

Resistenztestung wie geht das?

Rationale Antibiotikatherapie in der hausärztlichen Versorgung

Professor Dr. med. Petra Gastmeier

Professor Dr. med. Jutta Bleidorn

Dr. med. Florian Salm

Dr. med. **Tobias Kramer**

Dr. med. Cornelius Remschmidt

Dr. med. Sandra Schneider

Dr. med. Miriam Wiese-Posselt

Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité

Übersicht

Präanalytik II

- EUCAST
- MHK
- Breakpoints
- Interpretation

- Wann wird eine Resistenztestung erwogen?
- Auf welcher Grundlage diese durchgeführt?
- Wie interpretiert das Labor seine Ergebnisse?
- Welche Aussagen können Sie mit Hilfe eines Resistogramms treffen?

Grundlagen der Resistenztestung

Präanalytik II

- Grundlagen
- EUCAST
- MHK
- Breakpoints
- Interpretation

1. Indikation für eine mikrobiologisch Untersuchung?
-> Materialentnahme von relevanter Lokalisation
2. Erregeranzucht im Labor mit geeignetem Nährmedium
3. Abhängig von Entnahmeort, klinische Angaben und Infektionszeichen werden potentiell relevante Infektionserreger weitergehend identifiziert
4. Entscheidung über Resistenztestung
-> erfolgt wenn eine therapeutische Konsequenz nicht auszuschließen ist

Grundlagen der Resistenztestung

Präanalytik II

- EUCAST
- MHK
- Breakpoints
- Interpretation

■ EUCAST

- international gültiges, einheitliches Regelwerk für die Durchführung und Bewertung der Resistenztestung/ Empfindlichkeitstestung

Grundlagen der Resistenztestung

Präanalytik II

- EUCAST
- **MHK**
- Breakpoints
- Interpretation

■ **Minimale Hemm-Konzentration (MHK)**

- niedrigste Konzentration einer Substanz, bei der die Vermehrung von Mikroorganismen mit bloßem Auge nicht wahrgenommen werden kann

Wie interpretiert das Labor die Ergebnisse seiner Testung

Präanalytik II

- EUCAST
- MHK
- Breakpoints
- Interpretation

■ EUCAST

- **MHK** der Substanz in Bezug auf den Erreger
 - (Testung der Substanz nicht empfohlen)
- **IE** (Insuffiziente Evidenz)
- **IP** (In Vorbereitung)

■ Clinical Breakpoint (S/I/R)

- Bewertung des zu erwartenden Therapieerfolges, wenn die Substanz in geeigneter Darreichungsform und ausreichender Dosierung appliziert wird

Welche Aussagen können Sie mit Hilfe eines Resistogramms treffen?

■ Clinical Breakpoint (S/I/R)

- **R:** Therapie des infektionsauslösenden Erregers mittels der getesteten Substanz wird nicht erfolgreich sein.
- **S:** Therapie des infektionsauslösenden Erregers mittels der getesteten Substanz kann mit hoher Wahrscheinlichkeit erfolgreich sein.
- **I:** Der Bereich zwischen S und R (nicht immer vorhanden)

Welche Aussagen können Sie mit Hilfe eines Resistogramms treffen?

Präanalytik II

- EUCAST
- MHK
- Breakpoints
- Interpretation

■ Clinical Breakpoint (S/I/R)

Alte Definition

- I: Der Bereich zwischen S und R (nicht immer vorhanden)
1. Unsicherer therapeutischer Effekt (pharmakologisch/mikrobiologisch)
 2. Physiologische Anreicherung der Antibiotika (pharmakokinetisch)
 3. Möglichkeit zur Verwendung einer hohen Dosierung (pharmakologisch/toxikologisch)
 4. Pufferzone zur Vermeidung wesentlicher Fehlinterpretationen durch kleine technische Abweichungen (methodisch)

Welche Aussagen können Sie mit Hilfe eines Resistogramms treffen?

■ Clinical Breakpoint (S/I/R)

Neue Definition

- **I – Sensibel, erhöhte Exposition: Ein Mikroorganismus wird als sensibel bei erhöhter Exposition* kategorisiert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Erfolges bei erhöhter Exposition durch Verwendung eines angepassten Dosierungsregimes oder die Konzentration am Infektionsort zu erwarten ist.**

* Exposition ist eine Funktion der Applikationsart, der Dosis, des Dosierungsintervalls, der Infusionsdauer und auch der Verteilung, des Metabolismus und Ausscheidung des Antiinfektivums, die die Wirkung auf den Infektionserreger am Infektionsort beeinflusst.

