



Antibiotika-Resistenz

Auswertung respiratorischer Proben aus der nationalen Surveillance ARS 2013 - 2016

Sylvia Wellhausen
Berlin, 6. Juni 2019

Co-Autoren: Robby Markwart, Ines Noll, Marcel Feig, Benedikt Zacher, Niklas Willrich, Hans Peter Blank, Tim Eckmanns, Muna Abu Sin



Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS)



▪ Auftrag und Durchführung

- **Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) 2020 → ARS** seit 2008 am Robert Koch-Institut (RKI)
- Ziel: Repräsentative flächendeckende Surveillance der Antibiotika-Resistenzen aus **stationärer** und **ambulanter** Routineversorgung
- **Freiwillige** Teilnahme der Labore (Labore liefern die Daten an ARS)
- Resistenzdaten für alle **klinisch relevanten bakteriellen Erreger** aus allen Proben-Materialien
- **Repräsentativität** erreicht, regional noch Unterschiede
2016 → 45 Labore, ca. 450 Allgemeine Krankenhäuser, ca. 16.500 Praxen
→ 23% der allg. Krankenhäuser, 17 Arztpraxen pro 100.000 Einwohner

(Noll et al. 2018; ARS RKI 2018)



ARS - Netzwerkstruktur

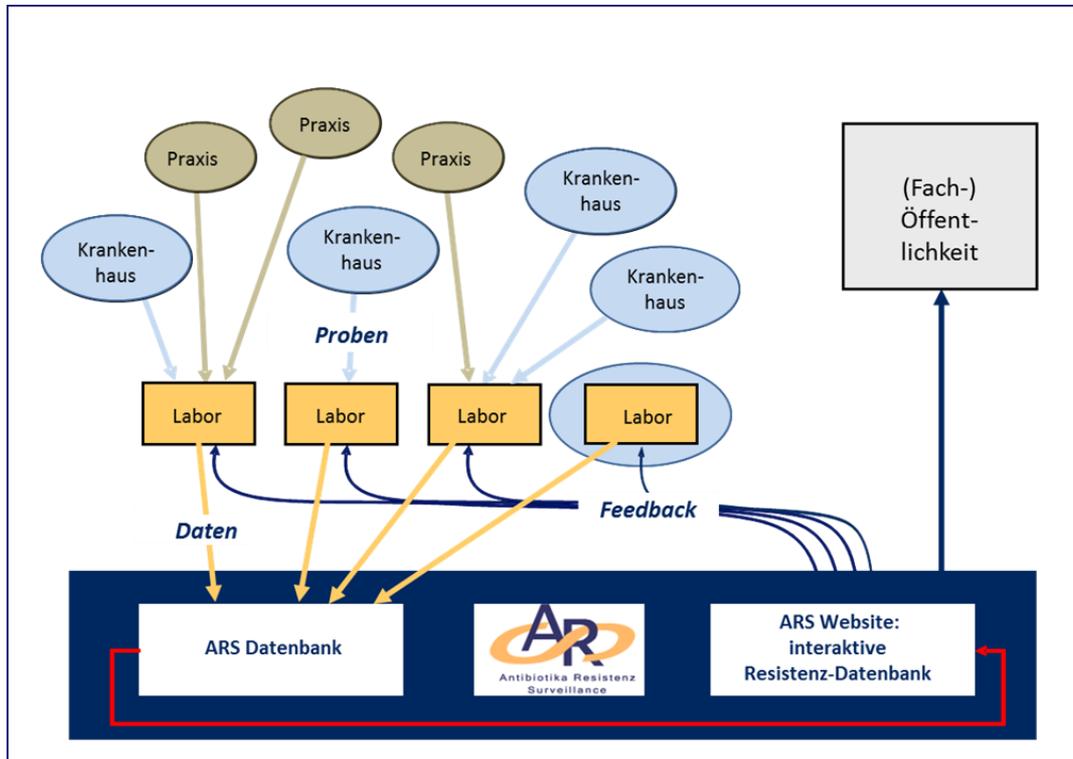


Abbildung: Struktur des ARS-Netzwerks Quelle: © Robert Koch-Institut



Interaktive Datenbank

Startseite > Datenbank > Resistenzentwicklung

Datenbank

- Einführung
- Erregerübersicht
- Resistenzübersicht
- Resistenzentwicklung**
- Multiresistenz

Resistenzentwicklung
Erläuterungen und Kommentare zu Abfragen und Ergebnisdarstellung finden Sie in der Einführung.

