



## Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) im Zusammenhang mit der Klassifikation von 3MRGN und 4MRGN durch mikrobiologische Laboratorien

### Welche Konsequenz hat die Neudefinition der „I“-Kategorie durch EUCAST ab dem 01.01.2019 für die MRGN-Klassifikation?

Die Neudefinition der I-Kategorie besagt, dass eine als „I“ interpretierte Resistenztestung ab 01.01.2019 ausschließlich bedeutet, dass ein Therapieerfolg mit diesem Antibiotikum bei Gabe einer hohen Dosis bzw. einer erhöhten Exposition des Erregers sehr wahrscheinlich ist. Das neue „I“ ist somit gleichbedeutend mit „sensibel (S) mit Dosierungsempfehlung“. Die bisherige Regelung der MRGN-Klassifikation, als I interpretierte Testergebnisse für Hygienezwecke als resistent (R) zu werten, ist daher nicht mehr definitionsgerecht.

Um die MRGN-Klassifikation dieser Neudefinition anzupassen, hat die KRINKO eine Ergänzung zur Empfehlung „Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen“ (Bundesgesundheitsblatt 2012; 55, S. 1313) veröffentlicht (Epid Bull 2019;9:82 – 83 | DOI 10.25646/5916).

Diese Ergänzung legt dar, dass künftig bei Verwendung des EUCAST-Systems nur die mit „R“ bewerteten Antibiotika für die Klassifizierung als MRGN verwendet werden.

Da Carbapenemasen jedoch insbesondere bei *Enterobacterales* nicht immer eine Erhöhung der gemessenen Carbapenem-MHKs in den Bereich von „R“ bedingen müssen, ist es laut der Ergänzung der KRINKO-Empfehlung essentiell, dass das Labor ein geeignetes Verfahren zur Detektion von Carbapenemasen anwendet. In diesem Zusammenhang wird auf die EUCAST-Screening cut-offs zur Carbapenemasedetektion oder die Einsendekriterien des NRZ verwiesen.

Weiterführende Informationen sind auch auf der Homepage des NAK (<http://www.nak-deutschland.org/das-neue-i.html>) zu finden.

## **Welche Bedeutung hat die MRGN-Klassifikation für die Therapie?**

Keine!

Die MRGN-Klassifikation dient ausschließlich krankenhaushygienischen Zwecken. Sie soll nicht das Antibiogramm auf dem mikrobiologischen Befund beeinflussen. In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass mikrobiologische Befunde mindestens zwei unterschiedliche Ziele haben: (a) sie sollen die Therapie leiten und (b) Grundlage für krankenhaushygienische Empfehlungen sein.

Die Frage, wie Antibiogramme auf dem Befund erscheinen sollen, ist Gegenstand der Tätigkeit von EUCAST sowie des Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee NAK (<http://www.nak-deutschland.org>).

## **Was waren die Grundgedanken hinter der Entwicklung der MRGN-Klassifikation?**

Die MRGN-Klassifikation soll krankenhaushygienische Maßnahmen im Zusammenhang mit mehrfachresistenten Gram-negativen Bakterien erleichtern. Multiresistenz bei Gram-negativen Erregern ist ein komplexes Phänomen, hervorgerufen durch eine Vielzahl unterschiedlicher Resistenzmechanismen in ganz unterschiedlichen Bakterienspezies. Es gab bisher zahlreiche verschiedene Definitionen der Multiresistenz bei Gram-negativen Erregern. Die MRGN-Klassifikation soll für krankenhaushygienische Zwecke prägnant zwei Ausprägungsgrade der Multiresistenz unterscheiden, nämlich 3MRGN und 4MRGN. Im Gegensatz zu den meisten früheren Definitionen der Multiresistenz werden bei der MRGN-Klassifikation nicht alle Antibiotika gleichermaßen gewichtet, sondern es fließen nur die vier klinisch-therapeutisch wichtigsten Antibiotikaklassen ein: Ureidopenicilline, Cephalosporine der dritten Generation, Carbapeneme und Fluoroquinolone.

Dadurch soll erreicht werden, dass krankenhaushygienische Anstrengungen gerade bei solchen Erregern erfolgen, bei denen eine Übertragung auf einen weiteren Patienten therapeutisch besonders gravierende Konsequenzen hätte.

