ciprofloxacin** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 5,03 DDD/100 BT und 2020/21 bei 2,61 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 4,36 DDD/100 BT und 2020/21 2,66 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 4,25 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und 2,67 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 4,81 DDD/100 BT und 2020/21 bei 2,97 DDD/100 BT. Der t-Test ergab für kein Quartal einen statistisch signifikanten Unterschied, aber die lineare Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Rückgang im Verbrauch von Ciprofloxacin ($p = 0,001$).

Für **Vancomycin** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 2,135 DDD/100 BT und für 2020/21 2,81 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 2,45 DDD/100 BT und 2020/21 bei 3,225 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 2,35 DDD/100 BT und 2020/21 von 2,845 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 2,615 DDD/100 BT und 2020/21 bei 3,26 DDD/100 BT. Der t-Test ergab für kein Quartal einen statistisch signifikanten Unterschied, aber die lineare Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Anstieg im Verbrauch von Vancomycin ($p = 0,001$).

Der mittlere Verbrauch von **Gentamicin** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 0,21 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,3 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 0,215 DDD/100 BT und 2020/21 0,285 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 0,23 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und 0,255 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 0,3 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,265 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für **Azithromycin** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 0,525 DDD/100 BT und für 2020/21 1,32 DDD/100 BT fest. Der t-Test ergab einen statistisch signifikant höheren mittleren Verbrauch im ersten Quartal während der SARS-CoV-2-Pandemie (2020/21) verglichen mit den Vorjahren (2018/19) ($t(1,422) = -8,463$, $p = 0,035$). Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 0,805 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,95 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 0,905 DDD/100 BT und 2020/21 von 1,13

DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 0,945 DDD/100 BT und 2020/21 bei 1,165 DDD/100 BT. Die lineare Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Anstieg im Verbrauch von Azithromycin ($p = 0,017$).

Der mittlere Verbrauch von **Tigecyclin** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 0,91 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,95 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 0,85 DDD/100 BT und 2020/21 0,91 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 0,775 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und 0,67 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 0,895 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,91 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für **Linezolid** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 1,85 DDD/100 BT und für 2020/21 1,69 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 1,745 DDD/100 BT und 2020/21 bei 1,475 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 1,655 DDD/100 BT und 2020/21 von 1,28 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 1,54 DDD/100 BT und 2020/21 bei 1,305 DDD/100 BT. Der t-Test ergab für kein Quartal einen statistisch signifikanten Unterschied, aber die lineare Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Rückgang im Verbrauch von Linezolid ($p = 0,042$).

Der mittlere Verbrauch von **Daptomycin** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 1,35 DDD/100 BT und 2020/21 bei 2,105 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 1,285 DDD/100 BT und 2020/21 1,81 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 2,17 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und 1,8 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag sowohl 2018/19 als auch 2020/21 bei 2,2 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Nachfolgende **Abbildung 14** stellt den Verbrauch aller aufgeführten Antibiotika pro Quartal von 2018 bis 2021 am UKS graphisch dar.

5.1.4.1 Abbildungen Antibiotikaverbrauch pro Quartal am UKS

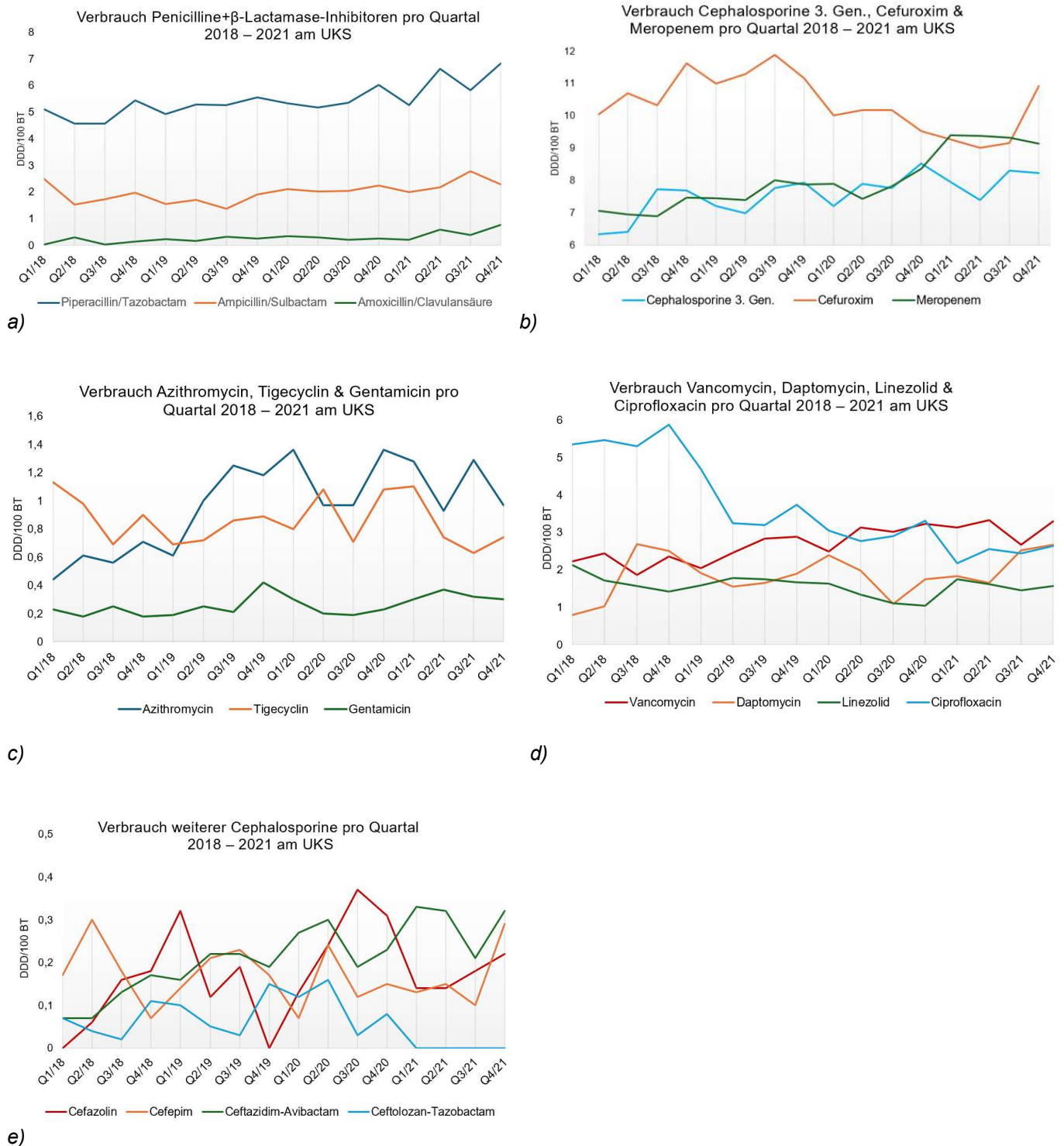


Abbildung 14: Antibiotikaverbrauch pro Quartal von 2018 bis 2021 am UKS

- a) Penicilline+β-Lactamase-Inhibitoren
- b) Cephalosporine 3.Gen, Cefuroxim & Meropenem
- c) Azithromycin, Tigecyclin & Gentamicin
- d) Vancomycin, Daptomycin, Linezolid & Ciprofloxacin
- e) Cefazolin, Cefepim, Ceftazidim/Avibactam & Ceftolozan/Tazobactam

5.2 Antimikrobieller Verbrauch in der Hämatologie/Onkologie

5.2.1 Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Jahr

Abbildung 15 zeigt, dass der stationäre Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung (ATC-Gruppe J01) in der Hämatologie/Onkologie im ersten Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie 2020 verglichen mit 2019 von 114,92 DDD/100 BT um 23,75% auf 87,62 DDD/100 BT gesunken ist. Von 2020 zu 2021 verzeichneten wir einen Anstieg um 17,4% auf 102,83 DDD/100 BT. Im Jahr 2018 lag der Jahresverbrauch bei 105,02 DDD/100 BT. Aus diesen Zahlen ergab sich, dass der Antibiotikaverbrauch während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 im Mittel etwa 13,4% geringer war als 2018/19. Die lineare Regression ergab keinen statistisch signifikanten Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie auf den Antibiotikaverbrauch der Jahre 2020/21 verglichen mit 2018/19.

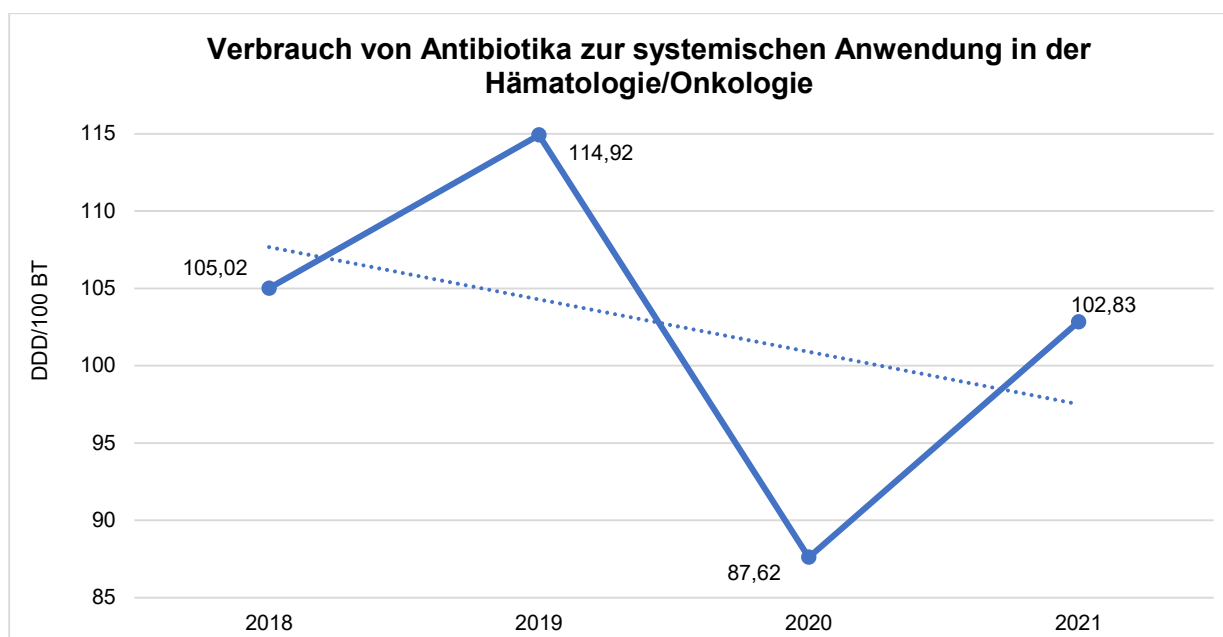


Abbildung 15: Jährlicher Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung von 2018 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie. Gepunktete Linie = lineare Trendlinie

5.2.2 Antibiotika nach ATC-Klassifikation pro Jahr

Die lineare Regression wurde für den Verbrauch der einzelnen ATC-Gruppen durchgeführt und ergab keinen statistisch signifikanten Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie auf den Antibiotikaverbrauch der Jahre 2020/21 verglichen mit 2018/19. Die beschriebenen Unterschiede sind somit rein numerisch und nicht statistisch signifikant. Die zugehörige **Tabelle 22** mit Auflistung der jährlichen Verbrauchswerte und den Ergebnissen der statistischen Auswertung ist im Anhang 13 aufgeführt.

Amoxicillin/Clavulansäure wurde 2021 mit 1,62 DDD/100 BT verglichen mit den anderen drei Jahren häufiger verwendet. 2020 lag der Verbrauch bei 0,58 DDD/100 BT und 2019 bei 1,00 DDD/100 BT. Den geringsten Verbrauch verzeichneten wir 2018 mit 0,23 DDD/100 BT.

Der Verbrauch von **Ampicillin/Sulbactam** sank von 2018 zu 2019 von 1,20 auf 0,90 DDD/100 BT. In den Jahren 2020/21 stieg er auf 1,02 bzw. 1,12 DDD/100 BT und lag somit über dem von 2019, aber unter dem von 2018. Den höchsten Verbrauch von **Piperacillin/Tazobactam** erfassten wir 2019 mit 14,66 DDD/100 BT und den geringsten 2020/21 mit gemittelten 12,53 DDD/100 BT. Im Jahr 2018 lag er bei 13,32 DDD/100 BT. Laut IQVIA wurde **Cefazolin** im Jahr 2018 nicht verwendet. In den Jahren 2019 und 2020 lag der Verbrauch bei je 0,06 DDD/100 BT und stieg 2021 auf 0,22 DDD/100 BT an. Der Verbrauch von **Cefuroxim** stieg von 2018 zu 2019 von 0,42 auf 1,76 DDD/100 BT an und sank 2020 auf 0,23 DDD/100 BT. Im Jahr 2021 erhöhte er sich auf 1,02 DDD/100 BT. **Cephalosporine der 3. Gen.** wiesen den geringsten Verbrauch 2021 mit 4,36 DDD/100 BT und den höchsten 2019 mit 5,53 DDD/100 BT auf. Im Jahr 2020 lag er bei 4,79 DDD/100 BT und 2018 bei 4,60 DDD/100 BT. **Ceftazidim/Avibactam** zeigte einen Anstieg im Verbrauch von 2018 bis 2021 um 333% von 0,24 auf 1,04 DDD/100 BT. Im Jahr 2020 lag er bei 0,84 DDD/100 BT. **Cefepim** hatte den geringsten Verbrauch 2020 mit 0,06 DDD/100 BT, dieser stieg 2021 auf 0,43 DDD/100 BT. Der durchschnittliche Verbrauch 2018/19 lag bei 0,31 DDD/100 BT. **Ceftolozan/Tazobactam** zeigte 2019 und 2020 mit 0,19 und 0,17 DDD/100 BT ähnliche Verbrauchswerte, 2018 und 2021 gab es laut IQVIA keinen Verbrauch. **Meropenem** wurde im ersten Jahr der SARS-CoV2-Pandemie 2020 seltener verschrieben als in den anderen drei Jahren. Der Verbrauch reduzierte sich von 2019 zu 2020 von 17,06 DDD/100 BT um 20,9% auf 13,50 DDD/100 BT. Im Jahr 2021 stieg der Verbrauch wieder um 38,4% auf 18,68 DDD/100 BT. Im Jahr 2018 lag der Wert bei 17,58 DDD/100 BT. Der Verbrauch von **Ciprofloxacin** erhöhte sich von 2018 zu 2019 von 11,78 DDD/100 BT um 27% auf 14,98 DDD/100 BT. Während der SARS-CoV-2-Pandemie sank er 2020 zunächst um 14,6% auf 12,80 DDD/100 BT und 2021 erneut um 20,3% auf 10,20 DDD/100 BT. Der Verbrauch von **Vancomycin** stieg ebenfalls zunächst von 2018 zu 2019 von 5,56 auf 6,47 DDD/100 BT und sank während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020 und 2021 auf 4,71 und 3,40 DDD/100 BT. Der Verbrauch von **Gentamicin** schwankte zwischen dem geringsten Wert 2018 mit 0,17 DDD/100 BT und dem höchsten Wert 2021 mit 0,23 DDD/100 BT. Nach einer Reduktion im Verbrauch von **Azithromycin** von 2018 zu 2019 von 0,45 auf 0,31 DDD/100 BT, stieg der Verbrauch 2020 auf 0,56 DDD/100 BT. Im Jahr 2021 sank er wieder auf 0,43 DDD/100 BT. Der Verbrauch von **Tigecyclin** sank von 2018 zu 2021 von 4,24 auf 2,38 DDD/100 BT. Im Jahr 2019 lag er bei 3,42 und im Jahr 2020 bei 3,24 DDD/100 BT. **Linezolid** zeigte 2020 mit 1,27 DDD/100 BT den geringsten und 2021 mit 3,35 DDD/100 BT den höchsten Verbrauch, dies entspricht einem Anstieg um 164%. In den Jahren 2018/19 war der Verbrauch mit 2,25 und 2,13 DDD/100 BT sehr ähnlich. **Daptomycin** zeigte während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 einen höheren Verbrauch als in den Vorjahren. 2018/19 waren die Verbrauchszahlen mit 0,34 und 0,38 DDD/100 BT sehr ähnlich. 2020 stieg der Verbrauch um 128,9% auf 0,87 DDD/100 BT und 2021 um 424,1% auf 4,56 DDD/100 BT.

Zusammenfassend zeigten in der Hämatologie/Onkologie folgende Antibiotika während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 einen höheren Verbrauch als 2018/19: Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Cefazolin, Ceftazidim/Avibactam, Azithromycin, Linezolid und Daptomycin. Im Gegensatz dazu ist der Verbrauch von Piperacillin/Tazobactam, Cefuroxim, 3. Gen. Cephalosporinen, Cefepim, Meropenem, Ciprofloxacin, Tigecyclin und Vancomycin gesunken.

Abbildung 16 stellt die Verbrauchswerte derjenigen vier Antibiotika graphisch dar, die von 2019 zu 2020 entgegen dem absteigenden Trend im Gesamtverbrauch einen Anstieg im Verbrauch zeigten.

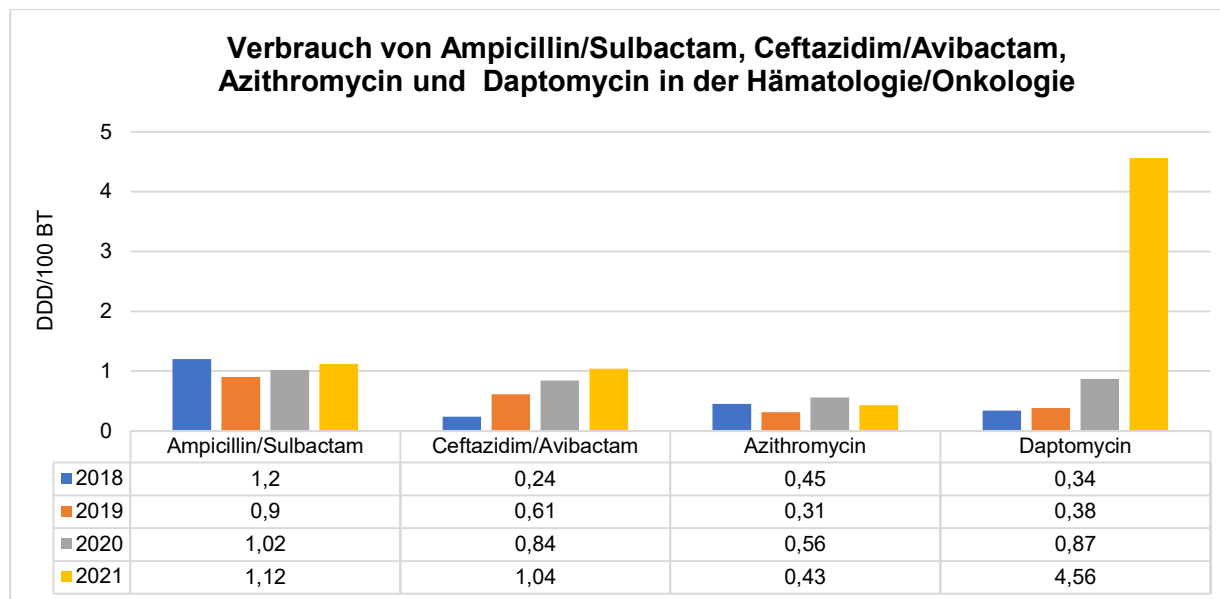


Abbildung 16: Antibiotikaverbrauch von Ampicillin/Sulbactam, Ceftazidim/Avibactam, Azithromycin und Daptomycin von 2018 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie.

Abbildung 17 zeigt die Antibiotika, die von den betrachteten Substanzen diejenigen sieben mit dem höchsten Verbrauch waren. Der Verbrauch der restlichen sechs Antibiotika (Amoxicillin/Clavulansäure, Cefazolin, Cefuroxim, Cefepim, Ceftolozan/Tazobactam und Gentamicin) wird aufgrund der geringen Verbrauchszahlen nicht graphisch dargestellt.

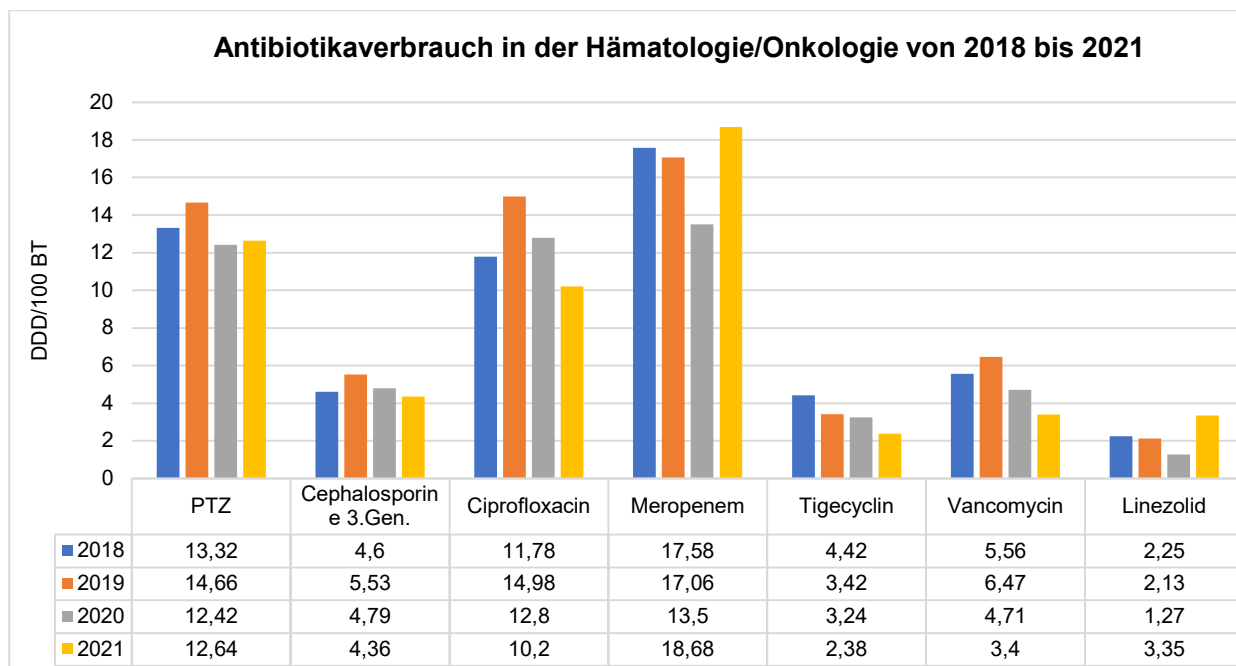


Abbildung 17: Jährlicher Antibiotikaverbrauch von 2018 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie.
PTZ=Piperacillin/Tazobactam

5.2.3 Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Quartal

Statistisch signifikante Ergebnisse werden an entsprechender Stelle erwähnt. Wo kein p-Wert angegeben ist, ist der Unterschied nicht statistisch signifikant. Alle Ergebnisse der statistischen Auswertung sind im Anhang 13 aufgeführt.

In der Hämatologie/Onkologie lag der Mittelwert des Verbrauches aller Quartale 2018/19 bei 66,38 DDD/100 BT und 2020/21 bei 61,67 DDD/100 BT. Mit 52,41 DDD/100 BT war der Verbrauch 2020 im ersten Quartal ca. 18,5% geringer als 2019 mit 64,32 DDD/100 BT und fast 13,9% geringer als 2018 mit 60,86 DDD/100 BT. Im Jahr 2021 war er mit 50,19 DDD/100 BT fast 22% geringer als 2019 und 17,5% geringer als 2018. Der t-Test ergab einen statistisch signifikant geringeren mittleren Verbrauch im ersten Quartal während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 (51,3 DDD/100 BT) verglichen mit 2018/19 (62,6 DDD/100 BT) mit einer Differenz von 11,3 ($t(1,704) = 5,493, p = 0,044$). Im zweiten Quartal stieg der Verbrauch 2020 verglichen mit dem ersten um fast 3,2% auf 54,08 DDD/100 BT und 2021 um 31,1% auf 65,8 DDD/100 BT. In den Vorjahren war der Verbrauch 2018 mit 60,14 DDD/100 BT und 2019 mit 62,28 DDD/100 BT höher als 2020 aber geringer als 2021. Interessant war es den Verbrauch während der ersten Infektionswelle der SARS-CoV-2-Pandemie in den Monaten März bis Mai zu betrachten. Zusammengefasst als vierteljährlichen Wert ergab sich, dass der Verbrauch 2020 mit 246,2 DDD/100 BT ca. 25,7% geringer war als 2019 mit 331,41 DDD/100 BT und ca. 18,8% geringer als 2018 mit 303,37 DDD/100 BT. Im Jahr 2021 lag der Verbrauch innerhalb dieses Zeitraums bei 309,63 DDD/100 BT. Im dritten Quartal zeigte sich ein auffällig hoher Verbrauch im Jahr 2019 mit 81,81 DDD/100 BT. Dieser war knapp 35% höher als 2020 mit 60,48 DDD/100 BT und 18% höher als 2021 mit 69,22 DDD/100 BT. 2018 war er mit 59,54

DD/100 BT am geringsten. Im vierten Quartal war der Verbrauch 2018 mit 70,94 DDD/100 BT und 2019 mit 71,18 DDD/100 BT ähnlich und jeweils mehr als 14% höher als 2020 mit 61,98 DDD/100 BT. Auch 2021 war der Verbrauch im vierten Quartal mit 79,21 DDD/100 BT ca. 27,8% höher als 2020. Verglichen mit dem dritten Quartal 2021 zeigte sich somit eine Zunahme um ca. 14,4%. Auffällig war, dass der Verbrauch während der zweiten Infektionswelle Oktober bis Dezember 2020 zusammengefasst als vierteljährlicher Wert mit 277,23 DDD/100 BT ca. 14,6% geringer war als 2019 mit 324,46 DDD/100BT und 20% geringer als 2018 mit 346,9 DDD/100 BT. Im Jahr 2021 war der Verbrauch von September bis Dezember ca. 31% höher als im selben Zeitraum 2020.

Abbildung 18 stellt den Antibiotikaverbrauch der Jahre 2018 bis 2021 quartalsweise dar.

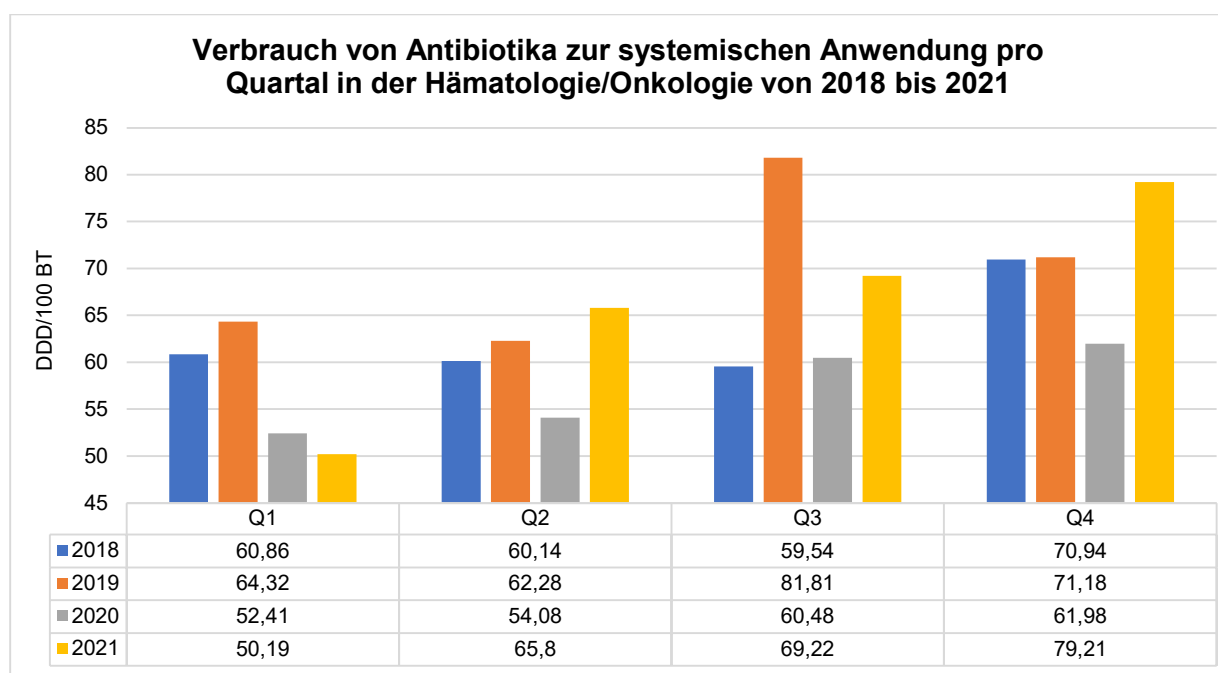


Abbildung 18: Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Quartal von 2018 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie.

5.2.4 Antibiotika nach ATC-Gruppen pro Quartal

Aus Übersichtsgründen und zur besseren Lesbarkeit wird der Verbrauch für die nach ATC-Gruppen geordneten Antibiotika für jedes Quartal jeweils nur als Mittelwert von 2018/19 und von 2020/21 angegeben. Dies ermöglicht einen besseren Vergleich der Verbrauchswerte vor und während der SARS-CoV-2-Pandemie. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sowie alle Verbrauchswerte pro Quartal von 2018 bis 2021 sind in **Tabelle 23** (Anhang 13) aufgelistet. Der mittlere Verbrauch von **Amoxicillin/Clavulansäure** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 0,645 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,63 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 0,13 DDD/100 BT und 2020/21 1,3 DDD/100 BT. Der t-Test ergab einen statistisch signifikant höheren mittleren Verbrauch im zweiten Quartal während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 verglichen mit den Vorjahren 2018/19 ($t(2) = -9,752$, $p = 0,10$). Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 1,035 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19

und 1,28 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 0,605 DDD/100 BT und 2020/21 bei 1,19 DDD/100 BT. Die lineare Regression ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für **Ampicillin/Sulbactam** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 1,235 DDD/100 BT und für 2020/21 1,17 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 0,77 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,63 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 1,015 DDD/100 BT und 2020/21 von 1,33 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 1,2 DDD/100 BT und 2020/21 bei 1,135 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Der mittlere Verbrauch von **Piperacillin/Tazobactam** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 15,775 DDD/100 BT und 2020/21 bei 10,68 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 13,855 DDD/100 BT und 2020/21 13,085 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 11,83 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und von 13,515 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 14,595 DDD/100 BT und 2020/21 bei 12,895 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für **Cefazolin** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 0,12 DDD/100 BT und für 2020/21 0,55 DDD/100 BT fest. Der Verbrauch in den anderen drei Quartalen lag sowohl 2018/19 als auch 2020/21 bei 0,0 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Der mittlere Verbrauch von **Cefuroxim** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 1,585 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,405 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 0,355 DDD/100 BT und 2020/21 1,43 DDD/100 BT. Der t-Test ergab einen statistisch signifikant höheren mittleren Verbrauch im zweiten Quartal während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 verglichen mit 2018/19 ($t(2) = -6,571$, $p = 0,022$). Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 1,495 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und von 0,06 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 0,97 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,58 DDD/100 BT. Die lineare Regression ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für **Cephalosporine der dritten Generation** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 3,145 DDD/100 BT und für 2020/21 3,995 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 4,335 DDD/100 BT und 2020/21 bei 3,815 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 6,78 DDD/100 BT und 2020/21 von 4,965 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 6,27 DDD/100 BT und 2020/21 bei 5,595 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Der mittlere Verbrauch von **Ceftazidim/Avibactam** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 0,0 DDD/100 BT und 2020/21 bei 1,22 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 0,555 DDD/100 BT und 2020/21 1,095 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 0,63 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und 0,655 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 0,51 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,81 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für **Cefepim** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 0,44 DDD/100 BT und für 2020/21 0,175 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 0,215 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,13 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 0,555 DDD/100 BT und 2020/21 von 0,31 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 0,0 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,39 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Der mittlere Verbrauch von **Ceftolozan/Tazobactam** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 0,285 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,35 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 und 2020/21 0,0 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal 2018/19 dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 0,105 DDD/100 BT. Im 3. Quartal 2020/21 sowie im 4. Quartal aller vier Jahre ergab sich ein Mittelwert von 0,0. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für **Meropenem** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 17,94 DDD/100 BT und für 2020/21 13,875 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 16,87 DDD/100 BT und 2020/21 bei 12,545 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 17,15 DDD/100 BT und 2020/21 von 19,56 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 17,46 DDD/100 BT und 2020/21 bei 18,575 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Der mittlere Verbrauch von **Ciprofloxacin** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 9,51 DDD/100 BT und 2020/21 bei 10,2 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 12,675 DDD/100 BT und 2020/21 13,095 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 15,79 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und 10,27 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 15,26 DDD/100 BT und 2020/21 bei 12,525 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für **Vancomycin** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 5,205 DDD/100 BT und für 2020/21 3,03 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 6,06 DDD/100 BT und 2020/21 bei 4,05 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 5,08 DDD/100 BT und 2020/21 von 5,015 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der

Mittelwert 2018/19 bei 7,83 DDD/100 BT und 2020/21 bei 3,14 DDD/100 BT. Der t-Test ergab einen statistisch signifikant geringeren mittleren Verbrauch im vierten Quartal während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 verglichen mit 2018/19 ($t(1,220) = 24,718$, $p = 0,013$). Die lineare Regression ergab zudem einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Rückgang im Verbrauch von Vancomycin ($p = 0,003$).

Der mittlere Verbrauch von **Gentamicin** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 0,165 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,185 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 0,0 DDD/100 BT und 2020/21 0,3 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 0,415 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und 0,225 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 0,3 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,12 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für **Azithromycin** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 0,06 DDD/100 BT und für 2020/21 0,485 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 0,225 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,43 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 0,9 DDD/100 BT und 2020/21 von 0,12 DDD/100 BT. Der t-Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem mittleren Verbrauch im zweiten und dritten Quartal vor (2018/19) und während (2020/21) der SARS-CoV-2-Pandemie ($t(2) = -15,116$, $p = 0,004$ und $t(1,987) = 4,409$, $p = 0,048$). Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 0,36 DDD/100 BT und 2020/21 bei 0,94 DDD/100 BT. Die lineare Regression ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Der mittlere Verbrauch von **Tigecyclin** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 3,72 DDD/100 BT und 2020/21 bei 2,4 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 2,475 DDD/100 BT und 2020/21 2,71 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 5,16 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und 2,445 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 3,965 DDD/100 BT und 2020/21 bei 3,705 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für **Linezolid** hielten wir als Mittelwert für das 1. Quartal 2018/19 2,615 DDD/100 BT und für 2020/21 0,965 DDD/100 BT fest. Der mittlere Verbrauch im 2. Quartal lag 2018/19 bei 2,69 DDD/100 BT und 2020/21 bei 2,54 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal ergab sich 2018/19 ein Mittelwert von 2,005 DDD/100 BT und 2020/21 von 2,83 DDD/100 BT. Im 4. Quartal lag der Mittelwert 2018/19 bei 1,39 DDD/100 BT und 2020/21 bei 3,1 DDD/100 BT. Weder der t-Test noch die lineare Regression ergaben ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Der mittlere Verbrauch von **Daptomycin** lag im 1. Quartal 2018/19 bei 0,13 DDD/100 BT und 2020/21 bei 1,35 DDD/100 BT. Im 2. Quartal betrug der Mittelwert 2018/19 0,0 DDD/100 BT

und 2020/21 2,44 DDD/100 BT. Für das 3. Quartal dokumentierten wir einen mittleren Verbrauch von 1,335 DDD/100 BT in den Jahren 2018/19 und 2,275 DDD/100 BT in den Jahren 2020/21. Der Mittelwert für das 4. Quartal lag 2018/19 bei 0,35 DDD/100 BT und 2020/21 bei 4,9 DDD/100 BT. Der t-Test ergab für kein Quartal ein statistisch signifikantes Ergebnis, aber die lineare Regression zeigte einen signifikanten Einfluss der Variablen „SARS-CoV-2-Pandemie“ auf den Verbrauch aller Quartale 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einem Anstieg im Verbrauch von Daptomycin ($p = 0,020$).

Nachfolgende **Abbildung 19** stellt den Verbrauch aller aufgeführten Antibiotika pro Quartal von 2018 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie graphisch dar.

5.2.4.1 Abbildungen Verbrauch pro Quartal in der Hämatologie/Onkologie



Abbildung 19: Antibiotikaverbrauch pro Quartal von 2018 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie
a) Meropenem, Ciprofloxacin & Piperacillin/Tazobactam
b) Tigecyclin & 3. Gen. Cephalosporine
c) Ampicillin/Sulbactam & Amoxicillin/Clavulansäure
d) Azithromycin & Gentamicin
e) Vancomycin, Daptomycin & Linezolid
f) weitere Cephalosporine

5.3 Prävalenz gramnegativer Erreger

Nachfolgend wird das Auftreten gramnegativer Bakterien mit jeweiligem Anteil von 3MRGN und 4MRGN dargestellt. Erfasst wurden *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* und *Enterobacter cloacae* complex (*E. cloacae*) aus der Familie der Enterobakterien sowie *P. aeruginosa* und *A. baumannii* complex aus der Gruppe der Nonfermenter. Statistisch signifikante Ergebnisse des χ^2 -Tests ($p < 0,05$) werden an entsprechender Stelle erwähnt. Alle Ergebnisse der statistischen Auswertung sind im Anhang 13 aufgeführt.

