RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

RUB

Die neuen EUCAST Expert-Rules: Auswirkungen auf den mikrobiologischen Befund? Und was gibt es sonst noch Neues bei EUCAST?

N | A | K

Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee

Robert Koch-Instituts • Referenznetzwerk des

Sören Gatermann

Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum,
Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger,
Nationales Antibiotika-Sensitivitätstestkomitee

Ziele der Bearbeitung

- Die Regeln sollen eine Bedeutung für den Mikrobiologen und den Befund haben
- Gliederung
  - Intrinsische Resistenzen und ungewöhnliche Phänotypen
  - Expert-Regeln

Intrinsische Resistenzen und ungewöhnliche Phänotypen

- intrinsische Resistenz
  - wird praktisch immer bei Isolaten einer bestimmten Spezies gefunden
  - fast unabhängig davon, wie getestet wird
- ungewöhnliche Phänotypen
  - untypische Resistenz oder Empfindlichkeit

Beispiele

- Resistenz gegen Penicillin-G bei *S. pyogenes*

- Empfindlichkeit von *E. coli* bei Linezolid

Beispiele

- Resistenz gegen Penicillin-G bei *S. pyogenes*
- Empfindlichkeit von *E. coli* bei Linezolid

Implizite Expert-Regel

WENN
eine ungewöhnliche Resistenz vorliegt **ODER** eine intrinsische Resistenz fehlt
DANN
überprüfe Identifizierung und Resistenzbestimmung

Intrinsische Resistenz → „-“ in Grenzwerttabelle

Dash „-“ bedeutet, darf als resistent reportiert werden

- Penicillin-G und Enterobakterien
- Vancomycin und Enterobakterien
- *Pseudomonas aeruginosa* und Ampicillin

Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-Clavulanic acid	Ampicillin-sulbactam	Ticarcillin	Cefazolin, Cefalotin Cefalexin, Cefadroxil	Cefoxitin[2]	Cefuroxime	Tetracyclines	Tigecycline	Polymyxin B, Colistin	Nitrofurantoin
1.1	*Citrobacter koseri,Citrobacter amalonaticus*[3]	R			R							
1.2	*Citrobacter freundii*[4]	R	R	R		R	R					
1.3	*Enterobacter cloacae* complex	R	R	R		R	R					
1.4	*Enterobacter aerogenes*	R	R	R		R	R					
1.5	*Escherichia hermannii*	R			R							
1.6	*Hafnia alvei*	R	R	R		R	R					
1.7	*Klebsiella pneumoniae*	R			R							
1.8	*Klebsiella oxytoca*	R			R							
1.9	*Morganella morganii*	R	R	R		R			R		R	R
1.10	*Proteus mirabilis*								R	R	R	R
1.11	*Proteus penneri*	R				R		R	R	R	R	R
1.12	*Proteus vulgaris*	R				R		R	R	R	R	R
1.13	*Providencia rettgeri*	R	R	R		R		R	R	R	R	R
1.14	*Providencia stuartii*	R	R	R		R		R	R	R	R	R
1.15	*Raoultella* spp.	R			R							
1.16	*Serratia marcescens*	R	R	R		R	R	R	R[5]		R	R
1.17	*Yersinia enterocolitica*	R	R	R	R	R	R					
1.18	*Yersinia pseudotuberculosis*										R	

