

## Vorschläge des NAK zur Kommentierung von Ergebnissen der Resistenztestung

Version 1.1, Stand 21.07.2018

Änderung: *H. alvei* hinzugefügt; Änderungen im Text sind farblich gekennzeichnet.

Spezies	Indikator	Kommentar								
<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Klebsiella</i> spp.	ESBL-Nachweis	<p>Nach EUCAST werden <math>\beta</math>-Laktam/<math>\beta</math>-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 <i>sensibel</i> zu berichten.</p> <p>Das NAK empfiehlt daher, abweichend zu den EUCAST-Empfehlungen <b>Cephalosporine</b> als resistent oder nicht zu berichten.</p> <p><b>Dies gilt nicht für <math>\beta</math>-Laktam/<math>\beta</math>-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen</b></p> <p>EUCAST-Grenzwerte für <b>Piperacillin-Tazobactam und andere <math>\beta</math>-Laktam/<math>\beta</math>-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen:</b></p> <table> <tbody> <tr> <td>Piperacillin-Tazobactam</td> <td><math>\leq 8</math> mg/L, <math>&gt; 16</math> mg/L</td> </tr> <tr> <td>Amoxicillin-Clavulansäure</td> <td><math>\leq 8</math> mg/L, <math>&gt; 8</math> mg/L</td> </tr> <tr> <td>Ceftazidim-Avibactam</td> <td><math>\leq 8</math> mg/L, <math>&gt; 8</math> mg/L</td> </tr> <tr> <td>Ceftolozan-Tazobactam</td> <td><math>\leq 1</math> mg/L, <math>&gt; 1</math> mg/L</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Verwendung von <math>\beta</math>-Laktam/<math>\beta</math>-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen bei ESBL-bildenden Enterobacteriaceae ist ein kontroverses Thema, jedoch gibt es zunehmend Studien (z.B. Gutiérrez-</p>	Piperacillin-Tazobactam	$\leq 8$ mg/L, $> 16$ mg/L	Amoxicillin-Clavulansäure	$\leq 8$ mg/L, $> 8$ mg/L	Ceftazidim-Avibactam	$\leq 8$ mg/L, $> 8$ mg/L	Ceftolozan-Tazobactam	$\leq 1$ mg/L, $> 1$ mg/L
Piperacillin-Tazobactam	$\leq 8$ mg/L, $> 16$ mg/L									
Amoxicillin-Clavulansäure	$\leq 8$ mg/L, $> 8$ mg/L									
Ceftazidim-Avibactam	$\leq 8$ mg/L, $> 8$ mg/L									
Ceftolozan-Tazobactam	$\leq 1$ mg/L, $> 1$ mg/L									

		<p>Gutiérrez et al. 2016, Ng et al. 2016, Rodríguez-Bano et al. 2012), die eine gleichwertige Wirksamkeit von Piperacillin-Tazobactam und Amoxicillin-Clavulansäure zu den Carbapenemen nahelegen.</p> <p>Andere Studien (z.B. Tamma et al., 2015) beschreiben einen Vorteil für Patienten, die Carbapeneme erhalten haben. In der Studie von Tamma et al. wurden jedoch zum einen die höheren CLSI-Grenzwerte angewandt (<math>S \leq 16</math> 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 haben, 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.</p> <p>Das NAK empfiehlt, basierend auf den Daten der neueren und qualitativeren Studien die Ergebnisse von <math>\beta</math>-Laktam/<math>\beta</math>-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen in bestimmten Konstellationen <b>nicht als R</b> zu berichten:</p> <p><b>Vorschläge NAK:</b></p> <p>Wegen der größeren Messungengenauigkeit von Piperacillin-Tazobactam empfiehlt das NAK, bei ESBL-Bildung einen niedrigeren Grenzwert (<math>\leq 4</math> mg/L) als den EUCAST-Grenzwert (<math>\leq 8</math> mg/L) zu verwenden.</p> <p>Zusätzlich muss eine Kommentar angebracht werden, der auf die <b>Notwendigkeit der höheren Dosierung</b> hinweist:</p> <p>„Neuere Studien zeigen, dass die Therapie von Blutstrominfektionen mit ESBL-bildenden <i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i> und <i>Klebsiella</i> spp. mit Piperacillin-Tazobactam möglich ist, sofern eine ausreichend hohe Dosis (z.B. 4 x 4,5 g bei Patienten ohne Therapie-modifizierende Faktoren) bzw. eine verlängerte Infusionsdauer verwendet werden.“</p> <p>Alternativ kann in diesem Fall <i>intermediär</i> angegeben werden.</p> <p>Für <i>K. pneumoniae</i> oder andere Spezies liegen sehr viel weniger klinische Daten im Vergleich zu <i>E. coli</i> vor. Es spricht jedoch derzeit nichts dafür, dass <math>\beta</math>-Laktam/<math>\beta</math>-Laktamase-Inhibitor-Kombinationen hier schlechter wirken als Carbapeneme (Gutiérrez-Gutiérrez et al).</p> <p><b>Literatur:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Gutiérrez-Gutiérrez et al. A multinational, preregistered cohort study of <math>\beta</math>-lactam/<math>\beta</math>-lactamase inhibitor combinations for treatment of bloodstream infections due to extended-spectrum-<math>\beta</math>-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(7):4159-69.</li></ol>
--	--	--

		<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Palacios-Baena et al. Empiric therapy with carbapenem-sparing regimens for bloodstream infections due to extended-spectrum <math>\beta</math>-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2017;65(10):1615-23.</li> <li>3. Ng et al. Empiric piperacillin-tazobactam versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. PLoS One. 2016;11(4):e0153696.</li> <li>4. Tamma et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum <math>\beta</math>-lactamase bacteremia. Clin Infect Dis. 2015;60(9):1319-25.</li> <li>5. Rodriguez-Bano et al. <math>\beta</math>-Lactam/<math>\beta</math>-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum <math>\beta</math>-lactamase-producing Escherichia coli: a post hoc analysis of prospective cohorts. Clin Infect Dis. 2012;54(2):167-74.</li> <li>6. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The use of noncarbapenem <math>\beta</math>-lactams for the treatment of extended-spectrum <math>\beta</math>-lactamase infections. Clin Infect Dis. 2017;64(7):972-80.</li> </ol>
<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  <i>C. youngae</i>)  <i>H. alvei</i></p>	<p>Piperacillin,  Piperacillin-  Tazobactam,  Cephalosporine  der Gruppe III</p>	<p>Bei den aufgeführten Spezies können die genannten Antibiotika <i>sensibel</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 und bei Immunsuppression, abgeraten wird.</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> <p>Nach der Metaanalyse von Harris et al (2016) ist der Einsatz von <math>\beta</math>-Laktam/<math>\beta</math>-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. Sofern es unter Therapie mit Piperacillin (<math>\pm</math>Tazobactam) zu einer klinischen Verschlechterung kommt, sollte auch hier an die (seltene) Möglichkeit einer Resistenzentwicklung gedacht werden.</p>

		<p><b>Beispiel Befundkommentar:</b></p> <p>Bei <i>Enterobacter</i> spp. sowie Erregern der <i>Citrobacter-freundii</i>-Gruppe <b>und den anderen gelisteten Spezies</b> besteht bei Therapie mit Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Piperacillin (±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.</p> <p><b>Literatur:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Choi et al. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC-lactamase: implications for antibiotic use. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2008;52(3):995-1000.</li> <li>2. Harris et al. Risk factors for relapse or persistence of bacteraemia caused by <i>Enterobacter</i> spp.: a case-control study. <i>Antimicrob Resist Infect Control.</i> 2017;6:14.</li> <li>3. Harris et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bloodstream infections caused by <i>Enterobacter</i>, <i>Citrobacter</i> or <i>Serratia</i> species: a systematic review with meta-analysis. <i>Antimicrob Chemother.</i> 2016;71(2):296-306.</li> <li>4. Cheng et al. Piperacillin-tazobactam versus other antibacterial agents for treatment of bloodstream infections due to AmpC β-lactamase-producing Enterobacteriaceae. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2017;61(6). pii: e00276-17. doi: 10.1128/AAC.00276-17. Print 2017 Jun. PMID: 28320724</li> </ol>
<i>Enterobacteriaceae</i>	Carbapenemase-Nachweis	<p>Trotz Expression einer Carbapenemase können Carbapeneme <i>sensibel</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>Es wurde von Tumbarello et al. in einer retrospektiven Studie gezeigt, dass auch bei Carbapenemase-produzierenden Enterobakterien der Einsatz von Meropenem zumindest bei Kombinationstherapie das Outcome verbessert, sofern die Infektion durch ein Isolat mit einer niedrigen MHK verursacht ist (Meropenem ≤8 mg/L). In dieser Studie war das Outcome im Vergleich schlechter bei Stämmen mit hoher Meropenem-MHK (&gt; 8 mg/L), ebenso bei Kombinationen 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 werden und die Carbapeneme streng nach MHK interpretiert werden. Die Empfindlichkeit sollte immer durch ein zweites Verfahren (z. B. Gradiententest) überprüft werden!</p> <p><b>Beispiel Befundkommentar:</b></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 oder intermediären Bereich. Eine Monotherapie mit einem 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 eigenen Algorithmus festlegen.</p> <p><b>Literatur:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> </ol>
<p><i>P. aeruginosa</i></p>	<p>Piperacillin ± Tazobactam Cefepim Ceftazidim</p>	<p>Es muss ein Kommentar angebracht werden, der darauf hinweist, dass die Grenzwerte und Bewertungen nur für die Therapie mit der hohen zugelassenen Dosis gelten.</p> <p><b>Beispiel Befundkommentar</b></p>

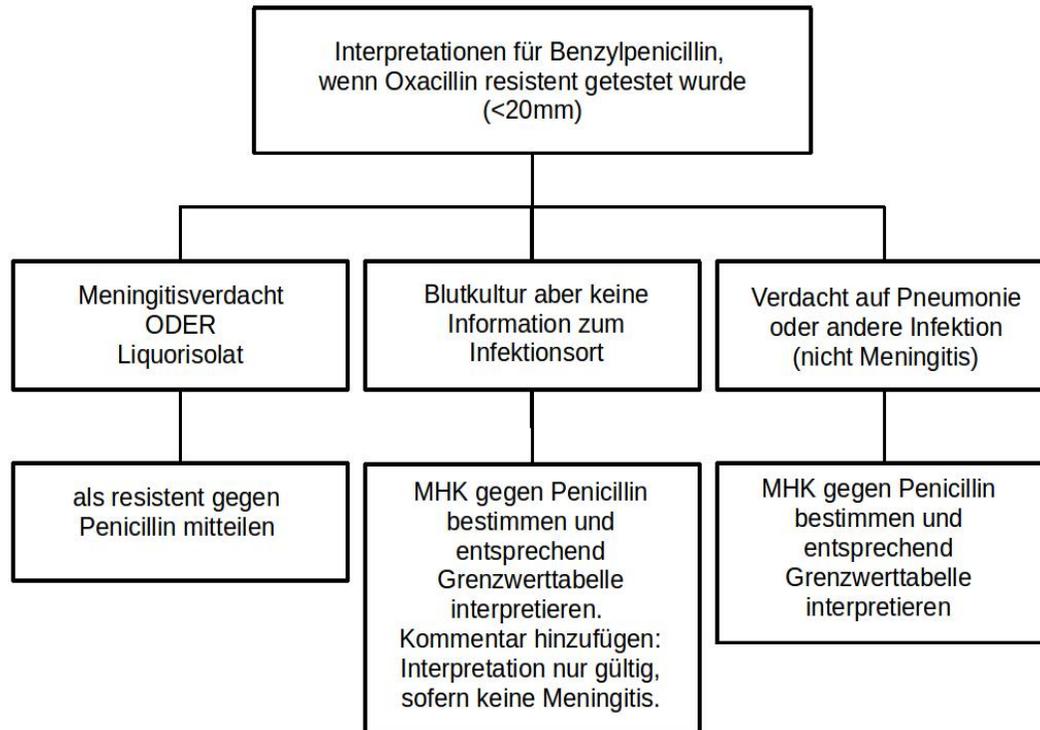
	Imipenem Ciprofloxacin Levofloxacin	<p>Die Resistenztestung erfolgt nach EUCAST. Die Interpretation basiert bei <i>Pseudomonas aeruginosa</i> auf der Therapie mit einem geeigneten Antibiotikum in erhöhter Dosierung. Das sind: Piperacillin 4 x 4g iv; Piperacillin-Tazobactam 4 x 4g/0,5g iv; Ceftazidim 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 bei erwachsenen Patienten ohne Therapie-modifizierende Faktoren.</p> <p>Die Dosierung von Meropenem beträgt 3 x 1g iv.</p> <p><a href="#">Link zum EUCAST-Dokument</a></p>
<i>Acinetobacter</i> spp.	Imipenem, Ciprofloxacin	<p>Es muss ein Kommentar angebracht werden, der darauf hinweist, dass die Grenzwerte und Bewertungen nur für die Therapie mit der hohen zugelassenen Dosis gelten.</p> <p><b>Beispiel Befundkommentar:</b></p> <p>Die Resistenztestung erfolgt nach EUCAST. Die Interpretation basiert bei <i>Acinetobacter</i> spp. auf der Therapie mit einem geeigneten Antibiotikum in erhöhter Dosierung. Das sind: Imipenem 4 x 1g iv; Ciprofloxacin 3 x 400mg iv oder 2 x 750mg po pro Tag bei erwachsenen Patienten ohne Therapie-modifizierende Faktoren.</p> <p>Die Dosierung von Meropenem beträgt 3 x 1g iv und die Dosierung von Levofloxacin 1 x 500 mg iv oder po.</p>
<i>S. aureus</i>	Erythromycin, Clindamycin	<p>Wenn Erythromycin <i>resistent</i> getestet und Clindamycin <i>sensibel</i> erscheint, muss auf induzierbare MLS<sub>B</sub>-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, nur ein Kommentar angebracht wird.</p> <p><b>Beispiel Befundkommentar</b></p> <p>Induzierbare MLS<sub>B</sub>-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.</p> <p><a href="#">Link zum NAK-Dokument</a></p>

<i>S. aureus</i>	Ciprofloxacin	Die von EUCAST angegebenen Grenzwerte beziehen sich auf die Therapie mit einer hohen Ciprofloxacin-Dosis. 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.  Sofern doch Ciprofloxacin berichtet wird, muss auf die Hochdosis-Therapie hingewiesen werden!								
<i>S. maltophilia</i>	Cotrimoxazol	Die Interpretationskriterien gelten nur für eine sehr hohe Dosis von Cotrimoxazol (2 x 1,44g). Für alternative Therapien und weitere Informationen, s. <a href="#">Guidance Document</a>								
<i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacin	Die Grenzwerte gelten nur für die Hochdosis-Therapie (2 x 500mg)								
	Penicillin G	s. beigefügte Empfehlung								
	Erythromycin, Clindamycin	Wenn Erythromycin <i>resistent</i> getestet und Clindamycin <i>sensibel</i> erscheint, muss auf induzierbare MLS <sub>B</sub> -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:  <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>Erythromycin</td> <td>16 mg/L</td> </tr> <tr> <td>Clarithromycin</td> <td>32 mg/L</td> </tr> <tr> <td>Azithromycin</td> <td>4 mg/L</td> </tr> <tr> <td>Telithromycin</td> <td>8 mg/L</td> </tr> </table> Zu einer Mitteilung als S/I/R berechtigt die Bestimmung nicht.	Erythromycin	16 mg/L	Clarithromycin	32 mg/L	Azithromycin	4 mg/L	Telithromycin	8 mg/L
Erythromycin	16 mg/L									
Clarithromycin	32 mg/L									
Azithromycin	4 mg/L									
Telithromycin	8 mg/L									

*S. pneumoniae*

### Empfindlichkeit gegen $\beta$ -Laktame

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



Die MHK-Werte werden wie folgt interpretiert:

<b>MHK (mg/L)</b>	<b>Interpretation</b>	
≤ 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