



Epidemiologisches Bulletin

7. Februar 2019 / Nr. 6

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

ARVIA „ARS und AVS Integrierte Analyse“

Ein neues Surveillance-Tool für Krankenhäuser zur Analyse von Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz

Hintergrund

Zunehmende Resistenzen gegen Antibiotika, die über Jahrzehnte Standard in der Therapie von Infektionskrankheiten waren, sind zu einer Bedrohung unserer Behandlungsmöglichkeiten von Infektionskrankheiten geworden. International wie national wurden Strategiepläne erarbeitet, die der Entwicklung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen entgegen wirken sollen und Grundlage für *Antibiotic Stewardship* (ABS) sind.^{1,2} In Deutschland sieht die Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie (DART) unter anderem einen Ausbau der Surveillance von Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch vor.^{3,4}

Mit der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)⁵ und der Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance (AVS)⁶ sind zwei Surveillancesysteme im Sinne der DART seit 2008 und 2014 am [Robert Koch-Institut \(RKI\)](#) etabliert. ARS und AVS sind zwei unabhängig voneinander arbeitende Systeme mit unterschiedlichen Teilnehmern, diese sind bei ARS Labore und bei AVS Krankenhäuser.

Krankenhäusern kommt eine besondere Bedeutung für die Umsetzung von ABS-Maßnahmen zu. Sie sind nach § 23 Abs. 4 Infektionsschutzgesetz (IfSG) aufgefordert „[...] Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs fortlaufend in zusammengefasster Form [aufzuzeichnen], unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation [zu bewerten] und sachgerechte Schlussfolgerungen [zu ziehen] [...]“.⁷ Die hier geforderte Zusammenschau der Daten zu Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz, ist eine Herausforderung. Sie ist mit den Daten aus AVS und ARS möglich, konnte jedoch bisher nicht standardisiert durchgeführt werden.

Ziel

Ziel von ARVIA (ARS und AVS integrierte Analyse) ist es, Daten zu Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch aus den beiden Surveillance-Systemen ARS und AVS auf Krankensebene in Bezug zueinander auszuwerten und die Ergebnisse den teilnehmenden Krankenhäusern zeitnah zur Verfügung zu stellen.

ARVIA verfolgt die Fragestellung, ob die Antibiotika-Verordnungspraxis die Resistenzlage in einem Krankenhaus beeinflusst.

Datenfluss

Teilnehmer bei AVS sind Krankenhäuser, Teilnehmer bei ARS sind Labore. Dem RKI ist nicht bekannt, aus welchem Krankenhaus die in ARS abgebildeten Isolate stammen. Um die Daten zum Antibiotikaverbrauch in Krankenhäusern aus AVS und Daten zu Antibiotikaresistenzen aus ARS zusammenführen zu können, müssen die Isolate aus ARS dem teilnehmenden Krankenhaus zugeordnet werden, d. h. das Krankenhaus muss in den ARS-Daten entblindet werden. Nach der Entblindung werden die Daten eines Krankenhauses zunächst semiautomatisch zugeordnet (*Mapping*). Eine detaillierte Abstimmung der Zuordnung der Daten erfolgt dann in engem Kontakt mit den teilnehmenden

Diese Woche 6/2019

ARVIA „ARS und AVS Integrierte Analyse“ – Ein neues Surveillance-Tool für Krankenhäuser zur Analyse von Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz

Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen ausgewählter Infektionen November 2018

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten
3. Woche 2019

Zur aktuellen Situation bei ARE/Influenza in der 5. KW 2019



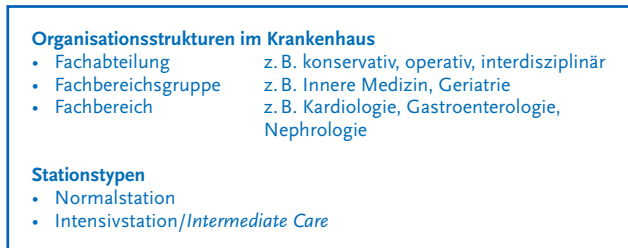


Abb. 1: Organisationseinheiten und Stationstypen mit Berücksichtigung in ARVIA

Krankenhäusern. Ziel ist es, die Daten auf der Ebene der Fachbereiche, der kleinsten gemeinsamen Organisationseinheit des Krankenhauses, die sowohl in AVS als auch in ARS abgebildet ist, zusammenzuführen. Zudem sollen die Stationstypen bei der Zuordnung berücksichtigt werden (s. Abb. 1).

