

Vorschläge des NAK zur Kommentierung von Ergebnissen der Resistenztestung

Version 3.0, Stand 12.10.2021

Änderungen im Text sind farblich gekennzeichnet.

Spezies	Indikator	Kommentar								
<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> / <i>pneumoniae</i> / <i>variicola</i> / <i>quasipneumoniae</i> , <i>Raoultella</i> <i>planticola</i> / <i>ornithinolytica</i>	ESBL-Nachweis	<p>Nach EUCAST werden β-Laktam/β-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen und Cephalosporine unabhängig vom ESBL-Nachweis berichtet wie getestet.</p> <p>Daten zur klinischen Wirksamkeit (z. B. von Ceftazidim bei den weltweit häufigen CTX-M Betalaktamasen) in gut durchgeführten Studien mit relevanter Patientenzahl liegen aber nicht vor. Das NAK Deutschland sieht derzeit daher keine hinreichende Grundlage für die EUCAST-Empfehlung, Ceftazidim bei ESBL ggf. als S oder I zu berichten.</p> <p>Das NAK empfiehlt daher, abweichend zu den EUCAST-Empfehlungen Cephalosporine als resistent oder nicht zu berichten.</p> <p>Dies gilt nicht für β-Laktam/β-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen</p> <p>EUCAST-Grenzwerte für Piperacillin-Tazobactam und andere β-Laktam/β-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen:</p> <table> <tbody> <tr> <td>Piperacillin-Tazobactam</td> <td>≤ 8 mg/L, >8 mg/L</td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin-Clavulansäure</td> <td>≤ 8 mg/L, >8 mg/L</td> </tr> <tr> <td>Ceftazidim-Avibactam</td> <td>≤ 8 mg/L, >8 mg/L</td> </tr> <tr> <td>Ceftolozan-Tazobactam</td> <td>≤ 1 mg/L, >1 mg/L</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Verwendung von β-Laktam/β-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen bei ESBL-bildenden Enterobacterales ist ein kontroverses Thema, jedoch gibt es zunehmend Studien (z.B. Gutiérrez-Gutiérrez</p>	Piperacillin-Tazobactam	≤ 8 mg/L, >8 mg/L	Amoxicillin-Clavulansäure	≤ 8 mg/L, >8 mg/L	Ceftazidim-Avibactam	≤ 8 mg/L, >8 mg/L	Ceftolozan-Tazobactam	≤ 1 mg/L, >1 mg/L
Piperacillin-Tazobactam	≤ 8 mg/L, >8 mg/L									
Amoxicillin-Clavulansäure	≤ 8 mg/L, >8 mg/L									
Ceftazidim-Avibactam	≤ 8 mg/L, >8 mg/L									
Ceftolozan-Tazobactam	≤ 1 mg/L, >1 mg/L									

et al. 2016, Ng et al. 2016, Rodriguez-Bano et al. 2012), die eine gleichwertige Wirksamkeit von Piperacillin-Tazobactam und Amoxicillin-Clavulansäure zu den Carbapenemen nahelegen.

Andere Studien (z.B. Tamma et al., 2015) beschreiben einen Vorteil für Patienten, die Carbapeneme erhalten haben. In der Studie von Tamma et al. (2015) wurden jedoch zum einen die höheren CLSI-Grenzwerte angewandt ($S \leq 16$ mg/L), zum anderen erhielten 61% der Patienten eine niedrige Piperacillin-Tazobactam-Dosis (4 x 3,375g). Bei Patienten, die die hohe Dosis Piperacillin-Tazobactam (4 x 4,5g) erhalten hatten, gab es keine Unterschiede in der Mortalität im Vergleich zur Carbapenem-Gruppe. Die Ergebnisse dieser kleinen, monozentrischen Studie sollten aufgrund der beschriebenen (und weiteren) Limitierungen mit großem Vorbehalt betrachtet werden.

