

# Einführung der EUCAST Antibiotikarichtlinien durch die schweizerischen Laboratorien: mikrobiologische und klinische Implikationen

Jacques Bille (Lausanne) – Präsident Swiss Antibigram Committee (SAC)

Reinhard Zbinden (Zürich) – Sekretär SAC, Präsident Schweizerische Gesellschaft für Mikrobiologie (SGM)

## EINLEITUNG

Die in vitro Bestimmung der Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika ist unerlässlich, um einerseits direkt die Antibiotikatherapie des einzelnen Patienten und andererseits indirekt dank der Kenntnis der lokalen Antibiotikaresistenzlage die empirische Therapie zu steuern. Sie ist auch nützlich, die Resistenzentwicklung auf lokaler (Spital) und nationaler Ebene (wie es das Anresisprogramm macht: [www.anresis.ch](http://www.anresis.ch)) zu verfolgen. Es wurden mehrere Methoden für die Erstellung eines Antibiotogramms entwickelt und kalibriert; sie beruhen einerseits auf der Agardiffusion (Blättchen-Agardiffusionstest oder Etest) und andererseits auf der Bouillonverdünnungsmethode (Mikrodilution). Heute benutzen die grösseren Laboratorien mehrheitlich dafür Automaten, welche oft ein Expertensystem besitzen.

Die Interpretation dieser Teste und die Angabe der Resultate (E für empfindlich, R für resistent, I für intermediär) an den Kliniker beruhen in der Schweiz seit Jahren auf den kritischen Konzentrationen (clinical breakpoints) eines amerikanischen Komitees (NCCLS, heute CLSI).

In Europa haben mehrere Länder ihre eigenen Methoden und Beurteilungskriterien entwickelt (BSAC in Grossbritannien, CA-SFM in Frankreich, CRG in den Niederlanden, DIN in Deutschland, NWGA in Norwegen und SRGA in Schweden). Seit einigen Jahren hat ein europäisches Expertenkomitee (EUCAST für European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) unter der Ägide der Europäischen Gesellschaft für Klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID) an einer Harmonisierung gearbeitet, um in Europa mit einer einheitlichen Methodik die Empfindlichkeitsprüfung von Bakterien durchzuführen.

## Organisation und Ziele von EUCAST

EUCAST besteht aus einem grossen erweiterten Vorstand (General Committee) mit einem offiziellen Vertreter jedes

Landes und einem kleineren "Steering Committee", welchem je ein Vertreter der sechs früheren nationalen Antibiotika-Komitees und zwei Delegierte des Vorstandes angehören. EUCAST pflegt enge Beziehungen mit der EMEA (European Medicines Agency) und dem ECDC (European Center for Disease Prevention and Control), und beruft ad-hoc Expertengruppen wie auch Untergruppen (Subkomitees) für Antimykotika, Anaerobier und Expertensysteme.

Die zwei Hauptziele von EUCAST sind:

- die Erstellung der kritischen Werte (clinical breakpoints) für die bestehenden und zukünftigen antimikrobiellen Stoffe in Zusammenarbeit mit ESCMID, EMEA und ECDC
- die Entwicklung von standardisierten Methoden zur Testung antimikrobieller Stoffe wie auch von Verfahren für die interne Qualitätskontrolle.

Weitere Ziele betreffen

- die Erfassung der Verteilung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der Wildtypstämme (Wild Type MIC, siehe weiter unten) jeder Bakterien- und Pilzart
- die Interaktion mit Organisationen wie EMEA, ECDC, EFSA (European Food Safety Authority) und EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) und mit den nationalen Komitees, welche für die Bestimmung der Resistenzprüfungsverfahren zuständig sind.

Der Ansprechpartner von EUCAST für die Schweiz ist das SAC (Swiss Antibigram Committee), welches im Juni 2010 aus einer Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Mikrobiologie entstanden ist (siehe Website der SGM: [www.swissmicrobiology.ch](http://www.swissmicrobiology.ch)). In diesem Komitee sind die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie, die Schweizerische Gesellschaft für Spitalhygiene, Swissnoso und Anresis vertreten.

