

## Neue EUCAST-Grenzwerte

### Die Definition der Kategorien „S“, „I“ und „R“

Im Juli 2018 hat das European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) die Definition der Kategorien „S“, „I“ und „R“ zur Einordnung von Ergebnissen der Resistenztestung neu definiert. Die von 2002 bis 2018 gültigen Definitionen der Kategorien „S“ als sensibel, „I“ als intermediär und „R“ als resistent hatten dazu geführt, dass insbesondere die Festlegung der Grenzwerte für die Kategorie „I“ (intermediär) nicht anhand einheitlicher Kriterien vorgenommen wurde. Je nach Substanz und Spezies hatte die Auszeichnung „I“ daher unterschiedliche Bedeutungen:

1. unklarer therapeutischer Effekt
2. Wirksamkeit bei hoher Dosis/erhöhter Exposition
3. Wirksamkeit bei Anreicherung am Infektionsort
4. Pufferzone die verhindert, dass technische Abweichungen zu wesentlichen Fehlern der Interpretation führen

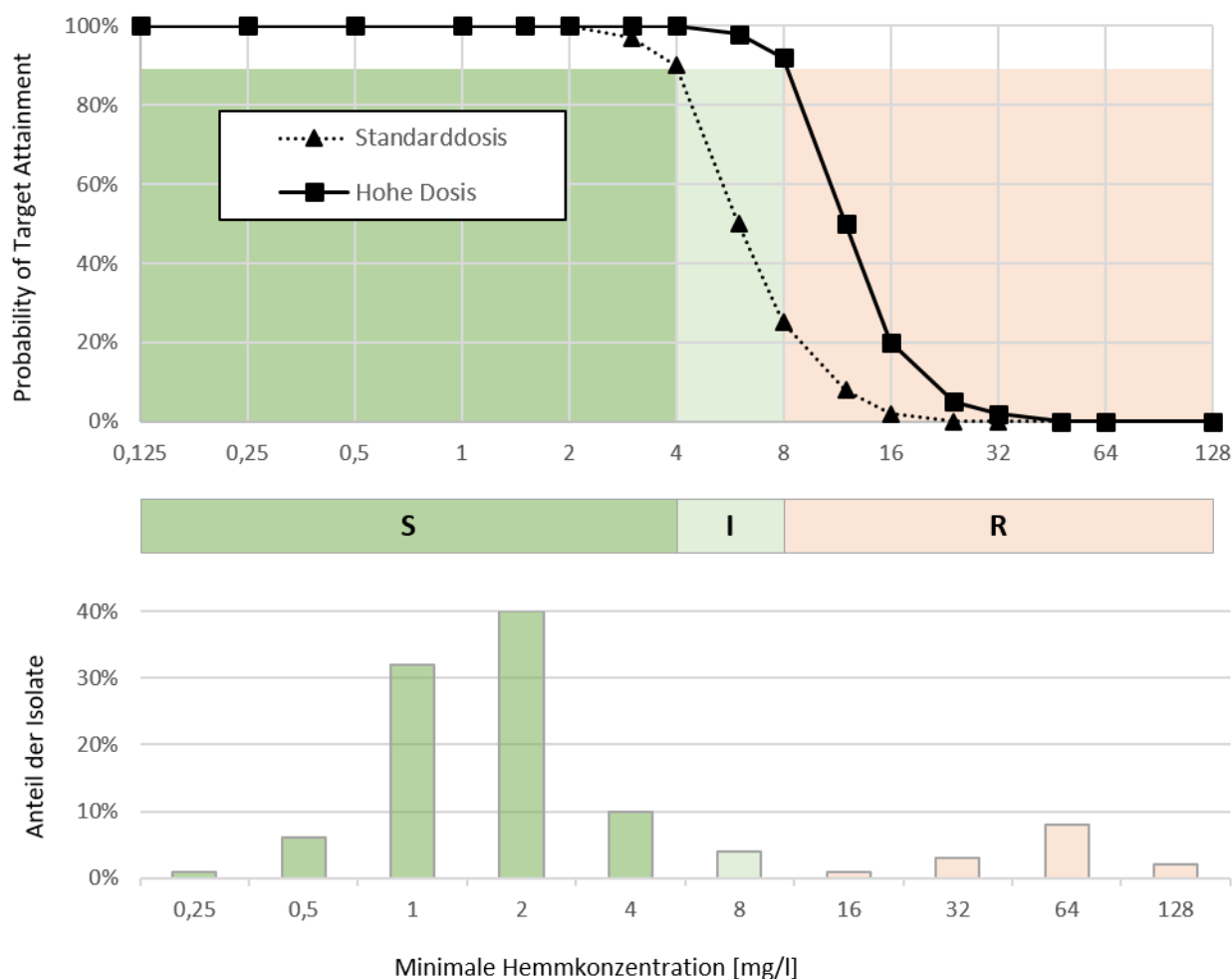
Da die Bedeutung in Einzelfall für die Empfänger des Antibiogramms nicht unmittelbar ersichtlich war, wurde nach langem Entscheidungsprozess mit mehreren Wide Consultations beschlossen, die Kategorie „I“ - bei gleichbleibender Bezeichnung - nur noch in der Bedeutung „sensibel bei erhöhter Exposition“ (susceptible, increased exposure) anzuwenden (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Die Definition der Kategorien „S“, „I“ und „R“.