Ähnliche Ergebnisse wurden in der MERINO-Studie (Harris et al. 2018) erzielt, mit einem Überlebensvorteil zu Gunsten von Meropenem im Vergleich zu Piperacillin-Tazobactam. Aufgrund einer Vielzahl an Limitationen dieser Studie (Probleme der Randomisierung, viele multimorbide Patienten v.a. mit Tumorleiden) bleibt eine weitere Subgruppenanalyse abzuwarten.

In der Breakpointtabelle von 2021 (V11) wurden die Grenzwerte für Piperacillin-Tazobactam bei Enterobacterales auf 8/8 mg/L und die Standarddosis auf 4 x 4,5g bei Standard- bzw. 3 x 4,5g bei verlängerter Infusion festgesetzt. Dies entspricht dem bisherigen vom NAK empfohlenen Vorgehen. Eine Abweichung von den EUCAST-Grenzwerten ist deshalb nicht mehr notwendig.

Da damit gerechnet werden muss, dass die Änderungen noch nicht überall bekannt sind, sollte weiterhin ein Kommentar angebracht werden, der auf die **Notwendigkeit der höheren Dosierung** hinweist:

„Die Therapie von Blutstrominfektionen mit Piperacillin-Tazobactam bei ESBL-bildenden *E. coli*, *P. mirabilis* und *K. oxytoca/pneumoniae/variicola* sollte nur bei hämodynamisch-stabilen, nicht immunsupprimierten Patienten erfolgen. Hierbei ist auf eine ausreichend hohe Dosis (z.B. 4 x 4,5 g bei Patienten ohne Therapie-modifizierende Faktoren) bzw. eine verlängerte Infusionsdauer zu achten!“

Für *K. pneumoniae* oder andere Spezies liegen sehr viel weniger klinische Daten als für *E. coli* vor. Es spricht jedoch derzeit nichts dafür, dass β -Laktam/ β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen hier schlechter wirken als Carbapeneme (Gutiérrez-Gutiérrez et al. 2016).

		<p>Literatur:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gutiérrez-Gutiérrez et al. A multinational, preregistered cohort study of β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations for treatment of bloodstream infections due to extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2016;60(7):4159-69. 2. Palacios-Baena et al. Empiric therapy with carbapenem-sparing regimens for bloodstream infections due to extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. <i>Clin Infect Dis.</i> 2017;65(10):1615-23. 3. Ng et al. Empiric piperacillin-tazobactam versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. <i>PLoS One.</i> 2016;11(4):e0153696. 4. Tamma et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β-lactamase bacteremia. <i>Clin Infect Dis.</i> 2015;60(9):1319-25. 5. Rodriguez-Bano et al. β-Lactam/β-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i>: a post hoc analysis of prospective cohorts. <i>Clin Infect Dis.</i> 2012;54(2):167-74. 6. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The use of noncarbapenem β-lactams for the treatment of extended-spectrum β-lactamase infections. <i>Clin Infect Dis.</i> 2017;64(7):972-80. 7. Harris et al., Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With <i>E coli</i> or <i>Klebsiella pneumoniae</i> Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance, <i>JAMA</i> 2018 Sep 11;320(10):984-994
<p><i>Enterobacter</i> spp., <i>K. aerogenes</i> (früher <i>E. aerogenes</i>) <i>C. freundii</i> (beinhaltet auch <i>C. braakii</i>, <i>C. murlinae</i>, <i>C. werkmanii</i> und</p>	<p>Piperacillin, Piperacillin- Tazobactam, Cephalosporine der Gruppe III</p>	<p>Bei den aufgeführten Spezies können die genannten Antibiotika S oder I getestet sein, es besteht aber besonders bei den Cephalosporinen eine Möglichkeit der Entwicklung dereprimierter Mutanten unter Therapie, weswegen von der Verwendung der Substanzen, v. a. bei schweren Infektionen, schwierig zu erreichendem Infektionsfokus/hohem Inokulum und bei Immunsuppression, abgeraten wird (Harris 2017).</p> <p>In der Studie von Choi et al. (2008) beträgt das entsprechende Risiko 1,9% bei Patienten ohne eine bakteriämisch verlaufende Infektion und 2,5% bei Patienten mit einer bakteriämisch verlaufenden Infektion. Unter Cephalosporin-Therapie betrug das Risiko bei Patienten mit bakteriämisch verlaufenden Infektionen 7,4%.</p>