5.3.1 Universitätsklinikum des Saarlandes

Am UKS wurden von den zuvor aufgezählten Erregern im ersten Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie 2020 mit 6.181 Nachweisen die wenigsten und im Folgejahr 2021 mit 6.765 Nachweisen die meisten Isolate gezählt. Im Jahr 2019 lag die Anzahl mit 6.488 dazwischen. Die stationäre Patientenfallzahl am UKS war im Jahr 2019 mit 49.218 am höchsten und im Jahr 2020 mit 45.216 am niedrigsten. Im Jahr 2021 gab es 46.828 stationäre Patienten (siehe Kapitel 5.5). Der prozentuale Anteil von nachgewiesenen Erregern am stationären Patientenaufkommen lag im Jahr 2019 somit bei 13,18 %, im Jahr 2020 bei 13,67% und im Jahr 2021 bei 14,45% und zeigte über die drei Jahre hinweg einen ansteigenden Trend. Bei Betrachtung der Häufigkeit von nachgewiesenen gramnegativen Bakterien bezogen auf die stationäre Patientenfallzahl ergab der χ^2 -Test signifikante Unterschiede beim Vergleich von 2019 und 2020 ($p = 0,028$), 2020 und 2021 ($p = 0,007$) sowie 2019 und 2021 ($p < 0,001$).

Wurden bei den aufgeführten Bakterienstämmen nur 3MRGN gezählt, ließ sich ein tendenziell absteigender Trend beobachten. Lag deren Anzahl im Jahr 2019 bei 388, fiel sie im Folgejahr 2020 auf 367 und im Jahr 2021 auf 220. Der prozentuale Anteil von 3MRGN an der Erregergesamtheit lag in den Jahren 2019 und 2020 somit jeweils bei knapp 6% und halbierte sich im Jahr 2021 nahezu auf 3,25%. Bei Betrachtung der Häufigkeit von 3MRGN bezogen auf die nachgewiesenen Bakterien insgesamt ergab der χ^2 -Test eine signifikante Reduktion beim Vergleich von 2021 mit 2019 ($p < 0,001$) und 2020 ($p < 0,001$).

In allen drei Jahren waren etwa die Hälfte der 3MRGN Nachweise durch *E. coli* Isolate bedingt. Der größte Anteil von *E. coli* zeigte sich mit 51,5% im Jahr 2020, in den Jahren 2019 und 2021 waren es mit 47% und 48,2% etwas weniger. Der Anteil von *K. pneumoniae* reduzierte sich von 26,5% im Jahr 2019 auf 22,3% im Jahr 2020 und lag 2021 nur noch bei 18,2%. Der Anteil von *P. aeruginosa* dagegen erhöhte sich von 16,5% im Jahr 2019 auf 18,8% (2020) bzw. 18,6% (2021). Andere Bakterienstämme machten im Jahr 2019 10%, im Jahr 2020 7,4% sowie im Jahr 2021 15% der 3MRGN Nachweise aus (**Abbildung 20**).

3MRGN am UKS

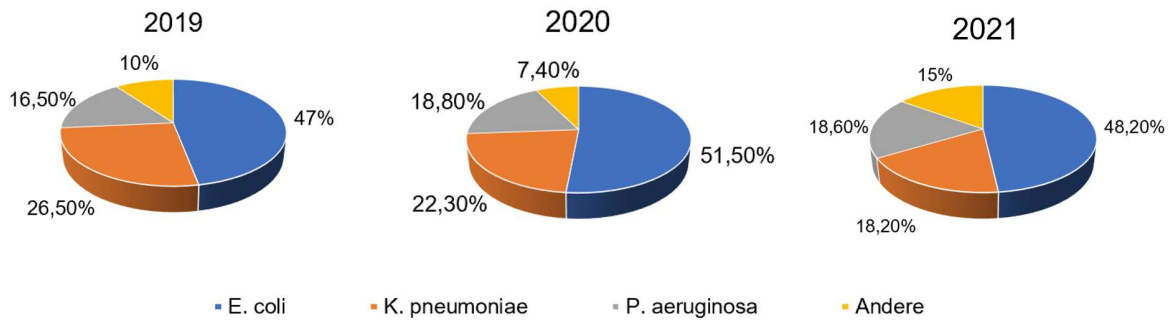


Abbildung 20: 3MRGN am UKS von 2019 bis 2021

Die Anzahl von 4MRGN war 2019 mit 121 und 2020 mit 122 nahezu gleich hoch, 2021 sank sie auf 98. Als prozentuale Anteile an der Gesamterregerzahl ergaben sich somit folgende Zahlen: 2019 waren 1,86% der Erreger 4MRGN, 2020 stieg der Anteil auf 1,97% und 2021 sank er auf 1,45%. Bei Betrachtung der Häufigkeit von 4MRGN bezogen auf die nachgewiesenen Bakterien insgesamt ergab der χ^2 -Test eine signifikante Reduktion beim Vergleich von 2021 mit 2020 ($p = 0,0209$).

Während in den Jahren 2019 mit 50% und 2020 mit 42,6% die meisten 4MRGN Nachweise durch *P. aeruginosa* Isolate bedingt waren, betrug der Anteil 2021 nur noch 35,7%. Stattdessen konnte 2021 vermehrt *K. pneumoniae* isoliert werden, der Anteil lag hier bei 47%, wohingegen es 2019 nur 37,2% und 2020 nur 33,6% waren. Zu geringeren Anteilen konnte 2019 *E. cloacae* und *Serratia marcescens* mit je 3,33% und 2020 *K. oxytoca* mit 12,3% nachgewiesen werden. Im Jahr 2021 waren zudem 7,1% der 4MRGN durch *E. coli* Isolate bedingt. Andere Bakterienstämme machten im Jahr 2019 6,14%, im Jahr 2020 7,4% und 2021 10,2% aus (**Abbildung 21**).

4MRGN am UKS

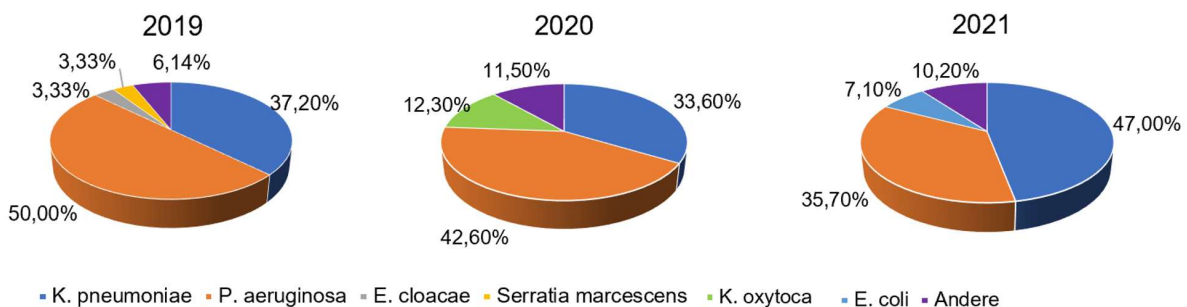


Abbildung 21: 4MRGN am UKS von 2019 bis 2021

In **Tabelle 4** sind die genannten Zahlen nochmals übersichtlich aufgeführt.

	2019	2020	2021
Patientenfallzahl stationär	49.218	45.216	46.828
Nachweis gramnegative Bakterien gesamt*	6.488	6.181	6.765
Anteil an der Patientenfallzahl	13,18%	13,67%	14,45%
davon 3MRGN	388 (5,98%)	367 (5,94%)	220 (3,25%)
davon 4MRGN	121 (1,86%)	122 (1,97%)	98 (1,45%)

Tabelle 4: Übersicht über die Anzahl an stationären Patienten, an gramnegativen Erregern, an 3MRGN und an 4MRGN am UKS von 2019 bis 2021, *unter „gramnegative Bakterien gesamt“ wurden zusammengefasst: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* und *A. baumannii*

Im Folgenden wird die Erregerhäufigkeit am UKS von 2019 bis 2021 detaillierter beschrieben. Zur besseren Vergleichbarkeit der drei Jahre wird für jedes Jahr der prozentuale Anteil der jeweiligen Spezies an der Erregergesamtheit und ebenso jeweils der prozentuale Anteil von 3MRGN und 4MRGN innerhalb einer Spezies angegeben.

Von 2019 zu 2020 ist der Anteil von *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* und *E. cloacae* gesunken. Im Gegensatz dazu sind *Serratia marcescens*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* sowie *A. baumannii* 2020 häufiger beobachtet worden als 2019. Im Vergleich mit 2020 sank 2021 der Anteil von *E. coli*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa* und *A. baumannii*. Dafür ist der Anteil von *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *K. pneumoniae* sowie *E. cloacae* von 2020 zu 2021 gestiegen.

Der Anteil von **E. coli** an der Gesamtzahl der hier betrachteten Erreger veränderte sich mit 47,49% im Jahr 2019 und 47,18% im Jahr 2020 kaum und sank 2021 auf 45,34%. Von 2019 zu 2020 dokumentierten wir sowohl eine Zunahme von 3MRGN von 5,90% auf 6,49% als auch von 4MRGN von 0,06% auf 0,10%. Im Jahr 2021 sank der Anteil von 3MRGN auf 3,46%, der von 4MRGN stieg ein wenig an auf 0,23%. Bei Betrachtung der Häufigkeit von 3MRGN bezogen auf alle *E. coli* Isolate ergab der χ^2 -Test eine signifikante Reduktion von 3MRGN beim Vergleich von 2021 mit 2019 und 2020 ($p < 0,001$).

Proteus mirabilis sank anteilmäßig von 6,75% im Jahr 2019 auf 5,60% im Jahr 2020. Auch der Anteil von 3MRGN reduzierte sich von 0,68% auf 0,29%. Im Jahr 2021 stieg der Anteil von *Proteus mirabilis* auf 6,73%, davon waren 0,66% 3MRGN. In keinem der drei Jahre wurden 4MRGN *Proteus mirabilis* nachgewiesen.

Der prozentuale Anteil von **Serratia marcescens** nahm von 2,70% (2019) auf 2,93% (2020) und auf 4,57% (2021) zu, dagegen sank der Anteil von 3MRGN von 2,86% (2019) auf 1,66% (2020) und auf 1,30% (2021). Der Anteil von 4MRGN lag 2019 bei 2,29%, 2020/21 wurde keine 4MRGN nachgewiesen. Bei Betrachtung der Häufigkeit von 4MRGN bezogen auf alle *Serratia marcescens* Isolate ergab der χ^2 -Test eine signifikante Reduktion beim Vergleich von 2019 mit 2020 ($p = 0,0408$) und 2021 ($p = 0,0076$).

Der Anteil von **Citrobacter freundii** reduzierte sich von 2019 zu 2020 von 2,08% auf 1,81% und stieg 2021 wieder ein wenig an auf 1,97%. Der Anteil sowohl von 3MRGN als auch von 4MRGN sank von 2019 zu 2020 von 1,48% auf 0%. Im Jahr 2021 erhöhte sich der Anteil von 3MRGN wieder auf 2,26% und der von 4 MRGN auf 0,75%.

Der Anteil von **K. aerogenes** an allen hier betrachteten Erregern nahm von 2,11% im Jahr 2019 auf 2,52% im Jahr 2020 zu und sank 2021 auf 1,54%. Im Gegensatz dazu nahm der Anteil von 3MRGN von 2019 zu 2020 von 2,92% auf 0,64% ab und 2021 wieder auf 1,92% zu. Der Anteil von 4MRGN lag 2019 bei 0,73%, 2020/21 wurden keine 4MRGN nachgewiesen.

K. oxytoca stieg anteilmäßig von 4,39% im Jahr 2019 auf 5,36% im Jahr 2020 und sank 2021 minimal auf 5,20%. Während der Anteil von 3MRGN von 2019 zu 2020 von 3,86% auf 2,11% abnahm, nahm der von 4MRGN von 1,05% (2019) auf 4,53% (2020) zu. Im Jahr 2021 erhöhte sich der Anteil von 3MRGN geringfügig auf 2,27%, der von 4MRGN sank dagegen auf 1,99%. Bei Betrachtung der Häufigkeit von 4MRGN bezogen auf alle *K. oxytoca* Isolate ergab der χ^2 -Test eine signifikante Zunahme an 4MRGN beim Vergleich von 2020 mit 2019 ($p = 0,0106$).

Im Jahr 2019 hatte **K. pneumoniae** einen Anteil an allen betrachteten Erregern von 11,53%, im Jahr 2020 von 11,60% und 2021 von 12,17%. Die Anteile von 3MRGN und 4MRGN reduzierten sich von 2019 bis 2021. Der Anteil von 3MRGN sank von 13,77% (2019) auf 11,44% (2020) und auf 4,86% (2021), der von 4MRGN von 6,02% (2019) auf 5,72% (2020) und auf 5,56% (2021). Bei Betrachtung der Häufigkeit von 3MRGN bezogen auf alle *K. pneumoniae* Isolate ergab der χ^2 -Test eine signifikante Reduktion von 3MRGN beim Vergleich von 2021 mit 2019 und 2020 ($p < 0,001$).

Der Anteil von **E. cloacae** sank von 7,65% im Jahr 2019 auf 7,05% im Jahr 2020 und stieg 2021 auf 7,45%. Die Anteile von 3MRGN und von 4MRGN reduzierten sich von 2019 bis 2021 wie folgt: 2019 lag der Anteil von 3MRGN bei 2,82%, 2020 bei 2,52% und 2021 bei 2,38%. Der Anteil von 4MRGN sank von 2019 zu 2020 von 0,81% auf 0,46%. 2021 wurden keine 4MRGN nachgewiesen. Bei Betrachtung der Häufigkeit von 4MRGN bezogen auf alle *E. cloacae* Isolate ergab der χ^2 -Test eine signifikante Reduktion an 4MRGN beim Vergleich von 2021 mit 2019 ($p = 0,0434$).

Der Anteil von **P. aeruginosa** an allen hier betrachteten Erregern stieg von 2019 zu 2020 von 13,72% auf 14,19%. Während sich auch der Anteil von 3MRGN von 7,19% auf 7,87% erhöhte, sank der von 4MRGN von 6,52% auf 5,93%. Im Jahr 2021 waren 13,94% der Erregernachweise durch *P. aeruginosa* bedingt. Die Anteile von 3MRGN (4,35%) und von 4MRGN (3,71%) lagen jeweils unter denen der Vorjahre. Sowohl bei Betrachtung der Häufigkeit von 3MRGN als auch von 4MRGN bezogen auf alle *P. aeruginosa* Isolate ergab der χ^2 -Test eine signifikante Reduktion von 3MRGN und von 4MRGN beim Vergleich von 2021 mit

2019 (3MRGN $p = 0,0088$, 4MRGN $p = 0,0062$) und mit 2020 (3MRGN $p = 0,0016$, 4MRGN $p = 0,0267$).

Der Anteil von **A. baumannii** lag 2019 bei 1,59%, stieg 2020 auf 1,75% und sank 2021 wieder auf 1,11%. Sowohl der Anteil von 3MRGN als auch von 4MRGN nahm ebenfalls zunächst von 2019 zu 2020 zu und 2021 wieder ab. Der Anteil von 3MRGN stieg von 0% (2019) auf 3,70% (2020) und sank 2021 auf 1,33%. Der Anteil von 4MRGN stieg von 1,94% (2019) auf 8,33% (2020) zu und sank 2021 auf 2,67%. Der χ^2 -Test ergab beim Vergleich von 2020 mit 2019 eine signifikante Zunahme von 3MRGN ($p = 0,0486$) und von 4MRGN ($p = 0,0368$) bezogen auf alle *A. baumannii* Isolate.

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die Anzahl an Nachweisen der genannten Bakterien von 2019 bis 2021 am UKS. In Klammern steht der prozentuale Anteil der jeweiligen Spezies an der Erregergesamtheit. Zudem ist für jede Spezies sowohl der zahlenmäßige als auch der prozentuale Anteil von 3MRGN und 4MRGN aufgeführt. Alle zugehörigen p-Werte des χ^2 -Testes sind in **Tabelle 28** (Anhang 13) aufgelistet.

	2019	2020	2021
gramnegative Bakterien gesamt*	6.488	6.181	6.765
E. coli	3.081 (47,49%)	2.916 (47,18%)	3.067 (45,34%)
davon 3MRGN	182 (5,90%)	189 (6,49%)	106 (3,46%)
davon 4MRGN	2 (0,06%)	3 (0,10%)	7 (0,23%)
Proteus mirabilis	438 (6,75%)	346 (5,60%)	455 (6,73%)
davon 3MRGN	3 (0,68%)	1 (0,29%)	3 (0,66%)
davon 4MRGN	-	-	-
Serratia marcescens	175 (2,70%)	181 (2,93%)	309 (4,57%)
davon 3MRGN	5 (2,86%)	3 (1,66%)	4 (1,30%)
davon 4MRGN	4 (2,29%)	-	-
Citrobacter freundii	135 (2,08%)	112 (1,81%)	133 (1,97%)
davon 3MRGN	2 (1,48%)	-	3 (2,26%)
davon 4MRGN	2 (1,48%)	-	1 (0,75%)
K. aerogenes	137 (2,11%)	157 (2,52%)	104 (1,54%)
davon 3MRGN	4 (2,92%)	1 (0,64%)	2 (1,92%)
davon 4MRGN	1 (0,73%)	-	-
K. oxytoca	285 (4,39%)	331 (5,36%)	352 (5,20%)
davon 3MRGN	11 (3,86%)	7 (2,11%)	8 (2,27%)
davon 4MRGN	3 (1,05%)	15 (4,53%)	7 (1,99%)
K. pneumoniae	748 (11,53%)	717 (11,60%)	823 (12,17%)
davon 3MRGN	103 (13,77%)	82 (11,44%)	40 (4,86%)

davon 4MRGN	45 (6,02%)	41 (5,72%)	46 (5,56%)
E. cloacae	496 (7,64%)	436 (7,05%)	504 (7,45%)
davon 3MRGN	14 (2,82%)	11 (2,52%)	12 (2,38%)
davon 4MRGN	4 (0,81%)	2 (0,46%)	-
P. aeruginosa	890 (13,72%)	877 (14,19%)	943 (13,94%)
davon 3MRGN	64 (7,19%)	69 (7,87%)	41 (4,35%)
davon 4MRGN	58 (6,52%)	52 (5,93%)	35 (3,71%)
A. baumannii	103 (1,59%)	108 (1,75%)	75 (1,11%)
davon 3MRGN	-	4 (3,70%)	1 (1,33%)
davon 4MRGN	2 (1,94%)	9 (8,33%)	2 (2,67%)

Tabelle 5: Erregerhäufigkeit am UKS: Entwicklung von 2019 bis 2021, Quelle: Mikrobiologie UKS, Excel Tabelle MRGN-Situation UKS 2019 gesamt. *unter „gramnegative Bakterien gesamt“ wurden zusammengefasst: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* und *A.baumannii*

5.3.2 Hämatologie/Onkologie

In diesem Kapitel wird die individuelle Erregerhäufigkeit der Hämatologie/Onkologie betrachtet. Bis auf *Serratia marcescens* wurden dieselben Erreger wie zuvor erfasst.

Von den betrachteten Erregern wurden im Jahr 2019 mit 302 Nachweisen die wenigsten und im Jahr 2021 mit 342 Nachweisen die meisten Isolate gezählt. Im Jahr 2020 lag die Anzahl bei 335 Nachweisen. Die stationäre Patientenfallzahl in der Hämatologie/Onkologie war 2021 mit 2.220 am höchsten und 2020 mit 1.973 am niedrigsten. Im Jahr 2019 wurden 2.117 stationäre Patienten gezählt (siehe Kapitel 5.5). Der prozentuale Anteil von nachgewiesenen Erregern am stationären Patientenaufkommen war somit im Jahr 2019 mit 14,27% am geringsten und 2020 mit 16,98% am höchsten. Im Jahr 2021 lag der Anteil bei 15,41%. Bei Betrachtung der Häufigkeit von nachgewiesenen gramnegativen Bakterien bezogen auf die stationäre Patientenfallzahl ergab der χ^2 -Test eine signifikante Zunahme beim Vergleich von 2020 mit 2019 ($p = 0,0168$).

Wurden nur 3MRGN gezählt, dokumentierten wir 45 Nachweise im Jahr 2019, 51 Nachweise im Jahr 2020 und 32 Nachweise im Jahr 2021. Somit ließ sich der geringste prozentuale Anteil an der Gesamterregerzahl mit 9,36% für das Jahr 2021 und der höchste mit 15,22% für das Jahr 2020 ermitteln. Für 2019 ergaben sich 14,9%. Bei Betrachtung der Häufigkeit von 3MRGN bezogen auf nachgewiesenen Bakterien insgesamt ergab der χ^2 -Test eine signifikante Reduktion beim Vergleich von 2021 mit 2020 ($p = 0,02$) und mit 2019 ($p = 0,0305$).

In allen drei Jahren waren die meisten der 3MRGN Nachweise durch *E. coli* Isolate bedingt. Der größte Anteil zeigte sich dabei im Jahr 2021 mit 53,1%, in den Jahren 2019 und 2020 waren es mit 42,2% und 43,1% jeweils ca. 10% weniger. Den zweitgrößten Anteil an 3MRGN hatte in allen drei Jahren *K. pneumoniae*: 2019 waren es 26,7%, 2020 31,3% und 2021 25%. Der Anteil von *P. aeruginosa* reduzierte sich von 15,6% im Jahr 2019 auf 11,8% im Jahr 2020.

Im Jahr 2021 waren es nur noch 6,25%. Des Weiteren waren 4% im Jahr 2019, 9,8% im Jahr 2020 und 6,25% im Jahr 2021 durch *E. cloacae* Isolate bedingt, sowie im Jahr 2019 9% durch *K. oxytoca*. Andere Bakterienstämme machten im Jahr 2019 3%, 2020 4% sowie 2021 3% der 3MRGN Nachweise aus (**Abbildung 22**).

3MRGN in der Hämatologie/Onkologie

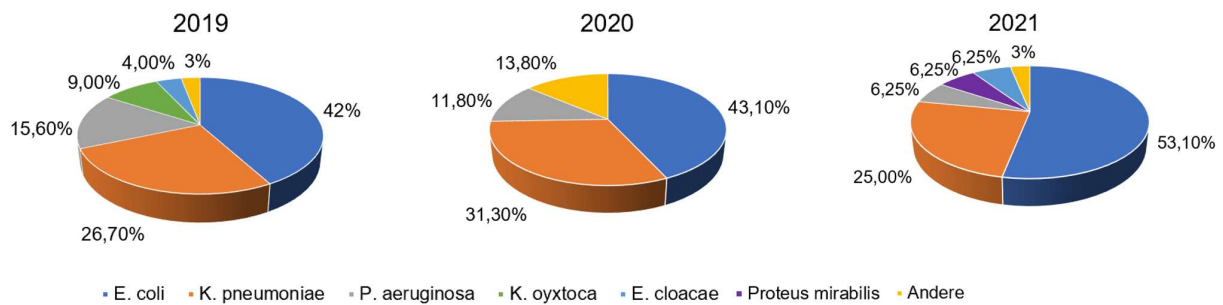


Abbildung 22: 3MRGN in der Hämatologie/Onkologie von 2019 bis 2021

Bei 4MRGN wurden 2019 36, 2020 48 und 2021 26 Nachweise gezählt. Der prozentuale Anteil von 4MRGN an allen gezählten Erregern war somit 2021 mit 7,6% am geringsten und 2020 mit 14,33% am höchsten. Für 2019 ergaben sich 11,92%. Bei Betrachtung der Häufigkeit von 4MRGN bezogen auf nachgewiesenen Bakterien insgesamt ergab der χ^2 -Test eine signifikante Reduktion beim Vergleich von 2021 mit 2020 ($p = 0,05$). In allen drei Jahren war die Mehrzahl der 4MRGN durch *K. pneumoniae* bedingt: 2019 75%, 2020 62,5% und 2021 80,8%. Die übrigen 25% im Jahr 2019 bzw. 19,2% im Jahr 2021 waren *P. aeruginosa* Isolate. Im Jahr 2020 lag der Anteil von *P. aeruginosa* bei 27,1%, zusätzlich konnten *E. coli* und *K. oxytoca* (je 4,2%) nachgewiesen werden (**Abbildung 23**).

4MRGN in der Hämatologie/Onkologie

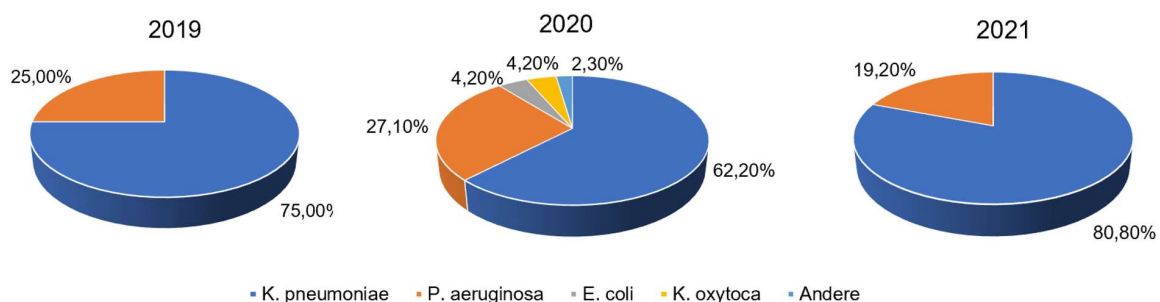


Abbildung 23: 4MRGN in der Hämatologie/Onkologie von 2019 bis 2021

In **Tabelle 6** sind die genannten Zahlen nochmals übersichtlich aufgeführt.

	2019	2020	2021
Patientenfallzahl stationär	2.117	1.973	2.220
Nachweise gramnegative Bakterien gesamt*	302	335	342
Anteil an der Patientenfallzahl	14,27%	16,98%	15,41%
davon 3MRGN	45 (14,9%)	51 (15,22%)	32 (9,63%)
davon 4MRGN	36 (11,92%)	48 (14,33%)	26 (7,60%)

Tabelle 6: Übersicht über die Anzahl an stationären Patienten, an gramnegativen Erregern, an 3MRGN und an 4MRGN in der Hämatologie/Onkologie von 2019 bis 2021. *unter „gramnegative Bakterien gesamt“ wurden zusammengefasst: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*

Im Folgenden wird die Erregerhäufigkeit in der Hämatologie/Onkologie von 2019 bis 2021 detaillierter beschrieben. Zur besseren Vergleichbarkeit der drei Jahre wird für jedes Jahr der prozentuale Anteil der jeweiligen Spezies an der Erregergesamtheit und ebenso jeweils der prozentuale Anteil von 3MRGN und 4MRGN innerhalb einer Spezies angegeben.

Von 2019 zu 2020 ist der Anteil von *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa* und *A. baumannii* gesunken. Im Gegensatz dazu sind *E. coli*, *K. pneumoniae* und *E. cloacae* 2020 häufiger beobachtet worden als 2019. Von 2020 zu 2021 ist der Anteil von *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* sowie *A. baumannii* gesunken. Dafür sind *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* und *P. aeruginosa* 2020 häufiger nachgewiesen worden als 2021.

Der Anteil von ***E. coli*** an der Gesamtzahl der hier betrachteten Erreger erhöhte sich von 44% im Jahr 2019 auf 45,7% im Jahr 2020 sowie auf 52,6% im Jahr 2021. Der Anteil von 3MRGN war 2019 und 2020 mit 14,29% und 14,38% nahezu identisch und sank 2021 auf 9,44%. 4MRGN wurden weder 2019 noch 2021 nachgewiesen, im Jahr 2020 lag der Anteil bei 1,3%. ***Proteus mirabilis*** sank anteilmäßig von 3,3% im Jahr 2019 auf 2,1% im Jahr 2020. Im Jahr 2021 stieg dieser auf 5,3%. In den Jahren 2019 und 2020 wurden keine 3MRGN und in allen drei Jahren keine 4MRGN nachgewiesen. Im Jahr 2021 lag der Anteil von 3MRGN bei 11,11%. Der Anteil von ***Citrobacter freundii*** lag 2019 und 2021 bei je 2% und 2020 bei 0,9%. Im Jahr 2019 entfielen 16,67% aller *Citrobacter freundii* Nachweise auf 3MRGN. In den Jahren 2020/21 wurden keine 3MRGN und in allen drei Jahren keine 4MRGN nachgewiesen.

Der prozentuale Anteil von ***K. aerogenes*** an den hier betrachteten Erregern sank von 1,3% im Jahr 2019 auf 0,9% im Jahr 2020 und auf 0,6% im Jahr 2021. Der Anteil von 3MRGN betrug im Jahr 2020 33,33%. In den Jahren 2019 und 2021 wurden keine 3MRGN und in allen drei Jahren keine 4MRGN nachgewiesen.

K. oxytoca hatte 2019 und 2020 jeweils einen Anteil von 3,3%, dieser sank 2021 auf 1,5%. Weder 2019 noch 2021 wurden 4MRGN nachgewiesen, 2020 lag der Anteil bei 18,18%. Dafür wurden 2020 keine 3MRGN nachgewiesen, wohingegen der Anteil 2019 bei 40% und 2021 bei 20% lag. Bei Betrachtung der Häufigkeit von 3MRGN bezogen auf alle *K. oxytoca* Isolate

ergab der χ^2 -Test einen signifikanten Unterschied beim Vergleich der Jahre 2019 und 2020 ($p = 0,0197$).

Im Jahr 2019 hatte **K. pneumoniae** einen Anteil an den betrachteten Erregern von 26,2%, 2020 von 26,9% und 2021 von 20,8%. Unter den Nachweisen waren 2019 15,19%, 2020 17,78% und 2021 11,27% 3MRGN Isolate. Der Anteil von 4MRGN zeigte einen abnehmenden Trend von 34,18% (2019) auf 33,33% (2020) und auf 29,58% (2021).

Der Anteil von **E. cloacae** war im Jahr 2020 mit 7,2% deutlich größer als 2019 mit 3,3% und als 2021 mit 3,8%. Der Anteil von 3MRGN lag 2020 bei 20,83%, 2019 bei 20,83% und 2021 bei 15,38%. 4MRGN wurden nur im Jahr 2020 mit anteilmäßigen 4,2% nachgewiesen.

Der Anteil von **P. aeruginosa** sank von 2019 zu 2020 von 14,7% auf 11,6%. Während auch der Anteil von 3MRGN von 15,91% (2019) geringfügig auf 15,38% (2020) sank, stieg der von 4MRGN von 20,45% (2019) auf 33,33% (2020). Im Jahr 2021 wurde der Erreger mit 12,2% nachgewiesen. 4,76% aller Nachweise entfielen auf 3MRGN und 11,90% auf 4MRGN. Somit war deren Anteil jeweils geringer als 2019/20. Bei Betrachtung der Häufigkeit von 4MRGN bezogen auf alle *P. aeruginosa* Isolate ergab der χ^2 -Test eine signifikante Reduktion von 4MRGN beim Vergleich von 2021 mit 2020 ($p = 0,0205$).

Der Anteil von **A. baumannii** lag im Jahr 2019 bei 2%, sank 2020 auf 1,5% und 2021 auf 1,2%. Der Anteil von 3MRGN lag 2020 bei 20%. Weder 2019 noch 2021 wurden 3MRGN und in allen drei Jahren keine 4MRGN nachgewiesen.

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die Anzahl an Nachweisen der genannten Bakterien von 2019 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie. In Klammern steht der prozentuale Anteil der jeweiligen Spezies an der Erregergesamtzahl. Zudem ist für jede Spezies sowohl der zahlenmäßige als auch der prozentuale Anteil von 3MRGN und 4MRGN aufgeführt. Alle zugehörigen p-Werte des χ^2 -Testes sind in **Tabelle 29** (Anhang 13) aufgelistet.

	2019	2020	2021
gramnegative Bakterien gesamt*	302	335	342
E. coli	133 (44,04%)	153 (45,67%)	180 (52,63%)
davon 3MRGN	19 (14,29%)	22 (14,38%)	17 (9,44%)
davon 4MRGN	-	2 (1,31%)	-
Proteus mirabilis	10 (3,31%)	7 (2,09%)	18 (5,26%)
davon 3MRGN	-	-	2 (11,11%)
Citrobacter freundii	6 (1,99%)	3 (0,90%)	7 (2,05%)
davon 3MRGN	1 (16,67%)	-	-
K. aerogenes	4 (1,32%)	3 (0,90%)	2 (0,58%)
davon 3MRGN	-	1 (33,33%)	-
K. oxytoca	10 (3,31%)	11 (3,28%)	5 (1,46%)

davon 3MRGN	4 (40%)	-	1 (20%)
davon 4MRGN	-	2 (18,18%)	-
K. pneumoniae	79 (26,16%)	90 (26,87%)	71 (20,76%)
davon 3MRGN	12 (15,19%)	16 (17,78%)	8 (11,27%)
davon 4MRGN	27 (34,18%)	30 (33,33%)	21 (29,58%)
E. cloacae	10 (3,31%)	24 (7,14%)	13 (3,80%)
davon 3MRGN	2 (20%)	5 (20,83%)	2 (15,38%)
davon 4MRGN	-	1 (4,17%)	-
P. aeruginosa	44 (14,57%)	39 (11,64%)	42 (12,28%)
davon 3MRGN	7 (15,91%)	6 (15,38%)	2 (4,76%)
davon 4MRGN	9 (20,45%)	13 (33,33%)	5 (11,90%)
A. baumannii	6 (1,97%)	5 (1,49%)	4 (1,17%)
davon 3MRGN	-	1 (20%)	-

Tabelle 7: Erregerhäufigkeit in der Hämatologie/Onkologie: Entwicklung von 2019 bis 2021, Quelle: Mikrobiologie UKS, Excel Tabelle MRGN-Situation M1-Klinik 2019 gesamt. *unter „gramnegative Bakterien gesamt“ wurden zusammengefasst: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* und *A. baumannii*

5.4 Resistenzlage in der Hämatologie/Onkologie

In den nachfolgenden **Tabellen 8 bis 13** sind die Ergebnisse der Auswertung der Antibiogramme von 3MRGN und 4MRGN der Jahre 2019 bis 2021 dokumentiert. Eine tabellarische Auflistung mit der jährlichen Anzahl von Nachweisen auf den verschiedenen Stationen der Hämatologie/Onkologie und mit der Anzahl der verwandten Probenmaterialien ist im Anhang 13 aufgeführt. Insgesamt wurden 173 Antibiogramme von 3MRGN und 145 von 4MRGN ausgewertet.

5.4.1 3MRGN

Im Jahr 2019 wurden insgesamt 56 Antibiogramme von 3MRGN ausgewertet, darunter waren 20 von *E. coli*, vier von *K. oxytoca*, 21 von *K. pneumoniae*, drei von *E. cloacae* sowie acht von *P. aeruginosa*. Eine Übersicht über die Resistenzen gibt **Tabelle 8**.

	3MRGN <i>E. coli</i>	3MRGN <i>K. oxytoca</i>	3MRGN <i>K. pneumoniae</i>	3MRGN <i>E. cloacae</i>	3MRGN <i>P. aeruginosa</i>
	%				
Ampicillin/ Sulbactam	100	100*	100	100*	--
Amoxicillin/ Clavulansäure	100*	100*	100	--	--
Piperacillin/ Tazobactam	52,6	100*	90	100*	100
Cefuroxim	100	100*	100	100*	--
Cefotaxim	100	100*	100	100*	--

Cefpodoxim	100	100*	100	100*	100*
Ceftazidim	100	75*	100	100*	100
Ceftazidim/ Avibactam	--	--	--	--	50*
Cefepim	75*	100*	100	--	87,5
Ceftolozan/ Tazobactam	--	--	--	--	50*
Ciprofloxacin	100	100*	100	100*	87,5
Meropenem	0	0*	0	0*	37,5
Imipenem	0	0*	0	0*	28,6
Ertapenem	5,3	0*	0	0*	--
Cotrimoxazol	85	75*	100	100*	--
Gentamicin	47	50*	100	100*	50
Amikacin	1*	--	0*	--	12,5
Tobramycin	100*	--	--	100*	12,5
Fosfomycin	0	0*	30	--	--
Colistin	--	--	--	0*	0*
Tigecyclin	0	--	--	--	--

Tabelle 8: Resistenzen von 3MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2019

Zeichenerklärung:

-- auf das jeweilige Antibiotikum wurde nicht getestet

* es wurden vier oder weniger als vier Isolate auf das jeweilige Antibiotikum getestet

1 intermediär

Im Jahr 2020 wurden insgesamt 71 Antibiogramme von 3MRGN ausgewertet, darunter waren 28 von E. coli, eins von K. aerogenes, 23 von K. pneumoniae, 11 von E. cloacae, sieben von P. aeruginosa und eins von A. baumannii complex. Eine Übersicht über die Resistenzen gibt

Tabelle 9.

	3MRGN E. coli	3MRGN K. aerogenes	3MRGN K. pneumoniae	3MRGN E. cloacae	3MRGN P. aeruginosa	3MRGN A. baumannii
	%					
Ampicillin/ Sulbactam	100	100*	100	100	--	--
Amoxicillin/ Clavulansäure	100	--	100	100	--	--
Piperacillin/ Tazobactam	67,9	100*	81,8	100	100	--
Cefuroxim	100	100*	100	100*	--	--
Cefotaxim	100	100*	100	100	--	--
Cefpodoxim	100	100*	100	100	0*	--
Ceftazidim	96,4	100*	100	100	71,4	--
Cefepim	83,3	--	100	100	42,8	--
Ciprofloxacin	100	100*	100	100	100	100*

Meropenem	0	0*	0	0	57,1	0*
Imipenem	0	0*	7,7	0	57,1	--
Ertapenem	0	0*	4,3	0	--	--
Cotrimoxazol	96,4	100*	95,7	90,9	--	--
Gentamicin	31,8	--	81,3	87,5	0*	0*
Amikacin	--	--	100*	--	0	0*
Tobramycin	100*	--	100*	--	0	0*
Fosfomycin	0	--	42,9	0*	--	--
Tigecyclin	0	--	--	--	--	--

Tabelle 9: Resistenzen von 3MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2020

Zeichenerklärung:

-- auf das jeweilige Antibiotikum wurde nicht getestet

* es wurden vier oder weniger als vier Isolate auf das jeweilige Antibiotikum getestet

I intermediär

Im Jahr 2021 wurden insgesamt 46 Antibiogramme von 3MRGN ausgewertet, davon waren 26 von E. coli, zwei von Proteus mirabilis, zwei von P. aeruginosa, eins von K. oxytoca, 12 von K. pneumoniae und drei von E. cloacae. Eine Übersicht über die Resistenzen gibt **Tabelle 10**.

