Das neue EUCAST „I“
Auswirkungen auf die Antimikrobielle Therapie und die MRGN Klassifikation

Nationales Referenzzentrum für
nosokomiale Infektionen und Antibiotikaresistenz
Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin

EIN UNTERNEHMEN DER VINZENZ GRUPPE
UND DER ELISABETHINEN

Das Antibiogramm

– Nach EUCAST liefert die Grundlage für 3 unterschiedliche Anforderungen:

(1) Eine gezielte, Antibiogramm-geleitete **THERAPIE**
(2) Basis für die Einteilung von Erregern (3MRGN; 4MRGN) im Hinblick auf abgestuften **KHH-Maßnahmen**
(3) Resistenzstatistik

– **Für alle 3 Aspekte wichtig: das neue „I“ ist kein R!**

Das alte I

1. **Unsicherer therapeutischer Effekt** (pharmakologisch/mikrobiologisch)
2. **Physiologische Anreicherung der Antibiotika** (pharmakokinetisch)
3. **Möglichkeit zur Verwendung einer hohen Dosierung** (pharmakologisch/toxikologisch)
4. **Pufferzone zur Vermeidung wesentlicher Fehlinterpretationen durch kleine technische Abweichungen** (methodisch)

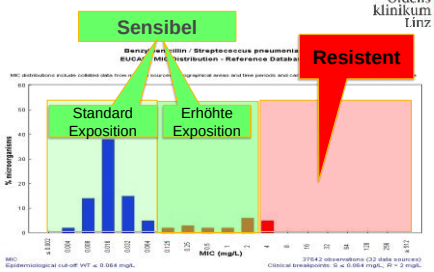
Die Präsentation ist im Original auf www.MAK-Deutschland.org erhältlich. Sie basiert auf den englischsprachigen Original von EUCAST, s. www.eucast.org

Das neue I

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.

Stellungnahme des NAC-AT bezüglich Neudefinition der Empfindlichkeitskategorien SIVR gemäß EUCAST ab 1.1.2019; www.referenzzentrum.at

SIR – Neue Definition 2019



The presentation in its original form can be found at www.eucast.org

Erhöhte Exposition

– **Die Exposition des Infektionserregers gegenüber der antimikrobiellen Substanz am Infektionsort ist abhängig von zahlreichen Faktoren:**
  - Verabreichungsform
  - Dosierungshäufigkeit
  - Infusionsdauer sowie Verteilung und Ausscheidung des Arzneistoffes
  - **Dosierung**

Was meint EUCAST mit „erhöhter Exposition“?

- **EUCAST Grenzwerte basieren auf konkreten Dosierungen von Antibiotika (für Erwachsene ohne Therapie modifizierende Faktoren!)**
  - Das war schon immer so
- **Unterscheidung in „Standard“ und „hoher“ Dosierung mit definierten Mengenangaben (keine individuellen *Eminenzdosierungen!*)**
  - Sind diese bekannt?
  - Wieweit gehen Dosierungshilfen darauf ein?
  - Thematik Zulassung in AT?

Dosierungstabellen

- Kein allgemein gültiger Leitfaden zur Dosierung in der Klinik!
- Die richtige Dosierung ist vom Anwender in jedem Einzelfall zu überprüfen!
- Die hohe Dosis ist bei
  - bestimmten Indikationen oder
  - bei bestimmten Erregern indiziert
- Zusätzlich sollte die hohe Dosis bei Substanzen verwendet werden, die als „I“ (sensibel bei erhöhter Exposition) auf dem AB berichtet werden
  - Ausnahme: Anreicherung des Antibiotikums am Infektionsort
- **Werden niedrigere Dosen verwendet, kann die Empfindlichkeit (auch bei auf S getesteten Erregern) nicht sicher vorhergesagt werden!**

N|A|K
Nationales Antibiotika-Sensitivitäts-Komitee

- Gute Zusammenfassung und Gegenüberstellung der „Standard“ und der „hohen“ Dosierung entsprechend EUCAST inkl. explizitem Eingehen auf spezielle Erreger und Indikationen
- TBD:
  - Autoren einschlägiger Literatur: Kritische Prüfung ihrer Handbücher
  - ABS-Teams: Prüfen der hausinternen, eigenen empirischen Therapieempfehlungen im Hinblick auf Indikationen / Dosierungen
  - Auch Zulassung in AT nicht außer acht lassen
  - UND: Patient nicht außer acht lassen
  - CAVE: Resistenzstatistiken!