C. youngae)
H. alvei

Nach der Metaanalyse von Harris et al. (2016) ist der Einsatz von β -Laktam/ β -Laktamase-Inhibitor-Kombinationen, Cefepim oder Fluorchinolonen zumindest nicht mit einer höheren Mortalität im Vergleich zur Carbapenem-Therapie assoziiert. Zu den Cephalosporinen der Gruppe III liegen keine Daten vor. In der Studie von Cheng et al. (2017) war der Einsatz von Piperacillin-Tazobactam im Vergleich zu Cefepim oder einem Carbapenem nicht mit einer höheren Mortalität assoziiert. **In der neueren MERINO-2-Studie wurde ein vergleichbares Ergebnis erzielt (Stewart 2021).** Sofern es unter Therapie mit Piperacillin (\pm Tazobactam) zu einer klinischen Verschlechterung kommt, sollte auch hier an die (seltene) Möglichkeit einer Resistenzentwicklung gedacht werden. Bei sensibel getesteten Isolaten empfehlen wir, einen entsprechenden Befundkommentar anzubringen.

Beispiel Befundkommentar:

Bei *Enterobacter* spp., *K. aerogenes*, *H. alvei* sowie Erregern der *Citrobacter-freundii*-Gruppe besteht bei Therapie mit Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Piperacillin (\pm Tazobactam) trotz nachgewiesener In vitro-Empfindlichkeit die Möglichkeit einer Resistenzentwicklung und Therapieversagen. Von der Verwendung dieser Substanzen wird daher bei schweren Infektionen, v. a. bei schwierig zu erreichendem Infektionsfokus, bei Infektionen mit erfahrungsgemäß hoher Keimlast und bei Immunsuppression abgeraten.

Sofern jedoch mindestens eines der o.g. Antibiotika nicht mehr S ist, empfiehlt das NAK, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Piperacillin (\pm Tazobactam) auf R zu setzen oder nicht im Befund anzugeben.

Literatur:

1. Choi et al. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC-lactamase: implications for antibiotic use. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):995-1000.
2. Harris et al. Risk factors for relapse or persistence of bacteraemia caused by *Enterobacter* spp.: a case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:14.
3. Harris et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bloodstream infections caused by *Enterobacter*, *Citrobacter* or *Serratia* species: a systematic review with meta-analysis. *Antimicrob Chemother.* 2016;71(2):296-306.
4. Cheng et al. Piperacillin-tazobactam versus other antibacterial agents for treatment of bloodstream

