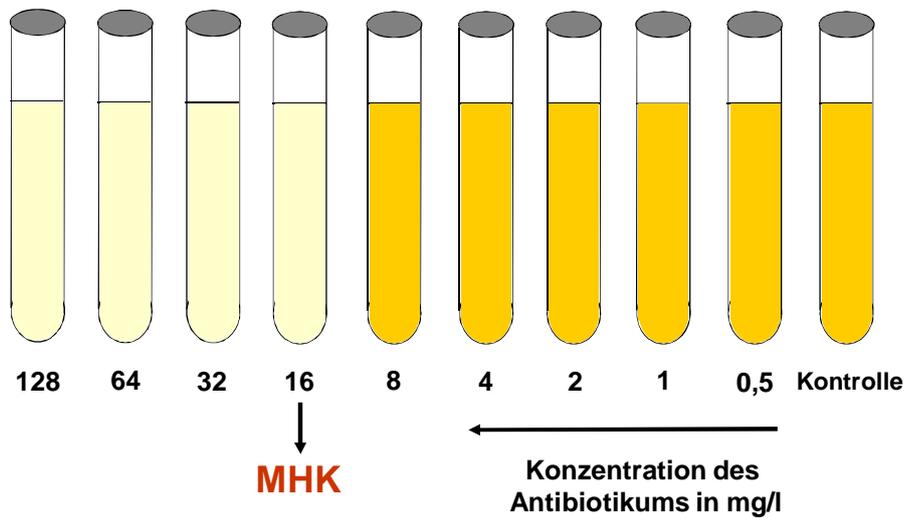


Änderung der Definition der Kategorie intermediär

Friederike von Loewenich

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene,
Universitätsmedizin Mainz



MHK = Minimale Hemmkonzentration:
niedrigste Konzentration, die die Vermehrung eines
Bakteriums **in vitro** hemmt

Mitteilung der Messergebnisse?

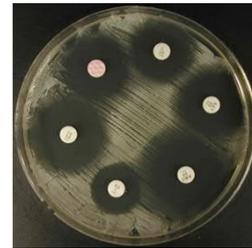
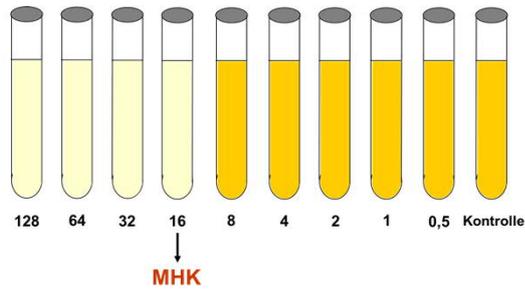
Escherichia coli:

Ampicillin

16 mg/l

Piperacillin/Tazobactam

18 mm



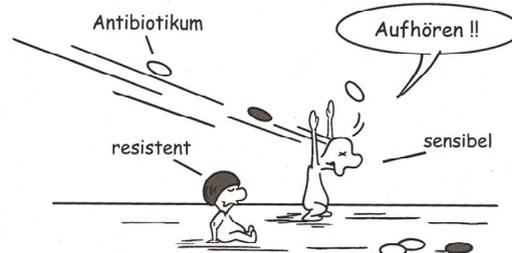
Definition von Sensibilität und Resistenz

Sensibel:

Mikroorganismus **wächst** in Anwesenheit der Substanz **nicht**?

Resistent:

Mikroorganismus **wächst** in Anwesenheit der Substanz?