ATU

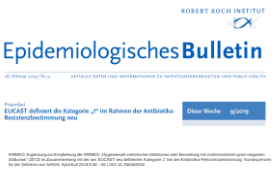
- Area of technical uncertainty
- Warnung für das Labor: Unsicherheit des Resultats!

- *Enterobacterales* 4 Substanzen
- *Pseudomonas* spp 3 Substanzen
- *Staphylococcus* spp.3 Substanzen
- *H. Influenzae* 8 Substanzen

- Warnung betrifft **das Labor**, NICHT den behandelnden Arzt:
  - Richtigkeit eines Resultates ist sicher zu stellen oder
  - Unsicherheit zu berichten.

MRGN Klassifikation neu

- Aktualisierung der Empfehlung zur Anwendung der 3 MRGN und 4 MRGN Nomenklatur für krankenhaushygienische Maßnahmen
- Bisherige Definition bleibt aufrecht, aber es wird auf die Neudefinition des neuen I eingegangen


ROBERT KOCH INSTITUT

Epidemiologisches Bulletin

Diese Woche

Hintergrund RKI-MRGN Nomenklatur

- D, nicht kongruent mit anderen Definitionen zur Multiresistenz
  - SIR Austestung als Basis für „Hygienestufe“: Konsequenzen bei Änderungen im SIR System (… da haben wir den Salat …)
- 2011 erarbeitet für die KHH und Fokus auf klinischer Relevanz von AMR gegen AB, die primär als bakterizide Substanzen bei schweren Infektionen eingesetzt werden würden
  - Klinische Relevanz: insbesondere der Verlust von mehr als 2 (aus 4) der definierten AB-Gruppen:
    - Acylureidopen
    - 3./4. Gen. Ceph
    - Carbapeneme
    - Fluorchinolone

MRGN Klassifikation neu

28. Februar 2019 Epidemiologisches Bulletin Nr. 9 | Robert Koch-Institut 83

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobacterales		Pseudomonas aeruginosa		Acinetobacter baumannii	
		3MRGN[1]	4MRGN[2]	3MRGN[1]	4MRGN[2]	3MRGN[1]	4MRGN[2]
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (S oder I)	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/ oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/ oder Meropenem	S oder I	R		R	S oder I	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R
			oder Nachweis einer Carbapenemase[3]		oder Nachweis einer Carbapenemase[3]		oder Nachweis einer Carbapenemase[3]

Tab. 2: Neue Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems

(R = resistent, I = sensibel bei erhöhter *(increased)* Dosierung/Exposition, S = sensibel bei normaler Dosierung)

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

[2] 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

[3] Unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung für Carbapeneme sowie der anderen drei Substanzklassen

KRINKO: Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaß-nahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gram-negativen Stäbchen" (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I" bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN. Epid Bull 2019;9:82 – 83 | DOI 10.25646/5916

NRZ Vorschlag neu *Enterobacterales*

2.1. *Enterobacterales*[*1]

Antibiotika-klasse	Antibiotika	hygienerelevanten Gruppe	
		3 MRGN	4 MRGN
1	Piperacillin [*2]	(abgeleitet von 2)	R
2	Cefotaxim **ODER** Ceftazidim	R	R
3	Meropenem[*1, 3]	S/I	R
4	Ciprofloxacin[*4]	R	R

[*1] Nachweis einer Carbapenemase bei *Enterobacterales*: immer 4 MRGN.

[*2] Falls Piperacillin nicht routinemäßig getestet wird, kann zum Zweck der Klassifikation das Ergebnis abgeleitet werden: *Enterobacterales* mit R gegen Cefotaxim und/oder Ceftazidim werden für die Klassifikation als Piperacillin R bewertet.

