

# Lösungen von bioMérieux für die mikrobiologische Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung von Chemotherapeutika



Die Inhalte dieser Broschüre haben empfehlenden Charakter und keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Für die vom Mediziner gestellte Diagnose und die verordnete Therapie ist bioMérieux S.A. in keiner Weise haftbar.

**bioMérieux Austria GmbH**  
Eduard-Kittenberger-Gasse 95b  
1230 Wien  
Tel. +43 (0)1 8650 650  
Fax +43 (0)1 8650 661

**bioMérieux (Suisse) SA**  
Avenue Blanc 53  
Case postale 2150  
1211 Geneva 2  
Tel. +41 (0)22 9065 760  
Fax +41 (0)22 9065 742  
[www.biomerieux.ch](http://www.biomerieux.ch)

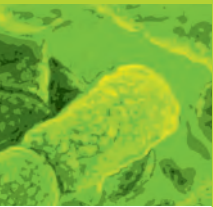
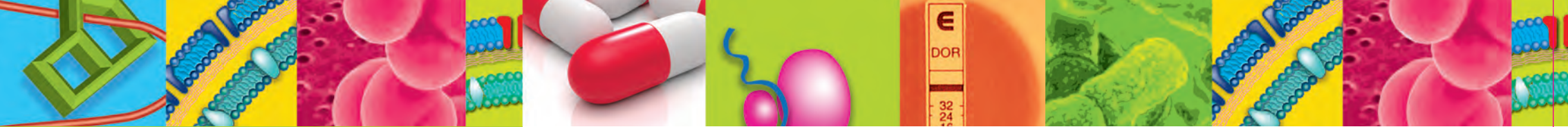
**bioMérieux Deutschland GmbH**  
Weberstraße 8  
72622 Nürtingen  
Tel. +49 (0)7022 3007-0  
Fax +49 (0)7022 36110  
[www.biomerieux.de](http://www.biomerieux.de)  
[www.biomerieux.com](http://www.biomerieux.com)



## FRAGEN UND ANTWORTEN ZUR Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien, Hefen und Pilzen



04-12 / 9303433/010/A / Dieses Dokument ist rechtlich nicht bindend. bioMérieux S.A. behält sich das Recht vor, ohne Mitteilung Änderungen vorzunehmen / BIO-MÉRIEUX, das blaue Logo, Empowering Clinical Decisions, API, ATB, Blist, Myla and VITEK sind verwendete, angemeldete und/oder eingetragene Marken von bioMérieux S.A. oder einer ihrer Niederlassungen / bioMérieux S.A. RCS Lyon 073 620 399 / Photos N. Bouchout, C. Ganer / Gedruckt in Frankreich / THERA Conseil / RCS Lyon B 388 160 242



# FRAGEN UND ANTWORTEN zur Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien, Hefen und Pilzen

Diese Broschüre soll kurze Antworten auf häufig gestellte Fragen zur *in vitro* Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien, Hefen und Pilzen, sowie deren Wert zur Steuerung und Überwachung der antimikrobiellen Therapie geben.

Diese Broschüre wurde mit der Unterstützung von John Turnidge und Jan Bell, SA Pathology, Adelaide, South Australia realisiert.

## VITEK® 2 Technology Automatisiertes, schnelles System für ID/AST

VITEK® 2 ist das weltweit am häufigsten eingesetzte System im Bereich ID/AST und stellt Ihnen **am selben Arbeitstag des Probenansatzes zuverlässige Befunde für die Mehrzahl der Routineorganismen im Bereich der klinischen Mikrobiologie** zur Verfügung.

### Advanced Expert System™ (AES)

Als Bestandteil des VITEK® 2 Systems nutzt die AES-Software die ermittelten MHK-Werte zur Aufdeckung möglicher Resistenzmuster. Hierfür prüft und interpretiert das AES automatisch alle Resultate der Empfindlichkeitsprüfung, um bekannte, ungewöhnliche und Low-Level Resistenzmechanismen nachzuweisen.



**Myla™** ist eine **innovative Middleware Lösung**, die Arbeitsabläufe und Informationsmanagement des mikrobiologischen Labors ändert. Myla spielt eine zentrale Rolle im Konzept von bioMérieux für die Full Microbiology Lab Automation, mit dem Ziel, dem Kliniker schnellere Ergebnisse für eine bessere Behandlung des Patienten zu liefern.



## VITEK® MS Massenspektrometrie-System für eine schnelle ID

VITEK® MS identifiziert Mikroorganismen innerhalb von Minuten anstelle von Stunden durch eine massenspektrometrische Technologie auf neuestem Stand. Die hochmoderne, benutzerfreundliche Software und barcodierte Informationseingabe ermöglichen eine schnelle Probenbearbeitung.

- mit Myla™ kann eine komfortable Fernvalidierung der Befunde erfolgen
- vollständig integrierte Lösung zusammen mit den AST Ergebnisse aus VITEK® 2 durch Myla™



## Etest®

### Vorgefertigter, stabiler Antibiotikagradient

Zur Bestimmung von MHK-Werten innerhalb eines ausgedehnten Bereiches.

Etest wird als führend im Bereich der direkten MHK-Bestimmung angesehen, sowie als Methode der Wahl zur Ergänzung und/oder Bestätigung von Routineergebnissen im Falle von schwerwiegenden Infektionen:

- anspruchsvolle Organismen (z. B. Anaerobier etc.)
- kritische Infektionen/Proben
- Nachweis/Bestätigung von Resistenzmechanismen, etc.

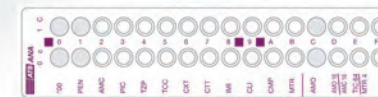


## API® Streifen

### Manuelle Identifizierung

API-Streifen gelten als Referenz im Bereich der biochemischen Identifizierung und decken nahezu alle Gruppen von Bakterien und Hefen ab, welche aus klinischen Materialien isoliert werden können. Damit bieten diese Produkte eine Option, falls weitergehende Informationen im Bereich der Identifizierung benötigt werden.

Die Internetplattform [apiweb™](http://apiweb.com) ermöglicht die Auswertung aller Streifen.



## ID 32 / ATB™

### Manuelle/automatisierte Streifen für ID/AST

ID 32 und rapid ID 32 Streifen stellen die automatisierte Version der API-Streifen dar. Sie ermöglichen die Identifizierung von Mikroorganismen innerhalb von 18 - 24 Std. bzw. 4 Std. Für die Expert-Analyse steht eine umfangreiche Wissensbasis zur Verfügung.

Die automatisierten ATB und rapid ATB Streifen sind gemäß CLSI/NCCLS bzw. EUCAST-Kriterien erhältlich.





# VORWORT

Von allen täglich durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen ist die Empfindlichkeitsprüfung von besonderem klinischen Interesse für eine korrekt angepasste, individuelle antimikrobielle Therapie, für die Überwachung von Resistenzentwicklungen und die Aktualisierung der empirischen therapeutischen Strategien.

Die Methoden für die *in vitro* Testung und die Kriterien für die Interpretation von Bakterien sind lange etabliert. Die Empfindlichkeitsprüfung wird weltweit in allen Laboratorien durchgeführt. Methoden für die *in vitro* Testung von Hefen und Pilzen sind noch nicht so lange etabliert, folgen aber dem gleichen Konzept wie für Bakterien. Die Empfindlichkeitsprüfung von Antivirostatika (z. B. anti-HIV Agenzien) ist ebenfalls etabliert, doch sind die Methoden und Strategien unterschiedlich. Diese Broschüre befasst sich mit der Diskussion um antibakterielle und antimykotische Methoden.

Diese Broschüre beschreibt Basisfaktoren zur Relevanz und Prozeduren der *in vitro* Empfindlichkeitsprüfung. Sie enthält Informationen zu den wichtigen Elementen zur Durchführung und Interpretation der Empfindlichkeitsprüfung als Werkzeug zur Optimierung der antiinfektiösen Therapie.

**Prof. John TURNIDGE**

Clinical Director of Microbiology and Infectious Diseases  
und

**Jan BELL**

Unit Head, Antimicrobials and Multi-Resistant Organisms  
SA Pathology, Women's and Children's Hospital  
Adelaide, South Australia





## 1. Was ist die *in vitro* Empfindlichkeitsprüfung?

Die Testung misst die Menge, bei dem ein spezifisches Chemotherapeutikum das Wachstum eines bestimmten Mikroorganismus hemmt. Für die Bestimmung der *in vitro* Empfindlichkeit von Mikroorganismen gegen Chemotherapeutika können verschiedene Methoden verwendet werden. Sie sollten auf einem internationalen Standard, wie EUCAST, CLSI und ISO 20774 für Antibiotika basieren (Standards für Antimykotika sind derzeit in der Entwicklung).

