

# Neues aus der Mikrobiologie Änderungen ab dem 1.1.2025

A. Hörauf, G. Hischebeth, M. Parčina, C. Büchler, E. Molitor

20.1.2025

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2 Reserveantibiotika: Anwendungsanforderung</b>	<b>2</b>
<b>3 Empfindlichkeitskategorien</b>	<b>2</b>
3.1 Besondere Grenzwerte . . . . .	3
3.2 Krankheitsbilder . . . . .	5
3.2.1 Therapie bei Meningitis und Endokarditis . . . . .	5
3.3 Harnwegsinfektionen . . . . .	5
<b>4 Dosierungstabelle</b>	<b>5</b>
<b>5 Hinweise zu den Antibiogrammen</b>	<b>6</b>
5.1 Streptokokken der Serogruppen A, B, C und G . . . . .	6
5.2 Staphylokokken . . . . .	6
5.3 <i>Enterobacterales</i> . . . . .	6
5.4 <i>Acinetobacter</i> . . . . .	6
5.5 <i>Pseudomonas</i> . . . . .	6
5.6 Strikte Anaerobier . . . . .	6
5.7 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . . . . .	7
5.8 Wirkstoffe . . . . .	7
5.8.1 Fosfomycin . . . . .	7
5.8.2 Ampicillin oral bei <i>Enterobacterales</i> . . . . .	7
5.8.3 Ampicillin-Sulbactam oral bei <i>Enterobacterales</i> . . . . .	7
5.8.4 Amoxicillin oral bei <i>Enterobacterales</i> . . . . .	7
5.8.5 Amoxicillin-Clavulansäure oral bei <i>Enterobacterales</i> . . . . .	7
5.8.6 Colistin . . . . .	8
5.8.7 Aminoglykoside . . . . .	8
5.8.8 Clindamycin bei <i>Bacteroides</i> species . . . . .	8
5.8.9 Piperacillin-Tazobactam . . . . .	8
5.8.10 Meropenem . . . . .	9
5.8.11 Chloramphenicol . . . . .	10

## 1 Zusammenfassung

- Neben der Festlegung spezieller MHK-Grenzwerte für einige Erreger und Wirkstoffe für die Behandlung der Meningitis wurden in der EUCAST-Grenzwert-Tabelle V. 15.0 besondere Grenzwerte für die Behandlung von „Meningitis und Endokarditis“ sowie für die Behandlung von „Endokarditis“ festgelegt.
- Für die Therapie der Meningitis oder Endokarditis werden maximale Dosierungen benötigt, da die Infektionsorte für antimikrobielle Wirkstoffe nur bedingt zugänglich sind (Blut-Hirn-Schranke bzw. Biofilm). EUCAST sieht bei MHK-Werten, die Wirksamkeit anzeigen, die Befundung mit **S** vor, da die „normale“ Dosierung bei solchen Erkrankungen die Maximaldosierung sei. Da in der rechten Spalte der Dosierungstabelle, auf die das Symbol **U** im Antibiogramm verweist, höhere

Dosierungen stehen, erscheint die EUCAST-Vorgabe hier didaktisch unklug; wir verwenden – soweit hohe Dosierungen möglich sind – bei spezieller Bewertung für die Behandlung der Meningitis oder Endokarditis und MHK-Werte im Bereich erwarteter Wirksamkeit die Empfindlichkeitskategorie **U** – es werden zwar nicht nur höhere, sondern maximale Dosierungen benötigt, **S** verweist aus unserer Sicht aber auf die linke Spalte der Dosierungstabelle.

- Die Grenzwerte basieren auf den in der EUCAST-Dosierungstabelle<sup>1</sup> angegebenen Werten; für Penicillin G und Cefaclor haben sich Änderungen ergeben.
- EUCAST hat wegen unzureichender Studienlage die Grenzwerte für Fosfomycin (abgesehen vom Einsatz beim Harnwegsinfekt durch *E. coli*) gestrichen; wir bleiben vorerst bei der Auswertung der MHK-Werte von *Enterobacterales* und Staphylokokken gemäß EUCAST-Grenzwert-Tabelle V. 13.1 (2023, siehe 5.8.1 auf Seite 7).
- Im Antibiogramm sind **S** (sensibel bei normaler Dosierung) und **U** (sensibel bei erhöhter Dosierung oder Exposition) die Empfindlichkeitskategorien; die Resistenzkategorie ist **R** (resistent).
- Bei richtigem Einsatz von Antibiotika, die im Antibiogramm mit **U** befundet sind, in sachgerechter Dosierung ist die Behandlung nicht weniger wirksam als bei Verwendung von als **S** kategorisierten Wirkstoffen.
- EUCAST rät für einige Kombinationen aus antimikrobiellem Chemotherapeutikum und Erreger dringend dazu, anstelle von Empfindlichkeitskategorien im Antibiogramm bei Unterschreiten des Empfindlichkeitsgrenzwertes Befundkommentare zu schreiben. Der Übersichtlichkeit halber bleiben wir bei der Angabe von Empfindlichkeitskategorien und dokumentieren die Abweichung von der Vorgabe durch eine andere Darstellung: Für solche Empfindlichkeitskategorien werden die Symbole **S** und **I** benutzt.
- In der zum 1.1.2024 veröffentlichten Grenzwert-Tabelle hat EUCAST das Tabellenblatt mit nicht erregerart- oder -gruppenspezifischen sogenannten PK-PD-Grenzwerten gestrichen und verweist auf ein überarbeitetes *Guidance Document*. Darin fehlen Grenzwerte für eine Reihe von Antibiotika, für die wir daher auf die Angaben in der bis Ende 2023 gültigen V. 13.1 der EUCAST-Grenzwert-Tabelle zurückgreifen.

<sup>1</sup><https://immip.de/eucast/>

9. Die neuen Antibiotika Cefiderocol (Fetcroja®), Ceftazidim-Avibactam (Zavicefta®), Ceftolozan-Tazobactam (Zerbaxa®) und Imipenem-Cilastatin-Relebactam (Recarbrio®) sind als Reserveantibiotika im Sinne des §35a SGB V zugelassen worden. **Wichtig:** Die „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ (2) sind zu beachten.
10. Unmittelbar vor der Zulassung steht das Reserveantibiotikum Aztreonam-Avibactam (Emblaveo®); sobald veröffentlicht, sind auch bei dieser Wirkstoffkombination die Anwendungsvorgaben des GBA zu befolgen.
11. Jeder Einsatz antimikrobieller Medikamente wirkt auch als Selektionsdruck, der die Evolution beschleunigt. Soweit gleiche Wirksamkeit gegeben ist, sollten bereits längere Zeit verfügbare Wirkstoffe eingesetzt werden: Auf diese Weise wird unnötiger Selektionsdruck (Resistenz-Zunahme!) bei den neuen Substanzen vermieden.

## 2 Reserveantibiotika: Anwendungsanforderung

Für die Reserveantibiotika im Sinne des §35a SGB V – zur Zeit Cefiderocol (Fetcroja®), Ceftazidim-Avibactam (Zavicefta®), Ceftolozan-Tazobactam (Zerbaxa®) und Imipenem-Cilastatin-Relebactam (Recarbrio®) hat der Gemeinsame Bundesausschuß verbindliche Anwendungsvoraussetzungen festgelegt; bei Nichtbeachtung drohen Kürzungen der DRG-Vergütungen. Die Reserveantibiotikadürfen im Rahmen der zugelassenen Indikationen eingesetzt werden, wenn keine anderen antimikrobiellen Chemotherapeutika anwendbar sind oder bei einem wirksamen anderen Antibiotikum inakzeptable Nebenwirkungen zu befürchten wären. Es müssen geeignete diagnostische Proben mit dem Ziel des Erregernachweises gewonnen und zur Untersuchung gegeben werden. Vor Reserveantibiotika-Einsatz ist „[...] mit einer/einem Fachärztin/Facharzt mit Zusatzbezeichnung Infektiologie, einer/einem Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie, oder einer/einem Fachärztin/Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie Rücksprache zu halten [...]“ [2, S. 3] (Dokumentation erforderlich!). Die Reserveantibiotika dürfen nur im Rahmen einer gezielten Therapie eingesetzt werden. Eine kalkulierte (empirische) Therapie soll nur „[...] in besonderen Ausnahmefällen erfolgen. Dazu zählen eine bekannte Resistenzproblematik in der Behandlungseinrichtung bzw. bei einer Verlegung aus einer Einrichtung mit einer bekannten Resistenzproblematik sowie bei fehlendem Therapieansprechen gegenüber einer Standardantibiotikatherapie bei einer schwerwiegenden Infektion und dringendem Verdacht, dass die Infektion durch multiresistente aerobe gramnegative Erreger verursacht ist. Die Probengewinnung zum Erregernachweis hat vor Therapiebeginn zu erfolgen. Die kalkulierte Therapie ist in der Regel nach maximal 72 Stunden, bei vorliegendem Antibiotogramm, falls notwendig, anzupassen. [...]“ [2, S. 5] Stets sind die Grundsätze der Antibiotika-Therapie der Kommission Antiinfektiva, Resistenz und Therapie (ART) beim ROBERT-KOCH-Institut zu beachten.

