

## Mikrobiologie: Leitfaden für die Interpretation der minimalen Hemmkonzentration (MHK)

Historisch wurden *in vitro*-Empfindlichkeitstests routinemäßig mit der Agardiffusionsmethode (Kirby-Bauer) durchgeführt. Die Größe der wachstumsfreien Zone bestimmte, ob das Bakterium als sensibel, resistent oder intermediär gegenüber einem bestimmten Antibiotikum eingestuft wurde.

Es handelt sich um eine Orientierungshilfe für die Wahl eines wirksamen Antibiotikums, die Kirby-Bauer-Methode liefert dem Tierarzt aber keine Informationen über die exakte Konzentration des Antibiotikums, die erforderlich ist, um ein therapeutisches Ergebnis zu erzielen. Die in unseren mikrobiologischen Laboren eingesetzte automatisierte quantitative Methode mit der VITEK-Plattform unterstützt eine schnelle und präzise antibiotische Empfindlichkeitsprüfung (AST; Antibiotic Susceptibility Test) einschließlich der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK). Mit der MHK kann die für die Hemmung des Wachstums eines Erregers erforderliche Konzentration eines Antibiotikums exakt bestimmt werden.

### Dieser Leitfaden gibt eine detaillierte Erläuterung der folgenden Konzepte, die bei der Implementierung der MHK eine wichtige Rolle spielen:

- Die MHK ist die niedrigste Konzentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) eines Antibiotikums, die das Wachstum eines gegebenen Bakterienstammes hemmt (Siehe Abschnitt „Was ist eine MHK?“).
- Die MHK eines Antibiotikums kann nicht mit der MHK eines anderen Antibiotikums verglichen werden (siehe Abschnitt „Wie werden MHKs verwendet?“).
- Die Wahl des Antibiotikums sollte nicht allein auf der MHK basieren, sondern auf mehreren Kriterien (siehe Abschnitt „Wahl des Antibiotikums“).
- Die Tabellen unterstützen die MHK-Interpretation und die Auswahl der Antibiotika.

### Was ist eine MHK?

Die MHK, oder minimale Hemmkonzentration, ist die niedrigste Konzentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) eines Antibiotikums, die das Wachstum eines gegebenen Bakterienstammes hemmt. Es handelt sich um einen stammabhängigen Wert, der sich zwischen verschiedenen Bakterienspezies erheblich unterscheidet und selbst innerhalb einer Spezies in Abhängigkeit von dem im jeweiligen klinischen Fall isolierten individuellen Stamm sogar für dasselbe Antibiotikum. Bei IDEXX wird ein kommerzielles automatisiertes System für die Bestimmung von MHKs eingesetzt. Es handelt sich um eine quantitative Methode der Empfindlichkeitsprüfung. Mit Hilfe eines MHK-Wertes kann bestimmt werden, welche Antibiotikaklasse am wirksamsten ist. Diese Information kann zur Wahl des geeigneten Antibiotikums beitragen, welches die Chance auf einen Behandlungserfolg erhöht und eine Verlangsamung der Entwicklung antibiotischer Resistenzen unterstützt.

Die MHK wird als Zahlenwert angegeben. Werte oberhalb oder unterhalb des Messbereiches werden gekennzeichnet mit „< =“ (wenn unterhalb des Bereiches, in der Kategorie sensibel) oder mit „> =“ (wenn oberhalb des Bereiches, in der Kategorie resistent).

### Wie wird die MHK angegeben?

Neben jedem Antibiotikum steht die Interpretation der Empfindlichkeit: S (sensibel), I (intermediär), oder R (resistent) sind die drei Interpretationskategorien, die in der ersten Ergebnisspalte des Antibiogramms aufgelistet werden. Gefolgt

wird die jeweilige Empfindlichkeitskategorie von der Angabe der MHK in  $\mu\text{g/ml}$  in der zweiten Ergebnisspalte des Antibiogramms. „Sensibel“ bedeutet, dass der Erreger durch die mit der üblichen Dosierung des Antibiotikums erreichte Serumkonzentration des Wirkstoffes gehemmt wird. „Intermediär“ bedeutet, dass der Erreger nur bei höheren Konzentrationen als der mit der üblichen Dosierung erreichbaren Serumkonzentration gehemmt wird. Und „resistent“ bedeutet, dass der Erreger resistent ist gegenüber der normalerweise erreichbaren Serumkonzentration des Arzneimittels. Hierbei handelt es sich um die international anerkannten Standards des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Die Interpretationskategorien werden gemäß der so genannten Breakpoints (Grenzwerte) für jedes Antibiotikum evaluiert. Die Breakpoints werden in den aktuellen Versionen der entsprechenden CLSI-Dokumente aufgelistet.