Erreger: Streptococcus pneumoniae
Antibiotikum: Penicillin
Intervall: Jahr
Versorgungsbereich: stationäre Versorgung ambulante Versorgung

Region: Alle
Materialgruppe: Alle
Fachrichtung: Alle
Stationstyp: Alle
Versorgungsstufe: Alle

Report generieren

ARS - Antibiotika Resist

s.rki.de/Content/Database/ResistanceDevelopment.aspx

ARS - Antibiotika Resist

s://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceDevelopment.aspx

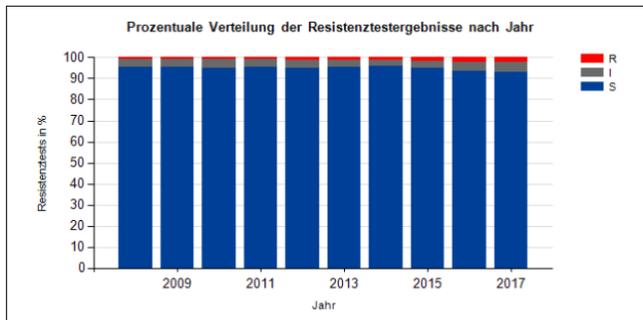
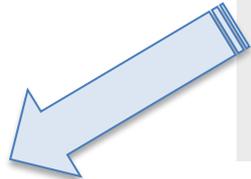
Parameter:

Erreger: Streptococcus pneumoniae
Antibiotikum: Penicillin
Intervall: Jahr
Versorgungsbereich: ambulante Versorgung

Region: Alle
Materialgruppe: Alle
Fachrichtung: Alle
Stationstyp: Alle
Versorgungsstufe: Alle

Datenstand: 06.09.2018
abgerufen am: 20.05.2019

Intervall	R		I		S		Total
	n	%	n	%	n	%	n
2017	142	2,2	311	4,9	5934	92,9	6387
2016	112	2,0	243	4,4	5205	93,6	5560
2015	72	1,7	142	3,3	4077	95,0	4291
2014	30	1,1	82	3,1	2559	95,8	2671
2013	26	1,0	90	3,4	2522	95,6	2638
2012	27	1,1	97	3,8	2440	95,2	2564
2011	9	0,5	72	4,1	1667	95,4	1748
2010	7	0,5	64	4,5	1341	95,0	1412
2009	10	0,8	47	3,6	1259	95,7	1316
2008	7	0,6	47	3,8	1189	95,7	1243



Es werden nur Antibiotika mit >=50 getesteten Isolaten angezeigt.

Abbildungen: Interaktive Abfrage aus ARS, Quelle RKI

■ <https://ars.rki.de/Content/Database/ResistanceDevelopment.aspx>



ARS Respiratorische Proben 2013 -2016

▪ Ziele

- Analyse von ausgewählten ARS-Daten „**respiratorisches Material**“
- Beschreibung der **Erregerverteilung** und **Antibiotika-Resistenz-Situation**
- Erkennung von zeitlichen **Trends**
- **Datengrundlage** für empirischen Therapieempfehlungen, Referenzdaten bereitstellen

▪ Studiendesign

- **Sekundärdatenanalyse** von **bundesweit** erhobenen mikrobiologischen **Routinedaten**
- nur Isolate von Krankenhäusern / Arztpraxen eingeschlossen, die **kontinuierlich Daten** lieferten (2013-2016)
- Logistische Regressionsanalyse für **Zeittrend**



Methoden: Variablenauswahl

Respiratorisches Probenmaterial

Sputum
Sekret
Trachealsekret
Bronchialsekret
Bronchialspülwasser
Bronchiallavage
respiratorisch Sonstige

Erreger*

Acinetobacter baumannii Komplex
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Stenotrophomonas maltophilia
Streptococcus pneumoniae

* Auswahl nach klinischer Signifikanz für Atemwegsinfekte u. auf Basis von Leitlinien u. Literatur

Antibiotika*

Penicilline	Penicillin (G)	
	Ampicillin	
	Ampicillin/Sulbactam	
	Oxacillin	
	Amoxicillin	
	Amoxicillin/Clavulansäure	
Cephalosporine	Piperacillin	
	Piperacillin/Tazobactam	
	Ceftazidim	
	Ceftriaxon	
	Cefepim	
	Cefpodoxim	
Carbapeneme	Cefotaxim	
	Imipenem	
	Meropenem	
	Ertapenem	
	Fluorchinolone	Ciprofloxacin
		Levofloxacin
Moxifloxacin		
Aminoglykoside	Tobramycin	
	Amikacin	
	Gentamicin	
Makrolide	Clarithromycin	
	Erythromycin	
	Azithromycin	
Lincosamide	Clindamycin	
Glycopeptide	Vancomycin	
Sonstige	Cotrimoxazol	
	Colistin	
	Tigecyclin	
	Fosfomycin	
	Rifampicin	
	Linezolid	