	3MRGN E. coli	3MRGN Proteus mirabilis	3MRGN K. oxytoca	3MRGN K. pneumoniae	3MRGN E. cloacae	3MRGN P. aeruginosa
	%					
Ampicillin/ Sulbactam	100	100*	100*	100	100*	--
Amoxicillin/ Clavulansäure	100	100*	100*	100	100*	--
Piperacillin/ Tazobactam	77	100*	100*	100	100	100*
Cefuroxim	100	100*	100*	100	100*	--
Cefotaxim	100	100*	100*	100	100	--
Cefpodoxim	100	100*	--	100	100*	--
Ceftazidim	100	100*	0*	100	100	I*
Ceftazidim/ Avibactam	--	--	--	--	--	0*
Cefepim	100	100*	I*	100	50*	100*
Ciprofloxacin	100	100*	100*	100	100	100*
Meropenem	0	0*	0*	0	0	100*
Imipenem	0	I*	0*	0	0*	100*
Ertapenem	0	100*	0*	0	0*	--
Cotrimoxazol	96,2	100*	0*	100	33,3*	--

Gentamicin	22,7	100*	0*	22,2	50*	--
Amikacin	8,3	100*	0*	33,3*	0*	0*
Tobramycin	36,4	100*	0*	100	0*	0*
Fosfomycin	0	0*	0*	16,7	0*	--
Tigecyclin	0	--	--	--	--	--

Tabelle 10: Resistenzen von 3MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2021

Zeichenerklärung:

-- auf das jeweilige Antibiotikum wurde nicht getestet

* es wurden vier oder weniger als vier Isolate auf das jeweilige Antibiotikum getestet

I intermediär

Bei 3MRGN E. coli lag die Resistenzrate in allen drei Jahren gegenüber Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefotaxim, Cefuroxim, Cefpodoxim und Ciprofloxacin definitionsgemäß bei 100%. Der Anteil resistenter Isolate gegenüber Ceftazidim lag 2019 und 2021 bei 100%, 2020 bei 96,4%. Keine Resistenz zeigte 3MRGN E. coli in allen drei Jahren gegenüber Imipenem, Meropenem, Fosfomycin und Tigecyclin. Der Anteil resistenter Isolate gegenüber Ertapenem lag 2019 bei 5,3% und reduzierte sich 2020/21 auf 0%. Eine zunehmende Resistenzrate verzeichneten wir gegenüber Cefepim von 75% (2019) auf 83,3% (2020) und auf 100% (2021). Ebenso stieg die Resistenzrate gegenüber Piperacillin/Tazobactam von 52,6% (2019) auf 67,9% (2020) sowie auf 77% (2021). Des Weiteren dokumentierten wir gegenüber Cotrimoxazol eine zunehmende Resistenzrate von 85% (2019) auf ca. 96% (2020/21). Im Gegensatz dazu war die Resistenzrate gegenüber Gentamicin rückläufig und nahm von 47% (2019) auf 31,8% (2020) und auf 22,7% (2021) ab. Bei 3MRGN P. aeruginosa lag die Resistenzrate in allen drei Jahren gegenüber Piperacillin/Tazobactam definitionsgemäß bei 100%. Eine zunehmende Resistenz beobachteten wir gegenüber Meropenem von 37,5% und gegenüber Imipenem von 28,6% im Jahr 2019 zu 57,1% im Jahr 2020 sowie zu 100% im Jahr 2021. Auch gegenüber Ciprofloxacin stieg die Resistenzrate von 87,5% (2019) auf 100% (2020/21). Wie bei 3MRGN E. coli war die Resistenzrate gegenüber Gentamicin rückläufig, ebenso gegenüber Tobramycin von 22,5% (2019) auf 0% (2020/21).

In allen drei Jahren lag die Resistenzrate von 3MRGN K. pneumoniae gegenüber Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefpodoxim, Cefepim und Ciprofloxacin definitionsgemäß bei 100%. Ebenso lag eine Resistenzrate von 100% gegenüber Gentamicin in allen drei Jahren und in den Jahren 2019 und 2021 auch gegenüber Cotrimoxazol (2020 zu 95,7% resistent) vor. Der Anteil resistenter Isolate gegenüber Meropenem lag in allen drei Jahren bei 0%, sowie 2019 und 2021 auch gegenüber Imipenem und Ertapenem. Im Jahr 2020 lag die Resistenzrate gegenüber den beiden zuletzt genannten Antibiotika bei 6%. Erneut konnten wir eine abnehmende

Resistenzrate gegenüber Gentamicin feststellen. Während diese 2019 noch bei 100% lag, sank sie 2020 auf 81,3% und 2021 auf 22,2%. Die Resistenzrate gegenüber Piperacillin/Tazobactam sank von 2019 zu 2020 von 90% auf 81,9%, nahm 2021 aber auf 100% zu. Gegenüber Fosfomycin zeigte sich ein gegenteiliger Trend: die Resistenzrate stieg von 2019 zu 2020 von 30% auf 43% und reduzierte sich 2021 auf 17%.

Der Anteil resistenter Isolate bei 3MRGN *E. cloacae* gegenüber Ampicillin/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefpodoxim und Ciprofloxacin lag in allen drei Jahren definitionsgemäß bei 100%. In allen drei Jahren war 3MRGN *E. cloacae* zu 0% resistent gegenüber Imipenem, Ertapenem und Meropenem. Der Anteil resistenter Isolate gegenüber Gentamicin sank von 100% (2019) auf 87,5% (2020) und auf 50% (2021). Die Resistenzrate gegenüber Ciprofloxacin sank ebenfalls. Beachtet werden muss, dass sowohl 2019 als auch 2021 jeweils nur drei Antibiogramme von *E. cloacae* ausgewertet wurden.

3MRGN *K. oxytoca* wurde 2019 und 2021, nicht jedoch 2020, nachgewiesen. Zu bedenken ist, dass 2019 vier und im Jahr 2021 nur ein Antibiogramm ausgewertet wurde, wodurch die Aussagekraft eingeschränkt ist. In beiden Jahren verzeichneten wir definitionsgemäß eine Resistenzrate von 100% gegenüber Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Piperacillin/Tazobactam Cefotaxim, Cefuroxim und Ciprofloxacin. Auf Cefpodoxim wurde nur 2019 getestet, hier zeigte sich ebenfalls eine Resistenzrate von 100%. Auf Cefepim wurde 2019 resistent und 2021 intermediär getestet. Keine Resistenz zeigte 3MRGN *K. oxytoca* in beiden Jahren gegenüber Fosfomycin, Imipenem, Ertapenem und Meropenem. Im Jahr 2019 lag der Anteil resistenter Isolate gegenüber Gentamicin bei 50%, gegenüber Ceftazidim und Cotrimoxazol bei je 75%, im Jahr 2021 war 3MRGN *K. oxytoca* gegenüber diesen drei Antibiotika dagegen voll sensibel.

Auf die Veränderung der Resistenzen von 3MRGN *K. aerogenes* und 3MRGN *A. baumannii* sowie auf die von 3MRGN *Proteus mirabilis* wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen, da die beiden erst genannten nur im Jahr 2020 und 3MRGN *Proteus mirabilis* nur im Jahr 2021 nachgewiesen wurde. Die jeweiligen Resistenzen gegenüber den getesteten Antibiotika können in den entsprechenden **Tabellen 9 und 10** nachgelesen werden.

5.4.2 4MRGN

Im Jahr 2019 wurden insgesamt 36 Antibiogramme von 4MRGN ausgewertet, darunter waren 26 von *K. pneumoniae* und zehn von *P. aeruginosa*. Eine Übersicht über die Resistenzen gibt **Tabelle 11**.

	4MRGN K. pneumoniae	4MRGN P. aeruginosa
	%	
Ampicillin/Sulbactam	100	--
Amoxicillin/Clavulansäure	100	--
Piperacillin/Tazobactam	100	100
Cefuroxim	100	--
Cefotaxim	100	--
Cefpodoxim	100	--
Ceftazidim	100	100
Ceftazidim/Avibactam	0	100*
Cefepim	93	100
Ceftolozan/Tazobactam	100*	75*
Ciprofloxacin	100	100
Meropenem	88	100
Imipenem	95,2	100
Ertapenem	100	--
Cotrimoxazol	92	--
Gentamicin	94,7	50
Amikacin	0	80
Tobramycin	100	80
Fosfomycin	71,4	--
Colistin	0	0
Tigecyclin	0*	--

Tabelle 11: Resistenzen von 4MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2019

Zeichenerklärung:

-- auf das jeweilige Antibiotikum wurde nicht getestet

* es wurden vier oder weniger als vier Isolate auf das jeweilige Antibiotikum getestet

I intermediär

Im Jahr 2020 wurden insgesamt 65 Antibiogramme von 4MRGN ausgewertet, darunter waren je zwei von E. coli und K. oxytoca, 45 von K. pneumoniae, eins von E. cloacae sowie 15 von P. aeruginosa. Eine Übersicht über die Resistenzen gibt **Tabelle 12**.

	4MRGN E. coli	4MRGN K. oxytoca	4MRGN K. pneumoniae	4MRGN E. cloacae	4MRGN P. aeruginosa
	%				
Ampicillin/Sulbactam	100*	100*	100	100*	--
Amoxicillin/Clavulansäure	--	--	100	--	--
Piperacillin/Tazobactam	100*	100*	100	--	100

Cefuroxim	100*	100*	100	--	--
Cefotaxim	100*	100*	100	100*	--
Cefpodoxim	100*	100*	100	100*	--
Ceftazidim	100*	100*	100	100*	100
Ceftazidim/ Avibactam	0*	0*	0	0*	0
Cefepim	--	100*	100	--	100
Ceftolozan/ Tazobactam	--	100*	100*	--	87,5
Ciprofloxacin	100*	100*	100	100*	100
Meropenem	100*	50*	97,8	100*	100
Imipenem	100*	100*	97,4	I*	100
Ertapenem	100*	100*	100	100*	--
Cotrimoxazol	100*	100*	100	100*	--
Gentamicin	100*	100*	95,5	--	20
Amikacin	0*	0*	0	0*	35,7
Tobramycin	100*	100*	100	100*	33,3
Fosfomycin	0*	0*	68,2	100*	--
Colistin	0*	0*	14,3	0*	0
Tigecyclin	0*	--	0	--	--

Tabelle 12: Resistenzen von 4MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2020

Zeichenerklärung:

-- auf das jeweilige Antibiotikum wurde nicht getestet

* es wurden vier oder weniger als vier Isolate auf das jeweilige Antibiotikum getestet

I intermediär

Im Jahr 2021 wurden insgesamt 44 Antibiogramme von 4MRGN ausgewertet, darunter waren 35 von *K. pneumoniae* und neun von *P. aeruginosa*. Eine Übersicht über die Resistenzen gibt **Tabelle 13**.

	4 MRGN <i>K. pneumoniae</i>	4 MRGN <i>P. aeruginosa</i>
	%	
Ampicillin/Sulbactam	100	--
Amoxicillin/Clavulansäure	100	--
Piperacillin/Tazobactam	100	100
Cefuroxim	100	--
Cefotaxim	100	--
Cefpodoxim	100	--
Ceftazidim	100	100
Ceftazidim/Avibactam	0	0*

Cefepim	100	100
Ceftolozan/Tazobactam	100*	100*
Ciprofloxacin	100	100
Meropenem	94,3	100
Imipenem	88,2	100
Ertapenem	100	--
Cotrimoxazol	94,1	--
Gentamicin	81,3	--
Amikacin	13	33,3
Tobramycin	96,8	33,3
Fosfomycin	22	--
Colistin	7,7	0*
Tigecyclin	0*	--

Tabelle 13: Resistenzen von 4MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2021

Zeichenerklärung:

-- auf das jeweilige Antibiotikum wurde nicht getestet

* es wurden vier oder weniger als vier Isolate auf das jeweilige Antibiotikum getestet

I intermediär

Die Resistenzrate von 4MRGN *K. pneumoniae* gegenüber Tobramycin lag in den Jahren 2019/20 bei 100% und 2021 bei 96,8%. Zu 0% resistent war 4MRGN *K. pneumoniae* in allen drei Jahren gegenüber Ceftazidim/Avibactam, sowie 2019/20 gegenüber Amikacin, im Jahr 2021 nur zu 87%. Der Anteil resistenter Isolate gegenüber Cefepim stieg von 93% (2019) auf 100% (2020/21). Im Gegensatz dazu nahm die Resistenzrate gegenüber Fosfomycin von 71,4% (2019) auf 68,2% (2020) und auf 22% (2021) ab, ebenso die von Colistin von 14,3% (2019/20) auf 7,7% (2021). Gegenüber Gentamicin, Imipenem, Meropenem und Cotrimoxazol war die Resistenzrate von 2019 zu 2020 zunehmend, von 2020 zu 2021 jedoch wieder rückläufig. Der Anteil resistenter Isolate gegenüber Gentamicin lag 2019 bei 94,5%, stieg 2020 auf 95,5% und sank 2021 auf 81,3%. Ähnliche Zahlen zeigten sich für Imipenem: 2019 lag die Resistenzrate bei 95,2%, 2020 bei 97,4% und 2021 bei 88,2%. Der Anteil resistenter Isolate gegenüber Meropenem stieg von 88% im Jahr 2019 um fast 10% auf 97,8% im Jahr 2020 an und sank 2021 wieder auf 94,3%. Gegenüber Cotrimoxazol nahm die Resistenzrate von 2019 zu 2020 von 92% auf 100% zu und reduzierte sich 2021 auf 94,1%. Auf Tigecyclin wurde nur in wenigen Fällen getestet (2019 in knapp 8%, 2020 in 11% und 2021 in knapp 6% der Fälle), wenn dann war 4MRGN *K. pneumoniae* stets sensibel. Ebenso wurde auf Ceftolozan/Tazobactam nur sehr selten getestet (2019/20 in knapp 4%, 2021 in knapp 9% der Fälle). Hier zeigte sich stets eine Resistenzrate von 100%.

Die Resistenzrate von 4MRGN *P. aeruginosa* gegenüber Colistin lag in allen drei Jahren bei 0%. Der Anteil resistenter Isolate gegenüber Ceftolozan/Tazobactam nahm von 75% (2019)

auf 87,5% (2020) und auf 100% (2021) zu. Dem gegenüber war die Resistenzrate gegenüber Amikacin von 80% (2019) rückläufig auf 35,7% (2020) bzw. 33,3% (2021). Einen sehr ähnlichen Trend verzeichneten wir für Tobramycin. Während die Resistenzrate 2019 noch bei 80% lag, sank sie 2020/21 auf 33,3%. Erneut war der Anteil resistenter Isolate gegenüber Gentamicin von 50% (2019) auf 20% (2020) rückläufig. Kontrovers ist, dass gegenüber Ceftazidim/Avibactam die Resistenzrate im Jahr 2019 bei 100% und in den Jahren 2020/21 bei 0% lag, jedoch wurden 2019 und 2021 auch jeweils weniger als vier Isolate getestet. Auf die Veränderung der Resistenzen von 4MRGN E. coli, 4MRGN K. oxytoca und 4MRGN E. cloacae wird an dieser Stelle nicht detaillierter eingegangen, da diese nur im Jahr 2020, nicht jedoch 2019 und 2021, nachgewiesen wurden und die Resistenzen gegenüber den getesteten Antibiotika in **Tabelle 12** nachgelesen werden können.

5.5 Entwicklung der Patientenfallzahlen und des CMI

Zur Bewertung des Antibiotikaverbrauches ist die Kenntnis über die Entwicklung der stationären sowie ambulanten Patientenfallzahlen erforderlich, ebenso wie die Entwicklung des Case Mix Index (CMI). Dieser beschreibt im Konzept der Diagnosis-related Groups (DRG) den durchschnittlichen Fallschweregrad behandelter Krankenhausfälle. Er dient dem Vergleich von Wirtschaftlichkeit und Ressourcenverbrauch verschiedener Kliniken/Fachrichtungen und kann Veränderungen zu einem Vergleichszeitraum aufzeigen [196].

Wie **Tabelle 14** zu entnehmen ist, gab es im ersten Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie 2020 sowohl am UKS insgesamt als auch in der Klinik für Hämatologie/Onkologie ein deutlich geringeres Aufkommen an stationären und ambulanten Patienten verglichen mit den Vorjahren 2018/19. Am UKS reduzierte sich die Gesamtzahl an stationären Patienten von 49.218 im Jahr 2019 um etwa 8% auf 45.216 im Jahr 2020. Bei Betrachtung der ambulanten Patientenfälle ließ sich von 2019 zu 2020 eine deutliche Reduktion von 235.973 um 11,45% auf 208.965 verzeichnen. Im Jahr 2021 stieg die Fallzahl stationärer Patienten wieder um ca. 3,44% auf 46.828 und die ambulanter Patienten um ca. 11% auf 232.236. In der Hämatologie/Onkologie reduzierte sich die Patientenanzahl im stationären Sektor von 2019 zu 2020 von 2.117 um ca. 6% auf 1.973 und im ambulanten Sektor von 7.289 um fast 4,3% auf 6.976. Im Jahr 2021 verzeichneten wir 2.220 stationäre und 7.316 ambulante Patientenfälle, somit jeweils mehr als 2019. Im Jahr 2018 gab es die meisten stationären Patientenfälle sowohl am UKS mit 49.907 als auch in der Hämatologie/Onkologie mit 2.295, ebenso die meisten ambulanten in der Hämatologie/Onkologie (7.444). Im Gegensatz dazu waren es am UKS mit 235.962 nahezu genauso viele wie im Jahr 2019.

Die Entwicklung des CMI am UKS und in der Hämatologie/Onkologie zeigte im betrachteten Zeitraum einen absteigenden Trend, insbesondere von 2019 zu 2020. Am UKS sank er von 1,495 auf 1,261 und in der Hämatologie/Onkologie von 1,799 auf 1,412. Im Jahr 2021 reduzierte er sich nochmals ein wenig auf 1,212 am UKS und auf 1,366 in der

Hämatologie/Onkologie. Den höchsten CMI dokumentierten wir für das Jahr 2018 (UKS: 1,503 und Hämatologie/Onkologie: 1,88). Insgesamt war der CMI während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 geringer als 2018/19 (**Abbildung 24**).

	stationäre Patienten				ambulante Patienten			
	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021
UKS	49.907	49.218	45.216	46.828	235.962	235.973	208.965	232.236
M1	2.295	2.117	1.973	2.220	7.444	7.289	6.976	7.316

Tabelle 14: Entwicklung der stationären und ambulanten Patientenfälle am UKS und in der M1 von 2018 bis 2021

Entwicklung Case Mix Index von 2018 bis 2021

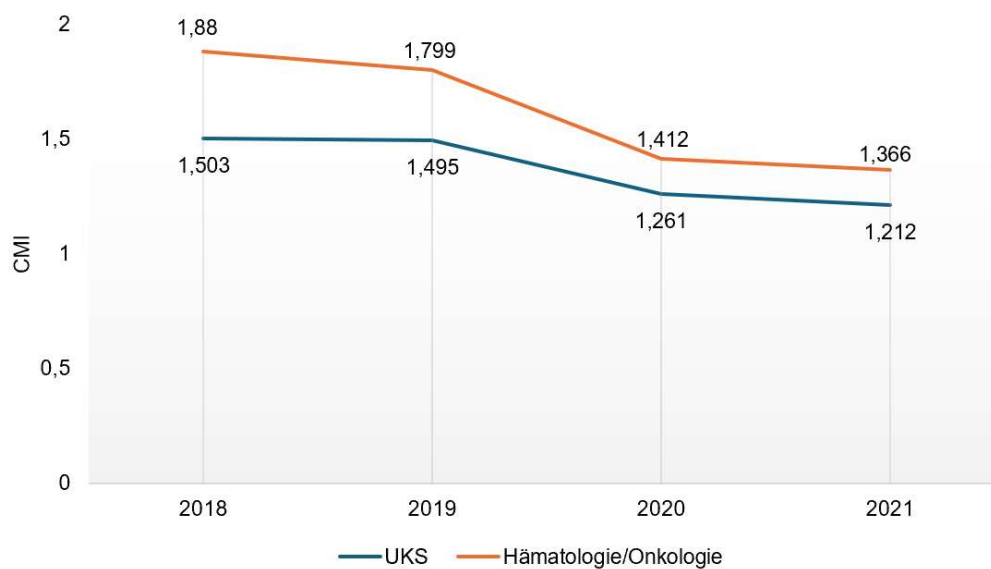


Abbildung 24: Entwicklung CMI am UKS und in der Hämatologie/Onkologie von 2018 bis 2021

6 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, den stationären Gesamtverbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung sowie den ausgewählter Antibiotika nach ATC-Gruppen am Universitätsklinikum des Saarlandes und individuell in der dortigen Klinik für Hämatologie/Onkologie während der ersten beiden Jahre der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 zu erfassen und mit dem der Vorjahre 2018/19 zu vergleichen. Des Weiteren sollte das Auftreten gramnegativer Erreger mit jeweiligem Anteil an 3MRGN und 4MRGN sowie deren antimikrobiellen Resistenzen in den Jahren 2019 bis 2021 dokumentiert werden. Im Folgenden werden die erzielten Ergebnisse diskutiert.

6.1 Bewertung des Antibiotikaverbrauches

6.1.1 Antibiotika zur systemischen Anwendung

Nachfolgend wird der Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung am UKS und in der Hämatologie/Onkologie unter Berücksichtigung externe Faktoren der SARS-CoV-2-Pandemie, wie z.B. die verschiedenen Infektionswellen, die eingeführten Maßnahmen zur Eindämmung des Infektionsgeschehens und das Auftreten von Virusvarianten, diskutiert.

Der stationäre Jahresverbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung war im ersten Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie 2020 am UKS verglichen mit 2018 ca. 0,56% und verglichen mit 2019 ca. 2,12% niedriger. Dies könnte der Tatsache geschuldet sein, dass vor allem im ersten Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie nicht-dringliche medizinische Aktivitäten auf ein absolutes Minimum beschränkt wurden, um sich auf die Behandlung von Patienten mit Covid-19 zu konzentrieren. Infolgedessen wurden weniger Nicht-Covid-19-Patienten behandelt als in den Vorjahren. So war die stationäre Patientenfallzahl am UKS im Jahr 2018 mit 49.907 und 2019 mit 49.218 deutlich höher als 2020 mit 45.216. Auch im ambulanten Bereich fiel die Patientenfallzahl von 2018/19 mit je fast 236.000 um 11,44% auf knapp 209.000 im Jahr 2020. In der Hämatologie/Onkologie lag die Patientenfallzahl im Jahr 2020 mit stationären 1.973 und ambulanten 6.976 ebenfalls unter der von 2018 (2.295 stationär und 7.444 ambulant) und der von 2019 (2.117 stationär und 7.289 ambulant). Insbesondere in der Hämatologie/Onkologie waren diese Auswirkungen deutlicher, da der Antibiotikaverbrauch hier in der Regel sehr hoch ist. Die Patienten dort zeigen oft eine Immundefizienz oder andere prädisponierende Faktoren für nosokomiale Infektionen auf und entwickeln unter Chemotherapie häufig Fieber mit der Notwendigkeit einer antimikrobiellen Therapie. So war der Verbrauch 2020/21 hier fast 13,4% niedriger als 2018/19. Dies war insbesondere durch einen geringeren Verbrauch im Jahr 2020 bedingt. Verglichen mit 2019 reduzierte er sich um 23,75%. Ein statistisch signifikanter Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie auf den jährlichen Gesamtverbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung konnte weder für das UKS noch für die Hämatologie/Onkologie festgestellt werden.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen berichteten andere Studien von einem höheren Verbrauch im Jahr 2020. Grau et al. zum Beispiel verglichen den Antibiotikaverbrauch in 66 Akutkrankenhäusern in Katalonien der Jahre 2019 und 2020 miteinander. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Verbrauch von Antibiotika für den systemischen Gebrauch im Jahr 2020 verglichen mit 2019 um 2,31% in DDD/100 BT gestiegen ist [59]. Der wahrscheinlichste Grund, warum diese Studie zu einer anderen Schlussfolgerung kam als wir, ist, dass Grau et al. zusätzlich zum Verbrauch insgesamt auch den auf Intensivstation analysierten.

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass am UKS der stationäre Antibiotikaverbrauch im Jahr 2020 im ersten und im zweiten Quartal - im Gegensatz zum Jahresverbrauch - höher war als in den Jahren zuvor: im ersten Quartal ca. 1,8% höher als 2019 und 4,35% höher als 2018 und im zweiten Quartal 2,3% höher als 2019 und 5,6% höher als 2018. Laut Schilling et al. dauerte die erste Infektionswelle 2020 von der 10. bis zur 20. KW (02. März bis 17. Mai 2020) [149]. Für diesen Zeitraum der ersten Infektionswelle während der Monate März bis Mai 2020 zeigte die lineare Regression einen signifikanten Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie mit einem Anstieg im Gesamtverbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung um 3,7% am UKS verglichen mit demselben Zeitraum 2018/19 ($p = 0,012$). Ähnliche Angaben lassen sich in der Literatur finden. Castro-Lopes et al. untersuchten den Antibiotikaverbrauch in einem Tertiärkrankenhaus in Portugal und kamen zu dem Ergebnis, dass der Gesamtverbrauch in den Monaten März bis Mai 2020 verglichen mit demselben Zeitraum 2019 bei Betrachtung der Einheit DDD/100 patient-days um 9,7% und bei Betrachtung der Einheit DDD/100 discharges sogar um 24,2% gestiegen ist [21]. Mehrere Studien aus Spanien bestätigen die Zunahme im Antibiotikaverbrauch von März bis Mai 2020 [1,58]. Grau et al. sowie Abelenda-Alonso et al. dokumentierten dabei ein zweiphasiges Muster: im März gab es einen höheren Verbrauch an Schmalspektrumantibiotika wie Ceftriaxon, Azithromycin und Amoxicillin/Clavulansäure, während im April und Mai vermehrt Breitspektrumantibiotika, z.B. Carbapeneme und Cephalosporine+ β -Lactamase-Inhibitoren, eingesetzt wurden [1,58].

In der Literatur wird als Hauptgrund für den höheren Antibiotikaverbrauch im Jahr 2020 und insbesondere während der ersten Infektionswelle neben der höheren Rate an Intensivpatienten aufgrund von Covid-19 ein mögliches antibiotisches Overtreatment aufgrund der Sorge bakterieller Co-Infektionen genannt, da diese mit einem höheren Risiko für einen schweren Verlauf verbunden sind [58,182]. Bakterielle Co-Infektionen sind in der Vergangenheit bei anderen viralen Infektionskrankheiten, z.B. bei Influenza, häufig beobachtet worden und somit eine bereits bekannte Komplikation, einhergehend mit einer höheren Morbidität und Mortalität [75,115,122]. Laut Youngs et al. lag die Rate an bakteriellen Co-Infektionen bei Influenza mit 58% jedoch deutlich über der bei Covid-19, wo solche nur in 8% der Fälle nachgewiesen wurden [182]. Das generell seltenere Auftreten von Co-Infektionen bei Covid-19 wurde in weiteren Studien bestätigt [82,100]. In der Arbeit von Lansbury et al. lag der

prozentuale Anteil bei hospitalisierten Covid-19 Fälle sogar nur bei 7%. Dabei war die Inzidenz auf Intensivstation höher als auf Normalstation [82]. Unterschiede wurden hinsichtlich des Erregerspektrums gefunden. Als häufigste Erreger wurden in einer Studie von Mai 2020 aus den UK *Mycoplasma pneumoniae*, *P. aeruginosa* und *Haemophilus influenzae* genannt [82], während in einer Arbeit von Mai 2021 aus den USA *K. pneumoniae* (9,9%), *Streptococcus pneumoniae* (8,2%), *S. aureus* (7,7%) sowie *Haemophilus influenzae* (6,6%) identifiziert wurden [100]. Zusätzlich war das Risiko für den Erwerb einer nosokomialen Infektion während der SARS-CoV-2-Pandemie deutlich erhöht. Wie eine Studie aus Griechenland zeigte, stieg der geschätzte Prozentsatz der Isolate, die auf eine im Krankenhaus erworbene Infektion zurückzuführen sind, von 42% im Jahr 2018 auf 60% im Jahr 2020 und 64% im Jahr 2021 [112]. Laut einem Sonderbericht des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) wurde im Jahr 2020 ein Anstieg an nosokomialen Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger um 15% im Vergleich zum Vorjahr gemeldet [24]. Daten aus Griechenland zeigten zudem, dass der Antibiotikaeinsatz vor der Isolation von Bakterien in Blut- und respiratorischen Proben von 53% im Jahr 2018 auf 78% im Jahr 2022 gestiegen ist [112]. Diese Aspekte waren jedoch nicht Teil der vorliegenden Arbeit und wurden somit nicht untersucht, sie liefern aber mögliche Gründe für den erhöhten Antibiotikaverbrauch im ersten und zweiten Quartal 2020.

Einen noch höheren Verbrauch als im ersten Quartal 2020 dokumentierten wir für das Jahr 2021. Eine Erklärung hierfür ist, dass es zu Beginn des Jahres 2021 deutlich mehr Erkrankungsfälle gab als 2020. Zudem kam es ab Januar 2021 zur zunehmenden Verbreitung besorgniserregender Virusvarianten, die 2020 eher eine untergeordnete Rolle gespielt hatten und mit einer erhöhten Übertragbarkeit, Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate in Verbindung gebracht wurden [139]. Vor allem in Krankenhäusern blieb die Lage über das gesamte erste Quartal 2021 hinweg angespannt, sodass ein dritter Lockdown diskutiert wurde. Mit der Zunahme intensivpflichtiger Patienten stieg die Arbeitsbelastung des medizinischen Personals erheblich an. Regional reichten die Kapazitäten an Intensivbetten nicht aus, sodass bundesweit Patientenverlegungen notwendig waren [192]. Auch für das zweite Quartal wurde der höchste Verbrauch im Jahr 2021 dokumentiert. Innerhalb des Zeitraumes März bis Mai war er verglichen mit 2020 nochmals ca. 2,3% höher. Wie dem Lagebericht des RKI vom 30.12.2021 zu entnehmen ist, gab es in diesem Zeitraum auch eine hohe Anzahl an intensivpflichtigen Covid-19-Patienten [132].

In der Hämatologie/Onkologie war der Verbrauch im ersten Quartal 2020 ca. 18,5% geringer als 2019 und 14% geringer als 2018. Im Jahr 2021 war er ca. 22% geringer als 2019 und 17,5% geringer als 2018. Betrachtete man den Zeitraum der ersten offiziellen Infektionswelle März bis Mai 2020 war der Verbrauch in der Hämatologie/Onkologie fast 26% geringer als 2019 und fast 19% geringer als 2018. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass ab März 2020 nicht nur das OP-Programm im Vergleich zum Vorjahr auf knapp 50% reduziert wurde, sondern

auch medizinisch nicht-dringliche Behandlungen verschoben wurden, wodurch sich die Patientenzahl zwangsläufig verringerte. Im Jahr 2021 stieg der Verbrauch im zweiten Quartal verglichen mit dem ersten um 31% an und war damit höher als 2018/19. Im Zeitraum März bis Mai war der Verbrauch zudem ca. 26% höher als 2020. Ursächlich hierfür könnte sein, dass elektive Maßnahmen bei hämatologisch-onkologischen Patienten, die 2020 vielfach verschoben wurden, sich daraufhin im Jahr 2021 summierten und vermehrt durchgeführt wurden, wodurch auch mehr Patienten antibiotisch therapiert werden mussten.

Kontaktbeschränkende Maßnahmen während des ersten bundesweiten Lockdowns ab 22. März 2020 [38] in Kombination mit der beginnenden Outdoor-Saison führten ab Mai zu einer Abnahme des Infektionsgeschehens mit einer verringerten Anzahl neuer Erkrankungsfälle pro Tag sowie einer geringeren Rate an Hospitalisierungen und Intensivpatienten. Dieses sogenannte Sommerplateau dauerte vom 18. Mai bis zum 27. September 2020 (KW 21 bis 39) [149]. Zwar kam es ab Ende Juli aufgrund von (Gruppen-) Freizeitaktivitäten und Reiserückkehrern wieder zu einem Anstieg der Fallzahlen in der Altersgruppe von 15 bis 34 [136,149], jedoch führten mildere Krankheitsverläufe und eine geringere Hospitalisierungsrate zur temporären Entlastung der Krankenhäuser und Intensivstationen. Dies könnte erklären, warum der Antibiotikaverbrauch im dritten Quartal 2020 im Vergleich zum zweiten um 3,2% sank. Gleichzeitig nahmen mit der entspannteren Infektionslage aber auch operative Eingriffe, allgemein medizinische Aktivitäten und die Behandlung von Nicht-Covid-19-Erkrankten wieder zu. Hierdurch ließe sich der um fast 12% höhere Antibiotikaverbrauch in der Hämatologie/Onkologie im dritten Quartal 2020 verglichen mit dem zweiten Quartal erklären. Die Tatsache, dass der Verbrauch am UKS im dritten Quartal 2021 ca. 8% höher war als 2020, könnte zum einen im Zusammenhang mit der Delta-Variante stehen, welche ab Juni 2021 vorherrschend war. Diese zu den VOC zählende Variante wurde unter anderem mit einer verringerten menschlichen Immunabwehr und somit einer erhöhten Krankheitsschwere sowie Anfälligkeit für nosokomiale und/oder bakterielle Co-Infektionen assoziiert. Zum anderen war aber auch die Furcht vor SARS-CoV-2 geringer als im Vorjahr 2020. Der Fokus lag nicht mehr einzig auf der Behandlung von Patienten mit Covid-19, sondern es wurden auch wieder vermehrt medizinische Aktivitäten durchgeführt, was mit einem höheren Patientenaufkommen und Antibiotikaverbrauch einherging. Dies würde auch erklären, warum der Verbrauch in der Hämatologie/Onkologie im dritten Quartal 2021 ca. 14% höher war als 2020.

Mit Beginn der Herbst-Winter-Saison kam es ab Ende September 2020 (KW 40) zur zweiten Infektionswelle und die Inzidenzen stiegen wieder rasch an, sodass ab Anfang November (KW 45) ein Teillockdown ausgerufen und am 16. Dezember 2020 zum zweiten bundesweiten Lockdown ausgeweitet wurde. Zeitgleich nahm die Inzidenz schwerer Verläufe bei über 60-Jährigen und die Anzahl an Hospitalisierungen und intensivpflichtigen Fällen zu [136,149]. Entsprechend stieg im vierten Quartal 2020 der stationäre Antibiotikaverbrauch am UKS

verglichen mit dem dritten um 8,2% an. Insgesamt war der Verbrauch aber geringer als während der ersten Infektionswelle und ähnlich dem Verbrauch der Jahre 2018/19. Dies könnte daran liegen, dass medizinisches Personal nun mehr Erfahrung im Umgang mit SARS-CoV-2-Patienten hatte. Folglich kam es zu verbesserten Behandlungskonzepten, einer verkürzten Hospitalisierungsdauer und einer Reduktion an mechanischen Beatmungen, eventuell auch verbunden mit einem Rückgang an beatmungsassoziierten Pneumonien und anderen nosokomialen Infektionen. In der Hämatologie/Onkologie war der Verbrauch im vierten Quartal 2020 fast 13% geringer als 2018/19. Der Grund dafür könnte, ähnlich wie während der ersten Infektionswelle, ein geringeres Patientenaufkommen gewesen sein, um die Kapazitäten für Covid-19-Patienten freizuhalten.

Im Jahr 2021 war der Verbrauch im vierten Quartal am UKS ein wenig höher als in den drei Jahren zuvor. Ursächlich könnte die zunehmende Verbreitung der neuen VOC Omikron gewesen sein, wodurch sich die Infektionslage wieder zunehmend verschlimmerte. Überregionale Patientenverlegungen wurden notwendig und geplante Interventionen mussten verschoben werden [192]. Omikron wurde mit einer erhöhten Transmission, Immunevasion und Re-Infektionsrate in Verbindung gebracht, assoziiert mit einer höheren Rate an Hospitalisierungen und schweren Krankheitsverläufen. Hierdurch stieg wiederum das Risiko für bakterielle und/oder nosokomiale Co-Infektionen. Dies könnte erklären, warum der Antibiotikaverbrauch im vierten Quartal 2021 im Vergleich zum dritten um 14,4% angestiegen ist und fast 28% höher war als 2020. In der Hämatologie/Onkologie war der Verbrauch im vierten Quartal 2021 ca. 11% höher als 2018/19 und 27% höher als 2020. Dafür konnte allerdings keine adäquate Erklärung gefunden werden.

6.1.2 Antibiotika nach ATC-Gruppen

Ein statistisch signifikanter Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie auf den jährlichen Antibiotikaverbrauch von 2020/21 verglichen mit 2018/19 konnte mit der durchgeführten linearen Regression sowohl für das UKS als auch für die Hämatologie/Onkologie bei keinem der folgenden aufgeführten Antibiotika gefunden werden. Dies lag vermutlich an dem kurzen Beobachtungszeitraum von nur vier Jahren. Verglichen wir nämlich den quartalsweisen Verbrauch der Jahre 2018/19 und 2020/21 miteinander, wodurch wir statt vier 16 Verbrauchswerte in die Auswertung miteinbezogen, ergab die lineare Regression insbesondere für das UKS statistisch signifikante Ergebnisse. Dafür lassen sich verschiedenen Erklärungen finden, welche im Folgenden erörtert werden.