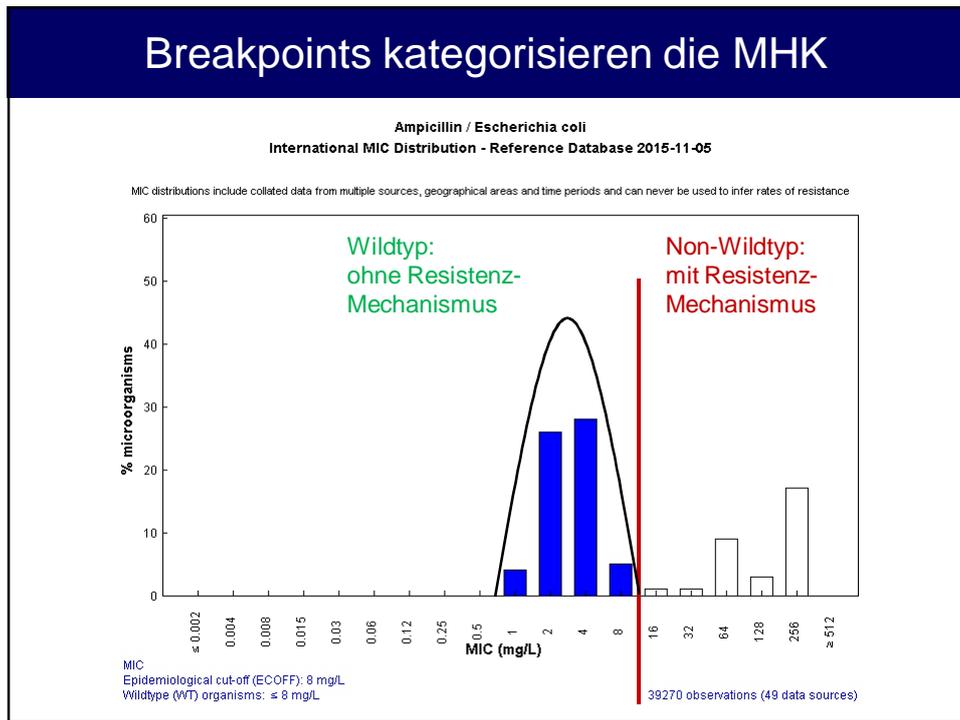
Bakterien, die sich durch Antibiotika vertreiben lassen, nennt man sensibel, die anderen resistent.

MHK = in vitro Konzentrationsangabe

		128 mg/l
		16 mg/l
		0,5 mg/l

Breakpoints kategorisieren die MHK

		128 mg/l Enterokokken: Gentamicin high level S BP: 128 mg/l
		16 mg/l <i>Pseudomonas</i> spp.: Piperacillin/Tazobactam S BP 16 mg/l
		0,5 mg/l Enterobakterien: Moxifloxacin R BP 0,25 mg/l



