



MEPHISTOPHELES:

"Der Geist der Medizin ist leicht zu fassen: Ihr durchstudiert die groß' und kleine Welt um es am Ende gehn zu lassen wie's Gott gefällt."



JOHANN WOLFGANG VON GOETHE: Faust.

Uraufführung: 1829.

Die Area of Technical Uncertainty (ATU) Konsequenz aus dem neuen I

© Ernst Molitor

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie

Nicht-finanzielle Interessen



- Arbeit als Oberarzt und Stellvertreter des Institutsdirektors im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie.
- Mitglied des ABS-Teams des Universitätsklinikums Bonn
- Mitglied in der American Society for Microbiology
- Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
- Mitglied in der PAUL-EHRLICH-Gesellschaft
- Mitglied in der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
- Mitglied im Lenkungsausschuß des Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees
- Oberfeldarzt d. R. (nur aufgrund der Wehrpflicht)



Interessenskonflikt-Offenlegung



Der Vortragende hat Reisekostenerstattungen, Aufwandsentschädigungen und Vortragshonorare von folgenden Firmen und Einrichtungen erhalten:

- Ärztekammer Nordrhein
- Astra Zeneca
- BectonDickinson
- Hoffmann-La Roche
- Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein
- MSD SHARP & DOHME GmbH
- Novartis
- Open Properties
 Open Properties
- ROBERT-KOCH-Institut







Resistenztestung – Neue Definition der Kategorie "i" ab 1. April 2019

04.03.2019

Ab dem 1. April ändert das EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) die Definition der Kategorie "intermediär" (i).

2019

Kreative Befundung?



das Europäische Komitee für Antibiotika-Sensibilitäts-Testung (EUCAST) hat die Anwendung der Resistenzkategorie "intermediär", die in unseren Antibiogrammen als "teilsensibel" bzw. "T" bezeichnet wird, zum 1.1.2019 neu geregelt.

Bislang war die Verwendung dieser Kategorie für sehr unterschiedliche Konstellationen zulässig, z.B. auch, wenn aus technischen Gründen eine klare Unterscheidung zwischen "sensibel" und "resistent" nicht möglich war.

Durch die Änderung ist die Antibiogramm-Kategorie "T" nun ausschließlich Substanzen vorbehalten, die unter der Voraussetzung einer erhöhten Antibiotika-Exposition auf den Erreger wirksam sind, z.B. bei Verwendung einer gegenüber der Standardtherapie erhöhten Dosierung. Informationen über die relevanten Hochdosis-

мнк-Bestimmung im Dilutionsverfahren





- Abhängig unter anderem von
 - Medienzusammensetzung
 - Inokulum
 - Bebrütungstemperatur
 - Bebrütungsdauer
 - Konzentration des Wirkstoffs
- Ablesung zensurierter Meßwerte!

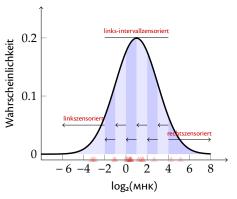
Methodische Einschränkungen

2019

мнк-Bestimmung im Dilutionsverfahren







Methodische Einschränkungen

Simulierte Daten: $log_2(y)$ normalverteilt,

$$\bar{x} = 1$$
, $\sigma = 2$.

nach: van de Kassteele, J, van Santen-Verheuvel, MG, Koedijk, FDH, et al.: Antimicrob.

Agents Chemother. 2012 (56): 1557-1563.

- Abhängig unter anderem von
 - Medienzusammensetzung
 - Inokulum
 - Bebrütungstemperatur
 - Bebrütungsdauer
 - Konzentration des Wirkstoffs
- Ablesung zensurierter Meßwerte!

Unsicherheiten bei "intermediär"





HOLZAÜGE SEI WACHSAM!