6.1.2.1 Penicilline und Cephalosporine

Laut einer internationalen internetbasierten Umfrage mit 166 Teilnehmern, wurde die klinische Präsentation bei Patienten mit Covid-19 als Hauptgrund für den Beginn einer Antibiotikatherapie genannt [9]. Die Hauptindikationen für die Verschreibung von Antibiotika waren das Auftreten von Pneumonien (52,1%), Bakteriämien (27,1%) und Harnwegsinfekten

(12,5%) [118]. S3-Leitlinien empfehlen bei einer ambulant erworbenen Pneumonie eine Therapie mit Penicillinen+ β -Lactamase-Inhibitoren oder mit einem Cephalosporin der 3. Generation [46]. Diese Empfehlungen und die Covid-ähnliche Symptomatik einer bakteriellen Pneumonie könnten den höheren stationären Verbrauch von Penicillinen+ β -Lactamase-Inhibitoren und Cephalosporinen der 3. Generation am UKS 2020/21 verglichen mit 2018/19 erklären. Beim Vergleich des mittleren Jahresverbrauches von 2018/19 und von 2020/21 konnten wir für Amoxicillin/Clavulansäure einen Anstieg um 125%, für Ampicillin/Sulbactam um 24% und für Piperacillin/Sulbactam um 13,7% in DDD/100 BT dokumentieren. Für Cephalosporine der 3. Generation zeigte sich eine Zunahme um 9%. Bei Betrachtung aller Quartale ergab die lineare Regression für das UKS einen signifikanten Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie mit einem Anstieg im Verbrauch von Amoxicillin/Clavulansäure ($p = 0,027$), Ampicillin/Sulbactam ($p = 0,015$), Piperacillin/Tazobactam ($p = 0,017$) und Cephalosporinen der 3. Generation ($p = 0,032$) in den Jahren 2020/21 verglichen mit 2018/19.

Cephalosporinen der 3. Generation werden neben Pneumonien auch bei anderen nosokomialen Infektionen eingesetzt, deren Erwerbsrisiko während der SARS-CoV-2-Pandemie und insbesondere während der Infektionswellen erhöht war.

Zur Behandlung einer Sepsis durch Carbapenem-resistente Enterobakterien kommt laut Literatur häufig Ceftazidim/Avibactam zum Einsatz. Eine im April 2022 veröffentlichte Studie zeigte, dass das Kombinationspräparat im Vergleich zu anderen Antibiotika eine signifikant geringere 30-Tages Mortalität und eine verbesserte klinische Genesung sowie eine geringere Nephrotoxizität aufweist. Ceftazidim/Avibactam gilt auch als wichtige Therapieoption bei komplizierten Harnwegsinfektionen sowie bei nosokomialer und Ventilator-assoziiertes Pneumonie, insbesondere durch multiresistente gramnegative Erreger [26]. Eine möglicherweise höhere Inzidenz an Blutstrominfektionen in Zusammenhang mit Covid-19 (dies wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht untersucht) könnte den höheren Verbrauch von Ceftazidim/Avibactam in den Jahren 2020/21 verglichen mit 2018/19 am UKS um ca. 70% und in der Hämatologie/Onkologie um ca. 120% in DDD/100 BT mitbewirkt haben. Bei Betrachtung des Verbrauches aller Quartale ergab die lineare Regression für das UKS einen signifikanten Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie mit einem höheren Verbrauch von Ceftazidim/Avibactam 2020/21 verglichen mit 2018/19 ($p = 0,001$).

Die Tatsache, dass in der Hämatologie/Onkologie der mittlere Jahresverbrauch von Piperacillin/Tazobactam 2020/21 ca. 10,5% geringer war als 2018/19 (nicht signifikant, $p = 0,164$), ist vermutlich auf ein geringeres Patientenaufkommen zurückzuführen. Das Kombinationspräparat wird in der Hämatologie/Onkologie zur empirischen Primärtherapie bei Fieber und Neutropenie eingesetzt.

6.1.2.2 Meropenem

Für den höheren Verbrauch von Meropenem, den wir in unserer Studie beobachtet haben, lassen sich in der Literatur ebenfalls mögliche Erklärungen finden. Hurst et Lamb betonten in ihrem Review die Effektivität von Meropenem bei der Behandlung schwerer Infektionen insbesondere bei intensivmedizinischen Patienten. Die Autoren verdeutlichen zudem die gute Aktivität gegenüber Enterobakterien inklusive einigen β -Lactamase produzierenden Stämmen sowie gegenüber *P. aeruginosa* und *A. baumannii* [72], Erreger, die während der SARS-CoV-2-Pandemie allgemein häufiger erfasst wurden [112]. Wir konnten am UKS im Jahr 2020 verglichen mit 2019 eine signifikant höhere Anzahl an 3MRGN *A. baumannii* ($p = 0,0486$) und 4MRGN *A. baumannii* ($p = 0,0368$), und zu geringerem Ausmaß einen höheren Anteil an *P. aeruginosa*, einschließlich 3MRGN Isolaten, feststellen, wohingegen 2021 die Tendenz wieder rückläufig war (vergleiche Kapitel 5.3.1, Tabelle 5). Des Weiteren kamen Hurst et Lamb zu dem Ergebnis, dass eine Monotherapie mit Meropenem einer Ceftazidim-basierten Kombinationstherapie bei Infektionen des unteren Respirationstraktes und bei nosokomialen Pneumonien überlegen ist [72]. Diese Ergebnisse wurden von Baldwin et al. einige Jahre später bestätigt [8]. Am UKS nahm der mittlere Jahresverbrauch von Meropenem 2020/21 verglichen mit 2018/19 um 16,5% zu. Bei Betrachtung des Verbrauches aller Quartale ergab die lineare Regression für das UKS einen signifikanten Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie mit einem höheren Verbrauch von Meropenem 2020/21 verglichen mit 2018/19 ($p = 0,002$). In der Hämatologie/Onkologie war der Verbrauch von Meropenem, vermutlich aufgrund der geringeren Patientenfallzahl, im Jahr 2020 mit 13,5 DDD/100 BT deutlich geringer als 2018/19 (Mittelwert: 17,32 DDD/100 BT). Im Jahr 2021 dokumentierten wir mit fast 18,7 DDD/100 BT jedoch einen höheren Verbrauch als 2018/19. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass elektive Maßnahmen im Jahr 2020 vielfach verschoben wurden und sich daraufhin im Jahr 2021 summierten. Bei onkologischen Patienten mit grenzwertiger Indikation zur adjuvanten Chemotherapie fiel z.B. die Entscheidung aufgrund von Covid-19 im Jahr 2020 dagegen, mit der Konsequenz einer erneuten Vorstellung mit Metastasen im nächsten Jahr. Eine weitere mögliche Erklärung ist die Verschiebung von Stammzelltransplantationen mit elektiver Indikation bei Patienten mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasien aufgrund von Covid-19. Ebenso stellten sich Patienten, die im Jahr 2020 nicht behandelt wurden, möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt, aber dann mit fortgeschrittener Erkrankung erneut vor.

6.1.2.3 Azithromycin

Der erhöhte Verbrauch von Azithromycin insbesondere zu Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie wurde mehrfach in der Literatur beschrieben [58,59,87,102] und auch in unserer Studie dokumentiert. Der stationäre mittlere Jahresverbrauch am UKS war 2020/21 ca. 43% höher als 2018/19. Bei Betrachtung des Verbrauches aller Quartale ergab die lineare Regression für

das UKS einen signifikanten Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie mit einem höheren Verbrauch von Azithromycin 2020/21 verglichen mit 2018/19 ($p = 0,017$).

Der höchste Verbrauch wurde im Jahr 2020 festgestellt, jedoch war der Unterschied zu 2019 und 2021 bei unserer Arbeit nicht so markant wie beispielsweise in einer Arbeit aus Bosnien-Herzegowina. In dieser Studie wurde dokumentiert, dass sich der Verbrauch von Azithromycin im Jahr 2020 von 0,48 auf 5,61 DDD/100 patient-days deutlich erhöhte und sich 2021 wieder signifikant auf 0,93 DDD/100 patient-days reduzierte [154]. Generell wird Azithromycin unabhängig von SARS-CoV-2 als first-line Therapeutikum bei atypischen oder schweren ambulant-erworbenen Pneumonien eingesetzt, welche eine sehr ähnliche Symptomatik aufzeigen wie Covid-19. Zudem galt es in den ersten Monaten der SARS-CoV-2-Pandemie als off-label Medikament bei Covid-19 [21]. Azithromycin weist nämlich neben der antibakteriellen zusätzlich eine antivirale Aktivität auf, indem es den Viruseintritt in die Wirtszelle blockiert und dadurch die Virusreplikation verringert [107]. Gautret et al. zeigten in ihrer Studie den positiven Effekt einer isolierten Hydroxychloroquin Therapie auf die Viruslast sowie den positiven synergistischen Effekt einer Kombination von Hydroxychloroquin mit Azithromycin. Dazu erhielten 20 Covid-19-Patienten am Universitätsklinikum in Marseille 200mg Hydroxychloroquin Sulfat dreimal pro Tag über zehn Tage. Bei sechs Patienten wurde, um eine bakterielle Superinfektion zu verhindern, Azithromycin der Therapie beigefügt. Beim Vergleich der isolierten Hydroxychloroquin Therapie mit der Kombinationstherapie aus Hydroxychloroquin und Azithromycin, zeigte sich, dass 100% der Patienten (6/6) mit der Kombinationstherapie am Tag sechs einen negativen nasopharyngealen PCR-Test hatten, verglichen mit nur 57,1% der Patienten (8/14), die eine Monotherapie mit Hydroxychloroquin erhielten. Ebenso fiel auf, dass der Effekt dieser Therapie stärker war bei Patienten, die Symptome einer unteren oder oberen Atemwegsinfektion zeigten als bei solchen ohne Symptome [54]. Der Einsatz von Azithromycin erübrigte sich jedoch im Laufe der Zeit durch den Einsatz gezielter antiviraler Medikamente und die Entwicklung von Impfstoffen.

6.1.2.4 Vancomycin und Daptomycin

Der höhere Einsatz von Vancomycin, den wir am UKS während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 verglichen mit 2018/19 festgestellt haben, könnte mit einer erhöhten Inzidenz an (Katheter-assoziierten) Blutstrominfektion zusammenhängen. Eine Studie aus Norditalien zeigte, dass das Risiko für Covid-19-Erkrankte auf Intensivstation innerhalb der ersten 15 Tage nach Aufnahme mindestens eine Blutstrominfektion zu entwickeln bei 25% lag und nach 30 Tagen sogar auf 50% anstieg [55]. Sokolovic et al. bestätigen den gestiegenen Verbrauch von Vancomycin von 0,14 DDD/100 patient-days im Jahr 2019 zu 1,09 DDD/100 patient-days im Jahr 2020 und 1,54 DDD/100 patient-days im Jahr 2021 [154].

Bei Betrachtung des Verbrauches aller Quartale ergab die lineare Regression für das UKS einen signifikanten Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie mit einem höheren Verbrauch von Vancomycin 2020/21 verglichen mit 2018/19 ($p = 0,001$).

In der Hämatologie/Onkologie war der mittlere Jahresverbrauch von Vancomycin 2020/21 fast 34% geringer als 2018/19. Eine adäquate Erklärung hierfür konnte jedoch nicht gefunden werden. Im Gegensatz dazu dokumentierten wir in der Hämatologie/ Onkologie für Daptomycin von 2018/19 zu 2020/21 einen Anstieg im mittleren Jahresverbrauch von fast 655%. Dies war insbesondere durch eine Zunahme um 424% im Jahr 2021 bedingt. Bei Betrachtung aller Quartale ergab die lineare Regression für die Hämatologie/Onkologie einen signifikanten Einfluss der SARS-CoV-2-Pandemie auf den Verbrauch 2020/21 verglichen mit 2018/19 mit einer Reduktion von Vancomycin ($p = 0,003$) und einer Zunahme von Daptomycin ($p = 0,020$). Die Erkenntnis, dass Daptomycin sowohl am UKS als auch in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2021 eine auffällig starke Zunahme im Verbrauch zeigte, steht vermutlich nicht (nur) im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie. Vielmehr könnte dies Ausdruck einer zunehmenden Umstellung von Vancomycin zu Daptomycin bei der Therapie von Blutstrominfektionen durch MRSA-Isolate sein. In der Literatur lassen sich mehrere Hinweise dazu finden, dass durch den Einsatz von Daptomycin das klinische Outcome verbessert werden kann, auch wenn Vancomycin lange Zeit Vorreiter bei der Behandlung von Blutstrominfektionen durch MRSA-Isolate war. Ob durch Daptomycin auch eine signifikant geringere Mortalität erreicht werden kann, ist noch nicht abschließend geklärt [27,94,151].

6.1.2.5 Cefuroxim

Entgegen den zuvor genannten Antibiotika zeigte Cefuroxim am UKS 2020/21 einen geringeren Verbrauch als 2018/19. In Übereinstimmung mit der portugiesischen Studie von Castro-Lopes et al., die eine signifikante Reduktion im Verbrauch von Cefazolin und Cefoxitin aufzeigte [21], verzeichneten wir in unserer Studie einen geringeren Verbrauch von Cefuroxim. Alle drei genannten Cephalosporine werden unter anderem zur antimikrobiellen Prophylaxe vor chirurgischen Eingriffen verwendet. Nach einem Anstieg im Verbrauch von 2018 zu 2019 um 7,5% folgte 2020 eine Reduktion um 12,5% und 2021 nochmals um 3,7%. Bei Betrachtung des Verbrauches aller Quartale ergab die lineare Regression einen signifikant geringeren Verbrauch 2020/21 verglichen mit 2018/19 ($p = 0,002$). Dies könnte dadurch bedingt sein, dass während der Pandemie mehrmals planbare Operationen und Eingriffe verschoben wurden, um die Krankenhauskapazitäten für Patienten mit Covid-19 freizuhalten. Des Weiteren hatte die Antibiotic Stewardship Kommission des UKS bereits seit längerem das Ziel gesetzt, den Einsatz von Cefuroxim zu reduzieren. Somit könnte der reduzierte Verbrauch für eine erfolgreiche Umsetzung von Maßnahmen im Rahmen von ABS-Programmen sprechen.

6.1.2.6 Zusammenfassung des Verbrauches nach ATC-Klassifikation

Die klinische Präsentation von Covid-19-Patienten mit Husten, Fieber und ggf. radiologischen Lungeninfiltraten war einer community-acquired Pneumonia sehr ähnlich, wodurch trotz der Vermutung einer viralen Infektion häufig Antibiotika verschrieben wurden [81]. So wurden typischerweise Penicilline+ β -Lactamase-Inhibitoren und Cephalosporine der 3. Generation zur Therapie eingesetzt. Eine höhere Kolonisations- bzw. Infektionsrate durch multiresistente Erreger während der SARS-CoV-2-Pandemie war wahrscheinlich für den gestiegenen Verbrauch von Ceftazidim/Avibactam verantwortlich. Vermutungen über ein vermehrtes Auftreten von Katheter-assoziierten Bakteriämien und MRSA-Infektionen würden den erhöhten Verbrauch von Vancomycin und Daptomycin am UKS erklären. Der gestiegene Verbrauch von Meropenem könnte durch eine höhere Rate an nosokomialen Infektionen insbesondere bei Intensivpatienten bedingt sein. Einen weiteren Grund für den höheren Verbrauch dieses Antibiotikums stellte die höhere Inzidenz an Infektionen durch *P. aeruginosa*, *A. baumannii* und β -Lactamase-produzierende Enterobakterien dar, da Meropenem eine gute Aktivität gegen diese Erreger aufweist. Die frühe Phase der SARS-CoV-2-Pandemie war durch einen Mangel an Erfahrung im Umgang mit der neuartigen Erkrankung und dem Fehlen spezifischer Therapeutika geprägt. Daher galt Azithromycin aufgrund seiner antiviralen Eigenschaften als gutes Mittel gegen Covid-19 und wurde insbesondere im Jahr 2020 vermehrt eingesetzt. Erst durch den gezielten Einsatz antiviraler Substanzen und besonders die rasche Entwicklung und breite Anwendung der Impfstoffe, die in der EU ab Dezember 2020 verabreicht wurden, konnte eine wirksame Prävention und deutliche Verbesserung der Prognose erreicht werden.

6.1.3 Vergleich mit anderen Studien

In der Literatur sind die Angaben bezüglich signifikanter Veränderungen einzelner Antibiotikagruppen und Wirkstoffe teilweise uneinheitlich.

Pandak et al. untersuchten den Antibiotikaverbrauch in DDD/100 BT im größten Krankenhaus im Oman quartalsweise im selben Zeitraum wie wir, 2018/19 als prä-Pandemiephase und 2020/21 während der SARS-CoV-2-Pandemie. Bei Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests zeigte sich in Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen ein signifikant höherer Verbrauch von Vancomycin ($p = 0,001$) und Ceftriaxon ($p = 0,036$) während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 verglichen mit 2018/19. Für Piperacillin/Tazobactam ($p = 0,528$) und Meropenem ($p = 0,834$) wurde dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Phasen dokumentiert [107].

Die Ergebnisse von Lai et al. (2021) und Wong et al. (2023) stimmen ebenfalls zum Teil mit den unseren überein. Sie berichteten gleichermaßen über einen höheren Verbrauch von β -Lactam-Antibiotika+ β -Lactamase-Inhibitoren, Carbapenemen, Daptomycin und Vancomycin. Im Widerspruch zu unseren Ergebnissen wurde in beiden Arbeiten jedoch auch über einen

höheren Verbrauch von Fluorchinolonen sowie bei Lai et al. auch von Linezolid und Tigecyclin berichtet [81,177], wohingegen wir am UKS in den Jahren 2020/21 verglichen mit 2018/19 beispielsweise eine Reduktion von Ciprofloxacin um 34% feststellten. Allerdings verwendeten sowohl Lai et al. als auch Wong et al. mit DDD/1000 patient-days eine andere Verbrauchsgröße als wir. Zudem verglichen Lai et al. die Monate Januar bis Juni 2020 mit demselben Zeitraum 2019 [81], Wong et al. dagegen den Zeitraum 01. Januar bis 30. September 2022 während der SARS-CoV-2-Pandemie mit dem Zeitraum 01. Januar 2016 bis 31. Dezember 2019 vor der Pandemie [177].

Massarine et al. untersuchten den Antibiotikaverbrauch in DDD/1000 BT im selben Zeitraum wie wir (Januar 2018 bis Dezember 2021) in einem brasilianischen Krankenhaus. Verglichen mit 2019 stieg 2021 der Verbrauch von Polymyxin B um 204%, von Piperacillin/Tazobactam um 10% und von Meropenem um 38%, während der von Ciprofloxacin um 44% sank [96]. Diese Ergebnisse sind den unseren insofern ähnlich, dass der Verbrauch von Piperacillin/Tazobactam am UKS von 2019 zu 2021 um fast 17% und der von Meropenem um 21,1% angestiegen ist, wohingegen der von Ciprofloxacin um 34% sank. Den individuellen Verbrauch von Polymyxin B haben wir jedoch nicht analysiert.

In einer Arbeit aus Bosnien-Herzegowina (2023) wurde der höhere Verbrauch von Vancomycin, Meropenem und Ceftriaxon in den Jahren 2020/21 verglichen mit 2019 bestätigt. In der Studie wurde der Verbrauch ausgewählter Antibiotika sowohl im stationären als auch im ambulanten Setting in der Einheit DDD/100 patient-days registriert. Ebenso fiel der deutlich höhere Verbrauch von Azithromycin im Jahr 2020 auf, der sich 2021 wieder reduzierte [154]. Analog dazu verzeichnete eine Studie der Virginia Commonwealth University im April 2020 einen Anstieg im Verbrauch von Azithromycin und Ceftriaxon, zwei Antibiotika, die häufig bei ambulant erworbener Pneumonie eingesetzt werden [102]. Dieselbe Beobachtung machte man in einem Tertiärkrankenhaus in Singapore im Zeitraum von Februar bis April 2020 verglichen mit demselben Zeitraum 2019 [87]. Zusätzlich wurde in Singapore auch wieder ein erhöhter Einsatz von Breitspektrumantibiotika, wie Piperacillin/Tazobactam, Carbapenemen und Vancomycin um 25,5% in DDD/100 BT dokumentiert [87], der in der Arbeit aus den USA jedoch nicht verzeichnet wurde [102].

Allgemein kann festgehalten werden, dass es sowohl viele Übereinstimmungen als auch einige Diskrepanzen hinsichtlich des Antibiotikaverbrauches und dessen Veränderungen während der SARS-CoV-2-Pandemie gab. Mehrheitlich einig war man sich jedoch darin, dass vor allem die Befürchtung bakterieller Co-Infektionen den Anstieg an antimikrobiellen Mitteln verursacht hat [58,182]. Da dadurch aber antimikrobielle Resistenzen gefördert werden, rieten die WHO-Richtlinien von einer Antibiotikaphylaxe bei mildem Covid-19-Krankheitsverlauf ab, außer es bestand der starke klinische Verdacht einer bakteriellen Superinfektion [67]. Zur Differenzierung solcher Fälle erwiesen sich verschiedene Biomarker als hilfreich. C-reaktives

Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und die Lymphozytenanzahl wurden in der Vergangenheit bereits genutzt, um eine bakterielle Pneumonie von einer viralen Infektion wie Influenza abzugrenzen [95]. Mehrere Studien, darunter eine aus Deutschland, zeigten einen Zusammenhang zwischen bakteriellen Co-Infektionen bei Covid-19 und den Serumspiegeln von CRP und PCT. Insbesondere bei schwer kranken Covid-19-Patienten und solchen der Intensivstation wurden signifikant höhere CRP und PCT-Werte gemessen, als bei solchen ohne bakterielle Co-Infektion. Bei Patienten der Normalstation und solchen, die nur milde Symptome zeigten, waren die Ergebnisse nicht ganz so ausgeprägt [71,89,113]. Für nicht-Intensivpatienten wurde bei einem PCT < 0,5 ng/mL keine antibiotische Therapie empfohlen, zudem konnte durch einen solchen Wert eine bakterielle Co-Infektion ziemlich sicher mit einem negativ prädikativen Wert von 94% ausgeschlossen werden [113]. Umgekehrt konnte ein erhöhtes PCT in schweren Covid-19-Fällen auf eine bakterielle Co-Infektion hinweisen [89] und dadurch eine antibiotische Therapie rechtfertigen.

Bei der Bewertung und dem Vergleich des Antibiotikaverbrauches mit anderen Studienergebnissen sind einige Aspekte zu beachten. Zunächst spielen die Charakteristika verschiedener Patientenpopulationen eine bedeutsame Rolle. Dem entsprechend gilt es zu berücksichtigen, welche Stationen, Fachabteilungen oder Kliniken jeweils in die Auswertung eingeschlossen wurde. In vielen Studien wurde eine separate Betrachtung der Intensivstation durchgeführt und die Daten mit denen des gesamten Krankenhauses verglichen. Dies scheint angesichts der Tatsache, dass die SARS-CoV-2-Pandemie insbesondere zu Beginn die Kapazitäten und Patientenpopulation der Intensivstationen beeinflusst hat, sinnvoll zu sein. Des Weiteren sind intensivmedizinische und hämatologisch-onkologische Patienten für komplizierte und nosokomiale Infektionen prädisponiert. Externe und iatrogene Faktoren, z. B. maschinelle Beatmung, Intubation, Gefäß- und Blasenkatheter, Transfusionen, rezidivierende sowie langandauernde Krankenhausaufenthalte und eine intensive immunsuppressive und/oder antibiotische (Vor-) Therapie begünstigen Infektionen durch ein breites Erregerspektrum, inklusive multiresistenten Erregern. Daher werden Intensivpatienten, ebenso wie onkologische Patienten unter Chemotherapie, häufig bereits vor Erregernachweis mit einem Breitspektrumantibiotikum behandelt. Da der individuelle Antibiotikaverbrauch der Intensivstation am UKS in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurde, ergibt sich hierdurch ein Ansatzpunkt für weitere Studien. Ferner wurden z.B. in der Arbeit von Guisado-Gil, wie auch bei unserer Studie, pädiatrische Abteilungen von der Auswertung ausgeschlossen [62]. Die Dosierung von Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen richtet sich nämlich nach Größe, Gewicht und Alter. Daher ist ein Vergleich des Verbrauchs in DDD/100 BT kaum möglich. Ebenso spielen die Methodik der Datenerhebung sowie die verwendete Einheit bei Erfassung des Antibiotikaverbrauches eine entscheidende Rolle. So können Verbrauchsdaten entweder, wie bei unserer Studie, über die von der Apotheke registrierten Daten oder direkt

über die Kliniken und somit Patienten- und Fallbezogen gewonnen werden. Dabei wurde der Verbrauch in vielen Studien als DDD/100 bed-days bzw. Bettentage kalkuliert, aber auch andere Einheiten, z.B. DDD/100 discharges oder DDD/per patient-days, fanden Verwendung. Veränderungen im antimikrobiellen Verbrauch wirken sich jedoch auf die verschiedenen Einheiten unterschiedlich aus, wodurch die Vergleichbarkeit der Verbrauchsdaten mit anderen Einrichtungen und Ländern erschwert wird. Daher kann es hilfreich sein, in zukünftigen Studien mehrere Einheiten gleichzeitig zu verwenden. Dadurch können auch die Gründe des Antibiotikaverbrauches und dessen Schwankungen besser nachvollzogen und Interventionen im Rahmen von Antibiotic Stewardship verbessert werden. In Deutschland wird häufig auch die Recommended Daily Dose (RDD), sprich die für eine Therapie empfohlene Tagesdosis, bevorzugt. Diese wurde genauso wie die DDD kalkuliert, aber die empfohlenen Dosen wurden nicht von der WHO sondern von den Leitlinien zur Antibiotika-Therapie des Universitätsklinikums Freiburg definiert. Laut de With et al. überschätzen die DDD den tatsächlichen Verbrauch zum Teil. Daher plädieren De With et al. für die Verwendung der RDD an deutschen Kliniken, da sie ein realistischeres Abbild des tatsächlichen Antibiotikaverbrauches darstellen [34,189]. Aufgrund dessen, dass die Verwendung der RDD außerhalb von Deutschland ungebräuchlich ist, entschieden wir uns dennoch für die Einheit DDD. Diese wird auch von der WHO empfohlen, um einen internationalen Vergleich des Arzneimittelverbrauches zu ermöglichen. Sie ist unabhängig von Preis, Währung, Packungsgröße und Stärke und wird daher in vielen Studien weltweit verwendet [172]. Weiterhin weichen bei verschiedenen Studien der jeweilige Beobachtungszeitraum an sich und dessen Dauer voneinander ab, wodurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zusätzlich eingeschränkt wird. In der vorliegenden Arbeit wurde der Antibiotikaverbrauch gemäß der Konsensempfehlung der S3- Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ jährlich sowie quartalsweise erhoben [35]. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass in den verschiedenen Studien teilweise andere Antibiotikaklassen und Wirkstoffe betrachtet wurden, wodurch Veränderungen im Verbrauch zwangsläufig voneinander abweichen.

6.1.4 Weitere Einflussfaktoren auf den Antibiotikaverbrauch

Castro-Lopes et al. zeigten, dass in den ersten drei Monaten der SARS-CoV-2-Pandemie 2020 die Zahl an Patientenentlassungen im Vergleich zu 2019 um 31,4% gesunken und die durchschnittliche Dauer an Krankenhausaufhalten um 22,2% gestiegen ist [21]. Die längere Verweildauer und somit eine längere Antibiotikabehandlung – und nicht unbedingt ein höheres Patientenaufkommen – könnten nach Meinung des Autors ebenfalls mit einem Hauptgrund für den höheren Verbrauch an Antiinfektiva sein. Laut Castro-Lopes et al. ist die Anzahl an Patienten, die eine antibiotische Therapie über acht Tage und länger hinweg erhielten, im Jahr 2020 verglichen mit 2019 nämlich um 20% gestiegen [21]. Ob es am UKS eine Veränderung

bei der durchschnittlichen Dauer von Krankenhausaufenthalten und Antibiotikabehandlungen gab, wurde in unserer Studie nicht untersucht. Wir stellten einzig fest, dass sich von 2019 zu 2020 die Anzahl von stationären Patienten um etwa 8% und die von ambulanten Patienten um 11,45% reduziert hat. Im Jahr 2021 ist die Anzahl stationärer Patienten wieder um ca. 3,44% und die ambulanter Patienten um ca. 11% gestiegen. Guisado-Gil et al. berichteten, dass sich die Anzahl an Krankenhausaufenthalten innerhalb der ersten elf Wochen der SARS-CoV-2-Pandemie (9. März bis 24. Mai 2020) im Vergleich zum selben Zeitraum 2019 reduziert hat, hauptsächlich weil chirurgische und medizinische Aktivitäten um 23,1% zurückgingen [62].

In der Hämatologie/Onkologie am UKS reduzierte sich die Patientenzahl von 2019 zu 2020 im stationären Sektor um ca. 6% und im ambulanten Sektor um fast 4,3%. In der Literatur wird davor gewarnt, dass onkologische Erkrankungen in Folge der SARS-CoV-2-Pandemie nicht oder erst in späteren Stadien diagnostiziert wurden [39,110]. In den UK z.B. wurden Krebsfrüherkennungsprogramme aufgrund von Covid-19 ausgesetzt, obwohl diese jährlich ca. 5% aller Krebsdiagnosen ausmachen [110]. Übereinstimmend zeigten Daten aus dem landesweiten niederländischen Krebsregister einen deutlichen Rückgang der Krebsdiagnosen während der ersten Infektionswelle (24. Februar bis 12. April 2020) verglichen mit dem Zeitraum davor (ab 06. Januar 2020) [39]. Als einer der Gründe für diesen Rückgang wurde die vorübergehende Einstellung von Vorsorgeuntersuchungen für Brust-, Darm- und Gebärmutterhalskrebs ab dem 16. März 2020 genannt [39]. Ferner wurden Fieber und/oder Nachtschweiß, zwei der drei typischen B-Symptome bei Krebserkrankungen, Müdigkeit sowie Atemwegssymptome einschließlich anhaltenden Hustens auf Covid-19 zurückgeführt und als trivial abgetan, sodass keine weitere ärztliche Abklärung erfolgte [110]. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Patientenzahl in der Hämatologie/Onkologie sowohl stationär als auch ambulant im Jahr 2021 wieder höher war als 2019. Dies könnte zum einen daran liegen, dass sich die im Jahr 2020 aufgrund von Covid-19 nicht behandelten Patienten und die vielfach verschobenen elektiven Maßnahmen im Jahr 2021 summieren. Zum anderen wurden medizinische Einrichtungen insbesondere im ersten Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie von Patienten auch bewusst gemieden aufgrund der Angst vor einer Ansteckung. Im Laufe der Zeit relativierte sich diese Angst, zumal die Bevölkerung durch Impfungen besser vor schweren Krankheitsverläufen geschützt war.

Veränderungen der Patientencharakteristika während der SARS-CoV-2 Pandemie könnten den Antibiotikaverbrauch ebenfalls beeinflusst haben. In der Studie von Castro-Lopes et al. konnte ein Anstieg von Patienten über 65 Jahren um 9,6% beobachtet werden, wohingegen sowohl die Altersgruppe der 45 bis 60-jährigen um 9,8% als auch die der unter 45-jährigen um 3,3% sank [21]. Dieser Punkt wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Allerdings zeigte sich sowohl am UKS als auch in der Hämatologie/Onkologie während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21 eine Reduktion des CMI, also des durchschnittlichen Fallschweregrades,

verglichen mit 2018/19. Von Dercks et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen: sie verglichen den Zeitraum der pandemiebedingten Restriktionen 16. März bis 03. Mai 2020 mit exakt demselben Zeitraum des Vorjahres 2019 in der Klinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie (VTTG) des Universitätsklinikums Leipzig und stellten fest, dass der CMI im Jahr 2019 bei 2,231 und 2020 bei 1,905 lag. Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden in der VTTG im Jahr 2019 434 und 2020 314 Patienten aufgenommen [162]. Der niedrigere CMI während der SARS-CoV-2-Pandemie ist laut Literatur darauf zurückzuführen, dass komplexe Operationen, teilweise mit Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung, nur eingeschränkt durchgeführt wurden, weil Intensivbetten für chirurgische Patienten nur begrenzt zur Verfügung standen [10]. Diese Erklärung erscheint plausibel angesichts der Tatsache, dass die Reduktion des CMI am UKS nicht so markant war wie in der VTTG am Uniklinikum Leipzig. Am UKS lag der CMI 2019 bei 1,495 und 2020 bei 1,261. Bezüglich der Veränderung des CMI in den chirurgischen Abteilungen des UKS liegen uns keine Vergleichsdaten vor, wodurch sich Anhaltspunkte für weitere Studien ergeben. In der Hämatologie/Onkologie lag der CMI 2019 bei 1,799 und 2020 bei 1,412. Diese Abweichung erscheint angesichts der aufgrund von Covid-19 bereits erwähnten Verschiebungen von adjuvanten Chemotherapien und Stammzelltransplantationen schlüssig. Die weitere Abnahme des CMI im Jahr 2021 am UKS auf 1,212 und in der Hämatologie/Onkologie auf 1,366 ist unter Berücksichtigung der pandemischen Umstände nicht vollends nachvollziehbar.

Angesichts der Tatsache, dass rasch ansteigende Infektionszahlen zur Überforderung des Gesundheitssystems führten und den ohnehin schon vorliegenden Mangel an Ärzten und Pflegepersonal zusätzlich belasteten, ist es zudem nicht verwunderlich, dass Antibiotic Stewardship vernachlässigt wurde. Grau et al. gaben außerdem zu bedenken, dass nicht-spezialisiert geschultes Gesundheitspersonal auf Intensivstationen arbeitete und dies ebenfalls Auswirkungen auf die gemachten Erkenntnisse haben könnte [58].

Diese Arbeit konnte nur einen Teil der vielen möglichen Ursachen für einen veränderten Antibiotikaverbrauch während der SARS-CoV-2-Pandemie darlegen und weitere Studien sind sicherlich wünschenswert.

6.2 Bewertung der Erregerprävalenz

In mehreren Studien wurde bereits über eine zunehmende Verbreitung multiresistenter Erreger während der SARS-CoV-2-Pandemie berichtet. Eine retrospektive Arbeit aus Italien ergab, dass der prozentuale Anteil von Patienten, die auf Intensivstation eine Infektion mit Carbapenem-resistenten Enterobacterales erwarben im Zeitraum März bis April von 5% im Jahr 2019 auf 50% im Jahr 2020 angestiegen ist [160]. Daten aus Griechenland zeigten ebenfalls eine signifikant höhere Inzidenz an multiresistenten gramnegativen Bakterien während der SARS-CoV-2-Pandemiejahre 2020 bis 2022 verglichen mit 2018/19 [112].

In unserer Studie kamen wir zu dem Ergebnis, dass am UKS der prozentuale Anteil von stationären Patienten mit positivem Nachweis für eine Infektion durch gramnegative Erreger bezogen auf die gesamte stationäre Patientenfallzahl von 2019 bis 2021 um fast 1,3% gestiegen ist. Der χ^2 -Test ergab signifikante Unterschiede für die Häufigkeit von nachgewiesenen Bakterien bezogen auf die stationäre Patientenfallzahl beim Vergleich von 2020 mit 2019 ($p = 0,028$) und mit 2021 ($p = 0,007$) sowie von 2019 mit 2021 ($p < 0,001$). Bei der individuellen Betrachtung multiresistenter Isolate zeigten sich andere Tendenzen. Der Anteil von 3MRGN an allen gramnegativen Erregern war 2019 und 2020 mit nahezu gleich hoch und hat sich 2021 fast halbiert. Der Anteil von 4MRGN war 2020 nur geringfügig höher als 2019 und reduzierte sich 2021 ebenfalls. Der χ^2 -Test ergab eine signifikante Reduktion für die Häufigkeit von 4MRGN bezogen auf nachgewiesenen Bakterien insgesamt beim Vergleich von 2021 mit 2020 ($p = 0,0209$).

In der Hämatologie/Onkologie stieg von 2019 zu 2020 der Anteil von stationären Patienten mit positivem Nachweis für eine Infektion durch gramnegative Erreger bezogen auf die gesamte stationäre Patientenanzahl ebenso der Anteil von 3MRGN und 4MRGN. Im Jahr 2021 reduzierten sich sowohl die Nachweise von gramnegativen Erregern insgesamt als auch die von 3MRGN und 4MRGN. Der χ^2 -Test ergab zum einen eine signifikante Zunahme für die Häufigkeit von nachgewiesenen Bakterien bezogen auf die stationäre Patientenfallzahl beim Vergleich von 2019 und 2020 ($p = 0,0168$) und zum anderen eine signifikante Reduktion für die Häufigkeit von 3MRGN beim Vergleich von 2021 mit 2020 ($p = 0,02$) und mit 2019 ($p = 0,0305$).

