

Neudefinition der Empfindlichkeitskategorie I:

Aus „intermediär“ wird „sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie“

Sehr geehrte Einsender,

liebe Kolleginnen und Kollegen,

das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) und das Nationale Antibiotika-Sensitivitäts-Komitee (NAK) haben die Bedeutung der Empfindlichkeitskategorie I (bisher: intermediär) neu definiert (1, 3). In unserem Labor werden wir diese Neudefinition **voraussichtlich ab Ende Januar 2021** nachvollziehen. Um Ihnen die Umstellung zu erleichtern und Gelegenheit für Rückfragen zu schaffen, möchten wir Sie frühzeitig über die Auswirkungen der Neudefinition von I informieren. Wir werden Sie mit weiteren Informationsschreiben zeitnah zum Termin erneut auf die Änderungen aufmerksam machen.

Für Rückfragen wenden Sie sich bitte an Fr. Dr. M. Simon (michaela.simon@ukr.de).

Mit freundlichen Grüßen,



Prof. Dr. Dr. André Gessner

Direktor
Institut für Mikrobiologie
und Hygiene



Prof. Dr. Jonathan Jantsch

Bereichsleiter
Bakteriologie



Dr. Michaela Simon

Oberärztin
Bakteriologie

Überblick

	Seite
Das Wichtigste auf einen Blick.....	2
Hintergrund.....	3
Auswirkungen der Neudefinition von I auf Antibiogramme.....	3
Dosierungstabellen von EUCAST/NAK.....	5
Auswirkungen der Neudefinition von I auf die MRGN-Klassifizierung und Resistenzstatistiken.....	6
Weiterführende Informationen.....	6

Das Wichtigste auf einen Blick

Termin der Umstellung auf das „neue I“

Voraussichtlich Ende Januar 2021

Bedeutung der Empfindlichkeitskategorien S, I und R mit dem „neuen I“

S – Sensibel bei Standarddosierung. Der Therapieerfolg ist wahrscheinlich bei Verwendung der Standarddosierung und –applikation des Antibiotikums/Antimykotikums.

I – Sensibel bei erhöhter (Increased) Exposition, z.B. bei Hochdosistherapie. Der Therapieerfolg ist wahrscheinlich, wenn die Konzentration des Antibiotikums/Antimykotikums, die am Ort der Infektion auf den Erreger einwirkt, erhöht werden kann. Dies wird z. B. über Verwendung einer höheren Dosierung erreicht. Die physiologische Anreicherung bestimmter Substanzen am Infektionsort sowie Anpassung von Dosierungsintervall oder Applikationsmodus können auch eine Rolle spielen.

R – Resistent. Unabhängig von der verwendeten Dosis ist ein Therapieerfolg unwahrscheinlich.

Auswirkungen auf Antibiogramme

Für die Therapie mit bestimmten Antiinfektiva ist bei bestimmten Erregern prinzipiell eine höhere Dosierung als die Standarddosis empfohlen, auch wenn der Erreger keine erworbene Resistenz aufweist (=Wildtyp). In Zukunft wird in diesen Fällen die Kategorie I vergeben, um auf die Notwendigkeit einer hohen Dosis hinzuweisen. Die auffälligsten Änderungen bewirkt dieses Vorgehen bei Antibiogrammen von *Pseudomonas aeruginosa* Wildtyp-Stämmen, weil fast alle Antibiotika mit *Pseudomonas*-Aktivität betroffen sind:

<i>P. aeruginosa</i> (Wildtyp)			
Piperacillin-Tazobactam	I	➔	Bei hoher Dosierung für die Therapie geeignet.
Ceftazidim	I	➔	Bei hoher Dosierung für die Therapie geeignet.
Meropenem	S	➔	Bei Standarddosierung für die Therapie geeignet.
Imipenem	I	➔	Bei hoher Dosierung für die Therapie geeignet.
Ciprofloxacin	I	➔	Bei hoher Dosierung für die Therapie geeignet.

