



Verein für **medizinische Qualitätskontrolle**
Association **pour le contrôle de Qualité medical**
Associazione **per il controllo di qualità medico**

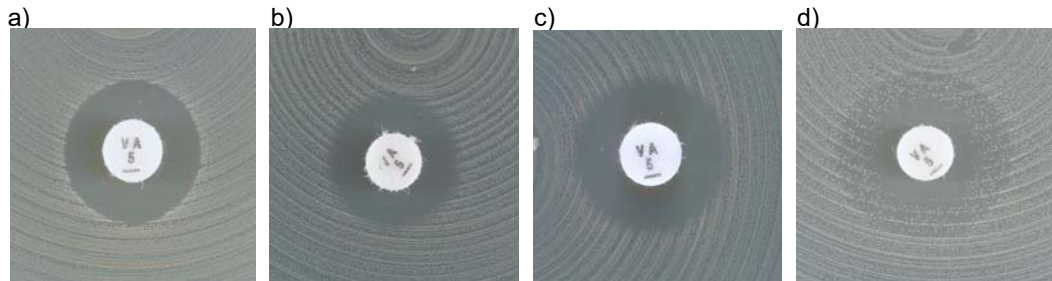
Kommentar zum Ringversuch B9 Mikrobiologie 2020-1

Probe A: Mittelstrahlurin / Harnwegsinfekt
Anforderung: Potentiell pathogene Bakterien (Genus + Spezies) + Resistenzprüfung

Der isolierte *Enterococcus faecium* bei diesem Harnwegsinfekt zeigt eine Vancomycin-Resistenz, Teicoplanin hingegen war sensibel. Die molekulare Untersuchung hat das Vorliegen des *vanB* Gens bestätigt. Das Vancomycin-Blättchen zeigte einen sensiblen Hemmhofdurchmesser von etwa 15mm. Der Hemmhofrand war aber auslaufend (Beurteilung siehe unten oder unter EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 10.0 und v. 9.0).

Die MHK für Vancomycin war mit 8 mg/L resistent, für Teicoplanin mit 0.75 mg/L sensibel. Wir haben für Vancomycin alle Ergebnisse als richtig bewertet, da es eine grosse Diskrepanz in den Resultaten gab. Auffallend war, dass mittels Vitek die Vancomycin-Resistenz nicht erfasst werden konnte.

Seit diesem Jahr muss bei der Resistenzprüfung zwingend der Resistenzmechanismus angegeben oder das Feld 'Kein spezieller Mechanismus' angekreuzt werden. Diese Informationen fließen nun in die Bewertung mit ein und zählen wie ein angegebenes Antibiotikum. Für *E. faecium* haben wir dieses Mal noch alle Bewertungen akzeptiert. Es gab daher keinerlei Abzug bei fehlenden oder falschen Angaben.



Beispiele der Hemmhofzone für *Enterococcus* spp. mit Vancomycin.

a) scharfer Hemmhofrand und Hemmhofdurchmesser ≥ 12 mm als 'sensibel' berichten.

b-d) auslaufender Hemmhofrand oder Einzelkolonien in der Hemmhofzone. Bestätigung mittels PCR oder als 'resistent' berichten, auch wenn der Hemmhofdurchmesser ≥ 12 mm beträgt.

Bei unserem Stamm lag keine hohe Gentamicin-Resistenz vor. Bitte beachten Sie, dass EUCAST seit 2014 für Enterokokken auch MHK-Werte für Ciprofloxacin und Levofloxacin anbietet; unser Stamm war gegen Chinolone resistent. Norfloxacin kann als Screening für eine Chinolon-Resistenz getestet werden. Solche Stämme sind spitalhygienisch ein grosses Problem. Wenn in einem Spital wegen einer hohen MRSA-Frequenz oft Glykopeptide (Vancomycin oder Teicoplanin) empirisch gegen *Staphylococcus aureus* eingesetzt werden müssen, dann ist der Selektionsdruck für Vancomycin-resistente Enterokokken besonders hoch.

Für Daptomycin gibt es noch keine Breakpoints. Der ECOFF liegt aber bei 4mg/l. Bei einer MHK von 2mg/l würden wir eine Empfindlichkeit annehmen. Es wurden alle Resultate akzeptiert.