Die Rolle des SAC liegt hauptsächlich in der Unterstützung

der Laboratorien bei der Einführung und der Umsetzung von EUCAST. Zugleich bewertet die SAC Auswirkungen dieser Umstellung im Hinblick auf die Konsequenzen nicht nur für das Labor, sondern auch für die Antibiotikatherapie, die epidemiologische Massnahmen und für die Infektionskontrolle.

Die Richtlinien von EUCAST bieten gegenüber denjenigen von CLSI einige Vorteile:

- sie basieren auf den von der EMEA zugelassenen Indikationen der Antibiotikatherapie und auf den in Europa üblichen Dosierungen
- sie sind unabhängig von jeglichen kommerziellen Interessen, transparent und nachvollziehbar
- sie sind unentgeltlich auf einer öffentlichen Website zugänglich
- sie können regelmässig aufgrund einfacher Vorstösse von mehreren Partnern (EMEA, EUCAST, pharmazeutische Firmen) verändert werden

## EUCAST in der Schweiz

Vor dem Hintergrund der europäischen Harmonisierungsbemühungen hat die Schweizerische Gesellschaft für Mikrobiologie – wie die Mehrzahl der

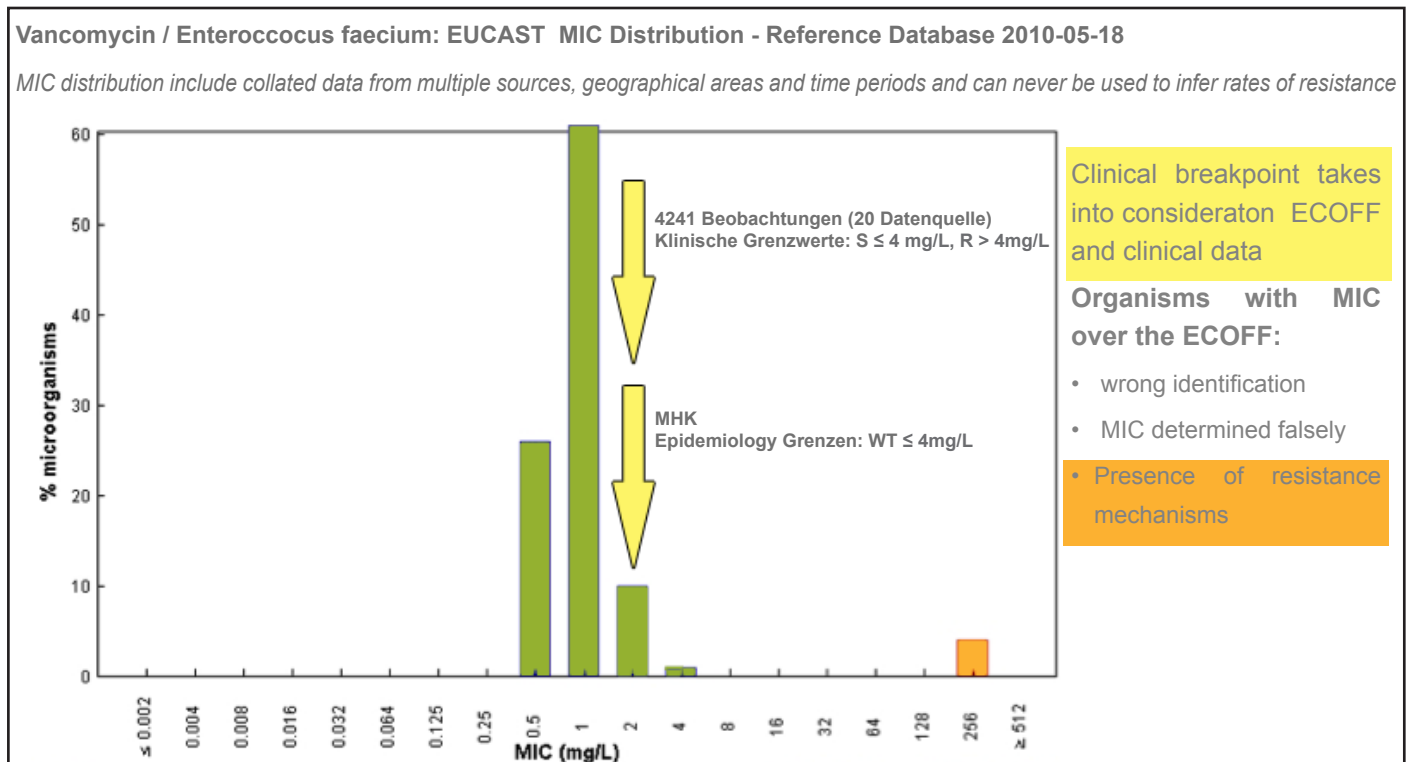
europäischen Länder – beschlossen, den schweizerischen Laboratorien die Einführung der Richtlinien nach EUCAST im Jahre 2011 vorzuschlagen. Für diesen Zweck hat sie mehrere Informationsveranstaltungen organisiert (SGM-Jahresversammlung 2009 in Lausanne, Treffen der Diagnostik in Medizinischer Mikrobiologie, Juni 2010 in Bern) und im Juli 2010 das SAC mit dem Ziel gegründet, die wichtigsten Dokumente für die Laboratorien (siehe <http://www.swissmicrobiology.ch>) vorzubereiten und mit den Hauptpartnern (Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie, Schweizerische Gesellschaft für Spitalhygiene, Swissnoso, Anresis) die klinischen und epidemiologischen Auswirkungen einer Übernahme der neuen Richtlinien zu diskutieren (club de pathologie infectieuse im Januar 2011 und 2012; die entsprechenden Vorträge sind auf der Homepage der SGM zugänglich).