## 3 Empfindlichkeitskategorien

Die vor dem 1.1.2019 benutzten Definitionen der auf den Befunden angegebenen, teils mehrdeutigen Empfindlichkeitskategorien werden nach EUCAST nicht mehr verwendet.

Mit Wirkung zum 1.1.2019 hat EUCAST die Bedeutung der Empfindlichkeitskategorien grundlegend geändert, die Abkürzungen S, I und R aber beibehalten. Alle drei Kategorien sind nun eindeutig definiert. Es bedeuten

**S** sensibel bei normaler Dosierung

**I** sensibel bei erhöhter Exposition oder Dosierung

**R** resistent

Die Empfindlichkeitskategorien **S** und **I** beschreiben Kombinationen aus Mikroorganismus und antimikrobiellem Wirkstoff, bei denen – adäquate Dosierung der Substanz bzw. ausreichende Exposition des Erregers (etwa bei Anreicherung eines Antibiotikums in den Harnwegen) vorausgesetzt – eine wirksame Behandlung zu erwarten ist (hohe Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Erfolges); wir stellen diese Kategorien daher auf grünem Hintergrund dar.

Werden für einen Erreger mehrere Antibiotika einer der beiden Empfindlichkeitskategorien zugeordnet, erfolgt die Indikationsstellung zur Behandlung unabhängig davon, welcher der beiden Empfindlichkeitskategorien – **S** oder **I** – eine Substanz zugeordnet ist. Nach den individuellen Gegebenheiten bei der erkrankten Person ist auch die von der Therapie bedingte Selektionswirkung zu berücksichtigen: Sind gleich gut geeignete Alternativen verfügbar, sind diese Wirkstoffen, gegen die bislang nur selten resistente Isolate gefunden wurden, möglichst vorzuziehen (*Antibiotic Stewardship*).

Abb.1 zeigt das Antibiotogramm eines Wildtyp-sensiblen Stammes von *Pseudomonas aeruginosa*. Hier kommen alle mit **I** oder **S** bewerteten Antibiotika für die Therapie in Betracht, wobei die Aminoglykoside – wie generell – allenfalls als Kombinationspartner eingesetzt werden sollten. Es gibt keinen sachlichen Grund, ein mit **S** bewertetes Antibiotikum einer mit **I** angegebenen Substanz vorzuziehen: In beiden Kategorien ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der jeweiligen Substanz eine wirksame Behandlung möglich.

Kulturelle Untersuchung

- *Pseudomonas aeruginosa* (1)
- Befund ist dokumentationspflichtig!
- Kodierhinweis: B96.5†

Empfindlichkeitsbestimmung	
Substanz	Resultat-Nr.
	1
Piperacilin	<b>I</b> MHK 6,0
Piperacilin-Tazobactam	<b>I</b> MHK 6,0
Ceftazidim	<b>I</b> MHK 2,0
Cefepim	<b>I</b> MHK 2,0
Ceftazidim-Avibactam	<b>S</b> MHK 2,0
Ceftolozan-Tazobactam	<b>S</b> MHK 0,5
Imipenem	<b>I</b> MHK 2,0
Meropenem	<b>S</b> MHK < 0,25
Meropenem (nicht bei Meningitis)	<b>I</b>
Meropenem (bei Meningitis)	<b>I</b> MHK < 0,25
Imipenem-Relebactam	<b>S</b> MHK 0,5
Meropenem-Vaborbactam	<b>S</b> MHK < 0,5
Gentamicin	<b>I</b> MHK 2,0
Amikacin	<b>I</b> MHK 4,0
Tabramycin	<b>I</b> MHK < 1,0
Aztreonam	<b>I</b> MHK 4,0
Ciprofloxacin	<b>I</b> MHK < 0,06
Colistin	<b>I</b> MHK 1,0

Bewertung nach EUCAST – MHK

**S** sensibel bei Normaldosis.  
**I** sensibel bei erhöhter Exposition/Dosierung.  
**R** resistent.  
 – nicht untersucht  
**S I** basiert auf EC<sub>50</sub> oder PK-PD-Grenzwert: <https://immp.de/info>  
 MHK: Minimale Hemmkonzentration in mg/l

Die Bewertung als **I** oder **I** bedeutet, dass die Therapie einer hohen Dosis bedarf (siehe <https://immp.de/wissen>).

Abbildung 1: Befundausschnitt: Antibiotogramm eines Wildtyp-Stammes von *Pseudomonas aeruginosa*.

Wichtig ist allerdings, Dosierungen einzusetzen, die für die behandelte Person unter Berücksichtigung der individuellen Gegebenheiten mindestens denen entsprechen, die in der EUCAST-Dosierungstabelle für mit **S** bewertete Wirkstoffe in der Spalte „Normale Dosierung“, für mit **I** angegebene Antibiotika in der Spalte „Hohe Dosierung“ für gesunde Erwachsene angegeben sind. Der einzige Unterschied, den es in der Bedeutung von **S** und **I** im Antibiogramm gemäß EUCAST gibt, ist die mit der Empfindlichkeitskategorie jeweils verbundene Mindest-Dosierung.

Auf die modifizierte EUCAST-Dosierungstabelle wird in der Legende der Antibiogramm-Tabelle verwiesen; wenn Sie einen Befund als PDF-Datei ansehen und Ihr Rechner mit dem Internet verbunden ist, können Sie durch einen Mausklick auf „<https://immip.de/eucast/>“ diese Tabelle abrufen.

Zum 1.1.2023, 29.6.2023, 30.6.2023, 1.1.2024 und nun 1.1.2025 hat das *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* eine Reihe von Neuerungen festgelegt, über deren Umsetzung am UKB wir Sie informieren möchten.

### 3.1 Besondere Grenzwerte

**Grenzwerte in Klammern** Für eine Reihe von Kombinationen aus Erregergruppen oder Erregern und antimikrobiellen Chemotherapeutika fehlen aussagekräftige klinische Studien, die eine Korrelation von *in-vitro*-MHK-Werten mit klinischem Erfolg bei Einsatz der Wirkstoffe erlauben würden. Bei einigen dieser Erregergruppen-Antibiotika-Paare gibt EUCAST seit einiger Zeit Empfindlichkeitsgrenzwerte in Klammern an (*breakpoints in brackets*); der **S**-Grenzwert wird auf der Basis des *epidemiological cutoff value (ECOFF)* festgelegt, also des höchsten MHK-Wertes, der bei Wildtypempfindlichen Isolaten der jeweiligen Erreger gefunden werden kann (siehe Abb.2).[5]

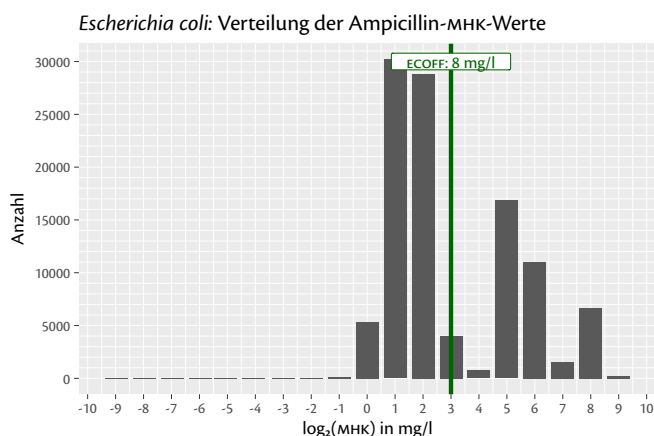


Abbildung 2: ECOFF-Ermittlung: Verteilung der MHK-Werte für Ampicillin bei *Escherichia coli*. Datenquelle: EUCAST-Webseite.

Zudem werden manche Antibiotika stets in Kombination mit weiteren antimikrobiellen Chemotherapeutika eingesetzt, wobei aufgrund der Bestimmung eines MHK-Wertes zu einer Substanz oft kein ausreichenden Schlüsse auf die Kombinationswirkung gezogen werden können. EUCAST rät dringend dazu, keine Empfindlichkeitskategorien im Antibiogramm anzugeben, sondern bei Stämmen, deren MHK den **S**-Grenzwert nicht überschreiten, einen Befundkommentar zu berichten, etwa in dieser Form:

„Der Stamm besitzt keine erworbenen Resistenzmechanismen. Zur Behandlung systemischer Infektionen sollte der Wirkstoff in Kombination mit anderen wirksamen Therapieverfahren eingesetzt werden.“

**PK-PD-Grenzwerte** Soweit Daten zur Korrelation zwischen MHK-Werten und therapeutischem Erfolg eines Antibiotikums für einen Erreger oder eine Erregergruppe fehlen, war bis Ende 2023 die Verwendung der EUCAST-Tabelle der pharmakokinetisch-pharmakodynamischen (PK-PD), nicht spezies-bezogenen Grenzwerte empfohlen. Solche Grenzwerte werden aufgrund der bekannten Pharmakokinetik eines Antibiotikums, der Annahme der Abhängigkeit der Wirksamkeit eines antimikrobiellen Wirkstoffs von dessen Konzentrations-Zeit-Kurve im Wirt und den Daten zur Expositions-Wirksamkeits-Beziehung der Erreger festgelegt. Den PK-PD-Grenzwerten liegt die Dreiecksbeziehung von MHK-Wert, Exposition der Erreger gegenüber dem Wirkstoff und dessen Wirksamkeit auf den Erreger zugrunde. Die Exposition wiederum hängt entscheidend von der Dosierung in den pharmakokinetischen Eigenschaften des Antibiotikums ab.[4]

Zum 1.1.2024 hat EUCAST das Tabellenblatt mit den PK-PD-Grenzwerten gestrichen und verweist auf eine überarbeitete Fassung des *Guidance Documents EUCAST guidance on When there are no breakpoints in breakpoint tables?*

EUCAST rät nun nachdrücklich davon ab, allein auf der Basis von PK-PD-Grenzwerten und gemessenen MHK-Werten eines Bakterienstammes diesen für die jeweiligen Antibiotika Empfindlichkeitskategorien zuzuweisen: „[...] Avoid reporting isolates S, I or R - instead add a comment to discourage or encourage therapy. [...]“

Aus unserer Sicht besteht zwischen einem Befundkommentar, der zur Anwendung eines bestimmten Antibiotikums rät, und der Angabe einer entsprechenden Empfindlichkeitskategorie im Antibiogramm nebst erklärendem Kommentar kein semantischer Unterschied.

