



UNIKLINIK  
KÖLN

N | A | K  
Nationales Antibiotika-  
Sensitivitätstest-Komitee



# Kommentare zur Resistenztestung

Axel Hamprecht 19.02.2018

## Warum Kommentare?

Unsicherheit, wie Ergebnisse der Resistenztestung nach EUCAST am besten kommuniziert werden

Hinweis auf diagnostische/therapeut. Besonderheiten

Interpretation/Therapie in Abhängigkeit von Resistenzmechanismen

Vorschläge durch das NAK als Ergänzung zu EUCAST, nicht bindend/verpflichtend

## ESBL bei *E. coli* und *P. mirabilis*

EUCAST: Betalaktam/Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen und Cephalosporine unabhängig vom ESBL-Nachweis berichtet

Wirksamkeit, insbesondere Cephalosporine bei systemischen/schweren Infektionen?

Antibiotikum	<i>E. coli</i>
Ampicillin	R (>128)
Amp/Sulbactam	R (16)
Piperacillin	R (>128)
Pip/Tazobactam	S ( $\leq 4$ )
Cefotaxim	R (>32)
Ceftazidim	S ( $\leq 1$ )
Cefepim	I (2)
Imipenem	S ( $\leq 0,25$ )
Meropenem	S ( $\leq 0,25$ )
ESBL-Test	pos

Piperacillin-  
 Tazobactam,  
 Ceftazidim als S  
 berichten?

## Vorschlag NAK

NAK: Man kann

**Cephalosporine** bei ESBL als **R** oder nicht berichten

### Piperacillin-Tazobactam

- › bei  $MHK \leq 4$  als „sensibel“ reportieren und Kommentar:  
*„Neuere Studien zeigen, dass die Therapie mit Piperacillin/Tazobactam möglich ist, sofern eine ausreichend hohe Dosis (z.B. 4 x 4,5 g) bzw. eine verlängerte Infusionsdauer verwendet werden.“*
- › alternativ als „intermediär“ angeben
- › Für *K. pneumoniae* ist die Verwendbarkeit nicht gesichert.

# Literatur ESBL

## INCREMENT-Studie

Multinationale, retrospektive Kohortenstudie BLBI vs. Carbapeneme bei Blutstrominfektionen mit ESBL

2 Kohorten:

- › empiric treatment cohort (ETC) 365 Patienten
- › targeted-therapy (TT) cohort (TTC) 601 patients

cure/improvement BLBLIs vs Carbapenem

- › empirische Therapie Kohorte: 80.0% vs. 78.9%
- › targeted treatment Kohorte: 90.2% vs. 85.5%

## Literatur ESBL

Gutiérrez-Gutiérrez et al. *A Multinational, Preregistered Cohort Study of  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae* Antimicrob Agents Chemother. 2016 Jun 20;60(7):4159-69

Palacios-Baena et al. *Empiric Therapy With Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae* Clin Infect Dis. 2017 Oct 30;65(10):1615-1623

weitere Literatur

Ng et al. (2016), PLoS ONE 11(4): e0153696

Rodriguez-Bano et al., Clin Infect Dis 2012;54:167–174.

# Cephalosporine, Pip-Tazo bei AmpC-Bildnern

Antibiotikum	<i>E. cloacae</i>		<i>E. cloacae</i>
Ampicillin	R		R
Amp/Sulbactam	R		R
Piperacillin	S		R
Pip/Tazobactam	S		R
		Cefotaxim →	
Cefotaxim	S		R
Ceftazidim	S		R
Cefepim	S		S
Imipenem	S		S
Meropenem	S		S

## Cephalosporine, Pip-Tazo bei AmpC-Bildnern

*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*-Gruppe, *Hafnia alvei*

Piperacillin, Piperacillin-Tazobactam, Cephalosporine der Gruppe III  
häufig *in vitro* sensibel getestet

Möglichkeit der Selektion dereprimierter Mutanten unter Therapie  
(v.a. Cephalosporine 3. Generation)

→ Resistenzentwicklung, Therapieversagen

V.a. bei schweren Infektionen, schwierig zu erreichendem  
Infektionsfokus, Infektionen mit erfahrungsgemäß hoher Keimlast und  
bei Immunsuppression

## Vorschlag NAK

Kommentar zum Ergebnis der Resistenztestung:

*Bei Enterobacter spp. sowie der Citrobacter freundii-Gruppe besteht bei Therapie mit Cefotaxim, 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.*