## Methodik von EUCAST

EUCAST verfolgt einen komplexen Weg, um die kritischen Grenzwerte (clinical breakpoints) zu bestimmen; es werden mehrere Parameter berücksichtigt:

- die Dosierung oder die Dosierungen des betreffenden Antibiotikums

**Figur 1: Prinzip von ECOFF mit vancomycin MIC für *Enterococcus faecium***



EUCAST Workshop Annual Meeting St. Gallen, R. Zbinden, 22.06.2012

- der Zielmikroorganismus
- die Verteilung der MHK bei den Zielmikroorganismen ohne einen Resistenzmechanismus, d.h. die Verteilung der MHK bei den Wildtypstämmen oder "wild type distribution"; dieses Konzept ist grundlegend und einzigartig für EUCAST
- das zweite grundlegende Konzept von EUCAST ist, dass diese sogenannte Wildtyppopulation nicht künstlich durch die kritischen Grenzwerte in 2 Gruppen geteilt werden darf; diese Verteilung der MHK der Wildtypstämmen definiert die maximale MHK, welche bei Stämmen einer gegebenen Spezies ohne Resistenzmechanismus vorkommen kann; dieser MHK – Wert wird ECOFF für Epidemiological CutOFF genannt (Figur 1)
- die Resistenzmechanismen mit den entsprechenden MHK
- die klinischen Indikationen
- die pharmakokinetischen (C<sub>max</sub>, AUC, T<sub>1/2</sub>, Proteinbindung, Verteilungsvolumen) und pharmakodynamischen Werte (C<sub>max</sub>/C<sub>MI</sub>, AUC/C<sub>MI</sub>, Monte Carlo Simulation)
- das klinische Ansprechen in Abhängigkeit der gegebenen MHK.