R = resistant

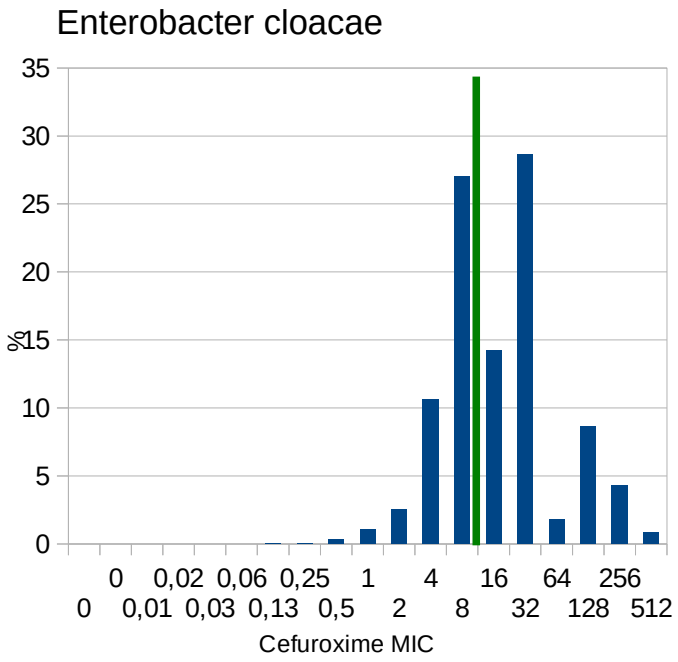
Rule no.	Organisms	Ampicillin	Amoxicillin-Clavulanic acid	Ampicillin-sulbactam	Ticarcillin	Ticarcillin-clavulanic acid	Piperacillin	Piperacillin-tazobactam	Cefazolin, Cefalothin Cefalexin, Cefadroxil	Cefotaxime	Ceftriaxone	Ceftazidime	Cefepime	Aztreonam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Ciprofloxacin	Chloramphenicol	Aminoglycosides	Trimethoprim	Fosfomycin	Tetracyclines	Tigecycline	Polymyxin B/Colistin
2.1	*Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter nosocomialis* and *Acinetobacter calcoaceticus* complex	R	R	Note[1]					R	R	R			R	R						R	R	R[2]	Note[2]	
2.2	*Achromobacter xylosoxydans*	R							R	R	R				R										
2.3	*Burkholderia cepacia* complex[3]	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R			R	R			R	R	R[4]	R	R			R
2.4	*Elizabethkingia meningoseptica*	R	R	R	R	R	R		R	R	R	R	R	R	R	R	R								R
2.5	*Ochrobactrum anthropi*	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R										
2.6	*Pseudomonas aeruginosa*	R	R	R					R	R	R				R				R	Note[5]	R		R	R	
2.7	*Stenotrophomonas maltophilia*	R	R	R	R		R	R	R	R	R			R	R	R	R			R[4]	R[6]	R	R[7]		

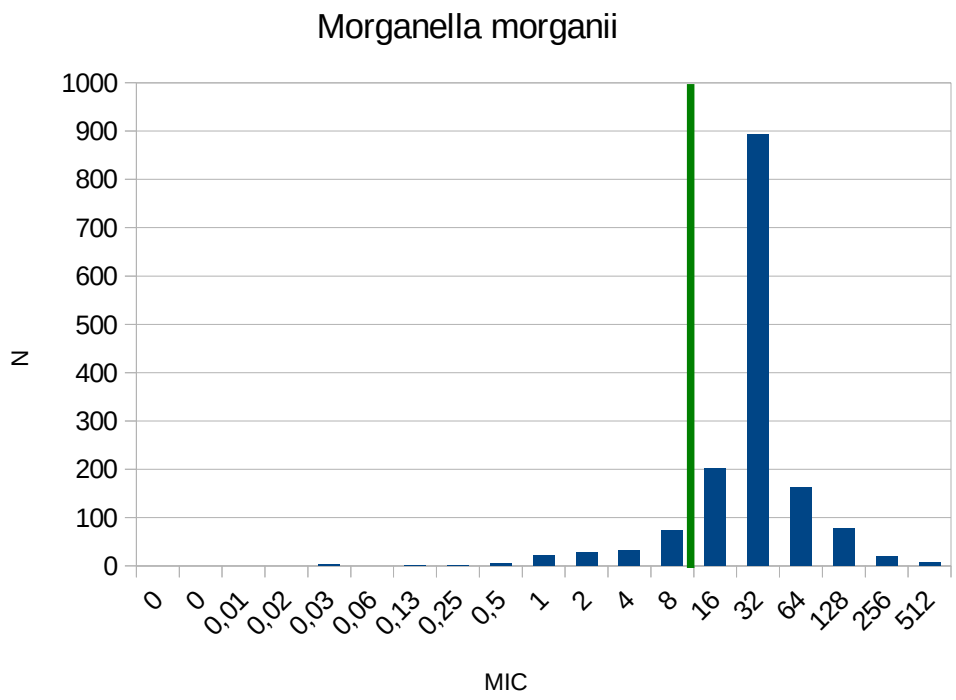
R = resistant

Grenzwerttabelle dazu:

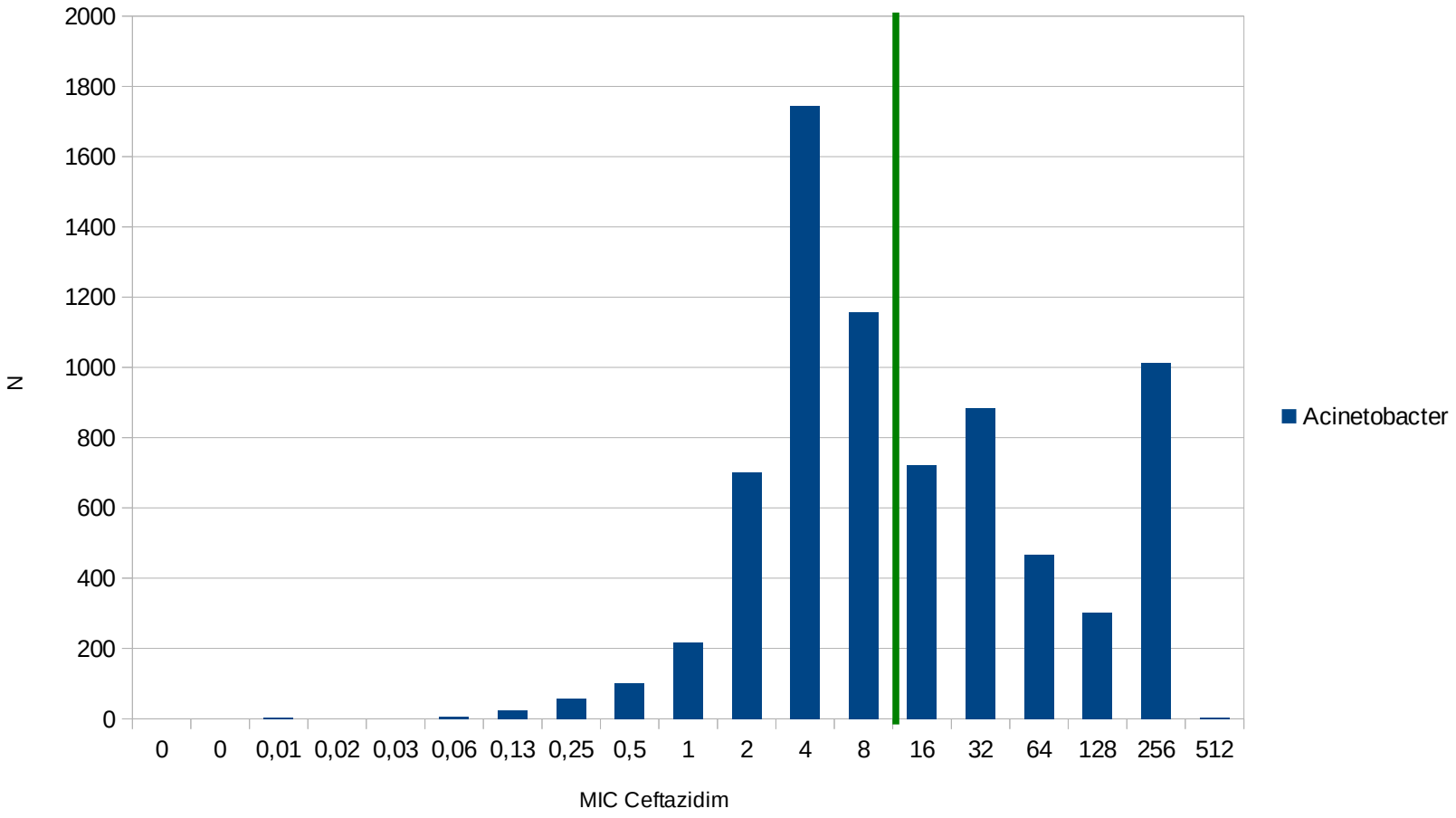
- Cefuroxim und Enterobakterien
  - nur für *E. coli, K. pneumoniae* und *P. mirabilis*
- Ceftazidim und *Acinetobacter baumannii*
  - Dash, „-“