Daten zu AVS, ARS und ARVIA werden am RKI in einem gemeinsamen *Data Warehouse* gespeichert, dem ein gemeinsamer *Cube* nachgeschaltet ist. Der *Cube* stellt eine multidimensionale Datenstruktur dar, die schnelle Abfragen aggregierter Daten erlaubt. Teilnehmer haben über einen passwortgeschützten Bereich der ARVIA-Webseite Zugriff auf den *Cube* und damit die Möglichkeit, individualisierte Abfragen und Reporte zu erstellen (s. Abb. 2).

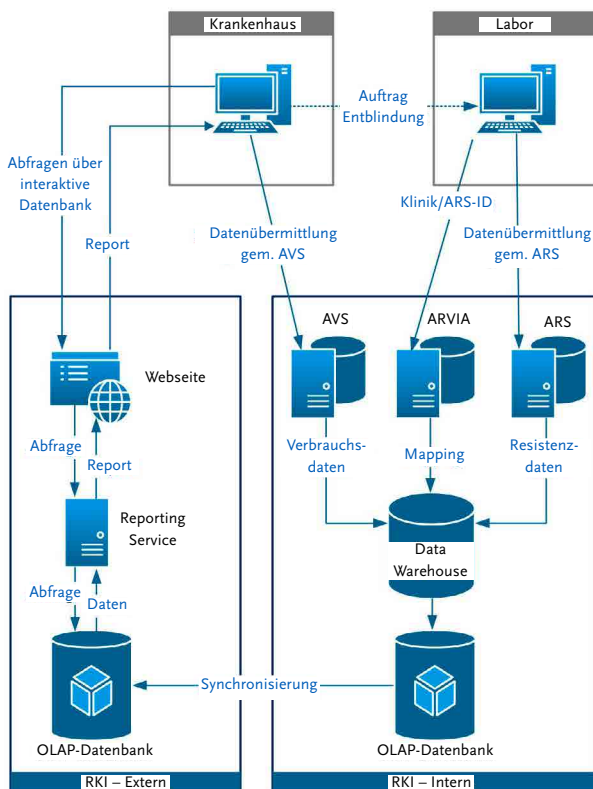


Abb. 2: Daten- und Informationsfluss zur Erstellung der Reporte in ARVIA;

→ Datenfluss

⇨ Informationsfluss

AVS: Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance; ARS: Antibiotika-Resistenz-Surveillance; ARVIA: ARS und AVS – Integrierte Analyse; OLAP-Datenbank: *Online Analytic Processing*

Auswertungen

Die Auswertungen in ARVIA umfassen einen deskriptiven sowie einen analytischen Teil.

Deskription

Folgende Parameter werden in ARVIA beschrieben:

► Antibiotika-Verbrauch

- Antibiotika-Verbrauchsichte in **DDD/100 PT** und **RDD/100 PT***

► Antibiotika-Resistenz

- Anteil resistenter Isolate an allen getesteten Isolaten **R/(R+I+S)****
- Resistenzdichte **R/1.000 PT** und **R/1.000 Fälle**

* DDD = daily defined dose, RDD = recommended daily dose; PT = Patiententage

** R = Anzahl resistenter Isolate, I = Anzahl der Isolate sensibel bei erhöhter Exposition, S = Anzahl sensibler Isolate

Während der Anteil der resistenten Isolate von allen getesteten Isolaten bisher bereits in ARS bestimmt werden konnte, ist es durch die Zusammenführung der mikrobiologischen Daten aus ARS und der Belegungsdaten aus AVS erstmalig möglich, Resistenzdichten zu bestimmen. Die Resistenzdichte zum einen bezogen auf Patiententage (R/1.000 PT) erlaubt eine Betrachtung der Resistenzen vor dem Hintergrund der Belegung in einem Krankenhaus, während zum anderen die Resistenzdichte bezogen auf die Anzahl der Fälle (R/1.000 Fälle) die Betrachtung der Resistenzen vor dem Hintergrund der Anzahl der Patientenaufnahmen in einem Krankenhaus erlaubt.