## METHODEN

EUCAST hat im wesentlichen die phänotypischen Methoden wie die Bestimmung der MHK mittels Fest- oder Flüssigmedien standardisiert; dazu gehören die kritischen Hemmhöfe im Blättchendiffusionstest und die Anpassungen für Automaten (Vitek, Phoenix, Microscan). Diese Methoden sind reproduzierbar, quantifizierbar und sagen eine Empfindlichkeit oder Resistenz voraus.

EUCAST erstellt für jedes Antibiotikum und jeden Zielmikroorganismus Tabellen. Im Vergleich zu den CLSI Tabellen, gibt EUCAST für die kritischen MHK-Werte (breakpoints) " $\leq X \mu\text{g}/\text{ml}$ " für E (empfindlich) und " $> Y \mu\text{g}/\text{ml}$ " für R (resistent) und sinngemäss für die Hemmhöfe " $\geq X \text{ mm}$ " für E (empfindlich) und " $< Y \text{ mm}$ " für R (resistent) an.

Diese Tabellen sind auf der Internetseite von EUCAST ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)) zugänglich und mit einem einfachen Klick auf den Namen des Antibiotikums kann das komplette Dokument, welches zu der Definition der kritischen Werte geführt hat, angeschaut werden. Alle Dokumente, welche für die Durchführung und Interpretation der Tests notwendig sind, befindet sich auf dieser Internetseite.

## Auswirkungen für das Labor

Die Anwendung der EUCAST Richtlinien zieht im Vergleich zu den vorher von den meisten schweizerischen Laboratorien benutzten CLSI Richtlinien wichtige Veränderungen nach sich. Diese betreffen vor allem zwei Aspekte:

1. Die hauptsächlichsten Unterschiede zwischen EUCAST und CLSI betreffen die technischen Veränderungen (Kulturmedien, Konzentration der Antibiotika-Blättchen, Inkubationsbedingungen), welche vom Labor berücksichtigt werden müssen.

Für die Agardiffusionsmethode (disk diffusion) hat EUCAST mehrere Veränderungen eingeführt:

- Anwendung zweier Festmedien für die Resistenztestung
  - Mueller-Hinton (MH) Agar für anspruchslose Bakterien und
  - -MH mit 5% Pferdeblut und 20 mg/L -NAD (MHF) für die Streptokokken inklusive *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus spp.* und andere anspruchsvolle Mikroorganismen
- die Platten werden bei 35°C ± 1°C für 18–20 h im normalen Brutschrank (für die MH-Platten) oder im 5% CO<sub>2</sub> Brutschrank (MH-F Platten) inkubiert
- die Blättchenbeschichtung mit Antibiotika kann von derjenigen von CLSI abweichen.

2. Die Veränderungen in der Interpretation des Antibiogramms, welche durch die angepassten – in der Regel tieferen - kritischen Konzentrationen (breakpoints) zustande gekommen sind, ziehen eine erhöhte Anzahl von nicht empfindlich oder resistent berichteten Stämmen nach sich. Betroffen sind insbesondere Interpretationen von :

- Glykopeptiden bei Staphylokokken und Enterokokken
- Betalaktamen bei Enterobakterien
- Aminoglykosiden bei den Staphylokokken und die hohe Aminoglykosidresistenz der Enterokokken
- Penicillin bei den vergrünenden Streptokokken.  
In vielen Situationen ergeben sich aber keine Veränderungen, z.B.
- Methicillinresistenz bei *S. aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken
- Screening der Penicillinempfindlichkeit bei

Pneumokokken

- Regeln für Clindamycin bei der induzierbaren MLS-Resistenz.

Es muss betont werden, dass CLSI 2010 selber einige kritische Konzentrationen (insbesondere bei Beta-Laktamen für Gram-negative Stäbchen) angepasst hat, so dass sich oft die neuen CLSI Werte den EUCAST Werten angeglichen haben (siehe weiter unten).