		<p>infections due to AmpC β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(6). pii: e00276-17. doi: 10.1128/AAC.00276-17. Print 2017 Jun. PMID: 28320724</p> <p>5. Stewart et al Meropenem Versus Piperacillin-Tazobactam for Definitive Treatment of Bloodstream Infections Caused by AmpC β-Lactamase-Producing <i>Enterobacter</i> spp, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Providencia</i> spp, or <i>Serratia marcescens</i>: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial (MERINO-2) Open Forum Infect. Dis.2021;8. https://doi.org/10.1093/ofid/ofab387</p>
<i>Enterobacteriaceae</i>	Carbapenemase-Nachweis	<p>Trotz Expression einer Carbapenemase können Carbapeneme S oder I getestet sein. Diese sollten wie gemessen angegeben werden, es soll aber ein Kommentar angebracht werden, der auf den Nachweis des Enzyms hinweist und eine Therapieberatung durch eine infektiologisch geschulte Person empfiehlt.</p> <p>Tumbarello et al. (2015) zeigten in einer retrospektiven Studie, dass der Einsatz von Meropenem auch bei Carbapenemase-produzierenden Enterobakterien, zumindest in der Kombinationstherapie, das Outcome verbessert, sofern die Ursache der Infektion kein Meropenem-resistentes Isolat ist (Meropenem-MHK ≤ 8 mg/L). Das Outcome war im Vergleich schlechter bei Stämmen mit hoher Meropenem-MHK (> 8 mg/L), ebenso bei Kombinationstherapien ohne Meropenem.</p> <p>Eine „Korrektur“ der Carbapeneme auf „R“ aufgrund eines molekularbiologischen Carbapenemase-Nachweises würde wahrscheinlich dazu führen, dass den Patienten diese Therapieoption vorbehalten wird. Dies sollte unbedingt vermieden und die Empfindlichkeit gegen Carbapeneme streng nach MHK interpretiert werden. Die Empfindlichkeit sollte immer durch ein zweites Verfahren (z. B. Gradiententest) überprüft werden!</p> <p>Beispiel Befundkommentar:</p> <p>Bei diesem Bakterienisolat wurde ein Carbapenemase-Gen nachgewiesen. Die ermittelte minimale Hemmkonzentration (MHK) für mindestens eines der beiden getesteten Carbapeneme (Imipenem, Meropenem) liegt jedoch im sensiblen Bereich (S oder I getestet). Die Monotherapie mit einem sensibel getesteten Carbapenem ist dennoch nicht sicher wirksam! In bestimmten Situationen kann eine Kombinationstherapie für solche Isolate erwogen werden. Weitere infektiologisch-mikrobiologische Beratung empfohlen!</p>

		<p>Das Vorgehen bei Verdacht auf Carbapenemase hängt naturgemäß sehr von den verwendeten Verfahren zur Generierung desselben ab. Entsprechend muss das Labor hier einen Algorithmus festlegen. Eine Orientierung kann hierbei der vom NAK entwickelte Algorithmus bieten:</p> <p>https://www.nak-deutschland.org/nak-dokumente/detektion-von-resistenzmechanismen/dokumente.html</p> <p>Literatur:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gutiérrez-Gutiérrez et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2017;17(7):726-34. 2. Tumbarello et al. Infections caused by KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>: differences in therapy and mortality in a multicentre study. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2015 Jul;70(7):2133-43. 3. Falagas et al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2014;58(2):654-63.
<p><i>P. aeruginosa</i></p>	<p>Piperacillin ± Tazobactam Cefepim Ceftazidim Imipenem Ciprofloxacin Levofloxacin</p>	<p>Bei <i>Pseudomonas</i> spp. muss auch bei einem Wildtyp-Isolat eine erhöhte Exposition/Dosis erreicht werden, daher werden diese Antibiotika seit 2020 als I gekennzeichnet (nicht jedoch Meropenem). Es kann in der Zeit der Umstellung sinnvoll sein, auf die Bedeutung des neuen I und der Auswirkungen für das Antibiogramm bei <i>Pseudomonas</i> hinzuweisen. Ggf. kann daher ein zusätzlicher Kommentar angebracht werden:</p> <p>Beispiel Befundkommentar</p> <p>Die Resistenztestung erfolgt nach EUCAST. Bei <i>Pseudomonas</i> spp. muss auch bei einem Wildtyp-Isolat eine erhöhte Exposition/Dosis erreicht werden, daher werden diese Antibiotika als I gekennzeichnet. Die erhöhten Dosierungen sind Piperacillin 4 x 4g iv; Piperacillin-Tazobactam 4 x 4g/0,5g iv; Ceftazidim oder Cefepim 3 x 2g iv; Imipenem 4 x 1g iv; Ciprofloxacin 3 x 400mg iv oder 2 x 750mg po; Levofloxacin 2 x 500 mg iv oder po pro Tag. Die Dosierung von Meropenem beträgt mindestens 3 x 1g iv wenn S oder 3 x 2 g iv falls I getestet wird. Die o.g. Dosierungen gelten bei erwachsenen Patienten ohne Therapie-modifizierende Faktoren.</p>