„Sensibilität“ ist ein häufig verwendeter Begriff, der als Synonym für Empfindlichkeit im Kontext der Empfindlichkeitsprüfung verwendet wird.

## 2. Warum wird die *in vitro* Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt?

Das Hauptziel der Empfindlichkeitsprüfung ist die Bestimmung des **Resistenzverhaltens von dem für die Infektion verantwortlichen Mikroorganismus gegenüber Chemotherapeutika**. Die *in vitro* gemessene Empfindlichkeit ist eine Voraussetzung für **die Wirksamkeit *in vivo*** und wird für die Therapie der Patienten verwendet.

Das vorrangige Ziel der Empfindlichkeitsprüfung im Labor ist die Bereitstellung der Information für den Kliniker **zur Wahl der angepassten antiinfektösen Therapie für den Patienten**. Die Empfindlichkeitsprüfung wird mit den vom Patienten angezüchteten Mikroorganismen durchgeführt, welche ätiologisch für die Infektion verantwortlich sind. Der Kliniker verwendet die Resultate zusammen mit anderen vorhandenen klinischen Informationen (z. B. Infektionsort, Schweregrad der Infektion, Immunstatus des Patienten, Co-Morbidität usw.), um die optimale Therapie für diesen Patienten auszuwählen. Häufig sind die Resultate der Empfindlichkeitsprüfung erst nach der initialen empirischen Therapie verfügbar. In diesem Fall wird das Resultat zur **Überprüfung der empirischen Therapie** oder zur Umsetzung auf

eine angepasste Therapie verwendet. Alternative Chemotherapeutika sind notwendig, wenn eine Resistenz gegen die eingesetzten Therapeutika nachgewiesen wird oder wenn der Patient nicht auf die empirische Therapie anspricht. Häufig wird es dadurch möglich, auf eine orale Therapie oder auf ein Chemotherapeutikum mit angepasstem Spektrum umzustellen, sofern die Alternative die gleich guten Resultate wie die Breitspektrum-Therapie verspricht.

Der zweite wichtige Faktor der *in vitro* Testung ist das Monitoring der **antimikrobiellen Resistenzentwicklung**. Dazu sind statistische Auswertungen der Resistenzlage einzelner Spezies, in verschiedenen Untersuchungsmaterialien und bei verschiedenen Patientengruppen notwendig, damit die empirische Therapie angepasst werden kann. Die Resistenzlage nach Stationen, Krankenhäusern, Regionen oder Ländern dient zur Festlegung der empirischen Therapie und dem Management von Chemotherapeutika. Detaillierte statistische Analysen ermöglichen den Nachweis von Ausbrüchen mit multiresistenten Keimen. Der Nachweis von neuen Resistenzmustern oder eine Häufung des gleichen Musters bei mehreren Patienten rechtfertigt die Intervention der Hygienekommission, welche Maßnahmen zur Eindämmung des Ausbruchs ergreift.

Die erhobenen Daten der Empfindlichkeitsprüfung im klinisch-mikrobiologischen Labor beeinflussen die Therapieentscheidung bei aktuellen Fällen und zukünftigen Patienten.

### DOPPELTER ZWECK

#### DER EMPFINDLICHKEITSPRÜFUNG:

**individuell (optimal adaptierte Therapie)  
epidemiologisch**



### 3. Wann wird die Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt?

Generell soll die Empfindlichkeitsprüfung bei Keimen durchgeführt werden, die als Infektionserreger in Frage kommen und bei denen der Therapieerfolg nicht vorhergesagt werden kann.

*In vitro* Methoden sind für Bakterien in den gängigen Normen wie CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) und EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) gut definiert und gelten als Routinetestung in der kulturellen Mikrobiologie. Für alle als verantwortlicher Erreger identifizierten Keime aus klinischem Material wird die *in vitro* Testung durchgeführt.

Die Empfindlichkeitsprüfung für Hefen wird weniger häufig durchgeführt, Normen sind nicht für alle Spezies vorhanden. Es gibt publizierte Referenzmethoden von CLSI und EUCAST sowie wenige kommerzielle Systeme. Jedes Labor muss die Notwendigkeit der Testung aufgrund der Patientenbedürfnisse selbst entscheiden. Referenzmethoden für die *in vitro* Testung von Schimmelpilzen sind in Entwicklung, aber derzeit mykologischen Speziallabors vorbehalten.

Wenn die gleiche Spezies aus verschiedenen Materialien des Patienten (z. B. Blutkultur und Urin) oder von mehreren gleichen Materialien (z. B. mehrere Blutkulturen) isoliert werden, ist es im Ermessen des Labors, alle oder nur einzelne Isolate zu testen.

Teilweise kann der Mikrobiologe ohne klinische Informationen vom behandelnden Arzt nicht entscheiden, ob eine Empfindlichkeitsprüfung notwendig ist.

Zum Beispiel können kommensale Bakterien wie *Staph. epidermidis*, durch ungenügende Hautdesinfektion bei der Abnahme, aus normalerweise sterilen Materialien wie Blutkultur, Punktaten oder Liquores, isoliert werden.

Von möglichen Kontaminanten soll keine Empfindlichkeitsprüfung durchgeführt werden. Gleichzeitig kann aber der gleiche *Staph. epidermidis* bei immungeschwächten Patienten zu einer echten Infektion führen (Sepsis, künstliche Gelenke, Liquores) und muss getestet werden.

Klinische Symptome sind mit der bestimmende Faktor für die Entscheidung der Testung, z. B. bei Harnwegsinfekten mit geringer Keimzahl.

Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Empfindlichkeitsprüfung bedarf einer engen Zusammenarbeit zwischen Mikrobiologen und klinisch tätigen Ärzten.

Eine Empfindlichkeitsprüfung soll routinemäßig nicht bei Keimen der Normalflora durchgeführt werden, welche üblicherweise nicht als pathogen angesehen werden.



## 4. Kann die Empfindlichkeit/ Resistenz eines Bakteriums vorhergesagt werden?

Jedes Antibiotikum hat ein **natürliches Wirkspektrum**. Dieses beinhaltet alle Bakterien, die als Wildstamm durch die *in vivo* wirksame Konzentration in ihrem Wachstum gehemmt werden. Diese Erreger weisen eine **natürliche Empfindlichkeit** gegenüber diesem Antibiotikum auf. Wildstämme, die durch ein bestimmtes Antibiotikum in ihrem Wachstum nicht gehemmt werden, weisen eine **natürliche** (intrinsische) **Resistenz** auf.

Die **natürliche Resistenz** ist eine **dauerhafte** Eigenschaft aller Stämme einer Bakterienspezies und ist in den genetischen Anlagen codiert. Diese intrinsische Resistenz bedeutet, dass ein Chemotherapeutikum mit großer Sicherheit für die Therapie solcher Keime nicht verwendet werden kann. Die Kenntnis natürlicher Resistenzmechanismen erlaubt eine **Aussage über die Wirksamkeit eines Antibiotikums** gegenüber den identifizierten beziehungsweise verdächtigen Erregern. Einige natürliche Resistenzmechanismen sind ganz charakteristisch für eine Spezies und dieses Wissen kann hilfreich für die Identifizierung sein.

### BEISPIELE:

- Die natürliche Resistenz von *Klebsiella pneumoniae* gegenüber Aminopenicillinen (Ampicillin, Amoxicillin) durch  $\beta$ -Lactamasen (meist SHV-1).
- Die natürliche Resistenz von *Proteus mirabilis* gegenüber Tetracyclinen und Colistin durch natürliche Bindeprotein-Reduktion.

**Erworbene Resistenz** ist charakteristisch bei Stämmen, welche natürlicherweise sensibel sind und deren **Genotyp** durch **Genmutationen** oder **Genakquisitionen** verändert wurde. Im Gegensatz zur natürlichen Resistenz ist die erworbene eine evolutionäre, deren Häufigkeit vom Antibiotikaeinsatz abhängt. Durch diese Evolution der erworbenen Resistenzen ist die Wahl natürlicherweise wirkender Chemotherapeutika für die Therapie nicht mehr ausreichend. **Erworbene Resistenzen** sind das Resultat von Mutationen in den Chromosomen der Bakterien oder der Erwerb von extra-chromosomaler DNA. Bei Bakterien ist die Verbreitung von Resistenzmechanismen vertikal (Eltern zu Tochterzellen) durch vererbte Mutationen als auch horizontal durch übertragbare genetische Elemente wie Plasmide (Austausch zwischen Zellen der gleichen oder unterschiedlicher Spezies) möglich.