In die Analyse wird pro Patient ein Isolat pro Monat für die zu untersuchende Erreger-Antibiotika-Kombination aufgenommen. Bei mehrfachem Nachweis des gleichen Erregers in einem Monat wird bei unterschiedlichem Resistenzmuster bezüglich des zu untersuchenden Wirkstoffs/der Wirkstoffgruppe das resistente Isolat in die Analyse aufgenommen. Andernfalls wird ein intermediär (sensibel bei erhöhter Exposition) oder sensibel getestetes Isolat in die Analyse aufgenommen. Die Daten sowohl zum Antibiotika-Verbrauch als auch zur -Resistenz werden aktuell für die Auswertungen quartalsweise aggregiert.

Statistische Analyse

Mittels statistischer Modelle wird auf Evidenz für eine Assoziation von Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz getestet. In Abhängigkeit vom gewählten Resistenzparameter wird eine logistische Regression (bei „Anteil der resistenten an allen getesteten Isolaten“) oder eine Poisson-Regression (bei „Resistenzdichten“) durchgeführt.

Zudem wird ein *Test for trend* durchgeführt, bei dem ermittelt wird, ob es Evidenz für eine Änderung der Resistenzlage im Untersuchungszeitraum gibt, die nicht mit dem Verbrauch erklärt werden kann.

Die beschriebenen Modelle werden für jede Parameterkonstellation mehrfach durchgeführt. Zum einen gehen Antibiotika-Verbrauch und Resistenztestung der Isolate des

gleichen Quartals in die Auswertungen ein. Unter der Annahme, dass eine Latenz zwischen Änderung des Antibiotika-Verbrauchs und Änderung der Resistenzlage vorliegt, werden die Auswertungen zudem auch mit einer Zeitverschiebung von einem und zwei Quartalen durchgeführt. Dies bedeutet, dass die Daten des Antibiotika-Verbrauchs ein bzw. zwei Quartale vor den Daten der Resistenztestung der Isolate in die Modelle eingehen.

Erreger-Antibiotika-Kombinationen

In ARVIA werden konkordante Erreger-Antibiotika-Kombinationen ausgewertet, d.h. es wird die Resistenz des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffgruppe betrachtet, deren Verbrauch auch in die Auswertungen eingeht. Auswertungen unter Berücksichtigung von Kreuzresistenzen sind in Zukunft geplant.

Es sollen über 70 Erreger-Antibiotika-Kombinationen mit ARVIA ausgewertet werden. Um ARVIA zu einem handlichen Werkzeug zu machen, steht nur ein Teil dieser Kombinationen den Teilnehmern zur Verfügung. Allen Teilnehmern stehen Reporte für *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* complex, *Staphylococcus aureus*, koagulase-negative Staphylokokken, *Enterococcus faecium* und *Streptococcus pneumoniae* mit insgesamt 43 Antibiotika-Erreger-Kombinationen zur Verfügung. Auswertungen für seltenere und nicht für die Teilnehmer abrufbare Erreger-Antibiotika-Kombinationen werden regelmäßig am RKI durchgeführt, um Entwicklungen frühzeitig erkennen und entsprechend dem Grad der Evidenz sowie der Ebene des Nachweises der Assoziation (einzelnes Krankenhaus, mehrere Krankenhäuser, bundesweites Geschehen) gezielt reagieren zu können.

Die Erreger-Antibiotika-Kombinationen werden auf der Grundlage von Empfehlungen in klinischen Leitlinien (AWMF-Leitlinien) sowie Neuzulassungen von Medikamenten regelmäßig angepasst.

Reporte

Die Ergebnisse der Auswertungen werden den Teilnehmern in Form von Reporten über einen Passwort-geschützten Bereich der Webseiten von <https://ars.rki.de> bzw. <https://avs.rki.de> zur Verfügung gestellt.

Standardreport

Der Standardreport beinhaltet die tabellarische und grafische Aufarbeitung der deskriptiven und statistischen Auswertungen. Ein Beispiel für einen Standardreport finden Sie in Abbildung 3 bzw. unter: http://ars.rki.de/docs/arvia/ARVIA_Abb3_Standardreport.pdf.

Interner Vergleichsreport

Der interne Vergleichsreport enthält eine Matrix, die zum einen ein schnelles Navigieren zu relevanten Standardreporten ermöglicht. Zum anderen ermöglicht der Report einen Überblick über Evidenz für eine Assoziation von Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz für verschiedene Organisationseinheiten und Stationstypen im direkten Vergleich (s. Abb. 4, S. 52 bzw. unter: https://ars.rki.de/docs/arvia/ARVIA_Abb4_Interner%20Vergleichsreport.pdf).