### Wann werden MHKs nicht bestimmt?

#### Eine Bestimmung von MHKs wird nicht durchgeführt, wenn:

- Wachstumsanforderungen eines Erregers eine Empfindlichkeitsprüfung mit einer anderen Methode erforderlich machen.
- Interpretationskriterien des CLSI nicht verfügbar sind.
- bestimmte Antibiotika für unser automatisiertes System nicht verfügbar sind.
- das Antibiotikum bekanntermaßen klinisch unwirksam gegen den Erreger ist, unabhängig von den *in vitro*-Ergebnissen.
- das Antibiotikum aufgrund seines Wirkungsmechanismus nicht wirksam ist gegen den Erreger, z. B. ist Clindamycin nur gegen Gram-positive Keime wirksam, und wird deshalb nicht gegen Gram-negative Keime (z. B. *Pseudomonas* spp.) getestet.
- das Antibiotikum aufgrund des antibiotischen Panels des automatisierten Systems nicht getestet wurde, und das Ergebnis gemäß internationaler Richtlinien abgeleitet wurde.

### Wie werden MHKs verwendet?

Ein antibiotischer Breakpoint (Grenzwert) ist die Verdünnung, ab der Bakterien beginnen, eine Resistenz zu zeigen. Breakpoints und Verdünnungsbereiche unterscheiden sich je nach Antibiotikum und Bakterienspezies. Die Tabellen mit den jeweiligen Breakpoints sind Gegenstand ständiger Neuevaluierungen durch das CLSI gemäß den neuesten wissenschaftlichen Daten (pharmakologische und klinische Daten). Die aktuellen Versionen sind online kostenpflichtig verfügbar (siehe <https://clsi.org/>).

## Beispiel für ein Antibiogramm

### Bakteriologische Untersuchung, aerobe Kultur:

- *Staphylococcus intermedius*-Gruppe, in moderater Keimzahl (1)
- *Escherichia coli*, in hoher Keimzahl (2)

Antibiogramm	(1)		(2)		Kommentar
Penicillin	R	>= 0,5			
Ampicillin	R		S	<=2	gilt auch für Amoxicillin
Amoxicillin	R		S		gilt auch für Ampicillin
Amoxicillin/Clavulansäure	S	<=2	S	<=2	
Cefalexin	S		S	<=4	
Cefovecin	S	<=0,5	S	<=0,5	
Gentamicin	S	<=0,5	S	<=1	
Erythromycin	S	0,5			
Tetracyclin	S	<=1	S	<=1	Leitsubstanz für alle Tetracycline
Doxycyclin	S	<=0,5	S	1	
Enrofloxacin	S	<=0,5	S	0,5	Leitsubstanz für alle Fluorchinolone
Marbofloxacin	S	<=0,5	S	<=0,5	
Pradofloxacin	S	<=0,12	S	0,25	
Clindamycin	S	0,25			
Sulfamethox./Trim.	S	<=10	S	<=20	gilt auch für andere Sulfonamid/Trim. Kombinationen
Chloramphenicol	S	8	S	8	Leitsubstanz für alle Fenicole (z.B. Florfenicol)

Erläuterung zum Antibiogramm:

S = sensibel; Wirkstoff gegenüber Mikroorganismus bei empfohlener Dosierung üblicherweise wirksam.

I = intermediär; Wirkstoff gegenüber Mikroorganismus ggf. bei höherer als empfohlener Dosis wirksam.

R = resistent; Wirkstoff gegenüber Mikroorganismus wegen Resistenzmechanismus weder in empfohlener noch in höherer Dosierung wirksam.

Methode: Automatisierte Resistenzbestimmung (MHK), nach den Richtlinien des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). MHK-Werte (soweit verfügbar) angegeben in µg/ml.

SIR-Ergebnisse und/oder MHK-Werte werden nicht angegeben, wenn keine Interpretationskriterien (sog. Breakpoints) nach CLSI verfügbar sind, die Wachstumsbedingungen des Mikroorganismus keine Messwertbestimmung mit der verwendeten Methode erlauben, oder die Bestimmung für das individuelle Isolat nicht möglich war.