## Staphylokokken und Glykopeptide

Infolge der allmählichen Zunahme des Anteils der *Staphylococcus aureus* mit einer Methicillinresistenz (und dementsprechender Resistenz gegen alle Betalaktame) steigt die Verwendung von Glykopeptiden (insbesondere von Vancomycin). Daher erfolgt die in vitro Bestimmung derer Wirksamkeit bei Staphylokokken systematisch.

Sowohl EUCAST als auch CLSI haben bei *S. aureus* den Grenzwert für Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin auf  $< 2 \mu\text{g/ml}$  herabgesetzt. Das Ziel dieser Veränderung war, bei einer partiellen Resistenz, wie diese bei den sogenannten Hetero VISA (hVISA) oder VISA (Vancomycin Intermediate *S. Aureus*) vorliegt, nicht ein empfindliches Resultat zu berichten.

Die Philosophie von EUCAST ist primär, alle nicht voll empfindlichen Stämme zu erfassen, und sekundär nach Bedarf für die klinisch relevanten, nicht voll empfindlichen Stämme (d. h. mit einer MHK von Vancomycin  $>2 \mu\text{g/ml}$ ) Zusatzuntersuchungen vorzuschlagen.

Es ist zu beachten, dass CLSI den gleichen Grenzwert für Empfindlichkeit anwendet (MHK  $<2 \mu\text{g/ml}$ ), aber noch intermediäre MHK (zwischen  $4$  und  $8 \mu\text{g/ml}$ ) unterscheidet. Die Auswirkung dieser neuen Grenzwerte auf die Verwendung anderer Antibiotika wie Linezolid und Daptomycin und auf die Hygienemassnahmen muss sorgfältig überwacht werden.

EUCAST empfiehlt für die Testung von Vancomycin bei Staphylokokken den Agardiffusionstest mit Blättchen nicht mehr, weil diese Methode nicht zwischen Isolaten mit einer vollen und einer reduzierten Empfindlichkeit (hVISA oder VISA) unterscheiden kann.

Es wurden verschiedene Methoden für die Erfassung von Vancomycin- (hetero)intermediären Stämmen vorgeschlagen. Keine Methode ist gleichzeitig sehr sensitiv und spezifisch; zudem erfordert dieser Resistenztyp ein erhöhtes Inokulum. Die aktuelle Strategie besteht darin, die Anzahl der potentiellen (h)VISA einzuschränken,

indem diejenigen Stämme mit einer MHK  $>2 \mu\text{g/ml}$  über eine Screeningmethode und diejenigen Stämme mit einer an sich empfindlichen MHK über das klinische Versagen erfasst werden, und so die Bestätigungsmethode (PAP: population analysis profile) nur für eine kleine Anzahl von Isolaten bereit halten zu müssen.

Bezügliche Teicoplanin empfiehlt EUCAST die Blättchenagardiffusionsmethode auch nicht mehr, während CLSI diese noch zulässt.

## Staphylokokken und andere Antibiotika

EUCAST hat für Gentamicin den Grenzwert für Empfindlichkeit auf  $< 1 \mu\text{g/ml}$  gesetzt; im Vergleich dazu ist bei CLSI dieser Wert bei  $< 4 \mu\text{g/ml}$ . Zusätzlich hat EUCAST für die Blättchenmethode unterschiedliche Gentamicin Grenzwerte für *S. aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken definiert.

## Enterokokken und Glykopeptide

Die Glykopeptid-Resistenz bei Enterokokken wurde im Jahre 1986 entdeckt und hat sich seither weltweit – in unterschiedlichem Masse ausgebreitet. In der Schweiz war bis anhin diese Resistenz je nach untersuchten Kollektiven mit  $0 - 5\%$  sehr tief. Diese erworbene Resistenz des Van-Typs beruht vorwiegend auf zwei induzierbaren Mechanismen; einerseits auf dem vanA Gen, welches über ein Transposon auf einem Plasmid übertragen wird und zu einer hohen Resistenz gegenüber Vancomycin und Teicoplanin führt; andererseits auf dem vanB Gen, welches ebenfalls mit einem Transposon übertragen wird und zu einer variablen Resistenz gegenüber Vancomycin (Teicoplanin bleibt empfindlich) führt.

