



Nationales Antibiotika-
Sensitivitätstest-Komitee

EUCAST verändert die Definition von SIR bei Resistenztestungen – I bedeutet künftig nicht mehr intermediär

Auswirkungen auf mikrobiologische Befundmitteilung und Anwendung in der Klinik

Im Juli dieses Jahres hat das EUCAST die Kategorien S und I zur Bewertung der Ergebnisse von Resistenztestungen endgültig neu definiert.

Das I in der Bedeutung von „intermediär“ bzw. „vermindert empfindlich“ wird es ab dem 1.1.2019 nicht mehr geben. Die Bedeutung von I als Pufferzone für technische Messschwierigkeiten wird in Zukunft ebenso entfallen. S in der neuen Definition bedeutet „sensibel bei normaler Exposition“, d.h. wenn bei normaler Exposition des Infektionserregers gegenüber der Substanz (Standarddosis in der üblichen Darreichungsform) eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg besteht. I in der neuen Definition bedeutet „sensibel bei erhöhter Exposition“, d.h. wenn bei erhöhter Exposition des Infektionserregers gegenüber der Substanz eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg besteht. Die erhöhte Exposition kann z.B. durch eine erhöhte Dosis, eine veränderte Verabreichungsform u.a. erreicht werden.

Im Folgenden wird auf die veränderte Bedeutung, erforderliche Maßnahmen für mikrobiologische Labore und die Konsequenzen der neuen Definition eingegangen.

Hintergrund:

I wird bisher als intermediär definiert, jedoch im Labor für drei verschiedene Bedeutungen verwendet.

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

Klinisch tätige Kollegen konnten bisher nicht wissen, welche der drei Bedeutungen bei einem konkreten Antibiotogramm zur Anwendung gekommen ist. Dies hat in der Praxis dazu geführt, dass I als „halbresistent“ oder resistent bewertet wurde. I wurde auch im Sinne von „I don't know/I don't use it“ oder „Infektiologen vorbehalten“ gedeutet. In der Interpretation von Hygienebefunden (MRGN-Klassifizierung nach KRINKO) wurde I gleichfalls wie R bewertet.

Um eine eindeutige Definition zu erreichen, hat das EUCAST nach einem langen Entscheidungsprozess mit mehreren Wide Consultations beschlossen, die Definitionen für die Bewertungskategorien von I klarzustellen. Hierbei wurden sowohl die Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees (NAK) als auch andere Gruppen in die Entscheidungsfindung eingebunden. Der Beschluss lautete, I nur noch in der Bedeutung „susceptible, increased exposure“ (sensibel bei erhöhter Exposition) anzuwenden. Dies hat weitreichende Konsequenzen, da bei bestimmten Erreger/Antibiotika-Kombinationen selbst im Fall von Infektionen durch Wildtyp-Stämme eine erhöhte Antibiotikadosierung erforderlich ist, welche somit eigentlich als I gekennzeichnet werden

müssten. Dies kann 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 und weitere NAKs hatten daher 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 Mehrzahl der befragten NAKs und Gremien sprachen sich für die Beibehaltung der Buchstaben S, I und R aus. Ihr Hauptargument war, dass die vorhandenen Laborinformationssysteme oder Resistenztestungsautomaten dann nicht umgestellt werden müssen.

Auch wenn das deutsche NAK die getroffene Entscheidung als wenig glücklich erachtet, muss die Mehrheitsentscheidung jetzt schnell umgesetzt werden, da die Neudefinition von S/I/R bereits mit der Veröffentlichung der neuen Grenzwerttabellen am 1. Januar 2019 in Kraft treten wird. Sowohl mikrobiologische Labore, als auch die Befundempfänger in der Klinik müssen umdenken: I darf keinesfalls mehr wie R, sondern muss wie ein S mit Dosisempfehlung verstanden werden.

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 bei erhöhter Exposition des Infektionserregers gegenüber der Substanz eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg besteht, 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.

Für mikrobiologische Labore ändert sich durch die Neudefinition wenig. Die Ergebnisse von Resistenztestungen werden weiterhin als S, I und R bewertet und klinische Grenzwerte (clinical breakpoints) werden weiterhin angegeben als $S \leq x \text{ mg/L}$, $I > x$ aber $\leq y \text{ mg/L}$ und $R > y \text{ mg/L}$. Hierbei sind x und y die MHK-Grenzwerte, die für die einzelnen Erreger der EUCAST-Grenzwert-Tabelle entnommen werden können: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.

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 Tabelle hierfür keine I-Kategorie mehr ausgewiesen (z.B. bei Moxifloxacin, Linezolid oder Cefuroxim po).

Der Logik folgend müsste bei Spezies, deren Therapie grundsätzlich einer hohen Dosis bedarf, die Bezeichnung für den Wildtyp I lauten. Dies trifft z.B. auf *Pseudomonas* zu.

Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) 12.09.2018

Antibiotikum	Wildtyp	
Piperacillin-Tazobactam	I	Die Therapie benötigt die hohe Dosierung (4 x 4,5g).
Imipenem	I	Die Therapie erfordert die hohe Dosierung (4 x 1g).
Meropenem	S	Für die Therapie ist die Standarddosis (3 x 1g) ausreichend.
Ceftazidim	I	Für die Therapie ist die hohe Dosierung erforderlich (3 x 2g); es sind auch 2 x 1g und 3 x 1g zugelassen
Ceftazidim-Avibactam	S	Die zugelassene Dosierung ist 3 x 2,5g; sie entspricht bereits der hohen Dosierung von 3 x 2g Ceftazidim.
Ciprofloxacin	I	Die Therapie erfordert die hohe Dosierung (3 x 400mg).

Diese Darstellung hätte nach allgemeiner Einschätzung zur Folge, dass praktisch ausschließlich die mit einem S bewerteten Antibiotika für die Therapie verwendet würden. Um dieses Vorgehen zu vermeiden, vertritt das EUCAST den Standpunkt, dass die erhöhte Dosis bei *Pseudomonas* spp. die Standarddosis ist und sich das S auf diese Dosis/Dosierungsart bezieht. Damit wird die „Standarddosis“ eine speziesabhängige Größe. Der folgende Befund der Empfindlichkeitstestung :

Antibiotikum	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Piperacillin-Tazobactam	S	S
Imipenem	S	S
Meropenem	S	S
Ciprofloxacin	S	S

ist regelkonform, obwohl die Therapie des *Pseudomonas* der erhöhten Dosierung von 4 x 4,5g bei Piperacillin-Tazobactam bzw. 3 x 400mg bei Ciprofloxacin bedarf. Es wird erwartet, dass dieser Dosierungshinweis den Einsendern vom Labor in geeigneter Weise mitgeteilt wird (z.B. durch Kommentare). Das NAK hat hierfür bereits Vorschläge zur Kommentierung erstellt, siehe <http://www.nak-deutschland.org/Befundkommentare.html>

Ein Formulierungsvorschlag für *P. aeruginosa* wäre z.B.

„Die Resistenztestung erfolgt nach EUCAST. Die Interpretation basiert bei *Pseudomonas aeruginosa* auf

Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) 12.09.2018

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 oder Cefepim 3 x 2g iv; Imipenem 4 x 1g iv; 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.“

Unglücklicherweise sind die Grenzwerte bei *P. aeruginosa* nicht die einzige Ausnahme einer speziesspezifischen Standarddosis. Bezugnehmend auf das obige Beispiel sind folgende Angaben ebenfalls regelkonform,

Antibiotikum	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Piperacillin-Tazobactam	S	S	S
Imipenem	S	S	S
Meropenem	S	S	S
Ciprofloxacin	S	S	
Levofloxacin	S	S	S

obwohl den Grenzwerten für Levofloxacin bei *P. aeruginosa* und *S. pneumoniae* die hohe Dosierung zugrunde liegt. Das Problem ist, dass sich die Ausnahmen nunmehr nicht nur auf einzelne Spezies sondern auf bestimmte Erreger/Antibiotika-Kombinationen beziehen. Nachfolgende Angaben wären auch korrekt,

	<i>S. aureus</i>
Levofloxacin	S
Ciprofloxacin	S

obwohl sich die Kategorisierung bei Levofloxacin auf die Normaldosis (1 x 500mg) und bei Ciprofloxacin auf die höhere Dosis (3 x 400mg) bezieht. Kurios wird die Situation, wenn für die eine getestete Spezies die Kategorie „empfindlich bei erhöhter Exposition“ definiert ist, die Angabe „I“ also erfolgen muss, und die zweite Spezies für das gleiche Antibiotikum die Anmerkung „sensibel, gilt nur für hohe Dosis“ trägt. Unterschiedliche Angaben beziehen sich dann auf dieselbe Dosierung.

Da die bisherigen Inkonsistenzen des Systems durch neue ersetzt wurden, ist zu erwarten, dass die eigentlich sinnvolle eindeutige Definition von I nicht überall verstanden und umgesetzt werden wird. Das NAK hat auf einer Sondersitzung am 03.09.2018 daher einen Vorschlag für die Umsetzung der EUCAST-Entscheidung erarbeitet, der hier zur Diskussion gestellt wird.

Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) 12.09.2018

Ziel ist, in konsistenter Weise auf die Notwendigkeit der erhöhten Exposition hinzuweisen. Das NAK schlägt vor, die Angabe S durch SN (sensibel bei normaler Exposition) und I durch SE (sensibel bei erhöhter Exposition) darzustellen. Für das o.g. Beispiel würde der Befund dann wie folgt gestaltet werden:

Antibiotikum	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Piperacillin-Tazobactam	SN	SE
Ciprofloxacin	SN	SE

Die Angaben blieben auch in allen anderen oben genannten Beispielen konsistent.

