

An alle
Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen
des ärztlichen Diensts
der Universitätsmedizin Mainz

Kommissarischer Direktor
Dr. med. Ekkehard Siegel

PD Dr. med. Friederike v. Loewenich
Oberärztin
Geb.905 /Raum 722
Obere Zahlbacherstr. 67
55131 Mainz
Telefon: +49 (0) 6131 17-9350
Telefax: +49 (0) 6131 17-9159
<http://www.unimedizin-mainz.de/medizinische-mikrobiologie-und-hygiene/startseite/uebersicht.html>

Betreff: **I. Änderung der Definition der Kategorie intermediär**
 II. Änderung der MRGN-Klassifizierung
 III. Fortbildungsveranstaltung Dienstag, 04.12.18 und 11.12.18 12:00 – 12:30 HS 505
 IV. Kurzzusammenfassung

Sehr geehrte Damen und Herren,

I. Änderung der Definition der Kategorie intermediär

Zum **01.01.2019** ändert das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (**EUCAST**) die Definition der Kategorie **'intermediär'** der antimikrobiellen **Empfindlichkeitstestung**. Bislang wurde ‚intermediär‘ als antimikrobielle Aktivität verstanden, die mit einem unsicheren Therapie-Erfolg assoziiert ist. Gleichzeitig sollte ein Therapie-Ansprechen bei hoher Dosierung möglich sein. Laborseitig diente die alte Kategorie ‚intermediär‘ außerdem als Pufferzone, um technisch bedingte Schwankungen zwischen den Bewertungen ‚sensibel‘ und ‚resistent‘ auszugleichen. In der klinischen Praxis wurde die Bewertung ‚intermediär‘ als quasi ‚resistent‘ verstanden.

Daher wurde die Kategorie ‚intermediär‘ als ‚sensibel bei erhöhter Exposition‘ wie folgt neu definiert:

hohe Wahrscheinlichkeit für therapeutisches Ansprechen bei

- 1. Hochdosis-Therapie**
- 2. angepasster Verabreichungsform** z.B. prolongierter Infusion
- 3. natürliche Anreicherung** der Substanz am **Infektionsort**, z.B. Harnwegsinfektion

Wie jede Bewertung einer Empfindlichkeitstestung bezieht sich auch die Kategorie ‚sensibel‘ auf eine Dosierung, wobei hier die **Standard-Dosierung** gemeint ist. Die von der EUCAST zugrunde gelegten Dosierungen finden Sie am Ende der Bewertungstabelle ‚clinical breakpoints – bacteria‘, die unter folgendem Link einsehbar ist: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.

In aufbereiteter Form stellen wir eine entsprechende Tabelle auf unserer homepage unter ‚Hinweise zu Mindest-Dosierungen von Antiinfektiva zu EUCAST Breakpoints‘ (<https://www.unimedizin-mainz.de/medizinische-mikrobiologie-und-hygiene/infektionsmedizin-diagnostik-und-patientenversorgung/diagnostik-resistenztestung-nach-eucast.html>) zur Verfügung. Bitte beachten Sie, dass es sich um Mindest-Dosierungen handelt und **nicht** um **Dosierungs-Empfehlungen** für den individuellen Patienten.

Alle Dosierungs-Empfehlungen für die **empirische Therapie** des Leitfadens ‚Kalkulierte Antibiotikatherapie Version 2.0‘ (einsehbar im Intranet unter **Quick-Links**) entsprechend mindestens der von EUCAST zugrunde gelegten Standard-Dosierung, so dass die Gefahr einer Unter-Dosierung hier nicht besteht.

Die von der EUCAST zugrunde gelegten Standard-Dosierungen beziehen sich auf zugelassene Dosierungs-Schemata. Für manche Substanzen besteht formal **keine Zulassung** einer **Hochdosis-Therapie**, z.B. für Vancomycin. Daher ist es **nicht** möglich, hier eine Kategorie ‚intermediär‘ zu definieren.

Da die Empfindlichkeitstestung **technisch** bedingt um mindestens **1 Stufe** der **minimalen Hemmkonzentration** (MHK) schwanken kann, bedeutet dies gleichzeitig, dass bei Substanzen mit fehlendem intermediären Bereich bei **wiederholter Messung** desselben Bakterien-Stamms **Schwankungen** der **Bewertung** von ‚sensibel‘ nach ‚resistent‘ und umgekehrt vorkommen können, wenn die MHK nahe am sogenannten Breakpoint liegt, der die Kategorien ‚sensibel‘ und ‚resistent‘ trennt.

Für einige Gattungen wie *Pseudomonas* spp. einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* bestand schon in der Vergangenheit die Besonderheit, dass sich die Bewertung ‚sensibel‘ ausschließlich auf die **Hochdosis-Therapie** bezog. Konsequenterweise müsste diese Bewertung in ‚intermediär‘ geändert werden. Dies würde bedeuten, dass **alle P. aeruginosa** wirksamen **Substanzen** mit Ausnahme vom Meropenem als ‚intermediär‘ klassifiziert würden. Es bestünde das Risiko, dass unsinnigerweise primär Meropenem zur Therapie dieses Erregers eingesetzt werden würde, weil es als einzige Substanz als ‚sensibel‘ angegeben wäre. Daher hat die EUCAST entschieden, davon abzusehen, bis die Neu-Definition der Kategorie ‚intermediär‘ ausreichend Verbreitung gefunden hat.