[*3] Meropenem: R und Ciprofloxacin: S/I: Aufgrund der hohen therapeutischen und epidemiologischen Relevanz der Carbapenem-Resistenz: immer 4 MRGN.

[*4] Falls Ergebnisse im ATU Bereich auf R korrigiert werden, ist das Ergebnis als I zu werten

NRZ Vorschlag neu *Enterobacterales*

- Problematik Umgang der einzelnen Labors mit ATU
- Ciprofloxacin: ATU Bereich liegt in der Kategorie I

Fluoroquinolones	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.
Ciprofloxacin	0.25	0.5	0.5	5	25	22	22-24	[illegible]
Ciprofloxacin, Salmonella spp.[1]	0.06	0.06			Note[A]	Note[A]		
Pefloxacin (screen), Salmonella spp.[1]	NA	NA		5	24[B]	24[B]		
Levofloxacin	0.5	1		5	23	19		
Moxifloxacin	0.25	0.25		5	22	22		
Nalidixic acid (screen)	NA	NA			NA	NA		
Norfloxacin (uncomplicated UTI only)	0.5	1		10	22	19		
Ofloxacin	0.25	0.5		5	24	22		

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. http://www.eucast.org.

- Falls es zu „manuellen" Korrekturen der Empfindlichkeitskategorie, kann es zum „Springen" zwischen den Kategorien kommen. Vorschlag:

Sind mehr als eine Substanz in einer Antibiotikaklasse vertreten, so ist unbedingt auf die Art der Verknüpfung (UND, ODER) zu achten. WICHTIG: Werden Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung von Ciprofloxacin bei *Enterobacterales* innerhalb der ATU (Area of technical uncertainty) auf R korrigiert, so ist die ursprüngliche Empfindlichkeitskategorie für die MRGN Klassifikation heranzuziehen.

NRZ Vorschlag neu *Pseudomonas aeruginosa*

2.2. *Pseudomonas aeruginosa*[*1]

Antibiotika-klasse	Antibiotika	hygienerelevanten Gruppe	
		3 MRGN	4 MRGN
1	Piperacillin	nur eine der vier Gruppen S oder I	R
2	Ceftazidim **UND** Cefepim		R
3	Imipenem **UND** Meropenem		R
4	Ciprofloxacin		R

[*1] Nachweis einer Carbapenemase: immer 4 MRGN.

NRZ Vorschlag *Acinetobacter baumannii Gruppe*

***2.3. Acinetobacter baumannii*-Gruppe[*1]**

Antibiotika-klasse	Antibiotika	hygienerelevanten Gruppe	
		3 MRGN	4 MRGN
1	Piperacillin	Immer R da keine EUCAST Breakpoints	Immer R da keine EUCAST Breakpoints
2	Cefotaxim **ODER** Ceftazidim	Immer R da keine EUCAST Breakpoints	Immer R da keine EUCAST Breakpoints
3	Meropenem[*2]	S/I	R
4	Ciprofloxacin	R	R

[*1] Die *Acinetobacter baumannii* Gruppe umfasst folgende Spezies: *Acinetobacter baumannii, Acinetobacter pittii und Acinetobacter nosocomialis, Acinetobacter seifertii* und *Acinetobacter dijkshoorniae*. Nachweis einer Carbapenemase: immer 4 MRGN.

[*2] Carbapenem: R und Ciprofloxacin: S/I: Aufgrund der hohen therapeutischen und epidemiologischen Relevanz der Carbapenem-Resistenz: 4 MRGN.

Fazit: I = S (mit Dosisempfehlung) ≠ R

- Die 3MRGN und 4MRGN Nomenklatur hat keine Bedeutung für die individuelle Antibiotikatherapie
  - Für die Einordnung bedeutet das „I" (mit Ausnahme bei den Carbapenemen) ein „S"
- Für die Therapie bedeutet das „I" am EUCAST Antibiogramm ein „S" (… mit Dosierungsempfehlung)
- Einschlägige Werke in diesem Sinne lesen und anwenden
- Eigene ABS-tools dahingehend checken und überarbeiten
- In Resistenzberichten zukünftig nur R ausweisen

Ordens klinikum Linz

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!