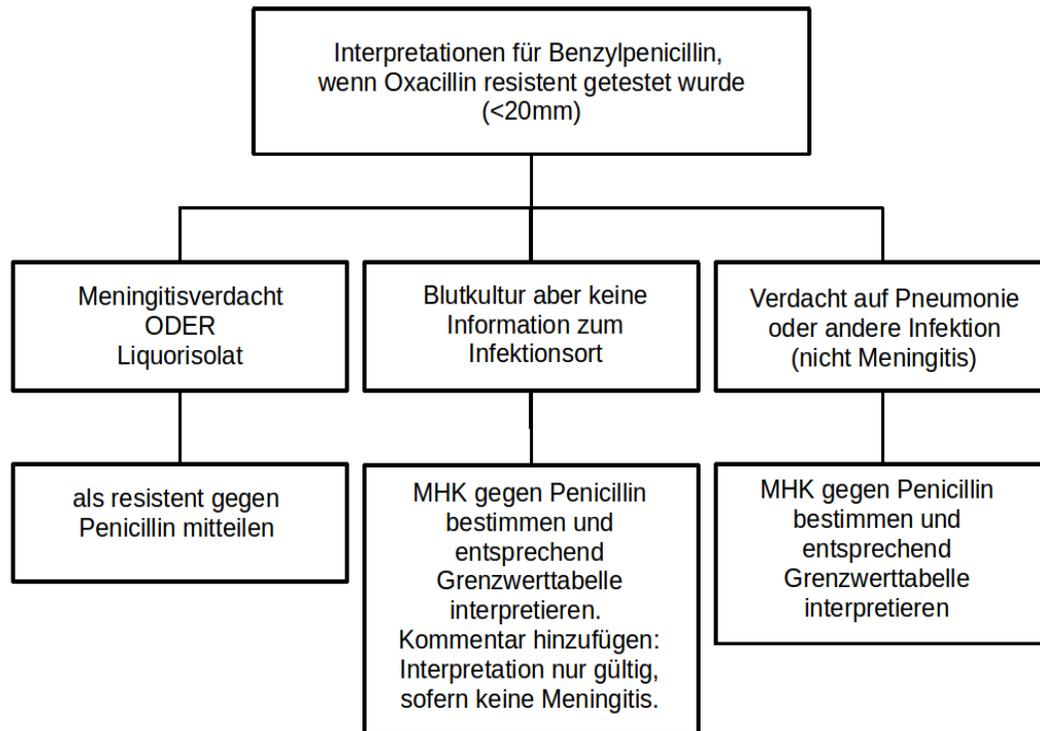
<i>Acinetobacter</i> spp.	Ciprofloxacin	<p>Die Bewertung für Ciprofloxacin bei <i>Acinetobacter</i> spp. gilt nur für die Therapie mit der hohen zugelassenen Dosis, entsprechend wird der Wildtyp als I gekennzeichnet. Ggf. kann hierauf mit einem gesonderten Kommentar hingewiesen werden.</p> <p>Beispiel Befundkommentar:</p> <p>Die Resistenztestung erfolgt nach EUCAST. Die Interpretation von Ciprofloxacin basiert auch bei empfindlichen (Wildtyp-) <i>Acinetobacter</i> spp. auf einer erhöhten Exposition/Dosis; daher ist Ciprofloxacin als I gekennzeichnet. Die Dosis beträgt 3 x 400 mg iv oder 2 x 750 mg po pro Tag bei erwachsenen Patienten ohne Therapie-modifizierende Faktoren.</p>
<i>S. aureus</i>	Erythromycin, Clindamycin	<p>Wenn Erythromycin <i>resistent</i> getestet und Clindamycin <i>sensibel</i> erscheint, muss auf induzierbare MLS_B-Resistenz getestet werden und im positiven Fall das Ergebnis für Clindamycin als <i>resistent</i> mitgeteilt werden.</p>
<i>S. pyogenes</i>	Erythromycin, Clindamycin	<p>Es gilt das gleiche Vorgehen wie bei <i>S. aureus</i>, nur dass im positiven Fall kein Ergebnis angegeben, sondern nur ein Kommentar angebracht wird.</p> <p>Beispiel Befundkommentar</p> <p>Induzierbare MLS_B-Resistenz nachgewiesen. Clindamycin ist zur Monotherapie nicht geeignet, kann aber in Kombination mit einem β-Laktam oder Glykopeptid weiterhin zur Therapie verwendet werden.</p> <p>Link zum NAK-Dokument</p>
<i>S. aureus</i>	Ciprofloxacin	<p>Die von EUCAST angegebenen Grenzwerte beziehen sich auf die Therapie mit einer hohen Ciprofloxacin-Dosis, entsprechend wird der Wildtyp <i>S. aureus</i> als Ciprofloxacin I berichtet. Das NAK ist nicht überzeugt von einer adäquaten Wirksamkeit von Ciprofloxacin bei schweren <i>S.-aureus</i>-Infektionen und bevorzugt Levofloxacin oder Moxifloxacin in Fällen, bei denen die Indikation für ein Chinolon gegeben ist.</p>