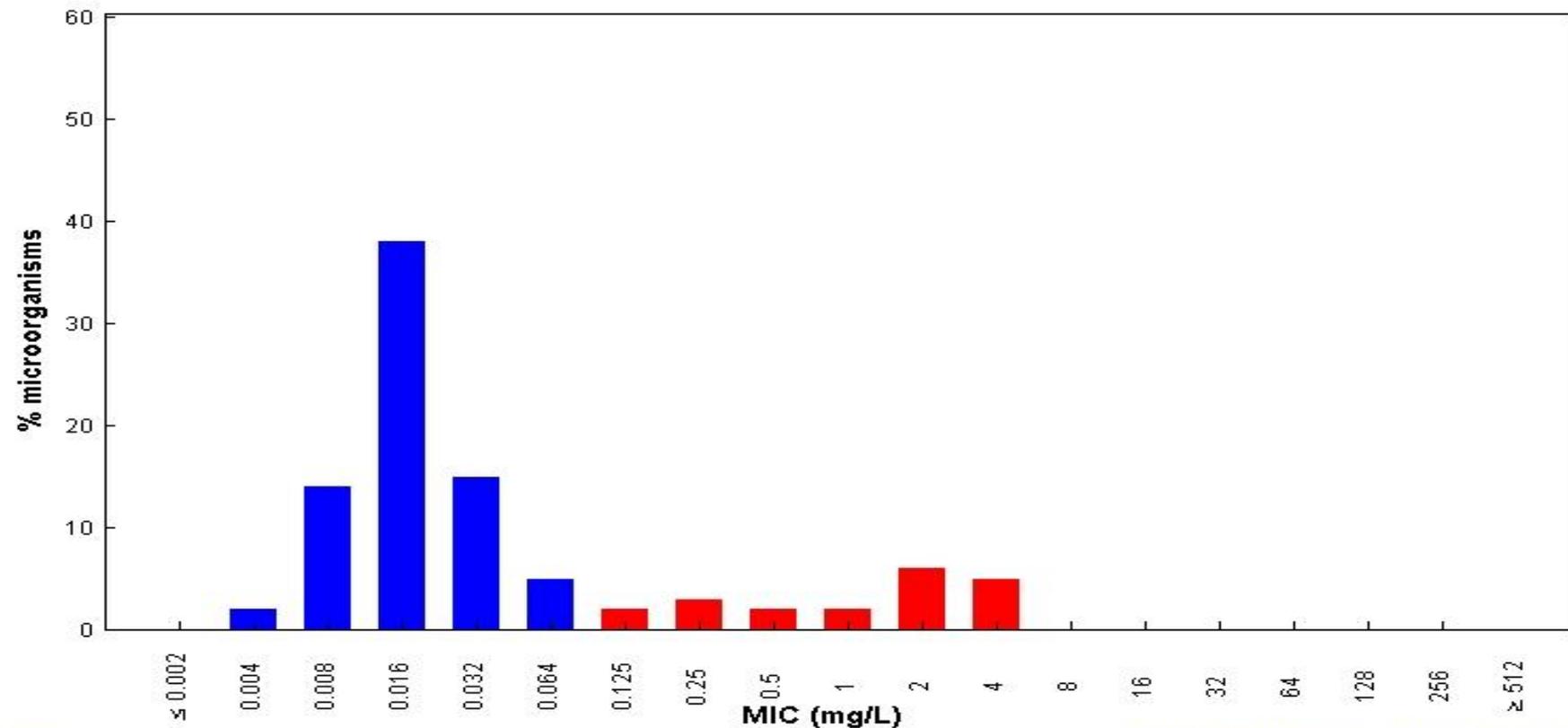
Beispiel: Penicillin bei Pneumokokken

Präanalytik II

- EUCAST
- MHK
- Breakpoints
- Interpretation

Benzylpenicillin / *Streptococcus pneumoniae* EUCAST MIC Distribution - Reference Database

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

37642 observations (32 data sources)
Clinical breakpoints: S ≤ 0.064 mg/L, R > 2 mg/L