Dosierungstabellen von EUCAST/NAK

Die Empfindlichkeitstestung nach EUCAST/NAK mit den Kategorien S, I, R basiert auf Mindestdosierungen von Antiinfektiva, die in von EUCAST/NAK erstellten Tabellen hinterlegt sind. Zukünftig werden wir diese Dosierungstabellen über einen QR-Code bzw. einen Hinweis auf Roxtra-Dokumente für Antibiotika (roxtra-ID 67041) bzw. Antimykotika (roxtra-ID 67043) in unsere Befunde integrieren, um einen unkomplizierten Zugriff darauf zu ermöglichen. Bitte beachten Sie, dass diese Dosierungsangaben als Ergänzung zu Leitlinien und lokalen Dosierungsempfehlungen zu verstehen sind, nicht als deren Ersatz.

Auswirkungen auf die MRGN-Klassifizierung

Antibiotika mit der Kategorie I werden zukünftig nicht mehr zusammen mit R als „nicht-sensibel“ gewertet, sondern mit der Kategorie S zusammengefasst. Die MRGN-Klassifizierung wird weiterhin durch das Labor durchgeführt, für den Kliniker ändert sich insofern nichts.

Weiterführende Informationen

EUCAST: New definitions of S, I and R, <https://www.eucast.org/newsiandr/>

EUCAST: Clinical breakpoints and dosing, https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

NAK: Das neue I, <https://www.nak-deutschland.org/das-neue-i.html>

NAK: Dosierungstabellen, <https://www.nak-deutschland.org/dosierungstabellen.html>

Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO): Epid Bull 2019;9:82 – 83 | DOI 10.25646/5916, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid_bull_form.html

Hintergrund

Die Empfindlichkeitskategorie I wird im Labor bisher mit verschiedenen Bedeutungen verwendet, zwischen denen nicht ausdrücklich differenziert wird. **Mit der Neudefinition von I wird zukünftig nur noch eine Bedeutung beibehalten: I = sensibel bei erhöhter Exposition (susceptible, increased exposure).** Das heißt, ein mit I gekennzeichnetes Antibiotikum oder Antimykotikum ist zur Therapie geeignet, wenn die die Einwirkung der antimikrobiellen Substanz auf den Erreger am Ort der Infektion durch Anpassung des Therapieregimes intensiviert werden kann. Die Definition der Empfindlichkeitskategorie S wird in diesem Zuge ebenfalls spezifiziert: S = sensibel bei Standarddosierung (susceptible, standard dosing regimen). Es muss ausdrücklich betont werden, dass die im klinischen Alltag teilweise vorherrschende Interpretation von I als „nicht für die Therapie geeignet“ unzutreffend ist.

Die Exposition des Erregers wird von vielen Faktoren beeinflusst. Dazu zählen unter anderem: Patientenfaktoren (z.B. Niereninsuffizienz), pharmakokinetische Faktoren (z.B. Distribution und Eliminierung des Antiinfektivums) sowie Applikationsmodus (oral oder parenteral, Infusionsdauer), Dosierungsintervall und Dosishöhe. Im praktischen Alltag ist die Therapie mit erhöhter Dosierung oft am relevantesten, um eine erhöhte Exposition zu erzielen. Daher kann das neue I in der Regel als „sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie“ verstanden werden. In bestimmten Situationen können auch andere Faktoren eine Rolle spielen, z.B. die physiologische Anreicherung von antimikrobiellen Substanzen am Infektionsort (relevant z. B. in den Harnwegen), Anpassung von Dosierungsintervall oder Applikationsmodus.

Auswirkungen der Neudefinition von I auf Antibiogramme

Bei bestimmten Keim-Wirkstoff-Kombinationen (z.B. *Pseudomonas aeruginosa* und Piperacillin-Tazobactam) ist auch bei Wildtyp-Stämmen (d.h. Stämme ohne phänotypisch detektierbare, erworbene Resistenzen) eine erhöhte Dosierung der antimikrobiellen Substanz erforderlich, um die gewünschte Exposition zu erreichen. Diese Notwendigkeit der Hochdosistherapie ist bei einigen Keim-Wirkstoff-Kombinationen (z.B. *P. aeruginosa* und Piperacillin-Tazobactam) seit Jahren etabliert.