Limitationen

Bei der hier durchgeführten Analyse handelt es sich um Auswertungen entsprechend einer ökologischen Studie. Während das Entnahmedatum des Materials in ARS bekannt ist, liegen in AVS monatlich aggregierte Kostenstellen-bezogene Ausgabebeträge vor, die zeitlich nicht unmittelbar mit der Verabreichung an Patienten gekoppelt sind. Der Zusammenhang von Antibiotika-Verbrauch und dem Nachweis resistenter Isolate kann damit letztlich nicht sicher bestimmt werden.

Das aktuelle Modell für die Auswertungen von ARVIA zeigt Limitationen, die mit dem Zeitraum und der Menge der zur Verfügung stehenden Daten verbunden sind. Hierzu gehört,

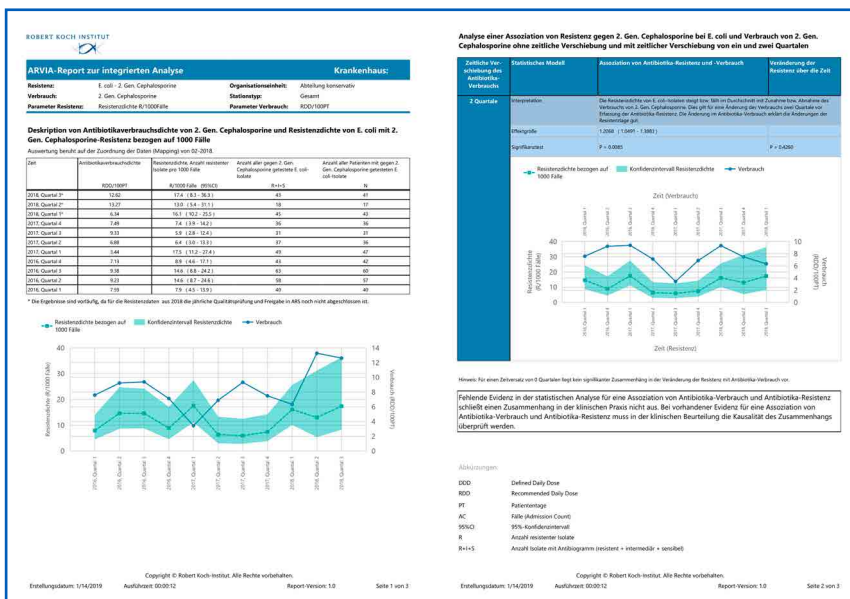


Abb. 3: Ausschnitt aus dem Standardreport – Deskriptive und statistische Auswertung; Beispiel mit Evidenz für eine positive Assoziation des Verbrauchs an 2. Generations-Cephalosporinen und entsprechender Resistenz-Zu- und Abnahme bei *E. coli* ohne Evidenz für eine Änderung der Resistenzlage im Untersuchungszeitraum, die nicht mit dem Verbrauch an 2. Generations-Cephalosporinen erklärt werden kann (vollständiger Report unter: http://ars.rki.de/docs/arvia/ARVIA_Abb3_Standardreport.pdf)

ARVIA-Report zum Krankenhausinternen Vergleich **Krankenhaus:**

Parameter Resistenz: Resistenzdichte R/1.000 Fälle Parameter Verbrauch: RDD/100PT

Übersicht über Ergebnisse der Analyse von Drug-Bug-Kombinationen mit Evidenz für eine Assoziation von Verbrauch und Resistenz in mindestens einer Organisationseinheit

Hinweis: über das Anklicken einer Ergebniszelle öffnet sich der zugehörige detaillierte Report der integrierten Analyse.

