

Das neue „I“

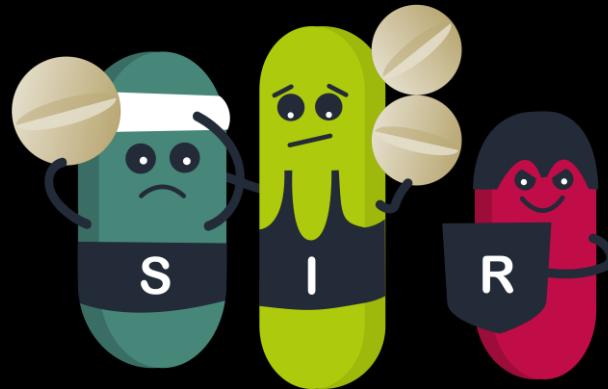
Woher kommt es?

Der veränderte Mibi-Befund

CIDIC-Kolloquium | 11.12.2019

Matthias Marschal

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Ein mikrobiologischer Befund



Auftrag-Nr.: 67808334	Abnahme	Eingang
Labor-Nr.: UR15988	29.11.2019 22:14	30.11.2019 14:27

Untersuchungsmaterial Dauerkatheter-Urin, inkl. Cystofix

Diagnose: V.a. Infektion

Untersuchung auf allgemeine Bakterien (aerob, nicht-invasiv gewonnener Urin)

Untersuchung auf Pilze

Hemmstofftest: Kein Nachweis antimikrobieller Substanzen

Leukozyten im Urin: positiv

Antibiogramm	K1				
Ampicillin	S				
Cotrimoxazol	I				
Ciprofloxacin	R				
Vancomycin	S				
Gentamicin (high-level)	S				
Imipenem	S				

Kultureller Befund

Gesamtkeimzahl > 100.000 KBE/ml

K1 +++ *Enterococcus faecalis*

Bislang kein Wachstum von Sprosspilzen, bei späterem Wachstum erfolgt ggf. Nachmeldung.

Kommentar

Die Zeitdauer zwischen dem dokumentierten Abnahmezeitpunkt der Probe und dem Eingang im Labor beträgt über vier Stunden. Ohne gekühlten Transport sind bei Transportzeiten von mehr als vier Stunden falsch positive Ergebnisse der kulturellen Diagnostik (insbesondere Keimzahl) möglich.

Die Resistenztestung für Bakterien erfolgt in der Regel nach der europäischen Norm EUCAST. Ausnahmen, bei denen keine Beurteilungskriterien existieren, sind markiert (§ oder unter dem Keim); hier erfolgt die Testung nach der amerikanischen Norm CLSI.

Resistenztestung für Bakterien

am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Tübingen

- Historisch: Testung nach der Deutschen Industrie-Norm

Vorteile:

- Technisch einfach durchzuführen
- Einfach abzulesen

Nachteile:

- Schleppende Normaktualisierung
- Schlecht akkreditierbar



- Seit 2002: Testung nach der US-amerikanischen Norm

Vorteile:

- Akkreditierbar
- Grenzwerte für viele Antibiotika verfügbar

Nachteile:

- basierend auf US-amerikanischen Dosierungen
- im Normungsgremium Antibiotikahersteller



- Seit 2011: Testung nach der europäischen Norm

Vorteile:

- basierend auf den europäischen Dosierungen
- unabhängiges Gremium
- jährliche Aktualisierungen
- Dokumente kostenlos

Nachteile:

- noch nicht alle Antibiotika verfügbar
- komplexes Regelwerk



**Universitätsklinikum
Tübingen**

EUCAST als Organisation

- Gegründet 1999, Publikationen ab 2002
- Expertennetzwerk zur Festsetzung von Grenzwerten für die Resistenztestung unter der Aufsicht der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) und des European Centre für Disease Prevention and Control (ECDC)
<http://www.eucast.org/>
- Ziele (u.a.):
 - Entwicklung und Überprüfung von europaweiten klinischen Breakpoints und Cut-off-Werten für die Resistenztestung
 - Förderung der Entwicklung und Standardisierung von Resistenztestungsmethoden
 - Förderung von Qualitätssicherungsmaßnahmen im Bereich der Resistenztestung
 - Schulung im Bereich der Resistenztestung
- Struktur:
 - Steering Committee
 - General Committee
 - verschiedene Sukomitees



Ein mikrobiologischer Befund



Auftrag-Nr.: 67808334 Abnahme Eingang
Labor-Nr.: UR15988 29.11.2019 30.11.2019
22:14 14:27

Untersuchungsmaterial Dauerkatheter-Urin, inkl. Cystofix
Diagnose: V.a. Infektion
Untersuchung auf allgemeine Bakterien (aerob, nicht-invasiv gewonnener
Urin)
Untersuchung auf Pilze
Hemmstofftest: Kein Nachweis antimikrobieller Substanzen
Leukozyten im Urin: positiv

Antibiogramm	K1					
Ampicillin	S					
Cotrimoxazol	I					
Ciprofloxacin	R					
Vancomycin	S					
Gentamicin (high-level)	S					
Imipenem	S					

S: Sensibel
Therapieerfolg wahrscheinlich

I: Intermediär
Was bedeutet das?

R: Resistent
Therapieversagen wahrscheinlich

Kultureller Befund
Gesamtkeimzahl > 100.000 KBE/ml
K1 +++ *Enterococcus faecalis*
Bislang kein Wachstum von Sprosspilzen, bei späterem Wachstum erfolgt
ggf. Nachmeldung.

Kommentar
Die Zeitdauer zwischen dem dokumentierten Abnahmezeitpunkt der Probe
und dem Eingang im Labor beträgt über vier Stunden. Ohne gekühlten
Transport sind bei Transportzeiten von mehr als vier Stunden falsch
positive Ergebnisse der kulturellen Diagnostik (insbesondere Keimzahl)
möglich.
Die Resistenztestung für Bakterien erfolgt in der Regel nach der
europäischen Norm EUCAST. Ausnahmen, bei denen keine
Beurteilungskriterien existieren, sind markiert (§ oder unter dem Keim); hier
erfolgt die Testung nach der amerikanischen Norm CLSI.

Wahrnehmung von „I“ in der Klinik



I = R

I = ineffektiv

I = Infektiologen vorbehalten

I = I don't know oder I don't use



Bisherige Bedeutung von „I“



Problem: vier verschiedene Bedeutungen

1. Antimikrobielle Aktivität mit unklarem therapeutischen Effekt (uncertain)
2. „Pufferzone“ die verhindert, dass unkontrollierte technische Abweichungen zu wesentlichen Fehlern der Interpretation führen
3. Antimikrobielle Aktivität bei hoher Dosis (high dose)
4. Antimikrobielle Aktivität bei Anreicherung der Antibiotika (erhöhte Exposition)



Bisherige Bedeutung von „I“



Unsicherheit

- Unsicherer therapeutischer Effekt
- Unsicheres Laborergebnis

Exposition

- Veränderung der Dosierung (Dosis, Applikationsfrequenz und –modus)
- Physiologische Anreicherung des Antibiotikums



Neudefinition von I durch EUCAST 9.0/2019



Unsicherheit

➤ ~~Unsicherer therapeutischer Effekt~~

➤ ~~Unsicheres Laborergebnis~~ →

Verantwortung des Labors:
Area of technical uncertainty (ATU)

Exposition

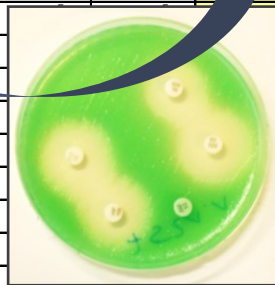
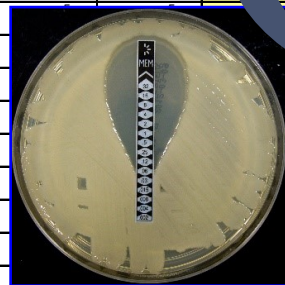
➤ Veränderung der Dosierung (Dosis, Applikationsfrequenz und –modus)

➤ Physiologische Anreicherung des Antibiotikums



Area of technical uncertainty (ATU) in EUCAST 9.0/2019

Penicillins ¹	MIC breakpoint (mg/L)			Disk content (μg)	Zone diameter breakpoint (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Benzylpenicillin	-	-			-	-		Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method.
Ampicillin	8 ¹	8		10	14 ^{A,B}	14 ^B		
Ampicillin-sulbactam	8 ^{1,2}	8 ²		10-10	14 ^{A,B}	14 ^B		
Amoxicillin	8 ¹	8		-	Note ^C	Note ^C		
Amoxicillin-clavulanic acid	8 ^{1,3}	8 ³		20-10	19 ^{A,B}	19 ^B	19-20	1/A. Wild type Enterobacterales are categorised as susceptible to aminopenicillins. Some countries prefer to categorise wild type isolates of <i>E. coli</i> and <i>P. mirabilis</i> as "Susceptible, increased exposure". When this is the case, use the MIC breakpoint S ≤ 0.5 mg/L and the corresponding zone diameter. Beim Aufwändigeren Verfahren keine ATU vorhanden ⇒ Problem gelöst, aber: Verlängerung der Befundlaufzeit !
Amoxicillin-clavulanic acid (uncomplicated UTI only)	32 ^{1,3}	32 ³		20-10	16 ^{A,B}	16 ^B		
Piperacillin	8	16		30	20	17		5. Breakpoints still under consideration. Beim Aufwändigeren Verfahren ebenfalls ATU möglich ⇒ Was nun?
Piperacillin-tazobactam	8 ⁴	16 ⁴	16	30-6	20	17	17-19	
Ticarcillin	8	16		75	23	20		
Ticarcillin-clavulanic acid	8 ³	16 ³		75-10	23	20		
Temocillin								D. Ignore isolated colonies within the inhibition zone for <i>E. coli</i> .
Phenoxymethylpenicillin								
Oxacillin								
Cloxacillin								
Dicloxacillin								
Flucloxacillin								
Mecillinam (uncomplicated UTI only) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i>	8 ⁶	8 ⁶		10	15 ^D	15 ^D		



Aufwändigeres Verfahren Standardverfahren

Beispiel: Area of technical uncertainty (ATU) für Enterobacterales



Area of technical uncertainty (ATU) in EUCAST 9.0/2019

Vorgehen bei nicht auflösbarer ATU

Bei sonst sensiblem Erreger

- Antibiotikum nicht im Befund angeben
- Minimale Hemmkonzentration angeben und Bewertung „Nicht beurteilbar“
- Antibiotikum als resistent reportieren („in dubio pro patientem“)

Bei resistentem Erreger (MRE)

- Rücksprache mit dem Einsender

Folgen

- ⇒ Verlängerung der Befundlaufzeit, um ATUs zu klären.
- ⇒ Sie werden mehr Anrufe als bisher von uns bekommen!



Neudefinition von I durch EUCAST 9.0/2019



Unsicherheit

➤ ~~Unsicherer therapeutischer Effekt~~

➤ ~~Unsicheres Laborergebnis~~ →

Verantwortung des Labors:
Area of technical uncertainty (ATU)

Exposition

➤ Veränderung der Dosierung (Dosis, Applikationsfrequenz und –modus)

➤ Physiologische Anreicherung des Antibiotikums



Bisherige Inkonsistenz



Pseudomonas spp.

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.0

Penicillins	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes Numbers for comments on MIC breakpoints Letters for comments on disk diffusion
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Benzylpenicillin	-	-		-	-	
Ampicillin	-	-		-	-	
Ampicillin-sulbactam	-	-		-	-	
Amoxicillin	-	-		-	-	
Amoxicillin-clavulanate	-	-		-	-	
Piperacillin ¹	16	16	30	19	19	The susceptible breakpoint was increased from 4 to 8 mg/L to avoid dividing wild type MIC distributions.
Piperacillin-tazobactam ^{1,2}	16	16	30-6	19	19	2. For susceptibility testing purposes, the concentration of beta-lactamase inhibitor is fixed at 4 mg/L.
Ticarcillin ³	16	16	75	IP	IP	3. Breakpoints are based on high dose therapy (with or without clavulanate, 3g x 4). The susceptible breakpoint was increased from 8 to 16 mg/L to avoid dividing wild type MIC distributions.
Ticarcillin-clavulanate ^{2,3}	16	16	75-10	IP	IP	
Phenoxymethylpenicillin	-	-		-	-	
Oxacillin	-	-		-	-	
Cloxacillin	-	-		-	-	
Dicloxacillin	-	-		-	-	
Flucloxacillin	-	-		-	-	
Mecillinam (uncomplicated UTI only)	-	-		-	-	



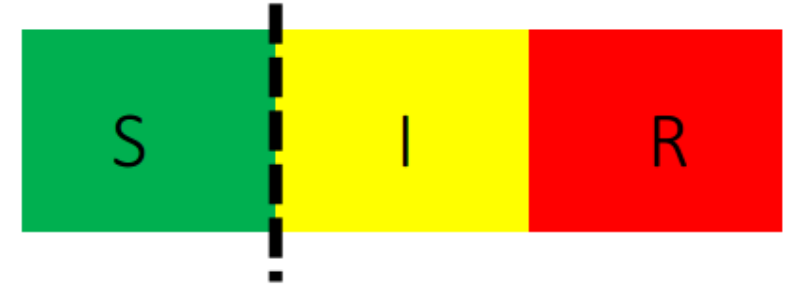
Neudefinition von I durch EUCAST 9.0/2019



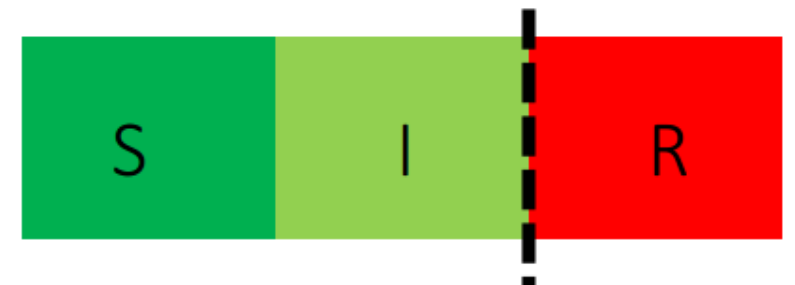
- S** Sensibel bei Standardexposition
- I** susceptible Increased Exposure/
Sensibel bei erhöhter Exposition
(sensibel bei intensivierter Therapie)
- R** Resistent

I ist ein S mit Dosierungsempfehlung!

alte Definition



Neudefinition



Ein mikrobiologischer Befund



Auftrag-Nr.: 67808334	Abnahme	Eingang
Labor-Nr.: UR15988	29.11.2019 22:14	30.11.2019 14:27

Untersuchungsmaterial Dauerkatheter-Urin, inkl. Cystofix

Diagnose: V.a. Infektion

Untersuchung auf allgemeine Bakterien (aerob, nicht-invasiv gewonnener Urin)

Untersuchung auf Pilze

Hemmstofftest: Kein Nachweis antimikrobieller Substanzen

Leukozyten im Urin: positiv

Antibiogramm	K1					
Ampicillin	S					
Cotrimoxazol	I					
Ciprofloxacin	R					
Vancomycin	S					
Gentamicin (high-level)	S					
Imipenem	S					

Kultureller Befund

Gesamtkeimzahl > 100.000 KBE/ml

K1 +++ *Enterococcus faecalis*

Bislang kein Wachstum von Sprosspilzen, bei späterem Wachstum erfolgt ggf. Nachmeldung.

Legende:

S = Sensibel bei Standardexposition I = Sensibel bei erhöhter Exposition

R = resistent MHK in µg/ml P = positiv N = negativ

NB = Nicht beurteilbar

I: Sensibel bei erhöhter Exposition
jetzt eindeutig definiert:
2 x 1,44 g

Kommentar

Die Zeitdauer zwischen dem dokumentierten Abnahmezeitpunkt der Probe und dem Eingang im Labor beträgt über vier Stunden. Ohne gekühlten Transport sind bei Transportzeiten von mehr als vier Stunden falsch positive Ergebnisse der kulturellen Diagnostik (insbesondere Keimzahl) möglich.

Die Resistenztestung für Bakterien erfolgt in der Regel nach der europäischen Norm EUCAST. Ausnahmen, bei denen keine Beurteilungskriterien existieren, sind markiert (§ oder unter dem Keim); hier erfolgt die Testung nach der amerikanischen Norm CLSI.

Beispiel Dosierungstabelle



Weitere Substanzen	Standarddosierung*	Hohe Dosierung*	Bemerkungen
Trimethoprim ⚡	2 x 0.16 g oral	-	Nur für unkomplizierte Harnwegsinfektionen! In Deutschland Dosierung 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg! Höchstdosis 2 x 0.2 g oral
Trimethoprim- Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)	2 x (0.16 g Trimethoprim + 0.8 g Sulfamethoxazol) oral oder iv	2 x (0.24 g Trimethoprim + 1.2 g Sulfamethoxazol) oral oder iv	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> : hohe Dosierung!

Dosierungstabelle von EUCAST,
modifiziert durch das Nationale Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee NAK

download

<http://www.eucast.org>

<http://www.nak-deutschland.org>



Derzeitige Umsetzung am UKT



Auftrag-Nr.: 67808274 Abnahme Eingang
Labor-Nr.: VA18777 29.11.2019 30.11.2019
18:01 10:44

Untersuchungsmaterial Ohrabstrich rechts
Diagnose: V.a. Infektion Ausschluss Infektion

Routinescreening auf Staphylococcus aureus (MRSA)
Untersuchung auf allgemeine Bakterien (aerob, anaerob)
Untersuchung auf Pilze

Kultureller Befund
K1 ++

Pseudomonas aeruginosa
Die Ergebnisse für Piperacillin±Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem, Aztreonam, Aminoglykoside und Ciprofloxacin gelten nur für die hohe Dosis (siehe <http://www.nak-deutschland.org/dosierungstabelle.html>).

Bislang kein Wachstum von Sprosspilzen, bei späterem Wachstum erfolgt ggf. Nachmeldung.
Bislang kein Wachstum von Schimmelpilzen, bei späterem Wachstum erfolgt ggf. Nachmeldung.
Kein Nachweis von MRSA.
Kein Nachweis von Anaerobiern nach 48 Stunden. Die Kulturen werden weiter für insgesamt 4 Tage inkubiert. Bei Wachstum von Anaerobiern erfolgt eine Nachmeldung.

Antibiogramm	K1				
Gentamicin	S				
Tobramycin	S				
Piperacillin	S				
Piperacillin/Tazobactam	S				
Ceftazidim	S				
Levofloxacin	S				
Ciprofloxacin	S				
Meropenem	S				
Cefepim	S				
Imipenem	S				

Legende:
S = Sensibel bei Standardexposition I = Sensibel bei erhöhter Exposition
R = resistent, MHK in µg/ml P = positiv N = negativ
NB = Nicht beurteilbar

Derzeitige Darstellung:

- Im Antibiogramm (noch) sensibel (bis 31.12.19)
- Zusätzlicher Kommentar zum Keim mit Dosierungshinweis und Link zur Dosierungstabelle
- Die Legende zum Antibiogramm wurde bereits angepasst



Umsetzung am UKT ab dem 1.1.20



Auftrag-Nr.: **66174590** Abnahme Eingang
Labor-Nr.: **XX60** **16.10.2019**
09:48

Untersuchungsmaterial Ohrabstrich rechts

Diagnose: V.a. Infektion

Untersuchung auf allgemeine Bakterien (aerob, anaerob)
Routinescreening auf Staphylococcus aureus (MRSA)
Untersuchung auf Pilze

Kultureller Befund

K1 ++ ***Pseudomonas aeruginosa***
folgt

Kommentar

Die Resistenztestung für Bakterien erfolgt in der Regel nach der europäischen Norm EUCAST. Ausnahmen, bei denen keine Beurteilungskriterien existieren, sind markiert (§ oder unter dem Keim); hier erfolgt die Testung nach der amerikanischen Norm CLSI.

Antibiogramm	K1				
Gentamicin	I				
Tobramycin	I				
Piperacillin	I				
Piperacillin/Tazobactam	I				
Ceftazidim	I				
Levofloxacin	I				
Ciprofloxacin	I				
Meropenem	S				
Cefepim	I				
Imipenem	I				

Legende:

S = Sensibel bei Standardexposition I = Sensibel bei erhöhter Exposition
R = resistent MHK in µg/ml P = positiv N = negativ
NB = Nicht beurteilbar

DRG-Kommentar:

1. B96.5: Pseudomonas aeruginosa und andere Nonfermenter

Zukünftige Darstellung:

- Mehr Ergebnisse mit „I“
- Legendentext erklärt die Bedeutung
- Das neue „I“ gilt (vorläufig) nur für Bakterien (andere Legende bei Pilzen)



Zusammenfassung



Die Resistenztestungsnorm bestimmt die Definition der Kategorien S, I und R.

Frage: Woher kommt das neue „I“ ?

Antwort: Aus Växjö (S), dem Sitz von EUCAST

Genauere Definition des Bereichs zwischen S und R:

- Technische Unsicherheiten werden zu ATU (Laborsache)
Mehr Rücksprechen durch nicht auflösbare ATUs
- Therapieoptionen mit Dosisempfehlung werden zum neuen „I“
Zu Konsequenzen gleich mehr...

Vollständige Umsetzung am UKT ab dem 01.01.2020