Cefuroxim: MHK-Verteilungen





Acinetobacter und Ceftazidim



Dash „-“ und intrinsische Resistenz

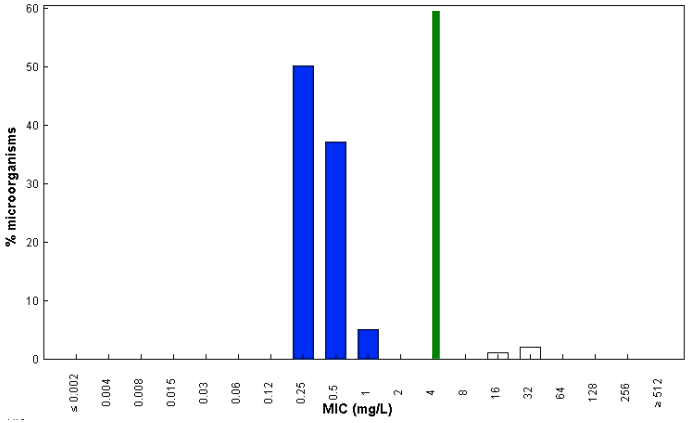
- ein „R“ in der Tabelle der intrinsischen Resistenzen bedeutet ein „-“ in der Grenzwerttabelle
- ein „-“ in der Grenzwerttabelle bedeutet nicht notwendig eine intrinsische Resistenz

Implizite Expert-Regel

- Ein „-“ in der Grenzwerttabelle bedeutet, dass das Antibiotikum für die Therapie nicht empfohlen wird und als „R“ reportiert werden darf, unabhängig vom Messwert.

Salmonella

- Aminoglycoside und bestimmte Cephalosporine werden zur Therapie nicht empfohlen
- die MHKs sind unter dem Grenzwert für *Enterobacterales*



- Dies ist somit eine Expert-Regel, keine intrinsische Resistenz

Neue Expert-Regeln

- geordnet nach Spezies (-Gruppen)
  - *Enterobacterales*
  - Staphylokokken
  - Streptokokken
- verlinkt von den Grenzwerttabellen

Beispiel

Enterobacteriaceae (new taxonomy: Enterobacterales*)

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 8.0, valid from 2018-01-01

Link to expert rules

MIC determination (broth microdilution according to ISO standard 20776-1 except for mecillinam and fosfomycin where agar dilution is used)
Medium: Mueller-Hinton broth
Inoculum: 5x10⁵ CFU/mL
Incubation: Sealed panels, air, 35±1°C, 18±2h
Reading: Unless otherwise stated, read MICs at the lowest concentration of the agent that completely inhibits visible growth.
Quality control: *Escherichia coli* ATCC 25922. For agents not covered by this strain and for control of the inhibitor component of beta-lactam inhibitor combinations, see EUCAST QC Tables.

Disk diffusion (EUCAST standardised disk diffusion method)
Medium: Mueller-Hinton agar
Inoculum: McFarland 0.5
Incubation: Air, 35±1°C, 18±2h
Reading: Unless otherwise stated, read zone edges as the point showing no growth viewed from the back of the plate against a dark background illuminated with reflected light.
Quality control: *Escherichia coli* ATCC 25922. For agents not covered by this strain and for control of the inhibitor component of beta-lactam inhibitor combination disks, see EUCAST QC Tables.

*** Recent taxonomic studies have narrowed the definition of the family Enterobacteriaceae. Some previous members of this family are now included in other families within the Order Enterobacterales. Breakpoints in this table apply to all members of the Enterobacterales.**

Penicillins[1]	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Benzylpenicillin	-	-		-	-
Ampicillin	81	8	10	14A,B	14B
Ampicillin-sulbactam	81,2	82	10-10	14A,B	14B
Amoxicillin	81	8	-	Note[C]	Note[C]
Amoxicillin-clavulanic acid	81,3	83	20-10	19A,B	19B
Amoxicillin-clavulanic acid (unco	321,3	323	20-10	16A,B	16B
Piperacillin	8	16	30	20	17
Piperacillin-tazobactam	84	164	30-6	20	17
Ticarcillin	8	16	75	23	20
Ticarcillin-clavulanic acid	83	163	75-10	23	20

Notes
Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints.