Die Resistenz aufgrund des vanA-Typs ist im Labor einfach zu erfassen, weil die MHKs gegenüber Glykopeptiden erhöht sind (Vancomycin  $> 64 \mu\text{g/ml}$ ; Teicoplanin

$> 16 \mu\text{g/ml}$ ). Hingegen ist der Nachweis der auf dem vanB-Typs beruhenden Resistenz schwieriger (MHK Vancomycin  $> 4 \mu\text{g/ml}$ , MHK Teicoplanin  $0.5-1 \mu\text{g/ml}$ ).

Für Vancomycin sind die MHK-Grenzwerte für Empfindlichkeit bei EUCAST und CLSI identisch ( $< 4 \mu\text{g/ml}$ ), aber für die Hemmzonen Durchmesser unterschiedlich ( $> 12 \text{ mm}$  bei EUCAST,  $> 17 \text{ mm}$  bei CLSI), weil die Konzentration der Vancomycin-Blättchen unterschiedlich ist (bei EUCAST  $5 \mu\text{g}$  und bei CLSI  $30 \mu\text{g}$ ). EUCAST betrachtet einen Enterokokkenstamm mit einer Vancomycin - MHK von  $> 4 \mu\text{g/ml}$  (oder mit einem Hemmhof  $< 12 \text{ mm}$ )

als resistent, während CLSI noch intermediäre Werte berücksichtigt (MHK 8 oder 16 µg/ml oder eine Hemmzone von 15-16 mm); die CLSI Grenzwerte für Resistenz sind bei einer MHK von > 32 µg/ml oder bei einem Hemmhof von < 14 mm fixiert.

Als Folge der EUCAST Richtlinien wird die Anzahl von Vancomycin-resistent berichteten Enterokokken gegenüber den CLSI Richtlinien zunehmen.

Die Agardiffusionsmethode mit Blättchen ist nicht geeignet, die VanB Resistenz zuverlässig zu erfassen; die Etest Methode ist dieser überlegen. Die Automaten haben eine hohe Sensitivität (> 95%), den VanB Mechanismus zu erfassen.

Schliesslich wurden für der Nachweis der Vancomycin-Resistenz bei klinischen Isolaten wie auch bei Enterokokkenträgern (Perianalabstrich) Screeningmethoden entwickelt.

### Enterokokken und andere Antibiotika

EUCAST hat für Gentamicin den Grenzwert für die hohe Resistenz auf > 128 µg/ml statt wie bei CLSI 500 µg /ml gesetzt.

### Gram-negative Stäbchen und Beta-Laktame

Die EUCAST Richtlinien wie auch die CLSI Richtlinien ab 2010 haben grössere Veränderungen für die Interpretation der Resistenzprüfungsergebnisse der Beta-Laktame bei Gram-negativen Stäbchen vorgeschlagen. Bis anhin

hat man initial verschiedene Cephalosporine mit der Blättchenagardiffusion oder der Mikrodilution getestet und bei reduzierter Empfindlichkeit mit einem phänotypischen Bestätigungstest nach ESBL gesucht. Bei einem positiven Bestätigungstest, d.h. im Wesentlichen Hemmung durch Clavulansäure, wurden alle Penicilline, Cephalosporine und Aztreonam „resistent“ gesetzt. Dieses Vorgehen hat jeweils das definitive Resultat verzögert.