Beispiel 1:
für den Wirt **toxische** Serumkonzentration **200 mg/l**

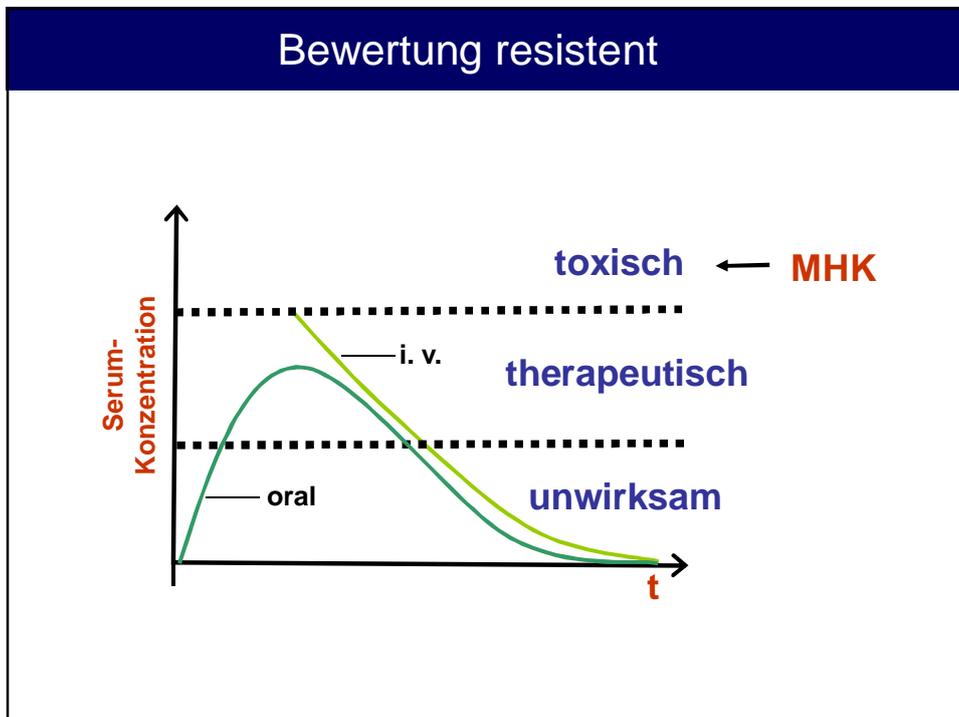
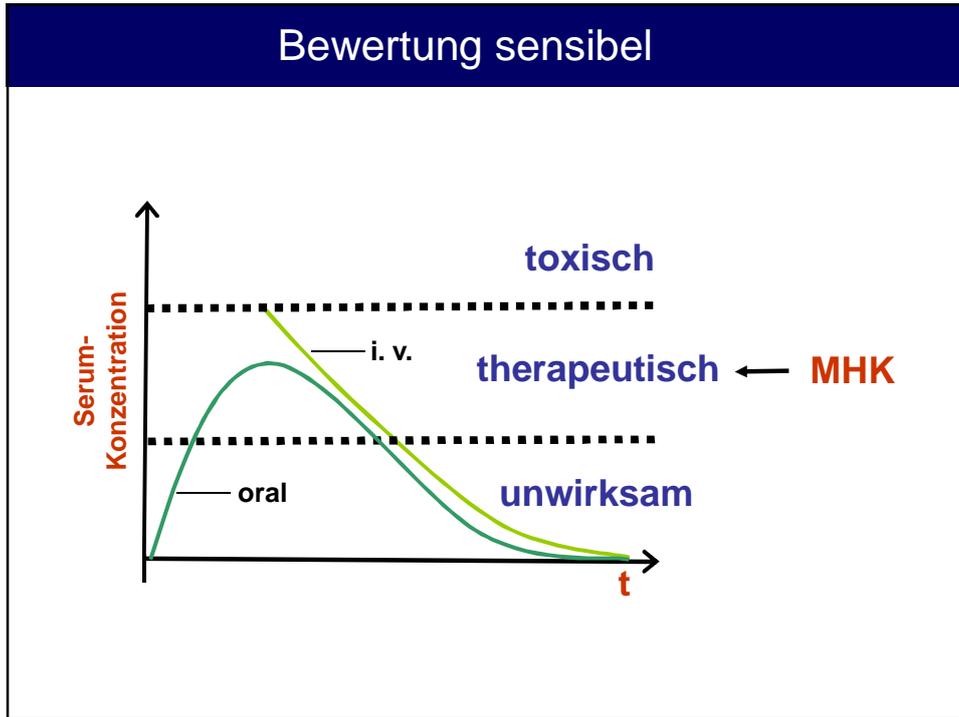
MHK = 1024 mg/l →

Beispiel 2:
für den Wirt **toxische** Serumkonzentration **200 mg/l**

MHK = 16 mg/l →

Beispiel 3:
im Wirt **erreichbare** Serumkonzentration **2 mg/l**

MHK = 16 mg/l →



Klinische Resistenz und klinische Breakpoints - Definition bis Ende 2018 -

Clinically Susceptible (S)

a micro-organism is defined as susceptible by a **level** of **antimicrobial activity** associated with a **high likelihood** of **therapeutic success**

a micro-organism is categorized as susceptible (S) by applying the **appropriate breakpoint** in a defined phenotypic test system

this breakpoint may be **altered** with legitimate changes in circumstances

Clinically Intermediate (I)

a micro-organism is defined as intermediate by a level of antimicrobial agent activity associated with **uncertain therapeutic** effect. It implies that an infection due to the isolate may be appropriately treated in body sites where the **drugs** are physically **concentrated** or when a **high dosage** of drug can be used; it also indicates a **buffer zone** that should prevent small, uncontrolled, **technical factors** from causing major discrepancies in interpretations.

Clinically Resistant (R)

a micro-organism is defined as resistant by a level of antimicrobial activity associated with a **high likelihood** of **therapeutic failure**.