<b>S</b>	<b>Sensibel bei Standardexposition:</b> Ein Mikroorganismus wird als sensibel bei Standardexposition* eingestuft, wenn (bei Erwachsenen ohne Therapie-modifizierende Faktoren) eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg bei Standarddosierung der Substanz besteht.
<b>I</b>	<b>Sensibel bei erhöhter Exposition:</b> Ein Mikroorganismus wird als sensibel bei erhöhter Exposition* kategorisiert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg gegen einen Infektionserreger besteht, sofern dieser einer höheren oder intensiveren Antibiotikaeinwirkung ausgesetzt wird, z. B. durch Erhöhung der Dosierung/geänderte Verabreichungsform oder durch Konzentrierung am Infektionsort.
<b>R</b>	<b>Resistent:</b> Ein Mikroorganismus wird als Resistent eingestuft, wenn auch bei erhöhter Exposition eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein therapeutisches Versagen besteht.

\* Die Exposition des Infektionserregers gegenüber der antimikrobiellen Substanz am Infektionsort ist abhängig von zahlreichen Faktoren, wie der Verabreichungsform, Dosierung, Dosierungshäufigkeit, Infusionsdauer sowie Verteilung und Ausscheidung des Arzneistoffes.

Durch Anwendung dieser Definition sollte eine gezieltere Therapiesteuerung möglich werden, da nun direkt im Antibiogramm auf die bei bestimmten Erreger-Wirkstoff-Kombinationen erforderliche erhöhte Antibiotikadosierung bei Infektionen durch Wildtyp-Isolate (d. h. Isolate ohne erworbene Resistenz) hingewiesen wird. **Die Kategorie „I“ ist somit als „S“ mit Dosierungsempfehlung zu verstehen**, und darf nicht mehr als Hinweis auf eine unsichere Wirksamkeit der getesteten Substanz gegen den jeweiligen Erreger oder Unsicherheiten bei der Empfindlichkeitsprüfung aufgefasst werden (siehe auch Tabelle 1).



**Abbildung 1:** PK/PD-Parameter, S/I/R-Einteilung und MHK-Verteilung. Die Kategorie „S“ (sensibel bei Standardexposition) bezeichnet Isolate, für die bei Erwachsenen ohne Therapie-modifizierende Faktoren eine hohe Wahrscheinlichkeit für therapeutischen Erfolg bei Standarddosierung der Substanz besteht. Isolate der Kategorie „I“ (sensibel bei erhöhter Exposition) sind in der Regel bei hoher Dosierung oder ggf. bei Therapie-modifizierenden Faktoren, die zu einer Anreicherung am Wirkort führen, behandelbar.