Künftig werden derartige Keim-Wirkstoff-Kombinationen nun auch als I (sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie) klassifiziert. Auf keinen Fall darf I als „nicht für die Therapie geeignet“ interpretiert werden, sondern ist als „sensibel mit Dosierungshinweis“ zu verstehen. Im Gegensatz dazu werden Wildtyp-Stämme anderer Bakterien, z.B. *Escherichia coli*, für Piperacillin-Tazobactam weiterhin als S klassifiziert, da für diese Erreger und dieses Antibiotikum eine Standarddosierung in der Regel ausreichend ist. Unabhängig davon muss beachtet werden, dass Dosisanpassungen aufgrund Dosis-modifizierender Patientenfaktoren weiterhin erforderlich sind, z.B. bei erhöhtem Verteilungsvolumen oder eingeschränkter Nierenfunktion.

In den Tabellen 1-9 sind die wichtigsten Erreger-Wirkstoffkombinationen aufgeführt, deren Wildtyp-Stämme zukünftig als I mit der Bedeutung „sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie“ klassifiziert werden:

Tabelle 1: *Pseudomonas* spp. (Wildtyp = Isolat ohne erworbene Resistenz)

Bisheriger Phänotyp		Neuer Phänotyp	
Piperacillin	S	Piperacillin	I
Piperacillin-Tazobactam	S	Piperacillin-Tazobactam	I
Ceftazidim	S	Ceftazidim	I
Cefepim	S	Cefepim	I
Imipenem	S	Imipenem	I
Meropenem	S	Meropenem	S
Aztreonam	S	Aztreonam	I
Ciprofloxacin	S	Ciprofloxacin	I
Levofloxacin	S	Levofloxacin	I

S, sensibel
I, intermediär

S, sensibel bei Standarddosierung
I, sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie

Tabelle 2: Staphylokokken (Wildtyp = Isolat ohne erworbene Resistenz)

Bisheriger Phänotyp		Neuer Phänotyp	
Ceftriaxon	S	Ceftriaxon	I
Cefotaxim	S	Cefotaxim	I
Ciprofloxacin	S	Ciprofloxacin	I
Levofloxacin	S	Levofloxacin	I

S, sensibel
I, intermediär

S, sensibel bei Standarddosierung
I, sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie

Tabelle 3: *Stenotrophomonas maltophilia* (Wildtyp = Isolat ohne erworbene Resistenz)

Bisheriger Phänotyp		Neuer Phänotyp	
Cotrimoxazol	S	Cotrimoxazol	I

S, sensibel
I, intermediär

S, sensibel bei Standarddosierung
I, sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie

Tabelle 4: *Acinetobacter* spp. (Wildtyp = Isolat ohne erworbene Resistenz)

Bisheriger Phänotyp		Neuer Phänotyp	
Ciprofloxacin	S	Ciprofloxacin	I

S, sensibel
I, intermediär

S, sensibel bei Standarddosierung
I, sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie

Tabelle 5: *Enterococcus faecalis* (Wildtyp = Isolat ohne erworbene Resistenz)

Bisheriger Phänotyp		Neuer Phänotyp	
Imipenem	S	Imipenem	I
S, sensibel I, intermediär		S, sensibel bei Standarddosierung I, sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie	

Tabelle 6: *Enterobacterales* (Wildtyp = Isolat ohne erworbene Resistenz)

Bisheriger Phänotyp		Neuer Phänotyp	
Cefuroxim i.v. (für <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (außer <i>K. aerogenes</i>), <i>P. mirabilis</i> , <i>Raoultella</i> spp.)	S	Cefuroxim i.v. (für <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (außer <i>K. aerogenes</i>), <i>P. mirabilis</i> , <i>Raoultella</i> spp.)	I
Imipenem (für <i>M. morgani</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp.)	S-I	Imipenem (für <i>M. morgani</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp.)	I
S, sensibel I, intermediär		S, sensibel bei Standarddosierung I, sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie	

Tabelle 7: Hämolisierende Streptokokken der Gruppen A, B, C und G wie z. B. *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. equi* (Wildtyp = Isolat ohne erworbene Resistenz)

Bisheriger Phänotyp		Neuer Phänotyp	
Levofloxacin	S	Levofloxacin	I
S, sensibel I, intermediär		S, sensibel bei Standarddosierung I, sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie	

Tabelle 8: *Streptococcus pneumoniae* (Wildtyp = Isolat ohne erworbene Resistenz)