Revision der Chinolon-Breakpoints EUCAST 2017

2017:

Fluoroquinolones	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ciprofloxacin	0.25	0.5	5	26	24
Ciprofloxacin, <i>Salmonella</i> spp. ¹	0.06	0.06		Note ^A	Note ^A
Pefloxacin (screen), <i>Salmonella</i> spp. ¹	NA	NA	5	24 ^B	24 ^B
Levofloxacin	0.5	1	5	23	19
Moxifloxacin	0.25	0.25	5	22	22
Nalidixic acid (screen)	NA	NA		NA	NA
Norflloxacin (uncomplicated UTI only)	0.5	1	10	22	19
Ofloxacin	0.25	0.5	5	24	22

2016:

Fluoroquinolones	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ciprofloxacin	0.5	1	5	22	19
Ciprofloxacin, <i>Salmonella</i> spp. ¹	0.06	0.06		Note ^A	Note ^A
Pefloxacin (screen), <i>Salmonella</i> spp. ¹	NA	NA	5	24 ^B	24 ^B
Levofloxacin	1	2	5	22	19
Moxifloxacin	0.5	1	5	20	17
Nalidixic acid (screen)	NA	NA		NA	NA
Norflloxacin	0.5	1	10	22	19
Ofloxacin	0.5	1	5	22	19

Pseudoanstieg an 3MRGN 2017

Vorhersage des Therapie-Erfolgs

durch eine **ausreichende Antibiotikum-Konzentration** ist das Wachstum jedes Bakteriums **in vitro** hemmbar

die **MHK** ist eine reine Konzentrationsangabe, die sich auf die **in vitro** Testung bezieht

um aus der **in vitro** gemessenen **MHK**, den **Therapieerfolg in vivo** vorherzusagen, wird die MHK anhand festgelegter **Breakpoints** bewertet

die **Breakpoints** legen fest, ob die gemessene **MHK** als **sensibel**, **intermediär** oder **resistent** bewertet wird

Die **Bewertungen sensibel, intermediär** und **resistent** sind von Menschen geschaffene Konstruktionen, um den Therapieerfolg vorherzusagen.

Die Bewertungen werden von **Experten** festgelegt und dann der **Testvorschrift** entnommen.

Die Bewertungen unterliegen der **Diskussion** und werden laufend unter der Einbeziehung neuer Studiendaten **angepasst**.

Klinische Relevanz der Resistenzbestimmung

Vorhersage über den Therapieerfolg:

sensibel: hohe Wahrscheinlichkeit für Ansprechen der Therapie

resistent: hohe Wahrscheinlichkeit für Therapieversagen

90-60 Regel:

bei Sensibilität in 90% Ansprechen

bei Resistenz in 60% Ansprechen

The breakpoint is often designed **not to overcall susceptibility**, which is why **clinicians** are sometimes **disappointed** by the fact that patients **do well** in spite of carrying organisms that have been reported as being **resistant**.

J. Antimicrob. Chemother. doi:10.1093/jac/dkv145

Revision der Kategorie klinisch sensibel

Susceptible, standard dosing regimen (S)

S - Susceptible, standard dosing regimen: A microorganism is categorised as *Susceptible, standard dosing regimen**, when there is a **high likelihood** of therapeutic success using a standard dosing regimen of the agent.

* Exposure is a function of how the mode of administration, dose, dosing interval, infusion time, as well as distribution, metabolism and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

Revision der Kategorie klinisch intermediär

In practice, intermediate became a **"don't know" category** which is generally **interpreted** as **resistant** by clinicians.
The following definition **removes** the concept of a **technical buffer zone** from the definition of intermediate category.

Susceptible, increased exposure (I)

I – Susceptible, increased exposure: A microorganism is categorised as *Susceptible, Increased exposure** when there is a **high likelihood** of therapeutic success because exposure to the agent is increased by adjusting the **dosing** regimen or by its **concentration** at the site of infection.

* Exposure is a function of how the mode of administration, dose, dosing interval, infusion time, as well as distribution, metabolism and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection.