Die Anwendung der neuen Definition setzt voraus, dass Standard- und erhöhte Exposition für die in Frage kommenden Erreger-Wirkstoff-Kombinationen definiert sind. EUCAST gibt daher für jede getestete Substanz eine Standarddosierung und eine hohe Dosierung an, auf die die veröffentlichten Grenzwerte gemäß der oben genannten Definition bezogen sind (siehe Tabelle 2). Diese EUCAST-Dosierungen richten sich nach der europäischen Zulassung des jeweiligen Medikaments und sollen ab Revision 10 der EUCAST Grenzwerte als einheitliche, Erreger-unabhängige Basis für Standardexposition bzw. erhöhte Exposition bei Erwachsenen ohne Therapie-modifizierenden Faktoren dienen.

**Tabelle 2:** Resistenztestung und Antibiotikadosierung (modifiziert nach: EUCAST dosages and clinical breakpoints, Version 9.0). Die aufgeführten Dosierungen bilden die Basis für die Festsetzung der EUCAST-Grenzwerte. Die Tabelle ist nicht als Leitfaden zur Dosierung im klinischen Alltag zu verstehen.

Substanz	Standarddosierung	Hohe Dosierung
Benzylpenicillin ⚡	4 x 0,6 g i. v.	4 - 6 x 1,2 g i. v.
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x (0,5 g Amoxicillin + 0,125 g CLS) p. o.	3 x (0,875 g Amoxicillin + 0,125 g CLS) p. o.
Piperacillin/Tazobactam	3 x (4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam) i. v.	4 x (4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam) i. v.
Cefotaxim ⚡	3 x 1 g i. v.	3 x 2 g i. v.
Ceftazidim	3 x 1 g i. v.	3 x 2 g i. v. oder 6 x 1 g i. v.
Imipenem ⚡	4 x 0,5 g i. v. über 30 min	4 x 1 g i. v. über 30 min.
Meropenem ⚡	3 x 1 g i. v. über 30 min.	3 x 2 g i. v. über 30 min.
Ciprofloxacin	2 x 0,5 g p. o. oder 2 x 0,4 g i. v.	2 x 0,75 g oral oder 3 x 0,4 g i. v.
Levofloxacin	1 x 0,5 g p. o. oder 1 x 0,5 i. v.	2 x 0,5 g oral oder 2 x 0,5 g i. v.
Vancomycin	4 x 0,5 g iv oder 2 x 1 g i. v. oder 1 x 2 g als kontinuierliche Infusion	-
Clarithromycin	2 x 0,25 g p. o.	2 x 0,5 g p. o.
Clindamycin ⚡	2 x 0,3 g p. o. oder 3 x 0,6 g i. v.	4 x 0,3 g p. o. oder 3 x 0,9 g i. v.
Fosfomycin ⚡	3 x 4 g i. v.	3 x 8 g i. v. !!!

⚡ Bei den markierten Antibiotika ist in Deutschland auch eine niedrigere Dosis als die EUCAST-Standarddosierung zugelassen.

!!! Die hohe Dosierung nach EUCAST überschreitet die in Deutschland zugelassene Höchstdosis.

## Relevante Änderungen mit Revision 10 der EUCAST-Grenzwerte

Da in der 2019 gültigen Revision 9 der EUCAST Grenzwerte bei zahlreichen wichtigen Erreger-Wirkstoff-Kombinationen nach wie vor eine hohe Dosis als Berechnungsgrundlage zur Eingruppierung in die Kategorie „S“ verwendet wurde, waren die Auswirkungen der Neudefinition der Kategorien „S“, „I“ und „R“ auf unseren Antibiogrammen bisher nur in wenigen Fällen sichtbar (z. B. Einstufung von Wildtyp *Acinetobacter spp.* als „I“ gegenüber Ciprofloxacin und Einstufung von Wildtyp *Proteus mirabilis* als „I“ gegenüber Imipenem).

Mit der Umstellung auf die EUCAST-Standarddosis als einheitlichen Bewertungsmaßstab ab Revision 10 der EUCAST-Grenzwerte kommt mit der geplanten Implementierung zum 7.1.2020 jedoch zu markanten Änderungen im Antibiogramm der bisher gesondert behandelten Spezies (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*). Zuvor als „S“ eingestufte Isolate werden dann als „I“ (sensibel bei erhöhter Exposition) berichtet, **ohne dass sich die Einschätzung zur klinischen Wirksamkeit der jeweiligen Substanzen geändert hätte**. Im Antibiogramm werden jetzt lediglich Hinweise zur Dosierung transportiert, die zuvor in Form erregerspezifischer Dosierempfehlungen bereitgestellt werden mussten. Tabelle 3 listet Erreger-Wirkstoffkombinationen auf, bei denen die anstehende Grenzwert-Revision zu einer veränderten Einstufung von Wildtyp- Isolaten führen wird.