<i>S. maltophilia</i>	Cotrimoxazol	Die Interpretationskriterien gelten nur für eine sehr hohe Dosis von Cotrimoxazol (2 x 1,44g bzw. 3 x 960 mg), der Wildtyp von <i>S. maltophilia</i> wird ab 2020 daher als I kategorisiert. Ggf. kann ein zusätzlicher Kommentar angebracht werden, der auf diesen Umstand hinweist. Für alternative Therapien und weitere Informationen, s. Guidance Document
<i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacin	Die Grenzwerte gelten nur für die Hochdosis-Therapie (2 x 500mg), entsprechend wird der Wildtyp als Levofloxacin I kategorisiert. Ggf. kann zusätzlich ein Kommentar angebracht werden, der auf diesen Umstand hinweist.
	Penicillin G	s. beigefügte Empfehlung
	Erythromycin, Clindamycin	Wenn Erythromycin <i>resistent</i> getestet und Clindamycin <i>sensibel</i> erscheint, muss auf induzierbare MLS _B -Resistenz getestet werden und im positiven Fall das Ergebnis für Clindamycin als <i>resistent</i> mitgeteilt werden.
<i>H. influenzae</i>	Makrolide	EUCAST gibt keine Grenzwerte mehr für Makrolide an, weil die Korrelation zwischen Ergebnis und MHK (d. h. gemessene Empfindlichkeit) nicht nachgewiesen ist. Sollte es notwendig sein, die Empfindlichkeit eines Isolates gegen ein Makrolid zu bestimmen, sollen die ECOFFs zur Abgrenzung der Population ohne bzw. mit Resistenzmechanismus verwendet werden. Diese sind: Erythromycin 16 mg/L Clarithromycin 32 mg/L Azithromycin 4 mg/L Telithromycin 8 mg/L Zu einer Mitteilung als S/I/R berechtigt die Bestimmung nicht.

S. pneumoniae

Empfindlichkeit gegen β -Laktame

Bei einer Empfindlichkeitsbestimmung ist immer Oxacillin (1 μ g) im Agardiffusionstest zu untersuchen. In Abhängigkeit von dessen Ergebnis wird Penicillin als sensibel mitgeteilt, sofern der Oxacillin Hemmhof-Durchmesser ≥ 20 mm ist, ansonsten wird in Abhängigkeit vom Infektionsort eine MHK-Bestimmung für Penicillin angeschlossen.



Die MHK-Werte werden wie folgt interpretiert:

MHK (mg/L)	Interpretation	
≤ 0,5	<i>sensibel</i> bei einer Dosis ab 4 x 1,2g pro Tag	4 x 2 Mill. IE
≤ 1	<i>sensibel</i> bei einer Dosis ab 6 x 1,2g bzw. 4 x 2,4g pro Tag	6 x 2 Mill. IE bzw. 4 x 4 Mill. IE
≤ 2	<i>sensibel</i> bei einer Dosis ab 6 x 2,4g pro Tag	6 x 4 Mill. IE