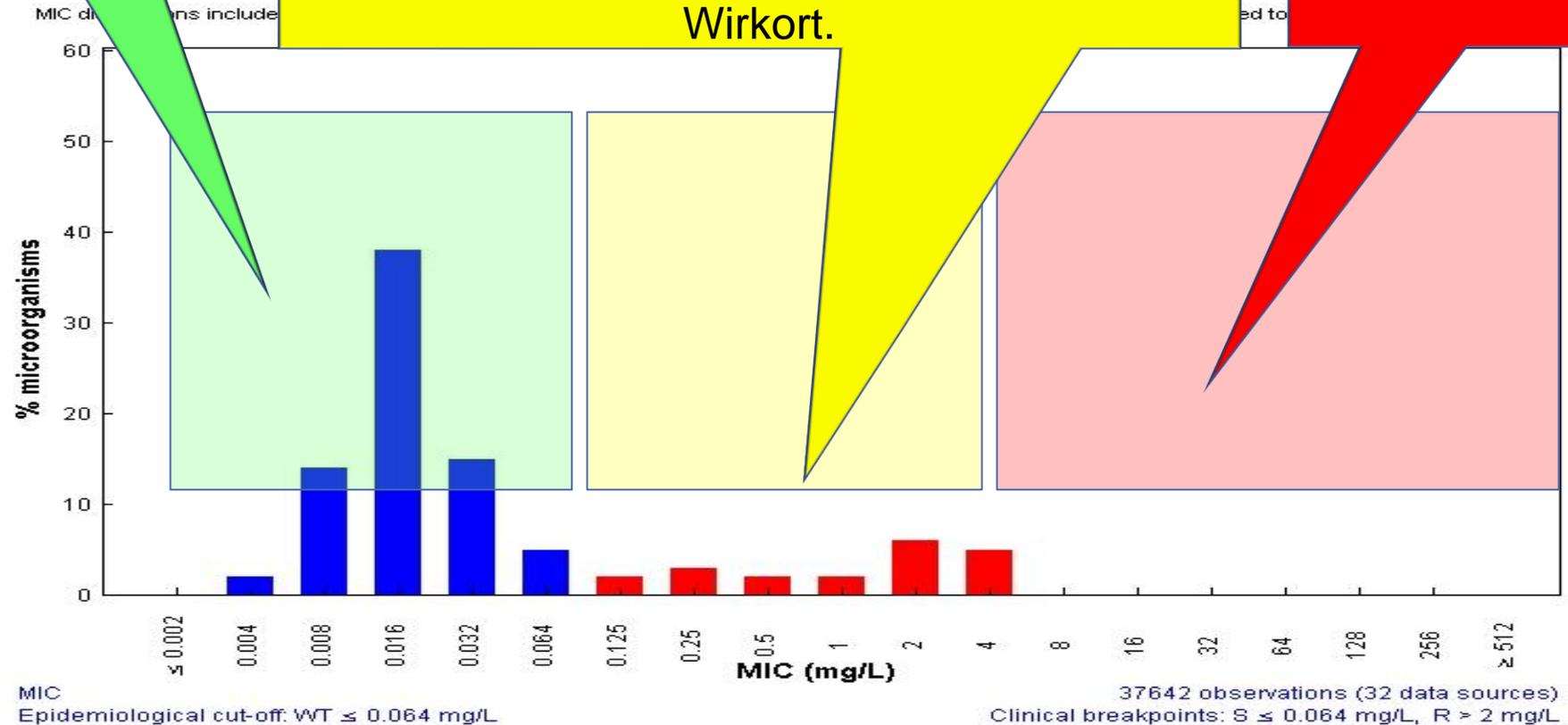
SIR – die alten Definitionen

sensibel

intermediär

Unsicherer Effekt.
Pufferzone für technische Unsicherheiten
Bei Verwendung einer hohen Dosis.
Bei pharmakokinetischer Anreicherung am
Wirkort.

