

Ursachen für unterschiedliche Ergebnisse

(A.Hirschl; Klin.Abt. Klin. Mikrobiol., MUW)

- Zugrunde liegende Methodik
 - Systematische Fehler
 - Individuelle Fehler
- Zweideutigkeit der Klassifikation
- KH-spezifische Adaptationen

Tab. 2 Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften (R=resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel)

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		<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 (sensibel)	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)
² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Piperacillin + Tazobactam bei Enterobakterien?

Ausschlaggebend für die Verwendung von Piperacillin statt Piperacillin/Tazobactam für die MRGN-Klassifikation waren die folgenden Gründe:

- Piperacillin/Tazobactam ist bei vielen ESBL-Stämmen *in vitro* sensibel. Es wird aber in Deutschland bei solchen Bakterienstämmen nicht einheitlich befundet. Während einige Labore es entsprechend EUCAST-Empfehlungen als sensibel berichten, interpretieren andere Labore es als resistent. Für beide Vorgehensweisen gibt es Argumente und ein einheitliches Vorgehen in dieser Frage ist in Kürze nicht zu erwarten.
- Die Resistenztestung für Piperacillin/Tazobactam und damit auch die Ermittlung der Resistenzkategorie ist stark methodenabhängig (Pitout et al., Int J Antimicrob Agents 2008; 32: 333-338; Titelman et al., APMIS 2011; 119: 853-863).
- Würde man für die Klassifikation das Testergebnis für Piperacillin/Tazobactam nach den *in vitro*-Ergebnissen ohne etwaige Interpretation heranziehen, würde das bedeuten, dass von allen ESBL-*K. pneumoniae* und -*E. coli* lediglich 10-30% als 3MRGN klassifiziert würden (Titelman et al., APMIS 2011; 119: 853-863). Angesichts der Tatsache, dass für die Klassifikation als 3MRGN bereits die Fluorochinolon-Resistenz gefordert wird und damit nur ca. 80% aller ESBL-*K. pneumoniae* und -*E. coli* in diese Kategorie fallen und unter Berücksichtigung, dass bei diesen Stämmen nur in Risikobereichen des Krankenhauses besondere hygienische Maßnahmen ergriffen werden, würde eine weitere Einengung der Kategorie 3MRGN durch Berücksichtigung des *in vitro*-Ergebnisses von Piperacillin/Tazobactam der Grundaussage der Empfehlungen zuwiderlaufen und sich auch zu stark von Empfehlungen anderer europäischer Länder unterscheiden.

Penicillin-Betalaktamase-Inhibitor Kombinationen statt Piperacillin bei Enterobakterien?

Escherichia coli

Cefotaxim R
n = 255/3074
8,3 %

Ciprofloxacin R
Amox./Clav. R
n = 141
55,3 %

Ciprofloxacin R
Amox./Clav. S
n = 56
22,0 %

Ciprofloxacin S
n = 58
22,7 %

Penicillin-Betalaktamase-Inhibitor Kombinationen statt Piperacillin bei Enterobakterien?

Klebsiella spp.

Cefotaxim R
n = 100/865
11,6 %

Ciprofloxacin R
Amox./Clav. R
n = 80
80,0 %

Ciprofloxacin R
Amox./Clav. S
n = 8
8,0 %

Ciprofloxacin S
n = 12
12,0 %

Einfluss von Cefepim auf die MRGN-Klassifikation von P. aeruginosa (n = 1303)

Piperacillin/ Tazobactam	Ceftazidim	Meropenem	Ciprofloxacin	MRGN N / % von Gesamt	MRGN + Cefepim N / % von Gesamt
S	R	R	R	30 / 2,3	20 / 1,5
R	S	R	R	17 / 1,3	17 / 1,3
R	R	S	R	11 / 0,8	7 / 0,5
R	R	R	S	35 / 2,7	25 / 1,9
R	R	R	R	121 / 9,3	105 / 8,1

P. aeruginosa: Piperacillin oder Piperacillin /Tazobactam ?

Table 1

Susceptibility rates of piperacillin/tazobactam and 9 other agents tested against 25 460 *P. aeruginosa* isolates collected in the SENTRY Program (1999–2007)

Antimicrobial agent	% susceptible by region (no. tested)			
	EU (7695)	NA (9047)	LA (4277)	APAC (4441)
Piperacillin/ tazobactam	<u>83.0^a</u>	88.7	<u>74.8</u>	82.9
Piperacillin	78.4	86.1	67.7	79.3
Ticarcillin/ clavulanate	71.6	77.2	56.4	67.6
Ticarcillin	70.0	78.7	55.4	73.6
Cefepime	77.1	84.8	64.6	77.0
Ceftazidime	75.9	82.4	62.8	74.7
Imipenem	78.0	85.9	68.7	80.4
Meropenem	81.5	89.4	71.6	<u>83.5</u>
Ciprofloxacin	70.7	76.1	58.6	75.8
Tobramycin	77.0	<u>92.0</u>	63.8	82.2

^a Underlined value indicate highest susceptibility (broadest spectrum) in the region.

P. aeruginosa: MRGN (n =214)

Piperacillin/ Tazobactam	Ceftazidim	Meropenem	Ciprofloxacin	MRGN N / % von Gesamt
S	R	R	R	30 / 14,0
R	S	R	R	17 / 7,9
R	R	S	R	11 / 5,1
R	R	R	S	35 / 16,4
R	R	R	R	121 / 56,5

Carbapenemase-Screening (EUCAST 12/2013)

Table 1. Clinical breakpoints and screening cut-off values for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (according to EUCAST methodology).