1/A. Wild type Enterobacteriaceae are categorised as susceptible to aminopenicillins.
Some countries prefer to categorise wild type isolates of *E. coli* and *P. mirabilis* as intermediate. When this is the case, use the MIC breakpoint S ≤ 0.5 mg/L and the corresponding zone diameter breakpoint S ≥ 50 mm.
2. For susceptibility testing purposes, the concentration of sulbactam is fixed at 4 mg/L.
3. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/L.
4. For susceptibility testing purposes, the concentration of tazobactam is fixed at 4 mg/L.
5. Breakpoints still under consideration.
6. Agar dilution is the reference method for mecillinam MIC

Enterobacterales | Enterobacterales_2 | Acinetobacter | Beta-Lactams | Fluorquinolones | ER.Enterobacterales | Sheet7

Sheet 2 of 7 | Default | German (Germany) | Average: ; Sum: 0 | 120%

r_enterobacteral | Organism(s)

	A	B	C	D	E
2	**Organism(s)**	**Indicator Antibiotic**	**Antibiotic Affected**	**Rule**	**Remarks**
3	*E. coli, P. mirabilis*	ampicillin	Piperacillin	IF ampicillin resistant THEN report piperacillin resistant regardless of test result	
4	*Klebsiella spp., Raoultella spp.*	piperacillin	Piperacillin	Report all Klebsiella spp. and Raoultella spp. piperacillin resistant	
5	*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii, Hafnia alvei*	cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime	cefotaxime, ceftriaxone and ceftazidime	IF susceptible *in vitro* to cefotaxime, ceftriaxone or ceftazidime, THEN note that monotherapy with cefotaxime, ceftriaxone or ceftazidime as well as combination therapy of these agents with an aminoglycoside should be discouraged owing to risk of selecting resistance, or suppress the susceptibility testing results for these agents.	Selection of AmpC derepressed cephalosporin resi occur during therapy. The risk is high in Enterobact and low in Morganella and Serratia. The use of a 3rd generation cephalosporin in combin aminoglycoside may also lead to failure by selectior Combination with quinolones has, however, been fo The selection risk is absent or much diminished for
6	*Serratia* spp., *Morganella morganii, Providencia* spp	cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime	cefotaxime, ceftriaxone and ceftazidime	IF susceptible *in vitro* to cefotaxime, ceftriaxone or ceftazidime, THEN note that monotherapy with cefotaxime, ceftriaxone or ceftazidime in rare cases my select resistant mutans.	
7	*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii, Serratia* spp., *Morganella morganii, Hafnia alvei*	cefuroxime,	cefuroxime,	IF susceptible *in vitro* to cefuroxime THEN report cefuroxime or any other second generation cephalosporin as resistant	Although strains may appear susceptible *in vitro* the higher than with *E. coli* and *Klebsiella* spp. and thera recommended. In addition, derepressed mutants ma with cef. III, see 9.2).
8	*E. coli, Klebsiella spp., Raoultella spp.*	Cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime,	cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime	IF intermediate or resistant to any 3rd generation (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) or 4th generation (cefepime) oxyimino-cephalosporin, AND susceptible to another 3rd or 4th generation cephalosporin THEN report as tested and enclose a warning on uncertain therapeutic outcome for infections other than urinary tract infections.	This phenotype is most often caused by ESBL prod producers are sometimes categorized as susceptib cephalosporins. With the exception of urinary tract i stream infections secondary to this origin, the use c in infections caused by ESBL producers remains cc should be approached with caution. There is less ex AmpC or OXA.-1 producers
	E. coli, Klebsiella spp., Raoultella spp.	Cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime,	piperacillin.tazobactam, amoxicillin.clavulanic acid	IF intermediate or resistant to any 3rd generation (cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime) or 4 th generation (cefepime) oxyimino	This phenotype is most often caused by ESBL prod producers are sometimes categorized as susceptib

Einige Regeln

- Für *E. coli* und *P. mirabilis*
  - **WENN** Ampicillin resistent
    DANN reportiere Piperacillin resistent
- Für *Klebsiella pneumoniae/oxytoca/variicola* und *Raoultella* spp.
  - reportiere Piperacillin resistent
- Für *Citrobacter freundii* und *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* (*Enterobacter*) *aerogenes*
  - reportiere Cefuroxim resistent

MLS_B Expert Regeln

Bei Staphylokokken, Streptokokken und Corynebakterien

WENN

Erythromycin resistent **UND** Clindamycin sensibel

DANN

teste auf Induktion der Clindamycin-Resistenz durch Erythromycin

WENN Induktion positiv

DANN reportiere Clindamycin resistent

ESBL-Regel (*E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca, K. variicola, Raoultella* spp.)