83 Erreger-
Antibiotika-
Kombi-
nationen



Methoden: Datengrundlage und Statistik

Zeitraum	2013 - 2016
Antibiotika-Resistenztestung nach Labornorm	> 95% EUCAST-Standard (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
Ausgabekategorien	resistent, intermediär, sensibel (R-I-S)
Durchgängige Teilnahme	der Praxen / Krankenhäuser
Copy-Strain-Regel	Erstes Isolat pro Patientin /Patient, pro Kalender-Quartal
Ausschlüsse	Screening Proben

Ergebnisse der Resistenztestungen Deskriptiv: Erregerverteilung	Anteile % R-I-S und R/I-S, der gegenüber einem Antibiotikum resistent getesteten Isolate , mit 95%-Konfidenzintervall,(KI) pro Jahr u. Erreger-Antibiotika-Kombination
Strata	Alter/Altersgruppe, Geschlecht, Versorgungsart, Probenherkunft in %
Analytisch: Test-for-trend (logistische Regression)	Ergebnisausgabe in Odds-Ratio (OR), Anteile (%) mit KI-95% u. P-Werten (p-value)
Clusterkontrolle	Krankenhäuser
Korrektur für multiples Testen	Benjamini-Hochberg-Methode (*)
Signifikanzniveau	p-Wert $\leq 0,05$
Software	STATA 15.1

(* Benjamini Y, Hochberg Y.,1995)



Ergebnisse: Deskription

- **N=88.962** ausgewählte Isolate
- **70%** der Proben von **3 Pathogenen**:
 - S. aureus* (30%), *P. aeruginosa* (20%), *E. coli* (19%)
- **Ø 12%** aus dem **ambulanten** Bereich, häufigster Erreger: ***H. influenzae* (23%)**, ***S. pneumoniae* (16%)** (aber: im stationären Bereich können Proben von amb. erworbenen Infektionen enthalten sein)
- **59%** der Proben von **Männern**, **34%** von **Frauen**
- **80%** der Proben von Personen zw. **46-90 Jahre**, Median bei **67,8 Jahren**
- **Kaum Schwankungen** über die Jahre (Erregerverteilung, Geschlecht, Alter, Versorgungsart, Probenherkunft)



Ergebnisse: *Test-for-trend*

- **5 statistisch-signifikante Trends** der **rückläufigen** Resistenzanteile
- **Keine** statistisch-signifikanten Trends der **Zunahme** bei 83 getesteten Kombinationen (Ausnahme *H. Influenzae*/Erythromycin → intrinsische Resistenz)





Ergebnisse: *Test-for-trend*

Zusammenfassung Trends		Anteile (%) resistenter u. intermediärer (R+I) Isolaten an allen getesteten Isolaten											
		2013	2014	2015	2016	Trend	Anteile % +/- absolut	Zeitrau m gesamt	95% Konf. Intervall	Korr. P- Wert	N		
Substanzklasse Antibiotika													
Escherichia coli													
Sonstige	Cotrimoxazol	28,9	27,7	27,1	25,1	■	-3,8	27,2	26,3	28,1	0,04	17.110	
Pseudomonas aeruginosa													
Penicilline	Piperacillin/Tazobactam	31,4	28,2	28,6	25,7	■	-5,7	28,5	26,8	30,2	0,05	16.900	
Staphylococcus aureus													
Fluorchinolone	Levofloxacin	27,5	25,5	23,9	22,3	■	-5,2	24,8	23,6	25,9	0,05	23.732	
Fluorchinolone	Moxifloxacin	25,4	24,2	21,8	20,6	■	-4,8	22,9	21,6	24,1	0,04	13.291	
Streptococcus pneumoniae													
Makrolide	Erythromycin	18,7	16,6	14,6	13,1	■	-5,6	15,7	14,2	17,4	0,05	3.144	
Farbcodierung / Legende													
■	< 1%	■	10% - < 25%	■	signifikanter Rückgang auf Basis der Gesamtdaten/Jahr	+	signifikanter Anstieg auf Basis der Gesamtdaten/Jahr						
■	1% - < 5%	■	25% - < 50%										
■	5% - < 10%	■	> 50%										

Tabelle: Übersicht signifikante Trends der Ergebnisse der Resistenztestungen gegen ausgewählte Antibiotika, ARS Respiratorische Proben 2013-2016



Ergebnisse: Leitlinienabgleich Beispiel → Erreger unbekannt?

