

Neue Breakpoints für orale Aminopenicilline – Vorschläge zur Umsetzung

Stand 23.01.2023

EUCAST hat mit dem Breakpoint Table 13.0/2023 neue Breakpoints eingeführt [1], mit denen orale Aminopenicilline differenziert bewertet werden können (Tabelle 1).

Stellen Aminopenicilline p.o. eine gute Therapiemöglichkeit für Infektionen durch Enterobakterien dar?

Insgesamt ist die erreichbare Exposition durch orale Aminopenicilline sehr viel geringer als iv-Aminopenicilline (vgl. Amoxicillin-Dosis 3-12 g iv/Tag vs. max. 3g p.o.). Die orale Bioverfügbarkeit von Ampicillin ist geringer als von Amoxicillin, wobei auch bei Amoxicillin bei oraler Aufnahme bei Dosen oberhalb von 750 mg zunehmend geringere Anteile der verabreichten Menge resorbiert werden (Sättigung) [2]. Die maximal erreichbare Exposition liegt bei Amoxicillin±Clavulansäure bei 2 mg/L (Dosierung 3 x 875 mg Amoxicillin + 125mg Clavulansäure oder höher), wobei der ECOFF der meisten Enterobakterien bei 8 mg/L liegt. Durch die Konzentrierung von Aminopenicillinen im Urin können jedoch zumindest unkomplizierte Harnwegsinfektionen gut therapiert werden, wobei der Einsatz bei anderen Indikationen problematischer ist.

Tabelle 1 Breakpoints für Aminopenicilline, Version 13.0 (2023) [1]

Penicillins	MIC breakpoints (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoints (mm)		
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU
Ampicillin iv	8	8		10	14	14	
Ampicillin oral (uncomplicated UTI only)	8	8		10	14	14	
Ampicillin-sulbactam iv	8	8		10-10	14	14	
Ampicillin-sulbactam oral (uncomplicated UTI only)	8	8		10-10	14	14	
Amoxicillin iv	8	8		-	Note	Note	
Amoxicillin oral (infections originating from the urinary tract)	0.001	8		-	Note	Note	
Amoxicillin oral (uncomplicated UTI only)	8	8		-	Note	Note	
Amoxicillin oral (other indications)	(8)	(8)		-	Note	Note	
Amoxicillin-clavulanic acid iv	8	8		20-10	19	19	19-20
Amoxicillin-clavulanic acid oral (infections originating from the urinary tract)	0.001	8		20-10	50	19	19-20
Amoxicillin-clavulanic acid oral (uncomplicated UTI only)	32	32		20-10	16	16	
Amoxicillin-clavulanic acid oral (other indications)	(8)	(8)		20-10	(19)	(19)	19-20

Es gibt jetzt insgesamt 12 Bewertungen für vier Substanzen (Ampicillin, Ampicillin-Sulbactam, Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulansäure). Was ist der Hintergrund dieser differenzierteren Grenzwerte? Müssen diese 12 Bewertungen jetzt auf den Befunden erscheinen?

Nein, hier muss immer der internationale Charakter von EUCAST bedacht werden – in einigen Ländern ist z.B. Amoxicillin i.v., Ampicillin p.o. oder Amoxicillin-Clavulansäure i.v. gebräuchlich, während dies in Deutschland eher unüblich bzw. z.T. nicht auf dem Markt verfügbar ist. Es ist daher sinnvoll, orale Aminopenicilline angepasst an das Material/Indikation und die Befundempfänger zu reportieren.

Wie kann eine material-/indikationsbezogene Befundung erfolgen?

A) Bei Urinen ist die Befundung einfach. Wir empfehlen, die Antibiotika mehrfach im Laborinformationssystem anzulegen, mit einem Zusatz z.B.