Doxycyclin hingegen ist für *E. faecium* bei EUCAST nicht vorgesehen. Nächstes Mal werden wir dieses Antibiotikum bei *E. faecium* nicht mehr bewerten. Fosfomycin und Nitrofurantion wurden aus diesem Grund schon dieses Mal nicht bewertet.

Sulfamethoxazol/Trimethoprim (Baktrim) wurde als 'Resistent' akzeptiert. Es liegt eine unklare Aktivität von Sulfamethoxazol/Trimethoprim bei Enterokokken vor. Das klinische Ergebnis kann nicht vorhergesagt werden, weshalb Baktrim als Therapie nicht empfohlen wird.

Falls bei einem VRE mit Zusatzresistenzen eine Therapie notwendig ist, muss unbedingt mit einem Spezialisten für Infektionskrankheiten Kontakt aufgenommen werden.

Infolge der VRE-Ausbrüche in verschiedensten Spitälern werden vermehrt VRE-Screenings durchgeführt. Dabei können Stämme, wie der von uns versandte *Enterococcus faecium* leicht verpasst werden. Wir wollten hiermit auf diese Fälle aufmerksam machen. Bezüglich Imipenem verweisen wir auf den Anhang, in welchem das Problem der Empfindlichkeit bei erhöhter Dosierung für 2020 erklärt wird.

Identifikation	Anzahl
<i>Enterococcus faecium</i>	55
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1
<i>Enterococcus species</i>	1

Probe B: Trachealsekret / Ventilatorassoziierte Pneumonie
Anforderung: Potentiell pathogene Bakterien (Genus + Spezies) + Resistenzprüfung

Enterobacter cloacae als Erreger einer Ventilatorassoziierten Pneumonie wurde von fast allen Teilnehmern korrekt identifiziert. Wir haben sowohl *E. cloacae* wie auch *Enterobacter cloacae complex* und *Enterobacter hormachei* mit der vollen Punktzahl bewertet. Letzterer gehört auch zu *E. cloacae complex*.

E. cloacae zeigt zunehmend Resistenzen; im vorliegenden Fall konnte neben der AmpC-Überexpression auch eine ESBL (Extended-Spectrum-BetaLactamase) vom Typ CTX-M sowie eine Carbapenemase der Klasse D (OXA-48) nachgewiesen werden. Alle getesteten Cephalosporine sowie Piperacillin/Tazobactam waren resistent.

An sich sieht EUCAST vor, dass man die Resistenz-Resultate so berichtet, wie sie abgelesen wurden. Allerdings gibt es Kliniker, welche bei überexprimiertem AmpC mit Piperacillin/Tazobactam und 4. Generation Cephalosporinen zurückhaltend sind.

Wir sehen vermehrt – viel häufiger als durch Carbapenemase bedingte – Carbapenem-Resistenzen, welche sich zuerst in einer Ertapenem-Resistenz zeigen. Die Ursache dafür sind Porindefekte; wir haben alle Resultate von Imipenem und Meropenem akzeptiert. Ertapenem war resistent. Für Ertapenem existiert keine 'I'-Zone, diese Angabe wurde dieses Mal trotzdem mit der halben Punktzahl bewertet. Als Screening für eine mögliche Carbapenem-Resistenz wird bei EUCAST der Meropenem-Hemmhof von <28mm oder die MHK von >0.12mg/l genannt, um weitere Abklärungen vorzunehmen. Temocillin ist bei OXA-48 resistent. Die Resistenz gegenüber Temocillin ist oft auch bei überexprimiertem AmpC vorhanden. Sie finden das EUCAST-Dokument auf http://www.eucast.org/resistance_mechanisms. Bei OXA-Carbapenemase kann durchaus Meropenem noch einen empfindlichen Hemmhof (25-28 mm) zeigen, aber gleichzeitig ist Piperacillin-Tazobactam resistent, was eine weitere Abklärung erforderlich macht.

Bezüglich Aminoglykosid-Resistenz sind die Regeln von EUCAST in Überarbeitung. Für Amikacin haben wir alle Resultate akzeptiert.

Bei Probe B wurden – im Gegensatz zu Probe A – die Resistenzmechanismen bewertet. Für die volle Punktzahl mussten alle 3 vorhandenen Mechanismen und 3 korrekt getestete Antibiotika angegeben werden. Bei fehlenden Angaben erteilten wir entsprechende Abzüge.