Comic: Jürgen Janson, janson-karikatur.de

- Exposition (z. B. Dosierung, Verabreichungsintervall, Verabreichungsart)
- therapeutische Wirksamkeit
- Labor-Ergebnis

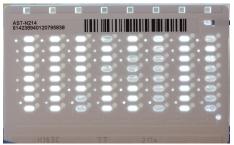
Technische Unsicherheit



- Empfindlichkeitsbestimmung mit abgeleiteten Verfahren (z. B. Agardiffusion, Vitek2*)
- Qualitätsmängel bei Medien oder Testkits, z. B. löchrige Blisterverpackungen ...

Technische Unsicherheit





Vitek2®-AST-Karte

- Empfindlichkeitsbestimmung mit abgeleiteten Verfahren (z. B. Agardiffusion, Vitek2®)
- Qualitätsmängel bei Medien oder Testkits, z. B. löchrige Blisterverpackungen ...

2019

Wohin mit der Unsicherheit?



- Manche Empfindlichkeitsergebnisse lassen sich nicht reproduzierbar einer Emfindlichkeitskategorie zuordnen, obwohl
 - die Untersuchung richtig durchgeführt wurde
 - und der Meßwert (z. B. MHK) korrekt ist.
- Vor solchen
 Erreger-Chemotherapeutikum Ergebnis-Tripel wird mit der Area of Technical Uncertainty (ATU) gewarnt.
- ATU ist keine Empfindlichkeitskategorie und wird nicht als solche im Befund berichtet.



- Manche Empfindlichkeitsergebnisse lassen sich nicht reproduzierbar einer Emfindlichkeitskategorie zuordnen, obwohl
 - die Untersuchung richtig durchgeführt wurde
 - (2) und der Meßwert (z. B. MHK) korrekt ist.
- Vor solchen
 Erreger-Chemotherapeutikum Ergebnis-Tripel wird mit der Area of Technical Uncertainty (ATU) gewarnt.
- ATU ist keine Empfindlichkeitskategorie und wird nicht als solche im Befund berichtet.

イロナイ御ナイミナイミナ



- Manche Empfindlichkeitsergebnisse lassen sich nicht reproduzierbar einer Emfindlichkeitskategorie zuordnen, obwohl
 - die Untersuchung richtig durchgeführt wurde
 - und der Meßwert (z. В. мнк) korrekt ist.
- Vor solchen
 Erreger-Chemotherapeutikum Ergebnis-Tripel wird mit der Area of Technical Uncertainty (ATU) gewarnt.
- ATU ist keine Empfindlichkeitskategorie und wird nicht als solche im Befund berichtet.

イロナイ御ナイミナイミナ



- Manche Empfindlichkeitsergebnisse lassen sich nicht reproduzierbar einer Emfindlichkeitskategorie zuordnen, obwohl
 - die Untersuchung richtig durchgeführt wurde
 - und der Meßwert (z. В. мнк) korrekt ist.
- Vor solchen
 Erreger-Chemotherapeutikum Ergebnis-Tripel wird mit der Area of Technical Uncertainty (ATU) gewarnt.
- ATU ist keine
 Empfindlichkeitskategorie und wird
 nicht als solche im Befund berichtet.



- Manche Empfindlichkeitsergebnisse lassen sich nicht reproduzierbar einer Emfindlichkeitskategorie zuordnen, obwohl
 - die Untersuchung richtig durchgeführt wurde
 - und der Meßwert (z. В. мнк) korrekt ist.
- Vor solchen
 Erreger-Chemotherapeutikum Ergebnis-Tripel wird mit der Area of Technical Uncertainty (ATU) gewarnt.
- ATU ist keine Empfindlichkeitskategorie und wird nicht als solche im Befund berichtet.

ATU: Was legt EUCAST fest? Area of Technical Uncertainty (ATU) in antimicrobial susceptibility testing





- Die ATU-Warnung kann ignoriert werden.