Erworbene Resistenzen können früher aktive Chemotherapeutika für die meisten Stämme einer Spezies unbrauchbar machen (z. B. Penicillin für *Staph. aureus*). Deswegen ist die **Empfindlichkeitsprüfung** für den **Nachweis von erworbenen Resistenzen unabdingbar**.

### NATÜRLICHE RESISTENZ:

Dauerhaftes Merkmal einer Spezies, das bekannt und vorhersagbar ist.

### ERWORBENE RESISTENZ:

Merkmal einiger Bakterienstämme, das sich entwickelt, somit nicht vorhersagbar ist und die Durchführung einer Empfindlichkeitsprüfung notwendig macht.



▶ **Beispiele natürlicher Resistenzen** (nach Livermore DM et al., 2001)

Antibiotika	Enterobacteriaceae			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Streptokokken	Enterokokken	Staphylokokken
	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter Serratia</i>				
Penicillin G							
Aminopenicillin							
Aminopenicillin + $\beta$ -Lactamase-Inhibitor							
Cephalosporine C1G							
Cephalosporine C2G							
Cephalosporine C3G							
Aztreonam							
Makrolide							
Glykopeptide							
Colistin							

 = natürliche Resistenz

C1G: Cephalosporine 1. Generation  
 C2G: Cephalosporine 2. Generation  
 C3G: Cephalosporine 3. Generation





## 5. Was genau ist das klinische Wirksamkeitsspektrum eines Antibiotikums?

Unter Einbeziehung der Entwicklung von erworbenen Resistenzmechanismen wird das **natürliche Spektrum** auf ein **klinisch wirksames Spektrum** erweitert, um den behandelnden Arzt über den möglichen Einsatzbereich eines Antibiotikums zu informieren.

Das **klinische Spektrum** wird während der Zulassung für jedes Antibiotikum definiert und ist in der Packungsbeilage enthalten. Dieses Spektrum wird initial durch **klinische Grenzwerte** definiert, welche durch die Integration von **mikrobiologischen Daten** (MHK und Wildstamm Verteilung), **Parmakokinetik/Pharmakodynamik** und **klinischen Daten** ermittelt werden. Die Zulassungsbehörden können die Verwendung der Substanz auf Isolate mit bekannter Empfindlichkeit beschränken. Andere Stämme können bei den angegebenen klinischen Grenzwerten ebenfalls sensibel sein. Die Therapie von Infektionen mit solchen Keimen liegt in der Verantwortung des behandelnden Arztes.

Das klinische Wirkungsspektrum wird regelmäßig überarbeitet, um die Entwicklung erworbener Resistenzen zu berücksichtigen. Die Prävalenz kann geographisch und zeitlich variieren, deswegen ist die Statistik zur lokalen Situation bei der Therapie von schweren Infektionen wünschenswert.

### KLINISCHES WIRKUNGSSPEKTRUM :

- hilfreich bei der Entscheidung der empirischen Therapie
- hängt von den klinischen Grenzwerten und der Häufigkeit des Auftretens von Resistenzen, sowie der *in vivo* Aktivität der Chemotherapeutika ab.

## 6. Wie wird die Empfindlichkeit eines Chemotherapeutikums gemessen?

Die meisten Methoden sind wachstumsbasiert. Reinkulturen von Mikroorganismen werden mit unterschiedlichen Konzentrationen eines Chemotherapeutikums inkubiert und nach einer definierten Zeit wird Wachstum/kein Wachstum der Mikroorganismen abgelesen. Das Resultat ist stark von den Testkonditionen abhängig. **Deswegen ist die Verwendung einer standardisierten Methode unumgänglich.**

Bei der Durchführung der *in vitro* Empfindlichkeitsprüfung müssen technische Faktoren durch gründliche Standardisierung aller Schritte geprüft werden (Reinkultur und Inokulumdichte, Zusammensetzung der Medien, Reagenzien, Inkubationskonditionen, Ablesemethoden und die biologischen und klinischen Interpretationen der Resultate). Detaillierte und ständig aktualisierte internationale Empfehlungen, wie EUCAST oder CLSI sind dazu verfügbar und anzuwenden. Qualitätskontrollen zur Überprüfung der methodischen Richtigkeit und Präzision sind regelmäßig zur Sicherstellung der Qualität mitzuführen.

Die **Bouillondilution** war eine der ersten Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung, die zu Beginn in Röhrchen als Makrodilutionsmethode durchgeführt wurde. Die Miniaturisierung erfolgte mit der Entwicklung der Methode in Mikrotiterplatten (Mikrodilution). In Nähmedien wurden geometrische Verdünnungsreihen der Chemotherapeutika hergestellt, welche mit einer definierten und standardisierten Anzahl an Mikroorganismen inokuliert wurden. Wie in Standardanleitungen beschrieben, werden die Platten bei definierten Konditionen bebrütet. Die niedrigste Konzentration ohne sichtbares Wachstum ist die minimale Hemmkonzentration (MHK).

Die Automatisierung der Mikrodilution mit modernen Techniken führt zu einer Reduktion der Analysenzeit und einem verbesserten Time to Result. In der Regel sind die Resultate der Empfindlichkeitsprüfung innerhalb mehrerer Stunden bis zu einem Tag verfügbar.

Die Automatisierung verbessert die Richtigkeit, minimiert Anwenderfehler und verbessert die Dokumentation und Verfolgbarkeit von Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung.



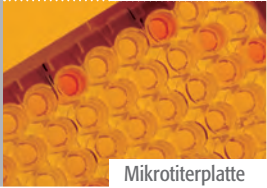
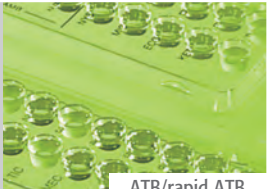






Die **Bestimmung der MHK mit der Gradientenmethode** ist eine andere Form der Empfindlichkeitsprüfung. Der Gradientenstreifen wird auf einen Agar mit einer definierten und standardisierten Keimsuspension aufgelegt und inkubiert. Mit dieser Methode (Etest) kann ein weiter MHK-Bereich für viele Keim-/Antibiotika-Kombinationen gemessen werden.

Bei der **Agardiffusionsmethode** wird ein Agar mit einer standardisierten Keimsuspension beimpft und imprägnierte Testblättchen werden aufgelegt. Nach einer definierten Inkubationszeit werden die Hemmhöfe um jedes Testblättchen gemessen und das Resultat des Durchmessers nach den entsprechenden Normen interpretiert.

## ▶ Routinemethoden des Labors zur MHK-Bestimmung

	Prinzip	Ergebnis in
MANUELLE METHODEN	 Gradientenmethode	Messung des Bakterienwachstums in Bezug auf einen Konzentrationsgradienten des Antibiotikums  <b>18 Stunden</b>
	 ATB Streifen	Messung des Bakterienwachstums in Bezug auf 2 oder mehrere Antibiotikakonzentrationen  <b>18 Stunden</b>
SEMI-AUTOMATISIERTE ODER AUTOMATISIERTE METHODEN	 Mikrotiterplatte	Messung des Bakterienwachstums in Bezug auf 1 (4 Stunden) oder 2 (18 Stunden) Antibiotikakonzentrationen  <b>4 – 18 Stunden</b>
	 ATB/rapid ATB	Messung des Bakterienwachstums in Bezug auf 1 (4 Stunden) oder 2 (18 Stunden) Antibiotikakonzentrationen  <b>4 – 18 Stunden</b>
	 Mikrotiterplatte	Kinetische Analyse des Bakterienwachstums  <b>4 – 18 Stunden</b>
	 VITEK® 2 Karten	Kinetische Analyse des Bakterienwachstums  <b>4 – 18 Stunden</b>

## 7. Was ist eine MHK und wie wird sie verwendet?

Das Grundprinzip der Empfindlichkeit von Mikroorganismen basiert auf der Bestimmung der **minimalen Hemmkonzentration** (MHK).

Die MHK ist die niedrigste Verdünnungsstufe eines Chemotherapeutikums, welche in einer definierten Inkubationszeit kein sichtbares Wachstum mehr zeigt.

Die MHK ist die Methode zur Bestimmung der **Wirksamkeit** eines Chemotherapeutikums. Sie ist die Referenzmethode zur Validierung aller gängigen Methoden der Empfindlichkeitsprüfung. Jeder Mikroorganismus hat eine spezifische MHK-Verteilung seiner Wildstämme (EUCAST Website), d.h. nicht alle Spezies haben als Wildstamm die genau gleiche MHK.

Verschiedene Labormethoden bestimmen den MHK-Wert oder einen semiquantitativen Routinewert (siehe nächste Seite).

Wenn die MHK bekannt ist, kann ein Mikroorganismus in verschiedene Empfindlichkeitsstufen eingeteilt werden. Der Stamm ist **sensibel (S)**, **intermediär (I)** oder **resistent (R)** gegen ein Chemotherapeutikum.



## 8. Was sind klinische Grenzwerte?

Allgemein werden zwei Konzentrationen, bekannt als „Break-points“ oder interpretative Kriterien verwendet, um drei Kategorien zu bestimmen: sensibel (S), intermediär (I) und resistent (R). Unterhalb (oder äquivalent) der niedrigsten Konzentration wird das klinische Isolat als S eingestuft, oberhalb (oder äquivalent) der höheren Konzentration als R und zwischen den beiden Konzentrationen als I.

Für einige neuere Chemotherapeutika, bei denen bis jetzt keine Resistenzen bekannt sind, werden die Mikroorganismen als sensibel oder nicht-sensibel eingestuft. Auch wenn der Terminus „Breakpoint“ in einer Vielzahl verschiedener Zusammenhänge verwendet wurde, sollte er für die nachfolgend beschriebenen Methoden reserviert bleiben.

Grenzwerte sind das Ergebnis aus detaillierten Untersuchungen von MHK-Daten und -Verteilungen, Resistenzdaten und -mechanismen, pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften und die Verfügbarkeit von Daten zum klinischen Outcome (nach Möglichkeit die MHK des verantwortlichen Stammes). Sie werden regelmäßig überprüft und entsprechend angeglichen, wenn neue Erkenntnisse vorhanden sind.

Grenzwerte werden in der klinischen Mikrobiologie zur **Einordnung und Befundung** von **klinischen Isolaten als S, I oder R** verwendet, um dem Kliniker die Auswahl des richtigen Chemotherapeutikums zu erleichtern.

Die Interpretation der Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung basiert auf dem *in vitro* Verhalten von Mikroorganismen gegen Chemotherapeutika in Korrelation mit den Serumspiegeln und der Verfügbarkeit der Substanz im Gewebe bei der normalerweise verschriebenen Dosierung. Das Ziel ist es, **klinische Grenzwerte mit der Wirksamkeit von Chemotherapeutika in der Behandlung von Infektionen zu korrelieren**.

Es gibt zwei Arten von Grenzwerten:

- **MHK-Grenzwerte** werden bei allen Dilutionsmethoden inklusive den automatisierten Methoden wie VITEK® 2 verwendet.
- **Hemmhof-Grenzwerte** werden verwendet, um die Resultate der Agardiffusion zu interpretieren. Hemmhof-Grenzwerte werden mit der Referenz MHK-Methode verglichen. Die Hemmhöfe von vielen Stämmen werden mit statistischen Methoden evaluiert.

## 9. Was bedeuten die Kategorien S, I und R?

Für ein Chemotherapeutikum wird ein Bakterien- oder Hefen-Stamm entsprechend den folgenden Kriterien eingestuft.

### ► Sensibel (S)

**Sensibel** bedeutet, dass die durch diesen Stamm verursachte Infektion mit großer Wahrscheinlichkeit durch das entsprechende Chemotherapeutikum in normaler Dosierung behandelt werden kann.

### ► Intermediär (I)

**Intermediär** bedeutet, dass mit einer höheren Dosierung des Chemotherapeutikums (wo möglich) oder dem Erreichen hoher Spiegel am Infektionsort behandelt werden kann. Es handelt sich auch um einen Puffer, der bei der von Tag-zu-Tag Testung verhindert, dass Stämme heute resistent und morgen sensibel und umgekehrt eingestuft werden.

### ► Resistent (R)

**Resistent** bedeutet, dass der Therapieerfolg bei der Behandlung mit diesem Chemotherapeutikum nicht gegeben ist.

### ► Dosisabhängig Sensibel (SDD)

Diese Kategorie bedeutet, dass eine Therapie mit höherer Dosierung zum Erreichen von maximalen Serumspiegeln zum klinischen Erfolg führt. Diese Kategorie ist derzeit für einige Antimykotika (z. B. Fluconazol) vorbehalten.

### ► Nicht Sensibel (NS)

Diese Kategorie wird für Mikroorganismen verwendet, die derzeit nur einen Grenzwert für den sensiblen Bereich haben. Wird oft für neue Chemotherapeutika verwendet, bei denen nur wenig oder keine resistenten Mikroorganismen bekannt sind.



## 10. Nach welchen Kriterien werden die zu testenden Antibiotika ausgesucht?

Die Auswahl der zu testenden Antibiotika muss sorgfältig erfolgen, unter Berücksichtigung der Spezies und ihrer natürlichen Resistenzen, der lokalen Häufigkeit von erworbenen Resistenzen, dem Infektionsort und den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen.

Jedes Labor entscheidet, welche Substanzen für die verschiedenen Organismen getestet und berichtet werden sollen.

- Einerseits werden solche Antibiotika getestet, die von **therapeutischem Wert** im Hinblick auf die Infektion selber und den Infektionsort sind.
- Auf Grund der Wichtigkeit der erworbenen Resistenzen ist es oftmals auch notwendig, Antibiotika zu testen, die als **Marker** für den Nachweis von Resistenzmechanismen von Bedeutung sind.

BEISPIEL: Oxacillin ist ein ausgezeichneter Marker zum Nachweis der Penicillinresistenz bei *S. pneumoniae*.

Die Auswahl der zu testenden Antibiotika erfolgt nach der therapeutischen Wichtigkeit und ihrer Eignung, Resistenzmechanismen zu ermitteln.

## 11. Wie werden die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung berichtet?

Normalerweise werden die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung eines Isolates für jedes einzelne Chemotherapeutikum als S, I oder R berichtet. Viele Laboratorien übermitteln aber auch die tatsächlichen

MHK-Werte, weil dies dem Kliniker wichtige Hilfestellungen bei der Festlegung der Therapie gibt.

Oftmals übermitteln Laboratorien nur die **Auswahl an Chemotherapeutika**, welche am besten geeignet sind oder am häufigsten eingesetzt werden. Diese begrenzte Übermittlung wird vielfach bevorzugt, da sie Hilfe beim „**Antibiotika Stewardship**“ leistet. So ist es möglich, dass die am besten geeignete Substanz verschrieben wird. Andere Chemotherapeutika, die zwar wirksam wären aber ein unnötig breites Spektrum besitzen, können als Reservesubstanzen dienen.

So kann ein Labor einen „Stufenplan“ wählen, nach dem Cephalosporine der 3. Generation und Carbapeneme für *E. coli* Stämme nicht übermittelt werden, wenn diese beispielsweise gegenüber einem Präparat mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor empfindlich sind. Diese Substanzen würden nur in dem Fall auf dem Befund angegeben, wenn bestimmte Resistenzmechanismen nachgewiesen sind.

## 12. Was versteht man unter Antibiotika-Äquivalenz?

Unter Äquivalenz versteht man die **Voraussage der *in vivo* Aktivität** eines Antibiotikums, welche durch die Bestimmung eines anderen, verwandten Antibiotikums abgeleitet wird. In diesem Fall kann nur die Angabe der Interpretation (S, I, R) erfolgen.

BEISPIEL: Äquivalenz zwischen dem getesteten Erythromycin und anderen Makroliden (z. B. Azithromycin und Clarithromycin), die nicht getestet werden. Die Ergebnisse (S, I, R) der anderen Moleküle können mit dem Ergebnis für Erythromycin gleichgesetzt werden.

Es besteht die Möglichkeit, eine begrenzte Zahl von Antibiotika zu testen, ohne die therapeutischen Möglichkeiten einzuschränken.



