



## EUCAST hat die Definition von SIR bei Resistenztestungen verändert – I bedeutet „sensibel bei erhöhter Exposition“

### 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.

## Vorschläge für die Umsetzung der neuen Definition

### Auswirkungen auf mikrobiologische Befundmitteilung und Anwendung in der Klinik

EUCAST hat die Kategorien S und I zur Bewertung der Ergebnisse von Resistenztestungen neu definiert. Um eine eindeutige Definition des vorher unscharf gebrauchten I zu erreichen und die Therapiemöglichkeiten zu erweitern, hat das EUCAST die Definitionen für die Bewertungskategorien von I überarbeitet. I wird 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*, s.u.).

Bei Unkenntnis der neuen Definition kann eine Fehlinterpretation des I zu einer nicht optimalen bzw. zu breiten Antibiotikatherapie führen und damit zu einer Verschärfung der ohnehin problematischen Resistenzsituation.

Sowohl mikrobiologische Labore, als auch die Befundempfänger in der Klinik müssen umdenken: **I darf keinesfalls mehr wie R, sondern muss wie ein S mit Dosierungsempfehlung verstanden werden.**

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).

#### Wie ändern sich Antibiotogramme durch die neue Definition?

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

Beispiele:

*Proteus mirabilis*, Wildtyp

Antibiotikum	Bisheriges Antibiotogramm	Neues Antibiotogramm
Ampicillin	S	S
Piperacillin-Tazobactam	S	S
Imipenem	S	I
Meropenem	S	S
Ciprofloxacin	S	S
Cotrimoxazol	S	S

\*bei Anwendung der NAK-Bewertung

*Acinetobacter baumannii*, Wildtyp

Antibiotikum	Bisheriges Antibiotogramm	Neues Antibiotogramm
Imipenem	S	S
Meropenem	S	S
Ciprofloxacin	S	I
Cotrimoxazol	S	S

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

## Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) 23.06.2021

Neben den schon derzeit als I gekennzeichneten Erreger-/Antibiotikakombinationen ist noch bei einer Reihe von anderen Erreger-/Antibiotikakombinationen immer eine erhöhte Dosierung notwendig, z.B. bei *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Imipenem oder Ciprofloxacin. Der Logik folgend muss bei diesen Spezies, deren Therapie grundsätzlich einer hohen Dosis bedarf, die Bezeichnung für den Wildtyp nicht mehr S, sondern I lauten.

*P. aeruginosa*, Wildtyp

Antibiotikum	Bisheriges Antibiogramm	Neues Antibiogramm
Piperacillin-Tazobactam	S	I
Imipenem	S	I
Meropenem	S	S
Ceftazidim	S	I
Ceftazidim-Avibactam	S	S
Ciprofloxacin	S	I

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

Um Fehltherapien aufgrund von Unterdosierungen zu vermeiden, sollte den Einsendern vom Labor ein Dosierungshinweis mitgeteilt werden (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 Ergebnisse für Piperacillin±Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Aztreonam und Ciprofloxacin gelten nur für die hohe Dosis und sind daher als I (empfindlich bei erhöhter Antibiotikaexposition) gekennzeichnet. (+Link auf Dosierungs-Tabelle).*

Die oben dargestellte Problematik trifft neben *Pseudomonas* spp. auch auf eine Reihe anderer Erreger-/Antibiotikakombinationen zu, s. Tabelle 1.

## Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) 23.06.2021

**Tabelle 1:** Erreger-/Antibiotikakombinationen, bei denen eine erhöhte Exposition notwendig ist und als I gekennzeichnet sind:

Erreger	Antibiotika
<i>Pseudomonas</i> spp.	Piperacillin±Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Aztreonam, Levofloxacin und Ciprofloxacin
Enterobacterales	Cefazolin, Cefuroxim i.v., Temocillin
<i>S. aureus</i>	Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ceftriaxon, Cefotaxim
<i>Enterococcus</i> spp.	Imipenem
<i>Streptococcus A, B, C und G</i> Gruppe	Levofloxacin
<i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacin
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicillin (p.o.)
<i>Campylobacter jejuni/coli</i> <i>Corynebacterium</i> spp.	Ciprofloxacin
<i>Bacillus</i> spp.	Ciprofloxacin, Levofloxacin
<i>S. maltophilia</i>	Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Des Weiteren sollte im **Zeitraum der Umstellung** auf allen Befunden mit Antibiogramm ein Text erscheinen, der auf die neue Definition hinweist, z.B.:

*Das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) hat neue Kategorien für die Bewertung von Antibiotika eingeführt. I=Intermediär i.S. einer verminderten Empfindlichkeit gibt es nicht mehr. Sowohl S als auch I bedeuten in Zukunft sensibel, jedoch mit einer Dosierungsempfehlung zur Therapieoptimierung: S bedeutet sensibel bei normaler Exposition, I bedeutet sensibel bei erhöhter (Increased) Exposition. Ein mit I gekennzeichnetes Antibiotikum ist bei korrekter Dosierung nicht weniger wirksam als ein mit S gekennzeichnetes. Bitte berücksichtigen Sie dies bei der Auswahl von Antibiotika! Weitere Infos unter [www....](#) oder telefonisch...*

### Nach dem Zeitraum der Umstellung

*Die Resistenztestung erfolgt nach EUCAST. Hierbei ist zu beachten, dass die Interpretation nur gültig ist, sofern die eingesetzten Dosierungen den EUCAST-Vorgaben entsprechen ([http://...](#)).*

Das NAK empfiehlt, die neuen Bedeutungen frühzeitig durch Schulungen, Befundkommentare etc. an die Befundempfänger zu kommunizieren.

Ferner sollte die Verwendung der Klassifizierung in abhängigen Systemen berücksichtigt werden (z.B. Statistikmodule, Surveillance-Untersuchungen sowie MRGN-Klassifikation). *Für das Isolat wurden einige Antibiotika als I bewertet, dies bedeutet, dass die Therapie einer hohen Dosis bedarf.* (ggf. Link auf Dosierungstabelle)

## Weitere Konsequenzen der Neudefinition von I

### Kommunikation der Veränderungen

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, möglichst vor der Umstellung auf die neuen Grenzwerte und der Einführung der neuen Definition von I. Ab dem Zeitpunkt der Umstellung sollte die neue Bedeutung von I eindeutig auf den Befunden hervorgehoben werden. Um die mikrobiologischen Labore für Schulungsveranstaltungen zu unterstützen, stellen sowohl das EUCAST wie auch das NAK weitere geeignete Materialien zur Verfügung.

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](mailto:nak@p-e-g.org)

Für das deutsche NAK

Sören Gatermann (Vorsitzender)  
Axel Hamprecht (stellv. Vorsitzender)  
Michael Kresken (Sekretär)

### Zusammenfassung

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