Sowohl CLSI 2010-2012 wie auch EUCAST schlagen nun tiefere Grenzwerte vor (siehe Tabelle 1), welche sowohl einen besseren primären Nachweis von ESBL, aber auch von anderen Resistenzmechanismen erlauben, die unter Umständen für die Klinik und die Epidemiologie noch wichtiger sind. Dadurch ist es an sich streng genommen für das Labor nicht mehr erforderlich, mit Zusatztesten systematisch das Vorhandensein von ESBL zu suchen; zudem ist es nicht mehr nötig, alle Beta-Laktame als inaktiv zu betrachten („report what you measure“).

Sowohl EUCAST wie CLSI betonen, dass die Suche nach ESBL aus epidemiologischer und spitalhygienischer Sicht nützlich sein kann. Es handelt sich hier um eine wichtige praktische Veränderung, deren Auswirkungen auf die Klinik und die Epidemiologie nicht gut fassbar sind. Aufgrund dieser Unsicherheit hat SAC den Schweizerischen mikrobiologischen Laboratorien empfohlen, während mindestens 2 Jahren systematisch ESBL zu suchen. In dieser Zeit sollten zusätzliche Kenntnisse gewonnen werden, ob weiterhin diese Screeningmethoden aufrecht erhalten werden sollten; zusätzlich sollte ein Netz von Expertenlaboratorien geschaffen werden, um die

**Tabelle 1: Kritische Grenzwerte für Ceftriaxon (mm, MHK), Cefepim (mm, MHK) und Ceftazidim (MHK)**

<i>Enterobacteriaceae</i>	CLSI 2009			CLSI 2010-2012			EUCAST 2012		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
<b>Ceftriaxone 30µg</b>	≥ 21	14-20	≤ 13	≥ 23	20-22	≤ 19	≥ 23	20-22	< 20
<b>Ceftriaxone MIC</b>	≤ 8	16-32	≥ 64	≤ 1	2	≥ 4	≤ 1	2	> 2
<b>Céfépime 30µg</b>	≥ 18	15-17	≤ 14	≥ 18	15-17	< 14	≥ 24	21-23	< 21
<b>Céfépime MIC</b>	≤ 8	16	≥ 32	≤ 8	16	≥ 32	≤ 1	2-4	> 4
<b>Céfotaxime MIC</b>	≤ 8	16-32	≥ 64	≤ 1	2	≥ 4	≤ 1	2	> 2
<b>Ceftazidime MIC</b>	≤ 8	16	≥ 32	≤ 4	8	≥ 16	≤ 1	2-4	> 4

Die Grenzwerte von EUCAST 2012 sind gleich zu den Werten CLSI 2010/12.

Grenzwerte von EUCAST 2012 sind strenger als diejenigen von CLSI 2010/12.

ungewöhnlichen oder schwer erfassbaren Resistenzen zu erfassen.

Die Herabsetzung der Grenzwerte für Carbapeneme bei EUCAST und CLSI (siehe Tabelle 2) haben analog dazu geführt, dass die Screeningteste für den Nachweis von Carbapenemasen (z.B. modifizierter Hodge-Test) nicht mehr strikte notwendig sind, weil die Mehrzahl der Stämme mit Carbapenemasen oder anderen Resistenzmechanismen gegen Carbapenemen auf Anhieb mit den primären Testen als nicht sensibel erkannt wird.

Auch hier kann gemäss EUCAST und CLSI aus epidemiologischen Gründen und Infektionskontrollmassnahmen der Nachweis von Carbapenemasen gerechtfertigt sein.