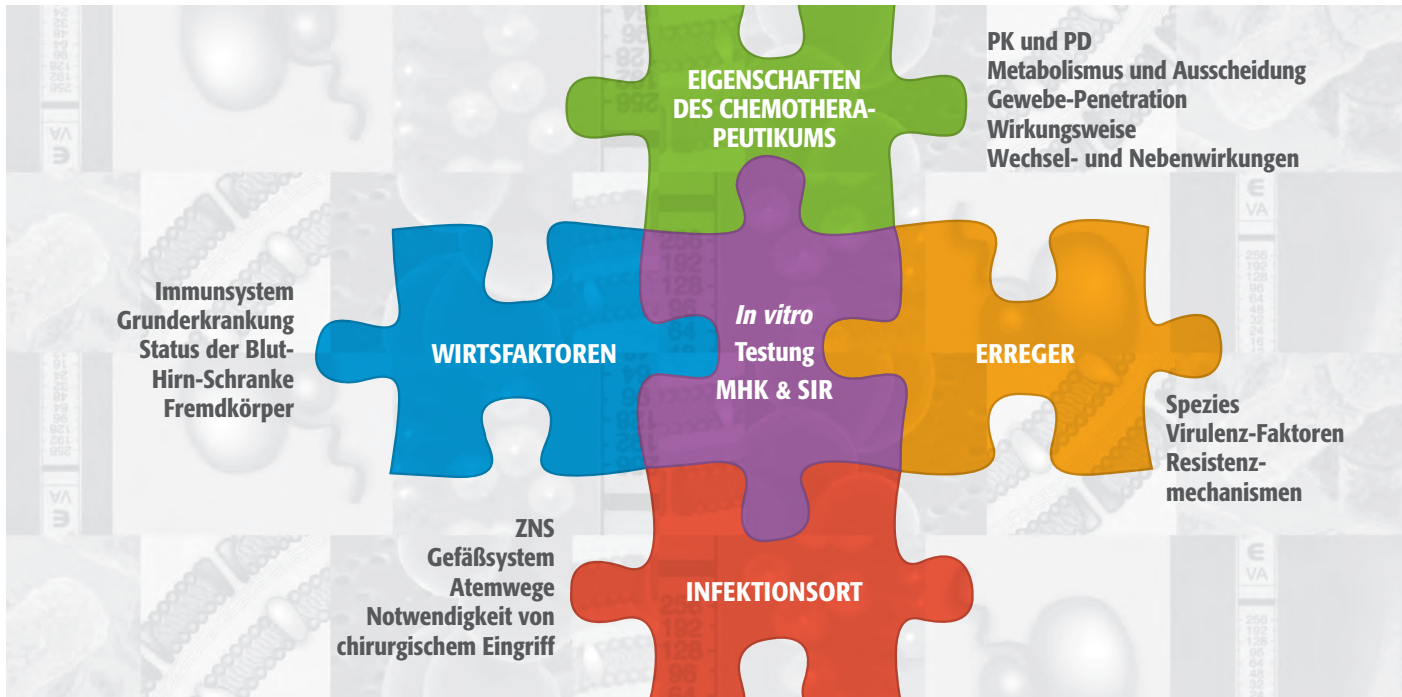


### 13. Warum kommt es bei einigen Patienten trotz empfindlich getesteter Erreger zu einem Therapieversagen?

Der MHK-Wert repräsentiert ein *in vitro* Verfahren (Labortest), der eine Abschätzung der Wirksamkeit eines Chemotherapeutikums erlaubt. Wirtsfaktoren werden hierbei nicht berücksichtigt, wie beispielsweise Pharmakokinetik, wobei diese für den Therapieerfolg ebenso wichtig sind, wie die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung. Deshalb ist ein empfindliches *in vitro* Resultat für einen Erreger nicht zwangsweise mit einer erfolgreichen Therapie verknüpft. Logischerweise bedeutet eine *in vitro* gefundene Resistenz im Normalfall (aber nicht immer) ein therapeutisches Versagen.

Die Analyse einer größeren Zahl an klinischen Fallstudien zur Korrelation eines therapeutischen Erfolges mit den Ergebnisse der zugehörigen *in vitro* Empfindlichkeitsprüfung (Rex J und Pfaller MA 2002) zeigt ein Muster, welches als „90-60-Regel“ oder auch **Natürliche Response-Rate** bezeichnet wird. Aus dieser 90-60 Regel geht hervor, dass Infektionen mit einem als empfindlich getesteten Erreger in 90 % der Fälle mit einer adäquaten Therapie erfolgreich behandelt werden können. Hingegen ergibt sich für 60 % der Fälle ein Therapieversagen, wenn mit einer ungeeigneten oder als resistent bewerteten Substanz behandelt wird. Trotz einiger wichtiger Ausnahmen ist diese Regel im Normalfall zutreffend und hält stand, wenn sie gegen den klinischen Erfolg, den bakteriellen Response oder die Todesrate betrachtet wird.

#### Chemotherapeutika: Warum versagen sie manchmal?





## 14. Wie erwerben Bakterien Resistenzen?

Der erworbenen Resistenz liegen folgende **genetische Mechanismen** zugrunde:

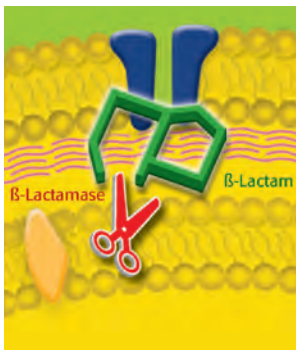
- **Mutation** eines Gens, welches in den Wirkmechanismus eines Chemotherapeutikums involviert ist und zu einer Änderung des Zielmoleküls dieses Chemotherapeutikums führt. Meist resultiert hieraus eine reduzierte Bindung an das Zielmolekül. Dieser Mechanismus betrifft v. a. Chinolone, Rifampicin, Fusidinsäure, Fosfomycin, Antituberkulostatika und einige Cephalosporine.

BEISPIEL: Die Resistenz gegenüber Chinolonen beruht auf einer Modifikation der DNA-Gyrase in *Enterobacteriaceae*.

- **Aufnahme von Resistenzgenen** von anderen Stämmen aus der gleichen, aber auch von anderen Spezies, üblicherweise durch ein mobiles genetisches Element wie z. B. ein Plasmid. In erster Linie sind  $\beta$ -Lactame, Aminoglycoide, Tetracycline, Chloramphenicol und Sulfonamide von diesen Mechanismen betroffen.

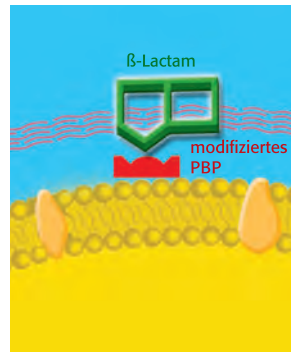
BEISPIEL: Ampicillin-Resistenz bei *E. coli* und *Proteus mirabilis*.

**Biochemische Resistenzmechanismen** entstehen durch:



**Produktion von Enzymen**, die das Antibiotikum inaktivieren.

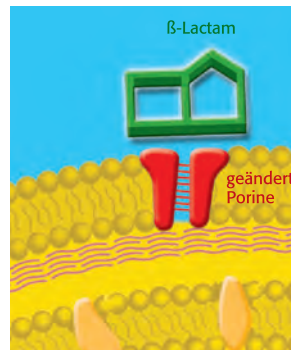
BEISPIEL: Penicillinase in Staphylokokken, ESBL in *Enterobacteriaceae*.



**Modifikation des Angriffspunkts**

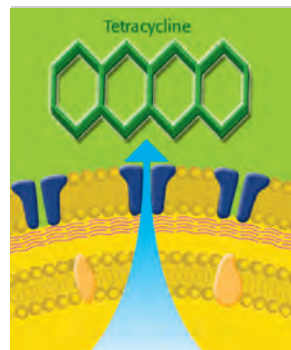
BEISPIEL: Modifikation des Penicillin-Bindungsproteins (PBP) bei:  
 - Oxacillin-resistenten Staphylokokken (MRSA\*)  
 - Penicillin-resistenten *S. pneumoniae*.

\* Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*.



**Undurchlässigkeit der äußeren Bakterienmembran** durch Abänderung oder verringerte Anzahl der Porine.

BEISPIEL: Imipenem-resistenter *Pseudomonas aeruginosa*.



