



Nationales Antibiotika-
Sensitivitätstest-Komitee

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

Auswirkungen auf mikrobiologische Befundmitteilung und Anwendung in der Klinik

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

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

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 ans 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 mit mehreren Wide Consultations 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*, s.u.).

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 NAKs 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 bereits mit der Veröffentlichung der neuen Grenzwerttabellen am 1. Januar 2019 in Kraft treten. 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.

Die neuen Definitionen von S, I und R lauten:

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

I – Sensibel bei erhöhter Exposition: Ein Mikroorganismus wird als <i>Sensibel bei erhöhter Exposition*</i> 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 <i>Resistent</i> 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 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/.

Einige Breakpoints mussten angepasst werden, damit die neuen Definitionen sinnvoll angewendet werden können. Dies hat jedoch nur bei wenigen Erreger-/Antibiotika-Kombinationen Auswirkungen auf das Antibiogramm.

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 01.01.2019
Ampicillin	S (I*)	S (I*)
Piperacillin-Tazobactam	S	S
Imipenem	S	I
Meropenem	S	S
Gentamicin	S	S
Ciprofloxacin	S	S
Cotrimoxazol	S	S

*bei Anwendung der NAK-Bewertung

Acinetobacter baumannii, Wildtyp

	Bisheriges Antibiogramm	Antibiogramm ab 01.01.2019
Imipenem	S	S
Meropenem	S	S
Gentamicin	S	S
Ciprofloxacin	S	I
Cotrimoxazol	S	S

Die oben gezeigten Beispiele verdeutlichen, dass sich bei vielen Erregern zum 01.01.2019 wenig ändern wird. Imipenem bei *Proteus* spp. wird als I klassifiziert, ebenso Ciprofloxacin bei *Acinetobacter baumannii*, um die bei diesen Spezies notwendige höhere Dosis zu verdeutlichen.

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 müsste 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	Antibiogramm bisher/ab 01.01.2019	Eigentlich notwendige Klassifizierung, bisher noch nicht angewandt
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 schnell zum Einsatz von Meropenem oder Ceftazidim-Avibactam führen, obwohl es sich um ein voll empfindliches Isolat handelt. Um dieses Vorgehen zu vermeiden, klassifiziert EUCAST derzeit diese Antibiotika vorerst weiterhin als S, jedoch unter der Voraussetzung, dass die erhöhte Dosis bei *Pseudomonas* spp. die Standarddosis ist und sich das S auf diese Dosis/Dosierungsart bezieht.

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, Aminoglykoside und Ciprofloxacin gelten nur für die hohe Dosis (+Link auf Dosierungs-Tabelle).

Alternativ können auch die notwendigen Dosierungen angegeben werden, z.B. in verkürzter Form:
Die Resistenztestung erfolgt nach EUCAST. 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.

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

Tabelle 1: Erreger-/Antibiotikakombinationen, bei denen eine erhöhte Exposition notwendig ist, derzeit aber nicht als I gekennzeichnet werden:

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

Weitere Kommentare für diese Erreger-/Antibiotikakombinationen sollten von den Laboren entsprechend verwendet werden, um die Anwender auf die erforderlichen hohen Dosierungen hinzuweisen (falls nicht schon derzeit geschehen).

Die kann z.B. so erfolgen:

Die Klassifizierung als sensibel gilt für [Antibiotikum X] bei [Erreger Y] nur bei Anwendung einer hohen Dosis.

Es sei an dieser Stelle betont, dass die Notwendigkeit für höhere Dosierungen bei einigen Erreger-/Antibiotikakombinationen nicht erst seit der Neudefinition von I besteht, sondern bereits seit mehreren Jahren und eigentlich schon seit dieser Zeit von den Laboren kommuniziert werden müsste. Sofern dies bisher nicht geschehen ist, empfiehlt das NAK, dies jetzt unbedingt nachzuholen. Zusätzlich empfiehlt das NAK, I im Antibiogramm hervorzuheben, um auf die neue Bedeutung hinzuweisen. Dies kann z.B. als kursives I erfolgen (in vielen Laborinformationssystemen möglich).

Des Weiteren sollte im **Übergangszeitraum** 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 Übergangszeitraum:

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 wird weitere Vorschläge für Kommentare auf der NAK-Website zur Verfügung stellen, ebenso Informationen bzw. Präsentationen, die zur Schulung der Anwender verwendet werden können. Es ist

zu erwarten, dass EUCAST derzeit bestehende Inkonsistenzen, z.B. bei der Klassifizierung von *P. aeruginosa*, in den nächsten Jahren beseitigen wird (geplant für 2020). Das NAK empfiehlt (Beschluss vom 26.10.2018), die neuen Bedeutungen ab 01.01.2019 frühzeitig durch Schulungen, Befundkommentare etc. an die Befundempfänger zu kommunizieren. Des Weiteren empfiehlt es sich, sich schon jetzt auf die Umstellungen einzustellen, die in den folgenden Jahren anstehen. Eine Möglichkeit könnte sein, die notwendigen Veränderungen schon zum jetzigen Zeitpunkt vorweg zu nehmen, um eine zweimalige Schulung und mögliche Verwirrung der Befundempfänger zu vermeiden. Es könnten z.B. schon jetzt die Erreger-/Antibiotikakombinationen als I berichtet werden, bei denen der Wildtyp eine höhere Dosierung verlangt (z.B. Piperacillin-Tazobactam bei *P. aeruginosa*). Dies hat einige Vorteile, jedoch auch weitreichende Konsequenzen, die bedacht werden müssen. Zum einen setzt dies eine entsprechende Schulung der Befundempfänger voraus. Die Klassifizierung als I ohne weitere Schulungen kann zum vermehrten Einsatz von Reserveantibiotika führen, was vermieden werden muss. Ferner sollte die Verwendung der Klassifizierung in abhängigen Systemen berücksichtigt werden (z.B. Statistikmodule, Surveillance-Untersuchungen sowie MRGN-Klassifikation). Zudem sollte der Verlust einer einheitlichen Befunddarstellung in den verschiedenen Laboren bundesweit und innerhalb von Europa bedacht werden, wenn vom derzeitigen EUCAST-Standard abgewichen wird. Es empfiehlt sich, auch im Falle der vorweggenommenen Umstellung Kommentare anzubringen, die eindeutig auf die Bedeutung des „I“ hinweisen.

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

1. 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 darf 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 zu R zu rechnen. Resistenzstatistiken, die dazu verwendet werden, initiale Therapien festzulegen, müssen I 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 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“). Ohne Anpassung der Richtlinie müssten ab 2019 alle Isolate von *Acinetobacter* spp. als 3MRGN gekennzeichnet werden.

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, werden sowohl das EUCAST wie auch das NAK weitere geeignete Materialien zur Verfügung stellen.

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](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 **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 Antibioogrammen (MRGN) müssen angepasst werden.
6. Bei einigen Erreger-/Antibiotikakombinationen wird die neue Definition von I noch nicht konsequent angewendet und trotz Notwendigkeit einer erhöhten Exposition werden diese vorerst als S berichtet. Es ist daher bei den in Tabelle 1 aufgeführten Erreger-/Antibiotikakombinationen auf eine erhöhte Exposition/Dosis auf dem Befund hinzuweisen.