

Neudefinition in der Empfindlichkeitsprüfung Das neue „I“

Dr. med. A. Wendel

Ltd. OA, Institut für Hygiene

Kliniken der Stadt Köln

Grenzwertsetzung Empfindlichkeitstestung

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing



- Harmonisierung der Resistenztestung in Europa
- Legt jedes Jahr Grenzwerte für Bakterien und Pilze fest



NAK = Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (Deutschland)

- Anpassung der EUCAST-Vorgaben an deutsche Verhältnisse

Änderungen gelten nicht für Labore/Kliniken,
die den amerikanischen Standard CLSI verwenden

Klinischer Fall

- 60jährige Patientin mit V.a. Urosepsis, aktuell Ampicillin/Sulbactam (Unacid®) 3g 1-1-1
- Tag 2. Blutkulturen: gramnegative Stäbchen
- Tag 3. Befund: *E. coli* mit Resistogramm

Klinischer Fall

Antibiotikum	Ergebnis
Ampicillin	I
Ampi/Sul.	I
Piperacillin	S
Pip/Taz.	S
Cefuroxim	I
Cefotaxim	S
Ceftazidim	S
Meropenem	S
Imipenem	S
Ciprofloxacin	S

1) Weitergeben?

2) Wechseln?

3) Höher dosieren?

Kategorie „I“ – In der Klinik

- I = R
- I = Ineffektiv
- I = Ich weiß nicht
- I = Kenne mer nit, bruche mer nit, fott domit u.a.

Kategorie „I“ – Im Labor

1. Antimikrobielle Aktivität gegenüber Mikroorganismus mit **unklarem therapeutischen Effekt**
2. **Pufferzone** zur Vermeidung wesentlicher Fehlinterpretationen durch kleine technische Abweichungen
3. Antimikrobielle Aktivität gegenüber Mikroorganismus bei **hoher Dosierung**
4. **Physiologische Anreicherung** der Antibiotika

Aktuell gibt es unterschiedliche Definitionen abhängig von der Antibiotika-/Erregerkombination

Klinischer Fall

Antibiotikum	Ergebnis
Ampicillin	I
Ampi/Sul.	I ←
Piperacillin	S
Pip/Taz.	S
Cefuroxim	I
Cefotaxim	S
Ceftazidim	S
Meropenem	S
Imipenem	S
Ciprofloxacin	S

1) Weitergeben?

2) Wechseln?

3) **Höher dosieren!**

Neudefinition und Vereinheitlichung

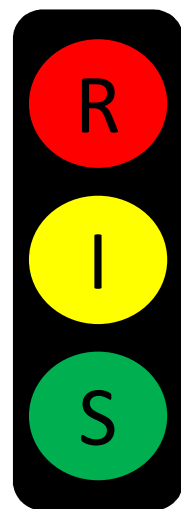
S = Sensibel bei Standardexposition

I = Sensibel bei (increased) erhöhter Exposition (Dosierung)

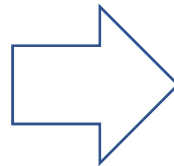
R = Resistent

Neudefinition und Vereinheitlichung

- I ist ein S mit Dosierungsempfehlung
- Antibiotika, die als I klassifiziert sind, können (und sollen) für die Therapie angewandt werden



aktuell



ab 2019

Das neue "I"

Dosierungsempfehlungen

www.eucast.org – dosages

Dosages

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 9.0, valid from 2019-01-01

EUCAST breakpoints are based on the following dosages (see section 8 in Rationale Documents). Alternative dosing regimens which result in equivalent exposure are acceptable. The table should not be considered an exhaustive guidance for dosing in clinical practice, and does not replace specific local, national, or regional dosing guidelines.