¹www.eucast.org, abgerufen am 8.5.2019





- Die ATU-Warnung kann ignoriert werden.
- Auf die ATU-Warnung kann reagiert werden:

^{4 □ &}gt; 4 □ > 4 □ > 4 □ >





- Die ATU-Warnung kann ignoriert werden.
- Auf die ATU-Warnung kann reagiert werden:
 - Bei Verdacht auf einen technischen Fehler: Wiederholung der Untersuchung.

^{4 □ &}gt; 4 □ > 4 □ > 4 □ >





- Die ATU-Warnung kann ignoriert werden.
- Auf die ATU-Warnung kann reagiert werden:
 - Bei Verdacht auf einen technischen Fehler: Wiederholung der Untersuchung.
 - Bei Verfügbarkeit eines zuverlässigeren Verfahrens: Einsatz des höherwertigen Verfahrens.

¹www.eucast.org, abgerufen am 8.5.2019 4 □ > 4 □ > 4 □ > 4 □ >





- Die ATU-Warnung kann ignoriert werden.
- Auf die ATU-Warnung kann reagiert werden:
 - Bei Verdacht auf einen technischen Fehler: Wiederholung der Untersuchung.
 - Bei Verfügbarkeit eines zuverlässigeren Verfahrens: Einsatz des höherwertigen Verfahrens
 - Möglichkeiten der Befundung:
 - Angabe der Empfindlichkeitskategorie mit Hinweis auf die Unsicherheit

 - Angabe der Kategorie

Ranstelle von Soder I.

¹www.eucast.org, abgerufen am 8.5.2019







- Die ATU-Warnung kann ignoriert werden.
- Auf die ATU-Warnung kann reagiert werden:
 - Bei Verdacht auf einen technischen Fehler: Wiederholung der Untersuchung.
 - Bei Verfügbarkeit eines zuverlässigeren Verfahrens: Einsatz des höherwertigen Verfahrens
 - Möglichkeiten der Befundung:
 - Angabe der Empfindlichkeitskategorie mit Hinweis auf die Unsicherheit

 - Angabe der Kategorie

Ranstelle von Soder I.

¹www.eucast.org, abgerufen am 8.5.2019







- Die ATU-Warnung kann ignoriert werden.
- Auf die ATU-Warnung kann reagiert werden:
 - Bei Verdacht auf einen technischen Fehler: Wiederholung der Untersuchung.
 - Bei Verfügbarkeit eines zuverlässigeren Verfahrens: Einsatz des höherwertigen Verfahrens
 - Möglichkeiten der Befundung:
 - Angabe der Empfindlichkeitskategorie mit Hinweis auf die Unsicherheit
 - Weglassen der Empfindlichkeitskategorie mit Hinweis auf die Unsicherheit

Ranstelle von Soder I.

¹www.eucast.org, abgerufen am 8.5.2019





- Die ATU-Warnung kann ignoriert werden.
- Auf die ATU-Warnung kann reagiert werden:
 - Bei Verdacht auf einen technischen Fehler: Wiederholung der Untersuchung.
 - Bei Verfügbarkeit eines zuverlässigeren Verfahrens: Einsatz des höherwertigen Verfahrens
 - Möglichkeiten der Befundung:
 - Angabe der Empfindlichkeitskategorie mit Hinweis auf die Unsicherheit
 - Weglassen der Empfindlichkeitskategorie mit Hinweis auf die Unsicherheit
 - Angabe der Kategorie

Lanstelle von S

bzw.

R anstelle von S oder L

¹www.eucast.org, abgerufen am 8.5.2019





- Die ATU-Warnung kann ignoriert werden.
- Auf die ATU-Warnung kann reagiert werden:
 - Bei Verdacht auf einen technischen Fehler: Wiederholung der Untersuchung.
 - Bei Verfügbarkeit eines zuverlässigeren Verfahrens: Einsatz des höherwertigen Verfahrens
 - Möglichkeiten der Befundung:
 - Angabe der Empfindlichkeitskategorie mit Hinweis auf die Unsicherheit
 - Weglassen der Empfindlichkeitskategorie mit Hinweis auf die Unsicherheit
 - Angabe der Kategorie

Lanstelle von S

bzw.

R anstelle von S oder L

Besprechung des Ergebnisses mit den Behandelnden!

¹www.eucast.org, abgerufen am 8.5.2019



Kulturelle Untersuchung

- Urethralflora , darunter Enterokokken
- Pseudomonas aeruginosa (1)
 Kodierhinweis: B96.5!
- Gesamtkeimzahl: 10⁴/ml
- · Sproßpilze nicht nachgewiesen
- · MRSA nicht nachgewiesen
- Antibakterielle Wirkstoffe nicht nachgewiesen.

		Resultat-Nr			
Substanz	:	1			
Piperacilli	n	MHK: 8.0			
Piperacilli	n/Tazobactam	MHK: 8.0			
Ceftazidir	n	MHK: 4.0			
Cefepim		MHK: <1.0			
Imipenem		MHK; 2.0			
Meropene	em	S MHK: <0.25			
Gentamic	in	MHK; <1.0			
Amikacin		MHK; <2.0			
Tobramyo	in	MHK: <1.0			
Aztreonar	n	MHK: 4.0			
Ciprofloxa	cin	MHK: <0.25			
Colistin		MHK: 4.0			
	vertung nach EU	ICAST-NAK			
	ensibel bei Norr	naldosis,			
 sensibel bei erh\u00f6hter Exposition, 					
🖪 r	esistent,				
	imale Hemmkor	zentration in m			





Empfindlichkei	tsbestimmung
	Resultat-Nr.
Substanz	1
Piperacillin	MHK: 8.0
Piperacillin/Tazobactam	MHK: 8.0
Ceftazidim	MHK: 4.0
Cefepim	MHK: ≤1.0
Imipenem	MHK: 2.0
Meropenem	S MHK: <0.25
Gentamicin	I MHK: ≤1.0
Amikacin	MHK; <2.0
Tobramycin	MHK: ≤1.0
Aztreonam	MHK: 4.0
Ciprofloxacin	MHK: ≤0.25
Colistin	★ MHK: 4.0
Bewertung nach	EUCAST - NAK
S sensibel bei Norn	naldosis,
 sensibel bei erhöl 	nter Exposition,
R resistent,	
unzuverlässiges l MHK: Minimale Hemm	Jntersuchungsergebnis nkonzentration in mg/l

- Keine Empfindlichkeitskategorie, Hinweis auf die Unsicherheit.
- Empfindlichkeitskategorie, Hinweis auf die Unsicherheit.
- Ignorieren der ATU-Warnung

Die Bewertung als 1 bedeutet, dass die Therapie einer hohen Dosis bedarf



Empfindlich	eitsbestimmung
	Resultat-Nr.
Substanz	1
Piperacillin	0
1 iporuoiiii1	MHK: 8.0
Piperacillin/Tazobactam	MHK: 8.0
Ceftazidim	0
Contacionii	MHK: 4.0
Cefepim	MHK: <1.0
to to come	<u> </u>
Imipenem	MHK: 2.0
Meropenem	8
меторологи	MHK: ≤0.25
Gentamicin	MHK: <1.0
	MHK: ≤1.0
Amikacin	MHK: ≤2.0
Tobramycin	0
,	MHK: ≤1.0
Aztreonam	MHK: 4.0
	Mrik. 4.0
Ciprofloxacin	MHK: ≤0.25
Colistin	R
001101111	MHK: 4.0
_ Bewertung na	ach EUCAST-NAK
sensibel bei Normal	dosis,
 sensibel bei erhöhte 	r Exposition,
R resistent,	
	ssiges Untersuchungsergebni nmkonzentration in mg/l

(siehe https://mibi32.hygiene.intern/dosages-eucast.pdf)