**Efflux**  
 Ausscheidung des Moleküls durch aktiven Transport.

BEISPIEL: Tetracyclin-resistente Staphylokokken.



## 15. Können Antibiotika Resistenzen „induzieren“?

Antibiotika induzieren keine Resistenz, sondern selektieren resistente Bakterien durch die Eliminierung der sensiblen Bakterien.

Dies wird als **Selektionsdruck** bezeichnet.

Die Häufigkeitszunahme von resistenten Stämmen ist meist verursacht durch intensiven Gebrauch von spezifischen Antibiotika.

## 16. Welche Methoden erlauben den *in vitro* Nachweis von Resistenzmechanismen?

Derzeit gibt es nur spezifische Techniken für den direkten Nachweis von **biochemischen Mechanismen** (z. B. Nachweis der  $\beta$ -Lactamase durch Hydrolyse von Nitrocefin) oder von **genetischen Resistenzfaktoren** (z. B. Nachweis des *mecA*-Gens bei Oxacillin-resistentem *Staphylococcus aureus*).

Die Resultate einer Empfindlichkeitsprüfung können auf einen Resistenzmechanismus **hinweisen**.

## 17. Was bedeutet Kreuzresistenz oder assoziierte Resistenz?

**Kreuzresistenz** bezeichnet einen Resistenzmechanismus, der eine ganze Klasse von Antibiotika betrifft.

BEISPIEL:

- Die Makrolidresistenz bei Streptokokken kann durch das Ergebnis von Erythromycin vorhergesagt werden.
- Die Oxacillin-Resistenz bei Staphylokokken sagt die *in vivo* Resistenz für die  $\beta$ -Lactam-Antibiotika voraus.

In einigen Fällen können auch Antibiotika von verschiedenen Klassen betroffen sein.

BEISPIEL: Die Resistenz gegenüber Cyclinen auf Grund einer Impermeabilität betrifft auch Chloramphenicol und Trimethoprim.

**Resistenzen werden als assoziiert bezeichnet**, wenn sie häufig Antibiotika aus unterschiedlichen Klassen betreffen und wenn mehrere Resistenzmechanismen einbezogen sind. Assoziierte Resistenz ist häufig plasmid-vermittelt und im Fall von gramnegativen Bakterien vielfach auf Genen codiert, die nah beieinander auf einem integralen DNA-Element liegen.

BEISPIEL: Eine Oxacillin-Resistenz bei Staphylokokken ist oft assoziiert mit einer Resistenz gegenüber Chinolonen, Aminoglycoiden, Makroliden und Cyclinen.





## 18. Wieso müssen die Resultate einer Empfindlichkeitsprüfung interpretiert werden?

Die rasche Verbreitung von erworbenen Resistenzmechanismen durch klinisch relevante Bakterien und die oftmals nur schwache Expression einiger dieser Resistenzmechanismen erfordert in manchen Fällen zusätzliche Tests, die über die Routinemethoden hinausgehen. Hiermit soll verhindert werden, dass Bakterien, welche *in vitro* lediglich eine **low-level Resistenz** zeigen, als empfindlich eingestuft werden, was letztlich zu einem **therapeutischen Versagen *in vivo*** führen könnte.

Um dieses zu vermeiden, müssen die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung umfassend interpretiert werden, damit auch eine schwache Expression des Resistenzmechanismus erkannt wird (Vergleich der Ergebnisse für jedes Antibiotikum). Folglich muss ein Stamm, der nur ein scheinbar empfindliches Ergebnis liefert, mit der korrekten Interpretation als I oder R eingestuft werden.

BEISPIELE:

- *Staphylococcus aureus* Isolate, die eine Resistenz gegenüber Methicillin oder Oxacillin zeigen, können *in vitro* gegen andere  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, insbesondere

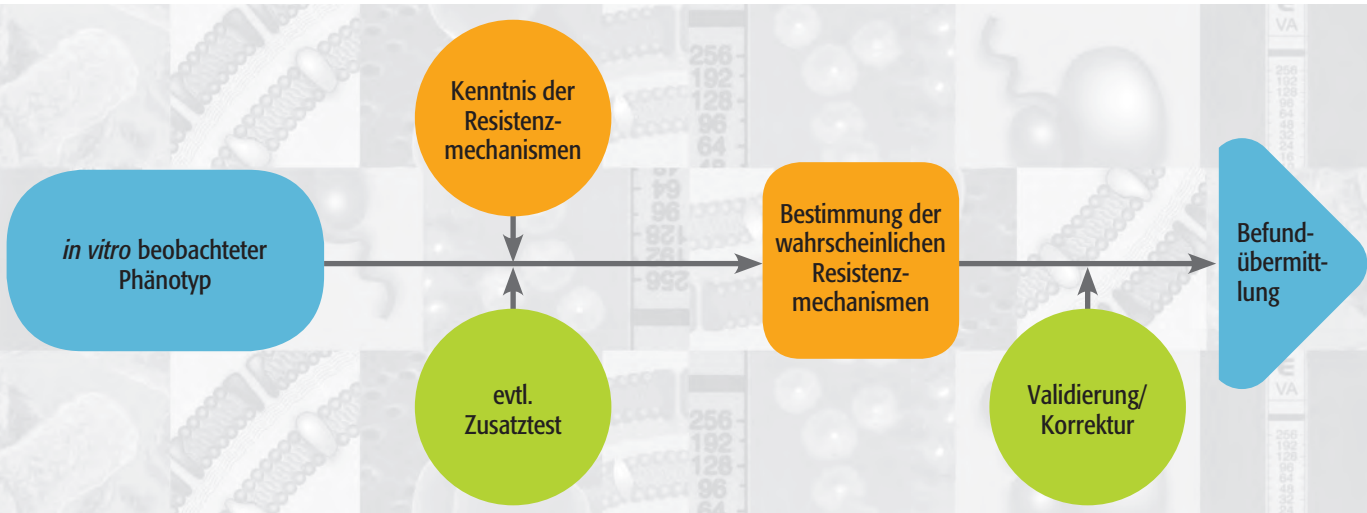
gegen Cephalosporine, empfindlich erscheinen. Es konnte jedoch anhand von *in vivo* Daten gezeigt werden, dass die Behandlung von MRSA-Infektionen mit  $\beta$ -Lactam-Antibiotika häufig zum Versagen der Therapie führt. Deshalb wird die Interpretation aller  $\beta$ -Lactam-Antibiotika auf „resistent“ angepasst, unabhängig vom ermittelten MHK-Wert.

- Ein *Staphylococcus aureus* Stamm mit einer Resistenz gegen Erythromycin kann bei der *in vitro* Testung eine Kombination von sensibel gegenüber Clindamycin und gleichzeitig positivem Ergebnis für eine induzierbare Clindamycin-Resistenz aufweisen. In einem solchen Fall kann die Therapie mit Clindamycin zur Selektion einer resistenten Population mit letzlichem Therapieversagen führen. Bei *S. aureus* Stämmen mit einer nachgewiesenen, induzierbaren Clindamycin-Resistenz soll die Interpretation von Clindamycin immer als resistent erfolgen oder zumindest ein entsprechender Kommentar auf dem Befund an den Kliniker übermittelt werden.

Die „therapeutische Interpretation“ kann darüber hinaus durch die Benutzung von Expertensystemen verbessert werden. Es untersucht Resistenzprofile, führt Ableitungen von nicht-getesteten Substanzen durch oder macht Angaben zu deren voraussichtlicher, klinischer Wirksamkeit (siehe Frage 19).

**Durch eine sinnvolle Auswahl der zu testenden Antibiotika kann die Interpretation der Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung helfen, eine nur schwach exprimierte Resistenz zu erkennen.**

### ▶ Interpretationsprozess





## 19. Welche Rolle spielt das Expertensystem?

Die Validierung der Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung erfordert ein umfassendes Wissen über Resistenzmechanismen und die Wirkungsweise von Antibiotika. Das Expertensystem ist eine Software, die entwickelt wurde, um die gemessenen Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung zu validieren. Das System integriert die Information über Resistenzmechanismen und Antibiotikawirkung, interpretiert automatisch die Empfindlichkeitsprüfung, überprüft die Ergebnisse und schlägt die erforderlichen Korrekturen vor.