## **Soll auf dem Befund noch angegeben werden, ob es sich um einen ESBL handelt?**

Auf jeden Fall soll das Labor auf dem Befund angeben, ob es sich um einen 3MRGN handelt oder nicht.

Es spricht nichts dagegen, dem Einsender auch weiterhin die Information mitzuteilen, ob es sich bei dem Isolat um einen ESBL-Bildner handelt. Schließlich können die meisten automatisierten Resistenztestungsverfahren eine ESBL-Produktion bei *E. coli*, *K. pneumoniae* und *P. mirabilis* sehr zuverlässig detektieren und es gibt keinen Grund, dem Kliniker diese Information zu verschweigen, denn sie könnten für die therapeutische Wertung des Befundes relevant sein.

## Welche Textbausteine sind auf den Befunden empfehlenswert?

Es empfiehlt sich, Textbausteine zu benutzen, die sinngemäß die folgenden Informationen geben:

- 3MRGN ! (s. entsprechende Empfehlung der KRINKO)
- 4MRGN ! (s. entsprechende Empfehlung der KRINKO)
- Isolat mit speziellen Resistenzen. In bestimmten Bereichen (z.B. der Neonatologie) sollte es wie ein 3MRGN behandelt werden (z. B. bei *K. pneumoniae* mit ESBL aber Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin)

Labore, die Antibiogramme interpretieren und damit unter bestimmten Voraussetzungen ein formal sensibles Ergebnis als resistent befunden, können dies durch Textbausteine kenntlich machen, damit transparent ist, warum z. B. keine Klassifikation als 3MRGN erfolgte.

## In Tabelle 2 (KRINKO-Empfehlungen, Bundesgesundheitsblatt 2012; 55, S. 1313) findet sich in der zweiten Spalte bei den Cephalosporinen und bei den Carbapenemen die Formulierung 'und/oder'. Wie ist dies zu verstehen?

Bei *Enterobacterales* und *Acinetobacter baumannii*-Gruppe sollte es als Oder-Verknüpfung angewandt werden, bei *Pseudomonas aeruginosa* als Und-Verknüpfung.

## In Tabelle 2 (KRINKO-Empfehlungen, Bundesgesundheitsblatt 2012; 55, S. 1313) steht Piperacillin als Leitsubstanz, nicht mehr Piperacillin-Tazobactam wie noch in der erstmaligen Veröffentlichung der MRGN-Klassifikation im Epidemiologischen Bulletin (36/2011). Was ist nun gültig? Was ist der Grund für diese Änderung?

Gültig ist die Tabelle 2 in den aktuellen KRINKO-Empfehlungen bzw. deren Fortschreibung, nicht die Tabelle im Epidemiologischen Bulletin 36/2011.

Es soll hier nochmal betont werden, dass es hier nur um die MRGN-Klassifikation für krankenhaushygienische Zwecke geht. Die KRINKO-Empfehlungen äußern sich nicht dazu, wie Piperacillin-Tazobactam bei ESBL-Stämmen im Antibiogramm erscheinen soll. Dies muss das mikrobiologische Labor anhand der verwendeten Norm (EUCAST oder CLSI) und/oder dem aktuellen Wissensstand zu dieser Thematik festlegen.

Ausschlaggebend für die Verwendung von Piperacillin statt Piperacillin-Tazobactam für die MRGN-Klassifikation waren die folgenden Gründe:

- Piperacillin-Tazobactam ist bei vielen ESBL-Stämmen *in vitro* sensibel. Es wird aber in Deutschland bei solchen Bakterienstämmen nicht einheitlich befundet. Während einige Labore es entsprechend EUCAST-Empfehlungen als sensibel berichten, interpretieren andere Labore es als resistent. Für beide Vorgehensweisen gibt es Argumente und ein einheitliches Vorgehen in