Identifikation	Anzahl
<i>Enterobacter cloacae</i>	27
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	28
<i>Enterobacter hormachaei</i>	1
<i>Pseudomonas luteola</i>	1

Probe C: oberflächlicher Wundabstrich / Schnittverletzung
Anforderung: Potentiell pathogene Bakterien (Genus + Spezies)

Es handelte sich um *Erysipelothrix rhusiopathiae* den Erreger des Erysipeloids, einer lokalisierten Cellulitis bei Personen mit Tierkontakt (z.B. Metzgern oder Fischhändlern). Dieses Gram-positive Stäbchen ist im Tierreich weit verbreitet. Gelegentlich kommt es zu Septikämie oder Endocarditis.

Der Keim ist durch MALDI-TOF, API Coryne und VITEK 2 leicht zu identifizieren. Die richtige Diagnose konnte von den meisten Teilnehmern gestellt werden. Wichtig sind Grampräparat (gerade, oft fädige, gelegentlich kurze Ketten bildende sporenlöse grampositive Stäbchen) und die H₂S-Bildung im TSI. Gas wird aus Kohlenhydraten nicht gebildet.

E. rhusiopathiae ist Penicillin sensibel und Vancomycin resistent.

Identifikation	Anzahl
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	53
<i>Erysipelothrix species</i>	1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	1
<i>Cutibacterium acnes</i>	1

Probe D: Gelenkspunktat / Septische Arthritis Kind
Anforderung: Potentiell pathogene Bakterien (Genus + Spezies)

Kingella kingae wird am häufigsten aus Gelenkspunktaten von Kindern isoliert.

K. kingae ist nicht in den Datenbasen der Gram-negativen API-Systeme vorhanden, aber in der Datenbank der Vitek2 *Neisseria-Haemophilus*-Karte und MALDI-TOF, kann aber durch morphologische Kriterien vermutet werden. Als Alternative kommen Zucker des Systems API NH in Frage.

Es handelt sich um ein Gram-negatives Stäbchen, das kokkoid, aber auch bis 2-3 µm lang sein kann und in Zweier- oder Kettenform auftritt. Charakteristisch sind hohe Nährbodenansprüche, β-Hämolyse, Oxidase+, Nitrat-, Katalase-, Säurebildung aus Glukose und Maltose. Letztere muss in supplementierten Nährböden (z.B. CTA mit Serumzusatz) getestet werden (Hinweis: falls in einem Röhrchen kein Wachstum erfolgt, darf dies nicht als "negativ", sondern als "kein Wachstum" interpretiert werden!).

Identifikation	Anzahl
<i>Kingella kingae</i>	52
<i>Bordetella hinzii</i>	3
<i>Pasteurella multocida</i>	1
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>	1

Probe E: Blutkultur / Endocarditis
Anforderung: Potentiell pathogene Bakterien (Genus + Spezies)

Haemophilus parainfluenzae ist vor allem als normaler Besiedler im oberen Respirationstrakt bekannt, gelegentlich wird er aber auch für eine akute Mittelohrentzündung, eine Sinusitis und eine akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis verantwortlich gemacht.

H. parainfluenzae kann zur HACEK-Gruppe der Endocarditis-Erreger gezählt werden, welche ca. 1% aller Endocarditidis-Erreger ausmachen. Hingegen ist weniger bekannt, dass *H. parainfluenzae* im Kindesalter, ja sogar bei Neugeborenen zu invasiven Infektionen führen kann (Govind et al. 2012. *Haemophilus parainfluenzae* : report of an unusual cause of neonatal sepsis and a literature review.

J Infect Dev.Ctries. 6:748-750).

Das vorliegende Isolat stammt von einer Blutkultur bei HACEK-Endocarditis. Die Diagnose ist den meisten Teilnehmern gelungen. Die verschiedenen Biotypen von *Haemophilus parainfluenzae* sind mindestens für eine der drei folgenden Reaktionen positiv: Indol, Ornithindecaboxylase und Urease; sie sind immer V-Faktor abhängig. *Aggregatibacter aphrophilus* umfasst die früheren *H. aphrophilus*

und ebenfalls die V-Faktor abhängigen *H. paraphrophilus*; letztere können aber von *H. parainfluenzae* durch die drei genannten Reaktionen (alle drei negativ) abgegrenzt werden.