Das Expertensystem trägt zur Zuverlässigkeit der Ergebnisse bei durch:

- **Sicherstellung der Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Empfindlichkeitsprüfung und der Identifizierung des Erregers.**  
 BEISPIEL: *Klebsiella pneumoniae* – Ampicillin S = unwahrscheinlicher Phänotyp.
- **Identifizierung unwahrscheinlicher oder unmöglicher Resistenz-Phänotypen**  
 BEISPIEL: *E. coli* – Cefazolin S – Cefotaxim R = unwahrscheinlicher Phänotyp.
- ▶ **Das Expertensystem: Software zur Interpretation der Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung**

### ■ Ermittlung unzureichend exprimierter Resistenzen

BEISPIEL: Für einen *Enterobacter cloacae*, bei dem die Cephalosporine der 3. Generation empfindlich gemessen wurden, müssen diese Ergebnisse von S auf R korrigiert oder ein entsprechender Kommentar auf dem Befund vermerkt werden.

### ■ Kennzeichnung seltener Phänotypen in einem gegebenen Zusammenhang

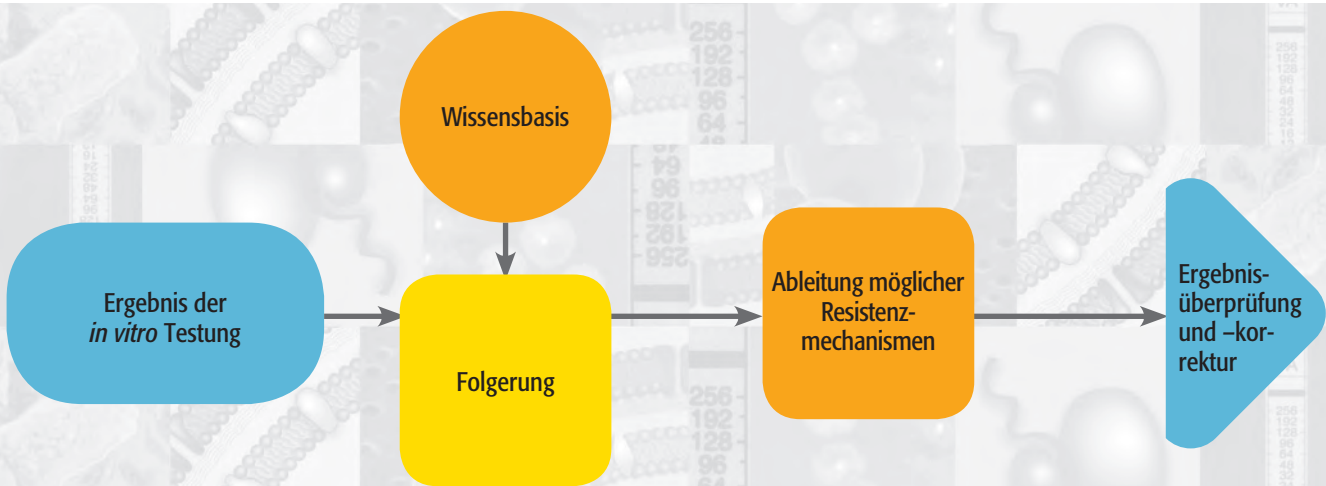
Ein regelmäßiges Update der Wissensbasis ist unerlässlich. Angaben, die in einem bestimmten Moment und für einen bestimmten Ort richtig sind, können zu einem anderen Zeitpunkt oder in einem anderen Land differieren.

BEISPIEL:

- MRSA-Stämme waren für längere Zeit gegenüber Gentamycin resistent. Heute besteht dieser Zusammenhang nicht mehr so häufig, da MRSA-Stämme (z. B. USA300) vermehrt auftreten, die gegen Gentamycin empfindlich sind.
- In den USA sind Enterokokken oft Vancomycin resistent. In Europa ist dies noch relativ selten.

### ■ Screening von wichtigen Resistenzmechanismen

BEISPIEL: Nachweis von Carbapenemasen bei gramnegativen Bakterien oder Vancomycin Heteroresistenzen bei *Staphylococcus aureus*.





## 20. Einige gängige Probleme bei Resistenzbestimmungen

### Sind Bakterien, die unkomplizierte Harnwegsinfektionen auslösen, von Antibiotika-bedingten Resistenzen betroffen?

Obwohl bakterielle Resistenzen häufiger in Krankenhäusern auftreten als außerhalb, können weit verbreitete Bakterien, wie *E. coli*, ebenfalls Resistenzen erwerben.

BEISPIEL: Häufigkeit der erworbenen Resistenzen im Jahr 2005 bei *E. coli* gegenüber Antibiotika, die oft bei Harnwegsinfektionen eingesetzt werden:

Ampicillin	49 %
Fluorochinolone	23 %
Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol)	27 %

Quelle: TRUST 2007

### Was ist „Community-associated“ MRSA?

Die ersten Berichte über CA-MRSA stammen aus Australien und Neuseeland um die Mitte der 80er Jahre. Mitte der 90er Jahre folgten Meldungen aus USA, Kanada, Großbritannien und weiteren europäischen Staaten. Diese Fälle waren insofern bemerkenswert, da die Betroffenen **keinen Kontakt zum Gesundheitswesen** hatten.

Diese erhöhte Inzidenz bei MRSA Infektionen war verbunden mit dem Auftreten von **neuen MRSA Klonen**, die als Community-assoziiert MRSA (CA-MRSA oder cMRSA) bezeichnet wurden. CA-MRSA Stämme betreffen andere Patientengruppen, verursachen andere klinische Symptome und zeigen ein anderes Resistenzmuster im Vergleich zu Healthcare-associated MRSA Stämmen (HA-MRSA). CA-MRSA Stämme können sich **rasch innerhalb der ansonsten gesunden Bevölkerung ausbreiten**, sind aber mittlerweile auch im Bereich des Gesundheitswesens als häufige Infektionsursache bekannt. Das Spektrum klinischer Symptome in Zusammenhang mit einer CA-MRSA Infektion reicht von einer reinen Besiedlung bis hin zu schweren, generalisierenden Infektionen, insbesondere von Haut und Lunge (David MZ and Daum RS 2010).

### Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit ESBL-Bildnern?

Bei ambulanten Patienten steht die Häufigkeit des Vorkommens multiresistenter Erreger (d. h. erworbene Resistenzen gegenüber mehreren Antibiotika) in direktem Zusammenhang mit vorausgegangenem Krankenhausaufenthalt. Diese Bakterien treten vor allem in Krankenhäusern auf, in welchen sie durch die **Multiresistenz** einen Selektionsvorteil besitzen. Multiresistente Erreger sind häufig verantwortlich für **nosokomiale Infektionen**, welche üblicherweise von Patient zu Patient innerhalb einer Einrichtung **übertragen** werden (Krankenhaus, Pflegeheim etc).

In den letzten Jahren ist jedoch weltweit eine Ausbreitung von ESBL-bildenden *E. coli* Stämmen in der Gesellschaft zu verzeichnen (Oteo J et al., 2010). Diese Stämme weisen  $\beta$ -Lactamasen vom CTX-M Typ auf, im Gegensatz zu den eher im Krankenhausbereich verbreiteten ESBL-Stämmen des TEM oder SHV Typs. Ein spezieller Klon mit dem CTX-M-15 Typ (O25:H4-ST131) hat sich mittlerweile weltweit ausgebreitet (Nicolas-Chanoine M-H et al., 2008). Nicht unerwartet findet sich dieser **am häufigsten in Urinen**. Viele dieser Stämme sind gegen eine große Zahl von Chemotherapeutika resistent und stellen die Versorgung von Patienten aus dem ambulanten Bereich vor große Probleme. Sie erhöhen die ohnehin schon bestehende Belastung durch ESBL in Krankenhäusern, da sie die gleichen Hygienemaßnahmen erfordern.

### Wieso ist es unabdingbar, die Sensibilität von *S. pneumoniae* gegenüber Antibiotika und vor allem gegenüber Penicillin G zu testen?

Seit über drei Jahrzehnten nimmt die **Resistenz der Pneumokokken gegenüber Penicillin G** in vielen Ländern kontinuierlich zu (weniger als 1 % im Jahr 1985, 10-50 % in der Mitte des 20. Jahrhunderts, Linares J, et al., 2010). Diese Resistenz ist im Allgemeinen mit **weiteren Resistenzen assoziiert** (Tetracyclinen, Makroliden). Hierdurch wird die empirische Antibiotikatherapie bei Infektion von Ohr, Nase und Rachen sowie bei bronchopulmonalen Infekten und Meningitis in Frage gestellt, da diese häufig durch *S. pneumoniae* verursacht werden. Die Penicillin G-Resistenz von *S. pneumoniae* kann sich auf andere  $\beta$ -Lactam-Antibiotika erstrecken, was eine weitere Testung erforderlich macht.