- dieser Frage ist auch mittelfristig nicht zu erwarten.
- Die Resistenztestung für Piperacillin-Tazobactam und damit auch die Ermittlung der Resistenzkategorie ist stark methodenabhängig (Pitout *et al.*, Int J Antimicrob Agents 2008; 32: 333-338; Titelman *et al.*, APMIS 2011; 119: 853-863).
  - Würde man für die Klassifikation das Testergebnis für Piperacillin-Tazobactam nach den *in vitro*-Ergebnissen ohne etwaige Interpretation heranziehen, würde das bedeuten, dass von allen ESBL-*K. pneumoniae* und -*E. coli* lediglich 10-30 % als 3MRGN klassifiziert würden (Titelman *et al.*, APMIS 2011; 119: 853-863). Angesichts der Tatsache, dass für die Klassifikation als 3MRGN bereits die Fluorochinolon-Resistenz gefordert wird und damit nur ca. 80 % aller ESBL-*K. pneumoniae* und -*E. coli* in diese Kategorie fallen und unter Berücksichtigung, dass bei diesen Stämmen nur in Risikobereichen des Krankenhauses besondere hygienische Maßnahmen ergriffen werden, würde eine weitere Einengung der 3MRGN-Kategorie durch Berücksichtigung des *in vitro*-Ergebnisses von Piperacillin-Tazobactam der Grundaussage der Empfehlungen zuwiderlaufen und sich auch zu stark von Empfehlungen anderer europäischer Länder unterscheiden.

**Unser Labor benutzt ein Testpanel, das Piperacillin nicht enthält. Müssen wir aufgrund der KRINKO-Empfehlungen jetzt ein anderes Panel benutzen?**

Nein!

Labore, die Piperacillin routinemäßig nicht testen, können zum Zweck der Klassifikation das Ergebnis ableiten. *Enterobacterales* und *Pseudomonas aeruginosa* mit Resistenz gegen Cefotaxim und/oder Ceftazidim können dementsprechend als Piperacillin resistent bewertet werden.

Folgende Konstellation ist als 3MRGN zu klassifizieren:

- Piperacillin nicht getestet
  - Piperacillin-Tazobactam S
- aber
- Cefotaxim R
  - Ceftazidim S
  - Ciprofloxacin R

(Für den Zweck der Klassifikation kann das Ergebnis für Piperacillin abgeleitet werden: Wenn bei *Enterobacterales* und *Pseudomonas aeruginosa* Cefotaxim oder Ceftazidim R sind, kann hier Piperacillin als R angenommen werden, eine Testung/Nachtestung ist also nicht nötig. Somit sind hier die Bedingungen für 3MRGN erfüllt.)

## **Kann Cefepim bei der Klassifikation von *Pseudomonas aeruginosa* berücksichtigt werden?**

Cefepim ist in Tabelle 2 (KRINKO-Empfehlungen, Bundesgesundheitsblatt 2012; 55, S. 1313) nicht explizit erwähnt, sondern nur implizit als '4. Generations-Cephalosporin'. Dennoch empfiehlt es sich, Cefepim durchaus zur Klassifikation heranzuziehen. Die folgende Konstellation bei einem *P. aeruginosa* wäre also weder ein 3MRGN noch ein 4MRGN:

- Piperacillin R
- Ceftazidim R
- Cefepim S
- Imipenem R
- Meropenem S
- Ciprofloxacin S

(Bei *P. aeruginosa* werden nicht Oder-, sondern Und-Verknüpfungen innerhalb der Antibiotikagruppen angewandt und auch das Cefepim berücksichtigt. Damit sind die Kriterien für 3MRGN oder 4MRGN hier nicht erfüllt.)

## **In den KRINKO-Empfehlungen ist von *Acinetobacter baumannii* die Rede. Wie soll bei anderen *Acinetobacter* spp. verfahren werden?**

Dort, wo im Abschnitt zur MRGN-Klassifizierung *Acinetobacter baumannii* steht, ist eigentlich *Acinetobacter baumannii*-Gruppe gemeint. Das heißt bei *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter seifertii* und *Acinetobacter lactucae* (früher *A. dijkschoorniae*) wird genauso verfahren. Andere *Acinetobacter* spp. hingegen werden nicht mit einer MRGN-Klassifikation versehen.

## **Wie verhält es sich bezüglich der Meldepflicht, die für *Acinetobacter* spp. bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante oder mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Carbapenemen gilt?**

Die Meldepflicht muss hier getrennt von der MRGN-Klassifikation betrachtet werden, da die Meldepflicht in Form des Ausdrucks „*Acinetobacter* spp.“ im Gegensatz zur MRGN-Klassifikation gegenwärtig alle *Acinetobacter*-Spezies einschließt. Es kann also den Fall geben, dass ein Isolat meldepflichtig ist, aber nicht als MRGN klassifiziert wird.