Wegen der überragenden Bedeutung klarer, kurzer und unmissverständlicher Befunde geben wir einstweilen entgegen dieser Empfehlung in unseren Befunden Empfindlichkeitskategorien an, wenn in den EUCAST-Grenzwert-Tabellen keine für die jeweilige Bakterienart und das Antibiotikum spezifischen Vorgaben enthalten sind und es für das Antibiotikum MHK-Angaben im genannten *Guidance Document* gibt.

Dabei verwenden wir zur Abgrenzung von den regulären Empfindlichkeitskategorien eine andere farbliche Darstellung: **S** anstelle von **S**, **I** anstelle von **I**. In der Legende der Antibiogramm-Tabelle wird die Bedeutung erklärt und auf den vorliegenden Erläuterungstext verwiesen.

Im *Guidance Document* Dokument fehlen leider MHK-Werte für Aztreonam, Levofloxacin, Cefazolin, Cefepim, Cefiderocol, Ceftazidim, Ceftazidim-Avibactam, Ceftolozan-Tazobactam, Ceftarolin, Ceftobiprol, Imipenem-Relebactam, Meropenem-Vaborbactam sowie Gentamicin, Amikacin und Tobramycin – solche sind im PK-PD-Tabellenblatt der V. 13.1 (2023) der EUCAST-Grenzwert-Tabellen enthalten. Soweit die Bewertung der Wirksamkeit dieser Antibiotika notwendig erscheint, werden wir weiterhin die in der Tabelle V. 13.1 angegebenen PK-PD-Grenzwerte verwenden.

Auf die im Vergleich zu auf klinischen Studien basierenden, erregerspezifisch ermittelten Grenzwerten geringere Zuverlässigkeit solcher Grenzwerte wird mit einem Befundkommentar (unter „Hinweise“, Kürzel PKPD) aufmerksam gemacht, etwa so:

„**S**“ oder **I**:EUCAST bestimmt die MHK-Grenzwerte, die zu den Empfindlichkeitskategorien führen, auf der Basis klinischer Studien zur Korrelation der MHK-Werte mit dem Behandlungserfolg.

Fehlen solche klinischen Studien, empfiehlt EUCAST, auf die Angabe von Empfindlichkeitskategorien zu verzichten und stattdessen Befundkommentare einzusetzen.

Dieselbe Empfehlung gibt EUCAST für die Verwendung nicht speziesspezifischer sogenannter PK-PD-Grenzwerte; teilweise verwenden wir die Angaben aus der EUCAST-Grenzwert-Tabelle V 13.1 (2023).

Wir geben der Übersichtlichkeit wegen dennoch Empfindlichkeitskategorien an und weisen durch die besondere Darstellung auf die Abweichung von der EUCAST-Vorgabe hin. Werden antimikrobielle Chemotherapeutika aufgrund dieser Angaben eingesetzt, ist besonders auf korrekte Dosierung zu achten und der Einsatz weiterer Behandlungsmaßnahmen (z. B. Kombinationstherapie) zu erwägen.“

**PK-PD-Parameter** Für manche antimikrobiellen Wirkstoffe ist die Wirksamkeit  $W$  gegen den Erreger proportional zum Verhältnis des Integrals der Konzentration  $c$  verfügbaren Wirkstoffs über die Zeit  $t$  zur MHK des Erregers:

$$W \sim \frac{\int_0^t c_t dt}{\text{MHK}}$$

Das Integral der Konzentrations-Zeit-Kurve,  $\int_0^t c_t dt$ , wird oft als *area under the curve* (AUC) bezeichnet. Zu den Antibiotika, deren Wirksamkeit von dem Quotienten aus Konzentrations-Zeit-Kurve und MHK des Erregers abhängt, gehören beispielsweise Glykopeptide, Fluorchinolone, Makrolide, Metronidazol und Tigecyclin.

Bei einigen antimikrobiellen Wirkstoffen – beispielsweise allen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika – ist die Wirksamkeit  $W$  hingegen proportional zum Anteil  $f_t$  der Zeit zwischen den Antibiotika-Gaben, während derer die Konzentration der Substanz am Infektionsort die MHK des Erregers überschreitet:

$$W \sim f_t > \text{MHK}$$

Manche antimikrobielle Chemotherapeutika, z. B. Aminoglykoside, zeigen eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von der maximalen Konzentration des Wirkstoffs,  $c_{\text{max}}$ , am Infektionsort.

Aufgrund von PK-PD-Analysen werden von EUCAST nicht-speziesspezifische MHK-Grenzwerte festgelegt; Empfindlichkeitskategorien, die von diesen Grenzwerten abgeleitet werden, sind mit einer größeren Unsicherheit behaftet als solche, die aufgrund von Grenzwerten zugeordnet werden, die aufgrund klinischer Studien zur Korrelation zwischen MHK-Werten und klinischem Erfolg beruhen.

In der aktuellen Fassung des *Guidance Documents* rät EUCAST davon ab, im Antibiogramm Empfindlichkeitskategorien zu berichten, wenn es keine speziesspezifischen Grenzwerte gibt. Stattdessen wird die Befundung mit einem Kommentar zur Wirksamkeit des Antibiotikums empfohlen:

„Formal kann dem Erreger keine Empfindlichkeitskategorie zugeordnet werden. Eine vorsichtige Interpretation legt nahe, den Wirkstoff zur Behandlung in Betracht zu ziehen.“

Unglücklicherweise gibt das *Guidance Document* teils andere – soweit verschieden, stets niedrigere – PK-PD-MHK-Grenzwerte an als die Grenzwert-Tabelle V. 13.1 (2023). Bereits ab dem 1.9.2023 haben wir die im *Guidance Document* aufgeführten Grenzwerte eingesetzt; das Tabellenblatt mit den PK-PD-Grenzwerten wurde in der Grenzwert-Tabelle V. 14 gestrichen. Für aus unserer Sicht wichtige antimikrobielle Chemotherapeutika, die im *Guidance Document* nicht aufgeführt sind, verwenden wir weiterhin die Grenzwerte aus der PK-PD-Tabelle der Grenzwert-Tabelle V. 13.1.

**Vorgehen im IMMIP** Sowohl Grenzwerte in Klammern als auch PK-PD-Grenzwerte beruhen nicht auf dem Goldstandard der Grenzwertfestlegung – Korrelation von *in-vitro*-MHK-Werten mit dem Therapie-Erfolg in klinischen Studien –, sondern auf anderen Verfahren (*ECOFF*, PK-PD). Die von EUCAST bei Nichtüberschreitung der entsprechenden **S**-Grenzwerte vorgesehenen Befundkommentare führen bei Fehlen alternativer Behandlungsoptionen zum Einsatz der jeweiligen Wirkstoffe.

Die Erfahrung zeigt allerdings, daß Befundkommentare oft nicht gelesen werden. Die darin vermittelten Informationen gehen zudem bei summarischen Auswertungen – etwa der jährlichen oder halbjährlichen Empfindlichkeitsstatistik – verloren.

Die Grenzwerte in Klammern und die kritischere Bewertung der PK-PD-Grenzwerte stellen zudem eine Änderung der langjährigen EUCAST-Vorgehensweise dar, die im Kern nicht auf neuen Daten, sondern auf einer Neubewertung bereits lange bekannter Daten beruht.

Zudem sind einige der MHK-Grenzwerte, die nun nun in Klammern angegeben werden, und einige überarbeitete PK-PD-MHK-Grenzwerte niedriger als die früher benutzten Grenzwerte, woraus bei Nichtüberschreiten der neuen Werte im Vergleich zur vorherigen, langjährigen Praxis eine zusätzliche Sicherheitsmarge resultiert.

Wir haben uns daher in Absprache mit dem ABS-Team des UKB dazu entschlossen, auch auf der Basis von Grenzwerten in Klammern und von PK-PD-Grenzwerten weiterhin Empfindlichkeitskategorien zu ermitteln und den EUCAST-Vorgaben durch eine andere Darstellung solcher Empfindlichkeitskategorien und eine zugehörige Kommentierung zu entsprechen. Auf diese Weise bleibt es bei der übersichtlichen, tabellarischen Ergebnisdarstellung im Antibiogramm; die unterschiedlichen Qualitäten der Empfindlichkeitskategorien sind dennoch im Befund enthalten und könnten bei der Therapie berücksichtigt werden.

Für beide Gruppen besonderer Grenzwerte verwenden wir die Symbole **S** und **I**. Soweit in der EUCAST-Dosierungstabelle, die die Grundlage der Festlegung der Grenzwerte darstellt, für ein Antibiotikum hohe Dosierungen ausgewiesen werden, benutzen wir bei Erregerstämmen, deren MHK-Wert den **S**-Grenzwert nicht überschreitet, die Empfindlichkeitskategorie **I**, da die Verwendung möglichst hoher Dosen die Wahrscheinlichkeit einer wirksamen Therapie in der Regel steigert.

Befunde, in denen Empfindlichkeitskategorien auf der Basis von Grenzwerten in Klammern oder von PK-PD-Grenzwerten enthalten sind, beinhalten in der Antibiogramm-Legende folgenden Hinweis:

„**S**, **I** Basiert auf *ECOFF*- oder PK-PD-Grenzwert: <https://immip.de/info>“

Zudem wird bei solchen Befunden der bereits zitierte Kommentar ausgegeben (3.1 auf der vorherigen Seite).



## 3.2 Krankheitsbilder

### 3.2.1 Therapie bei Meningitis und Endokarditis

Für einige Erreger-Wirkstoff-Kombinationen ist wegen der begrenzten Penetration des jeweiligen Wirkstoffs durch die Blut-Hirn-Schranke bei ZNS-Infektionen oder in das infizierte Areal bei der Endokarditis (Biofilmbildung) der Einsatz besonders hoher Dosierungen erforderlich. EUCAST legt fest, bei *Enterobacterales* für Cefotaxim, Ceftriaxon, Meropenem und Ciprofloxacin neben den Empfindlichkeitskategorien, die für die Behandlung anderer Infektionserkrankungen vorgesehen sind, für die Therapie der Meningitis spezielle Empfindlichkeitsbewertungen anzugeben. Bei *Streptococcus pneumoniae* gibt EUCAST für Penicillin G, Ampicillin, Amoxicillin, Cefotaxim und Ceftriaxon eigene MHK-Grenzwerte für die Behandlung von Meningitis und Endokarditis vor.

Abweichend von der EUCAST-Regel verwenden wir jeweils die Empfindlichkeitskategorie **0**, um auf die erforderliche hohe Dosierung – meist noch höher als in der Spalte „hohe Dosierung“ der EUCAST-Dosierungstabelle angegeben – explizit hinzuweisen.

In der modifizierten EUCAST-Dosierungstabelle sind die für Meningitis der Bewertung zugrundegelegten, oft besonders hohen Dosierungen aufgeführt.

Die eigenen Empfindlichkeitsbewertungen für die Behandlung der Meningitis durch Streptokokken der Gruppen A, B, C und G, die EUCAST festgelegt hatte, sind gestrichen worden, da die MHK-Grenzwerte für die betroffenen Antibiotika generell deutlich gesenkt wurden.

Eigene Empfindlichkeitsbewertungen für die Behandlung der Meningitis sind auch bei *Listeria monocytogenes* für Penicillin G sowie für Ampicillin und Amoxicillin bei *Neisseria meningitidis*; die früher benutzte, eigene Bewertung für Meropenem wurde hingegen gestrichen.

Die für die Erreger-Wirkstoff-Kombinationen mit eigener Empfindlichkeitsbewertung für die Therapie der Meningitis oder Endokarditis erforderlichen hohen Dosierungen lassen sich jeweils nur durch die parenterale Gabe der Antibiotika erzielen.

Abb.5 auf Seite 9 zeigt ein Beispiel für ein Antibiogramm zu *Escherichia coli*, Abb.6 auf Seite 9 eines für *Streptococcus pneumoniae*; soweit eigene Grenzwerte für die Therapie der Meningitis oder Endokarditis existieren, sind entsprechende Empfindlichkeitskategorien angegeben.

Befunde, die spezielle Empfindlichkeitsbewertungen für die Therapie der Meningitis enthalten, werden mit folgender Erläuterung versehen:

Wegen der Erfordernis einer hohen Dosierung benutzen wir in den Angaben **bei Meningitis** sowie **bei Endokarditis** abweichend von der EUCAST-Vorgabe als Empfindlichkeitskategorie **0**: sensibel bei hoher Exposition oder Dosierung. Gibt es für ein Antibiotikum und einen Erreger spezielle Bewertungsvorgaben für den Einsatz bei Meningitis, werden die Empfindlichkeitskategorien für die Behandlung anderer Erkrankungen im Antibiogramm farbige unterlegt dargestellt.

### 3.3 Harnwegsinfektionen

Für einige Kombinationen aus Erregern und antimikrobiellen Wirkstoffen hat EUCAST spezielle MHK-Grenzwerte für die Ableitung der Empfindlichkeitskategorien vorgegeben. Dabei werden beispielsweise für *Enterobacterales* zwei Kategorien unterschieden, nämlich

1. unkomplizierte Harnwegsinfektionen und
2. Infektionen, die ihren Ausgang von den Harnwegen genommen haben, einschließlich der akuten bakteriämischen Pyelonephritis.

Aus unserer Sicht ist die Definition der Krankheitsbilder bei Punkt 2 der vorstehenden Aufzählung zu unkonkret. Es kann beispielsweise kein Zweifel daran bestehen, daß eine Meningitis durch, etwa, *Escherichia coli*, auch, wenn sie als Komplikation einer Harnwegsinfektion entstanden ist, nicht mit einer oralen Amoxicillin-Therapie behandelt werden kann, da die für eine wirksame Therapie erforderlichen Serum- und insbesondere ZNS-Spiegel des Wirkstoffs bei Gabe *per os* nicht erreicht werden können.

EUCAST hat empfohlen, in Abhängigkeit von der klinischen Situation bei Nachweis von *Enterobacterales* für Aminopenicilline und deren Kombination mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren, die aufgrund der MHK-Werte nicht als resistent zu bewerten sind, für die orale Gabe unterschiedliche Empfindlichkeitskategorien zu befunden. Es soll

- bei „unkompliziertem Harnwegsinfekt“ mit **S**,
- bei „Infektionen, die ihren Ursprung im Harntrakt haben“ mit **0**
- bei „systemischen Infektionen, die ihren Ursprung nicht im Harntrakt haben“ ohne Angabe einer Empfindlichkeitskategorie mit Befundkommentaren zum jeweils untersuchten Antibiotikum „Es liegt keine Resistenz gegen ... vor, bei Einsatz müssen eine hohe Dosis gegeben und begleitende therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden.“

Die klinische Lage ist nicht immer stabil und kann sich auch nach Beginn einer antimikrobiellen Therapie noch verschlechtern.

Darüberhinaus fehlt bei den Aminopenicillinen oft ein guter Grund für eine nur niedrige Dosierung. Daher verzichten wir in Antibiogrammen für *Enterobacterales* bei dieser Substanzgruppe auf die Verwendung der Empfindlichkeitskategorie **S**. Ganz besonders bei der oralen Gabe, die mit zusätzlichen Unwägbarkeiten verbunden ist, erscheint uns eine angemessen hohe Dosierung in der Regel empfehlenswert. Dieser Umstand wird durch Verwendung der Empfindlichkeitskategorie **0** verdeutlicht.

Im Ergebnis fallen die bei uns vergebenen Empfindlichkeitskategorien für die von EUCAST unterschiedenen klinischen Situationen „unkomplizierte Harnwegsinfektion“ und „Infektionen, die ihren Ausgang vom Harntrakt nehmen“ zusammen.

„Unkomplizierte Harnwegsinfektionen“ sind zudem bei stationär behandelten Patientinnen und Patienten sehr selten. Wir geben eigene Bewertungen der Empfindlichkeit für diese Indikation nur für Urinproben und wenige Antibiotika an. Insoweit weichen wir von der EUCAST-Empfehlung ab. Ein Beispiel für einen Befund zeigt Abb.7 auf Seite 10.

## 4 Dosierungstabelle

Die von EUCAST festgelegten Empfindlichkeitsgrenzwerte basieren auf den in der EUCAST-Dosierungstabelle angegebenen Dosierungen. Soweit möglich werden eine normale und eine hohe Dosierung angegeben.

Diese Dosierungen sind keine Behandlungsempfehlung; die Gültigkeit der EUCAST-Grenzwerte hängt aber davon ab, daß bei den

behandelten Personen mindestens die Konzentrationen eines Antibiotikums erreicht werden, die bei gesunden Menschen mit den in der Dosierungstabelle aufgeführten Dosen erzielt werden.

Kann ein Antibiotikum in verschiedenen Dosierungen eingesetzt werden, die zu relevanten Unterschieden in den Blut- und Gewebespiegeln führen, wird in der EUCAST-Dosierungstabelle zwischen „normaler“ und „hoher“ Dosierung unterschieden. Darüber hinaus werden der Empfindlichkeitsbewertung einiger Antibiotika für die Behandlung bestimmter Erkrankungen – etwa der Meningitis – spezielle, besonders hohe Dosierungen zugrundegelegt. Eines einheitlichen Vorgehens wegen verwenden wir auch in diesen Fällen bei MHK-Werten, die für Wirksamkeit sprechen, die Empfindlichkeitskategorie 0, die auf den Bedarf einer hohen Dosierung oder Exposition des Erregers gegenüber einem Wirkstoff hinweist.

## 5 Hinweise zu den Antibiogrammen

### 5.1 Streptokokken der Serogruppen A, B, C und G

Für die Arten *Streptococcus pyogenes* (A-Streptokokken) sowie *S. dysgalactiae*, *S. equi* und *S. canis* (C- oder G-Streptokokken) wurden die Grenzwerte für Penicillin G gesenkt; es gibt nun keine speziellen Grenzwerte für die Behandlung der Meningitis durch B-Streptokokken (*Streptococcus agalactiae*) mehr, wohl hingegen eigene Grenzwerte für diese Art.

Der Penicillin-G-S-Grenzwert für A-, C- und G-Streptokokken, 0,03125 mg/l, kann mit dem zur Zeit für die Mehrzahl der Empfindlichkeitsbestimmungen genutzten Verfahren nicht gemessen werden; wir verwenden daher anstelle des von EUCAST vorgegebenen Grenzwert den MHK-Wert 0,0625 mg/l. Die wenigen nicht penicillinsensiblen Stämme aus dieser Bakteriengruppe weisen in der Regel MHK-Werte deutlich über 0,0625 mg/l auf, so daß das Risiko einer Fehlklassifikation durch diese Abweichung von EUCAST sehr gering ist [11].

### 5.2 Staphylokokken

Die Grenzwerte für Amikacin und Gentamicin werden von EUCAST in Klammern angegeben; wie in Abschnitt 3.1 auf Seite 3 beschrieben, geben wir dennoch Empfindlichkeitskategorien an.

### 5.3 Enterobacterales

Die Grenzwerte für Amikacin, Gentamicin, Tobramycin und Colistin werden von EUCAST in Klammern angegeben; wie in Abschnitt 3.1 auf Seite 3 beschrieben, geben wir dennoch Empfindlichkeitskategorien an.

### 5.4 Acinetobacter

Der Grenzwert für Amikacin wird von EUCAST in Klammern angegeben; wie in Abschnitt 3.1 auf Seite 3 beschrieben, geben wir dennoch Empfindlichkeitskategorien an.

### 5.5 Pseudomonas

Die Grenzwerte für Amikacin, Tobramycin und Colistin werden von EUCAST in Klammern angegeben; wie in Abschnitt 3.1 auf Seite 3 beschrieben, geben wir dennoch Empfindlichkeitskategorien an.

### 5.6 Strikte Anaerobier

Während EUCAST in Bezug auf die Festlegung von MHK-Grenzwerten nur zwischen GRAM-positiven und GRAM-negativen strikt anaeroben Bakterien unterschieden hat, wurden nun eine Reihe von gattung- und artspezifischen Grenzwerten festgelegt. Bei Fehlen klinischer Studien zur Korrelation zwischen MHK-Werten und Behandlungserfolg hat EUCAST oft den ECOFF-Wert als S-Grenzwert vorgegeben. In einzelnen Fällen – etwa bei *Fusobacterium necrophorum* und Meropenem – ergibt sich ein im Vergleich zu früherer Vorgehensweise wesentlich niedriger S-Grenzwert (0,03125 mg/l). Es sind keine meropenemresistenten *F.-necrophorum*-Stämme bekannt: Aus unserer Sicht würde es nicht zu unwirksamen Behandlungen führen, wenn es beim früheren Grenzwert oder beim PK-PD-Meropenem-Grenzwert (früher 2 mg/l, aktuell für strikt anaerobe Bakterien 1 mg/l) geblieben wäre.

**Bacteroides** Der Grenzwert für Clindamycin wird von EUCAST in Klammern angegeben; wie in Abschnitt 3.1 auf Seite 3 beschrieben, geben wir dennoch Empfindlichkeitskategorien an.

EUCAST hat keine speziesspezifischen Grenzwerte für Moxifloxacin und Ertapenem festgelegt; wie in Abschnitt 3.1 auf Seite 3 beschrieben, geben wir Empfindlichkeitskategorien auf der Basis der PK-PD-Grenzwerte an.

**Prevotella** Für Kombinationen aus  $\beta$ -Laktam-Antibiotika aus der Gruppe der Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren gibt EUCAST keine MHK-Grenzwerte mehr an, da die Konzentration des jeweiligen Inhibitors über alle Verdünnungsstufen des Penicillins in der Untersuchung gleich ist und bei niedrigeren Verdünnungsstufen des Antibiotikums die antimikrobielle Wirkung des Inhibitors zu falsch-niedrigen MHK-Werten führen kann.

EUCAST hat keine speziesspezifischen Grenzwerte für Moxifloxacin festgelegt; wie in Abschnitt 3.1 auf Seite 3 beschrieben, geben wir Empfindlichkeitskategorien auf der Basis der PK-PD-Grenzwerte an.

**Fusobacterium necrophorum** EUCAST hat keine speziesspezifischen Grenzwerte für Moxifloxacin festgelegt; wie in Abschnitt 3.1 auf Seite 3 beschrieben, geben wir Empfindlichkeitskategorien auf der Basis der PK-PD-Grenzwerte an.

**Clostridium perfringens** EUCAST hat keine speziesspezifischen Grenzwerte für Moxifloxacin festgelegt; wie in Abschnitt 3.1 auf Seite 3 beschrieben, geben wir Empfindlichkeitskategorien auf der Basis der PK-PD-Grenzwerte an.

**Cutibacterium acnes** Für Kombinationen aus  $\beta$ -Laktam-Antibiotika aus der Gruppe der Penicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren gibt EUCAST keine MHK-Grenzwerte mehr an, da die Konzentration des jeweiligen Inhibitors über alle Verdünnungsstufen des Penicillins in der Untersuchung gleich ist und bei niedrigeren Verdünnungsstufen des Antibiotikums die antimikrobielle Wirkung des Inhibitors zu falsch-niedrigen MHK-Werten führen kann.

EUCAST hat keine speziesspezifischen Grenzwerte für Moxifloxacin festgelegt; wie in Abschnitt 3.1 auf Seite 3 beschrieben, geben wir Empfindlichkeitskategorien auf der Basis der PK-PD-Grenzwerte an.

**Clostridioides difficile** EUCAST hat keine speziesspezifischen Grenzwerte für Piperacillin-Tazobactam, Meropenem, Imipenem, Clindamycin und Moxifloxacin festgelegt; wie in Abschnitt 3.1 auf Seite 3 beschrieben, geben wir Empfindlichkeitskategorien auf der Basis der PK-PD-Grenzwerte an.

**Andere strikt anaerobe Bakterien** Für GRAM-negative strikt anaerobe Bakterien, die nicht zu den in Abschnitt 5.6 auf der vorherigen Seite einzeln aufgeführten Arten oder Gattungen gehören, geben wir für Ampicillin-Sulbactam, Amoxicillin-Clavulansäure, Imipenem, Meropenem und Moxifloxacin Empfindlichkeitskategorien auf der Basis der PK-PD-Grenzwerte an.

Für GRAM-positive strikt anaerobe Bakterien, die nicht zu den in Abschnitt 5.6 auf der vorherigen Seite einzeln aufgeführten Arten oder Gattungen gehören, geben wir für Ampicillin-Sulbactam, Amoxicillin-Clavulansäure, Imipenem, Meropenem, Moxifloxacin, Linezolid und Vancomycin Empfindlichkeitskategorien auf der Basis der PK-PD-Grenzwerte an.

## 5.7 *Stenotrophomonas maltophilia*

Der **U**-Grenzwert für Cotrimoxazol ist von 4 mg/l auf 2 mg/l gesenkt worden. Bezogen auf das Trimethoprim in Cotrimoxazol werden für die Behandlung bedrohlicher Erkrankungen durch *S. maltophilia* bei Erwachsenen ohne erwartbare Änderungen der Pharmakokinetik Dosierungen von  $\geq 15$  mg/kg KG/d empfohlen. Erste Daten weisen darauf hin, daß bei Empfindlichkeit des Erregerstammes gegen Cefiderocol damit bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden können als mit Cotrimoxazol. Die aktuelle IDSA-Empfehlung schlägt für die Behandlung die Kombination von Cefiderocol mit Minozyklin, Cotrimoxazol oder Levofloxacin vor.[9] Im IMMIP werden Tigecyclin nach dem ECOFF-Grenzwert (MHK-WERTE  $\leq 4$  mg/l: **U**,  $> 4$  mg/l: **R**), Cefiderocol nach der vorsichtigen Einschätzung in der EUCAST-Grenzwerttabelle V. 15 (MHK-WERTE  $\leq 0,5$  mg/l: **S**,  $> 0,5$ – $2,0$  mg/l: **I**,  $> 2,0$  mg/l: **R**), Levofloxacin nach dem ECOFF (MHK-WERTE  $\leq 4$  mg/l: **I**,  $> 4$  mg/l: **R**) bewertet.

## 5.8 Wirkstoffe

### 5.8.1 Fosfomycin

Für Fosfomycin – wie für viele andere antimikrobielle Wirkstoffe[3] – fehlen klinische Studien, bei denen die im Labor erhaltenen MHK-Werte mit dem Therapie-Erfolg korreliert werden. EUCAST hat daher und aufgrund von Monte-Carlo-Simulationen zur Pharmakokinetik[8] in der Grenzwert-Tabelle V. 14 vom 1.1.2024 (mit Ausnahme von Harnwegsinfektionen durch *Escherichia coli*) alle Fosfomycin-Grenzwerte gestrichen[7].

Fosfomycin steht auf der aktuellen Liste essentieller Medikamente der WHO[6, S. 15] und wird weiterhin insbesondere für den Einsatz bei Kombinationstherapien empfohlen[1, S. 312].

Aus unserer Sicht erscheint es vertretbar, zunächst – wie bisher – auf der Grundlage der Fosfomycin-MHK-Grenzwerte gemäß EUCAST-Grenzwert-Tabelle V. 13.1 Empfindlichkeitskategorien anzugeben und das Vorgehen mit folgendem Befundkommentar zu dokumentieren:

„EUCAST rät von der Bestimmung und Bewertung von Fosfomycin-MHK-Werten ab, da klinische Studien zur Korrelation solcher Werte mit dem Behandlungserfolg

fehlen und Fosfomycin (abgesehen von Harnwegsinfekten durch *E. coli*) nur in Kombination mit anderen Antibiotika eingesetzt wird. Wir geben Empfindlichkeitskategorien aufgrund der EUCAST-Grenzwert-Tabelle V. 13.1 (2023) an und benutzen bei Nichtüberschreiten der Grenzwerte das Symbol **I**.“

Wir verwenden die Kategorie **I** anstelle von Befundkommentaren als Hinweis darauf, daß – hohe Exposition des Erregers, etwa durch hohe Dosierung, vorausgesetzt, – die Bewertung als sensibel mit den beschriebenen Unsicherheiten belastet ist. Es bleibt abzuwarten, ob EUCAST die Überlegungen, die zur Streichung der meisten Grenzwerte für Fosfomycin geführt haben, auch bei den vielen anderen Erreger-Wirkstoff-Kombinationen zur Grundlage vergleichbarer Streichungen macht, für die ebenfalls gute Studien zur Korrelation der MHK-Werte mit dem Therapie-Erfolg fehlen.

### 5.8.2 Ampicillin oral bei *Enterobacterales*

Ampicillin wird bei oraler Gabe schlechter resorbiert als Amoxicillin, an der Wirksamkeit einer Monotherapie bestehen zudem mit Ausnahme der unkomplizierten Harnwegsinfektion Zweifel, weshalb in den Antibiogrammen Empfindlichkeitskategorien und MHK-Werte für die orale Ampicillingabe nicht angegeben werden.

### 5.8.3 Ampicillin-Sulbactam oral bei *Enterobacterales*

Für die orale Gabe von Ampicillin-Sulbactam sind MHK-Grenzwerte nur für den Einsatz bei unkomplizierter Harnwegsinfektion festgelegt worden. Vorsorglich weisen wir Isolate, deren MHK-Werte den **S**-Grenzwert nicht übersteigen, die Empfindlichkeitskategorie **U** zu, damit eine ausreichend hohe Dosierung sichergestellt ist, wenn eine Empfindlichkeitskategorie angegeben wird.

### 5.8.4 Amoxicillin oral bei *Enterobacterales*

Für die orale Anwendung von Amoxicillin zur Behandlung von Infektionserkrankungen durch *Enterobacterales* (früher: *Enterobacteriaceae*) bestehen mit Ausnahme des Einsatzes bei Harnwegsinfektion oder Pyelonephritis Zweifel an der Wirksamkeit, weshalb bei Befunden, in denen ein Amoxicillin-MHK-Wert angegeben ist, Empfindlichkeitskategorien oder MHK-Werte nur für für die orale Therapie von Harnwegsinfektionen oder Pyelonephritis angegeben werden. Da wir als Hinweis auf die Vorteile einer hohen Dosierung Isolate, deren MHK-Wert den **S**-Grenzwert nicht übersteigen, mit der Empfindlichkeitskategorie **U** bewerten, was von EUCAST für die orale Therapie der komplizierten Harnwegsinfektion oder Pyelonephritis vorgesehen wird, geben wir für die Indikation „Harnwegsinfektionen oder Pyelonephritis“ in der Regel keine Empfindlichkeitskategorien an.

### 5.8.5 Amoxicillin-Clavulansäure oral bei *Enterobacterales*

Für die orale Anwendung von Amoxicillin-Clavulansäure zur Behandlung von Infektionserkrankungen durch *Enterobacterales* (früher: *Enterobacteriaceae*) bestehen mit Ausnahme des Einsatzes bei Harnwegsinfektion oder Pyelonephritis Zweifel an der Wirksamkeit, weshalb bei Befunden, in denen ein Amoxicillin-MHK-Wert angegeben ist, Empfindlichkeitskategorien oder MHK-Werte nur für für die orale Therapie von Harnwegsinfektionen, Pyelonephritis oder Urosepsis angegeben werden. Da wir als Hinweis auf die Vorteile



einer hohen Dosierung Isolate, deren MHK-Wert den S-Grenzwert nicht übersteigen, mit der Empfindlichkeitskategorie I bewerten, was von EUCAST für die orale Therapie der komplizierten Harnwegsinfektion, Pyelonephritis und Urosepsis vorgesehen wird, geben wir allenfalls für die Indikation „Harnwegsinfektionen oder Pyelonephritis“ Empfindlichkeitskategorien an.

### 5.8.6 Colistin

Aufgrund der Nebenwirkungsgefahr kann Colistin bei parenteraler Gabe oft nicht in Dosen eingesetzt werden, die für eine zuverlässige Wirkung eigentlich benötigt würden. Daher sollten wirksame Alternativen, soweit sie verfügbar sind, dem Colistin vorgezogen werden. Ist der Einsatz von Colistin aufgrund der Resistenz eines Erregers gegen andere Wirkstoffe erforderlich, sollte die Substanz möglichst in Kombination mit weiteren antimikrobiellen Chemotherapeutika eingesetzt werden. Das für die parenterale Verabreichung benutzte Colistinmethansulfonat, eine nicht antimikrobiell wirksame Verbindung, wird im Körper zu Colistin umgewandelt. Diese Umwandlung erfolgt relativ langsam, so daß bei normaler Nierenfunktion  $\approx 60\%$  der verabreichten Colistinmethansulfonat-Dosis unverändert renal eliminiert werden. Im Gegensatz dazu unterliegt das aus dem Colistinmethansulfonat freigesetzte Colistin einer tubulären Reabsorption und wird deutlich langsamer ausgeschieden, was insbesondere bei hyperdynamer Sepsis und erhöhter glomerulärer Filtrationsrate Dosierungsanpassungen erforderlich machen kann. Bei Gesunden liegt die Halbwertszeit von Colistinmethansulfonat bei  $\approx 2,5$  h, die von Colistin bei  $\approx 5,5$  h. Insbesondere bei Schwerkranken ist die Pharmakokinetik von Colistinmethansulfonat und Colistin sehr variabel. Soweit möglich empfiehlt sich daher – insbesondere bei Verwendung hoher Dosen – die Bestimmung von Blutspiegeln und die Anpassung der Dosierung aufgrund der ermittelten Werte. In der aktualisierten modifizierten eucast-Dosierungstabelle findet sich die von der glomerulären Filtrationsrate (GFR) abhängige Dosierungsempfehlung aus den *Consensus Guidelines*, die verschiedene Fachgesellschaften, darunter ESCMID und IDSA, 2019 veröffentlicht haben [10].

Da es als Beleg für die Wirksamkeit einer Monotherapie mit Colistin und die Korrelation der *in vitro* gemessenen MHK-Werte mit dem Behandlungserfolg an guten klinische Studien fehlt, gibt EUCAST vor, bei Stämmen, die keine erworbenen Resistenzmechanismen vermuten lassen (sogenannte Wildtyp-Stämme), Colistin – vorzugsweise in Kombination mit anderen wirksamen Antibiotika – als Behandlungsoption zu nennen, und gestattet die Angabe einer Empfindlichkeitskategorie. Da die vorhandenen Daten darauf hinweisen, daß nur bei hohen Dosierungen Therapie-Erfolge zu erwarten sind, weisen wir derartigen Stämmen die Empfindlichkeitskategorie I zu. In der

Befunde, die Empfindlichkeitsangaben zu Colistin beinhalten, werden mit diesem Kommentar erläutert:

**Colistin** sollte parenteral möglichst zusammen mit anderen wirksamen antimikrobiellen Chemotherapeutika eingesetzt werden. Da hohe Dosierungen, bei deren Einsatz wegen der Nebenwirkungsgefahr Spiegelbestimmungen sinnvoll sind, Voraussetzung für adäquate Wirkstoffspiegel sein können, wird als Empfindlichkeitskategorie I benutzt.

### 5.8.7 Aminoglykoside

Bei parenteraler Applikation werden Aminoglykoside nie in (funktioneller) Monotherapie, sondern stets zusammen mit anderen Wirksamen antimikrobiellen Chemotherapeutika eingesetzt, um die Wirksamkeit der Behandlung zu steigern oder der Resistenzentwicklung unter der Therapie entgegenzuwirken. Da die EUCAST-Empfindlichkeitskategorien sich durchweg auf die Beurteilung einer Monotherapie beziehen, empfiehlt EUCAST, bei Aminoglykosiden nur anzugeben, ob ein Erregerstamm über erworbene Resistenzmechanismen verfügt oder nicht. Der Übersichtlichkeit halber geben wir bei Stämmen, die aufgrund der ermittelten Aminoglykosid-MHK-Werte als Wildtyp-Stämme ohne erworbene Resistenzmechanismen erscheinen, im Antibiogramm die Empfindlichkeitskategorie I an, was darauf hinweisen soll, daß eine Wirksamkeit in der Regel nur bei hoher Dosierung zu erwarten ist.

Die in der modifizierten EUCAST-Dosierungstabelle angegebenen hohen Dosierungen sind von den Zulassungen nicht abgedeckt und erfordern daher Aufklärung und Einverständniserklärung der behandelten Personen.

Befunde, die Empfindlichkeitsangaben zu Aminoglykosiden beinhalten, werden mit diesem Kommentar erläutert:

**Aminoglykoside** sollten parenteral nur in Kombination mit anderen wirksamen antimikrobiellen Chemotherapeutika und nur mit dem Ziel, die Wirksamkeit zu erhöhen oder das Wirkungsspektrum zu erweitern, eingesetzt werden. Da eine hohe Exposition des Erregers erforderlich ist, wird als Empfindlichkeitskategorie I benutzt. EUCAST empfiehlt die Angabe von Empfindlichkeitskategorien nur für Infektionen der Harnorgane.

### 5.8.8 Clindamycin bei *Bacteroides species*

Clindamycin ist zwar gegen viele strikt anaerobe Bakterien gut wirksam, für die Sicherheit des Behandlungserfolgs bei der Monotherapie von *Bacteroides*-Infektionen liegen jedoch nicht ausreichend viele klinische Studien vor. Daher unterscheidet EUCAST bei Bakterien dieser Gattung nur zwischen Stämmen, die aufgrund der Clindamycin-MHK keine erworbenen Resistenzmechanismen gegen diesen Wirkstoff besitzen (Wildtyp-Stämme), und anderen Stämmen. Soll Clindamycin bei Wildtyp-Stämmen eingesetzt werden, ist die Kombination mit anderen Wirksamen Substanzen ratsam. Der Übersichtlichkeit halber geben wir bei Wildtyp-Empfindlichkeit von *Bacteroides*-Arten gegenüber Clindamycin im Antibiogramm die Empfindlichkeitskategorie I an, was darauf hinweisen soll, daß die Verwendung der hohen Dosis wahrscheinlich die Wirksamkeit steigert.

Befunde, die Empfindlichkeitsangaben zu Clindamycin für *Bacteroides*-Arten beinhalten, werden mit diesem Kommentar erläutert:

**Clindamycin** sollte bei systemischer Gabe zur Behandlung von *Bacteroides* spp. möglichst mit anderen wirksamen antimikrobiellen Chemotherapeutika kombiniert werden. Gegen Bakterien dieser Gattung sollten eher hohe Dosierungen benutzt werden, daher wird als Empfindlichkeitskategorie I benutzt.

### 5.8.9 Piperacillin-Tazobactam

Als „normale“ Dosierung sieht EUCAST entweder  $4 \times 4,5$  g i. v. als Kurzinfusion über 30 min oder  $3 \times 4,5$  g i. v. als prolongierte Infusion über



4 h vor.

Die „hohe“ Dosierung ist als Gabe von 4x4,5 g i. v. als prolongierte Infusion über jeweils 3 h definiert.

Mit der prolongierten Infusion wird der Anteil der Zeit im Dosierungsintervall, während derer über den MHK-Werten der Erreger liegende Wirkstoffspiegel erreicht werden ( $\tau > \text{MHK}$ ), erhöht. Die folgenden Pharmakokinetik-Simulationen für Piperacillin verdeutlichen dies; als gedachte minimale Hemmkonzentration (MHK) eines Erregers ist jeweils eine grüne Linie bei 8 mg/l eingezeichnet:

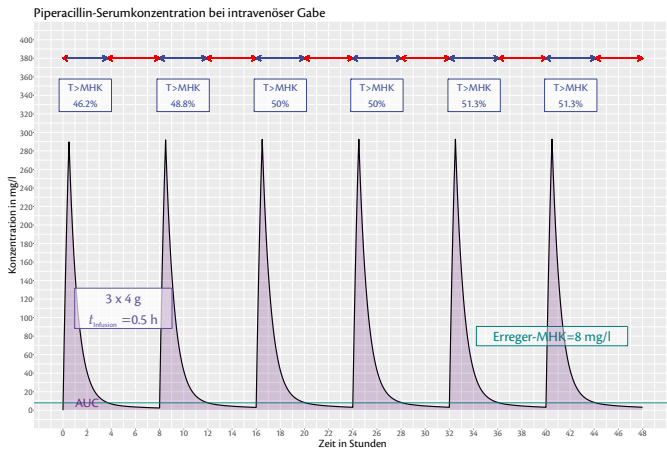


Abbildung 3: Serumspiegelverlauf von Piperacillin bei Gabe von 3x4 g mittels Kurzinfusion über je 0,5 h:  $\tau > \text{MHK} \approx 51\%$ , daher bestenfalls bakteriostatische Wirkung.

Die prolongierten Infusionen sind nicht von der Zulassung des Medikaments abgedeckt; sie stellen somit einen *Off Label Use* dar, über den die Patientinnen und Patienten aufgeklärt werden und in den sie einwilligen müssen.

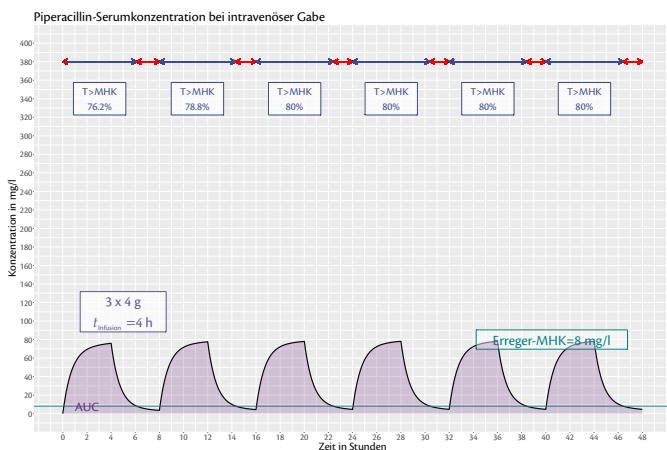


Abbildung 4: Serumspiegelverlauf von Piperacillin bei Gabe von 3x4 g mittels prolongierter Infusion über je 4 h:  $\tau > \text{MHK} \approx 80\%$ , somit bakterizider Effekt.

5.8.10 Meropenem

Als normale Dosierung ist 3x1 g i. v. (Infusion über 30 min) vorgesehen, als hohe Dosierung 3x2 g i. v. als prolongierte Infusion über je 3 h. Die letztgenannte Verabreichungsform ist von der Zulassung der Substanz nicht abgedeckt und erfordert daher Aufklärung und Einverständniserklärung der Patientin bzw. des Patienten.

Kulturelle Untersuchung

- mäßig viel *Escherichia coli* (1) Stamm I
- sehr spärlich *Escherichia coli* (2) Stamm II
- mäßig viel *Candida* speziez Fadenpilze nicht nachgewiesen
- Sobald alle Untersuchungen beendet sind, ergeht ein Endbefund.
- MRSA nicht nachgewiesen

Substanz	Empfindlichkeitsbestimmung	
	1	2
Ampicillin	S	R
Ampicillin/Sulbactam	S	R
Piperacillin	S	S
Piperacillin-Tazobactam	S	S
Cefotaxim	S	R
Cefotaxim (bei Meningitis)	I	S
Cefotaxim (nicht bei Meningitis)	S	S
Ceftriaxon (bei Meningitis)	I	I
Ceftriaxon (nicht bei Meningitis)	S	S
Ceftazidim	S	S
Imipenem	S	S
Meropenem (bei Meningitis)	S	S
Meropenem (nicht bei Meningitis)	S	S
Ertapenem	S	S
Gentamicin	I	S
Tigecyclin	S	S
Sulfamethoxazol-Trimethoprim	S	S
Ciprofloxacin (bei Meningitis)	I	S
Ciprofloxacin (nicht bei Meningitis)	S	S

**Bewertung nach EUCAST – NAK**

- S sensibel bei Normaldosis,
- I sensibel bei erhöhter Exposition/Dosierung,
- R resistent,
- U nicht untersucht
- S, I basiert auf MIC<sub>50</sub> oder MIC<sub>90</sub>-Grenzwert: https://immp.de/info
- MHK: Minimale Hemmkonzentration in mg/l

Die Bewertung als I oder U bedeutet, dass die Therapie einer hohen Dosis bedarf (siehe https://immp.de/eucast).

Abbildung 5: Befundausschnitt: Antibiogramm mit unterschiedlichen Empfindlichkeitskategorien für die Behandlung der Meningitis sowie für die Therapie anderer Erkrankungen bei einigen Erreger-Wirkstoff-Paaren.

Kulturelle Untersuchung

- in anaerober Blutkultur: *Streptococcus pneumoniae* (1) Befund ist dokumentationspflichtig!
- Kein Nachweis von Anaerobiern
- Sobald alle Untersuchungen beendet sind, ergeht ein Endbefund.

Substanz	Empfindlichkeitsbestimmung	
	1	2
Penicillin G (bei Meningitis und Endokarditis)	I	S
Penicillin G (nicht bei Meningitis und Endokarditis)	S	S
Cefotaxim (bei Meningitis und Endokarditis)	I	S
Cefotaxim (nicht bei Meningitis und Endokarditis)	S	S
Ceftriaxon (bei Meningitis und Endokarditis)	I	S
Ceftriaxon (nicht bei Meningitis und Endokarditis)	S	S
Tetracyclin	S	S
Tigecyclin	S	S
Erythromycin	S	S
Clindamycin	S	S
Sulfamethoxazol-Trimethoprim	S	S
Vancomycin	S	S
Teicoplanin	S	S
Linezolid	S	S
Chloramphenicol	M	S
Levofloxacin	S	S
Moxifloxacin	S	S
Rifampicin	S	S

**Bewertung nach EUCAST – NAK**

- S sensibel bei Normaldosis,
- I sensibel bei erhöhter Exposition/Dosierung,
- R resistent,
- U nicht untersucht
- S, I basiert auf MIC<sub>50</sub> oder MIC<sub>90</sub>-Grenzwert: https://immp.de/info
- MHK: Minimale Hemmkonzentration in mg/l

Die Bewertung als I oder U bedeutet, dass die Therapie einer hohen Dosis bedarf (siehe https://immp.de/eucast).

Abbildung 6: Befundausschnitt: Antibiogramm mit unterschiedlichen Empfindlichkeitskategorien für die Behandlung der Meningitis und Endokarditis sowie für die Therapie anderer Erkrankungen bei einigen Erreger-Wirkstoff-Paaren.

## Kulturelle Untersuchung

- *Proteus mirabilis* (1)  
Keimzahl: 10<sup>4</sup>/ml
- *Escherichia coli* (2)  
Keimzahl: 10<sup>4</sup>/ml

Substanz	Empfindlichkeitsbestimmung	
	1	2
Ampicillin	MIK: >32.0	MIK: 8.0
Moxifloxacin	MIK: 16.0	MIK: 4.0
Amoxicillin/Clavulansäure p.o. bei unkomplizierter Harnwegsinfekt	MIK: 16.0	MIK: 4.0
Amoxicillin/Clavulansäure	MIK: 16.0	MIK: 4.0
Piperazin/Tazobactam	MIK: 4.0	MIK: 4.0
Cefuroxim	MIK: 1.0	MIK: 4.0
Cefotaxim (bei Meningitis)	MIK: 0.25	MIK: 0.25
Cefotaxim (nicht bei Meningitis)	MIK: 0.25	MIK: 0.25
Ceftazoxim (bei Meningitis)	MIK: 0.25	MIK: 0.25
Ceftazoxim (nicht bei Meningitis)	MIK: 0.25	MIK: 0.25
Cefepim	MIK: 0.25	MIK: 0.5
Cefepim p.o. bei unkomplizierter Harnwegsinfektion	MIK: 0.25	MIK: 0.5
Ceftazidim	MIK: 0.12	MIK: 0.12
Cefixim	MIK: 0.12	MIK: 0.12
Meropenem (bei Meningitis)	MIK: 0.25	MIK: 0.25
Meropenem (nicht bei Meningitis)	MIK: 0.25	MIK: 0.25
Ertapenem	MIK: 0.12	MIK: 0.12
Fosfomycin p.o.	MIK: 0.12	MIK: 0.12
Fosfomycin	MIK: 16.0	MIK: 16.0
Sulfamethoxazol/ Trimethoprim	MIK: 16.00	MIK: 1.00
Trimethoprim	MIK: 16.0	MIK: 1.0
Ciprofloxacin (bei Meningitis)	MIK: 0.06	MIK: 0.06
Ciprofloxacin (nicht bei Meningitis)	MIK: 0.06	MIK: 0.06
Nitrofurantoin	MIK: 0.16	MIK: 0.16

Bewertung nach EUCAST-MIK

● sensibel bei Normaldosis,  
● sensibel bei erhöhter Exposition/Dosierung,  
● resistent, nicht untersucht  
● ● basiert auf EUCAST- oder PK-PD-Grenzwert: <https://immp.de/inf>  
 MIK: Minimale Hemmkonzentration in mg/l

Die Bewertung als ● oder ● bedeutet, dass die Therapie einer hohen Dosis bedarf (siehe <https://immp.de/eucast>).

Abbildung 7: Befundausschnitt: Antibiogramm mit unterschiedlichen Empfindlichkeitskategorien für die Behandlung von Harnwegsinfektionen bei einigen Erreger-Wirkstoff-Paaren.

### 5.8.11 Chloramphenicol

Da heutigen Qualitätskriterien entsprechende klinische Studien fehlen und die Substanz in Europa keine Bedeutung mehr hat, wurden die Chloramphenicol-Grenzwerte für *Enterobacterales* gestrichen.

## Literatur

- [1] Brodt HR, Hörauf A, Kresken M, Solbach W und Welte T (Hrsg.) (2023) *Infektionstherapie. Antibiotika, Virostatika, Antimykotika, antiparasitäre Wirkstoffe*. Thieme-Verlag.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuß, (2022). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ceftazidim/Avibactam (Aufhebung der Freistellung; Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete).
- [3] Kaase M, Szabados F, Anders A und Gatermann SG (2014) Fosfomycin susceptibility in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from Germany. *J. Clin. Microbiol.* 52(6):1893 – 1897.
- [4] Mouton JW, Brown DFJ, Apfalter P, Cantón R, Giske CG, Ivanova M, MacGowan AP, Rodloff A, Soussy CJ, Steinbakk M und Kahlmeter G (2012) The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: The EUCAST approach. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 18(3):E37 – 45.
- [5] N. N. MIC distributions and epidemiological cut-off value (ECOFF) setting. SOP 10.2. Technischer bericht, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, (2021).
- [6] N. N, (2023). World Health Organization Model List of Essential Medicines.
- [7] N.N., (2023). EUCAST guidance on use of fosfomycin i.v. breakpoints.
- [8] N.N. (2023) Fosfomycin intravenously: Rationale for EUCAST Clinical Breakpoints Seiten 1–6.

- [9] Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ und Bonomo RA (2024) Infectious diseases society of america 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases* Seite ciae403.
- [10] Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, Giacobbe DR, Viscoli C, Giamarellou H, Karaikos I, Kaye D, Mouton JW, Tam VH, Thamlikitkul V, Wunderink RG, Li J, Nation RL und Kaye KS (2019) International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* 39(1):10 – 39.
- [11] Yu D, Zheng Y und Yang Y (2020) Is There Emergence of  $\beta$ -Lactam Antibiotic-Resistant *Streptococcus pyogenes* in China? *Infection and Drug Resistance* Volume - 13:2323 – 2327.

# Index

## A

*Acinetobacter*, 6  
Aminoglykoside, 8  
Amoxicillin  
    orale Gabe bei *Enterobacterales*, 7  
Amoxicillin-Clavulansäure  
    orale Gabe bei *Enterobacterales*, 7  
Ampicillin  
    orale Gabe, 7  
Ampicillin-Sulbactam  
    orale Gabe bei *Enterobacterales*, 7  
Anaerobier  
    andere, 7  
    strikte, 6  
*Antibiotic Stewardship*, 2  
Anwendungsvoraussetzungen  
    Reserveantibiotika, 2  
*Area under the curve*, 4  
AUC, 4  
Aztreonam-Avibactam, 2

## B

*Bacteroides*, 6  
    Clindamycin, 8  
Biofilm, 5  
Blut-Hirn-Schranke, 5

## C

Cefiderocol, 2  
Ceftazidim-Avibactam, 2  
Ceftolozan-Tazobactam, 2  
Chloramphenicol, 10  
Clindamycin  
    *Bacteroides*, 8  
*Clostridioides difficile*, 7  
*Clostridium perfringens*, 6  
Colistin, 8  
*Cutibacterium acnes*, 6

## D

Dosierung, 3  
Dosierungstabelle, 5

## E

Emblaveo®, 2  
Empfindlichkeitskategorien, 2  
Endokarditis, 5  
*Enterobacterales*, 6

## F

Fetcroja®, 2  
*Fusobacterium necrophorum*, 6

## G

Grenzwerte, 3  
    Meningitis, 5  
    nicht spezies-spezifisch, 4  
    pharmakokinetisch-pharmakodynamische, 3  
    PK-PD, 3, 4

Grenzwerte in Klammern, 3

## H

Harnwegsinfektionen, 5

## I

I, 2  
Imipenem-Cilastatin-Relebactam, 2  
Imipenem-Cilastation-Relebactam, 2

## K

Kombinationstherapie, 3  
Korrelation  
    Therapie-Erfolg und *mhk*-Wert, 3

## M

Meningitis, 5  
Meropenem, 9

## P

Piperacillin-Tazobactam, 8  
    Pharmakokinetik, 9  
PK-PD-Grenzwerte, 3  
*Prevotella*, 6  
*Pseudomonas*, 6  
*Pseudomonas aeruginosa.*, 2

## R

R, 2  
Recarbrio®, 2  
Reserveantibiotika, 2

## S

S, 2  
Staphylokokken, 6  
*Stenotrophomonas maltophilia*, 7

## T

Therapie  
    Kombination, 3

## W

Wirksamkeit  
    Antibiotika, 4

## Z

Zavicefta®, 2  
Zerbaxa®, 2