Carbapenem	MIC (mg/L)		Disk diffusion zone diameter (mm) with 10 µg disks	
	S/I breakpoint	Screening cut-off	S/I breakpoint	Screening cut-off
Meropenem ¹	≤2	>0.12	≥22	<25 ²
Imipenem ³	≤2	>1	≥22	<23
Ertapenem ⁴	≤0.5	>0.12	≥25	<25

¹Best balance of sensitivity and specificity

²In some cases zone diameters for OXA-48-producers are up to 26 mm, so <27 mm may be used as a screening cut-off in countries where OXA-48 is endemic, but at the expense of lower specificity.

³With imipenem, the separation between the wild-type and carbapenemase-producers is relatively poor. Imipenem is therefore not recommended for use as a stand-alone screening test compound.

⁴High sensitivity but low specificity, and therefore not recommended for routine use.

3/4 MRGN- Klassifikation

Gruppe	Substanz	Enterob./ A. baumannii Gruppe ¹		P. aeruginosa	
		3 MRGN	4 MRGN	3 MRGN	4 MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin ²	NT ³	NT ³	nur eine der	I/R
3./4. Gen. Cephalosporine	Cefotaxim	I/R	I/R		4 Gruppen
	Ceftazidim und Cefepim	NT	NT	I/R	
Carbapeneme	Meropenem	S	I/R	I/R	
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	I/R	S/I/R	wirksam	I/R

¹ A. baumannii, A. pittii und A. nosocomialis

² Bei Pseudomonas aeruginosa: Piperacillin + Tazobactam

³ Wenn Cefotaxim I/R oder bei ESBL-bildenden Enterobakterien (unabhängig vom Cefotaxim-Testergebnis) als resistent werten und angeben

o Bei ESBL-bildenden Enterobakterien aber nicht MRGN: Keimname + ESBL+ BBN im Befundkommentar

o Der Nachweis von ESBL (3MRGN+ oder 4MRGN+), Carbapenemasen sowie die Kombination von AmpC+Porinverlust wird zusätzlich angegeben

o Enterobakterien: Bei Nachweis einer Carbapenemase unabhängig von der Meropenem-Empfindlichkeit → immer 4 MRGN

NT = wird nicht getestet

3 MRGN: "Multiresistente gramnegative Stäbchen (MRGN) mit Resistenz/reduzierter Empfindlichkeit gegen 3 von 4 Antibiotikagruppen (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3./4. Generation, Carbapeneme, Fluorchinolone)."

4 MRGN: "Multiresistente gramnegative Stäbchen (MRGN) mit Resistenz/reduzierter Empfindlichkeit gegen 4 von 4 Antibiotikagruppen (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3./4. Generation, Carbapeneme, Fluorchinolone)."

Resümee der Diskussion am 19.3.2015

- Eine einheitliche Klassifikation ist wünschenswert um der Intention der Empfehlung (Prävention der Übertragung von multiresistenten gramnegativen Stäbchen) Rechnung zu tragen.
- Aus pragmatischen Gründen ist es am sinnvollsten die Empfehlungen der KRINKO **unverändert** (und unter Berücksichtigung sämtlicher, nach der Publikation im Bundesgesundheitsblatt 2012 erschienenen Anmerkungen) zu übernehmen.
- In diesem Sinne wird an der Abteilung des Verfassers das gegenüber der vorherigen Folie leicht veränderte Schema zukünftig angewendet.
- Im Sinne der allgemeinen Anwendbarkeit sind Labor-spezifische Anmerkungen nicht mehr enthalten.

3/4 MRGN- Klassifikation

Gruppe	Substanz	Enterob./ A. baumannii Gruppe ¹		P. aeruginosa	
		3 MRGN	4 MRGN	3 MRGN	4 MRGN
Acylureidopenicilline	Piperacillin	NT ²	NT ²	4 Gruppen wirksam	I/R ³
3./4. Gen. Cephalosporine	Cefotaxim	I/R	I/R		NT
	Ceftazidim und Cefepim	NT	NT		I/R
Carbapeneme	Meropenem	S	I/R		I/R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	I/R	S/I/R		I/R

¹ A. baumannii, A. pittii und A. nosocomialis

NT = wird nicht getestet

² Wird von Cefotaxim abgeleitet, aber am Befund nicht angegeben. Ausnahme: Screening-Proben

³ Wird am Befund nicht angegeben. Ausnahme: Screening-Proben

- o Der Nachweis von ESBL, Carbapenemasen sowie die Kombination von AmpC/ESBL+Porinverlust wird zusätzlich angegeben
- o Enterobakterien: Bei Nachweis einer Carbapenemase unabhängig von der Meropenem-Empfindlichkeit → immer 4 MRGN

3 MRGN: "Multiresistente gramnegative Stäbchen (MRGN) mit Resistenz/reduzierter Empfindlichkeit gegen 3 von 4 Antibiotikagruppen (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3./4. Generation, Carbapeneme, Fluorchinolone)."

4 MRGN: "Multiresistente gramnegative Stäbchen (MRGN) mit Resistenz/reduzierter Empfindlichkeit gegen 4 von 4 Antibiotikagruppen (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3./4. Generation, Carbapeneme, Fluorchinolone)."

Anmerkung zu Screening: es erfolgt nur die Testung der für die Klassifikation relevanten Substanzen