WENN

Intermediär **ODER** resistent gegen ein Cef III oder Cef IV **UND** sensibel gegen Amoxicillin-Clavulansäure oder Piperacillin-Tazobactam

DANN

füge einen Kommentar hinzu: „Therapie mit den Antibiotika ist bei einigen Infektionen unsicher, höhere Dosierungen oder besondere Applikationsformen (verlängerte Infusion, Dauerinfusion) sollten erwogen werden.“

NAK-DE

Neuere Studien zeigen, dass die Therapie von Blutstrominfektionen mit ESBL-bildenden *E. coli, P. mirabilis* und *Klebsiella* spp. mit Piperacillin-Tazobactam möglich ist, sofern eine ausreichend hohe Dosis (z.B. 4 x 4,5 g bei Patienten ohne Therapie-modifizierende Faktoren) bzw. eine verlängerte Infusionsdauer verwendet werden.

Alternativ kann „I“ angegeben werden.

http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nak-deutschland/Vorschlag_Kommentare_20180330.pdf

ESBL-Regel (*E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca, K. variicola, Raoultella* spp.)

WENN

Intermediär **ODER** resistent gegen ein Cef III oder Cef IV **UND** sensibel gegen ein anderes Cephalosporin

DANN

füge Kommentar hinzu: „Unsicherer Therapieerfolg bei Infektionen, die nicht in den Harnwegen sind oder von dort ausgehen. Therapie sollte nur mit Vorsicht erfolgen.“

NAK-DE

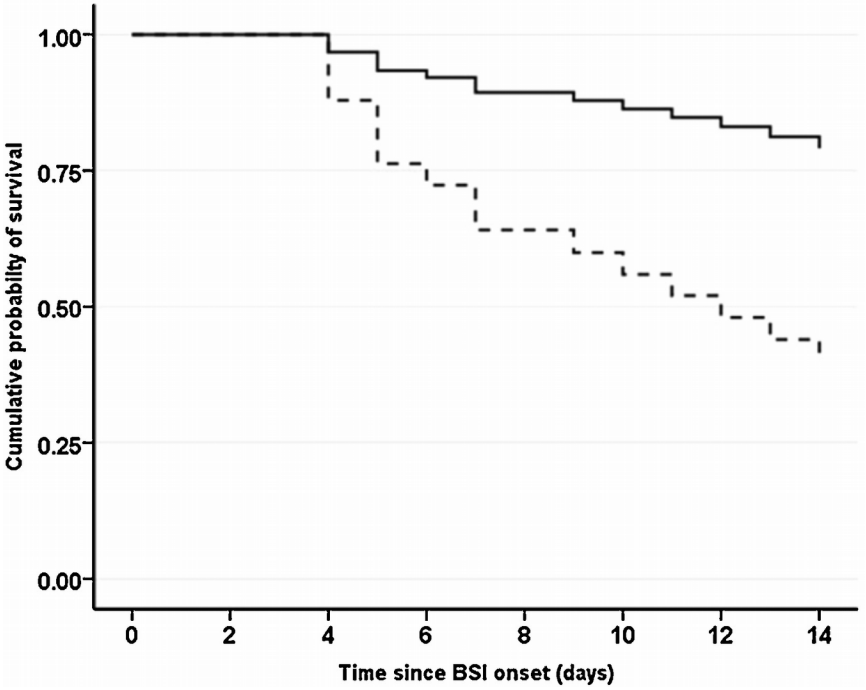
Das NAK empfiehlt abweichend vom EUCAST-Vorschlag, die Ergebnisse für solche Cephalosporine als „R“ oder gar nicht zu reportieren.

http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nak-deutschland/Vorschlag_Kommentare_20180330.pdf