## Existieren Probleme bezüglich der Resistenz gegen Antimykotika?

Besonderheiten von Patienten, Prophylaxe mit Antimykotika und weitere Faktoren haben anscheinend zu **Änderungen im Spektrum von invasiven, pathogenen Pilzen** beigetragen. Infektionen mit resistenteren *Candida*-Spezies (z. B. *C. glabrata* oder *C. krusei*), *Aspergillus* (z. B. *A. terreus*) sowie anderen Schimmelpilzen scheinen auf dem Vormarsch zu sein, zumindest innerhalb bestimmter Patientengruppen (Pfaller MA et al., 2006). Diese Erreger sind resistent oder weniger empfindlich gegen einige häufig eingesetzte Antimykotika. Durch diese Änderungen der Epidemiologie und aufgrund einer größeren Auswahlmöglichkeit der therapeutischen Substanzen wird **die Empfindlichkeitsprüfung von Antimykotika eine zunehmende Notwendigkeit**, insbesondere für häufig gefundene Hefen-Isolate.

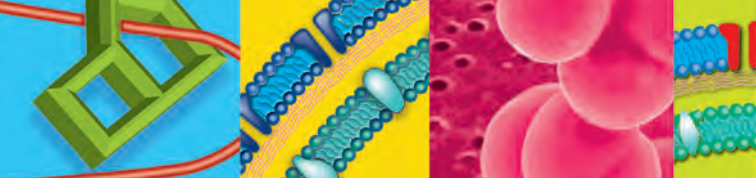
## Schlussfolgerungen

Die Empfindlichkeitsprüfung der Antibiotika als **Schnittstelle zwischen klinischer Diagnose und der therapeutischen Entscheidung** ist ein Schlüsselement, sowohl für die mikrobiologisch dokumentierte als auch für die empirische Antibiotikatherapie. Das Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung ist nicht nur von unmittelbarem Interesse für den Kliniker für die **gezielte Auswahl der antimikrobiellen Therapie**, sondern sie spielt auch eine wichtige Rolle als **Kontrollinstanz bei der Epidemiologie** lokaler Resistenzmuster von Bakterien und Pilzen.

Die Entwicklung der bakteriellen Resistenzmechanismen sowie die Entwicklung neuer Antibiotika und Labortechniken macht eine **enge Zusammenarbeit zwischen Mikrobiologen und behandelndem Arzt** wichtiger als je zuvor.

## LITERATUR

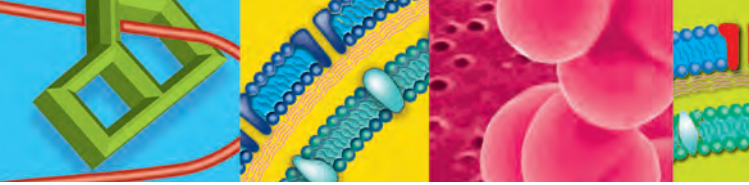
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests - Tenth Edition; M2-A10, 2009, CLSI, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Approved Standard—Eighth Edition; M7-A7, 2009, CLSI, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. Approved Standard—Third Edition; M27-A3, 2008, CLSI, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. Third Informational Supplement; M27-S3, 2008, CLSI, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. Approved Standard—Second Edition; M38-A2, 2008, CLSI, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Dta; Approved Guideline—Second Edition; M39-A2, 2005, CLSI, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Disk Testing. Twentieth Informational Supplement; M100-A7, 2010, CLSI, Wayne, PA.
- David MZ and Daum RS. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. *Clin Microbiol Rev*, 2010; 23:616-687.
- European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by agar dilution. *Clin Microbiol Infect*, 2000; 6:509-15.
- European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. *Clin Microbiol Infect*, 2003; 9:1-7.
- EUCAST definitions of clinical breakpoints and epidemiological cut-off values. 2010 At: <http://www.srga.org/Eucastwt/eucastdefinitions.htm>.
- EUCAST disk diffusion test. 2010. At: [http://www.eucast.org/eucast\\_disk\\_diffusion\\_test/](http://www.eucast.org/eucast_disk_diffusion_test/)
- Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:402-10.
- Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP. Interpretive reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *JAC* 2001;48:87-102
- Nicolas-Chanoine M-H, Blanco J, Leflon-Guibout V, et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:273-81.
- Oteo J, Pérez-Vásquez M, Campos J. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* : changing epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:320-6.
- Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. *CID* 2006; 43:53-14.
- Rex J and Pfaller MA. Has Antifungal Susceptibility Testing Come of Age? *Clin Infect Dis* 2002; 35:982-9.



Aufgrund einer mehr als 45-jährigen Erfahrung in der engen Zusammenarbeit mit Mikrobiologen ist bioMérieux weltweit als Marktführer im Bereich mikrobiologische Identifizierung (ID) und Empfindlichkeitsprüfung von Chemotherapeutika (AST) anerkannt.

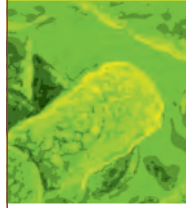
Die Expertise und das umfangreiche Wissen von bioMérieux werden von Laboratorien in aller Welt geschätzt. Wir bieten eine umfangreiche Palette innovativer, diagnostischer Lösungen, damit Patienten eine schnelle und gezielte antimikrobielle Therapie erhalten.





Aufgrund einer mehr als 45-jährigen Erfahrung in der engen Zusammenarbeit mit Mikrobiologen ist bioMérieux weltweit als Marktführer im Bereich mikrobiologische Identifizierung (ID) und Empfindlichkeitsprüfung von Chemotherapeutika (AST) anerkannt.

Die Expertise und das umfangreiche Wissen von bioMérieux werden von Laboratorien in aller Welt geschätzt. Wir bieten eine umfangreiche Palette innovativer, diagnostischer Lösungen, damit Patienten eine schnelle und gezielte antimikrobielle Therapie erhalten.



Lösungen von  
bioMérieux für die  
mikrobiologische  
Identifizierung und  
Empfindlichkeitsprüfung  
von Chemotherapeutika





# Lösungen von bioMérieux für die mikrobiologische Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung von Chemotherapeutika

04-12 / 9303-453/010/A / Dieses Dokument ist rechtlich nicht bindend. bioMérieux SA behält sich das Recht vor, ohne Mitteilung Änderungen vorzunehmen / bioMérieux SA behält sich das Recht vor, ohne Mitteilung Änderungen vorzunehmen / BIOMERIEUX, das blaue Logo, Empowering Clinical Decisions, API, ATB, Brest, Myla and VITEK sind verwendete, angemeldete und/oder eingetragene Marken von bioMérieux S.A. oder einer ihrer Niederlassungen / bioMérieux S.A. RCS Lyon 675 620 399 / Photos N. Bouchut, C. Caney / Gedruckt in Frankreich / HIERA, Conseil / RCS Lyon B 338 160 242

**bioMérieux Austria GmbH**  
Eduard-Kittenberger-Gasse 95b  
1230 Wien  
Tel. +43 (0)1 8650 650  
Fax +43 (0)1 8650 661

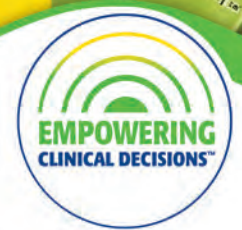
**bioMérieux (Suisse) SA**  
Avenue Blanc 53  
Case postale 2150  
1211 Geneva 2  
Tel. +41 (0)22 9065 760  
Fax +41 (0)22 9065 742  
[www.biomerieux.ch](http://www.biomerieux.ch)

**bioMérieux Deutschland GmbH**  
Weberstraße 8  
72622 Nürtingen  
Tel. +49 (0)7022 3007-0  
Fax +49 (0)7022 36110  
[www.biomerieux.de](http://www.biomerieux.de)  
[www.biomerieux.com](http://www.biomerieux.com)



Die Inhalte dieser Broschüre haben empfehlenden Charakter und keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Für die vom Mediziner gestellte Diagnose und die verordnete Therapie ist bioMérieux S.A. in keiner Weise haftbar.



## FRAGEN UND ANTWORTEN ZUR Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien, Hefen und Pilzen