Ampicillin i.v.
Ampicillin-Sulbactam i.v.
Ampicillin-Sulbactam p.o. (nur unkompliz. HWI)
Amoxicillin p.o. (nur unkompliz. HWI)
Amoxicillin-Clav. p.o. (nur unkompliz. HWI)

Für andere Infektionen aus dem Harntrakt gibt es von EUCAST inzwischen einen eigenen Grenzwert (other infections originating from the urinary tract). Dies ist bedingt durch die z.T. andere Anwendung von Aminopenicillinen in bestimmten Ländern. Aus Sicht des NAK gibt es für Deutschland jedoch keine Notwendigkeit, diese zu reportieren. Die Anwendung oraler Aminopenicilline ist bei dieser schlecht definierten Entität problematisch und entspricht nicht den Leitlinien z.B. der European Association of Urology (EAU) für Pyelonephritis oder anderen Krankheitsbildern [4]. Die Angabe einer Bewertung könnte zu einer unkritischen Anwendung bei Indikationen führen, für die eigentlich eine iv-Therapie oder eine Therapie mit einer anderen Substanzgruppe indiziert wäre.

Sofern Amoxicillin-Clavulansäure *i.v.* reportiert wird, sei an dieser Stelle auf den Kommentar zur Mitteilung von Empfindlichkeitstestungen für *i.v.*-Aminopenicilline (\pm Inhibitor) bei Enterobakterien hingewiesen [5]. Die Standarddosis von Amoxicillin-Clavulansäure *i.v.* ist deutlich niedriger als die Standarddosis von Ampicillin-Sulbactam *i.v.* Die hohe Dosis von Amoxicillin-Clavulansäure (3 x [2 g Amoxicillin + 0,2g Clavulansäure]) ist hingegeben bezüglich der Aminopenicillin-Komponente identisch mit der Standarddosis von Ampicillin-Sulbactam (3 x [2 g Ampicillin + 1 g Sulbactam]). Insofern kann überlegt werden, Amoxicillin-Clavulansäure *i.v.* als I zu reportieren oder einen entsprechenden Kommentar zur iv-Dosis anzubringen [5].

Mögliche Formen der Befundung

1. Urin mit Nachweis von E. coli, Ampicillin 4 mg/L, Ampicillin-Sulbactam ≤ 2 mg/L, Amoxicillin-Clavulansäure ≤ 2 mg/L

Ampicillin (i.v.)	S
Ampicillin-Sulbactam i.v.	S
Ampicillin-Sulbactam p.o. (uHWI)	S
Amoxicillin p.o. (uHWI)	S
Amoxicillin-Clavulansäure p.o. (uHWI)	S

2. Urin mit Nachweis von *E. coli*, Ampicillin 256 mg/L, Ampicillin-Sulbactam 32 mg/L, Amoxicillin-Clavulansäure 16 mg/L

Ampicillin (i.v.)	R
Ampicillin-Sulbactam i.v.	R
Ampicillin-Sulbactam p.o. (uHWI)	R
Amoxicillin p.o. (uHWI)	R
Amoxicillin-Clavulansäure p.o. (uHWI)	S

3. Urin mit Nachweis von *E. coli*, Ampicillin 256 mg/L, Ampicillin-Sulbactam 32 mg/L, Amoxicillin-Clavulansäure >32 mg/L

Ampicillin i.v.	R
Ampicillin-Sulbactam i.v.	R
Ampicillin-Sulbactam p.o. (uHWI)	R
Amoxicillin p.o. (uHWI)	R
Amoxicillin-Clavulansäure p.o. (uHWI)	R

Legende

S= sensibel bei Standarddosierung/-exposition, I=sensibel bei erhöhter Exposition/Dosierung, R=resistent; uHWI=nur für unkomplizierte Harnwegsinfektion

B) andere Materialien

Bei anderen Indikationen gibt es für Amoxicillin±Clavulansäure p.o. einen Grenzwert in Klammern ($S \leq 8$ mg/L, $R > 8$ mg/L). Dies bedeutet, dass es sich um einen ECOFF handelt (nicht um einen klinischen Grenzwert) und die Substanzen für eine Monotherapie nicht geeignet sind. Sie können jedoch z.B. in geeigneter Dosierung in Kombination mit anderen Antibiotika oder anderen Maßnahmen (z.B. chirurg. Therapie) eingesetzt werden. Bei Breakpoints in Klammern darf ein R berichtet werden, jedoch nicht S, da es sich nicht um einen klin. Grenzwert handelt, stattdessen muss ein entsprechender Befund kommentiert werden.