Unser Stamm war Betalactamase/Cefinase negativ, aber Ampicillin sowie weitere β -Lactame (Ceftriaxon, Cefepim) resistent. Es handelt sich dabei um einen sogenannten BLNAR (Betalactamase negativ, Ampicillin resistent); deshalb auch Amoxicillin/Clavulansäure resistent. Des Weiteren war unser Stamm resistent gegen Augmentin, Ciprofloxacin und Tetracyclin. Für Meropenem war er empfindlich. Wir müssen leider vermehrt damit rechnen, dass solche Stämme auftreten.

Identifikation	Anzahl
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	54
<i>Haemophilus species</i>	2
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	1

Mit freundlichen Grüßen

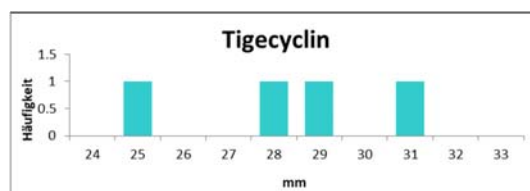
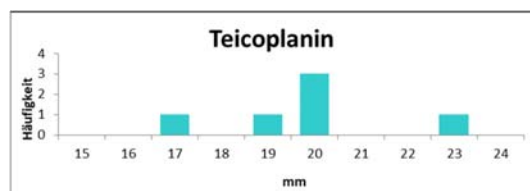
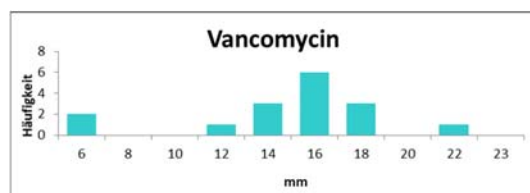
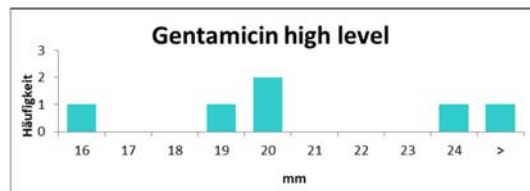
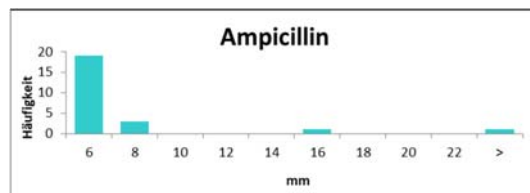
Zbinden

Hufschmid

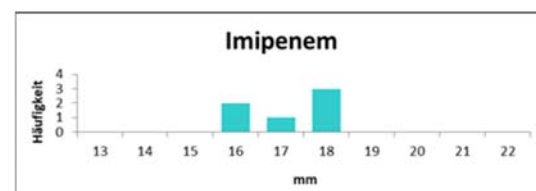
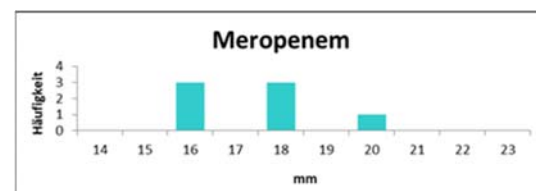
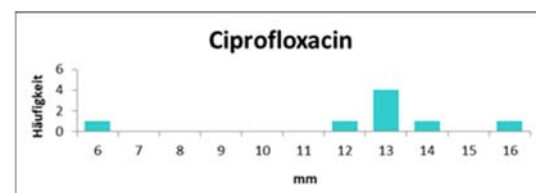
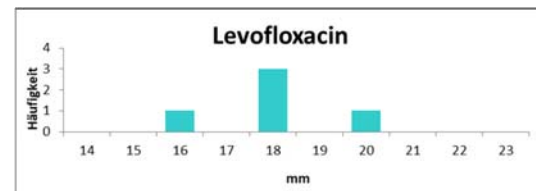
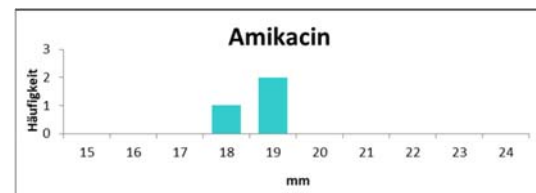
Prof. Dr. R. Zbinden