Fehlen des intermediären Bereichs

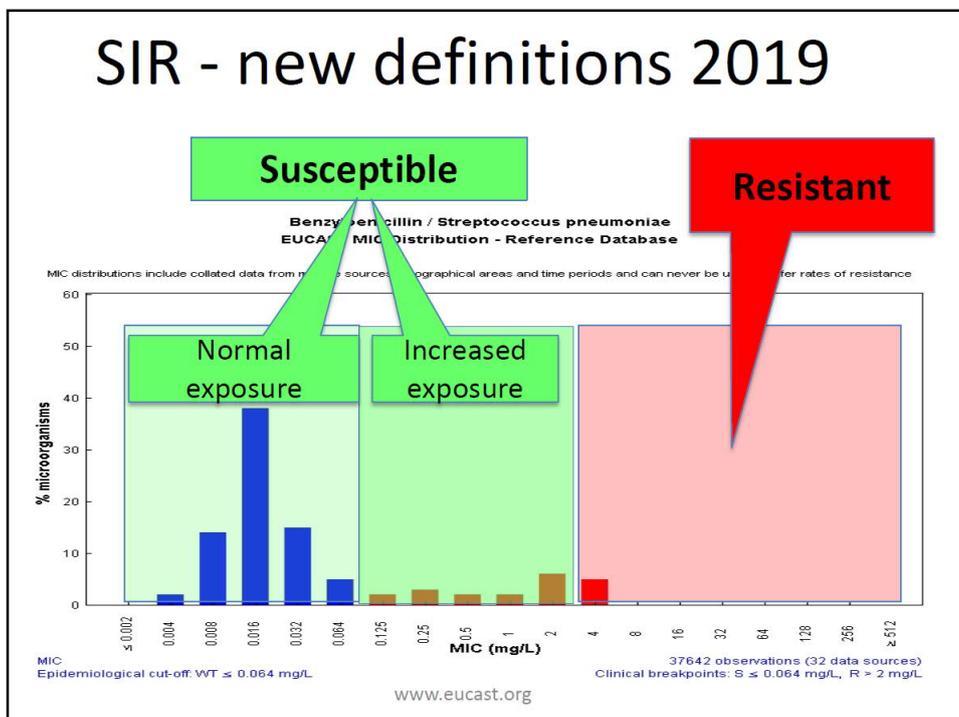
I = empfindlich bei **erhöhter Exposition**

bei **fehlender** Zulassung einer **Hochdosis**-Therapie **I nicht definiert**

Akzeptanz der **Schwankung** der MKH-Bestimmung um 1 Stufe nach oben oder unten

bei Werten um den Breakpoint herum **Schwankung** von **S** nach **R** und **R** nach **S**

Cephalosporins ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Cefaclor	-	-	-	-	-
Cefadroxil (uncomplicated UTI only)	16	16	30	12	12
Cefalexin (uncomplicated UTI only)	16	16	30	14	14
Cefazolin	-	-	-	-	-
Cefepime	1	4	30	27	24
Cefixime (uncomplicated UTI only)	1	1	5	17	17
Cefotaxime	1	2	5	20	17
Cefoxitin (screen) ²	NA	NA	30	19	19
Cefpodoxime (uncomplicated UTI only)	1	1	10	21	21
Ceftaroline	0.5	0.5	5	23	23
Ceftazidime	1	4	10	22	19
Ceftazidime-avibactam	8 ³	8 ³	10-4	13	13
Ceftibuten (UTI only)	1	1	30	23	23
Ceftobiprole	0.25	0.25	5	23	23
Ceftolozane-tazobactam	1 ⁴	1 ⁴	30-10	23	23
Ceftriaxone	1	2	30	25	22
Cefuroxime iv ⁴ , <i>E. coli, Klebsiella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i>	8	8	30	19	19
Cefuroxime oral (uncomplicated UTI only)	8	8	30	19	19



Breakpoint-Tabellen

Home Contact Sitemap

EUCAST
EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Clinical breakpoints

- Organization
- EUCAST News
- Clinical breakpoints
 - Information on breakpoint tables
 - Antibiotics lacking clinical data
 - Setting breakpoints
- Expert rules and intrinsic resistance
- Resistance mechanisms
- Guidance documents
- MIC distributions and ECOFFs
- Zone distributions and ECOFFs
- AST of bacteria

The European Committee on
Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST

Clinical breakpoints

See → [Information on Clinical breakpoint tables.](#)

Breakpoint table for bacteria

- [Clinical breakpoints - bacteria \(v 5.0\)](#) - pdf file for printing (2015-01-01 and uploaded again 2015-01-26 after correction of internal links)
- [Clinical breakpoints - bacteria \(v 5.0\)](#) - excel file for screen (2015-01-01 and uploaded again 2015-01-26 after correction of internal links)

QUICKNAVIGATION

- Clinical breakpoints

<http://www.eucast.org/organization/>

Dosis-Abhängigkeit aller Breakpoints

Dosages EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 7.1, valid from 2017-03-10

EUCAST breakpoints are based on the following dosages (see section 8 in Rationale Documents).