Die Ergebnisse werden teilweise durch Ableitung nach internationalen Richtlinien erzielt (Information auf Nachfrage im Labor verfügbar). Das Antibiogramm ist keimbezogen zusammengestellt. Ein fehlendes SIR-Ergebnis im Antibiogramm weist i. d. R. auf eine nicht sinnvolle Keim-Wirkstoff-Kombination hin. Bitte beachten Sie auch die Hinweise bezüglich der Leitsubstanzen und Kreuzresistenzen.

Bitte Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen beachten! Die Auswahl des Antibiotikums liegt in der Verantwortung des behandelnden Tierarztes. Die Testmethode bezieht sich auf systemische Wirkspiegel. Die Testung lokal applizierbarer Wirkstoffe wie Fusidinsäure und Polymyxin B ist nicht möglich.

Der Vergleich von MHKs verschiedener Antibiotika basiert nicht allein auf dem bloßen Zahlenwert, sondern berücksichtigt auch, wie weit die MHK vom Breakpoint entfernt ist, sowie den Ort der Infektion und weitere Aspekte, wie das Alter, die Spezies und der Gesundheitszustand des Tieres. Weitere wichtige Faktoren sind mögliche Nebenwirkungen des Antibiotikums, sowie die Applikationshäufigkeit und die Applikationsroute.

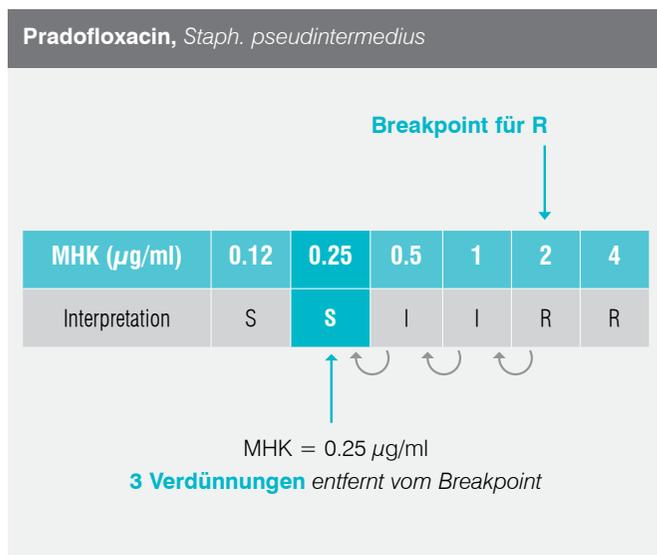
**Beispiel:** Ein Stamm von *Staphylococcus (S.) pseudintermedius* hat eine MHK von 0,5 µg/ml für Erythromycin und 0,25 µg/ml für Pradofloxacin. Betrachtet man die Verdünnungen von Erythromycin bei 0,5 µg/ml, ist dieser *S. pseudintermedius*-Stamm vier Verdünnungen entfernt vom Breakpoint. Für Pradofloxacin ist derselbe *S. pseudintermedius*-Stamm bei einer MHK von 0,25 µg/ml dagegen nur drei Verdünnungen entfernt vom Breakpoint. Auf Basis der MHK-Werte ist dieser *S. pseudintermedius*-Stamm empfindlicher gegenüber Erythromycin als gegenüber Pradofloxacin. Weitere zu berücksichtigende Faktoren werden im Abschnitt „Wahl des Antibiotikums“ behandelt.

### Unsere medizinische Fachberatung steht Ihnen für Hilfe bei der Interpretation von Testergebnissen gerne zur Verfügung.

Der MHK-Wert ist in erster Linie ein Parameter, der für die exakte Auswertung des Labortests benötigt wird. Er wird für die Beurteilung der *in vitro*-Wirksamkeit des Antibiotikums gegenüber dem Isolat benötigt. Wie bereits weiter oben im Beispiel dargelegt, können MHK-Werte unterschiedlicher Wirkstoffe nicht für den klinischen Einsatz direkt miteinander verglichen werden. Ein Antibiotikum mit einem MHK-Wert von 0,25 µg/ml kann schlechter wirksam sein als eines mit einem MHK-Wert von 0,5 µg/ml. Dies mag unlogisch erscheinen, da für letzteren Wirkstoff doch die doppelte Wirkstoffkonzentration notwendig zu sein scheint, um das Keimwachstum des Isolates *in vitro* zu hemmen. Im Patienten selbst, also *in vivo*, sind jedoch auch pharmakokinetische und klinische Parameter relevant. Diese Faktoren sind bei der Etablierung der klinischen Breakpoints durch die CLSI berücksichtigt worden und führen zur jeweiligen klinischen Einteilung eines Isolates als sensibel, intermediär oder resistent gegenüber einem Wirkstoff. So kann ein Isolat bei gleicher oder sogar höherer MHK gegenüber einem

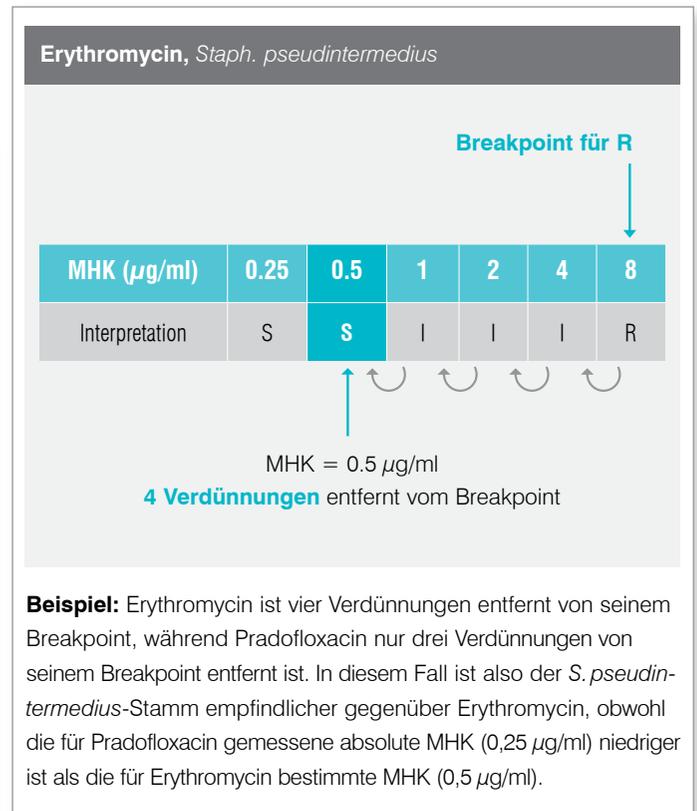
Wirkstoff sensibel eingestuft sein, während dasselbe Isolat für einen anderen Wirkstoff bei gleicher oder gar niedriger MHK als resistent zu beurteilen ist. Hier zeigt sich erneut, dass der MHK-Wert bzw. seine Höhe allein keine klinische Aussage erlauben, und außerdem je nach Wirkstoff und Erreger jeweils individuell auszuwerten sind. Vom MHK-Wert lässt sich nicht direkt auf die notwendige therapeutische Dosis schließen. Erst mit genauer Kenntnis pharmakologischer Parameter, wie Gewebeverteilung, erreichbaren Konzentrationen im Zielgewebe, Eliminationsraten, Toxizitätsgrenzen, etc. kann der MHK-Wert für therapeutische Applikationen genutzt werden. Für den direkten klinischen Einsatz ist die therapeutische Interpretation (S, I, oder R) die Grundlage für den Therapieerfolg.

### In vitro-Wirksamkeit von Pradofloxacin und Erythromycin gegen einen *Staphylococcus pseudintermedius*-Stamm:



### Antibiotika als Leitsubstanzen

Einige Antibiotika werden eingesetzt, um die Empfindlichkeit anderer Antibiotika derselben Klassen zu bestimmen. So wird zum Beispiel das Vorhandensein methicillin-resistenter Staphylokokken (MRS) im Labor nicht mit Methicillin, sondern mit Oxacillin und/oder Cefoxitin getestet. Die Bezeichnung MRS wird im Konsens verwendet, da diese seit vielen Jahren in wissenschaftlichen Artikeln und Lehrbüchern üblich ist.



### Kurzanleitung für die MHK-Interpretation

Ein vereinfachter Ansatz für die praktische Verwendung der MHK:

Wenn das Ergebnis lautet...	MHK	...dann ist das Antibiotikum:	Weitere Maßnahmen / Anmerkungen:
<b>Sensibel</b>	≤ (jeder Wert)	wirksam in der niedrigsten getesteten Konzentration	Das Antibiotikum sollte wirksam sein
<b>Sensibel</b>	(jeder Wert)	wirksam, aber nicht in der niedrigsten getesteten Konzentration	MHK-Bereich betrachten, um zu bestimmen, wo in diesem Bereich der Stamm liegt, und dies mit den Daten anderer Antibiotika vergleichen
<b>Intermediär</b>	(jeder Wert)	möglicherweise wirksam in hohen Dosierungen oder wenn es sich am Ort der Infektion konzentriert	Referenzbereich für erreichbare Antibiotikakonzentrationen in den Zielgeweben beachten
<b>Resistent</b>	(jeder Wert)	wahrscheinlich nicht in der Lage, eine wirksame Serumkonzentration zu erreichen	Ein Antibiotikum wählen, gegen das der Erreger sensibel getestet ist.
<b>Resistent</b>	≥ (jeder Wert)	wahrscheinlich nicht wirksam	Ein Antibiotikum wählen, gegen das der Erreger sensibel getestet ist