# Literatur AmpC

TABLE 4. Emergence of resistance during therapy

Characteristic	No. of patients with emergence of resistance to the therapy/total no. of patients in the group (%)	
	All patients	Patients with bacteremia
Overall	14/732 (1.9)	5/202 (2.5)
Antimicrobial agent		
Broad-spectrum cephalosporin	11/218 (5.0)	4/54 (7.4)
Cefepime	0/20 (0)	0/6 (0)
Extended-spectrum penicillin	2/100 (2.0)	1/18 (5.6)
Carbapenem	0/226 (0)	0/98 (0)
Ciprofloxacin	0/153 (0)	0/27 (0)
Aminoglycoside	1/89 (1.1)	0/22 (0)
Organism		
<i>Enterobacter</i> spp.	13/443 (2.9)	5/125 (4.0)
<i>E. cloacae</i>	10/287 (3.5)	2/88 (2.3)
<i>E. aerogenes</i>	3/143 (2.1)	3/32 (9.4)
<i>E. agglomerans</i>	0/11 (0)	0/4 (0)
<i>E. asburiae</i>	0/2 (0)	0/1 (0)
<i>C. freundii</i>	1/130 (0.8)	0/34 (0)
<i>S. marcescens</i>	0/113 (0)	0/33 (0)
<i>M. morgani</i>	0/46 (0)	0/10 (0)

Choi et al., AAC 2008, p. 995–1000

## Literatur AmpC

TABLE 4. Emergence of resistance during therapy

Characteristic	No. of patients with emergence of resistance to the therapy/total no. of patients in the group (%)	
	All patients	Patients with bacteremia
Type of infection		
Pneumonia	3/193 (1.6)	1/23 (4.3)
Biliary tract infection	6/171 (3.5)	2/74 (2.7)
Urinary tract infection	0/112 (0)	0/12 (0)
Primary bacteremia	0/78 (0)	0/74 (0)
Skin and soft tissue infection	4/77 (5.2)	1/3 (33.3)
Intra-abdominal infection	1/63 (1.6)	1/14 (7.1)
Central nervous system infection	0/3 (0)	0
Catheter-associated infection	0/3 (0)	0/2 (0)
Other	0/32 (0)	

Choi et al., *Emergence of Antibiotic Resistance during Therapy for Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing AmpC -Lactamase: Implications for Antibiotic Use* AAC 2008, p. 995–1000

## weitere Literatur AmpC

Harris et al. *Risk factors for relapse or persistence of bacteraemia caused by Enterobacter spp.: a case–control study*

Antimicrobial Resistance and Infection Control (2017) 6:14

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*

J Antimicrob Chemother 2016; 71: 296–306

Cheng et al., *Piperacillin-tazobactam versus other antibacterial agents for treatment of bloodstream infections due to AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae.*

AAC (2017); 61(6). pii: e00276-17 :e00276-17.

# Carbapeneme S mit Carbapenemase-Nachweis bei Enterobacteriaceae (Enterobacterales)

Antibiotikum	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
Ampicillin	R (>128)	R (>128)
Amp/Sulbactam	R (>128)	R (>128)
Piperacillin	R (>128)	R (>128)
Pip/Tazobactam	R (>128)	R (>128)
Cefotaxim	R (>32)	S ( $\leq 1$ )
Ceftazidim	R (16)	S ( $\leq 1$ )
Cefepim	R (32)	S ( $\leq 1$ )
Imipenem	S (2)	S (0,5)
Meropenem	S (1)	S (0,5)
ESBL-Test	pos	neg
	OXA-48	OXA-48

Wie berichten?

# Carbapeneme S mit Carbapenemase-Nachweis bei Enterobacteriaceae (Enterobacterales)

Empfehlung NAK: angeben wie gemessen, aber Kommentar

- › Carbapenemase-Gen nachgewiesen
- › Monotherapie mit Carbapenem nicht sicher wirksam
- › ggf. Kombinationstherapie
- › Mikrobiologisch-infektiologische Beratung empfohlen!

## Literatur Carbapenemasen

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.*

Lancet Infect Dis. 2017 Jul;17(7):726-734

Tumbarello et al., *Infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae: differences in therapy and mortality in a multicentre study*

J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2133–2143

Falagas et al. *Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence.*

Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):654-63

## Weitere Kommentare

# Hinweis auf Resistenzmechanismen

Spezies	Antibiotika
<p><i>S. aureus</i>  <i>S. pneumoniae</i></p>	<p>Erythromycin/Clindamycin  <i>Wenn Erythromycin „resistent“ getestet und Clindamycin „sensibel“ erscheint, muss auf induzierbare <math>MLS_B</math>-Resistenz getestet werden und im positiven Fall das Ergebnis für Clindamycin als „resistent“ mitgeteilt werden.</i></p>
<p><i>S. pyogenes</i></p>	<p><i>Induzierbare <math>MLS_B</math>-Resistenz nachgewiesen. Clindamycin ist zur Monotherapie nicht geeignet, kann aber in Kombination mit einem <math>\beta</math>-Laktam oder Glykopeptid weiterhin zur Therapie verwendet werden.</i></p>

# Hochdosis vs. Standarddosis

Breakpoints bei unterschiedlichen Spezies

	S/R <i>Pseudomonas</i> spp. *	S/R Enterobacteriaceae
Piperacillin-Tazobactam	≤16/ >16	≤8/ >16
Ceftazidim	≤8/ >8	≤1/ >4

\*Breakpoints are based on high dose therapy, see table of dosages

	Standard dose	High dose	Special situations
Piperacillin-Tazobactam	3 x (4 g Piperacillin + 0.5 g Tazobactam) iv	4 x (4 g Piperacillin + 0.5 g Tazobactam) iv	<i>Pseudomonas</i> spp.: high dose only!