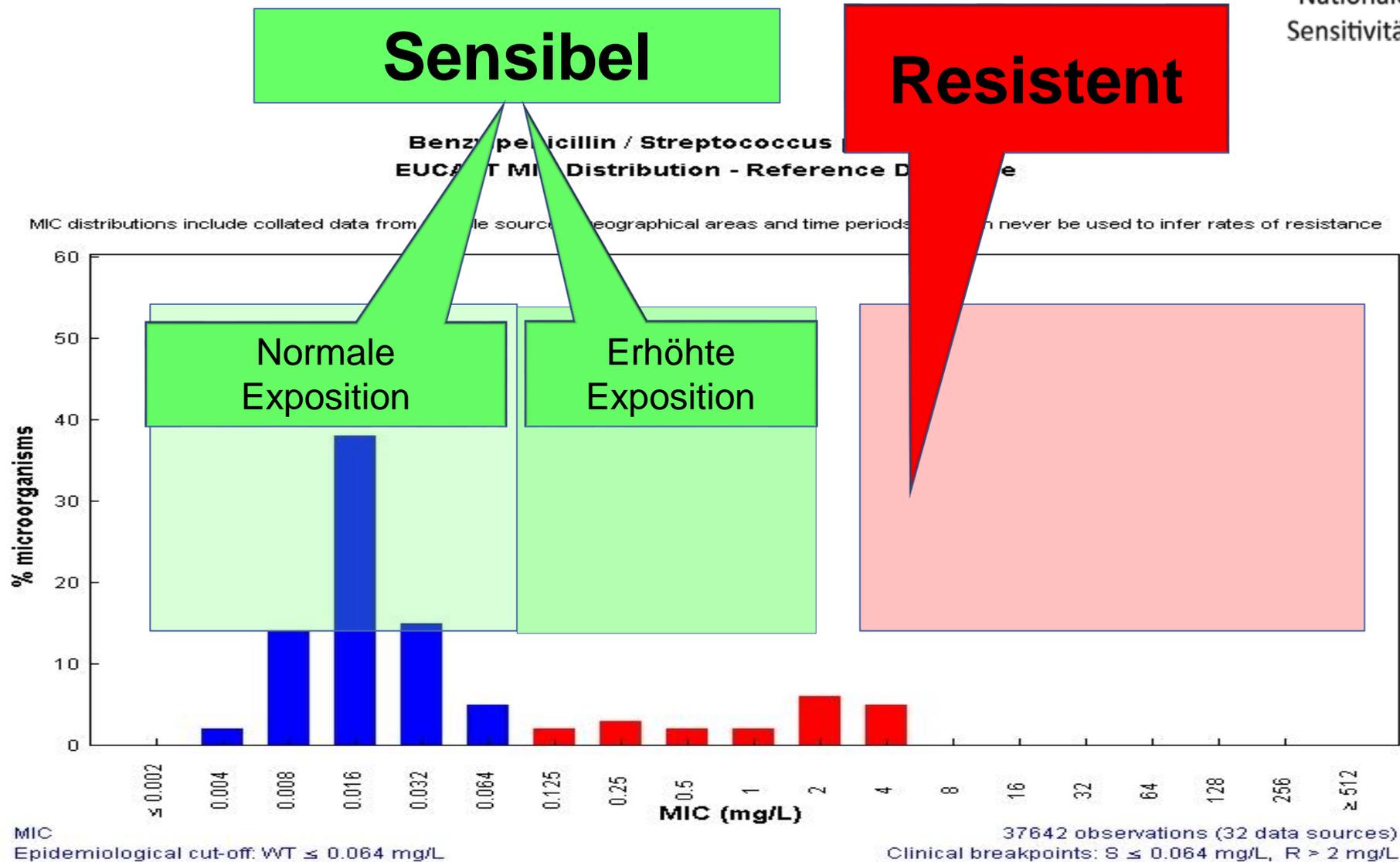
resistent



- Präanalytik II
- EUCAST
- MHK
- Breakpoints
- Interpretation

SIR – die neuen Definitionen

- Präanalytik II
- EUCAST
- MHK
- Breakpoints
- Interpretation



SIR – Dosierungstabelle

Präanalytik II

- EUCAST
- MHK
- Breakpoints
- Interpretation

Penicilline	Standarddosierung*	Hohe Dosierung*	Unkomplizierte Harnwegsinfektionen [§]	Bemerkungen
Benzylpenicillin (Penicillin G) ⚡	4 x 0,6 g i.v. entsprechend 4 x 1 MU (bzw. Mio. Internationale Einheiten [IE]) i.v.	4–6 x 1,2 g i.v. entsprechend 4-6 x 2 MU (bzw. Mio. Internationale Einheiten [IE]) i.v.		<i>Streptococcus pneumoniae</i> : Pneumonie : sensibel abhängig von minimaler Hemmkonzentration ≤ 0,5 mg/l sensibel bei 4 x 1,2 g (2 MU) ≤ 1 mg/l sensibel bei 4 x 2,4 g (4 MU) oder 6 x 1,2 g (2 MU) ≤ 2 mg/l sensibel bei 6 x 2,4 g (4 MU) Meningitis : bei MHK ≤ 0,06 mg/l sensibel bei 6 x 2,4 g (4 MU) Höchstdosis 36 g (60 MU) in 4-6 Einzeldosen i.v.
Ampicillin ⚡	3 x 2 g i.v.	4 x 2 g i.v.		Bei Meningitis : 6 x 2 i.v. Höchstdosis 15 g i.v. und mehr
Ampicillin-Sulbactam ⚡	3 x 3 g i.v. (2 g Ampicillin + 1 g Sulbactam)	4 x 3 g i.v. (2 g Ampicillin + 1 g Sulbactam)		Bei oraler Verabreichung von Ampicillin-Sulbactam (Sultamicillin) kann wegen der vergleichsweise geringen Ampicillin-Menge kein nach parenteraler Gabe von Ampicillin-Sulbactam vergleichbarer Wirkspiegel erreicht werden. Es sollten daher bevorzugt andere Präparate eingesetzt werden.
Amoxicillin i.v. ⚡	3-4 x 1 g i.v.	6 x 2 g i.v.		Bei Meningitis : 6 x 2 g Dosierungen befinden sich in Überarbeitung. Bei Therapie von Infektionen mit Enterobakterien empfiehlt sich eine höhere Dosierung (mindestens 4 g/Tag i.v.)
Amoxicillin p.o. ⚡	3 x 0,5 g p.o.	3 x 0,75-1 g p.o.	3 x 0,5 g p.o.	