**Tabelle 3:** Erreger-Wirkstoffkombinationen, bei denen die Einstufung in die Kategorie „S“ bisher basierend auf einer hohen Dosis vorgenommen wurde.

Spezies	Wirkstoff	Aktuelle Grenzwerte [S ≤/R >]	Neue Grenzwerte [S ≤/R >]	Neue Einstufung für Wildtyp-Isolate
<i>Enterobacterales</i>	Cefuroxim i. v.	8/8	0,001/8	I
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin/Tazobactam	16/16	0,001/8	I
	Cefepim	8/8	0,001/8	I
	Ceftazidim	8/8	0,001/8	I
	Aztreonam	16/16	0,001/8 oder 16 <sup>1</sup>	I
	Ciprofloxacin	0,5/0,5	0,001/0,5	I
	Levofloxacin	1/1	0,001/1	I
	Imipenem	4/4	0,001/4	I
<i>S. maltophilia</i>	Cotrimoxazol	4/4	0,001/2	I
<i>Staphylococcus</i>	Ciprofloxacin	1/1	0,001/1	I
	Levofloxacin	2/2	0,001/1	I
<i>BHS A/C/G</i>	Levofloxacin	2/2	0,001/2	I
<i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacin	2/2	0,001/2	I
<i>H. influenzae</i>	Amoxicillin p. o.	2/2	0,001/2	I
	Amoxicillin/CLS p. o.	2/2	0,001/2	I

BHS: Betahämolisierende Streptokokken, CLS: Clavulansäure, i. v.: intravenös, p. o.: per os (oral).

<sup>1</sup> Grenzwert in Überarbeitung.

## Hinweise auf unseren Befunden

Gemäß der EUCAST-Definition der Kategorien „S“, „I“ und „R“ sollten Substanzen mit der Einstufung „S“ (sensibel bei Standardexposition) und „I“ (sensibel bei erhöhter Exposition) bei der Auswahl von Wirkstoffen zur gezielten, Antibioogramm-gerechten Therapie gleichrangig behandelt werden. Eine Bevorzugung von Substanzen, die im Antibioogramm als „S“ ausgewiesen wurden, ist pharmakokinetisch/pharmakodynamisch nicht zu begründen.

Um zu verhindern, dass gut wirksame und in den entsprechenden Leitlinien z. T. mit hohem Empfehlungsgrad versehene Substanzen (z. B. Ceftazidim bei *P. aeruginosa*) in Folge der geänderten Einstufung im Antibioogramm im klinischen Alltag gemieden werden, weisen wir in den kommenden Monaten durch allgemeine und ggf. gezielte Befundkommentare auf die geänderten EUCAST-Grenzwerte und die Bedeutung der Kategorien „S“ und „I“ hin.

## Auswirkungen auf die MRGN-Klassifizierung

Die MRGN-Klassifizierung wurde bereits Anfang 2019 den geänderten Definitionen der Kategorien „S“, „I“ und „R“ angepasst. Seitdem werden zur Einstufung als MRGN nur noch als „R“ interpretierte Testergebnisse herangezogen (siehe Tabelle 4).

Die mit Revision 10 der EUCAST-Grenzwerte geänderte Einstufung einiger Wildtyp-Isolate als „I“ (sensibel bei erhöhter Exposition) statt „S“ hat daher bei den betroffenen Spezies keine Auswirkung auf den Anteil der als MRGN ausgewiesenen Isolate.

**Tabelle 4:** MRGN-Klassifizierung

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	<i>Enterobacterales</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>	
		3MRGN	4MRGN <sup>1</sup>	3MRGN	4MRGN <sup>1</sup>	3MRGN	4MRGN <sup>1</sup>
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der vier Gruppen S oder I	R	R	R
Cephalosporine	Cefotaxim	R	R		R	R	R
	Ceftazidim						
Carbapeneme	Imipenem Meropenem	S oder I	R		R	S oder I	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R	R	R	R	

1) Bei Nachweis einer Carbapenemase werden Isolate unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenztestung als 4MRGN klassifiziert.