Während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020 gab es eine hohe Anzahl schwer erkrankter Patienten mit Prädisposition für Infektionen mit multiresistenten Erregern. Eine Fall-Kontroll-Studie aus den USA konnte verschiedene Risikofaktoren für den Erwerb einer Infektion mit Carbapenem-resistenten *K. pneumoniae* (CRKP) identifizieren, darunter eine lange Hospitalisierungsdauer, diverse invasive Maßnahmen und Geräte (z.B. mechanische Beatmung, Transfusionen und Dialyse) sowie eine lange Antibiotikatherapie [97]. Diese Aspekte spielten bei der Behandlung von schwer kranken Covid-19-Patienten eine bedeutende Rolle. Daneben gelten verschiedene Komorbiditäten, z.B. Bluthochdruck, Asthma bronchiale und Übergewicht, als Risikofaktoren für Infektionen sowohl durch SARS-Cov-2 als auch durch multiresistente Erreger [43]. Aus der Gattung *Klebsiella* spielt neben *K. pneumoniae* auch *K. oxytoca* eine nicht zu unterschätzende Rolle bei nosokomialen Infektionen, zumal gegen gängige Antibiotika häufig Mehrfachresistenzen bestehen [153]. Für das UKS ergab der χ^2 -Test bei Betrachtung der Häufigkeit von 4MRGN *K. oxytoca* bezogen auf alle *K. oxytoca* Isolate eine signifikante Zunahme von 4MRGN beim Vergleich von 2020 mit 2019 ($p = 0,0106$). Bereits in den Jahren vor der SARS-CoV-2-Pandemie zeigte die Verbreitung von 3MRGN und 4MRGN Enterobakterien einen besorgniserregenden Trend.

Mithilfe der ARS-Datenbank des RKI konnte auf deutschen Intensivstationen eine signifikante Zunahme von 3MRGN *E. coli* und 3MRGN *K. pneumoniae* von 2008 bis 2014 erfasst werden [140,161]. So lag im Jahr 2014 der Anteil von 3MRGN *E. coli* an allen *E. coli* Isolaten bei 11,5% verglichen mit nur 7,6% im Jahr 2008 und der Anteil von 3MRGN *K. pneumoniae* an allen *K. pneumoniae* Isolaten bei 12,8% verglichen mit 9,3% im Jahr 2008 [140,161]. Die Daten unserer Studie ergaben, dass der Anteil von 3MRGN *E. coli* im Jahr 2020 verglichen mit 2019 am UKS ca. 0,6% und in der Hämatologie/Onkologie knapp 0,1% höher war. Des Weiteren stieg der Anteil von 3MRGN *K. pneumoniae* in der Hämatologie/Onkologie von 2019 zu 2020 um 2,6%, am UKS dagegen reduzierte er sich ungeklärt um etwa 2,5%.

Der Anteil von 4MRGN *E. coli* an allen *E. coli* Isolaten nahm am UKS von 2019 bis 2021 zu. In der Hämatologie/Onkologie wurden 4MRGN *E. coli* nur 2020 nicht aber 2019 und 2021 nachgewiesen. Im Gegensatz dazu nahm der Anteil von 4MRGN *K. pneumoniae* an allen *K. pneumoniae* Isolaten am UKS und in der Hämatologie/Onkologie tendenziell ab. Dennoch zeigten die Vergleichsdaten der ARS-Datenbank des RKI, dass die Inzidenz von 4MRGN Enterobakterien und von 4MRGN *P. aeruginosa* insgesamt in den vergangenen Jahren zugenommen hat. Auf deutschen Intensivstationen wurden 4MRGN *E. coli* im Jahr 2014 nämlich noch in weniger als 0,1% aller *E. coli* Isolate und 4MRGN *K. pneumoniae* in weniger als 1,8% aller *K. pneumoniae* Isolate identifiziert [140,161]. Ein Sonderbericht des CDC in den USA berichtete zudem über einen Anstieg an Infektionen durch ESBL-produzierende Enterobacterales um 10% und durch Carbapenem-resistente Enterobacterales um 35% in Krankenhäusern im Jahr 2020 [24]. Ebenso wurde ein Anstieg an krankenhausessoziierten Infektionen mit multiresistenten *P. aeruginosa* Isolaten um 32% im Jahr 2020 verglichen mit 2019 dokumentiert. Ursächlich war laut Literatur die steigende Inzidenz nosokomialer Pneumonien bei künstlicher Beatmung, die häufig durch *P. aeruginosa* verursacht sind, aufgrund einer hohen Anzahl an beatmeten Covid-19-Patienten und einer längeren Hospitalisierungsdauer [24]. Diese Ergebnisse stimmen teilweise mit den unseren überein. Am UKS war der Anteil von 3MRGN *P. aeruginosa* an allen *P. aeruginosa* Isolaten im Jahr 2020 ca. 0,7% höher als 2019, der Anteil von 4MRGN *P. aeruginosa* sank jedoch um 0,5%. In der Hämatologie/Onkologie reduzierte sich der Anteil von 3MRGN *P. aeruginosa* ebenfalls von 2019 zu 2020 um ca. 0,6%. Die Ursache dafür konnte nicht abschließend geklärt werden. Der Anteil von 4MRGN *P. aeruginosa* in der Hämatologie/Onkologie stieg jedoch von 2019 zu 2020 von ca. 20,5% auf 33,3%. Vergleichsdaten aus der Literatur zeigten einen ähnlichen Trend: während der Anteil von 4MRGN *P. aeruginosa* an allen *P. aeruginosa* Isolaten auf deutschen Intensivstationen im Jahr 2008 bei 5,9% und im Jahr 2014 schon bei 7,7% lag [140,161], fand man in einer Studie, durchgeführt an einer Universitätsklinik in Italien, heraus, dass im Zeitraum vom 28. Februar bis zum 31. Mai 2020 10,2% aller auf die Intensivstation eingewiesenen Covid-19-Patienten mit Carbapenem-resistenten *P. aeruginosa*

besiedelt/infiziert waren [93]. *P. aeruginosa* ist häufiger Erreger schwerer, ja sogar lebensbedrohlicher Infektionen bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen sowie bei immungeschwächten Patienten [24]. In der Literatur wird von einer steigenden Prävalenz von Blutstrominfektionen bei hämatologischen Patienten durch *P. aeruginosa* berichtet, die insbesondere im Falle von multiresistenten Isolaten mit einer höheren Sterblichkeit einhergehen [22].

Darüber hinaus ist erwähnenswert, dass am UKS im Jahr 2020 verglichen mit 2019 und 2021 vermehrt *A. baumannii* nachgewiesen wurde, insbesondere multiresistente Isolate. Der Anteil von 3MRGN stieg von 2019 zu 2020 von 0% auf 3,7% und der von 4MRGN von 1,9% auf 8,3%. Bezogen auf alle *A. baumannii* Isolate ergab der χ^2 -Test eine signifikante Zunahme von 3MRGN ($p=0,0486$) und von 4MRGN ($p=0,0368$) im Jahr 2020 verglichen mit 2019. Hinweise der Literatur deuten darauf hin, dass dies dadurch bedingt sein könnte, dass *A. baumannii* als Erreger bakterieller Co-Infektionen bei Covid-19 eine wichtige Rolle spielte. Wong et al. verglichen in ihrer Arbeit mit dem Titel „Epidemiology of multidrug-resistant organisms before and during COVID-19 in Hong Kong“ den Zeitraum 01. Januar bis 30. September 2022 während der SARS-CoV-2-Pandemie (Periode 2) mit dem Zeitraum 01. Januar 2016 bis 31. Dezember 2019 vor der Pandemie (Periode 1). Dabei stellten sie in Periode 2 einen signifikanten Anstieg an Infektionen durch Carbapenem-resistente *Acinetobacter* species verglichen mit Periode 1 fest [177]. Daten aus Griechenland zeigten ebenfalls, dass der Anteil an Carbapenem-resistenten *A. baumannii* Isolaten auf Intensivstation im ersten Halbjahr 2022 mit 97,9% um 5,3% signifikant höher war als im ersten Halbjahr 2018 mit 92,6% [112]. Lai et al. bestätigten ebenfalls die höhere Inzidenz an resistenten *A. baumannii* Isolaten während der SARS-CoV-2-Pandemie innerhalb der Monate Januar bis Juni 2020 verglichen mit demselben Zeitraum 2019 [81]. Ferner informierte ein Sonderbericht des CDC in den USA über einen Anstieg von nosokomialen Infektionen mit Carbapenem-resistenten *Acinetobacter* um 78% im Jahr 2020 verglichen mit 2018/19 [24].

Erfreulicherweise dokumentierten wir im Jahr 2021 bezogen auf nachgewiesene Erreger insgesamt sowohl am UKS als auch in der Hämatologie/Onkologie einen signifikanten Rückgang von 3MRGN und 4MRGN. Bei Betrachtung der einzelnen Spezies ergab der χ^2 -Test am UKS eine signifikante Reduktion im Jahr 2021 für 3MRGN *K. pneumoniae*, 3MRGN *E. coli*, für 3MRGN *P. aeruginosa* und 4MRGN *P. aeruginosa* verglichen mit 2019/20 und in der Hämatologie/Onkologie für 4MRGN *P. aeruginosa* verglichen mit 2020.

Dies könnte mit der verstärkten Einhaltung von Hygienemaßnahmen ab Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie zusammenhängen. Die konsequente Einhaltung von Hygienemaßnahmen bildet laut der KRINKO die Basis einer wirksamen Prävention nosokomialer Infektionen [78]. Neben häufigem sowie gründlichem Hände waschen und desinfizieren, bildet auch eine sorgfältige Flächendesinfektion eine wichtige Grundlage. Unter den MRGN gilt insbesondere

A. baumannii als besonders resistent und kann auch auf unbelebten Flächen und medizinischen Geräten eine Zeit lang überleben, wodurch sich das Risiko einer indirekten Übertragung deutlich erhöht [78]. Darüber hinaus umfasst die MRGN-Präventionsstrategie sogenannte Sonderhygienemaßnahmen, die beim Umgang mit Patienten, die mit 3MRGN oder 4MRGN besiedelt sind, eingehalten werden sollten. Neben der Einzel- oder Kohortenisolierung zählen hierzu das Tragen von Schutzausrüstung (Schutzkittel, Mund-Nase-Bedeckung und ggf. Handschuhe) und ein patientenbezogener Geräte- und Pflegeeinsatz [78]. Weitere Empfehlungen zu Verhaltensweisen bei Vorliegen von 3MRGN oder 4MRGN werden im sogenannten „Maßnahmenplan für multiresistente gramnegative Erreger in Gesundheits-/Pflege- und Betreuungseinrichtungen“, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene, genannt. Bei Patienten mit 3MRGN sind Basishygienemaßnahmen in der Regel ausreichend. Während eine Einzelzimmerunterbringung hier nur in speziellen Fällen wie z.B. Atemwegsinfektionen oder großflächigen Wunden erforderlich ist, ist dies bei Vorliegen von 4MRGN immer notwendig. Zum Schutz vor Kontamination mit 3MRGN oder 4MRGN bzw. zur Prävention einer Verbreitung sind weitere Aspekte zu beachten, von denen hier beispielhaft nur zwei genannt werden. Zum einen gilt es Transporte von Patienten mit 4MRGN innerhalb des Klinikums auf das unbedingt notwendigste zu beschränken und diagnostische sowie therapeutische Maßnahmen soweit möglich im Patientenzimmer durchzuführen. Zum anderen spielt die sachgerechte Desinfektion patientennaher Flächen sowie benutzter Instrumente und Geräte eine große Rolle, ebenso eine Abschlussdesinfektion des betreffenden Zimmers nach Entlassung oder Aufhebung der Isolation [37]. Die geringere Anzahl von 3MRGN und 4MRGN könnte somit ein positiver Nebeneffekt solcher Sonderhygienemaßnahmen sein, die auch während der SARS-CoV-2-Pandemie eingeführt wurden, um einer Verbreitung des Virus entgegenzuwirken.

Bei der Bewertung der Ergebnisse unserer Studie gilt es zu beachten, dass wir die Erregerverteilung am UKS und individuell in der Hämatologie/Onkologie ausgewertet haben. Hämatologisch-onkologische Patienten sind aufgrund prädisponierender Faktoren wie Neutropenie, Lymphozytendysfunktion sowie der häufigen Anwendung invasiver Geräte und Maßnahmen, besonders anfällig für Infektionen durch multiresistente Erreger [142]. Bei onkologischen Patienten mit Neutropenie sind Enterobakterien häufige Infektionserreger und Breitspektrum- β -Lactam-Antibiotika wichtige Therapieoptionen [111]. Die zunehmende Verbreitung Carbapenem-resistenter Enterobakterien (CRE) stellt somit ein großes Problem dar, da diese gegenüber fast allen β -Lactam-Antibiotika resistent und Therapiemöglichkeiten dadurch stark eingeschränkt sind. Laut einer Studie aus New York konnten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen und Neutropenie in mehr als 2% aller Blutstrominfektionen und in fast 5% solcher durch gramnegative Erreger CRE nachgewiesen werden [146]. Diese sind

mit einer deutlich höheren 30-Tage Mortalität assoziiert [61,146]. Problematisch ist dabei die Tatsache, dass Enterobakterien zur natürlichen Darmflora gehören und deshalb im Gegensatz zu MRSA keine Eradikation möglich ist [78,161]. Da bislang noch keine erfolgreichen Sanierungskonzepte für multiresistente gramnegative Bakterien zur Verfügung stehen, wird von der KRINKO empfohlen keine Sanierungsmaßnahmen bei 3MRGN oder 4MRGN besiedelten Patienten durchzuführen [78]. Empfohlen wird jedoch bei Risikopatienten ein Screening, bevorzugt mittels Rektalabstrich, auf 4MRGN durchzuführen und bis zum Vorliegen der Ergebnisse die entsprechenden Patienten zu isolieren. Dadurch soll die Verbreitung von 4MRGN vermieden werden [78,161]. Diese und weitere Präventionsmaßnahmen gilt es in Zukunft konsequent in Krankenhäusern ein- und durchzuführen, denn nur so kann langfristig die Verbreitung multiresistenter Erreger und antimikrobieller Resistenzen kontrolliert werden.

6.3 Bewertung der Resistenzlage

In der vorliegenden Arbeit konnte eine zum Teil zunehmende Entwicklung antimikrobieller Resistenzen von 3MRGN und 4MRGN gezeigt werden.

Carbapeneme galten bis vor einigen Jahren noch als Reserveantibiotika zur Behandlung schwer therapierbarer Infektionen. Eine Resistenz ihnen gegenüber geht meist auch mit einer Unwirksamkeit aller anderen β -Lactam-Antibiotika einher und führt somit zu stark eingeschränkten Therapiemöglichkeiten. In unserer Arbeit war 3MRGN *K. pneumoniae* gegenüber Meropenem zwar in allen drei Jahren voll sensibel, gegenüber Imipenem und Ertapenem ebenfalls in den Jahren 2019 und 2021. Im Jahr 2020 wurde gegenüber den beiden zuletzt genannten Substanzen jedoch eine Resistenzrate von 6% festgestellt. Des Weiteren zeigte 3MRGN *P. aeruginosa* eine zunehmende Resistenz gegenüber Meropenem und Imipenem von 2019 zu 2021. In Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen zeigten Daten aus Griechenland auf Intensivstation eine wachsende Resistenz von *P. aeruginosa* gegenüber Meropenem von 43,5% im ersten Halbjahr 2018 auf 53,6% im zweiten Halbjahr 2020. Auf Normalstation nahm die Resistenz ebenfalls zu, jedoch nicht so deutlich. Gleichermaßen wurde eine erhöhte Resistenz gegenüber Meropenem bei *K. pneumoniae* auf Intensiv- und auf Normalstation in den Jahren 2020 bis 2022 verglichen mit 2018/19 beobachtet [112].

Nicht zu vernachlässigen ist außerdem die höhere Resistenz von 3MRGN *E. coli* und 3MRGN *K. pneumoniae* gegenüber Piperacillin/Tazobactam im Jahr 2021 verglichen mit 2019, da dieses Kombinationspräparat eine wichtige Therapieoption bei schweren Atemwegsinfektionen, inklusive beatmungsassoziierter und nosokomialer Pneumonie, bei komplizierten Harnwegsinfekten oder auch bei septischen Krankheitsbildern darstellt. Weitere Ergebnisse unserer Studie waren eine zunehmende Resistenz 3MRGN *P. aeruginosa* gegenüber Ciprofloxacin von 2019 zu 2020/21. Ciprofloxacin gilt als das Chinolon mit der stärksten Wirksamkeit bei aeroben gramnegativen Bakterien und ist z.B. bei komplizierten intraabdominellen Infektionen, bei Urosepsis und infektiöser Diarrhoe indiziert.

Für beide Antibiotika, Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin, verzeichneten wir in der Hämatologie/Onkologie 2018/19 einen höheren Verbrauch als 2020/21. Der jährliche Mittelwert 2018/19 war für das β -Lactam-Antibiotikum ca. 12% und für das Fluorchinolon ca. 16,5% höher als 2020/21. Auch wenn die statische Auswertung keine signifikanten Ergebnisse ergab, korrelierte der höhere Verbrauch 2018/19 mit steigenden Resistenzraten in den Folgejahren 2020/21, was die Vermutung eines kausalen Zusammenhangs bekräftigt.

Ferner ist eine zunehmende Resistenz von 3MRGN *E. coli* gegenüber Cefepim zu nennen. Dieses Antibiotikum zeigt eine gute Wirkung bei AmpC- β -Lactamase-bildenden Erregern und alternative Präparate mit dieser Wirkung sind bislang nur unzureichend verfügbar.

Bei 4MRGN Isolaten wurden ebenfalls teils wachsende Resistenzen beobachtet. Bei 4MRGN *K. pneumoniae* nahm die Resistenz von 2019 zu 2021 gegenüber Cefepim und Amikacin zu. Im Gegensatz dazu sank die Resistenz gegenüber Fosfomycin und Colistin. Gegenüber Gentamicin und Cotrimoxazol war die Resistenzlage von 2019 zu 2020 ansteigend, von 2020 zu 2021 jedoch wieder rückläufig. Vergleichsdaten der Arbeit von Dumitru et al. aus dem Jahre 2021 zeigten verglichen mit unseren Zahlen eine höhere Resistenz von CRKP gegenüber Amikacin und Fosfomycin, dagegen war die Resistenz gegenüber Gentamicin günstiger. Carbapenem-resistente Enterobakterien, insbesondere CRKP, stellen eine große Herausforderung für das aktuelle Gesundheitssystem dar. Infektionen mit CRKP gehen mit einer hohen Todesrate einher, unter anderem, weil CRKP gegenüber nahezu allen Antibiotika resistent ist [43]. In der Literatur wird mehrfach von einer zunehmenden Anzahl an Infektionen durch CRKP während der SARS-CoV-2-Pandemie berichtet [43,98]. Die Mehrzahl der betroffenen Patienten verstarb trotz einer antibiotischen Therapie mit Ceftazidim/Avibactam (teilweise in Kombination mit Hydroxychloroquin oder einer antiviralen Therapie) [43,98], obwohl sowohl in der Literatur als auch in unserer Studie CRKP keine Resistenz gegenüber diesem Kombinationspräparat aufzeigte.

Eine weitere Beobachtung der vorliegenden Arbeit war die zunehmende Resistenz von 4MRGN *P. aeruginosa* gegenüber Ceftolozan/Tazobactam. Dieses Kombinationspräparat gilt als Reserveantibiotikum zur Therapie bei Infektionen durch multiresistente *P. aeruginosa* Stämme und ESBL-bildende gramnegative Bakterien und ist bei verschiedenen komplizierten Infektionen und nosokomialer Pneumonie indiziert. Ein weiteres Ergebnis unserer Arbeit war eine abnehmende Resistenz gegenüber Amikacin und Tobramycin von 2019 zu 2020/21. Positiv zu bewerten ist zudem die rückläufige Resistenz gegenüber Gentamicin sowohl bei 3MRGN- als auch bei 4MRGN-Isolaten. Alle drei zuletzt genannten Aminoglykoside, Amikacin, Tobramycin und Gentamicin, sind wirksam gegen aerobe gramnegative Bakterien, inklusive *P. aeruginosa*. Sie werden aber aufgrund ihrer Nephro- und Ototoxizität nicht in der Monotherapie eingesetzt, sondern im Synergismus mit β -Lactam-Antibiotika.

6.3.1 Therapieempfehlungen bei multiresistenten Erregern

Der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie“ herausgegeben durch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (federführende Fachgesellschaft) können unter anderem konkrete Empfehlungen zur gezielten Therapie einer nosokomialen Infektion durch multiresistente Erreger entnommen werden. Grundsätzlich sollte diese so früh wie möglich und bei septischem Geschehen innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung begonnen werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Infektion durch MRE einschließlich *P. aeruginosa* werden Piperacillin/Tazobactam, Meropenem und Cefepim initial zur kalkulierten Therapie empfohlen. Dabei gilt es die mikrobiologischen Befunde des Patienten sowie die lokale Resistenzlage zu berücksichtigen. Ebenso sollte 48 bis 72 Stunden nach Therapiebeginn eine Re-Evaluation erfolgen mit Prüfung der initialen Verdachtsdiagnose und Beurteilung des klinischen Verlaufes sowie der laborchemischen, mikrobiologischen und ggf. bildgebenden Diagnostik. Bei mikrobiologischem Nachweis eines relevanten Erregers sollte die antimikrobielle Therapie angepasst werden. Bei gutem Ansprechen wird eine Therapiedauer von 7 bis 8 Tagen empfohlen, ggf. kann ein Procalcitonin-gestützter Algorithmus helfen die Behandlungsdauer zu verkürzen. Bei Therapieversagen sollte eine weiterführende und umfassendere Diagnostik zur ätiologischen Abklärung durchgeführt werden [12,191]. Nachfolgende **Tabelle 15** fasst die antibiotischen Therapieempfehlungen bei multiresistenten Erregern zusammen.

Erreger	Antibiotische Therapieempfehlungen
ESBL-bildende Stämme (v.a. <i>Klebsiella</i> spp. und <i>E. coli</i>)	Carbapeneme (Ertapenem, Meropenem)
AmpC-bildende Stämme (erhöhtes Risiko bei <i>E. cloacae</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>Citrobacter</i> <i>freundii</i>)	Meropenem oder Cefepim
4MRGN (KPC-, OXA-48-, VIM- und NDM- Carbapenemase)	Ceftazidim/Avibactam (bei VIM und NDM in Kombination mit Aztreonam), Colistin, Tigecyclin oder Cefiderocol, bei KPC auch Imipenem/Cilastatin/ Relebactam oder Meropenem/Vaborbactam möglich
<i>A. baumannii</i>	Carbapeneme, Ampicillin/Sulbactam, Tigecyclin oder Colistin (meist aufgrund des sehr unterschiedlichen Resistenzmusters aber anhand vom Antibiogramm)

P. aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam, Cefepim oder Meropenem, bei lebensbedrohlicher Infektion in Kombination mit Ciprofloxacin oder Tobramycin
bei Multiresistenz (z.B. 4MRGN)	Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam, Aztreonam, Cefiderocol oder Imipenem/ Cilastatin/Relebactam, evtl. in Kombination mit Tobramycin, Amicakin oder Fosfomycin

Tabelle 15: Therapieempfehlungen bei multiresistenten Erregern [12,191]

6.4 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist Limitationen auf. Zunächst ist die Aussagekraft der Apotheken-Verbrauchsdaten, die über das Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA bezogen wurden, limitiert. Die Daten geben keine Auskunft über Indikation, Dosierung, Darreichungsformen, Länge und Erfolg der Therapie, ebenso werden individuelle Patientencharakteristika nicht berücksichtigt. Somit bleibt fraglich, ob Apothekendaten den tatsächlichen Antibiotikaverbrauch adäquat widerspiegeln. Eine detaillierte Auswertung aller Antibiotikagruppen nach ATC-Klassifikation sowie für alle Kliniken und Fachabteilungen konnte aufgrund der Fülle an Daten nicht erfolgen und bietet somit Möglichkeiten für weitere Studien. Darüber hinaus besteht das Problem, dass neben dem ATC-Klassifikationssystem der WHO eine amtliche deutsche Fassung existiert, die unter anderem von IQVIA verwendet wird, um die Tagesdosen zu berechnen. Diese angepassten DDD weisen aber keine internationale Übereinstimmung auf, sodass ein Datenvergleich mit anderen Ländern und sogar innerhalb Deutschlands nur begrenzt möglich ist. Eindeutige Ursachen für die Veränderungen des Antibiotikaverbrauches können in dieser Arbeit nicht geliefert werden. Ein entscheidender Grund hierfür ist, dass die Inzidenzen von ambulant/nosokomial erworbenen Pneumonien, (Katheter-assoziierten) Blutstrominfektionen, anderen nosokomialen Infektionen sowie bei hämatologisch-onkologischen Patienten Fieber und Neutropenie nicht erfasst wurden. Ein Inzidenzvergleich im Beobachtungszeitraum wäre sicherlich interessant und aufschlussreich gewesen.

Ferner wurde die zahlenmäßige Reduktion chirurgischer und nicht-dringlicher medizinischer Maßnahmen am UKS während der SARS-CoV-2-Pandemie nicht berücksichtigt. Veränderungen der stationären Patientencharakteristika, z.B. hinsichtlich Altersgruppe oder Aufnahmeindikation, mit möglichem Einfluss auf den Antibiotikaverbrauch wurden ebenfalls nicht untersucht. Durch den Vergleich mit anderen Arbeiten und mithilfe von Informationen aus der Literatur ließen sich mutmaßliche Erklärungen finden, die in weiteren Studien unter Berücksichtigung der gerade genannten Aspekte überprüft werden könnten. Des Weiteren sind die Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie auf die onkologische Versorgung in der Literatur zwar beschrieben worden [52], aber Vergleichsdaten zum individuellen

Antibiotikaverbrauch einer hämatologisch-onkologischen Klinik standen uns zum Zeitpunkt der Datenauswertung nicht zur Verfügung.

Zu berücksichtigen ist auch, dass nur gramnegative Erreger erfasst und nur eine Auswahl von medizinisch relevanten Spezies getroffen wurde. Darüber hinaus wurden ausschließlich Antibiogramme der Hämatologie/Onkologie ausgewertet, um die dortige Resistenzlage zu beurteilen. Für eine höhere Aussagekraft bezüglich der Resistenzentwicklung könnten bei zukünftigen Analysen zusätzlich zu einer größeren Anzahl an Antibiogrammen auch solche von andere Fachabteilungen oder Kliniken ausgewertet werden.

Insbesondere für die Ergebnisse der statistischen Auswertung wäre es zudem von Vorteil gewesen, den Antibiotikaverbrauch und die Erregerverteilung über einen längeren Beobachtungszeitraum hinweg zu analysieren. Als letzten Punkt ist anzumerken, dass alle Daten von einer einzigen Institution stammen und die Ergebnisse der Arbeit möglicherweise nicht auf andere Einrichtungen übertragbar sind.

6.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend halten wir fest, dass ein rationaler und umsichtiger Einsatz von Antibiotika gegenwärtig und zukünftig von großer Bedeutung ist, damit sich die Selektion und Verbreitung multiresistenter Erreger nicht stetig ausweitet. In der vorliegenden Arbeit konnten Hinweise geliefert werden, dass durch einen erhöhten Einsatz bestimmter Antibiotika die Resistenzraten auf konkret diese Antibiotika gestiegen sind. Ein höherer Verbrauch von Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin in der Hämatologie/Onkologie in den Jahren 2018/19 verglichen mit 2020/21 ging z.B. mit einer steigenden Resistenz von 3MRGN E. coli, 3MRGN K. pneumoniae und 3MRGN P. aeruginosa einher. Antimikrobielle Resistenzen sind mit das größte Problem der modernen Medizin und machen die Therapie von Infektionskrankheiten zunehmend zur Herausforderung. Die Implementierung von ABS im Zusammenhang mit der Verbrauchs-Surveillance stellte einen äußerst wichtigen Schritt bei der Eindämmung multiresistenter Erreger dar und sollte in Zukunft unbedingt fortgeführt, weiter ausgebaut und stets an die aktuellen Entwicklungen angepasst werden. Der Abschlussbericht der DART 2020 weist diesbezüglich erste Erfolge der letzten Jahre auf [16]. Ein wichtiger Punkt ist die frühzeitige Erkennung der Resistenzentwicklung, um bestehende Therapieoptionen erhalten und verbessern zu können. Dazu müssen sowohl das Auftreten von Erregern mit speziellen und multiplen Resistenzen als auch der Antibiotikaverbrauch in medizinischen Einrichtungen gemäß IfSG fortlaufend dokumentiert und bewertet werden. Um Krankenhäuser bei dieser Umsetzung zu unterstützen, hat das RKI die Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS) aufgebaut. Der Verbrauch von Antiinfektiva sollte mindestens jährlich, besser quartalsweise, als Anwendungsdichte (Tagesdosen pro 100 Bettentage) erhoben werden. Ferner sollten Surveillance-Daten zu wichtigen Erregern und Resistenzen mindestens einmal

pro Jahr für das Krankenhaus, ggf. fachabteilungsbezogen, einsehbar sein. Damit die Daten zum Antibiotikaverbrauch direkt im Bezug zu den Resistenzen ausgewertet werden können, wurde das Tool ARVIA – „Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch - Integrierte Analyse“ konzipiert. ARVIA untersucht den Zusammenhang von Veränderungen des Antibiotikaverbrauches und einer gleichzeitigen oder zeitlich versetzt stattfindenden Veränderung der Resistenzlage und stellt die Ergebnisse in Form von Reporten zur Verfügung [124].

Der Antibiotikaverbrauch in Deutschland im Bereich der Humanmedizin ist seit 2013 bis 2019 von 14,5 auf 11,4 DDD/1000 Einwohner gesunken. Dies zeigt, dass bereits eingeführte Maßnahmen zur Reduktion des Verbrauches Erfolgspotential bieten und in Zukunft fortlaufend optimiert werden sollten. Laut dem Abschlussbericht der DART 2020 gibt es beispielsweise noch Verbesserungspotenzial hinsichtlich einer verstärkten Verordnung von Schmalspektrumantibiotika [16]. Ferner gibt es große Unterschiede hinsichtlich der regionalen und altersspezifischen Antibiotikaverordnung, deren Ursache bislang noch nicht geklärt ist [16]. Hieraus ergeben sich weitere Ansatzpunkte für ABS.

Die bisherigen Handlungsempfehlungen von ABS beziehen sich vor allem auf den stationären Sektor. Jedoch erfolgt mit etwa 85% ein Großteil der Antibiotikaverschreibungen im ambulanten Bereich. Zur Vermittlung spezifischer Kernkompetenzen von ABS veranstaltete das InfectioSaar Netz unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Sören Becker in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum des Saarlandes und der Ärztekammer des Saarlandes im Jahr 2020 erstmals eine Seminarreihe zum Thema „Antibiotic Stewardship im ambulanten Bereich“. In interaktiven Vorträgen wurden unter anderem der Hintergrund des ABS-Konzeptes, Grundlagen zur lokalen Erregersituation sowie Prinzipien zur Optimierung des Antibiotikaverbrauches vorgestellt [83]. Die Umsetzung eines AVS ähnlichen Systems im ambulanten Sektor wurde zudem in der Machbarkeitsstudie „SAMBA - Surveillance ambulanter Antibiotikaverbrauch“ (Laufzeit 2019-2022) untersucht. Bis 2025 sollen die Voraussetzungen eines bundesweiten AVS -Systems in der ambulanten Versorgung umgesetzt werden [11]. ABS bezieht sich jedoch nicht nur auf den humanmedizinischen Bereich, sondern auch auf den der Veterinärmedizin. Seit März 2018 dürfen Cephalosporine der 3. und 4. Generation sowie Chinolone bei Rindern, Schweinen und Hühnern nur noch verwendet werden, wenn sie als Tierarzneimittel für die jeweilige Tierart auch zugelassen sind. Die Effektivität dieser Verordnung spiegelte sich in der für das Jahr 2019 ermittelten Abgabemenge der genannten Antibiotika an Tierärzte wider, die sich seit Beginn der Erfassung im Jahr 2011 auf den niedrigsten Wert reduziert hat [16].

Ein weiterer bedeutsamer Aspekt im Rahmen dieses Themas ist die strikte und konsequente Einhaltung von Hygienevorschriften. Unsere Daten konnten zeigen, dass Sonderhygienekonzepte während der SARS-CoV-2-Pandemie einen positiven Einfluss auf die

Erregerverteilung hatten und sich die Anzahl von 3MRGN und 4MRGN im Jahr 2021 teilweise signifikant reduziert hat. Ein Hauptübertragungsweg für MRGN sind kontaminierte Hände der MRGN-Kolonisierten/ -Infizierten und des betreuenden medizinischen Personals. Zur Unterbrechung dieser Infektionskette ist daher eine gründliche Händedesinfektion und ggf. das zusätzliche Tragen von Einmalhandschuhen essenziell [37]. Patienteninformationen über solche Hygienevorschriften sind größtenteils bereits online verfügbar, dennoch könnte man durch eine vermehrte Nutzung digitaler Medien und Plattformen die Reichweite noch vergrößern und insbesondere die jüngeren Generationen erreichen und informieren.

Neben der Beachtung hygienischer Standards stellen auch Impfungen einen zentralen Baustein bei der Infektionsprävention dar. Dadurch können sowohl bakterielle als auch virale Infektionen mit möglicherweise folgender bakterieller Co-/Superinfektion vermieden werden, wodurch wiederum Antibiotika eingespart werden. Folglich ist es wichtig die von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfungen konsequent durchzuführen [11,16].