Das SAC empfiehlt, weiterhin die Anwesenheit von Carbapenemasen bei Vorliegen einer MHK über dem empfindlichen Grenzwert zu suchen, dies über eine Periode von mindestens 2 Jahren nach Einführung der EUCAST Richtlinien.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Vor 2010, d. h. vor der Verfügbarkeit der EUCAST Richtlinien, bildeten die Richtlinien nach CLSI einen international akzeptierten Standard; deren Übernahme durch die schweizerischen mikrobiologischen Laboratorien war daher sinnvoll. Mit der Einführung der EUCAST Richtlinien und der Bildung des „Swiss Antibiogram Committees“ (SAC) machte die Schweiz den nächsten Schritt in Richtung Standardisierung von Technik und Interpretation der Resistenzprüfung und stellt so die direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit denjenigen anderer europäischer Länder sicher. Durch die Vertretung des SAC in EUCAST ist zudem sichergestellt, dass die Schweiz auf die Weiterentwicklung und Verbesserung der Richtlinien direkt Einfluss nehmen kann. Die bisherigen Erfahrungen sind ermutigend, haben doch seit 2011 bis und mit der ersten Hälfte des Jahres 2012 etwa 2/3 der schweizerischen mikrobiologischen Laboratorien die EUCAST Richtlinien eingeführt.

**Tabelle 2: Kritische Grenzwerte für Ertapenem (mm, MHK), Imipenem (mm, MHK) und Meropenem (mm, MHK)**

<i>Enterobacteriaceae</i>	CLSI 2009			CLSI 2012			EUCAST 2012		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ertapénème 10µg	≥ 19	16-18	≤ 15	≥ 22	19-21	< 18	≥ 25	22-24	< 22
Ertapénème MIC	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.5	1	≥ 2	≤ 0.5	1	> 1
Imipénème 10µg	≥ 16	14-15	≤ 13	≥ 23	20-22	≤ 19	≥ 22	16-21	< 16
Imipénème MIC	≤ 4	8	≥ 16	≤ 1	2	≥ 4	≤ 2	4 – 8	> 8
Méropénème 10µg	≥ 16	14-15	≤ 13	≥ 23	20-22	≤ 19	≥ 22	16-21	< 16
Méropénème MIC	≤ 4	8	≥ 16	≤ 1	2	≥ 4	≤ 2	4 – 8	> 8

Die Grenzwerte von EUCAST 2012 sind gleich zu den Werten CLSI 2010/12.

Grenzwerte von CLSI 2012 sind strenger als diejenigen von EUCAST 2012.

*Mitglieder des SAC: Jacques Bille, Thomas Bodmer, Marisa Dolina, Olivier Dubuis, Reno Frei, Katja Jatton-Ogay, Laurent Kaiser, Nora Krull, Nadia Liassine, Hanspeter Marti, Kathrin Mühlemann, Vincent Perreten, Jacques Schrenzel, Hans H. Siegrist, Andreas Widmer, Giorgio Zanetti und Reinhard Zbinden*

<b>Swissnoso</b>	wird mit der Unterstützung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG), der Schweizerischen Gesellschaft für Spitalhygiene (SGSH) und der Schweizerischen Gesellschaft der Infektiologie (SGInf) veröffentlicht.
<b>Rédaction</b>	Carlo Balmelli (Lugano), Virginie Masserey (BAG), Patrick Francioli (Lausanne), Kathrin Mühlemann (Bern), Didier Pittet (Genf), Christian Ruff (Zürich), Hugo Sax (Genf), Nicolas Troillet (Sion), Andreas F. Widmer (Basel), Giorgio Zanetti (Lausanne)
<b>Mise en page</b>	Laurent Francioli (Lausanne)
<b>Correspondance</b>	Prof. Dr. Giorgio Zanetti, CHUV, 1011 Lausanne VD - bulletin@swissnoso.ch
<b>Internet</b>	http://www.swissnoso.ch

*Swissnoso kontrolliert die publizierten Texte sehr sorgfältig, um sicherzustellen, dass die Auswahl und Dosierung von Medikamenten und andren Produkte zur Zeit der Publikation mit den offiziellen Empfehlungen und Gepflogenheiten übereinstimmen. Aufgrund des Fortschritts in der Forschung und dem Stand der Wissenschaft, und eventuellen Veränderungen von Reglementen, lehnt Swissnoso jede Verantwortung für die eventuellen Konsequenzen im Zusammenhang mit Fehlern in der Dosierung oder Anwendung von Medikamenten oder anderen Produkten ab.*