Beispiel

Material: BAL *E. coli*, Ampicillin S (16 mg/L), Amoxicillin-Clavulansäure 4 mg/L

Ampicillin (i.v.)	R
Amoxicillin p.o.	R
Amoxicillin-Clavulanat p.o.	*

Legende

*nur in Kombination mit einem anderen wirksam getesteten Antibiotikum einsetzen

Bei dem obigen Beispiel kann Amoxicillin p.o. als R berichtet werden. Die MHK von Amoxicillin-Clavulansäure liegt innerhalb der Wildtypverteilung, jedoch darf das Antibiotikum nicht als S berichtet werden und es ist zwingend erforderlich, das Ergebnis entsprechend auf dem Befund zu kommentieren. Da es bei empfindlich getesteten Aminopenicillinen±Betalaktamase-Inhibitoren ohnehin i.d.R. eine Vielzahl an therapeutischen Alternativen gibt, empfiehlt das NAK hier jedoch, diese Substanzen nicht bei Enterobakterien mit Nachweisen außerhalb von Harnwegsinfektionen zu berichten.

Ist der Einsatz von Sultamicillin (orale Form von Ampicillin-Sulbactam) bei der Therapie von Enterobacterales-Infektionen zu empfehlen?

Die Dosierung von Sultamicillin (orale Form von Ampicillin-Sulbactam) ist sehr viel geringer (2 x 0,75 g/d) als von Ampicillin-Sulbactam i.v. (3-4 x 3g). Die Therapie von Enterobakterien-Infektionen ist daher aufgrund der erreichbaren Serumspiegel schwieriger als mit Amoxicillin-Clavulansäure p.o. Wenngleich man bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen prinzipiell mit Sultamicillin therapieren kann, ist es sinnvoll, Amoxicillin-Clavulansäure zu favorisieren, z.B. durch die Unterdrückung von Sultamicillin p.o. und dem Zusatz „nur iv“ bei Ampicillin-Sulbactam auf dem Antibiogramm.

Zusammenfassung

Mit der Version 13 der Grenzwerttabelle ermöglicht EUCAST, orale Aminopenicilline differenzierter zu berichten. Dies ist jedoch keine Verpflichtung und sollte nicht unkritisch erfolgen, sondern nur unter Abwägung der lokalen Gegebenheiten/Arzneimittelliste, Materialien und Indikationen. Aus Sicht des NAK ist der Einsatz von oralen Aminopenicillinen bei der Therapie von Infektionen durch Enterobakterien außerhalb von (unkomplizierten) Harnwegsinfektionen nicht empfohlen. Sollten dennoch orale Aminopenicilline reportiert werden, müssen die Ergebnisse entsprechend kommentiert werden.

Referenzen

1. EUCAST Breakpoint Table, version 13.0
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf
2. Consultation aminopenicillin breakpoints for *Enterobacterales*
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2021/Aminopenicillins_and_Enterobacterales_General_consultation_November_2021.pdf
3. Oral dosing of amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid in *S. pneumoniae* and *H. influenzae*.
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/Consultation_Amox_amp_Hi_Sp_oral_breakpoints_20180207.pdf
4. EAU guideline on urological infections, Bonkat et al. (2022), abrufbar unter
<https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>
5. Mitteilung von Empfindlichkeitstestungen für i.v.-Aminopenicilline (± Inhibitor) bei Enterobakterien, abrufbar unter <https://www.nak-deutschland.org/nak-deutschland/nak-dokumente/grenzwerte.html>