Abschließend soll nochmal darauf aufmerksam gemacht werden, dass es essenziell ist, den Antibiotikaverbrauch sowie die Entwicklung von Erregerverteilung und antimikrobiellen Resistenzen in zukünftigen Studien fortlaufend zu überwachen. Dies kann dazu beitragen, Interventionen im Rahmen von ABS-Programmen stetig zu optimieren und an aktuelle Gegebenheiten anzupassen sowie deren Erfolge darzustellen. Ferner können dadurch negative Entwicklungen bezüglich antimikrobieller Resistenzen frühzeitig erkannt und die Wirksamkeit von Antibiotika bei bakteriellen Infektionskrankheiten in Zukunft mit höherer Wahrscheinlichkeit gesichert werden.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl an Covid-19 Fällen mit Anteil der Verstorbenen, der hospitalisierten Fälle und der Fälle mit relevanten Symptomen.....	8
Abbildung 2: Anzahl intensivmedizinisch behandelter Covid-19-Fälle.....	8
Abbildung 3: Verbreitung der SARS-CoV-2 Virusvarianten in Deutschland.....	11
Abbildung 4: Die häufigsten Symptome von Covid-19	12
Abbildung 5: Wirkmechanismen von Antibiotika und Resistenzstrategien der Bakterien.....	16
Abbildung 6: Übertragungswege antimikrobieller Resistenzen zwischen Mensch und Tier	17
Abbildung 7: Algorithmus einer rationalen Antibiotikatherapie.....	20
Abbildung 8: Struktur von β -Lactam-Antibiotika.....	22
Abbildung 9: Jährlicher Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung von 2018 bis 2021 am UKS.....	30
Abbildung 10: Antibiotikaverbrauch am UKS von 2018 bis 2021 (I)	32
Abbildung 11: Antibiotikaverbrauch am UKS von 2018 bis 2021 (II).....	32
Abbildung 12: Antibiotikaverbrauch am UKS von 2018 bis 2021 (III)	33
Abbildung 13: Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Quartal von 2018 bis 2021 am UKS	34
Abbildung 14: Antibiotikaverbrauch pro Quartal von 2018 bis 2021 am UKS	39
Abbildung 15: Jährlicher Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung von 2018 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie	40
Abbildung 16: Antibiotikaverbrauch von Ampicillin/Sulbactam, Ceftazidim/Avibactam, Azithromycin und Daptomycin von 2018 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie.....	42
Abbildung 17: Jährlicher Antibiotikaverbrauch von 2018 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie.....	43
Abbildung 18: Verbrauch von Antibiotika zur systemischen Anwendung pro Quartal von 2018 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie.....	44
Abbildung 19: Antibiotikaverbrauch pro Quartal von 2018 bis 2021 in der Hämatologie/Onkologie	49
Abbildung 20: 3MRGN am UKS von 2019 bis 2021.....	51
Abbildung 21: 4MRGN am UKS von 2019 bis 2021.....	51
Abbildung 22: 3MRGN in der Hämatologie/Onkologie von 2019 bis 2021	56
Abbildung 23: 4MRGN in der Hämatologie/Onkologie von 2019 bis 2021	56
Abbildung 24: Entwicklung CMI am UKS und in der Hämatologie/Onkologie von 2018 bis 2021	68
Abbildung 25: Zeitleiste mit Maßnahmen und Beschlüssen am UKS während der SARS-CoV-2-Pandemie.....	119

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der fünf Variants of Concern (VOC)	11
Tabelle 2: Vereinfachte Einteilung multiresistenter gramnegativer Bakterien	18
Tabelle 3: ATC-Code-Zuordnung antibakterieller Mittel zur systemischen Anwendung	21
Tabelle 4: Übersicht über die Anzahl an stationären Patienten, an gramnegativen Erregern, an 3MRGN und an 4MRGN am UKS von 2019 bis 2021	52
Tabelle 5: Erregerhäufigkeit am UKS: Entwicklung von 2019 bis 2021	55
Tabelle 6: Übersicht über die Anzahl an stationären Patienten, an gramnegativen Erregern, an 3MRGN und an 4MRGN in der Hämatologie/Onkologie von 2019 bis 2021	57
Tabelle 7: Erregerhäufigkeit in der Hämatologie/Onkologie: Entwicklung von 2019 bis 2021	59
Tabelle 8: Resistenzen von 3MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2019	60
Tabelle 9: Resistenzen von 3MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2020	61
Tabelle 10: Resistenzen von 3MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2021	62
Tabelle 11: Resistenzen von 4MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2019	64
Tabelle 12: Resistenzen von 4MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2020	65
Tabelle 13: Resistenzen von 4MRGN in der Hämatologie/Onkologie im Jahr 2021	66
Tabelle 14: Entwicklung der stationären und ambulanten Patientenfälle am UKS und in der M1 von 2018 bis 2021	68
Tabelle 15: Therapieempfehlungen bei multiresistenten Erregern	91
Tabelle 16: Jährliche Verbrauchswerte und statistische Auswertung für das UKS	121
Tabelle 17: Quartalsweise Verbrauchswerte und statistische Auswertung für das UKS	121
Tabelle 18: Mittelwerte 1. Quartal und statistische Auswertung für das UKS	122
Tabelle 19: Mittelwerte 2. Quartal und statistische Auswertung für das UKS	122
Tabelle 20: Mittelwerte 3. Quartal und statistische Auswertung für das UKS	123
Tabelle 21: Mittelwerte 4. Quartal und statistische Auswertung für das UKS	123
Tabelle 22: Jährliche Verbrauchswerte und statistische Auswertung für die Hämatologie/Onkologie	124
Tabelle 23: Quartalsweise Verbrauchswerte und statistische Auswertung für die Hämatologie/Onkologie	124
Tabelle 24: Mittelwerte 1.Quartal und statistische Auswertung für die Hämatologie/Onkologie	125
Tabelle 25: Mittelwerte 2.Quartal und statistische Auswertung für die Hämatologie/Onkologie	125
Tabelle 26: Mittelwerte 3.Quartal und statistische Auswertung für die Hämatologie/Onkologie	126
Tabelle 27: Mittelwerte 4.Quartal und statistische Auswertung für die Hämatologie/Onkologie	126
Tabelle 28: Erregerhäufigkeit und statistische Auswertung für das UKS	127
Tabelle 29: Erregerhäufigkeit und statistische Auswertung für die Hämatologie/Onkologie	128

9 Literaturverzeichnis

1. Abelenda-Alonso G, Padullés A, Rombauts A, Gudiol C, Pujol M, Alvarez-Pouso C, Jodar R, Carratalà J (2020) Antibiotic prescription during the COVID-19 pandemic: A biphasic pattern. *Infect Control Hosp Epidemiol* 41:1371–1372
2. Alborn WE, Allen NE, Preston DA (1991) Daptomycin Disrupts Membrane Potential in Growing *Staphylococcus aureus*.
3. Allen NE, Alborn WE, Hobbs JN (1991) Inhibition of Membrane Potential-Dependent Amino Acid Transport by Daptomycin.
4. Ambler R. P. (1980) The structure of beta-lactamases. URL: <https://royalsocietypublishing.org/>
5. Andersen BM (1990) Bacterial resistance against beta-lactam antibiotics. *Tidsskr Nor Laegeforen* 110:3233–9
6. Antão EM, Wagner-Ahlf C (2018) Antibiotic resistance: A challenge for society. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61:499–506
7. Aronson JK, Reynolds JM ABC of Monitoring Drug Therapy Aminoglykoside Antibiotics.
8. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ (2008) ADIS DRUG EVALUATION Meropenem A Review of its Use in the Treatment of Serious Bacterial Infections.
9. Beovic B, Dousak M, Ferreira-Coimbra J, Nadrah K, Rubulotta F, Belliato M, Berger-Estilita J, Ayoade F, Rello J, Erdem H (2020) Antibiotic use in patients with COVID-19: A “snapshot” Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 75:3386–3390
10. Binder J, Brunner M, Maak M, Denz A, Weber GF, Grützmann R, Krautz C (2021) Economic impact of the COVID-19 pandemic in general and visceral surgery: A comparison of performance and revenue data from two departments of hospitals with different levels of referral. *Chirurg* 92:630–639
11. BMG (2024) 1. Aktionsplan zur DART 2030.
12. Bodeman K-F, Grabein B, Kresken M (2019) Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018.
13. Bouza E, Munoz P (2001) Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies.
14. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ATC-Klassifikation. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ATC/_node.html

15. Bundesministerium für Gesundheit (2011) DART Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie.
16. Bundesministerium für Gesundheit (2022) DART 2020 Abschlussbericht.
17. Bundesministerium für Gesundheit (2023) DART 2030 – Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie.
18. Burghardt H, Schimz KL, Müller M (1998) On the target of a novel class of antibiotics, oxazolidinones, active against multidrug-resistant Gram-positive bacteria. *FEBS Lett* 425:40–44
19. Bush LM, Boscia JA, Wendeler M, Pitsakis PG, Kaye D (1989) In Vitro Postantibiotic Effect of Daptomycin (LY146032) against *Enterococcus faecalis* and Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains.
20. Canepari P, Boaretti M, Del Mar Lle M, Satta G, Baker PJ, Boeck LD, Debono M, Ensminger PW, Hamill RL, Krupinski VM, Molloy RM, Ott JL (1990) Lipoteichoic Acid as a New Target for Activity of Antibiotics: Mode of Action of Daptomycin (LY146032).
21. Castro-Lopes A, Correia S, Leal C, Resende I, Soares P, Azevedo A, Paiva JA (2021) Increase of antimicrobial consumption in a tertiary care hospital during the first phase of the covid-19 pandemic. *Antibiotics* 10:
22. Cattaneo C, Antoniazzi F, Casari S, Ravizzola G, Gelmi M, Pagani C, D’Adda M, Morello E, Re A, Borlenghi E, Manca N, Rossi G (2012) *P. aeruginosa* bloodstream infections among hematological patients: An old or new question? *Ann Hematol* 91:1299–1304
23. Cecchini M, Monnet D, Liebana E, Freischem B, Dr. Botgros R (2022) Antimicrobial Resistance in the EU/EEA. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf>
24. Center for Disease Control and Prevention (CDC) (2022) COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance, Special Report 2022. Atlanta, Georgia. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/117915>
25. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L (2021) Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: Matched cohort study. *The BMJ* 372:
26. Chen Y, Huang H-B, Peng J-M, Weng L, Du B (2022) Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bloodstream Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis . *Microbiol Spectr* 10:

27. Claeys KC, Zasowski EJ, Casapao AM, Lagnf AM, Nagel JL, Nguyen CT, Hallesy JA, Compton MT, Kaye KS, Levine DP, Davis SL, Rybak MJ (2016) Daptomycin improves outcomes regardless of vancomycin MIC in a propensity-matched analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 60:5841–5848
28. Courvalin P (2006) Vancomycin Resistance in Gram-Positive Cocci. URL: https://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement_1/S25/275393
29. Cui J, Li F, Shi ZL (2019) Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17:181–192
30. Cunha Burke A. (1995) Vancomycin.
31. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, Pearson CAB, Russell TW, Tully DC, Washburne AD, Wenseleers T, Gimma A, Waites W, Wong KLM, van Zandvoort K, Silverman JD, Diaz-Ordaz K, Keogh R, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edmunds WJ (2021) Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* (1979) 372:
32. Davis BD (1987) Mechanism of Bactericidal Action of Aminoglycosides.
33. de Kraker MEA, Davey PG, Grundmann H (2011) Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: Estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 8:
34. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern W V. (2009) Comparison of Defined versus Recommended versus Prescribed Daily Doses for Measuring Hospital Antibiotic Consumption. *Infection* 37:349–352
35. de With K, Wilke K, Kern W V, Richard Strauß P, Kramme E, Friedrichs A, Holzmann T, Geiss HK, Isner C, Fellhauer M, von Ameln-Mayerhofer A, Abele-Horn M, Häcker G, Walger P, Deja M, Janne Vehreschild J, Kather A, Friese E, Porsche U, Janata O, Krause R, Wechsler-Fördös A (2018) S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.
36. de With K, Wilke K, Kern W V, Richard Strauß P, Kramme E, Friedrichs A, Holzmann T, Geiss HK, Isner C, Fellhauer M, von Ameln-Mayerhofer A, Abele-Horn M, Häcker G, Walger P, Deja M, Janne Vehreschild J, Kather A, Friese E, Porsche U, Janata O, Krause R, Wechsler-Fördös A S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus.
37. Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene (2016) Maßnahmenplan für MRGN in Gesundheits-/Pflege- und Betreuungseinrichtungen. *Hyg Med* 109–117
38. Die Bundesregierung (2020) Coronavirus in Deutschland: Besprechung der Bundeskanzlerin mit den Regierungschefinnen und Regierungschefs der Länder

vom 22.03.2020. URL: <https://www.bundesregierung.de/breg-de/themen/coronavirus/besprechung-der-bundeskanzlerin-mit-den-regierungschefinnen-und-regierungschefs-der-laender-vom-22-03-2020-1733248#:~:text=Erweiterung%20der%20beschlossenen%20Leitlinien%20zur,M%C3%A4rz%202020%20folgenden%20Beschluss.>

39. Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, Louwman MWJ, van Nederveen FH, Willems SM, Merx MAW, Lemmens VEPP, Nagtegaal ID, Siesling S (2020) Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol* 21:750–751
40. Dr. Leonard Kaysser (2014) *Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ): Resistent*. URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-5-2014/resistent>
41. Drew RH, Gallis HA (1992) Azithromycin--spectrum of activity, pharmacokinetics, and clinical applications. *Pharmacotherapy* 12:161–73
42. Drosten C et al. (2003) Identification of a novel Coronavirus in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/80/BLAST/.
43. Dumitru IM, Dumitrascu M, Vlad ND, Cernat RC, Ilie-Serban C, Hangan A, Slujitoru RE, Gherghina A, Mitroi-Maxim C, Curtali L, Carp DS, Dumitrescu A, Mitan R, Lesanu R, Rugina S (2021) Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* associated with COVID-19. *Antibiotics* 10:
44. Edwards JR (1995) Preclinical evaluation of meropenem, a new parenteral carbapenem. *New Microbiol* 18 Suppl:19S-31S
45. El-Gamal MI, Oh C-H (2010) Current Status of Carbapenem Antibiotics.
46. Ewig et al. S3-Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021.
47. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Nordmann P (2011) Therapeutic options for infections with Enterobacteriaceae producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. *Future Microbiol* 6:653–66
48. Faria et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. URL: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586/1>
49. Fass RJ (1983) Comparative In Vitro Activities of Third-Generation Cephalosporins. *Arch Intern Med* 143:1743
50. Fish DN, Singletary TJ (1997) Meropenem, a new carbapenem antibiotic. *Pharmacotherapy* 17:644–69

51. Friedrichs A, Kramme E, Weis S, Pletz M (2021) Antibiotic stewardship: Structure and implementation. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 116:81–92
52. Fröhling S, Arndt V (2020) Corona-Effekt in der Onkologie. *Dtsch Arztebl*
53. Fujita N, Komori T, Ike Y, Yoshimura M (1998) Vancomycin resistant enterococci. *Rinsho Byori* 46:629–36
54. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 56:
55. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, Crea F, De Maria A, Dentone C, Di Biagio A, Icardi G, Magnasco L, Marchese A, Mikulska M, Orsi A, Patroniti N, Robba C, Signori A, Taramasso L, Vena A, Pelosi P, Bassetti M (2020) Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur J Clin Invest* 50:
56. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, Damoraki G, Gkavogianni T, Adami ME, Katsaounou P, Ntaganou M, Kyriakopoulou M, Dimopoulos G, Koutsodimitropoulos I, Velissaris D, Koufargyris P, Karageorgos A, Katrini K, Lekakis V, Lupse M, Kotsaki A, Renieris G, Theodoulou D, Panou V, Koukaki E, Koulouris N, Gogos C, Koutsoukou A (2020) Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe* 27:992-1000.e3
57. Gould K (2016) Antibiotics: From prehistory to the present day. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71:572–575
58. Grau S, Echeverria-Esnal D, Gómez-Zorrilla S, Navarrete-Rouco ME, Masclans JR, Espona M, Gracia-Arnillas MP, Duran X, Comas M, Horcajada JP, Ferrández O (2021) Evolution of antimicrobial consumption during the first wave of covid-19 pandemic. *Antibiotics* 10:1–10
59. Grau S, Hernández S, Echeverría-Esnal D, Almendral A, Ferrer R, Limón E, Horcajada JP (2021) Antimicrobial consumption among 66 acute care hospitals in catalonia: Impact of the covid-19 pandemic. *Antibiotics* 10:
60. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 382:1708–1720

61. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Císnal M, Sánchez-Ortega I, Duarte R, Calvo M, Carratalà J (2011) Bacteraemia due to multidrug-resistant gram-negative bacilli in cancer patients: Risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66:657–663
62. Guisado-Gil AB, Infante-Domínguez C, Peñalva G, Praena J, Roca C, Navarro-Amuedo MD, Aguilar-Guisado M, Espinosa-Aguilera N, Poyato-Borrego M, Romero-Rodríguez N, Aldabó T, Salto-Alejandro S, de Pipaón MRP, Lepe JA, Martín-Gutiérrez G, Gil-Navarro MV, Molina J, Pachón J, Cisneros JM (2020) Impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial consumption and hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections. *Antibiotics* 9:1–11
63. Hagman HM, Strausbaugh LJ (1996) Vancomycin-resistant enterococci. The “superbug” scourge that’s coming your way. *Postgrad Med* 99:60–5, 69–71
64. Hartman BJ, Tomasz A, Sabath L (1984) Low-Affinity Penicillin-Binding Protein Associated with beta-Lactam Resistance in *Staphylococcus aureus*.
65. Hawkey P, Finch R (2007) Tigecycline: In-vitro performance as a predictor of clinical efficacy. *Clinical Microbiology and Infection* 13:354–362
66. Hawks G (1965) Antibiotic Therapy of Staphylococcal Infections. *Canad Med Ass J*
67. Health Organization W (2023) Guideline Clinical management of COVID-19: living guideline. URL: <http://apps.who.int/bookorders>.
68. Helwig / Otto Arzneimittel. URL: https://media.dav-medien.de/sample/200003362_p__v2.pdf
69. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181:271-280.e8
70. Hönemann Mario, Lübbert Christoph, Liebert Uwe G (2020) Neuartiges Coronavirus (SARS-CoV-2). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 145:336–337
71. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X (2020) Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* 56:
72. Hurst M, Lamb HM, Blumer JL (2000) Meropenem A Review of its Use in Patients in Intensive Care.
73. Jacoby GA (2009) AmpC Beta-Lactamases. *Clin Microbiol Rev* 22:161–182
74. Jamie Lopez Bernal et al. (2021) Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant.

75. Joseph C, Togawa Y, Shindo N (2013) Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 7:105–113
76. Kaase M (2012) Carbapenemasen bei gramnegativen Erregern in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55:1401–1404
77. Kliebe C, Nies BA, Meyer JF, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B (1985) Evolution of Plasmid-Coded Resistance to Broad-Spectrum Cephalosporins.
78. KRINKO (2012) Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55:1311–1354
79. KRINKO (2013) Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen.
80. Ksiazek et al. (2003) A novel Coronavirus associated with Severe Acute Respiratory syndrome. URL: <http://www.nejm.org>
81. Lai CC, Chen SY, Ko WC, Hsueh PR (2021) Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. *Int J Antimicrob Agents* 57:
82. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS (2020) Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 81:266–275
83. Last K, Becker S (2020) Antibiotic Stewardship (ABS) im ambulanten Sektor. *Saarländisches Ärzteblatt*
84. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J (2020) The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 172:577–582
85. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, Rossolini GM (1999) Cloning and Characterization of bla VIM , a New Integron-Borne Metallo-Lactamase Gene from a Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolate.
86. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 382:1199–1207

87. Liew Y, Lee WHL, Tan L, Kwa ALH, Thien SY, Cherng BPZ, Chung SJ (2020) Antimicrobial stewardship programme: a vital resource for hospitals during the global outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int J Antimicrob Agents* 56:
88. Lima LM, Silva BNM da, Barbosa G, Barreiro EJ (2020) β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *Eur J Med Chem* 208:112829
89. Liu F, Li L, Xu M Da, Wu J, Luo D, Zhu YS, Li BX, Song XY, Zhou X (2020) Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology* 127:
90. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Miossec C, Woodford N (2008) NXL104 combinations versus Enterobacteriaceae with CTX-M extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62:1053–1056
91. Livermore DM, Mushtaq S, Ge Y (2010) Chequerboard titration of cephalosporin CXA-101 (FR264205) and tazobactam versus β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65:1972–1974
92. Machka K, Braveny I (1987) Comparative in vitro activity of LY146032 (Daptomycin) against gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol* 6:96–9
93. Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe DR, Taramasso L, Vena A, Dentone C, Dettori S, Tutino S, Labate L, Di Pilato V, Crea F, Coppo E, Codda G, Robba C, Ball L, Patroniti N, Marchese A, Pelosi P, Bassetti M (2021) Spread of carbapenem-resistant gram-negatives and candida auris during the covid-19 pandemic in critically ill patients: One step back in antimicrobial stewardship? *Microorganisms* 9:1–10
94. Maraolo AE, Giaccone A, Gentile I, Saracino A, Bavaro DF (2021) Daptomycin versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus bloodstream infection with or without endocarditis: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics* 10:
95. Mason CY, Kanitkar T, Richardson CJ, Lanzman M, Stone Z, Mahungu T, Mack D, Wey EQ, Lamb L, Balakrishnan I, Pollara G (2021) Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 76:1323–1331
96. Massarine NCM, de Souza GH de A, Nunes IB, Salomé TM, Barbosa M dos S, Faccin I, Rossato L, Simionatto S (2023) How Did COVID-19 Impact the Antimicrobial Consumption and Bacterial Resistance Profiles in Brazil? *Antibiotics* 12:

97. Mathers AJ, Vegesana K, German-Mesner I, Ainsworth J, Pannone A, Crook DW, Sifri CD, Sheppard A, Stoesser N, Peto T, Walker AS, Eyre DW (2020) Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) gene acquisition and clinical outcomes across multiple bacterial species. *Journal of Hospital Infection* 104:456–468
98. Montrucchio G, Corcione S, Sales G, Curtioni A, De Rosa FG, Brazzi L (2020) Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in ICU-admitted COVID-19 patients: Keep an eye on the ball. *J Glob Antimicrob Resist* 23:398–400
99. Mushtaq S, Warner M, Livermore DM (2010) In vitro activity of ceftazidime+NXL104 against *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermenters. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 65:2376–2381
100. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N (2021) Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 16:
101. NAK - Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (2018) Neue Bedeutung RSI.
102. Nestler MJ, Godbout E, Lee K, Kim J, Noda AJ, Taylor P, Pryor R, Markley JD, Doll M, Bearman G, Stevens MP (2021) Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an academic medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 42:915–916
103. Nordmann P, Poirel L (2002) Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes.
104. Nordmann P, Naas T, Poirel L (2011) Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 17:1791–1798
105. Okamoto MP, Nakahiro RK, Chin A, Bedikian A, Gill MA (1994) Cefepime: a new fourth-generation cephalosporin. *Am J Hosp Pharm* 51:463–77; quiz 541–2
106. Oliveira J, Reygaert WC (2024) Gram-Negative Bacteria.
107. Pandak N, Al Sidairi H, Al-Zakwani I, Al Balushi Z, Chhetri S, Ba’Omar M, Al Lawati S, Al-Abri SS, Khamis F (2023) The Outcome of Antibiotic Overuse before and during the COVID-19 Pandemic in a Tertiary Care Hospital in Oman. *Antibiotics* 12:
108. Pankey GA (2005) Tigecycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56:470–480
109. Patel SJ, Wellington M, Shah RM, Ferreira MJ (2020) Antibiotic Stewardship in Food-producing Animals: Challenges, Progress, and Opportunities. *Clin Ther* 42:1649–1658

110. Pedone Anchora L, Turco LC, Bizzarri N, Capozzi VA, Lombisani A, Chiantera V, De Felice F, Gallotta V, Cosentino F, Fagotti A, Ferrandina G, Scambia G (2020) Impact of the COVID-19 pandemic on the symptomatic diagnosis of cancer: the view from primary care. *Ann Surg Oncol* 27:1947–1955
111. Perez F, Adachi J, Bonomo RA (2014) Antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 59:S335–S339
112. Petrakis V, Panopoulou M, Rafailidis P, Lemonakis N, Lazaridis G, Terzi I, Papazoglou D, Panagopoulos P (2023) The Impact of the COVID-19 Pandemic on Antimicrobial Resistance and Management of Bloodstream Infections. *Pathogens* 12:
113. Pink I, Raupach D, Fuge J, Vonberg RP, Hoepfer MM, Welte T, Rademacher J (2021) C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection* 49:935–943
114. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P (2004) Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 48:15–22
115. Public Health England (2019) Seasonal influenza Guidance for adult critical care units. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5dd27757e5274a06e55eccd1/Adult_Seasonal_Influenza_Critical_Care_Guidance.pdf
116. Public Health England Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: Variant of Concern 202012/01.
117. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, Chilla S, Heinemann A, Wanner N, Liu S, Braun F, Lu S, Pfefferle S, Schröder AS, Edler C, Gross O, Glatzel M, Wichmann D, Wiech T, Kluge S, Püeschel K, Aepfelbacher M, Huber TB (2020) Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine* 383:590–592
118. Pulia MS, Wolf I, Schwei RJ, Chen D, Lepak AJ, Schulz LT, Safdar N (2021) Antibiotic prescribing patterns for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in two emergency departments with rapid procalcitonin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 42:359–361
119. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A (2020) Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases* 71:2459–2468
120. Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R (1987) Spectrum and Mode of Action of Azithromycin (CP-

- 62,993), a New 15-Membered-Ring Macrolide with Improved Potency against Gram-Negative Organisms.
121. Reynolds PE (1989) Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:943–50
 122. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, Higgs E, Randolph AG, Smoot BE, Thompson BT (2012) Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 40:1487–1498
 123. RKI (2019) *Epidemiologisches Bulletin* 9/2019.
 124. RKI (2019) ARS-AVS-ARVIA Surveillance von Antibiotikaresistenz & -verbrauch. URL:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Flyer_Surveillance.pdf?__blob=publicationFile
 125. RKI Antibiotikaverbrauchs Surveillance - Hintergrund. URL:
<https://avs.rki.de/Content/Preface/Background.aspx>
 126. RKI Antibiotikaverbrauchs-Surveillance. URL:
<https://avs.rki.de/Content/Preface/Surveillance.aspx>
 127. RKI-Autorengruppe “SARS-CoV-2 Integrierte Molekulare Surveillance” (2021) SARS-CoV-2-Varianten: Evolution im Zeitraffer. URL:
<https://www.aerzteblatt.de/archiv/218112/SARS-CoV-2-Varianten-Evolution-im-Zeitraffer>
 128. Robert Koch Institut (2007) ESBL und AmpC: Beta-Laktamasen als eine Hauptursache der Cephalosporin-Resistenz bei Enterobakterien. *Epidemiologisches Bulletin* Nr 28
 129. Robert Koch Institut (2020) *Epidemiologisches Bulletin*: SARS-CoV-2 in Deutschland und Ziele von Infektionsschutzmaßnahmen. URL:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/07_20.pdf?__blob=publicationFile
 130. Robert Koch Institut (2020) Täglicher Lagebericht des RKI zu COVID-19, 11.03.2020. URL:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-03-11-de.pdf?__blob=publicationFile#:~:text=Bis%20zum%2011.03.2020%20wurden,F%C3%A4lle%20in%20103%20L%C3%A4ndern%20berichtet.
 131. Robert Koch Institut (2020) COVID-19-Lagebericht vom 29.12.2020.
 132. Robert Koch Institut (2021) COVID-19-Lagebericht vom 30.12.2021.

133. Robert Koch Institut (2021) Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland, insbesondere zur VOC B.1.1.7. URL:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Bericht_VOC_05022021.pdf?__blob=publicationFile
134. Robert Koch Institut (2021) Wöchentlicher Lagebericht des RKI zu COVID-19, 23.12.2021. URL:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-12-23.pdf?__blob=publicationFile
135. Robert Koch Institut (2021) Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19, Stand: 26.11.2021. URL:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=2386228#doc13776792bodyText15
136. Robert Koch Institut (2021) Retrospektive Phaseneinteilung der COVID-19-Pandemie in Deutschland bis Februar 2021.
137. Robert Koch Institut Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland, Stand 26.05.2021. URL:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Bericht_VOC_2021-05-26.pdf?__blob=publicationFile
138. Robert Koch Institut Bericht zu Virusvarianten von SARS-CoV-2 in Deutschland, Stand: 14.07.2021. URL:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/DESH/Bericht_VOC_2021-07-14.pdf?__blob=publicationFile
139. Robert Koch Institut Archiv der täglichen Situationsberichte des RKI zu COVID-19. URL:
https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Archiv_Situationsberichte.html?nn=13490888
140. Robert Koch Institut Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS). URL:
<https://ars.rki.de/>
141. Sader HS, Farrell DJ, Castanheira M, Flamm RK, Jones RN (2014) Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam tested against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae with various resistance patterns isolated in European hospitals (2011-12). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69:2713–2722
142. Safdar A, Armstrong D (2011) Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: Neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clinical Infectious Diseases* 53:798–806
143. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Hanes F (2020) Epidemiology of SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Internist* 61:782–788

144. Salzberger B, Buder F, Lampl BT, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, Schmidt B, Hanses F (2020) Epidemiology of SARS-CoV-2/COVID-19: Current status. *Gastroenterologie* 15:443–451
145. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Jane Morwitzer M, Creager HM, Santarpia GW, Crown KK, Brett-Major DM, Schnaubelt ER, Jana Broadhurst M, Lawler J V, Patrick Reid S, Lowe JJ Aerosol and Surface Transmission Potential of SARS-CoV-2.
146. Satlin MJ, Cohen N, Ma KC, Gedrimaite Z, Soave R, Askin G, Chen L, Kreiswirth BN, Walsh TJ, Seo SK (2016) Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Journal of Infection* 73:336–345
147. Sawai T, Mitsuhashi S, Yamagishi S (1968) Drug Resistance of Enteric Bacteria. *Jpn J Microbiol* 12:423–434
148. Scherr J (2021) Pathophysiology of COVID-19 and its possible significance for long COVID. *Sports Orthopaedics and Traumatology* 37:205–213
149. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S, Haas W, Schuler E, Altmann D, Grote U, Diercke M (2021) The different periods of COVID-19 in Germany: a descriptive analysis from January 2020 to February 2021. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 64:1093–1106
150. Schröppel K, Riessen R (2013) Multiresistant gram-negative bacteria: A bacterial challenge of the twenty-first century. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 108:107–112
151. Schweizer ML, Richardson K, Vaughan Sarrazin MS, Goto M, Livorsi DJ, Nair R, Alexander B, Beck BF, Jones MP, Puig-Asensio M, Suh D, Ohl M, Perencevich EN (2021) Comparative effectiveness of switching to daptomycin versus remaining on vancomycin among patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) bloodstream infections. *Clinical Infectious Diseases* 72:S68–S73
152. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ, Nguyen MH (2016) Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clinical Infectious Diseases* 63:1615–1618
153. Singh L, Cariappa MP, Kaur M (2016) *Klebsiella oxytoca*: An emerging pathogen? *Med J Armed Forces India* 72:S59–S61
154. Sokolović D, Drakul D, Vujić-Aleksić V, Joksimović B, Marić S, Nežić L (2023) Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in the SARS-CoV-2 pandemic: A single-center experience. *Front Pharmacol* 14:

155. Symonds N (1972) Antibiotic resistance in bacteria.
156. Tally FP, Zeckel M, Wasilewski MM, Carini C, Berman CL, Drusano GL, Oleson FB (1999) Daptomycin: a novel agent for Gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 8:1223–38
157. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, Doolabh D, Pillay S, San EJ, Wibmer K, Sewell BT, Lourenço J, Carlos L, Alcantara J, Kosakovsky SL, Weaver S, Martin D, Lessells RJ, Bhiman JN, Williamson C, De Oliveira T Emergence and rapid spread of a new SARS-CoV-2 lineage with multiple spike mutations in South Africa. *Arghavan Alisoltani-Dehkordi* 10:
158. Terp DK, Rybak MJ (1987) Ciprofloxacin. *Drug Intell Clin Pharm* 21:568–74
159. Thompson RL, Wright AJ (1983) Cephalosporin antibiotics. *Mayo Clin Proc* 58:79–87
160. Tiri B, Sensi E, Marsiliani V, Cantarini M, Priante G, Vernelli C, Martella LA, Costantini M, Mariottini A, Andreani P, Bruzzzone P, Suadoni F, Francucci M, Cirocchi R, Cappanera S (2020) Antimicrobial stewardship program, COVID-19, and infection control: Spread of carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae colonization in ICU COVID-19 patients. What did not work? *J Clin Med* 9:1–9
161. Valenza G (2019) Multidrug-resistant gram-negative rods in the intensive care unit: Epidemiology, prevention and treatment options. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 114:263–275
162. von Dercks N, Seehofer D, Steinert M, Krämer S, Branzan D, Dietrich A, Schürmann O, Gockel I (2020) How severe is the effect of the coronavirus pandemic on the department of surgery of a university hospital?: An analysis of the first 7 weeks. *Chirurg* 91:755–761
163. Waksman SA (1966) Antibiotics today.
164. Weiler S, Corti N (2014) Antibiotikatherapie: Wirkung und Resistenz. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 109:167–174
165. WHO (2017) GUIDELINES ON USE OF MEDICALLY IMPORTANT ANTIMICROBIALS IN FOOD-PRODUCING ANIMALS.
166. WHO (2021) Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. URL: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
167. WHO (2021) Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? URL: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>

168. WHO (2023) Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, Stand: 15 March 2023.
169. WHO Situation Report 21 January 2020 Novel Coronavirus (2019-nCoV).
170. WHO Situation Report 11 March 2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
171. WHO COVID-19 Weekly Epidemiological Update Global.
172. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2023) Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2023.
173. Williams JD (1999) β -Lactamases and β -lactamase inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 12:3–7
174. Williamson R, Collatz E, Gutmann L (1986) Mechanisms of action of beta-lactam antibiotics and mechanisms of non-enzymatic resistance. *Presse Med* 15:2282–9
175. Wise J (2020) Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK. *BMJ* 371:m4857
176. Wise R (1993) The efficacy and safety of piperacillin/tazobactam in the therapy of bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 31 Suppl A:97–104
177. Wong SC, Chau PH, So SYC, Chiu KHY, Yuen LLH, AuYeung CHY, Lam GKM, Chan VWM, Chen JHK, Chen H, Li X, Ho PL, Chan SSC, Yuen KY, Cheng VCC (2023) Epidemiology of multidrug-resistant organisms before and during COVID-19 in Hong Kong. *Infection Prevention in Practice* 5:
178. Woolhouse MEJ, Ward MJ (2013) Sources of antimicrobial resistance. *Science* (1979) 341:1460–1461
179. Wright AJ, Wilkowske CJ (1987) The penicillins. *Mayo Clin Proc* 62:806–20
180. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC (2001) Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 45:1151–1161
181. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR (2009) Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 53:5046–5054

182. Youngs J, Wyncoll D, Hopkins P, Arnold A, Ball J, Bicanic T (2020) Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *Journal of Infection* 81:e55–e57
183. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM (2012) Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine* 367:1814–1820
184. Zhanel GG, Walkty A, Pharm B, Pharmd LV, Karlowsky JA, Embil Md J, Gin Pharmd AS, Hoban DJ (1999) The new fluoroquinolones.
185. Zhong et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003.
186. (2000) Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz-IfSG). URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/ifsg.pdf>
187. (2003) Arzneimitteltherapie. URL: https://www.arzneimitteltherapie.de/_Resources/Persistent/0/a/7/1/0a71aa9f028ae6160e8f583c78ba9ba3eac95189/amt200306.pdf
188. (2011) Bundesgesetzblatt: Gesetz zur Änderung des Infektionsschutzgesetzes und weiterer Gesetze. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/IfSG-Aend_Bgbl_231121.pdf
189. (2013) Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:996–1002
190. (2020) WHO Director-General`s opening remarks at the media briefing on Covid-19. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
191. (2024) S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik & Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Langfassung).
192. Bundesministerium für Gesundheit: Coronavirus-Pandemie: Was geschah wann? URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus.html>
193. Universitätsklinikum des Saarlandes: Zahlen & Fakten. URL: <https://www.uks.eu/ueber-das-uks/klinikumsprofil/klinikumsportrait/zahlen-fakten>

194. Innere Medizin I - Stationäre Behandlung. URL: <https://www.uks.eu/kliniken-einrichtungen/im-innere-medizin/im-i-haemato-onkologie-rheumatologie/stationaere-behandlung#c8697>
195. IM I – Hämato-Onkologie & Rheumatologie Schwerpunkte. URL: <https://www.uks.eu/kliniken-einrichtungen/im-innere-medizin/im-i-haemato-onkologie-rheumatologie/schwerpunkte>
196. Case Mix Index (CMI). URL: <https://reimbursement.institute/glossar/case-mix-index/>
197. Universitätsklinikum des Saarlandes - Mitarbeiter-Info zum Corona-Virus.
198. Universitätsklinikum des Saarlandes: Zentrum für Hämatologische Neoplasien (ZHN-UKS). URL: <https://www.uks.eu/kliniken-einrichtungen/krebs-bluterkrankungen/haematologische-neoplasien>
199. DSHNHL - Non-Hodgkin-Lymphome. URL: <http://www.dshnhl.org/>
200. José Carreras Institut. URL: <https://www.carreras-center.de/>

10 Danksagung

Allen, die mich bei der Entstehung dieser Dissertation unterstützt und begleitet haben, danke ich ganz herzlich!

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. Philipp Staber, dem kommissarischen Klinikdirektor der Klinik für Innere Medizin I und seinem Vertreter Herrn Prof. Dr. med. Lorenz Thurner, Leitendem Oberarzt, Leiter des Zentrums für Hämatologische Neoplasien und Doktorvater der vorliegenden Dissertation, dafür, dass ich die Arbeit an ihrer Klinik durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. M.Sc Konstantinos Christofyllakis, Betreuer dieser Arbeit und Ansprechpartner bei allen Fragen und Anliegen!

Seit der Überlassung des Themas hat er mich betreut und unterstützt. Trotz seines intensiven Arbeitsalltags als Oberarzt der Klinik für Innere Medizin I, als Koordinator des Zentrums für Hämatologische Neoplasien und als Lehrbeauftragter hat er sich stets Zeit für mich und meine Arbeit genommen, meine Fragen jederzeit beantwortet und mir konstruktive Kritik und Anregungen gegeben hat. Ohne Ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen herzlichen Dank!

Mein weiterer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Fabian Berger vom Institut für Mikrobiologie und Virologie für die Bereitstellung der mikrobiologischen Daten sowie für seine großzügige Beratung und Hilfsbereitschaft.

Die statistische Auswertung wurde von Herrn Univ.- Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, Leiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik am Universitätsklinikum des Saarlandes unterstützt und begleitet. Für seine fantastische und geduldige Unterstützung möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Peter Bost für das sehr gewissenhafte und gründliche Korrekturlesen meiner Arbeit. Ich weiß es sehr zu schätzen, dass er sich dafür Zeit genommen hat und bedanke mich vielmals für seine Bemühungen!

Zu guter Letzt danke ich ganz herzlich meinen Eltern und meiner Schwester, die jederzeit hinter mir standen, mich motiviert und mich während dieses nicht immer leichten Weges begleitet und unterstützt haben.

11 Publikationen

Teile der vorliegenden Dissertation wurden als Abstract für die Jahrestagung der DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (24. bis 27. Oktober 2025 in Köln) eingereicht

- *Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on antibiotic consumption and prevalence of multidrug resistant Gram-negative pathogens in a department of hematology/oncology of tertiary university hospital*

Martin E.S., Berger F.K., Bittenbring J.-T., Becker S., Gaertner B., Kos I., Lesan V., Ahlgrimm M., Altmeyer S., Abdi Z. Fleser O., Papan C., Haber M., Thurner L., Christofyllakis K.