## **Wie soll bei *Pseudomonas* spp. außer *P. aeruginosa* verfahren werden?**

*Pseudomonas* spp. außer *P. aeruginosa* sind nicht Gegenstand der Empfehlungen und werden dementsprechend nicht als 3MRGN oder 4MRGN klassifiziert.

**Üblicherweise wird die Testung von Ertapenem empfohlen, um bei *Enterobacterales* Carbapenemasen zu detektieren. Ist es richtig, dass die Ertapenem-Testung nach den KRINKO-Empfehlungen jetzt nicht mehr nötig ist?**

Nein!

Gemäß KRINKO-Empfehlungen (Bundesgesundheitsblatt 2012; 55, Seite 1315 unter Punkt B) werden *Enterobacterales* als 4MRGN klassifiziert, wenn eine Carbapenemase nachgewiesen wurde und zwar unabhängig vom Antibiogramm. Um bei *K. pneumoniae*, *K. variicola*, *K. oxytoca*, *E. coli* und *Proteus* spp. eine Carbapenemase mit ausreichender Sensitivität finden zu können, wird die Testung von Ertapenem bei diesen Spezies ausdrücklich empfohlen! Außerdem kann das Ergebnis der Untersuchung therapeutisch relevant sein.

**Gilt die Empfehlung, dass der Nachweis einer Carbapenemase die Klassifizierung als 4MRGN bedingt, nur für *Enterobacterales* oder auch für andere Erregergruppen?**

Die Regel, dass der Nachweis einer Carbapenemase die Klassifizierung als 4MRGN bedingt, ist seit der Ergänzung der Empfehlung aufgrund der Neudefinition der „I“-Kategorie seitens EUCAST (Epid Bull 2019;9:82 – 83 | DOI 10.25646/5916 ) für alle behandelten Spezies gültig. Die zuvor vorhandene Ausnahme bei *Pseudomonas aeruginosa* besteht somit nicht mehr und der Nachweis einer Carbapenemase bedingt nun auch bei dieser Spezies die Klassifizierung als 4MRGN.

**Bei einem *Enterobacterales*-Isolat findet man ein resistentes Ergebnis für Meropenem, jedoch ein sensibles Ergebnis für Imipenem. Eine Carbapenemase wurde aber ausgeschlossen. Wie soll dieses Isolat klassifiziert werden?**

Gemäß KRINKO-Empfehlungen (Bundesgesundheitsblatt 2012; 55, S. 1313, Punkt A) sollte ein Isolat als 4MRGN klassifiziert werden, wenn eine Carbapenem-resistenz vorliegt. Da bei *Enterobacterales* eine Oder-Verknüpfung zu empfehlen ist, wäre ein solches Isolat somit formal als 4MRGN zu werten. Hier liegt insofern ein Grenzfall vor, als dass die meisten Experten ein solches Isolat als hygienisch weniger bedeutsam einschätzen würden als einen carbapenemaseproduzierenden Stamm mit dem gleichen Phänotyp. Aus mikrobiologischer Sicht könnte aber immerhin trotz der 4MRGN-Klassifikation ein vereinfachtes Vorgehen bei der Entisolierung des Patienten im weiteren Verlauf empfohlen werden.

**EUCAST nennt inzwischen auch Grenzwerte für spezifische Infektionen, z.B. für Meropenem im Fall einer Meningitis. Sind diese Grenzwerte für die MRGN-Klassifikation relevant?**

Nein!

Zum Zeitpunkt der Erstellung der MRGN-Klassifikation gab es diese infektionsspezifischen Breakpoints noch nicht, sodass diese Frage erst in der Folge aufgetreten ist. Da das Ziel der MRGN-Klassifikation die korrekte Handhabung von Patienten bzw. Bakterienstämmen im Sinne der Krankenhaushygiene ist, orientieren sich die Empfehlungen dementsprechend an den dafür relevanten Kriterien, also den normalen, nicht infektionsspezifischen Grenzwerten.