Amoxicillin-Clavulansäure i.v.	3- 4 x (1 g Amoxicillin + 0,2 g Clavulansäure) i.v. beachte Kommentar!	3 x (2 g Amoxicillin + 0,2 g Clavulansäure) i.v.		Die Dosierung von 4 x 1,2 g ist in der EU nicht zugelassen; die maximale Dosierung von Clavulansäure i.v. innerhalb von 24 h beträgt 600 mg. Bei schweren Infektionen mit Enterobakterien kann eine Dosierung von 3 x 2,2 g (2000 mg/200 mg) eingesetzt werden. Amoxicillin kann auch höher dosiert werden; die Tagesdosis ist nicht auf 6 g beschränkt. Die Erhöhung der Amoxicillin-Dosis darf dann nicht durch Verwendung der fixen Kombination erreicht werden.
Amoxicillin-Clavulansäure p.o.	3 x (0,5 g Amoxicillin + 0,125 g Clavulansäure) p.o.	3 x (0,875 g Amoxicillin + 0,125 g Clavulansäure) p.o.	3 x (0,5 g Amoxicillin + 0,125 g Clavulansäure) p.o.	Für Amoxicillin-Clavulansäure gibt es eigene Grenzwerte für systemische Infektionen und unkomplizierte Harnwegsinfektionen. Wenn Amoxicillin-Clavulansäure-Grenzwerte für unkomplizierte HWI angewendet werden, muss auf dem Befund vermerkt sein, dass die Empfindlichkeit ausschließlich für unkomplizierte HWI gültig ist.

Anmerkungen:

*Dosierung pro Tag für Erwachsene ohne Therapie-modifizierende Faktoren

⚡ CAVE: Bei den markierten Antibiotika ist in Deutschland auch eine niedrigere Dosis als die von der EUCAST angegebene Standarddosierung zugelassen.

Höchstdosis: Die in Deutschland zugelassene Höchstdosis bezieht sich nur auf bestimmte Indikationen und Präparate; im Einzelfall ist die Fachinformation zu konsultieren). Sofern die in Deutschland zugelassene Höchstdosis niedriger ist als die hohe Dosierung von EUCAST, ist dies **rot** markiert.

§ Unkomplizierte Harnwegsinfektionen: akute, sporadische oder wiederkehrende untere Harnwegsinfektionen (unkomplizierte Zystitis) in Patienten ohne bekannte relevante anatomische oder funktionale Anomalitäten innerhalb des Harntrakts oder Komorbiditäten.

Modifiziert nach EUCAST dosages/clinical breakpoints, Version 10.0, http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

Letztes Änderungsdatum 18.03.2020