- Keine Empfindlichkeitskategorie, Hinweis auf die Unsicherheit.
- Empfindlichkeitskategorie, Hinweis auf die Unsicherheit.
- Ignorieren der ATU-Warnung



	Resultat-Nr.
Substanz	1
Piperacillin	MHK: 8.0
Piperacillin/Tazobactam	MHK: 8.0
Ceftazidim	MHK: 4.0
Cefepim	MHK: ≤1.0
Imipenem	MHK: 2.0
Meropenem	S MHK: ≤0.25
Gentamicin	MHK: <1.0
Amikacin	U MHK: ≤2.0
Tobramycin	MHK: ≤1.0
Aztreonam	MHK: 4.0
Ciprofloxacin	MHK: ≤0.25
Colistin	R MHK: 4.0
Bewertung nach Eu	ICAST - NAK
sensibel bei Norr	
sensibel bei erhö	hter Exposition,
resistent, MHK; Minimale Hemmkor	zentration in m

- Keine Empfindlichkeitskategorie, Hinweis auf die Unsicherheit.
- Empfindlichkeitskategorie, Hinweis auf die Unsicherheit.
- Ignorieren der ATU-Warnung



ATU in der aktuellen EUCAST-Tabelle

		мн	мнк in mg/l			нD in	mm
Erreger	Wirkstoff	S≤	R>	ATU	S≥	R<	ATU
Enterobacterales	Amoxicillin- Clavulansäure	8	8	-	19	19	19–20
Enterobacterales	Piperacillin- Tazobactam	8	16	16	20	17	17–19
Enterobacterales	Ceftarolin	0,5	0,5	-	23	23	22-23
Enterobacterales	Ciprofloxacin	0,25	0,5	0,5	25	22	22-24

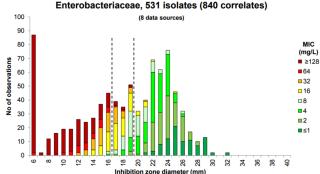






		мі	мнк in mg/l			нD in	mm
Erreger	Wirkstoff	S≤	R>	ATU	S≥	R<	ATU
Enterobacterales	Piperacillin- Tazobactam	8	16	16	20	17	17–19

Piperacillin-tazobactam 30-6 µg vs. MIC Enterobacteriaceae, 531 isolates (840 correlates)





ATU in der aktuellen EUCAST-Tabelle

	мнк			мнк in mg/l		нно in mm		
Erreger	Wirkstoff	S≤	R>	ATU	S≥	R<	ATU	
Enterobacterales	Amoxicillin- Clavulansäure	8	8	-	19	19	19-20	
Enterobacterales	Piperacillin- Tazobactam	8	16	16	20	17	17–19	
Enterobacterales	Ceftarolin	0,5	0,5	-	23	23	22-23	
Enterobacterales	Ciprofloxacin	0,25	0,5	0,5	25	22	22-24	
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin- Tazobactam	16	16	-	18	18	18–19	
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim- Avibactam	8	8	-	17	17	16–17	
Pseudomonas aeruginosa	Colistin	2	2	4	-	_	-	



ATU in der aktuellen EUCAST-Tabelle (II)



	мнк			g/l	ŀ	нD in	mm
Erreger	Wirkstoff	S≤	R>	ATU	S≥	R<	ATU
Stapyhlococcus epidermidis	Cefoxitin-Screen	_	_	_	25	25	25-27
Staphylococcus aureus	Ceftarolin	1	1	1	20	20	19-20
Staphylococcus aureus	Ceftobiprol	2	2	2	17	17	16-17
Staphylococcus aureus	Amikacin	8	16	16	18	16	15-19
Haemophilus influenzae	Ampicillin	1	1	-	16	16	16-19
Haemophilus influenzae	Amoxillin- Clavulansäure	2	2	-	15	15	14–16
Haemophilus influenzae	Piperacillin- Tazobactam	0,25	0,25	-	27	27	24–27
Haemophilus influenzae	Imipenem	2	2	-	20	20	6-19
Haemophilus influenzae	Cefuroxim i. v.	1	2	2	27	25	25-27