## Auswirkungen auf die Resistenzstatistik

Bei der Erstellung von Resistenzstatistiken war es bisher üblich, anhand der in der Resistenztestung als „S“ eingestuftten Isolate den Anteil empfindlicher Isolate auszuweisen. Isolate der Kategorie „I“ wurden, im Sinne der veralteten Bedeutung (unsichere Wirksamkeit) zusammen mit den resistenten Isolaten als nicht-empfindliche Isolate zusammengefasst.

Um der neuen Definition der Kategorie „I“ (empfindlich bei erhöhter Exposition) und der geänderten Einstufung eines relevanten Teils normal empfindlicher Isolate nach Umstellung auf Revision 10 der EUCAST-Grenzwerte gerecht zu werden, muss die Gruppierung von Isolaten in der Resistenzstatistik angepasst werden. Isolate der Kategorie „I“ (empfindlich bei erhöhter Exposition) werden dabei zukünftig mit Isolaten der Kategorie „S“ in der Gruppe der empfindlichen Isolate zusammengefasst.

Bei den Erreger-Substanz-Kombinationen, bei denen die Grenzwerte erst in Revision 10 der aktuellen Definition von „I“ angepasst werden, werden Wildtyp-Isolate somit unverändert in die Gruppe der empfindlichen Isolate einsortiert. Der in der Resistenzstatistik ausgewiesene Anteil empfindlicher Isolate kann dadurch direkt mit den Daten der Vorjahre verglichen werden.

Bei Erreger-Substanz-Kombinationen, bei denen bereits jetzt anhand angepasster Grenzwerte der Wildtyp regelhaft als „I“ (sensibel bei erhöhter Exposition) eingestuft wird, und bei Erreger-Substanz-Kombinationen mit unveränderten Grenzwerten und einem hohen Anteil als „I“ eingestufte Isolate kommt es dagegen wahrscheinlich zu einer deutlichen Zunahme des Anteils der als empfindlich ausgewiesenen Isolate, ohne dass sich die Resistenzepidemiologie entsprechend geändert hätte.

Um die Vergleichbarkeit unserer Resistenzdaten für 2019 mit denen der Vor- und Folgejahre zu gewährleisten, werden wir für die relevanten Erreger-Substanz-Kombinationen Empfindlichkeitsraten für beide Gruppierungsarten ermitteln und ggf. auf relevante Diskrepanzen hinweisen.

## Ansprechpartner für Rückfragen

Dr. med. Martin Christner (m. [christner@uke.de](mailto:christner@uke.de))

## Quellenangaben und weiterführende Informationen

EUCAST: EUCAST proposes that agents and species currently categorised as SusceptibleHE (S<sup>HE</sup>) are re-categorised as “Susceptible, increased exposure” (I).

[http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/2019/Agents\\_and\\_species\\_currently\\_categorised\\_as\\_SusceptibleHE\\_20190509.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2019/Agents_and_species_currently_categorised_as_SusceptibleHE_20190509.pdf)

EUCAST: EUCAST proposes that agents and species currently categorised as SusceptibleHE (S<sup>HE</sup>) are re-categorised as “Susceptible, increased exposure” (I). Comments and EUCAST response 22 Juli, 2019.

[http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Consultation/2019/Comments\\_Responses\\_Susceptible\\_Increased\\_Exposure\\_consultation.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2019/Comments_Responses_Susceptible_Increased_Exposure_consultation.pdf)

EUCAST-NAK: Dosierungstabelle.

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

EUCAST-NAK: EUCAST verändert die Definition von SIR bei Resistenztestungen - I bedeutet künftig „sensibel bei erhöhter Exposition“ - nicht mehr intermediär.

[http://www.nak-deutschland.org/tl\\_files/nak-deutschland/NeueBedeutungI\\_20181122\\_final.pdf](http://www.nak-deutschland.org/tl_files/nak-deutschland/NeueBedeutungI_20181122_final.pdf)