Carbapenemasen erkennen

- wenn die MHK niedrig ist, kann ein so getestetes Carbapenem verwendet werden
- manche empfehlen dann Kombinationen
- manche sagen, die Therapie is weniger effektiv, wenn Carbapenemase vorhanden ist
  Hagihara et al JAC 68:161 (2013)
- und die Effektivität kann von der ß-Laktamase und der Dosierung abhängen
  Wiskirchen et al AAC 57:3936 (2013), AAC 58:1671 (2014)

Kombination ist eventuell besser als Einzelagens

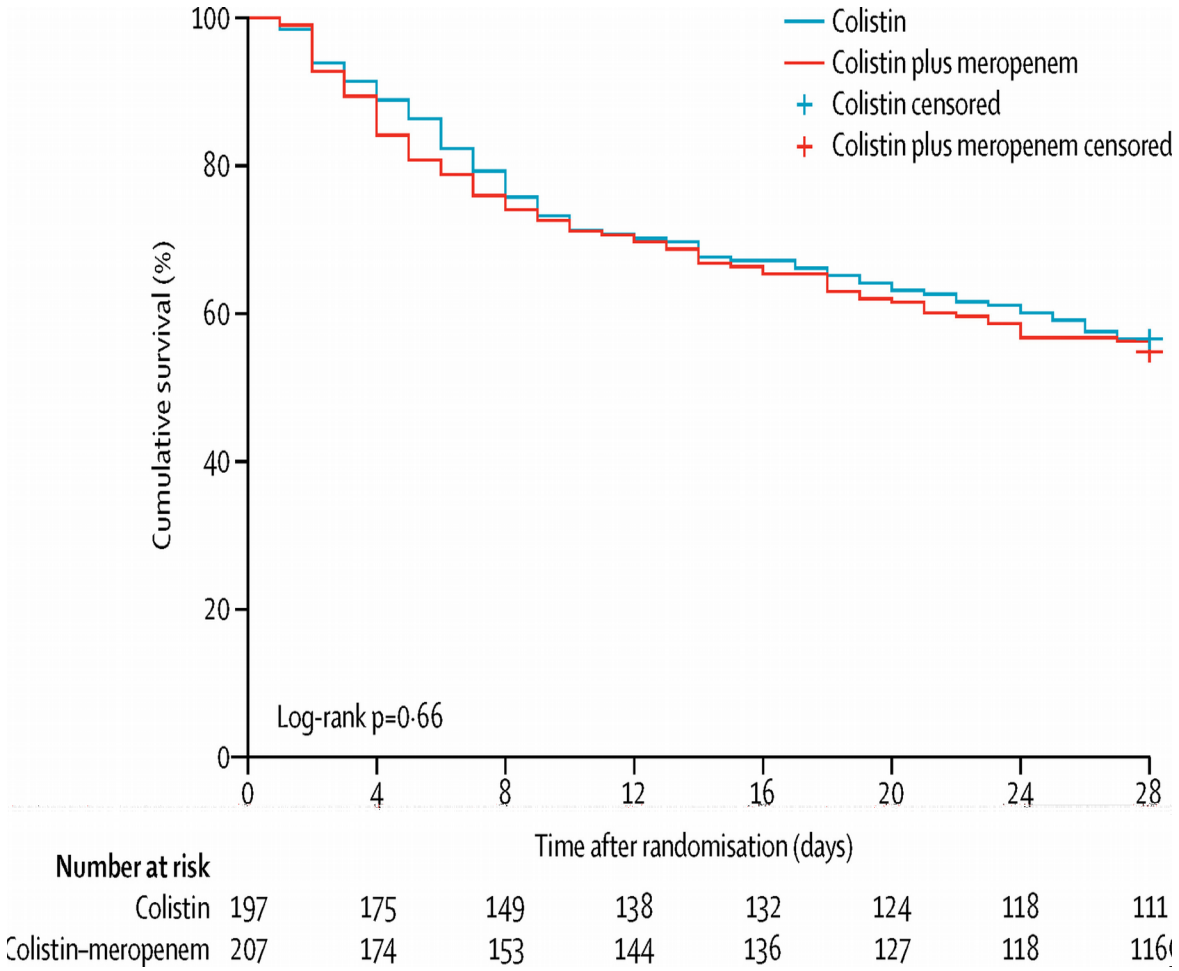


Combination therapy

Single agent

Tofas IJAA (2016) 47:335

Bei Acinetobacter ist Colistin-Meropenem nicht besser als Colistin allein



Paul Lancet Infect Dis. 2018 Apr;18(4):391-400.

Vardakas International Journal of Antimicrobial Agents 51 (2018) 535–547

Expert-Regel für Carbapenemasen

Carbapenemasen detektieren

http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/

WENN

eine Carbapenemase nachgewiesen wurde **UND** ein Carbapenem sensibel getestet wurde

DANN

füge einen Kommentar hinzu, der sagt, dass die Bedeutung für die Therapie unklar ist

Expert-Regel für Carbapenemasen

Carbapenemasen detektieren

http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/

WENN

eine Carbapenemase nachgewiesen wurde **UND** ein Carbapenem sensibel getestet wurde

DANN

füge einen Kommentar hinzu, der sagt, dass die Bedeutung für die Therapie unklar ist

NAK-DE

Geschulte Beratung suchen

Expert-Regeln

- Überprüfung von Identifizierung und Empfindlichkeitstest
- Änderung des Befundes
  - $MLS_B \rightarrow$ Angabe als „R“
  - Kommentierung des Befundes

Neuerungen 2019

- Redefinition des „I“
- Geänderte Grenzwerte für
  - Aminoglykoside
  - Carbapeneme

Alte Definitionen

Susceptible (S) - a micro-organism is defined as susceptible by a level of antimicrobial activity associated with a high likelihood of therapeutic success

Intermediate (I) - a micro-organism is defined as intermediate by a level of antimicrobial agent activity associated with uncertain therapeutic effect. It implies that an infection due to the isolate may be appropriately treated in body sites where the drugs are physically concentrated or when a high dosage of drug can be used; it also indicates a buffer zone that should prevent small, uncontrolled, technical factors from causing major discrepancies in interpretations.

Resistant (R) - a micro-organism is defined as resistant by a level of antimicrobial activity associated with a high likelihood of therapeutic failure.

Probleme des „I“

- I don't use it
- I don't know
- Indeterminate
- Id folks only
- „I“ ist auf dem Weg zu „R“
- Ich kann mich nicht entscheiden

Neue Definitionen 2019

S - Susceptible, standard dosing regimen: A microorganism is categorised as *Susceptible, standard dosing regimen,* when there is a high likelihood of therapeutic success using a standard dosing regimen of the agent.

I – Susceptible, increased exposure:A microorganism is categorised as *Susceptible, Increased exposure** when there is a high likelihood of therapeutic success because exposure to the agent is increased by adjusting the dosing regimen or by its concentration at the site of infection.

R - Resistant: A microorganism is categorised as *Resistant* when there is a high likelihood of therapeutic failure even when there is increased exposure.

Neue Definitionen 2019

S – Empfindlich bei Standarddosierung: Hohe Wahrscheinlichkeit des therapeutischen Erfolges bei Standarddosierung

I – Empfindlich bei erhöhter Dosierung (Exposure): Hohe Wahrscheinlichkeit des therapeutischen Erfolges bei erhöhter Dosierung (Exposure)

R - Resistent: wie bisher

Konsequenzen

- ein „I“ gibt es nur, wenn es mehrere zugelassene Dosierungen gibt
- wenn man sowieso eine hohe Dosierung nehmen muss, ist die Kategorisierung „I“
- man braucht eine neue Kategorie für „technisch problematische Bestimmung“

Area of technical uncertainty (ATU)

- das Labor entscheidet, was zu tun ist
  - EUCAST/NAK wird Vorschläge machen
- mögliche Vorgehensweisen
  - nicht angeben
  - angeben, dass technisch problematisch
- Beispiele
  - Ceftarolin (MRSA und Enterobakterien)
  - Piperacillin-Tazobactam (Enterobakterien)
  - Colistin (Pseudomonas)

Weitere Änderungen

- Carbapenem-Grenzwerte
  - keine „I“ für Ertapenem mehr
  - kein „I“ bei Imipenem und Pseudomonas mehr
- Aminoglycosid-Grenzwerte
  - (fast) nur noch für Harnwegsinfektionen