Erfahrungen im IMMIP Bonn



- Umstellung zum 1.1.2019
- Unter 21747 Empfindlichkeitsbestimmungen ergaben sich
 - 759 ATU-Warnungen (3,5 % aller Isolate)
 - 535 zu Piperacillin/Tazobactam
 - 224 zu Ciprofloxacin
 - Bei einem Proteus-vulgaris-Isolat mit
 New-Delhi-Metallo-β-Laktamase-Nachweis (NDM1) gab es wenig Alternativen

Erfahrungen im IMMIP Bonn



- Umstellung zum 1.1.2019
- Unter 21747 Empfindlichkeitsbestimmungen ergaben sich
 - 759 ATU-Warnungen (3,5 % aller Isolate)
 - 535 zu Piperacillin/Tazobactam
 - 224 zu Ciprofloxacin
 - Bei einem Proteus-vulgaris-Isolat mit
 New-Delhi-Metallo-β-Laktamase-Nachweis (NDM1) gab es wenig Alternativen.

Umgang mit ATU



- Viele Alternativen:
 - Kategorie nicht berichten oder
 - R berichten.
 - Hinweis auf Unsicherheit.
- Relevanter Nachweis, wenig Alternativen:
 - Soweit möglich, besseres Verfahren einsetzen mit dem Ziel einer sicheren Bewertung.²
 - Hinweis auf Unsicherheit

²EUCAST 4/2019: Bei einem ε-Test-Hersteller sind Streifen mit guter Korrelation zum lutionsverfahren verfügbar.

Umgang mit ATU



- Viele Alternativen:
 - Kategorie nicht berichten oder
 - R berichten.
 - Hinweis auf Unsicherheit.
- Relevanter Nachweis, wenig Alternativen:
 - Soweit möglich, besseres Verfahren einsetzen mit dem Ziel einer sicheren Bewertung.²
 - Hinweis auf Unsicherheit

²EUCAST 4/2019: Bei einem ε-Test-Hersteller sind Streifen mit guter Korrelation zum Dilutionsverfahren verfügbar.

Aktuelle ATU-Warnungen



Erreger		мнк in mg/l			нно in mm			
	Wirkstoff	S≤	R>	ATU	S≥	R<	ATU	
Enterobacterales	Amoxicillin-Clavulansäure	8	8	_	19	19	19-20	
Enterobacterales	Piperacillin-Tazobactam	8	16	16	20	17	17-19	
Enterobacterales	Ceftarolin	0,5	0,5	-	23	23	22-23	
Enterobacterales	Ciprofloxacin	0,25	0,5	0,5	25	22	22-24	
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin-Tazobactam	16	16	-	18	18	18-19	
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim-Avibactam	8	8	-	17	17	16-13	
Pseudomonas aeruginosa	Colistin	2	2	4	-	-	-	
Stapyhlococcus epidermidis	Cefoxitin-Screen	-	-	-	25	25	25-23	
Staphylococcus aureus	Ceftarolin	1	1	1	20	20	19-20	
Staphylococcus aureus	Ceftobiprol	2	2	2	17	17	16-1	
Staphylococcus aureus	Amikacin	8	16	16	18	16	15-19	
Haemophilus influenzae	Ampicillin	1	1	-	16	16	16-19	
Haemophilus influenzae	Amoxillin-Clavulansäure	2	2	-	15	15	14-10	
Haemophilus influenzae	Piperacillin-Tazobactam	0,25	0,25	-	27	27	24-2	
Haemophilus influenzae	Imipenem	2	2	-	20	20	6-19	
Haemophilus influenzae	Cefuroxim i. v.	1	2	2	27	25	25-2	