An geeigneter Stelle könnte ein Verweis auf die Dosierungstabelle oder ein Auszug aus der Tabelle selbst angebracht werden. Die Bezeichnungen SN und SE müssten außerdem auf dem Befund erläutert werden.

Unabhängig von der Entscheidung über den Vorschlag zur Umsetzung der EUCAST-Vorgaben für Deutschland muss folgendes beachtet werden:

1. I bedeutet nicht mehr „intermediär“.
I kann in der Zukunft unter keinen Umständen mehr als Pufferzone dienen, um Ungenauigkeiten der Resistenztestung auszudrücken oder auf einen fehlenden/ungewissen therapeutischen Effekt hinzuweisen. Die Bewältigung technischer Herausforderungen bei der Resistenztestung obliegt der Verantwortlichkeit des Labors und sollte nicht dem Befundempfänger aufgebürdet werden. Daher darf I nicht mehr in dieser Bedeutung verwendet werden. Gelegentlich kann dies dazu führen, dass die Ergebnisse der Resistenztestungen bestimmter Erreger/Antibiotika-Kombinationen nicht eindeutig bewertet werden können. Ein entsprechender Hinweis kann zukünftig auf dem Befund vermerkt werden (EUCAST arbeitet z. Zt. an Kommentierungsvorschlägen). Außerdem wird es eine Zusammenstellung derjenigen Erreger/Antibiotika-Kombinationen geben, bei denen solche Bewertungsschwierigkeiten typischerweise auftreten. Derartige problematische Ergebnisbereiche werden als „area of technical uncertainty, ATU“ bezeichnet.
2. Es ist nicht mehr sachgerecht, in Statistiken I (oder SE) zu R zu rechnen.
Resistenzstatistiken, die dazu verwendet werden initiale Therapien festzulegen, müssen I (oder SE) zu dem therapierbaren Anteil, d.h. S zählen. Ebenso sollte mit anderen Statistiken verfahren werden, die einen Überblick über die „Resistenzsituation“ in Deutschland geben sollen oder solche Daten verwenden (z.B. ARS).
3. Die MRGN-Klassifizierung muss überdacht werden.
Auch die MRGN-Klassifizierung rechnet I zu R. Wenn man I (oder SE) als „therapeutisch zugänglich bei der hohen zugelassenen Dosis“ betrachtet, wäre dies nicht mehr im Sinne der Richtlinie („Verlust von mehr als zwei der genannten Antibiotikagruppen für die Therapie“).

Die wichtigste Aufgabe der mikrobiologischen Labore wird es sein, die Einsender auf die neue Bedeutung von I hinzuweisen, sowohl in den Befundkommentaren als auch durch weitere Maßnahmen (z.B. Informationsschreiben, Informationsveranstaltung, siehe unten).

Mit der neuen Definition und den entsprechenden Grenzwerten zeigen sowohl S (SN) als auch I (SE) an, dass die entsprechende Substanz für die Therapie in Betracht kommt.

I darf nicht wie R interpretiert werden, sondern als S mit Dosierungsempfehlung!

Ein als I (SE) gekennzeichnetes Antibiotikum ist nicht notwendigerweise weniger wirksam, als ein mit S angegebene, sondern weist lediglich darauf hin, dass hier gegenüber anderen Erregern oder Isolaten eine höhere Exposition zur Erreichung eines klinischen Effekts erreicht werden muss.

Einsender von mikrobiologischen Laboren müssen über die Veränderungen frühzeitig informiert werden, um eine Fehlanwendung von Antibiotika und eine weitere Zunahme von multiresistenten Erregern zu vermeiden. Dies kann durch Informationsveranstaltungen, Veröffentlichungen, durch Broschüren u.ä. erreicht werden. Sowohl das EUCAST als auch das NAK werden hierfür Materialien zur Verfügung stellen, um die mikrobiologischen Labore zu unterstützen.

Fragen zur Veränderung der Definitionen von S, I und R können an das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) gerichtet werden:

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

nak@p-e-g.org

Für das deutsche NAK

Sören Gatermann (Vorsitzender)

Axel Hamprecht (stellv. Vorsitzender)

Michael Kresken (Sekretär)

Zusammenfassung

1. I bedeutet künftig nicht mehr intermediär, sondern erhält die neue Bedeutung: *sensibel bei erhöhter Exposition* (susceptible, increased exposure).
2. I darf nicht wie R interpretiert werden, sondern als S mit Dosierungsempfehlung.
3. S und I implizieren, dass die betreffende Substanz für die Therapie in Betracht kommt.
4. I darf nicht mehr von Laboren als Pufferzone/bei nicht eindeutig bestimmbar Ergebnis verwendet werden.
5. Resistenzstatistiken sowie die krankenhaushygienische Klassifizierung von Erregern aufgrund von Antibiogrammen (MRGN) müssen angepasst werden.