Penicillins	Standard dose	High dose	Special situations
Benzylpenicillin	0.6 g (1 MU) x 4 iv	1.2 g (2 MU) x 4-6 iv	Meningitis: For a dose of 2.4 g (4 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤ 0.06 mg/L are susceptible. Pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i>: breakpoints are related to dosage: For a dose of 1.2 g (2 MU) x 4 iv, isolates with MIC ≤ 0.5 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 (4 MU) g x 4 iv or 1.2 g (2 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤ 1 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 g (4 MU) x 6 iv, isolates with MIC ≤ 2 mg/L are susceptible.
Ampicillin	2 g x 3 iv	2 g x 4 iv	Meningitis: 2 g x 6 iv
Ampicillin-sulbactam	(2 g ampicillin + 1 g sulbactam) x 3 iv	(2 g ampicillin + 1 g sulbactam) x 4 iv	
Amoxicillin iv	1 g x 3-4 iv Under review	2 g x 6 iv	Meningitis: 2 g x 6 iv
Amoxicillin oral	0.5 g x 3	0.75 g - 1 g x 3	<i>H. influenzae</i>: High dose only
Amoxicillin-clavulanic acid iv	(1 g amoxicillin + 0.2 g clavulanic acid) x 3-4 iv Under review	(2 g amoxicillin + 0.2 g clavulanic acid) x 3 iv	
Amoxicillin-clavulanic acid oral	(0.5 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3	(0.875 g amoxicillin + 0.125 g clavulanic acid) x 3	<i>H. influenzae</i>: High dose only
Piperacillin	4 g x 3 iv	4 g x 4 iv	<i>Pseudomonas spp.</i>: High dose only
Piperacillin-tazobactam	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 3 iv	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 4 iv	<i>Pseudomonas spp.</i>: High dose only
Ticarcillin	3 g x 4 iv	3 g x 6 iv	<i>Pseudomonas spp.</i>: High dose only
Ticarcillin-clavulanic acid	(3 g ticarcillin + 0.1/0.2 g clavulanic acid) x 4 iv	(3 g ticarcillin + 0.1 g clavulanic acid) x 6 iv	<i>Pseudomonas spp.</i>: High dose only
Phenoxymethylpenicillin	0.5-2 g x 3-4 oral depending on species and/or infection type	None	
Oxacillin	1 g x 4 iv	1 g x 6 iv	
Cloxacillin	0.5 g x 4 oral or 1 g x 4 iv	1 g x 4 oral or 2 g x 6 iv	
Dicloxacillin	0.5-1 g x 4 oral or 1 g x 4 iv	2 g x 4 oral or 2 g x 6 iv	
Flucloxacillin	1 g x 3 oral or 2 g x 4 iv (or 1 g x 6 iv)	1 g x 4 oral or 2 g x 6 iv	
Mecillinam	0.2 g x 3 oral	0.4 g x 3 oral	

Betroffene Antibiotika-/Erregerkombinationen

- EUCAST breakpoints beziehen sich auf die **Dosis und Applikationsart**
- Es werden zur Anpassung an die Neudefinition einige Grenzwerte überarbeitet
- Offiziell erfolgt die Umstellung **schrittweise 2019 und 2020**
- **Einige Labore stellen schon jetzt komplett um!**
- Bei den meisten Erregern gibt es keine wesentlichen Änderungen im Antibiogramm, aber ...

Beispiel 1: *P. aeruginosa*

Antibiotikum	2018
Piperacillin	S
Pip./Taz.	S
Ceftazidim	S
Cefepim	S
Meropenem	S
Imipenem	S
Gentamicin	S
Tobramycin	S
Amikacin	S
Levofloxacin	S
Ciprofloxacin	S



Antibiotikum	2020
Piperacillin	I
Pip./Taz.	I
Ceftazidim	I
Cefepim	I
Meropenem	S
Imipenem	I
Gentamicin	I
Tobramycin	I
Amikacin	I
Levofloxacin	I
Ciprofloxacin	I

Beispiel 2: *A. baumannii* complex

Antibiotikum	2018
Meropenem	S
Imipenem	S
Gentamicin	S
Tobramycin	S
Amikacin	S
Ciprofloxacin	S
Co-Trimoxazol	S



Antibiotikum	2019
Meropenem	S
Imipenem	S
Gentamicin	S
Tobramycin	S
Amikacin	S
Ciprofloxacin	I
Co-Trimoxazol	S

Betroffene Antibiotika- /Erregerkombinationen

Es gibt Antibiotika-/Erregerkombinationen, für die es **keinen S-Bereich** mehr gibt

Erreger	Antibiotika
<i>Pseudomonas</i> spp.	Piperacillin±Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Aztreonam, Aminoglykoside, Levofloxacin und Ciprofloxacin
<i>Enterobacterales</i>	Ampicillin±Sulbactam, Cefuroxim i.v., Aminoglykoside
<i>S. maltophilia</i>	Trimethoprim-Sulfamethoxazol
<i>Proteus,</i> <i>Morganella,</i> <i>Providencia</i>	Imipenem
<i>Acinetobacter</i>	Ciprofloxacin
<i>S. aureus</i>	Ciprofloxacin, Ofloxacin
<i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacin

Neue KRINKO MRGN Empfehlungen

Epidem. Bulletin 09/2019

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobacterales		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (S oder I)	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S oder I	R		R	S oder I	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R
			oder Nachweis einer Carbapenemase ³		oder Nachweis einer Carbapenemase ³		oder Nachweis einer Carbapenemase ³

Tab. 2: Neue Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems

(R = resistent, I = sensibel bei erhöhter (*Increased*) Dosierung/Exposition, S = sensibel bei normaler Dosierung)

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

³ Unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung für Carbapeneme sowie der anderen drei Substanzklassen

§6/§7 „Acinetobacter/Enterobacterales mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit /Carbapenemase“ Meldepflicht bleibt davon unberührt!

Neudefinition „I“

Vorteile

- Eindeutige Bedeutung von I
- Antibiotika mit I können/sollen bei richtiger Dosierung eingesetzt werden (Empfehlung!)
- Labore werden sorgfältig auf Carbapenemase testen müssen

Nachteile

- Umdenken erforderlich: I ist nicht mehr „halbresistent“
- Gefahr des verstärkten Einsatzes von Breitspektrum-Antibiotika
- Der Buchstabe I bleibt (leider) trotz Neudefinition
- Bruch in der Resistenzstatistik 2019
- Schulungen!!!

Danke für Ihre Aufmerksamkeit