Eingereicht: 28. Februar 2025

12 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

13 Anhang

13.1 Zeitleiste mit Maßnahmen und Beschlüssen am UKS während der SARS-CoV-2-Pandemie 2020/21

I. Quartal 2020			II. Quartal 2020		
Januar	Februar	März	April	Mai	Juni
	Schutzausrüstung für medizinisches Personal	Reduktion OP-Programms um bis zu 50%, nicht medizinisch notwendige Eingriffe werden verschoben Besuchsverbot am UKS Schließung aller Versorgungsstellen am UKS Aufnahme von Patienten aus Frankreich	3 Zelte dienen als erste Anlaufstelle für Notfallpatienten Offizielle Sperrung von Sitzmöglichkeiten im Außenbereich & Spielplätzen 27.04.: Maskenpflicht für alle beim Einkaufen und im ÖPNV Planbare OP' s finden teilweise wieder statt	Weiterhin Besuchsverbot am UKS, Lockerung für Essenslieferdienste 18.05.: Stufe 2: stark eingeschränkter Patientenbesuch wieder erlaubt, Personalkasino öffnet wieder 25.05.: Mensa hat vormittags wieder geöffnet	Ab 08.06.: Stufe 1 am UKS: Besucherregelung bleibt, Reisebeschränkung bzgl. Kongresse, Fortbildungen entfallen Im Saarland sind Veranstaltungen in geschlossenen Räumen mit bis zu 10 Personen erlaubt, ab 15.06. bis zu 50 Personen
		Containergebäude als pädiatrische Notaufnahme		3-Stufen Konzept am UKS wird eingeführt	16.06. Start der Corona Wam App

a)

III. Quartal 2020			IV. Quartal 2020		
Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
Weiterhin Stufe 1 am UKS, Besucherregelung bleibt, Cafete öffnet wieder Testung von Urlaubern aus dem Ausland am UKS	Testpflicht für Rückkehrer aus Risikogebieten Besucherregelung weiterhin restriktiv Cafeterien & Bistros wieder regulär geöffnet	Fieberambulanzen & -sprechstunden sollen die Ansteckungsgefahr minimieren	13.10.: Stufenänderung am UKS: ab sofort Stufe 2 16.10.: Verbot von Dienstreisen und nicht-notwendigen Präsenzveranstaltungen Aktualisierte landeseigene Coronaverordnung im Saarland: private Veranstaltungen nur bis max. 10 Personen aus max. 2 verschiedenen Haushalten, Maskenpflicht bei öffentlichen Veranstaltungen (max.10 Pers.)	Bistros bieten nur Speisen zum Mitnehmen an, Personalcasino und Cafeteria IMED nur für Beschäftigte offen, Mensa ohne Einschränkungen geöffnet Regelmäßige Mitarbeiteretestung im 14 Tage Intervall wird wieder aufgenommen	Zufahrtsbeschränkung am UKS ab 16 Uhr (nur noch für Personal und in Ausnahmefällen) allgemeine Reduktion der Leistungen auf die Versorgung von Notfällen und onkologischen Indikationen Verschiebung nicht dringlicher Eingriffe auf bis zu 50%
			Regelung einer faire Verteilung der Corona-Impfstoffe in 2 Phasen 27.10.: Stufe 3 am UKS: Besuchsverbot ab 01.11. Antigen-Schnelltests sind am UKS im Einsatz Personalkauf der UKS- Apotheke wird eingestellt		16.12.: bundesweiter Lockdown bis mindestens 10.01.2021 26.12. Start der Impfungen gegen Covid-19 in allen EU-Mitgliedsstaaten

b)

I. Quartal 2021

II. Quartal 2021

Januar	Februar	März	April	Mai	Juni
Weiterhin Stufe 3: Versorgung nur dringlicher (Not)Fälle, Verschiebung elektiver Eingriffe 2. Impfstoff (Moderna) wird zugelassen Start der Covid-19-Impfungen am UKS Neue Hygienevorgabe bei Abstrichentnahme: zusätzlich immer Schutzmittel & FFP2-Maske Patienten & Besucher am UKS müssen medizinische Masken tragen, Verbot von Alltagsmasken Nutzung von Pausenräumen ohne Maske: pro Person müssen 10m ² zur Verfügung stehen	SarsCov-2-Arbeitsschutzverordnung tritt in Kraft: Maßnahmen zur Kontaktreduktion in Betrieben u.a. Homeoffice Saarländische Impfzentren wechseln zur Prioritätsgruppe 2 Verlängerung der Isolationszeit bei Infektion mit einer Virusvariante von 10 auf 14 Tage	Weiterhin Stufe 3, d.h. Besucher nur in Ausnahmefällen erlaubt, müssen zur Kontaktverfolgung in ein Dokumentationssystem eingetragen werden & negativen Schnelltest vorlegen Ausweitung der Testpflicht, neben Besuchspersonen auch für Externe (z.B. Dienstleister best. Firmen)	Impfstart in Hausarztpraxen Saarland-Modell gestartet: mehr Aktivitäten & Lockerungen bei negativem Schnelltest Neue Kriterien zur Entisolierung von Covid-Patienten: generell erst nach 14 Tagen möglich Impfungen am UKS für Priorisierungsgruppe 3 Erstimpfungsendspurt für alle am UKS	Impfstoff von BioNTech/ Pfizer wird für Kinder ab 12 J. zugelassen Am UKS: Start der Zweitimpfungen Testpflicht entfällt für vollständig Geimpfte & Genesene Vollständig geimpfte & genesene Patienten können nach negativem Schnelltest in ein Mehrbettzimmer	Ab 01.06. Stufe 2: Präsenzveranstaltungen unter Einhaltung aller Vorgaben wieder möglich Neue Besucherregelung: 1 Besucher, 1h, 1x pro Tag, Testvorgabe & Nachverfolgung bleibt bestehen Mensa am Campus öffnet wieder Ab 21.06.: Stufe1 Mitarbeitererstattung nicht mehr verpflichtend, Hospitationen ohne Einschränkung möglich Weiterhin Einschränkungen bei Besucherregelung, OP- & Intensivkapazitäten

c)

III. Quartal 2021

IV. Quartal 2021

Juli	August	September	Oktober	November	Dezember
Ab 01.07.: Neufassung der Sars-Cov2-Arbeitsschutzverordnung Konkrete Quadratmetervorgaben bei gemeinsamer Raumnutzung entfallen Testpflicht vor ambulanten Eingriffen entfällt für Genesene & vollständig Geimpfte	Stiko empfiehlt Covid-19 Impfung für alle 12-17-jährigen		Besuch von Betriebskantinen & Mensen nur mit 3G-Nachweis möglich Hospitationen & Praktika nur mit 2G-Nachweis erlaubt Besucher am UKS müssen sich im Besuchertestzentrum, nicht an öffentlichen Testzentren, testen lassen	Ab 15.11.: Stufe 2 - Alle Patienten & Besucher werden bei Aufnahme ins UKS getestet, unabhängig vom Impfstatus - 2x wöchentliche Testung von Patienten & Personal - Begleitpersonen nur in Ausnahmefällen erlaubt - Kontinuierliche Maskenpflicht am UKS Stiko empfiehlt 3. Impfung für alle >18 Jahre 20.11.: neue Verordnung tritt in Kraft - 3G-Regelung am Arbeitsplatz - für alle Besucher gilt 2G Verbot v. Dienst- & Fortbildungsreisen Alle Beschäftigten müssen bei Betreten des UKS einen Impf-, Genesenen- o. negativen Testnachweis vorlegen 26.11.: Veranstaltungen auf online umstellen, Präsenz nur noch im Ausnahmefall mit 2G-Regel	Gemeinsame Nutzung von Pausenräumen nur bei 3G-Nachweis oder 2G + negativem Test Einrichtungsbezogene Impfpflicht soll zum 15.02.22 in Kraft treten Ab 14.12.: Temperaturmessung an den Eingangsbereichen der Kliniken 2G+ Vorgabe bei Essen im Personalkasino Überregionale Patientenverschiebungen Geplante Eingriffe/OP werden abgesagt/verschoben

d)

Abbildung 25: Zeitleiste mit Maßnahmen und Beschlüssen am UKS während der SARS-CoV-2-Pandemie

- a) I. und II. Quartal 2020
- b) III. und IV. Quartal 2020
- c) I. und II. Quartal 2021
- d) III. und IV. Quartal 2021

Informationsquelle: UKS-Mitarbeiter Info zum Coronavirus [196]

13.2 Beobachtungseinheit: Klinik für Hämatologie/Onkologie (Innere Medizin I)

Auf der Normalstation (M1-NCU), die über 36 Betten verfügt, erfolgt die Behandlung von Patienten mit hämatologisch-onkologischen, immunologischen, onkologischen oder allgemein-internistischen Erkrankungen. Zusätzlich zur Planung diagnostischer Maßnahmen findet hier die Durchführung von Chemotherapien bei Patienten mit Leukämien, malignen Lymphomen oder soliden Tumoren statt, aber auch Immuntherapien beispielweise mit bispezifischen Antikörpern. Neben den konventionellen Therapien stehen den Patienten im Rahmen von klinischen Studienprotokollen auch experimentelle bzw. innovative Therapieoptionen zur Verfügung. Die gemeinsame Wahlleistungsstation (M1-WLS) mit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin (Innere Medizin II) und der Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin (Innere Medizin V) steht mit weiteren 8 Einbett- und 13 Zweibettzimmer zur Verfügung. Auf der Station für Knochenmarktransplantation (M1-KMTS) werden seit 1991 autologe und seit 1992 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt. Zudem wird seit 2022 die aktuell fortschrittlichste Form der Immuntherapie in der Onkologie, die Behandlung von T-Zellen mit chimärem Antigen-Rezeptor, eingesetzt. Die M1-KMTS verfügt über 12 Einbett- und 4 Zweibettzimmer. Es finden wöchentliche ABS-Visiten mit Mitarbeitern des Institutes für Mikrobiologie und eine enge Zusammenarbeit mit dem Institut für Virologie statt [194]. Mit dem Zentrum für hämatologische Neoplasien (ZHN-UKS) bietet M1 die Möglichkeit bösartige Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems auf höchstem, universitärem Niveau zu behandeln. Durch innovative Diagnostik- und Therapieoptionen aus verschiedenen Fachdisziplinen, eine optimale psychoonkologische Betreuung sowie durch palliativmedizinische Versorgung bei fortgeschrittenem Tumorstadium erfolgt eine stetige Verbesserung der Behandlung und Betreuung von Patienten mit hämatologischen Neoplasien [198]. Die M1 ist darüber hinaus Sitz der Deutschen Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL), die 1993 gegründet wurde und sich innerhalb weniger Jahre zu einer der weltweit führenden Studiengruppen auf dem Gebiet der aggressiven Lymphome entwickelt hat. Über 5.000 Patienten aus Deutschland und anderen europäischen Ländern wurden bereits in den Studien der DSHNHL behandelt. Die international anerkannten Ergebnisse haben dazu beigetragen, dass heutzutage weniger als 50% der Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen an ihrer Erkrankung versterben als noch vor 20 Jahren [195,199]. Angegliedert an die M1 ist außerdem das José-Carreras-Institut für Immun- und Genterapie, ein 2005 gegründetes translationales Forschungslabor. Hier werden nicht nur die Pathogenese und Therapie hämatologischer Tumorerkrankungen, sondern auch Autoimmunerkrankungen mit ähnlicher Pathogenese erforscht. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt sind die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen der Tumorsuppression und Onkogenese [200].

13.3 Tabellen zur statistischen Auswertung

13.3.1 Jährlicher Antibiotikaverbrauch am UKS

Antibiotika	Verbrauch pro Jahr in DDD/100 BT				Mittelwerte in DDD/100 BT		Abweichung 2018/19 zu 2020/21 (%)	Regressionskoeffizient b	p-Wert
	2018	2019	2020	2021	2018 /2019	2020 /2021			
Antibiotika system. Anw.	71,12	72,25	70,72	73,81	71,685	72,265	0,81	1,08	0,758
Amoxicillin/Clavulansäure	0,06	0,25	0,28	0,49	0,16	0,36	76,92	0,23	0,246
Ampicillin/Sulbactam	1,94	1,63	2,11	2,32	1,79	2,22	21,45	0,43	0,148
Piperacillin/Tazobactam	4,90	5,25	5,47	6,13	5,10	5,80	12,84	0,725	0,192
Cefazolin	0,10	0,16	0,26	0,17	0,13	0,21	47,06	0,085	0,257
Cefuroxim	10,65	11,34	9,98	9,57	11	9,78	-11,74	-1,22	0,093
3. Gen. Cephalosporine	7,02	7,47	7,86	7,94	7,25	7,9	8,58	0,655	0,103
Ceftazidim/Avibactam	0,11	0,20	0,24	0,29	0,16	0,27	51,16	0,11	0,166
Cefepim	0,18	0,18	0,14	0,19	0,18	0,17	-5,71	-0,015	0,609
Ceftolozan/Tazobactam	0,06	0,08	0,10	-	0,07	0,05	-33,33	-0,02	0,733
Ciprofloxacin	5,50	3,72	3,01	2,80	4,61	2,91	-45,21	-1,705	0,197
Meropenem	7,09	7,68	7,91	9,31	7,39	8,61	15,25	1,225	0,248
Vancomycin	2,22	2,55	2,96	3,10	2,39	3,03	23,62	0,645	0,069
Gentamicin	0,21	0,27	0,23	0,32	0,24	0,28	15,38	0,035	0,584
Azithromycin	0,58	1,01	1,16	1,12	0,80	1,14	35,05	0,345	0,251
Tigecyclin	0,93	0,79	0,91	0,80	0,86	0,86	0	-0,005	0,96
Linezolid	1,71	1,69	1,28	1,59	1,7	1,44	-16,56	-0,265	0,23
Daptomycin	1,72	1,75	1,78	2,17	1,74	1,98	12,9	0,24	0,345

Tabelle 16: Jährliche Verbrauchswerte und statistische Auswertung für das UKS

13.3.2 Quartalsweiser Antibiotikaverbrauch am UKS

UKS	2018 (0)				2019 (0)				2020 (1)				2021 (1)				Mittelwert aller Quartale		p-Wert lineare Regression	Rk b*
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	2018/19	2020/21		
AB system. Anw. gsmt.	43,68	43,07	44,71	48,77	44,77	44,47	47,05	47,86	45,58	45,50	44,04	47,67	46,26	46,93	47,57	51,15	45,55	46,84	0,238	1,29
Amoxicillin-Clavulansäure	0,03	0,3	0,04	0,14	0,23	0,17	0,33	0,26	0,35	0,31	0,2	0,26	0,22	0,58	0,39	0,77	0,19	0,39	0,027	0,198
Ampicillin-Sulbactam	2,49	1,53	1,74	1,97	1,55	1,7	1,38	1,91	2,11	2,02	2,04	2,25	2	2,17	2,79	2,29	1,78	2,2	0,015	0,424
Piperacillin-Tazobactam	5,1	4,57	4,56	5,43	4,92	5,29	5,26	5,54	5,32	5,18	5,34	6,01	5,27	6,63	5,81	6,83	5,08	5,8	0,017	0,715
Cefazolin	0	0,06	0,16	0,18	0,32	0,12	0,19	0	0,13	0,24	0,37	0,31	0,14	0,14	0,18	0,22	0,13	0,22	0,097	0,088
Cerufloxacin	10,04	10,7	10,32	11,63	11	11,3	11,89	11,17	10,01	10,18	10,18	9,53	9,26	9	9,16	10,92	11	9,78	0,002	-1,2
Ceph. 3. Gen.	6,34	6,41	7,73	7,68	7,21	6,99	7,77	7,93	7,21	7,89	7,77	8,52	7,94	7,39	8,3	8,22	7,26	7,91	0,032	0,648
Ceftazidim-Avibactam	0,07	0,07	0,13	0,17	0,16	0,22	0,22	0,19	0,27	0,3	0,19	0,23	0,33	0,32	0,21	0,32	0,15	0,27	0,001	0,118
Cefepim	0,17	0,3	0,18	0,07	0,14	0,21	0,23	0,17	0,07	0,24	0,12	0,15	0,13	0,15	0,1	0,29	0,18	0,17	0,447	-0,03
Ceftolozan-Tazobactam	0,07	0,04	0,02	0,11	0,1	0,05	0,03	0,15	0,12	0,16	0,03	0,08	0	0	0	0	0,07	0,05	0,428	-0,02
Ciprofloxacin	5,36	5,47	5,31	5,88	4,7	3,25	3,19	3,74	3,04	2,77	2,9	3,31	2,18	2,55	2,44	2,63	4,61	2,73	<0,001	-1,89
Meropenem	7,06	6,95	6,89	7,47	7,44	7,4	8	7,87	7,89	7,42	7,81	8,36	9,4	9,38	9,32	9,13	7,39	8,59	0,002	1,204
Vancomycin	2,23	2,44	1,86	2,35	2,04	2,46	2,84	2,88	2,49	3,13	3,02	3,22	3,13	3,32	2,67	3,3	2,39	3,04	0,001	0,648
Gentamicin	0,23	0,18	0,25	0,18	0,19	0,25	0,21	0,42	0,3	0,2	0,19	0,23	0,3	0,37	0,32	0,3	0,24	0,28	0,310	0,038
Azithromycin	0,44	0,61	0,56	0,71	0,61	1	1,25	1,18	1,36	0,97	0,97	1,36	1,28	0,93	1,29	0,97	0,8	1,14	0,017	0,346
Tigecyclin	1,13	0,98	0,69	0,9	0,69	0,72	0,86	0,89	0,8	1,08	0,71	1,08	1,1	0,74	0,63	0,74	0,86	0,86	0,978	0,003
Linezolid	2,12	1,71	1,57	1,41	1,58	1,78	1,74	1,67	1,63	1,34	1,11	1,04	1,75	1,61	1,45	1,57	1,7	1,44	0,042	-0,26
Daptomycin	0,79	1,02	2,69	2,5	1,91	1,55	1,65	1,9	2,38	1,97	1,08	1,74	1,83	1,65	2,52	2,66	1,75	1,99	0,455	0,228

Tabelle 17: Quartalsweise Verbrauchswerte und statistische Auswertung für das UKS. Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind gelb markiert. *Rk b = Regressionskoeffizient b

UKS	Mittelwert 1. Quartal (DDD/100 BT)		Test bei unabhängigen Stichproben											
	2018/19	2020/21	Levene-Test der Varianzgleichheit				t-Test für die Mittelwertgleichheit				95% Konfidenzintervall der Differenz			
			F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert		
						Einseitiges p	Zweiseitiges p							
AB system. Anw. gsmt.	44,23	45,92	Antibiotikaverbrauch	Varianzen sind gleich	.	.	-2,648	2	,059	,118	-1,69000	,63812	-4,43562	1,05562
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-2,648	1,685	,070	,140	-1,69000	,63812	-4,99078	1,61078	
Amoxicillin-Clavulansäure	0,13	0,285	AmoxicillinClavulansäure	Varianzen sind gleich	.	.	-1,300	2	,162	,323	-1,55000	,11927	-.68817	,35817
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-1,300	1,717	,171	,341	-1,55000	,11927	-.75839	,44839	
Ampicillin-Sulbactam	2,02	2,055	AmpicillinSulbactam	Varianzen sind gleich	.	.	-.074	2	,474	,948	-0,03500	,47321	-2,07105	2,00105
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-.074	1,027	,476	,953	-0,03500	,47321	-5,68188	5,61188	
Piperacillin-Tazobactam	5,01	5,295	PiperacillinTazobactam	Varianzen sind gleich	.	.	-3,051	2	,046	,093	-2,85000	,09341	-.68690	,11690
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-3,051	1,153	,087	,174	-2,85000	,09341	-1,15676	,58676	
Cefazolin	0,16	0,135	Cefazolin	Varianzen sind gleich	.	.	,156	2	,445	,890	0,25000	,16008	-.68376	,71376
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	,156	1,002	,451	,901	0,25000	,16008	-1,99964	2,04964	
Cefuroxim	10,52	9,635	Cefuroxim	Varianzen sind gleich	.	.	1,453	2	,142	,283	88500	,60912	-1,73582	3,50582
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	1,453	1,889	,145	,290	88500	,60912	-1,88850	3,65850	
Ceph. 3. Gen.	6,775	7,575	CephalosporinedritteGen	Varianzen sind gleich	.	.	-1,409	2	,147	,294	-8,00000	,56785	-3,24325	1,64325
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-1,409	1,941	,149	,298	-8,00000	,56785	-3,31524	1,71524	
Ceftazidim-Avibactam	0,115	0,3	CeftazidimAvibactam	Varianzen sind gleich	.	.	-3,421	2	,038	,076	-1,85000	,05408	-.41770	,04770
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-3,421	1,742	,046	,092	-1,85000	,05408	-.45401	,08401	
Cefepim	0,155	0,1	Cefepim	Varianzen sind gleich	.	.	1,640	2	,121	,243	0,05000	,03354	-.08932	,19932
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	1,640	1,471	,142	,285	0,05000	,03354	-.15256	,26256	
Ceftolozan-Tazobactam	0,085	0,06	CeftolozanTazobactam	Varianzen sind gleich	.	.	,404	2	,363	,725	0,25000	,06185	-.24110	,29110
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	,404	1,125	,375	,749	0,25000	,06185	-.58230	,63230	
Ciprofloxacin	5,03	2,61	Ciprofloxacin	Varianzen sind gleich	.	.	4,465	2	,023	,047	2,42000	,54203	,08782	4,75218
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	4,465	1,875	,026	,053	2,42000	,54203	-.06830	4,90830	
Meropenem	7,25	8,645	Meropenem	Varianzen sind gleich	.	.	-1,792	2	,108	,215	-1,39500	,77854	-4,74479	1,95479
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-1,792	1,126	,151	,302	-1,39500	,77854	-9,01721	6,22721	
Vancomycin	2,135	2,81	Vancomycin	Varianzen sind gleich	.	.	-2,022	2	,090	,181	-6,75000	,33380	-2,11124	,76124
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-2,022	1,175	,131	,262	-6,75000	,33380	-3,68021	2,33021	
Gentamicin	0,21	0,3	Gentamicin	Varianzen sind gleich	.	.	-4,500	2	,023	,046	-0,90000	,02000	-.17605	-.00955
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-4,500	1,000	,070	,139	-0,90000	,02000	-.34412	,16412	
Azithromycin	0,525	1,32	Azithromycin	Varianzen sind gleich	.	.	-8,463	2	,007	,014	-.79500	,09394	-1,19920	-.39800
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-8,463	1,422	,017	,035	-.79500	,09394	-1,40561	-.18439	
Tigecyclin	0,91	0,95	Tigecyclin	Varianzen sind gleich	.	.	-.150	2	,447	,894	-.04000	,26627	-1,18567	1,10567
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-.150	1,765	,448	,896	-.04000	,26627	-1,34541	1,26541	
Linezolid	1,85	1,69	Linezolid	Varianzen sind gleich	.	.	,578	2	,311	,621	1,60000	,27659	-1,03005	1,35005
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	,578	1,099	,329	,659	1,60000	,27659	-2,69043	3,01043	
Daptomycin	1,35	2,105	Daptomycin	Varianzen sind gleich	.	.	-1,210	2	,175	,350	-.75500	,62388	-3,43933	1,92933
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-1,210	1,456	,193	,387	-.75500	,62388	-4,67253	3,16253	

Tabelle 18: Mittelwerte 1. Quartal und statistische Auswertung für das UKS. Statistisch signifikante Ergebnisse (Zweiseitiges $p < 0,05$) sind rot umrandet.

UKS	Mittelwert 2. Quartal (DDD/100 BT)		Test bei unabhängigen Stichproben											
	2018/19	2020/21	Levene-Test der Varianzgleichheit				t-Test für die Mittelwertgleichheit				95% Konfidenzintervall der Differenz			
			F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert		
						Einseitiges p	Zweiseitiges p							
AB system. Anw. gsmt.	43,77	46,215	Antibiotikaverbrauch	Varianzen sind gleich	.	.	-2,444	2	,067	,135	-2,44500	1,00061	-6,75029	1,86029
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-2,444	1,999	,067	,135	-2,44500	1,00061	-6,75214	1,86214	
Amoxicillin-Clavulansäure	0,235	0,445	AmoxicillinClavulansäure	Varianzen sind gleich	.	.	-1,402	2	,148	,296	-2,10000	1,14983	-.85468	,43468
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-1,402	1,440	,169	,338	-2,10000	1,14983	-1,16603	,74603	
Ampicillin-Sulbactam	1,615	2,095	AmpicillinSulbactam	Varianzen sind gleich	.	.	-4,234	2	,026	,052	-4,80000	,11336	-.96774	,00774
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-4,234	1,969	,026	,053	-4,80000	,11336	-.97506	,01506	
Piperacillin-Tazobactam	4,93	5,905	PiperacillinTazobactam	Varianzen sind gleich	.	.	-1,205	2	,176	,352	-0,97500	,80946	-4,45782	2,50782
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-1,205	1,465	,194	,388	-0,97500	,80946	-6,01225	4,60225	
Cefazolin	0,09	0,19	Cefazolin	Varianzen sind gleich	.	.	-1,715	2	,114	,228	-1,00000	,05831	-.35089	,15089
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-1,715	1,637	,128	,255	-1,00000	,05831	-.41243	,21243	
Cefuroxim	11	9,59	Cefuroxim	Varianzen sind gleich	.	.	2,130	2	,083	,167	1,41000	,66189	-1,43789	4,25789
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	2,130	1,485	,105	,209	1,41000	,66189	-2,63039	5,54039	
Ceph. 3. Gen.	6,7	7,64	CephalosporinedritteGen	Varianzen sind gleich	.	.	-2,455	2	,067	,133	-9,40000	,38288	-2,58742	,70742
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-2,455	1,958	,068	,136	-9,40000	,38288	-2,62217	,74217	
Ceftazidim-Avibactam	0,145	0,31	CeftazidimAvibactam	Varianzen sind gleich	.	.	-2,181	2	,080	,161	-1,65000	,07566	-.49055	1,6055
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-2,181	1,036	,133	,267	-1,65000	,07566	-1,05182	,72182	
Cefepim	0,255	0,195	Cefepim	Varianzen sind gleich	.	.	,943	2	,223	,445	0,06000	,06364	-.21382	,33382
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	,943	2,000	,223	,445	0,06000	,06364	-.21382	,33382	
Ceftolozan-Tazobactam	0,045	0,08	CeftolozanTazobactam	Varianzen sind gleich	.	.	-.437	2	,352	,705	-0,03500	,08016	-.37988	,30988
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-.437	1,008	,369	,737	-0,03500	,08016	-1,03501	,96501	
Ciprofloxacin	4,36	2,66	Ciprofloxacin	Varianzen sind gleich	.	.	1,524	2	,133	,267	1,70000	1,11544	-3,09934	6,49934
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	1,524	1,020	,183	,366	1,70000	1,11544	-11,84388	15,24388	
Meropenem	7,175	8,4	Meropenem	Varianzen sind gleich	.	.	-1,218	2	,174	,347	-1,22500	1,00550	-5,55131	3,10131
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-1,218	1,105	,211	,422	-1,22500	1,00550	-11,45833	9,00833	
Vancomycin	2,45	3,225	Vancomycin	Varianzen sind gleich	.	.	-8,113	2	,007	,015	-.77500	,09552	-1,18601	-.36399
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-8,113	1,022	,037	,075	-.77500	,09552	-1,92831	,37831	
Gentamicin	0,215	0,285	Gentamicin	Varianzen sind gleich	.	.	-.761	2	,263	,526	-0,07000	,09192	-.46552	,32552
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-.761	1,330	,279	,558	-0,07000	,09192	-.73410	,58410	
Azithromycin	0,805	0,95	Azithromycin	Varianzen sind gleich	.	.	-.740	2	,268	,537	-1,45000	,19602	-.98842	,69842
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-.740	1,021	,296	,592	-1,45000	,19602	-2,51766	2,22766	
Tigecyclin	0,850	0,91	Tigecyclin	Varianzen sind gleich	.	.	-.280	2	,403	,806	-0,06000	,21401	-.98081	,86081
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-.280	1,872	,404	,807	-0,06000	,21401	-1,04412	,92412	
Linezolid	1,745	1,475	Linezolid	Varianzen sind gleich	.	.	1,936	2	,096	,192	2,70000	,13946	-.33006	,87006
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	1,936	1,134	,140	,280	2,70000	,13946	-1,07677	1,61677	
Daptomycin	1,285	1,81	Daptomycin	Varianzen sind gleich	.	.	-1,696	2	,116	,232	-5,25000	,30956	-1,85691	,80691
			Varianzen sind nicht gleich	.	.	-1,696	1,644	,129	,258	-5,25000	,30956	-2,17589	1,12589	

Tabelle 19: Mittelwerte 2. Quartal und statistische Auswertung für das UKS.

UKS	Mittelwert 3. Quartal (DDD/100 BT)	
	2018/19	2020/21
	AB system. Anw. gsmt.	45,88
Amoxicillin-Clavulansäure	0,185	0,295
Ampicillin-Sulbactam	1,56	2,415
Piperacillin-Tazobactam	4,91	5,574
Cefazolin	0,175	0,275
Cerufloxim	11,105	9,67
Ceph. 3. Gen.	7,75	8,035
Ceftazidim-Avibactam	0,175	0,2
Cefepim	0,205	0,11
Ceftolozan-Tazobactam	0,025	0,015
Ciprofloxacin	4,25	2,67
Meropenem	7,445	8,565
Vancomycin	2,35	2,845
Gentamicin	0,23	0,255
Azithromycin	0,905	1,13
Tigecyclin	0,775	0,67
Linezolid	1,655	1,28
Daptomycin	2,17	1,8

		Test bei unabhängigen Stichproben									
		Levene-Test der Varianzgleichheit				t-Test für die Mittelwertgleichheit					
		F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
Antibiotikaverbrauch	Varianzen sind gleich	.035	.	.035	2	.487	.975	.07500	2,11758	-9,03619	9,18619
	Varianzen sind nicht gleich	.035	1,737	.488	.975	.07500	2,11758	-10,49742	10,64742		
Amoxicillin-Clavulansäure	Varianzen sind gleich	.635	.	.295	.591	.11000	.17335	-.85586	.63586		
	Varianzen sind nicht gleich	.635	1,725	.300	.599	.11000	.17335	-.98228	.76228		
Ampicillin-Sulbactam	Varianzen sind gleich	2,055	.	.088	.176	.85500	.41596	-2,64474	.93474		
	Varianzen sind nicht gleich	2,055	1,438	.112	.224	.85500	.41596	-3,51573	1,80573		
Piperacillin-Tazobactam	Varianzen sind gleich	1,577	.	.128	.255	.66500	.42157	-2,47889	1,14889		
	Varianzen sind nicht gleich	1,577	1,749	.136	.272	.66500	.42157	-2,75221	1,42221		
Cefazolin	Varianzen sind gleich	1,040	.	.204	.408	.10000	.09618	-.51382	.31382		
	Varianzen sind nicht gleich	1,040	1,050	.241	.481	.10000	.09618	-1,19315	.99315		
Cerufloxim	Varianzen sind gleich	1,533	.	.133	.265	1,43500	.93612	-2,59281	5,46281		
	Varianzen sind nicht gleich	1,533	1,717	.142	.284	1,43500	.93612	-3,30249	6,17249		
Cephalosporinedritte Gen	Varianzen sind gleich	1,072	.	.198	.396	.28500	.26575	-1,42845	.85845		
	Varianzen sind nicht gleich	1,072	1,011	.238	.476	.28500	.26575	-3,57316	3,00316		
Ceftazidim-Avibactam	Varianzen sind gleich	.542	.	.321	.642	.02500	.04610	-.22334	.17334		
	Varianzen sind nicht gleich	.542	1,099	.338	.677	.02500	.04610	-.50007	.45007		
Cefepim	Varianzen sind gleich	3,528	.	.036	.072	.09500	.02693	-.02085	.21085		
	Varianzen sind nicht gleich	3,528	1,312	.064	.127	.09500	.02693	-1,03886	.29386		
Ceftolozan-Tazobactam	Varianzen sind gleich	.632	.	.296	.592	.01000	.01581	-.05803	.07803		
	Varianzen sind nicht gleich	.632	1,220	.312	.625	.01000	.01581	-.12272	1,41272		
Ciprofloxacin	Varianzen sind gleich	1,457	.	.141	.283	1,58000	1,08467	-3,08694	6,24694		
	Varianzen sind nicht gleich	1,457	1,094	.184	.368	1,58000	1,08467	-9,96679	12,85679		
Meropenem	Varianzen sind gleich	1,195	.	.177	.354	.112000	.93704	-5,15177	2,91177		
	Varianzen sind nicht gleich	1,195	1,836	.182	.364	.112000	.93704	-5,51609	3,27609		
Vancomycin	Varianzen sind gleich	.951	.	.221	.442	.49500	.52031	-2,73372	1,74372		
	Varianzen sind nicht gleich	.951	1,251	.244	.489	.49500	.52031	-4,66601	3,67601		
Gentamicin	Varianzen sind gleich	.368	.	.374	.748	.02500	.06801	-.31761	.26761		
	Varianzen sind nicht gleich	.368	1,188	.384	.768	.02500	.06801	-.62476	.57476		
Azithromycin	Varianzen sind gleich	.592	.	.307	.614	.22500	.38030	-1,86128	1,41128		
	Varianzen sind nicht gleich	.592	1,411	.317	.635	.22500	.38030	-2,72620	2,27620		
Tigecyclin	Varianzen sind gleich	1,118	.	.190	.380	1,05000	.09394	-.29920	.50920		
	Varianzen sind nicht gleich	1,118	1,422	.209	.418	1,05000	.09394	-.50561	.71561		
Linezolid	Varianzen sind gleich	.973	.	.094	.187	.37500	.19007	-.44279	1,19279		
	Varianzen sind nicht gleich	.973	1,471	.115	.231	.37500	.19007	-.80115	1,55115		
Daptomycin	Varianzen sind gleich	.417	.	.359	.717	.37000	.88814	-3,45138	4,19138		
	Varianzen sind nicht gleich	.417	1,820	.360	.721	.37000	.88814	-3,83719	4,57719		

Tabelle 20: Mittelwerte 3. Quartal und statistische Auswertung für das UKS.

UKS	Mittelwert 4. Quartal (DDD/100 BT)	
	2018/19	2020/21
	AB system. Anw. gsmt.	48,315
Amoxicillin-Clavulansäure	0,2	0,515
Ampicillin-Sulbactam	1,94	2,27
Piperacillin-Tazobactam	5,485	6,42
Cefazolin	0,09	0,265
Cerufloxim	11,4	10,225
Ceph. 3. Gen.	7,805	8,37
Ceftazidim-Avibactam	0,18	0,275
Cefepim	0,12	0,22
Ceftolozan-Tazobactam	0,13	0,04
Ciprofloxacin	4,81	2,97
Meropenem	7,67	8,745
Vancomycin	2,615	3,26
Gentamicin	0,3	0,265
Azithromycin	0,945	1,165
Tigecyclin	0,895	0,91
Linezolid	1,54	1,305
Daptomycin	2,2	2,2

		Test bei unabhängigen Stichproben									
		Levene-Test der Varianzgleichheit				t-Test für die Mittelwertgleichheit					
		F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
Antibiotikaverbrauch	Varianzen sind gleich	.609	.	.302	.605	.109500	1,79851	-8,83335	6,64335		
	Varianzen sind nicht gleich	.609	1,136	.321	.642	.109500	1,79851	-18,39225	16,20225		
Amoxicillin-Clavulansäure	Varianzen sind gleich	1,202	.	.176	.352	.315000	.26196	-1,44214	.81214		
	Varianzen sind nicht gleich	1,202	1,110	.213	.426	.315000	.26196	-2,95498	2,32498		
Ampicillin-Sulbactam	Varianzen sind gleich	.9153	.	.006	.012	.330000	.03606	-.48513	-.17487		
	Varianzen sind nicht gleich	.9153	1,742	.009	.018	.330000	.03606	-.50934	-.15066		
Piperacillin-Tazobactam	Varianzen sind gleich	2,260	.	.076	.152	.935000	.41367	-2,71489	.84489		
	Varianzen sind nicht gleich	2,260	1,036	.129	.258	.935000	.41367	-5,77887	3,90887		
Cefazolin	Varianzen sind gleich	1,739	.	.112	.224	.175000	.10062	-.60795	.25795		
	Varianzen sind nicht gleich	1,739	1,471	.133	.267	.175000	.10062	-.79767	.44767		
Cerufloxim	Varianzen sind gleich	1,605	.	.125	.250	1,175000	.73207	-1,97484	4,32484		
	Varianzen sind nicht gleich	1,605	1,216	.160	.321	1,175000	.73207	-4,99855	7,34855		
Cephalosporinedritte Gen	Varianzen sind gleich	2,894	.	.051	.102	.565000	.19526	-1,40512	.27512		
	Varianzen sind nicht gleich	2,894	1,937	.053	.105	.565000	.19526	-1,43185	.30185		
Ceftazidim-Avibactam	Varianzen sind gleich	2,061	.	.088	.175	.095000	.04610	-.29334	.10334		
	Varianzen sind nicht gleich	2,061	1,099	.135	.270	.095000	.04610	-.57007	.38007		
Cefepim	Varianzen sind gleich	1,162	.	.182	.365	.100000	.08602	-.47013	.27013		
	Varianzen sind nicht gleich	1,162	1,810	.188	.376	.100000	.08602	-.51006	.31006		
Ceftolozan-Tazobactam	Varianzen sind gleich	2,012	.	.091	.182	.090000	.04472	-.10242	.28242		
	Varianzen sind nicht gleich	2,012	1,471	.113	.226	.090000	.04472	-.18674	.36674		
Ciprofloxacin	Varianzen sind gleich	1,639	.	.121	.243	1,840000	1,12272	-2,99067	6,67067		
	Varianzen sind nicht gleich	1,639	1,200	.159	.317	1,840000	1,12272	-7,87171	11,55171		
Meropenem	Varianzen sind gleich	2,478	.	.066	.132	.107500	.43385	-2,94170	.79170		
	Varianzen sind nicht gleich	2,478	1,503	.086	.171	.107500	.43385	-3,67784	1,52784		
Vancomycin	Varianzen sind gleich	2,407	.	.069	.138	.645000	.26800	-1,79812	.50812		
	Varianzen sind nicht gleich	2,407	1,046	.121	.242	.645000	.26800	-3,71900	2,42900		
Gentamicin	Varianzen sind gleich	.280	.	.403	.806	.035000	.12500	-.50283	.57283		
	Varianzen sind nicht gleich	.280	1,169	.410	.821	.035000	.12500	-1,10154	1,17154		
Azithromycin	Varianzen sind gleich	.720	.	.273	.546	.220000	.30537	-1,53390	1,09390		
	Varianzen sind nicht gleich	.720	1,934	.274	.548	.220000	.30537	-1,57768	1,13768		
Tigecyclin	Varianzen sind gleich	.088	.	.469	.938	.015000	.17007	-.74677	.71677		
	Varianzen sind nicht gleich	.088	1,002	.472	.944	.015000	.17007	-2,16719	2,13719		
Linezolid	Varianzen sind gleich	.796	.	.255	.509	.235000	.29517	-1,03501	1,50501		
	Varianzen sind nicht gleich	.796	1,455	.268	.535	.235000	.29517	-1,62001	2,09001		
Daptomycin	Varianzen sind gleich	.000	.	.500	1,000	.000000	.54918	-2,36294	2,36294		
	Varianzen sind nicht gleich	.000	1,720	.500	1,000	.000000	.54918	-2,77204	2,77204		

Tabelle 21: Mittelwerte 4. Quartal und statistische Auswertung für das UKS. Statistisch signifikante Ergebnisse (Zweiseitiges p < 0,05) sind rot umrandet.