Legende:

	Farbcode
keine Assoziation	
positive Assoziation, kein Trend	
positive Assoziation, Trend	
negative Assoziation, Trend	
negative Assoziation, kein Trend	
gemischte Assoziationstypen	

E. coli – 2. Gen. Cephalosporine (Resistenz)																			
2. Gen. Cephalosporine (Verbrauch)																			
E. coli – 3. Gen. Cephalosporine (Resistenz)																			
3. Gen. Cephalosporine (Verbrauch)																			
E. coli – Penicilline (Resistenz)																			
Penicilline (Verbrauch)																			
E. coli – Sulfonamide und Trimethoprim (Resistenz)																			
Sulfonamide und Trimethoprim (Verbrauch)																			
Klebsiella pneumoniae – Fluorchinolone (Resistenz)																			
Fluorchinolone (Verbrauch)																			
Klebsiella pneumoniae – Sulfonamide und Trimethoprim (Resistenz)																			
Sulfonamide und Trimethoprim (Verbrauch)																			
Staphylococcus aureus – Penicilline (Resistenz)																			
2. und 3. Gen. Cephalosporine (Verbrauch)																			
Staphylococcus aureus – Penicilline (Resistenz)																			
Penicilline (Verbrauch)																			

Organisationsebene	Organisationseinheit	Stationstyp
Haus gesamt	Gesamt	Gesamt
		ambulant
		Intensivstation/IMC
		Normalstation
		sonstige Behandlungsart

Abteilung	interdisziplinär	Gesamt
		Normalstation
sonstige Behandlungsart		
	konservativ	Gesamt
		ambulant
		Normalstation
	operativ	Gesamt
		ambulant
		Normalstation
		sonstige Behandlungsart

Abb. 4: Interner Vergleichsreport – Anzeige aller Erreger-Antibiotika-Kombinationen, für die Evidenz für eine Assoziation vorliegt (Vergleichsreport wurde leicht abgewandelt für das *Epid. Bull.*); (vollständiger Report unter: https://ars.rki.de/docs/arvia/ARVIA_Abb4_Interner%20Vergleichsreport.pdf)

dass das optimale Zeitfenster für die Analyse nicht bekannt ist. Ziel muss es sein, zukünftig ein gleitendes Zeitfenster zu definieren, das groß genug ist Änderungen des Zusammenhangs von Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz zu erfassen und belastbare Auswertungen ermöglicht.

Des Weiteren ist die Aggregation der Daten quartalsweise und auch die entsprechende Betrachtung der Auswertungen mit einem Zeitversatz von ein und zwei Quartalen in den statistischen Auswertungen sicher nicht für jede Erreger-Antibiotika-Kombination richtig. Auch hier

können mit Daten über einen längeren Zeitraum die Auswertungen verbessert werden.

Eine weitere Limitation stellen die fehlende Unterscheidbarkeit von ambulant erworbenen versus nosokomialen Erregern und von Kolonisation versus Infektion dar.

Anwendung von ARVIA

ARVIA ist ein neues Surveillance-Tool mit dem Krankenhäuser eine standardisierte Auswertung ihrer Daten zu Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz zur Verfügung steht.

ARVIA erfüllt aktuell zwei Funktionen, mit denen ein Zusammenhang von Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz betrachtet werden kann.

Zum einen werden durch die Auswertungen in ARVIA Signale generiert. Über den internen Vergleichsreport (s. Abb. 4, S. 52) werden Erreger-Antibiotika-Kombinationen mit Evidenz für eine Assoziation von Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz abgebildet, womit ein schneller Überblick über vorliegende Signale möglich ist. Die Plausibilität und epidemiologische Wertigkeit der Signale ist durch Zusammenschau der deskriptiven und statistischen Analyse, sowie der epidemiologischen Kenntnisse über die in die Auswertungen eingegangenen Daten und die lokale Situation zu überprüfen.

Zum anderen können mit ARVIA Verdachtsmomente aus dem klinischen Alltag überprüft werden. Das Fehlen statistischer Evidenz schließt einen Zusammenhang von Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz nicht aus. Über den Standardreport können Abfragen zu Erreger-Antibiotika-Kombinationen erstellt werden, die kein Signal im internen Vergleichsreport zeigen, weil die Power für den Nachweis eines statistisch signifikanten Zusammenhangs unzureichend ist. Mit der Deskription lässt sich hier gegebenenfalls ein Zusammenhang darstellen.

Ausblick

ARVIA wird inhaltlich, technisch und hinsichtlich der Auswertungen weiter entwickelt. Entscheidend für die Weiterentwicklung von ARVIA ist die Rückmeldung der teilnehmenden Krankenhäuser über Erfahrungen in der Anwendung dieses neuen Tools. Ein Workshop der in diesem Jahr erstmalig für ARVIA-Teilnehmer geplant wird, soll auch eine Plattform für den Austausch werden, um

ARVIA zu einem Werkzeug zu machen, das die mit *Antibiotic Stewardship* befassten KollegInnen in Ihrer Arbeit bestmöglich unterstützen kann.