# Hochdosis vs. Standarddosis

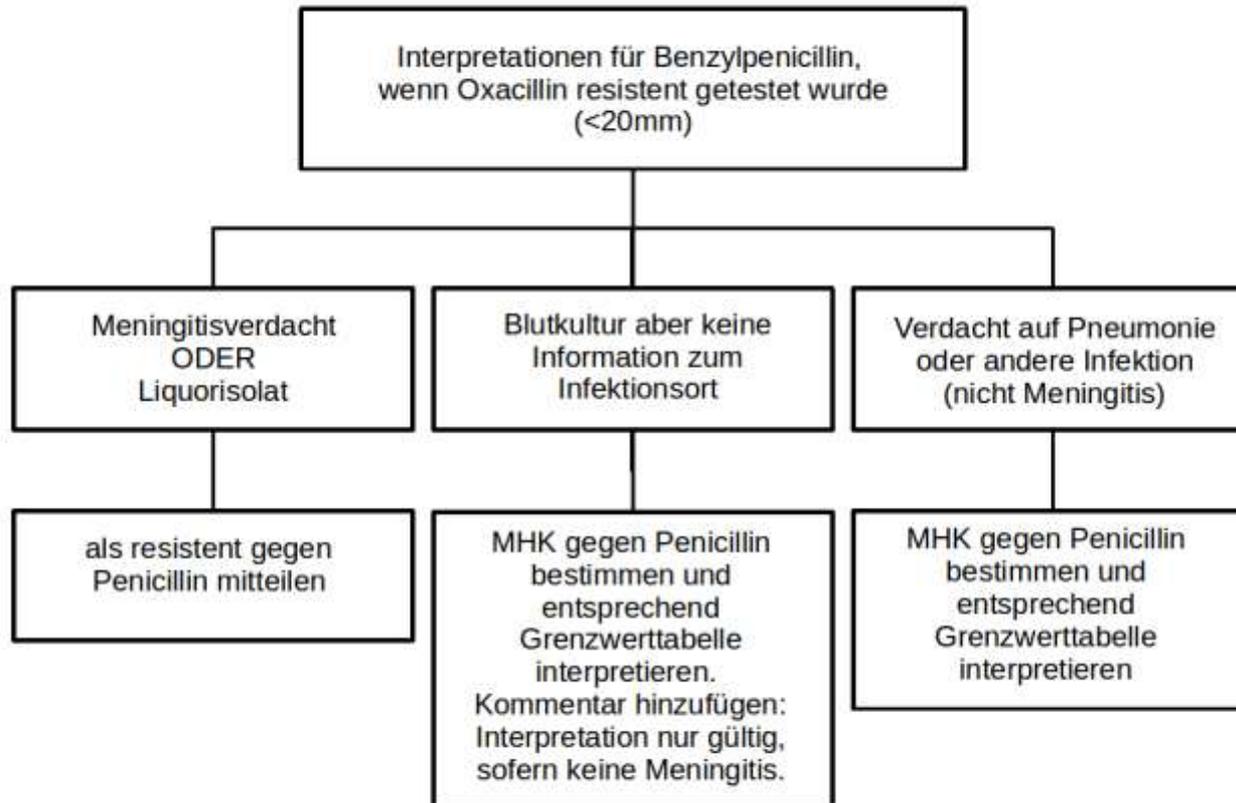
Verweis auf Notwendigkeit einer Hochdosis-Therapie

Spezies	Antibiotika
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin +/- Tazobactam Cefepim Ceftazidim Imipenem
<i>Acinetobacter spp.</i>	Carbapeneme, Ciprofloxacin
<i>S. aureus</i>	Ciprofloxacin
<i>S. maltophilia</i>	Co-Trimoxazol
<i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacin

## In Vorbereitung

Übersetzte und kommentierte Tabelle zu den Dosierungen nach EUCAST

# Oxacillin-Testung bei *S. pneumoniae*



# Zusammenfassung

Neue Kommentare des NAK als Hilfe/Ergänzung zu EUCAST

- › Therapeutische oder diagnostische Besonderheiten
- › Resistenzmechanismen (ESBL, AmpC, Carbapenemasen, MLS)
- › Dosierungen

In Vorbereitung: Kommentierte Tabelle zu Dosierungen nach EUCAST

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit