

Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN

Da eine Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen (MRGN) nicht auf der Basis einzelner Leitresistenzen oder einzelner Resistenzmechanismen möglich ist und der Nachweis von Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) oder Carbapenemase nicht durchgängig erfolgt, hat die [Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention \(KRINKO\)](#) im Jahr 2011 für die Erarbeitung von Empfehlungen von Maßnahmen zur Prävention der Weiterverbreitung dieser Bakterien in Krankenhäusern (medizinischen Einrichtungen) eine eigene Definition der Multiresistenz bei gramnegativen Stäbchen entwickelt.¹

Dabei wurde vor allem der Gesichtspunkt der klinischen Relevanz der Resistenz zugrunde gelegt, d. h. Resistenz gegenüber den Antibiotika betrachtet, die als primäre bakterizide Therapeutika bei schweren Infektionen auch im Rahmen der kalkulierten Therapie eingesetzt werden (Acylureidopenicilline, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Carbapeneme und Fluorchinolone). Als klinisch relevant wurde hier insbesondere der Verlust von mehr als zwei der genannten Antibiotikagruppen für die Therapie eingeschätzt.

Die Definition wurde in der im Jahr 2012 veröffentlichten Empfehlung „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ präzisiert (s. Tab. 1) und mit Hilfen für die Bewertung phänotypischer Befunde unterlegt.²

Im Folgenden gab es immer wieder Fragen hinsichtlich der Bewertung bestimmter Resistenzkonstellationen, so dass es das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für gramnegative Krankenhauserreger übernommen hat, im Rahmen von *Frequently asked questions* (FAQ) weitere Hinweise zur Klassifizierung zu geben (http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/nrz_FAQs.html).

Da es sich bei der gewählten Definition um eine Eingruppierung basierend auf der Interpretation der *in vitro* gemessenen Minimalen Hemmstoffkonzentrationen (MHK) oder Hemmhofgrößen handelt, können sich bei Nutzung verschiedener Interpretationssysteme (CLSI: *Clinical & Laboratory Standards Institute* oder EUCAST: *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), oder Veränderungen der Interpretationsrichtlinien (z. B. Änderung der Grenzwerte) unterschiedliche Bewertungen dahingehend ergeben, ob es sich um einen MRGN handelt. So hat z. B. die Herabsetzung der EUCAST-Grenzwerte für die Bewertung der Chinolon-Wirksamkeit bei *Escherichia coli* und Klebsiellen im Jahr 2017 zu einer Zunahme der 3MRGN-Nachweise bei *Escherichia coli* und Klebsiellen im Bereich von 3–5% geführt (unveröffentlichte Daten, Prof. C. Wendt, Labor Limbach).

Derzeit werden in Laboren in Deutschland sowohl die EUCAST-Kriterien als auch die CLSI-Kriterien verwendet. Zirka 80% der Labore, die ihre Daten an das ARS-System

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobakterien		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
Acylureidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (sensibel)	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Cefazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S	R		R	S	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R

Tab. 1: Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften aus „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (Bundesgesundheitsblatt 10/2012)

(R = resistent oder intermediär empfindlich, S = sensibel)

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

Antibiotikagruppe	Leitsubstanz	Enterobacterales		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²	3MRGN ¹	4MRGN ²
Acyloreidopenicilline	Piperacillin	R	R	Nur eine der 4 Antibiotikagruppen wirksam (S oder I)	R	R	R
3./4. Generations-Cephalosporine	Cefotaxim und/oder Ceftazidim	R	R		R	R	R
Carbapeneme	Imipenem und/oder Meropenem	S oder I	R		R	S oder I	R
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	R	R		R	R	R
			oder Nachweis einer Carbapenemase ³		oder Nachweis einer Carbapenemase ³		oder Nachweis einer Carbapenemase ³

Tab. 2: Neue Klassifizierung multiresistenter gramnegativer Stäbchen auf Basis ihrer phänotypischen Resistenzeigenschaften bei Anwendung des EUCAST-Systems

(R = resistent, I = sensibel bei erhöhter (*Increased*) Dosierung/Exposition, S = sensibel bei normaler Dosierung)

¹ 3MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 3 der 4 Antibiotikagruppen)

² 4MRGN (Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen 4 der 4 Antibiotikagruppen)

³ Unabhängig vom Ergebnis der phänotypischen Resistenzbestimmung für Carbapeneme sowie der anderen drei Substanzklassen

übermitteln, wenden derzeit EUCAST-Kriterien an (Antibiotika-Resistenz-Surveillance [ARS]; <http://ars.rki.de>).

Aktuell erfolgte eine weitreichende Umstellung des Interpretationssystems durch EUCAST

Die Bedeutung der Begriffe im Rahmen des SIR-Systems wurde geändert, so dass „S“ und „I“ auch eine Dosierungsempfehlung beinhalten. „I“ hat nicht mehr die Bedeutung intermediär, sondern „sensibel bei erhöhter (*Increased*) Dosierung/Exposition“. „S“ bedeutet künftig „sensibel bei normaler Dosierung/Exposition“. Ein Mikroorganismus wird als „sensibel bei erhöhter Dosierung/Exposition“ kategorisiert, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit eines therapeutischen Erfolges bei erhöhter Exposition durch Verwendung eines angepassten Dosierungsregimes oder eine erhöhte Konzentration am Infektionsort zu erwarten ist. **Im Rahmen dieser Neudefinition von „S“ und „I“ werden auch einige MHK-Grenzwerte von EUCAST angepasst** (weitere Informationen siehe: www.nak-deutschland.org/das-neue-i.html).

Konsequenzen der Anwendung der neuen EUCAST-Regeln für die Definition von MRGN

Bisher war es eine geübte Praxis, die Kategorien „resistent“ und „intermediär“ für Berichte zur Antibiotikaresistenz als „nicht sensibel“ zu gruppieren. Dies wurde auch in der bisherigen Definition der MRGN so gehandhabt. Durch die neue Kategorisierung ist es nicht mehr sinnvoll und inhaltlich auch nicht angemessen „I“ zu „R“ zu gruppieren. Somit ist eine neue, den SIR-Definitionen der EUCAST angepasste Definition von MRGN erforderlich. Gemäß dieser neuen Definition, sollen künftig bei Verwendung des EUCAST-Systems nur die mit „R“ bewerteten Antibiotikagruppen für die Klassifizierung als MRGN verwendet werden (s. Tab. 2).

Da Testergebnisse bei Carbapenemen aufgrund der vereinbarten *Breakpoints* insbesondere bei Enterobacterales im Bereich „I“ liegen können, obgleich eine Carbapenemase vorliegt, ist es essenziell, dass das Labor für die Detektion von Carbapenemasen geeignete Verfahren anwendet (s. hierzu Hinweise des EUCAST/NAK bzw. NRZ für gram-

negative Krankenhauserreger). Bei Vorliegen einer Carbapenemase sollen die oben genannten Erreger unabhängig von den Ergebnissen der phänotypischen Resistenztestung immer als 4MRGN bewertet werden.

Es ist zu beachten, dass diese Umstellung Statistiken beeinflussen kann. So sind MRGN-Raten, die vor und nach der Umstellung berechnet werden, nicht ohne weiteres vergleichbar.

Für Labore, die CLSI-Kriterien anwenden, ergeben sich derzeit keine Änderungen in der Bewertung der Testergebnisse hinsichtlich der MRGN-Klassifikation. Jedoch sind auch die CLSI-anwendenden Labore angehalten, geeignete Verfahren zur Detektion von Carbapenemasen anzuwenden.

Entsprechend der Empfehlung „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ ist das diagnostische Labor gehalten, dem Einsender auf dem Befund die Klassifizierung als 3MRGN oder 4MRGN mitzuteilen. Dies stellt sicher, dass die notwendigen Hygienemaßnahmen unabhängig von der gewählten Labormethodik unverzüglich umgesetzt werden können.

Literatur

1. von Baum H, Kaase M, Meyer E et al.: Definition der Multiresistenz gegenüber Antibiotika bei gramnegativen Stäbchen im Hinblick auf Maßnahmen zur Vermeidung der Weiterverbreitung. *Epid. Bull.* 2011(36): 337–339
2. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut: Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55 (10): 1311–1354

■ **Ansprechpartner:** FG 14, Wissenschaftliches Sekretariat der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention: SecretariatFG14@rki.de

■ **Vorgeschlagene Zitierweise:**

KRINKO: Ergänzung zur Empfehlung der KRINKO „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (2012) im Zusammenhang mit der von EUCAST neu definierten Kategorie „I“ bei der Antibiotika-Resistenzbestimmung: Konsequenzen für die Definition von MRGN.

Epid Bull 2019;9:82–83 | DOI 10.25646/5916