ARVIA steht nach einer Pilotphase seit diesem Jahr allen interessierten Krankenhäusern zur Verfügung. Voraussetzung für eine Teilnahme bei ARVIA ist die Teilnahme des Krankenhauses bei AVS und die Teilnahme des kooperierenden Labors bei ARS. Interessierte können sich über das Funktionspostfach ARVIA@rki.de gerne an uns wenden.

Literatur

1. Organization WHO: Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva 2015 [cited 14.1.2019]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1
2. Comission E: A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) 2017 [cited 14.1.2019]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/antimicrobial-resistance-strategies>
3. Gesundheit Bf, Landwirtschaft BfEu, Forschung BfBu: DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier 2015
4. Gesundheit Bf, Landwirtschaft BfEu, Forschung BfBu: Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie (DART) 2008
5. Robert Koch-Institut: ARS – Antibiotika-Resistenz-Surveillance [cited 14.1.2019]. Available from: <https://ars.rki.de/>
6. Robert Koch-Institut: AVS – Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance [cited 14.1.2019]. Available from: <https://avs.rki.de/>
7. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG) 2000 [updated 3.7.2018]

*Alexandra Hoffmann | *Marc J. Schneider | *Dr. Benedikt Zacher |
**Amrei Krings | *Dr. Tim Eckmanns

Robert Koch-Institut | Abteilung für Infektionsepidemiologie |
* FG 37 Nosokomiale Infektionen, Surveillance von Antibiotikaresistenz und -verbrauch

** PAE Postgraduierenausbildung für angewandte Epidemiologie

Korrespondenz: HoffmannA@rki.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:

Hoffmann A, Schneider MJ, Zacher B, Krings A, Eckmanns T: ARVIA „ARS und AVS Integrierte Analyse“ – Ein neues Surveillance-Tool für Krankenhäuser zur Analyse von Antibiotika-Verbrauch und -Resistenz.

Epid Bull 2019;6:49–53 | DOI 10.25646/5888

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten														Berichtsmonat: November 2018 (Datenstand: 1. Februar 2019)		
Nichtnamentliche Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern																
(Hinweise zu dieser Statistik s. <i>Epid. Bull.</i> 41/01: 311–314)																
Land	Syphilis			HIV-Infektion			Malaria			Echinokokkose			Toxoplasm., konn.			
	2018		2017	2018		2017	2018		2017	2018		2017	2018		2017	
	Nov.	Jan.–Nov.		Nov.	Jan.–Nov.		Nov.	Jan.–Nov.		Nov.	Jan.–Nov.		Nov.	Jan.–Nov.		
Baden-Württemberg	66	657	643	27	322	336	6	113	105	2	34	29	0	0	1	
Bayern	93	872	954	42	399	520	12	123	165	0	27	22	0	0	1	
Berlin	95	1.093	1.272	18	323	352	1	65	64	0	4	7	0	0	0	
Brandenburg	9	108	102	2	56	57	2	11	21	0	0	1	0	0	0	
Bremen	4	64	44	6	48	32	1	12	18	1	3	1	0	0	0	
Hamburg	27	411	390	8	118	166	9	82	73	1	9	1	0	0	0	
Hessen	43	535	417	17	161	202	9	69	74	1	12	13	0	0	0	
Mecklenburg-Vorpommern	8	79	85	5	48	37	1	6	10	0	1	1	0	0	0	
Niedersachsen	46	414	482	24	204	202	6	54	55	0	16	8	0	0	3	
Nordrhein-Westfalen	166	1.622	1.698	50	551	645	22	217	212	2	15	29	0	0	0	
Rheinland-Pfalz	30	260	221	10	84	124	2	30	28	0	5	8	0	0	1	
Saarland	6	64	58	0	22	29	0	2	5	0	0	4	0	0	0	
Sachsen	18	232	281	5	106	99	1	16	22	1	1	0	0	0	0	
Sachsen-Anhalt	14	110	131	4	46	53	0	7	17	1	1	0	0	0	0	
Schleswig-Holstein	8	147	130	5	42	44	0	20	17	0	3	1	0	0	0	
Thüringen	13	88	98	6	30	35	0	5	10	0	2	3	0	0	1	
Deutschland	646	6.756	7.006	229	2.560	2.933	72	832	896	9	133	128	0	0	7	