Bisheriger Phänotyp		Neuer Phänotyp	
Levofloxacin	S	Levofloxacin	I
S, sensibel I, intermediär		S, sensibel bei Standarddosierung I, sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie	

Tabelle 9: *Haemophilus influenzae* & *H. parainfluenzae* (Wildtyp = Isolat ohne erworbene Resistenz)

Bisheriger Phänotyp		Neuer Phänotyp	
Amoxicillin p. o.	S	Amoxicillin p. o.	I
Amoxicillin-Clavulansäure p. o.	S	Amoxicillin-Clavulansäure p. o.	I
S, sensibel I, intermediär		S, sensibel bei Standarddosierung I, sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie	

Dosierungstabellen von EUCAST/NAK

Wenn Resistenztestungen nach den Vorgaben von EUCAST/NAK durchgeführt werden, beziehen sich die Empfindlichkeitskategorien S, I, R auf Mindestdosierungen (2, 4). Das heißt, die Klassifizierung eines Erregers als sensibel bei Standard- bzw. erhöhter Exposition (S bzw. I) gilt nur, wenn diese Dosierungen nicht unterschritten werden. Mit der Einführung der Neudefinition von I werden wir die Dosierungstabellen von EUCAST/NAK über in die Befunde integrierte QR-Codes zugänglich machen

bzw. einen Hinweis auf Roxtra-Dokumente für Antibiotika (roxtra-ID 67041) bzw. Antimykotika (roxtra-ID 67043) in unsere Befunde integrieren (Abbildung 1), so dass Sie diese Informationen möglichst einfach und schnell aufrufen können. **Dabei ist zu beachten, dass es sich hier nicht um einen Ersatz, sondern um eine Ergänzung von Leitlinien für spezifische Krankheitsbilder, Fachinformationen und lokalen Dosierungsempfehlungen handelt.** Im klinischen Alltag müssen die Dosierungen für den individuellen Fall geprüft und gegebenenfalls bei Vorliegen von Dosis-modifizierenden Patientenfaktoren (z.B. eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion, Körpergewicht, Verteilungsvolumen, u.v.m.) angepasst werden.

Abbildung 1: Link zu den Dosierungstabellen von EUCAST/NAK. Der QR-Code und Hinweise auf Roxtra-Dokumente werden zukünftig in die Befunde integriert.

Interpretation von SIR

S: sensibel bei Standarddosierung

I: sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie

R: resistent, ein Therapieerfolg ist unwahrscheinlich



Die Bewertung der Empfindlichkeitstestung nach EUCAST/NAK basiert auf Mindestdosierungen (siehe QR-Code oder roxtra-ID 67041 bzw. 67043 für Antibiotika bzw. Antimykotika). Diese sind als Ergänzung zu Leitlinien und lokalen Dosierungsempfehlungen zu verstehen! Bei Vorliegen Dosis-modifizierender Patientenfaktoren (z.B. Niereninsuffizienz) muss die Dosierung angepasst werden.

Auswirkungen der Neudefinition von I auf die MRGN-Klassifizierung

Für die MRGN-Klassifizierung nach den Vorgaben der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) wurde die Kategorie I bisher mit der Kategorie R als „nicht-sensibel“ zusammengefasst (5). Mit der Neudefinition von I als „sensibel bei erhöhter Exposition, z.B. Hochdosistherapie“ ist dieses Vorgehen nicht mehr sinnvoll. Die Kategorien S und I werden zusammengefasst und als „sensibel“ gewertet (6). Die MRGN-Klassifizierung übernimmt wie bisher das mikrobiologische Labor, so dass Sie als Kliniker keine Maßnahmen ergreifen müssen.

Weiterführende Informationen

- (1) EUCAST: New definitions of S, I and R, <https://www.eucast.org/newsiandr/>
- (2) EUCAST: Clinical breakpoints and dosing, https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- (3) NAK: Das neue I, <https://www.nak-deutschland.org/das-neue-i.html>
- (4) NAK: Dosierungstabellen, <https://www.nak-deutschland.org/dosierungstabellen.html>
- (5) Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO): Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gram-negativen Stäbchen. Bundesgesundheitsblatt 2012 · 55:1311–1354, DOI 10.1007/s00103-012-1549-5
- (6) Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO): Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen 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