Penicillins	Standard dose	High dose
Benzylpenicillin	0.6 g x 4 iv	2.4 g x 6 iv
Ampicillin	0.5-1 g x 3-4 iv	1-2 g x 4-6 iv
Ampicillin-sulbactam	3 g x 3 iv	4 g x 3 iv
Amoxicillin	0.5 g x 3 iv	2 g x 6 iv
Amoxicillin-clavulanic acid	Oral dosage under discussion (1 g amoxicillin + 0.2 g clavulanic acid) x 3 iv Oral dosage under discussion	Oral dosage under discussion (2 g amoxicillin + 0.2 g clavulanic acid) x 3 iv Oral dosage under discussion
Piperacillin	4 g x 3 iv	4 g x 4 iv
Piperacillin-tazobactam	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 3 iv	(4 g piperacillin + 0.5 g tazobactam) x 4 iv
Ticarcillin	3 g x 4 iv	3 g x 6 iv
Ticarcillin-clavulanic acid	(3 g ticarcillin + 0.1 g clavulanic acid) x 4 iv	(3 g ticarcillin + 0.1 g clavulanic acid) x 6 iv
Temocillin		

Ansprechpartner /
Mitarbeitende /
Befundauskunft / Beratung

Diagnostik:
Organisatorisches

Diagnostik: Know-how

**Diagnostik:
Resistenztestung nach
EUCAST**

Hinweise zu Mindest-Dosierungen von Antiinfektiva zu EUCAST Breakpoints

Bitte beachten Sie, dass der Resistenzinterpretation nach EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) d.h. den EUCAST-Breakpoints, Mindest-Dosierungen von Antiinfektiva zugrundegelegt sind, bei denen bei sensibel getesteten Keimen ein Therapie-Erfolg erwartet werden kann. Die Dosisangaben, die keine Dosierungsempfehlungen darstellen, finden Sie auf [dieser Tabelle](#). (14 KB)

Befundmitteilung

Labornummer: u303545

KULTURERGEBNIS
Leukozyten-Zahl (Urin-Stix)
 positiv: +++

Hemmstoffnachweis
Antibakterielle Aktivität nachgewiesen!

- Das kulturelle Ergebnis ist nur eingeschränkt verwertbar!

KULTURERGEBNIS
[1] Morganella organii
 Keimzahl: 10⁴/ml

- Der nachgewiesene Keim besitzt induzierbare Resistenzgene (ampC). Hierdurch können primär als empfindlich getestete Cephalosporine oder Penicilline unter Therapie innerhalb weniger Tage resistent werden. Ist zu erwarten, dass eine Infektion länger als 5 Tage antibiotisch behandelt werden muss, sollten daher die Substanzgruppen der Chinolone oder der Carbapeneme präferiert werden.

grampositive Mischflora
 Keimzahl: 10³/ml

[1]

Ampicillin	R
Amoxicillin/Clavulansäure	R
Piperacillin/Tazobactam	S
Cefaclor	R
Cefalexin	R
Cefuroxim axetil	R
Cefuroxim sodium	R
Cefotaxim	S
Ceftazidim	S
Meropenem	S
Gentamicin	S
Cotrimoxazol	S
Trimethoprim	S
Ciprofloxacin	S
Nitrofurantoin	S
Fosfomycin	R

Dieser Befund ist maschinell erstellt und daher ohne Unterschrift gültig.
 Die Resistenztestung richtet sich nach den Vorgaben des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Die Kategorisierung (S, I, R) erfolgt anhand der von der EUCAST festgelegten breakpoints, die Dosierungs- und die Dosis-abhängige sind. Die Dosisierungen, auf die sich die breakpoints beziehen, entnehmen Sie bitte unserer Homepage bzw. der Homepage der EUCAST (<http://www.eucast.org/>).
 Bitte beachten: Die Dosisierung muss bei der Therapie mit einem anderen Wirkstoff nicht übereinstimmen.