13.3.3 Jährlicher Antibiotikaverbrauch in der Hämatologie/Onkologie

Antibiotika	Verbrauch pro Jahr in DDD/100 BT				Mittelwerte in DDD/100 BT		Abweichung 2018/19 zu 2020/21 (%)	Regressionskoeffizient b	p-Wert
	2018	2019	2020	2021	2018/2019	2020/2021			
Antibiotika system. Anw.	105,02	114,92	87,62	102,83	109,97	95,225	-13,4	-14,745	0,246
Amoxicillin/Clavulansäure	0,23	1,00	0,58	1,62	0,62	1,1	55,81	0,485	0,532
Ampicillin/Sulbactam	1,2	0,9	1,02	1,12	1,05	1,07	1,89	0,02	0,911
Piperacillin/Tazobactam	13,32	14,66	12,42	12,64	14	12,53	-11,08	-1,460	0,164
Cefazolin	-	0,06	0,06	0,22	0,03	0,14	129,41	0,11	0,327
Cefuroxim	0,42	1,76	0,23	1,02	1,09	0,63	-53,49	-0,465	0,611
3. Gen. Cephalosporine	4,60	5,53	4,79	4,36	5,07	4,58	-10,16	-0,49	0,44
Ceftazidim/Avibactam	0,24	0,61	0,84	1,04	0,43	0,94	74,45	0,515	0,134
Cefepim	0,28	0,34	0,06	0,43	0,31	0,25	-21,43	-0,065	0,762
Ceftolozan/Tazobactam	-	0,19	0,17	-	0,1	0,09	-10,53	-0,01	0,945
Ciprofloxacin	11,78	14,98	12,80	10,20	13,38	11,5	-15,11	-1,88	0,458
Meropenem	17,58	17,06	13,50	18,68	17,32	16,1	-7,3	-1,23	0,683
Vancomycin	5,56	6,47	4,71	3,40	6,02	4,06	-38,89	-1,96	0,133
Gentamicin	0,17	0,27	0,19	0,23	0,22	0,21	-4,65	-0,01	0,87
Azithromycin	0,45	0,31	0,56	0,43	0,38	0,5	27,27	0,115	0,352
Tigecyclin	4,24	3,42	3,24	2,38	3,83	2,81	-30,72	-1,02	0,228
Linezolid	2,25	2,13	1,27	3,35	2,19	2,31	5,33	0,12	0,919
Daptomycin	0,34	0,38	0,87	4,56	0,36	2,72	153,25	2,355	0,33

Tabelle 22: Jährliche Verbrauchswerte und statistische Auswertung für die Hämatologie/Onkologie

13.3.4 Quartalsweiser Antibiotikaverbrauch in der Hämatologie/Onkologie

M1	2018 (0)				2019 (0)				2020 (1)				2021 (1)				Mittelwerte aller Quartale		p-Wert lineare Regression	Rk b*
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	2018/19	2020/21		
	AB system. Anw. gsmt.	60,86	60,14	59,54	70,94	64,32	62,28	81,81	71,18	52,41	54,08	60,48	61,98	50,19	65,8	69,22	79,21	66,36		
Amoxicillin-Clavulansäure	0,49	0	0	0,42	0,8	0,26	2,07	0,79	0,29	0,35	0,79	0,86	0,97	2,25	1,77	1,52	0,60	1,1	0,166	0,496
Ampicillin-Sulbactam	1,43	0,68	1,73	0,98	1,04	0,86	0,3	1,42	1,22	0,64	0,97	1,21	1,12	0,62	1,69	1,06	1,06	1,07	0,957	0,011
Piperacillin-Tazobactam	14,98	12,07	10,62	15,66	16,57	15,64	13,04	13,53	12,68	10,65	13,78	12,47	8,68	15,52	13,25	13,32	14,01	12,54	0,175	-1,47
Cefazolin	0	0	0	0	0,24	0	0	0	0,25	0	0	0	0,85	0	0	0	0,03	0,14	0,347	0,108
Cefuroxim	0,12	0,65	0,11	0,85	3,05	0,06	2,88	1,09	0	0,26	0	0,65	0,81	2,6	0,12	0,51	1,10	0,62	0,373	-0,48
Ceph. 3. Gen.	3,27	3,79	4,86	6,8	3,02	4,88	8,7	5,74	3,94	4,98	4,2	6,06	4,05	2,65	5,73	5,13	5,13	4,6	0,501	-0,54
Ceftazidim-Avibactam	0	0,43	0,08	0,49	0	0,68	1,18	0,53	0,9	1,87	0,16	0,49	1,54	0,32	1,15	1,13	0,42	0,95	0,060	0,521
Cefepim	0,52	0,43	0,11	0	0,36	0	1,0	0	0	0,26	0	0	0,35	0	0,62	0,78	0,30	0,25	0,762	-0,05
Ceftolozan-Tazobactam	0	0	0	0	0,57	0	0,21	0	0,7	0	0	0	0	0	0	0	0,99	0,89	0,931	-0,01
Ciprofloxacin	10,66	14,23	11,55	10,59	8,36	11,12	20,03	19,93	12,07	13,43	12,29	13,47	8,34	12,76	8,25	11,58	12,06	11,52	0,721	-0,54
Meropenem	16,86	17,01	17,36	19,28	19,02	16,73	16,94	15,64	13,33	9,78	17,87	12,76	14,42	15,31	21,25	24,39	17,36	16,14	0,498	-1,22
Vancomycin	4,62	5,14	4,85	7,89	5,79	6,98	5,31	7,77	2,76	4,85	6,27	2,96	3,3	3,25	3,76	3,32	6,04	3,81	0,003	-2,24
Gentamicin	0,07	0	0,61	0	0,26	0	0,22	0,6	0	0,44	0,08	0,24	0,37	0,16	0,37	0	0,22	0,21	0,911	-0,01
Azithromycin	0	0,22	1,03	0,61	0,12	0,23	0,77	0,11	0,62	0,26	0,24	1,1	0,35	0,6	0	0,78	0,39	0,49	0,561	0,108
Tigecyclin	4,57	2,92	4,23	5,34	2,87	2,03	6,09	2,59	2,83	3,01	2,8	4,29	1,97	2,41	2,09	3,12	3,83	2,82	0,098	-1,02
Linezolid	3	2,56	1,58	1,74	2,23	2,82	2,43	1,04	1,11	2,6	0,51	0,97	0,82	2,48	5,15	5,23	2,18	2,36	0,801	0,184
Daptomycin	0,26	0	0,82	0,3	0	0	1,09	0,4	0,44	0	0,52	2,46	2,26	4,88	4,03	7,34	0,36	2,74	0,020	2,383

Tabelle 23: Quartalsweise Verbrauchswerte und statistische Auswertung für die Hämatologie/Onkologie. Statistisch signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind gelb markiert. *Rk b = Regressionskoeffizient b

M1	Mittelwert 1. Quartal (DDD/100 BT)		Test bei unabhängigen Stichproben										
	2018/19	2020/21	Levene-Test der Varianzgleichheit				t-Test für die Mittelwertgleichheit				95% Konfidenzintervall der Differenz		
			F	Sig.	T	df	Signifikanz Einseitiges p	Signifikanz Zweiseitiges p	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert	
AB system. Anw. gsmt.	62,59	51,3	Antibiotikaverbrauch	Varianzen sind gleich		5,493	2	,016	,032	11,29000	2,05548	2,44598	20,13402
			Varianzen sind nicht gleich		5,493	1,704	,022	,044	11,29000	2,05548	7,9784	21,78216	
Amoxicillin-Clavulansäure	0,645	0,63	AmoxicillinClavulansäure	Varianzen sind gleich		,040	2	,486	,972	,01500	,37366	-1,59275	1,62275
			Varianzen sind nicht gleich		,040	1,398	,486	,973	,01500	,37366	-2,47672	2,50672	
Ampicillin-Sulbactam	1,235	1,17	AmpicillinSulbactam	Varianzen sind gleich		,323	2	,389	,777	,06500	,20131	-,80116	,93116
			Varianzen sind nicht gleich		,323	1,131	,398	,796	,06500	,20131	-1,88907	2,01907	
Piperacillin-Tazobactam	15,775	10,68	PiperacillinTazobactam	Varianzen sind gleich		2,367	2	,071	,142	5,09500	2,15221	-4,16523	14,35523
			Varianzen sind nicht gleich		2,367	1,308	,102	,205	5,09500	2,15221	-10,87556	21,06556	
Cefazolin	0,12	0,55	Cefazolin	Varianzen sind gleich		-1,331	2	,157	,315	-,43000	,32311	-1,82023	,96023
			Varianzen sind nicht gleich		-1,331	1,312	,184	,369	-,43000	,32311	-2,81636	1,95636	
Cefuroxim	1,585	0,405	Cefuroxim	Varianzen sind gleich		,776	2	,259	,519	1,18000	1,51995	-5,35982	7,71982
			Varianzen sind nicht gleich		,776	1,152	,283	,565	1,18000	1,51995	-13,04053	15,40053	
Ceph. 3. Gen.	3,145	3,995	CephalosporindritteGen	Varianzen sind gleich		-6,224	2	,012	,025	-,85000	,13657	-1,43759	-,26241
			Varianzen sind nicht gleich		-6,224	1,373	,028	,057	-,85000	,13657	-1,78680	,08680	
Ceftazidim-Avibactam	0	1,22	CeftazidimAvibactam	Varianzen sind gleich		-3,813	2	,031	,062	-1,22000	,32000	-2,59685	,15685
			Varianzen sind nicht gleich		-3,813	1,000	,082	,163	-1,22000	,32000	-5,28599	2,84599	
Cefepim	0,44	0,175	Cefepim	Varianzen sind gleich		1,377	2	,151	,302	,26500	,19242	-,56291	1,09291
			Varianzen sind nicht gleich		1,377	1,400	,174	,348	,26500	,19242	-1,01527	1,54527	
Ceftolozan-Tazobactam	0,285	0,35	CeftolozanTazobactam	Varianzen sind gleich		-1,144	2	,449	,899	-,06500	,45136	-2,00704	1,87704
			Varianzen sind nicht gleich		-1,144	1,921	,450	,899	-,06500	,45136	-2,08547	1,95547	
Ciprofloxacin	9,51	10,2	Ciprofloxacin	Varianzen sind gleich		-,317	2	,391	,781	-,69500	2,19106	-10,12235	8,73235
			Varianzen sind nicht gleich		-,317	1,664	,393	,786	-,69500	2,19106	-12,20023	10,81023	
Meropenem	17,94	13,875	Meropenem	Varianzen sind gleich		3,360	2	,039	,078	4,06500	1,20972	-1,14001	9,27001
			Varianzen sind nicht gleich		3,360	1,478	,058	,117	4,06500	1,20972	-3,36511	11,95511	
Vancomycin	5,205	3,03	Vancomycin	Varianzen sind gleich		3,376	2	,039	,078	2,17500	,84430	-,59721	4,94721
			Varianzen sind nicht gleich		3,376	1,408	,062	,123	2,17500	,84430	-2,07905	6,42905	
Gentamicin	0,165	0,185	Gentamicin	Varianzen sind gleich		-,096	2	,466	,932	-,02000	,20797	-,91481	,87481
			Varianzen sind nicht gleich		-,096	1,493	,467	,935	-,02000	,20797	-1,27939	1,23939	
Azithromycin	0,06	0,485	Azithromycin	Varianzen sind gleich		-2,877	2	,051	,103	-,42500	,14773	-1,06064	,21064
			Varianzen sind nicht gleich		-2,877	1,380	,077	,154	-,42500	,14773	-1,43035	,58035	
Tigecyclin	3,72	2,4	Tigecyclin	Varianzen sind gleich		1,386	2	,150	,300	1,32000	,95258	-2,77860	5,41860
			Varianzen sind nicht gleich		1,386	1,480	,169	,338	1,32000	,95258	-4,51897	7,15897	
Linezolid	2,615	0,965	Linezolid	Varianzen sind gleich		4,011	2	,028	,057	1,65000	,41140	-,12011	3,42011
			Varianzen sind nicht gleich		4,011	1,278	,056	,113	1,65000	,41140	-1,52658	4,82658	
Daptomycin	0,13	1,35	Daptomycin	Varianzen sind gleich		-1,327	2	,158	,316	-1,22000	,91924	-5,17517	2,73517
			Varianzen sind nicht gleich		-1,327	1,041	,202	,405	-1,22000	,91924	-11,87174	9,43174	

Tabelle 24: Mittelwerte 1. Quartal und statistische Auswertung für die Hämatologie/Oncologie. Statistisch signifikante Ergebnisse (Zweiseitiges $p < 0,05$) sind rot umrandet.

M1	Mittelwert 2. Quartal (DDD/100 BT)		Test bei unabhängigen Stichproben										
	2018/19	2020/21	Levene-Test der Varianzgleichheit				t-Test für die Mittelwertgleichheit				95% Konfidenzintervall der Differenz		
			F	Sig.	T	df	Signifikanz Einseitiges p	Signifikanz Zweiseitiges p	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert	
AB system. Anw. gsmt.	61,21	59,94	Antibiotikaverbrauch	Varianzen sind gleich		-1,419	2	,146	,292	-6,96667	4,91128	-28,09822	14,16488
			Varianzen sind nicht gleich		-1,419	1,704	,022	,044	-6,96667	4,91128	-28,09822	14,16488	
Amoxicillin-Clavulansäure	0,13	1,3	AmoxicillinClavulansäure	Varianzen sind gleich		-9,752	2	,005	,010	-2,04667	,20987	-2,94965	-1,14368
			Varianzen sind nicht gleich		-9,752	1,398	,058	,117	-2,04667	,20987	-2,94965	-1,14368	
Ampicillin-Sulbactam	0,77	0,63	AmpicillinSulbactam	Varianzen sind gleich		,798	2	,257	,513	,10667	,13532	-,47556	,68890
			Varianzen sind nicht gleich		,798	1,131	,398	,796	,10667	,13532	-,47556	,68890	
Piperacillin-Tazobactam	13,855	13,085	PiperacillinTazobactam	Varianzen sind gleich		-9,921	2	,227	,454	-2,73333	2,96878	-15,50696	10,04029
			Varianzen sind nicht gleich		-9,921	1,308	,102	,205	-2,73333	2,96878	-15,50696	10,04029	
Cefazolin	0	0	Cefazolin	Varianzen sind gleich			2			,00000	,00000	,00000	,00000
			Varianzen sind nicht gleich			2			,00000	,00000	,00000	,00000	
Cefuroxim	0,355	1,43	Cefuroxim	Varianzen sind gleich		-6,571	2	,011	,022	-2,27667	,34647	-3,76743	-,78591
			Varianzen sind nicht gleich		-6,571	1,152	,283	,565	-2,27667	,34647	-3,76743	-,78591	
Ceph. 3. Gen.	4,335	3,815	CephalosporindritteGen	Varianzen sind gleich		2,493	2	,065	,130	1,90000	,76219	-1,37944	5,17944
			Varianzen sind nicht gleich		2,493	1,373	,028	,057	1,90000	,76219	-1,37944	5,17944	
Ceftazidim-Avibactam	0,555	1,095	CeftazidimAvibactam	Varianzen sind gleich		,758	2	,264	,528	,67333	,88847	-3,14944	4,49611
			Varianzen sind nicht gleich		,758	1,400	,174	,348	,67333	,88847	-3,14944	4,49611	
Cefepim	0,215	0,13	Cefepim	Varianzen sind gleich		,920	2	,227	,455	,23000	,25007	-,84595	1,30595
			Varianzen sind nicht gleich		,920	1,400	,174	,348	,23000	,25007	-,84595	1,30595	
Ceftolozan-Tazobactam	0	0	CeftolozanTazobactam	Varianzen sind gleich			2			,00000	,00000	,00000	,00000
			Varianzen sind nicht gleich			2			,00000	,00000	,00000	,00000	
Ciprofloxacin	12,675	13,095	Ciprofloxacin	Varianzen sind gleich		,089	2	,468	,937	,16667	1,86477	-7,85680	8,19014
			Varianzen sind nicht gleich		,089	1,664	,393	,786	,16667	1,86477	-7,85680	8,19014	
Meropenem	16,87	12,545	Meropenem	Varianzen sind gleich		-,170	2	,440	,881	-,80333	4,72943	-21,15243	19,54576
			Varianzen sind nicht gleich		-,170	1,478	,058	,117	-,80333	4,72943	-21,15243	19,54576	
Vancomycin	6,06	4,05	Vancomycin	Varianzen sind gleich		1,804	2	,106	,213	2,40667	1,33388	-3,33257	8,14590
			Varianzen sind nicht gleich		1,804	1,408	,062	,123	2,40667	1,33388	-3,33257	8,14590	
Gentamicin	0	0,3	Gentamicin	Varianzen sind gleich		-,045	2	,484	,968	-,01333	,29333	-1,27544	1,24878
			Varianzen sind nicht gleich		-,045	1,000	,082	,163	-,01333	,29333	-1,27544	1,24878	
Azithromycin	0,225	0,43	Azithromycin	Varianzen sind gleich		-15,116	2	,002	,004	-3,36333	,02404	-,46676	-,25991
			Varianzen sind nicht gleich		-15,116	1,380	,077	,154	-3,36333	,02404	-,46676	-,25991	
Tigecyclin	2,475	2,71	Tigecyclin	Varianzen sind gleich		,389	2	,367	,735	,24333	,62550	-2,44796	2,93462
			Varianzen sind nicht gleich		,389	1,480	,169	,338	,24333	,62550	-2,44796	2,93462	
Linezolid	2,69	2,54	Linezolid	Varianzen sind gleich		1,113	2	,191	,381	,18000	,16166	-,51556	,87556
			Varianzen sind nicht gleich		1,113	1,278	,056	,113	,18000	,16166	-,51556	,87556	
Daptomycin	0	2,44	Daptomycin	Varianzen sind gleich			2			-4,88000	,00000	-4,88000	-4,88000
			Varianzen sind nicht gleich			2			-4,88000	,00000	-4,88000	-4,88000	

Tabelle 25: Mittelwerte 2. Quartal und statistische Auswertung für die Hämatologie/Oncologie. Statistisch signifikante Ergebnisse (Zweiseitiges $p < 0,05$) sind rot umrandet. Anmerkung: in diesem Fall wurden von SPSS ungeklärterweise die entsprechenden Berechnungen nur bei Annahme von Varianzenhomogenität ausgeführt. Die entsprechenden Berechnungen, ob Varianzenhomogenität vorliegt (Levene-Test, F-Test) wurden ebenso wie der Welch-Test nicht ausgeführt.

M1	Mittelwert 3. Quartal (DDD/100 BT)		Test bei unabhängigen Stichproben											
	2018/19	2020/21	Levene-Test der Varianzgleichheit				t-Test für die Mittelwertgleichheit				95% Konfidenzintervall der Differenz			
			F	Sig.	T	df	Einseitiges p	Zweiseitiges p	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert		
AB system. Anw. gsmt.	70,675	64,85			.487	2	.337	.674	5,82500	11,96182	-45,64256	57,29256		
Amoxicillin-Clavulansäure	1,035	1,28			.487	1,301	.348	.696	5,82500	11,96182	-83,78958	95,43958		
Ampicillin-Sulbactam	1,015	1,33			-.214	2	.425	.850	-.24500	1,14513	-5,17210	4,68210		
Piperacillin-Tazobactam	11,83	13,515			-.214	1,427	.429	.857	-.24500	1,14513	-7,65213	7,16213		
Cefazolin	0	0			-.393	2	.366	.732	-.31500	.80052	-3,75934	3,12934		
Cerufloxim	1,495	0,06			-.393	1,476	.372	.743	-.31500	.80052	-5,24074	4,61074		
Ceph. 3. Gen.	6,78	4,965			-1,360	2	.153	.307	-1,68500	1,23868	-7,01460	3,64460		
Ceftazidim-Avibactam	0,63	0,655			-1,360	1,096	.194	.389	-1,68500	1,23868	-14,51955	11,14955		
Cefepim	0,555	0,31			2,636E+15	<.001	1,035	2	.205	.409	1,43500	1,38630	-4,52976	7,39976
Ceftolozan-Tazobactam	0,105	0			1,035	1,004	.244	.489	1,43500	1,38630	-16,02471	18,89471		
Ciprofloxacin	15,79	10,27			.878	2	.236	.472	1,81500	2,06679	-7,07768	10,70768		
Meropenem	17,15	19,56			.878	1,310	.256	.511	1,81500	2,06679	-13,49455	17,12455		
Vancomycin	5,08	5,015			-.034	2	.488	.976	-.02500	.73995	-3,20874	3,15874		
Gentamicin	0,415	0,225			-.034	1,978	.488	.976	-.02500	.73995	-3,24260	3,19260		
Azithromycin	0,9	0,12			.452	2	.348	.696	-.24500	.54233	-2,08847	2,57847		
Tigecyclin	5,16	2,445			.452	1,786	.350	.700	-.24500	.54233	-2,37869	2,86869		
Linezolid	2,005	2,83			1,000	2	.211	.423	1,05000	1,05000	-3,46778	5,56778		
Daptomycin	1,335	2,275			1,000	1,000	.250	.500	1,05000	1,05000	-1,22915	1,43915		
					1,175	2	.180	.361	5,52000	4,69659	-14,68782	25,72782		
					1,175	1,432	.200	.399	5,52000	4,69659	-24,70512	35,74512		
					-1,415	2	.146	.293	-2,41000	1,70300	-9,73741	4,91741		
					-1,415	1,031	.193	.387	-2,41000	1,70300	-22,57570	17,75570		
					.051	2	.482	.964	.06500	1,27590	-5,42476	5,56476		
					.051	1,067	.484	.967	.06500	1,27590	-13,92570	14,05570		
					.782	2	.258	.516	1,90000	2,43000	-8,55555	1,23555		
					.782	1,847	.261	.522	1,90000	2,43000	-9,94315	1,32315		
					4,409	2	.024	.048	.78000	1,76920	.01878	1,54122		
					4,409	1,987	.024	.048	.78000	1,76920	.01411	1,54589		
					2,727	2	.056	.112	2,71500	.99545	-1,56808	6,99808		
					2,727	1,285	.088	.177	2,71500	.99545	-4,89666	10,32666		
					-.350	2	.380	.760	-8,25000	2,35861	-10,97327	9,32327		
					-.350	1,067	.391	.783	-8,25000	2,35861	-26,89091	25,04091		
					-.530	2	.324	.649	-9,40000	1,77202	-8,56438	6,88438		
					-.530	1,039	.343	.687	-9,40000	1,77202	-21,55514	19,67514		

Tabelle 26: Mittelwerte 3. Quartal und statistische Auswertung für die Hämatologie/Oncologie. Statistisch signifikante Ergebnisse (Zweiseitiges p < 0,05) sind rot umrandet.

M1	Mittelwert 4. Quartal (DDD/100 BT)		Test bei unabhängigen Stichproben									
	2018/19	2020/21	Levene-Test der Varianzgleichheit				t-Test für die Mittelwertgleichheit				95% Konfidenzintervall der Differenz	
			F	Sig.	T	df	Einseitiges p	Zweiseitiges p	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert
AB system. Anw. gsmt.	71,06	70,595			.054	2	.481	.962	4,65000	8,61584	-36,60595	37,53595
Amoxicillin-Clavulansäure	0,605	1,19			.054	1,000	.483	.966	4,65000	8,61584	-108,90928	109,83928
Ampicillin-Sulbactam	1,2	1,135			-1,546	2	.131	.262	-5,65000	.37832	-2,21277	1,04277
Piperacillin-Tazobactam	14,595	12,895			-1,546	1,572	.147	.293	-5,65000	.37832	-2,72069	1,55069
Cefazolin	0	0			.280	2	.403	.806	.06500	.23243	-.93508	1,06508
Cerufloxim	0,97	0,58			.280	1,229	.410	.819	.06500	.23243	-1,85767	1,98767
Ceph. 3. Gen.	6,27	5,595			1,483	2	.138	.276	1,70000	1,14667	-3,23372	6,63372
Ceftazidim-Avibactam	0,51	0,81			1,483	1,311	.167	.334	1,70000	1,14667	-6,78385	10,18385
Cefepim	0	0,39			2,807	2	.053	.107	.39000	.13892	-.20774	.98774
Ceftolozan-Tazobactam	0	0			2,807	1,610	.068	.135	.39000	.13892	-3,7043	1,15043
Ciprofloxacin	15,26	12,525			.957	2	.220	.439	6,75000	.70507	-2,35868	3,70868
Meropenem	17,46	18,575			.957	1,967	.220	.441	6,75000	.70507	-2,40842	3,75842
Vancomycin	7,83	3,14			-.936	2	.224	.448	-.30000	.32062	-1,67954	1,07954
Gentamicin	0,3	0,12			-.936	1,008	.260	.520	-.30000	.32062	-4,30004	3,70004
Azithromycin	0,36	0,94			-1,000	2	.211	.423	-.39000	.39000	-2,06803	1,28803
Tigecyclin	3,965	3,705			-1,000	1,000	.250	.500	-.39000	.39000	-5,34542	4,56542
Linezolid	1,39	3,1			.574	2	.312	.624	2,73500	4,76465	-17,76565	23,23565
Daptomycin	0,35	4,9			.574	1,082	.331	.662	2,73500	4,76465	-47,99486	53,46486
					-.183	2	.436	.872	-1,11500	6,09316	-27,33176	25,10176
					-.183	1,194	.440	.881	-1,11500	6,09316	-54,30786	52,07786
					24,718	2	<.001	.002	4,69000	.18974	3,87363	5,50637
					24,718	1,220	.007	.013	4,69000	.18974	3,09735	6,28265
					.557	2	.317	.633	1,80000	.32311	-1,21023	1,57023
					.557	1,312	.329	.657	1,80000	.32311	-2,20636	2,56636
					-1,954	2	.095	.190	-.58000	.29682	-1,85710	.69710
					-1,954	1,702	.106	.212	-.58000	.29682	-2,09776	.93776
					.174	2	.439	.878	.26000	1,49427	-6,16934	6,68934
					.174	1,351	.442	.884	.26000	1,49427	-10,26522	10,78522
					1,784E+15	<.001	-.792	.256	-.1,71000	2,15856	-10,99755	7,57755
					-.792	1,054	.284	.568	-1,71000	2,15856	-26,03149	22,61149
					-1,864	2	.102	.203	-4,55000	2,44051	-15,05068	9,59068
					-1,864	1,001	.157	.313	-4,55000	2,44051	-35,49823	26,39823

Tabelle 27: Mittelwerte 4. Quartal und statistische Auswertung für die Hämatologie/Oncologie. Statistisch signifikante Ergebnisse (Zweiseitiges p < 0,05) sind rot umrandet.

13.3.5 Erregerhäufigkeit und Resistenzstatistik am UKS

	2019	2020	2021	Vergleich 2019 & 2020	Vergleich 2020 & 2021	Vergleich 2019 & 2021
Patientenfallzahl stationär gesamt	49.218	45.216	46.828			
	Gezählte Isolate (Anteil in %)			p-Wert Pearson χ^2 -Test		
nachgewiesene gramnegative Bakterien	6.488 (13,2%)	6.181 (13,7%)	6.765 (14,4%)	p = 0,028	p = 0,007	p < 0,001
davon 3MRGN	388 (6%)	367 (6%)	220 (3,25%)	p = 0,919	p < 0,001	p < 0,001
davon 4MRGN	121 (1,86%)	122 (1,97%)	98 (1,45%)	p = 0,655	p = 0,0209	p = 0,0602
E. coli	3081 (47,49%)	2916 (47,18%)	3067 (45,34%)			
davon 3MRGN	182 (5,90%)	189 (6,49%)	106 (3,46%)	p = 0,356	p < 0,001	p < 0,001
davon 4MRGN	2 (0,06%)	3 (0,10%)	7 (0,23%)	p = 0,61	p = 0,235	p = 0,094
P. mirabilis	438 (6,75%)	346 (5,60%)	455 (6,73%)			
davon 3MRGN	3 (0,68%)	1 (0,29%)	3 (0,66%)	p = 0,43	p = 0,46	p = 0,96
davon 4MRGN	-	-	-			
S. marcescens	175 (2,70%)	181 (2,93%)	309 (4,57%)			
davon 3MRGN	5 (2,86%)	3 (1,66%)	4 (1,30%)	p = 0,445	p = 0,744	p = 0,222
davon 4MRGN	4 (2,29%)	-	-	p = 0,0408	-	p = 0,0076
C. freundii	135 (2,08%)	112 (1,81%)	133 (1,97%)			
davon 3MRGN	2 (1,48%)	-	3 (2,26%)	p = 0,196	p = 0,110	p = 0,64
davon 4MRGN	2 (1,48%)	-	1 (0,75%)	p = 0,196	p = 0,358	p = 0,570
K. aerogenes	137 (2,11%)	157 (2,52%)	104 (1,54%)			
davon 3MRGN	4 (2,92%)	1 (0,64%)	2 (1,92%)	p = 0,131	p = 0,34	p = 0,623
davon 4MRGN	1 (0,73%)	-	-	p = 0,284	-	p = 0,383
K. oxytoca	285 (4,39%)	331 (5,36%)	352 (5,20%)			
davon 3MRGN	11 (3,86%)	7 (2,11%)	8 (2,27%)	p = 0,2	p = 0,888	p = 0,242
davon 4MRGN	3 (1,05%)	15 (4,53%)	7 (1,99%)	p = 0,0106	p = 0,0599	p = 0,345
K. pneumoniae	748 (11,53%)	717 (11,60%)	823 (12,17%)			
davon 3MRGN	103 (13,77%)	82 (11,44%)	40 (4,86%)	p = 0,179	p < 0,001	p < 0,001
davon 4MRGN	45 (6,02%)	41 (5,72%)	46 (5,56%)	p = 0,809	p = 0,913	p = 0,718
E. cloacae	496 (7,64%)	436 (7,05%)	504 (7,45%)			
davon 3MRGN	14 (2,82%)	11 (2,52%)	12 (2,38%)	p = 0,778	p = 0,888	p = 0,661
davon 4MRGN	4 (0,81%)	2 (0,46%)	-	p = 0,508	p = 0,128	p = 0,0434
P. aeruginosa	890 (13,72%)	877 (14,19%)	943 (13,94%)			
davon 3MRGN	64 (7,19%)	69 (7,87%)	41 (4,35%)	p = 0,59	p = 0,0016	p = 0,0088
davon 4MRGN	58 (6,52%)	52 (5,93%)	35 (3,71%)	p = 0,609	p = 0,0267	p = 0,0062
A. baumannii	103 (1,59%)	108 (1,75%)	75 (1,11%)			
davon 3MRGN	-	4 (3,70%)	1 (1,33%)	p = 0,0486	p = 0,333	p = 0,24
davon 4MRGN	2 (1,94%)	9 (8,33%)	2 (2,67%)	p = 0,0368	p = 0,113	p = 0,747

Tabelle 28: Erregerhäufigkeit und statistische Auswertung für das UKS. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind gelb markiert.

13.3.6 Erregerhäufigkeit und Resistenzstatistik in der Hämatologie/Onkologie

	2019	2020	2021	Vergleich 2019 & 2020	Vergleich 2020 & 2021	Vergleich 2019 & 2021
Patientenfallezahl stationär gesamt	2.117	1.973	2.220			
	Gezählte Isolate (Anteil in %)			p-Wert Pearson χ^2 -Test		
nachgewiesene gramnegative Bakterien	302 14,27%	335 16,98%	342 15,41%	p = 0,0168	p = 0,167	p = 0,291
davon 3MRGN	45 (14,9%)	51 (15,22%)	32 (9,63%)	p = 0,909	p = 0,02	p = 0,0305
davon 4MRGN	36 (11,92%)	48 (14,33%)	26 (7,6%)	p = 0,37	p = 0,05	p = 0,0637
E. coli	133(44,04%)	153 (45,67%)	180 (52,63%)			
davon 3MRGN	19 (14,29%)	22 (14,38%)	17 (9,44%)	p = 0,982,	p = 0,163	p = 0,185
davon 4MRGN	-	2 (1,31%)	-	p = 0,189	p = 0,124	-
P. mirabilis	10 (3,31%)	7 (2,09%)	18 (5,26%)			
davon 3MRGN	-	-	2 (11,11%)	-	p = 0,358	p = 0,274
C. freundii	6 (1,99%)	3 (0,90%)	7 (2,05%)			
davon 3MRGN	1 (16,67%)	-	-	p = 0,463	-	p = 0,261
K. aerogenes	4 (1,32%)	3 (0,90%)	2 (0,58%)			
davon 3MRGN	-	1 (33,33%)	-	p = 0,212	p = 0,361	-
K. oxytoca	10 (3,31%)	11 (3,28%)	5 (1,46%)			
davon 3MRGN	4 (40%)	-	1 (20%)	p = 0,0197	p = 0,126	p = 0,439
davon 4MRGN	-	2 (18,18%)	-	p = 0,156	p = 0,308	-
K. pneumoniae	79 (26,16%)	90 (26,87%)	71 (20,76%)			
davon 3MRGN	12 (15,19%)	16 (17,78%)	8 (11,27%)	p = 0,652	p = 0,25	p = 0,481
davon 4MRGN	27 (34,18%)	30 (33,33%)	21 (29,58%)	p = 0,908	p = 0,611	p = 0,547
E. cloacae	10 (3,31%)	24 (7,14%)	13 (3,80%)			
davon 3MRGN	2 (20%)	5 (20,83%)	2 (15,38%)	p = 0,953,	p = 0,686	p = 0,772
davon 4MRGN	-	1 (4,17%)	-	p = 0,512	p = 0,456	-
P. aeruginosa	44 (14,57%)	39 (11,64%)	42 (12,28%)			
davon 3MRGN	7 (15,91%)	6 (15,38%)	2 (4,76%)	p = 0,948	p = 0,109	p = 0,091
davon 4MRGN	9 (20,45%)	13 (33,33%)	5 (11,90%)	p = 0,185	p = 0,0205	p = 0,283
A. baumannii	6 (1,97%)	5 (1,49%)	4 (1,17%)			
davon 3MRGN	-	1 (20%)	-	p = 0,251	p = 0,343	-

Tabelle 29: Erregerhäufigkeit und statistische Auswertung für die Hämatologie/Onkologie. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind gelb markiert

13.4 Stationsnachweise und Probenmaterialien

13.4.1 der Antibiogramme von 3MRGN

3MRGN	E. coli			Proteus mirabilis	P. aeruginosa			K. oxytoca		K. aerogenes	K. pneumoniae			E. cloacae complex			A. baumannii
	2019	2020	2021	2021	2019	2020	2021	2019	2021	2020	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2020
M1-KMETS	13	24	22	2	6	4	2	1	1	1	13	17	3	3	11	2	1
M1-NCU	7	2	4	-	2	3	-	3	-	-	8	6	9	-	-	1	-
M1-HAE	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M1 gesamt	20	28	26	2	8	7	2	4	1	1	21	23	12	3	11	3	1

Tabelle 30: Anzahl der Antibiogramme von 3MRGN für die Stationen der M1 von 2019 bis 2021

3MRGN	E. coli			P. aeruginosa			K. pneumoniae			E. cloacae complex		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Analabstrich	4	18	12	1	3	-	3	13	2	1	8	2
Mittelstrahlurin	3	4	6	1	1	1	8	6	5	-	3	1
Erststrahlurin	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nativurin	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
Katheterurin	-	2	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Blutkultur	3	1	1	1	-	-	3	1	1	-	-	-
Sputum	-	-	1	2	2	-	1	1	2	1	-	-
Stuhl	6	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Katheterspitze	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Hautabstrich	1	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-
Wundabstrich	2	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-
Zungenabstrich	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-
Rachenabstrich	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Urethralabstrich	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Bronchialaspirat	-	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-
Bronchoalveoläre Lavage	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Gesamt	20	28	26	8	7	2	21	23	12	3	11	3

Tabelle 31: Anzahl der verwandten Probenmaterialien mit jeweiliger Anzahl an nachgewiesenen 3MRGN in der M1 von 2019 bis 2021 (I)

3MRGN	Proteus mirabilis	K. oxytoca		K. aerogenes	A. baumannii
	2021	2019	2021	2020	2020
Analabstrich	-	-	1	1	1
Mittelstrahlurin	1	2	-	-	-
Blutkultur	-	1	-	-	-
Wundabstrich	1	-	-	-	-
Magenaspirat	-	1	-	-	-
Gesamt	2	4	1	1	1

Tabelle 32: Anzahl der verwandten Probenmaterialien mit jeweiliger Anzahl an nachgewiesenen 3MRGN in der M1 von 2019 bis 2021 (II)

13.4.2 der Antibiogramme von 4MRGN

4MRGN	E. coli	P. aeruginosa			K. oxytoca	K. pneumoniae			E. cloacae
	2020	2019	2020	2021	2020	2019	2020	2021	2020
M1-KMETS	-	6	14	7	2	16	35	26	1
M1-NCU	2	4	1	2	-	9	10	8	-
M1-ELZ	-	-	-	-	-	1	-	-	-
M1-HAE	-	-	-	-	-	-	-	1	-
M1 gesamt	2	10	15	9	2	26	45	35	1

Tabelle 33: Anzahl der Antibiogramme von 4MRGN für die Stationen der M1 von 2019 bis 2021

4MRGN	E. coli	P. aeruginosa			K. oxytoca	K. pneumoniae			E.cloacae
	2020	2019	2020	2021	2020	2019	2020	2021	2020
Analabstrich	2	1	7	1	2	5	23	22	1
Mittelstrahlurin	-	-	3	3	-	2	10	10	-
Katheterurin	-	2	-	1	-	3	-	1	-
Blutkultur	-	-	1	1	-	7	1	1	-
Sputum	-	1	1	-	-	1	3	1	-
Stuhl	-	1	1	1	-	4	4	-	-
Punktat	-	-	1	1	-	-	-	-	-
Vaginalabstrich	-	1	1	-	-	-	-	-	-
Hautabstrich	-	-	-	-	-	3	2	-	-
Wundabstrich	-	3	-	-	-	-	-	-	-
Bronchialaspirat	-	-	-	-	-	1	2	-	-
Trachealsekret	-	1	-	1	-	-	-	-	-
Gesamt	2	10	15	9	2	26	45	35	1

Tabelle 34: Anzahl der verwandten Probenmaterialien mit jeweiliger Anzahl an nachgewiesenen 4MRGN in der M1 von 2019 bis 2021