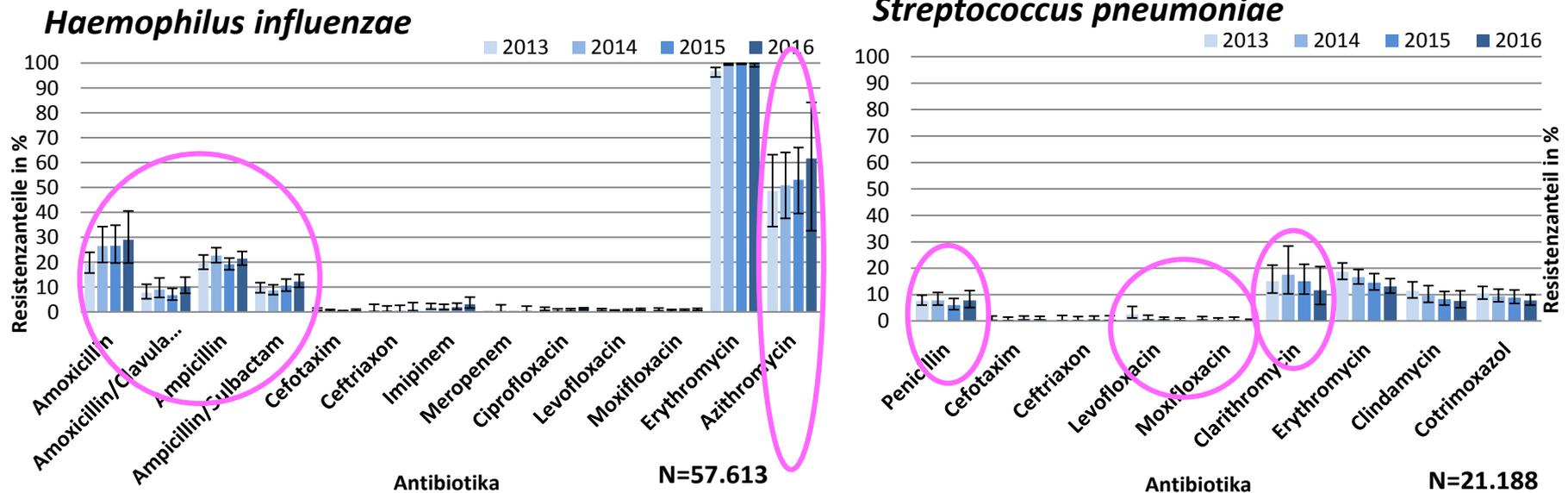


Abbildung: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, Resistenzen in % mit 95%-KI, ARS respiratorisches Material, 2013 - 2016

„...dabei bleibt *Streptococcus pneumoniae* der **häufigste** Erreger...“, „.....„Patienten mit leichter Pneumonie ohne Komorbidität sollen als initiale kalkulierte Therapie der Wahl eine Monotherapie mit einem hochdosierten Aminopenicillinpräparat erhalten. Alternativ kann bei Penicillinallergie oder Unverträglichkeit ein Fluorochinolon (Moxifloxacin, Levofloxacin), nachgeordnet ein Makrolid (Azithromycin, Clarithromycin), oder ein Tetracyclin (Doxycyclin) verabreicht werden. **Starke Empfehlung**“ (Ewig et al. S-3 Leitlinie für ambulant erworbene Pneumonien, 2016:30)



Limitationen

- Selektions-Bias: **Auswahl** der getesteten Personen
- Interpretations-Bias: **keine weiteren klinischen/diagnostischen** Daten
- Im ambulanten Versorgungsbereich Überschätzung der R-Anteile, da eher bei **schweren Fällen** und bei **Nicht-Anschlagen der empirischen Therapie** mikrobiologische Diagnostik vorgenommen werden
- Informations-Bias: Übermittlung der Daten aus **uneinheitlichen Protokollen**



Zusammenfassung und Ausblick

- **Analyse der Resistenz-Entwicklung für 8 wichtige Erreger** bei Proben aus dem Respirationstrakt → **stabile** und **rückläufige Tendenzen**
- **Leitlinienempfehlungen** für die Therapie → **decken sich nicht immer** mit beobachteter Resistenzlage
- **Daten** zur Beschreibung der **epidemiologischen Situation** bei der Leitlinienentwicklung **heranziehen** → unter Berücksichtigung der Limitationen
- **Public Health Maßnahmen** / Antibiotic Stewardship → Erfolge?
- Neue Herausforderungen: a) **Überprüfung** der R-Lage im ambulanten Bereich
b) **integrierte Analysen** von Antibiotika-Verbrauch / Antibiotika-Resistenzen
c) **Erweiterung** der Surveillance Daten um **klinische** Parameter ?



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit