

EUCAST verändert die Definition von S/I/R bei Resistenztestungen – I bedeutet künftig „sensibel bei erhöhter Exposition“ – nicht mehr intermediär

Auswirkungen auf mikrobiologische Befundmitteilung und Anwendung in der Klinik und Praxis

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege und sehr geehrtes Praxisteam,

2018 hat das EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) die Kategorien S und I zur Bewertung der Ergebnisse von Resistenztestungen endgültig neu definiert.

Die nachfolgenden Ausführungen gelten bisher nur für Bakterien, für Pilze soll die Definition von I 2019 angepasst werden.

Hintergrund:

I wird bisher als intermediär definiert, jedoch im Labor für vier verschiedene Bedeutungen verwendet:

1. Antimikrobielle Aktivität gegenüber Mikroorganismus mit unklarem therapeutischen Effekt
2. „Pufferzone“ die verhindert, dass unkontrollierte technische Abweichungen zu wesentlichen Fehlern der Interpretation führen (very major error/major error)
3. Antimikrobielle Aktivität gegenüber Mikroorganismus bei hoher Dosis/erhöhter Exposition
4. Antimikrobielle Aktivität gegenüber Mikroorganismus bei Anreicherung am Infektionsort

Aus diesem Grund konnten klinisch tätige Kollegen bisher nicht wissen, welche der vier Bedeutungen bei einem konkreten Antibiogramm zur Anwendung gekommen ist. Dies hat in der Praxis dazu geführt, dass Antibiotika, welche als I klassifiziert wurden, praktisch nicht zur Therapie eingesetzt werden konnten. I wurde in der Klinik als „halbresistent“ oder resistent bewertet. In der Interpretation von Hygienebefunden (MRGN-Klassifizierung nach KRINKO), bei der Meldepflicht an das Gesundheitsamt bei bestimmten Erregern sowie in vielen Resistenzstatistiken wurde I bisher gleichfalls wie R bewertet. Um eine eindeutige Definition zu erreichen und die Therapiemöglichkeiten zu erweitern, hat das EUCAST nach einem langen Entscheidungsprozess beschlossen, die Definitionen für die Bewertungskategorien von I klarzustellen.

I wird künftig nur noch in der Bedeutung „susceptible, increased exposure“ (sensibel bei erhöhter Exposition) angewendet. Hiermit wird eine gezieltere Therapiesteuerung möglich, da bei bestimmten Erreger/Antibiotika-Kombinationen selbst im Fall von Infektionen durch Wildtyp-Stämme eine erhöhte Antibiotikadosierung erforderlich ist, auf die nun direkt im Antibiogramm mit dem Buchstaben I hingewiesen wird. **I ist somit als S mit Dosierungsempfehlung zu verstehen** und kann helfen, insbesondere Unterdosierungen zu vermeiden.

Bei einigen Spezies wird also – bei gleicher Empfindlichkeit – ein wirksames Antibiotikum in Zukunft nicht mehr als S, sondern mit I gekennzeichnet, um die Notwendigkeit einer hohen Dosis hervorzuheben (z.B. Ciprofloxacin bei *Acinetobacter baumannii*).

Jedoch kann dies bei Unkenntnis der neuen Definition schnell zu einer nicht optimalen bzw. zu breiten Antibiotikatherapie führen und damit zu einer Verschärfung der ohnehin problematischen Resistenzsituation. Das deutsche sowie weitere Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees (NAK) hatten daher ursprünglich versucht, die neue Bedeutung von I durch einen neuen Buchstaben zu kennzeichnen, um den Wechsel der Definition stärker hervorzuheben und den verstärkten Einsatz von unnötig breit wirkenden Antibiotika zu vermeiden. Auf europäischer Ebene konnte sich dieser Vorschlag jedoch nicht durchsetzen.

Die Neudefinition von S/I/R wird 2019 in Kraft treten. Sowohl mikrobiologische Labore, als auch die Befundempfänger in der Klinik und Praxis müssen umdenken:

I darf keinesfalls mehr wie R, sondern muss wie ein S mit Dosierungsempfehlung verstanden werden.

In Anlehnung an: http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nak-deutschland/NeueBedeutungI_20181122_final.pdf

Die neuen Definitionen von S, I und R lauten:

S: Sensibel bei Standardexposition: Ein Mikroorganismus wird als Sensibel bei Standardexposition* eingestuft, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg bei Standarddosierung der Substanz besteht.

I: Sensibel bei erhöhter Exposition: Ein Mikroorganismus wird als Sensibel bei erhöhter Exposition* kategorisiert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg gegen einen Infektionserreger besteht, sofern dieser einer höheren oder intensiveren Antibiotikaeinwirkung ausgesetzt wird, z.B. durch Erhöhung der Dosierung/geänderte Verabreichungsform oder durch Konzentrierung am Infektionsort.

R: Resistent: Ein Mikroorganismus wird als Resistent eingestuft, wenn auch bei erhöhter Exposition eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein therapeutisches Versagen besteht.

* Die Exposition des Infektionserregers gegenüber der antimikrobiellen Substanz am Infektionsort ist abhängig von zahlreichen Faktoren, wie der Verabreichungsform, Dosierung, Dosierungshäufigkeit, Infusionsdauer sowie Verteilung und Ausscheidung des Arzneistoffes.

S und I auf einem Befund bedeuten in Zukunft also beide sensibel, der Unterschied besteht nur in der erforderlichen Exposition am Infektionsort, mit der ein klinischer Erfolg erreicht werden kann.

Ein Ergebnis in der I-Kategorie erfordert, dass die Exposition des Infektionserregers gegenüber dem Antibiotikum gemäß den Empfehlungen in der EUCAST Grenzwerttabelle erhöht werden kann. In den meisten Fällen (außer für Harnwegsinfektionen) kann dies entweder durch eine höhere Dosierung, ein verkürztes Dosierungsintervall oder eine veränderte Verabreichungsform erreicht werden, z.B. von oraler zu intravenöser Gabe oder von iv-Kurzinfusion zu prolongierter Infusion. Sofern die Exposition gegenüber der Substanz nicht wesentlich erhöht werden kann, wird in der neuen EUCAST-Grenzwerttabelle hierfür keine I-Kategorie mehr ausgewiesen (z.B. bei Moxifloxacin, Linezolid oder Cefuroxim po).

Für die mikrobiologischen Befunde ändert sich durch die Neudefinition wenig. Die Ergebnisse von Resistenztestungen werden weiterhin als S, I und R bewertet.

In Anlehnung an: http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nak-deutschland/NeueBedeutungI_20181122_final.pdf

Wie werden sich Antibiogramme durch die neue Definition ändern?

Die Antibiogramme der meisten Spezies werden sich im Wildtyp nicht oder nur wenig unterscheiden.

Beispiele:
Proteus mirabilis, Wildtyp

	Bisheriges Antibiogramm	Antibiogramm ab 2019
Ampicillin	I	I
Piperacillin-Tazobactam	S	S
Imipenem	S	I
Meropenem	S	S
Gentamicin	S	I
Ciprofloxacin	S	S
Cotrimoxazol	S	S

Acinetobacter baumannii, Wildtyp

	Bisheriges Antibiogramm	Antibiogramm ab 2019
Imipenem	S	S
Meropenem	S	S
Gentamicin	S	S
Ciprofloxacin	S	I
Cotrimoxazol	S	S

Laborinformation

Die oben gezeigten Beispiele verdeutlichen, dass sich bei vielen Erregern wenig ändern wird. Ampicillin, Imipenem und Gentamicin bei *Proteus* spp. werden als I klassifiziert, ebenso Ciprofloxacin bei *Acinetobacter baumannii*, um die bei diesen Spezies notwendige höhere Dosis zu verdeutlichen.

Pseudomonas aeruginosa, Wildtyp

	Bisheriges Antibiogramm	Antibiogramm ab 2019
Piperacillin-Tazobactam	S	I
Imipenem	S	I
Meropenem	S	S
Ceftazidim	S	I
Ciprofloxacin	S	I

Das oben dargestellte Beispiel könnte bei Unkenntnis der neuen Bedeutung von I schnell zum alleinigen Einsatz von Meropenem führen, obwohl es sich um ein voll empfindliches Isolat handelt.

Die Interpretation basiert bei *Pseudomonas aeruginosa* auf der Therapie mit einem geeigneten Antibiotikum in erhöhter Dosierung. Das sind:

Piperacillin 4 x 4g iv; Piperacillin-Tazobactam 4 x 4g/0,5g iv; Ceftazidim bzw. Cefepim 3 x 2g iv; Imipenem 4 x 1g iv; Aztreonam 4 x 2g iv, Gentamicin/Tobramycin 7 mg/kg, Ciprofloxacin 3 x 400mg iv oder 2 x 750mg po; Levofloxacin 2 x 500 mg iv oder po pro Tag bei erwachsenen Patienten ohne Therapie-modifizierende Faktoren. Die Dosierung von Meropenem beträgt 3 x 1g iv.

Erreger-/Antibiotikakombinationen, bei denen eine erhöhte Exposition notwendig ist:

Erreger	Antibiotika
<i>Pseudomonas</i> spp.	Piperacillin±Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Aztreonam, Aminoglykoside, Levofloxacin und Ciprofloxacin
Enterobacterales (früher: Enterobacteriaceae)	Ampicillin i.v., Cefuroxim i.v., Aminoglykoside
<i>S. aureus</i>	Ciprofloxacin, Ofloxacin
<i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacin
<i>S. maltophilia</i>	Trimethoprim-Sulfamethoxazol

In Anlehnung an: http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nak-deutschland/NeueBedeutungI_20181122_final.pdf

Die aktuellen Dosierungsempfehlungen siehe:

<http://www.nak-deutschland.org> -> NAK-Dokumente -> **Dosierungstabelle**

<http://www.eucast.org> -> Clinical breakpoints -> **Dosing of antibacterial agents**

Die Dosierung bei der Therapie von Infektionen richtet sich nach einer Vielzahl von Patientenfaktoren und z.T. den Infektionserregern. **Die aufgeführten Dosierungen (für Erwachsene ohne Therapie-modifizierende Faktoren) sind nicht als erschöpfender Leitfaden zur Dosierung im klinischen Alltag zu verstehen und ersetzen nicht Leitlinien oder spezifische nationale oder regionale Dosierungsempfehlungen!**

Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) – Dosierungstabelle (Version 02.03.2019)

Bei Kindern unter 12 Jahren und bei Patienten mit Nierenerkrankungen oder anderen Erkrankungen, welche die Pharmakokinetik verändern können, sollte das Dosierungsschema geändert werden, um eine ähnliche Exposition zu erreichen wie bei normalen erwachsenen Patienten.

In Anlehnung an: EUCAST General Consultation on dosing and modes of administration of antibacterial agents Consultation period 15 July – 15 September, 2018

Konsequenzen der Anwendung der neuen EUCAST-Regeln für die Definition von MRGN

Bisher war es eine geübte Praxis, die Kategorien „resistent“ und „intermediär“ für Berichte zur Antibiotikaresistenz als „nicht sensibel“ zu gruppieren. Dies wurde auch in der bisherigen Definition der MRGN so gehandhabt. Durch die neue Kategorisierung ist es nicht mehr sinnvoll und inhaltlich auch nicht angemessen „I“ zu „R“ zu gruppieren.

Somit ist eine neue, den SIR-Definitionen der EUCAST angepasste Definition von MRGN erforderlich. Gemäß dieser neuen Definition, sollen künftig bei Verwendung des EUCAST-Systems nur die mit „R“ bewerteten Antibiotikagruppen für die Klassifizierung als MRGN verwendet werden (s. Tab. 2).

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

KRINKO: Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. *Epid Bull* 2019;9:82 – 83 | DOI 10.25646/5916

Entsprechend der Empfehlung „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ **wird auf dem Befund weiterhin die Klassifizierung als 3MRGN oder 4MRGN mitgeteilt.**

EUCAST-Neudefinition der Kategorie „I“ – zum Umgang hinsichtlich der Meldepflicht

Im Rahmen der **Meldepflicht** sind weiterhin ***Acinetobacter* spp. und Enterobacterales** (früher: Enterobacteriaceae) zu melden, wenn sie phänotypisch der Kategorie „R“ oder „I“ in Bezug auf **Carbapeneme** zugeordnet werden oder bei Nachweis einer **Carbapenemase-Determinante**.

Begründung:

Aus Gründen der Praktikabilität sollen einheitliche Regeln in der Meldepflicht angewendet werden. Das heißt, sowohl bei Resistenztestungen, die nach CLSI-Standards als auch EUCAST-Standards bewertet wurden, sind *Acinetobacter* spp. und Enterobacterales zu melden, wenn sie phänotypisch der Kategorie „R“ oder „I“ in Bezug auf Carbapeneme zugeordnet wurden.

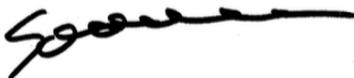
Robert Koch-Institut: EUCAST-Neudefinition der Kategorie „I“ – zum Umgang hinsichtlich der Meldepflicht. *Epid Bull* 2019;9:84 | DOI 10.25646/5917

Weitere Informationen finden Sie unter:

- <http://www.eucast.org>
- <http://www.nak-deutschland.org>

Für Fragen stehen wir Ihnen jederzeit unter 0234/3077100 zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Claas Scharmann
- Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie –

- http://www.nak-deutschland.org/ni_files/nak-deutschland/NeueBedeutung_20181122_final.pdf
- EUCAST General Consultation on dosing and modes of administration of antibacterial agents Consultation period 15 July – 15 September, 2018
- https://dgpi.de/go/wp-content/uploads/2018/10/EUCAST_Empfindlichkeitskategorien_04_10_2018.pdf
- <http://www.nak-deutschland.org/aktuelle-version.html>
- KRINKO: Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. *Epid Bull* 2019;9:82 – 83 | DOI 10.25646/5916
- Robert Koch-Institut: EUCAST-Neudefinition der Kategorie „I“ – zum Umgang hinsichtlich der Meldepflicht. *Epid Bull* 2019;9:84 | DOI 10.25646/5917