Für die Bewertung der Empfindlichkeit von **Enterobakterien** gegenüber den von uns getesteten Substanzen **Ampicillin**, **Ampicillin/Sulbactam**, **Amoxicillin/Clavulansäure** und **Cefuroxim** weisen wir ab **01.01.2019** nur noch die Kategorien ‚intermediär‘ und ‚resistent‘ auf unseren Befunden aus. Dies entspricht einer Empfehlung des deutschen ‚Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees‘ (NAK), da systemische Infektionen mit Enterobakterien einer Hochdosis-Therapie mit den genannten Substanzen bedürfen.

II. Änderung der MRGN-Klassifikation

Die bisherige Klassifikation **Multi-resistenter Gram-negativer Erreger** (MRGN) fasst die Kategorien ‚intermediär‘ und ‚resistent‘ zusammen. Da die **Neu-Definition** der Kategorie ‚intermediär‘ ‚**sensibel bei erhöhter Exposition**‘ bedeutet, ist dies zukünftig nicht mehr sinnvoll. Ab **01.01.2019** wird für den Bereich unserer Einsender für die **MRGN**-Klassifikation nur noch die Kategorie ‚**resistent**‘ herangezogen.

III. Fortbildungsveranstaltung Dienstag, 04.12.18 und 11.12.18 12:00 – 12:30 HS 505

Die Neu-Definition der Kategorie ‚intermediär‘ wird in zwei allgemeinen Fortbildungsveranstaltungen am **Dienstag**, den **04.12.18** und **11.12.18** von **12:00 – 12:30** im **Hörsaal 505** vorgestellt und ist allen Interessierten zugänglich. Im laufenden Jahr bieten wir auf individueller Basis Abteilungs-interne Fortbildungsveranstaltungen an, sofern Sie dies wünschen. Wir werden Sie wegen Terminabsprachen aktiv kontaktieren.

IV. Kurzzusammenfassung

1. Die Kategorie ‚intermediär‘ wird neu-definiert als ‚sensibel bei erhöhter Exposition‘, was i.d.R. einer **Hochdosis-Therapie** entspricht.
2. Die Bewertung ‚sensibel‘ bei *Pseudomonas aeruginosa* bezieht sich wie bisher schon mit Ausnahme von Meropenem ausschließlich auf die **Hochdosis-Therapie**. Bei den angegebenen Dosierungen handelt es sich um **Mindest-Dosierungen** und nicht um Dosierungs-Empfehlungen.
Piperacillin/Tazobactam: 4,5 g x 4 i.v.
Ceftazidim: 2 g x 3 i.v.
Cefepim: 2 g x 3 i.v.
Imipenem: 1 g x 4 i.v. über 30 min
Ciprofloxacin: 400 mg x 3 i.v. oder 750 mg x 2 p.o.
Gentamicin: 7 mg/kg KG x 1 i.v.
Tobramycin: 7 mg/kg KG x 1 i.v.
Amikacin: 30 mg/kg KG x 1 i.v.
3. Die Bewertung ‚sensibel‘ für **Levofloxacin** bei *Streptococcus pneumoniae* bezieht sich wie bisher schon ausschließlich auf die Hochdosis-Therapie. Bei der angegebenen Dosierung handelt es sich um die **Mindest-Dosis** und nicht um eine Dosierungs-Empfehlung.
Levofloxacin 500 mg x 2 i.v. oder 500 mg x 2 p.o.
4. Für **Enterobakterien** und die unten aufgeführten Substanzen soll bei **systemischen Infektionen** grundsätzlich eine **Hochdosis-Therapie** angewandt werden. Daher entfällt die Kategorie ‚sensibel‘. Die Klassifikation als ‚intermediär‘ bedeutet, dass ein **Therapie-Ansprechen bei Hochdosis-Therapie wahrscheinlich** ist. Bei den angegebenen Dosierungen handelt es sich um **Mindest-Dosierungen** und nicht um Dosierungs-Empfehlungen.
Ampicillin: 2 g x 4 i.v.
Ampicillin/Sulbactam: 3 g x 4 i.v.
Amoxicillin/Clavulansäure 2 g Amoxicillin + 200 mg Clavulansäure 3 x i.v.
Cefuroxim: 1,5 g x 3 i.v.
5. Für die **MRGN**-Klassifizierung wird die Kategorie ‚intermediär‘ **nicht** mehr herangezogen.
6. **Fortbildungsveranstaltung Dienstag, 04.12.18 und 11.12.18 12:00 – 12:30 HS 505**

Für Rückfragen stehen wir jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

PD. Dr. med. Friederike v. Loewenich