F.S. Hufschmid-Lim

Resistenzprüfung Probe A



Resistenzprüfung Probe B



Information bezüglich Einführung EUCAST 2020

Wie Sie alle wissen, hat EUCAST 2019 neu „i“ für empfindlich bei erhöhter Dosierung eingeführt: „i“ sollte also von den Ärzten nicht mehr als resistent betrachtet werden. Aber gleichzeitig hat EUCAST 2019 bei einigen Antibiotika „HE“ für high exposure eingeführt, z. B. bei Ciprofloxacin für *Pseudomonas aeruginosa*. Der Breakpoint von Ciprofloxacin für *P. aeruginosa* war 2019 26 mm, d.h. ein Hemmhof von >26 mm bedeutet, dass *P. aeruginosa* auf Ciprofloxacin empfindlich ist, aber bei einer hohen Dosierung. Das war das Konzept 2019 und ist es auch noch 2020: EUCAST hat die „HE“ entfernt und im Gegenzug den Breakpoint für empfindlich auf >50 mm gesetzt (<26 mm bedeutet resistent). Ein Hemmhof von >26 mm ist jetzt „i“, also empfindlich bei erhöhter Dosierung. Dies ist also die identische Information wie 2019, aber anders dargestellt.

Leider müssen wir davon ausgehen, dass die Ärzte, aber auch die meisten Laboratorien letztes Jahr die Bemerkung „HE“ nicht realisiert und umgesetzt haben, so dass jetzt die neue Darstellung mit der identischen Information (empfindlich >50 mm) irritiert.

Wir haben im SAC besprochen, dass wir die neuen EUCAST Breakpoints 2020 möglichst erst Mitte Jahr umsetzen. Es gibt auch europäische Anfragen, wie die erhöhten Dosierungen bei *P. aeruginosa* definiert sind. Wir sind im SAC daran, diese Informationen zu sammeln. Hier sehen Sie die Lösung, welche wir für das UniversitätsSpital Zürich getroffen haben.

Neue Definitionen der Antibiotika Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa*

Im Jahr 2019 wurde bei EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) generell die frühere Kategorie «I» («intermediär») zu «sensibel bei erhöhter Dosierung» umgewandelt. Bei *Pseudomonas aeruginosa* wurde bei sensiblen Hemmhöfen der Hinweis einer erhöhten Dosierung gegeben.

In den neusten EUCAST Richtlinien (2020) wird der Hinweis für eine erhöhte Dosierung anders dargestellt, nämlich dass zuvor sensible Hemmhöfe von 18 bis 49 mm nur noch als «I» angegeben werden, was einer Empfindlichkeit bei erhöhter Dosierung entspricht. Von «S» wird erst bei Hemmhöfen von mindestens 50 mm gesprochen.

Änderung der Hemmhof Grenzwerte nach EUCAST am Beispiel Piperacillin-Tazobactam

2019	2020
Hemmhof <18 mm = R (resistent)	Hemmhof <18 mm = R (resistent)
Hemmhof ≥18 mm = S (sensibel bei erhöhter Dosierung)	Hemmhof 18 - 49 mm = I (sensibel bei erhöhter Dosierung)
	Hemmhof ≥50 mm = S (sensibel)

Nach EUCAST können Pseudomonaden weiterhin mit Antibiotika behandelt werden, welche als «I» gelten, allerdings mit erhöhter Dosierung. Die untenstehende Tabelle zeigt diese höhere Dosierung nach EUCAST bei normaler Nierenfunktion.

Erhöhte Dosierung für die antibiotische Therapie von *P. aeruginosa* mit «I» (intermediärer) Empfindlichkeit

Wirkstoff	Erhöhte Dosis bei normaler Nierenfunktion
Piperacillin-Tazobactam	4.5 g alle 6 h i.v.
Ceftazidim	2 g alle 8 h i.v.
Cefepim	2 g alle 8 h i.v.
Imipenem	1 g alle 6 h i.v.
Meropenem	2 g alle 8 h i.v.
Ciprofloxacin	750 mg alle 12 h p.o. ODER 400 mg alle 8 h i.v.

Beiliegend erhalten Sie noch einmal die Stellungnahme des SAC (Schweiz. Antibioogramm-Komitees) zu den neuen Definitionen SIR von EUCAST 2019.

Wir werden uns im **Juni** wieder melden, wenn sich die SAC-Gruppe noch einmal beraten hat.