Empirische Therapie

Quick Links

Medizinische Links

EDV-Links

Weitere Links

EDV-Problem/
Störung melden

SAP Kennwort
zurücksetzen

Fuhrparkanfrage

UMZ
Berichtswesen

Meldeformular
CIRS

Befunde
Mikrobiologie/
Virologie

Apotheke

Lageplan

- Alarm- und Einsatzplan
- Ambulante Behandlung nach § 115b SGB V (Ambulantes Operieren)
- Ambulante Behandlung nach § 116b SGB V
- Ambulante Fallerrfassung in SAP doc, (157 KB)
- Anforderungen Technisches Lager
- Apotheke
- Arbeitsauftrag Zentrale Warendisposition
- Artikel aus Fachzeitschriften bestellen
- Befunde Mikrobiologie / Virologie
- Bereichsbibliothek Universitätsmedizin
- Brandschutzordnung , (328 KB)
- CNE.online

- Gefahrstoff-Managementsystem (DaMaRIS)
- Hygieneplan
- Infektiologischer Konsildienst
- Informationen zur Wahl der Schwerbehindertenvertretung
- Kaufmännisches Risikomanagement
- Klinisches Risikomanagement
 - Meldeformular CIRS
 - Team Login CIRS
 - Klinische Risikobeauftragte Login Intrafox
- Lageplan
- Leitfaden kalkulierte Antibiotikatherapie 2.0

Empirische Therapie

Dosierungen empirische Therapie:

entsprechen mindestens der Mindest-Dosierung nach EUCAST

empirische Therapie ≠ **Erreger-spezifische** Therapie



Enterobakterien

Enterobakterien:

- grundsätzlich **Hochdosis**-Therapie
- Kategorisierung des **Wildtyp** grundsätzlich als **'I'** für:

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.



Inkonsistenz der neuen Definition 2019

‚sensibel‘ bei *Pseudomonas aeruginosa*: **Hochdosis**-Therapie
(Ausnahme: Meropenem)

ab **2020** *Pseudomonas aeruginosa* **Wildtyp**:

Piperacillin/Tazobactam:	I
Ceftazidim:	I
Cefepim:	I
Imipenem:	I
Meropenem:	S
Ciprofloxacin:	I



Urin-spezifische Breakpoints

	[1]
	Ampicillin i.v. I
	Amoxicillin/Clavulansäure (Urin) I
	Amoxicillin/Clavulansäure (andere) I
	Piperacillin/Tazobactam S
<u>Labornummer: std1000005</u>	Cefaclor (Urin) S
	Cefuroxim i.v. I
	Cefpodoxim (Urin) S
<u>KULTURERGEBNIS</u>	Cefotaxim S
[1] Escherichia coli	Ceftriaxon S
	Ceftazidim S
	Meropenem S
	Ciprofloxacin S
	Gentamicin S
	Cotrimoxazol S
	Trimethoprim (Urin) S
	Nitrofurantoin (Urin) S
	Fosfomycin i.v. S
	Fosfomycin oral (Urin) S
<ul style="list-style-type: none"> Die Kategorie 'I = increased exposure' ist ab 01.01.2019 definiert als ‚sensibel bei Hochdosis-Therapie‘. Die zugrundeliegenden Mindest-Dosierungen für Erwachsene finden Sie auf unserer homepage unter ‚Infektionsmedizin‘, ‚Diagnostik: Resistenztestung nach EUCAST‘. 	

MRGN-Klassifikation ab 01.01.2019

Kategorie ,I' wird wie **Kategorie ,S'** gewertet

Beispiele:

<i>Pseudomonas aeruginosa:</i>	kein 3MRGN nach neuer Definition
Piperacillin/Tazobactam	R
Ceftazidim	R
Cefepim	R
Imipenem	R
Meropenem	I
Ciprofloxacin	S
 <i>Escherichia coli:</i>	 kein 3MRGN nach neuer Definition
Piperacillin/Tazobactam	R
Ceftazidim	R
Imipenem	S
Meropenem	S
Ciprofloxacin	I