Antibiotikum	Ableitung der Empfindlichkeit für:
<b>Cephalexin</b>	Alle Cephalosporine der ersten Generation
<b>Clindamycin</b>	Lincosamide (Lincomycin, Pirlimycin) (nur GP)
<b>Oxacillin</b>	Methicillin (MRS) und Isoxazolympenicilline (Cloxa-, Diclloxacillin)
<b>Sulfamethoxazol/ Trimethoprim</b>	Andere potenzierte Sulfonamide
<b>Tetracyclin</b>	Doxycyclin, Oxytetracyclin
<b>Ampicillin</b>	Aminopenicilline (z. B. Amoxicillin)
<b>Chloramphenicol</b>	Fenicole (Florfenicol)

(GP = Gram-positive Erreger)

### Wahl des Antibiotikums

Bei der Wahl eines Antibiotikums müssen zusätzlich zur MHK noch weitere wichtige Faktoren berücksichtigt werden. Der Ort der Infektion ist wichtig, weil lipidlösliche Arzneimittel im Gewebe höhere Konzentrationen erreichen als im Serum. Über die Niere ausgeschiedene Wirkstoffe erreichen sehr viel höhere Konzentrationen in der Harnblase als im Serum. Zudem sind einige Antibiotika wirksamer gegen Gram-negative Bakterien als gegen Gram-positive Bakterien und umgekehrt. Zu berücksichtigen ist darüber hinaus, dass bestimmte Antibiotika bei einigen Spezies toxisch sind.

Aus diesen Gründen sollte die Wahl eines Antibiotikums nicht allein auf der MHK basieren, sondern verschiedene weitere Kriterien berücksichtigen.

Als Hilfestellung dient der Antibioticscout: <https://www.vetpharm.uzh.ch/php/abscout.php> und der Therapieleitfaden für Tierärztinnen und Tierärzte.

Bei der Wahl des optimalen Antibiotikums müssen die in jedem individuellen klinischen Fall relevanten Kriterien berücksichtigt werden.

### Und schließlich: Warum ist eine Empfindlichkeitsbestimmung in einigen Fällen nicht möglich?

Bei IDEXX halten wir uns an die international anerkannten Richtlinien des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), kombiniert mit unserer langjährigen Erfahrung bei der Durchführung antibiotischer Empfindlichkeitstests.

- Empfindlichkeitstests werden nicht an physiologischer Flora und apathogenen Mikroorganismen durchgeführt.
- Wenn eine Empfindlichkeitsbestimmung nicht möglich ist (z. B. Methode nicht anwendbar, generelles oder individuelles Scheitern des Wachstums, internationale Standards nicht verfügbar),
- Topische Wirkstoffe werden nicht getestet (Breakpoints sind nur für systemische Anwendung etabliert).
- Nicht sinnvolle Keim-Wirkstoff-Kombinationen werden nicht getestet, wie zum Beispiel Clindamycin gegen Gram-negative Keime oder Penicillin gegen *E. coli* (bei beiden Beispielen existieren intrinsische Resistenzmechanismen gegen diese Antibiotika).

### Haben Sie Fragen?

**Bei Fragen hilft Ihnen unsere medizinische Fachberatung oder unsere Laborhotline gerne weiter. Sie erreichen uns telefonisch unter den unten angegebenen Telefonnummern.**

Die hier enthaltenen Informationen dienen lediglich als allgemeine Orientierung. Wie bei jeder Diagnose und Behandlung sollte jeder Patient individuell auf der Grundlage von Vorbericht, klinischer Untersuchung und vollständiger Laboruntersuchung beurteilt werden. Bei sämtlichen Arzneimitteltherapien oder Monitoringprogrammen sind die Angaben des Herstellers in den Produktinformationen zu Dosierungen, Anwendungsgebieten, Wechselwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

#### IDEXX Diavet AG

Schlyffstrasse 10  
CH - 8806 Bäch  
Telefon: 044 786 90 20  
[info-switzerland@idexx.com](mailto:info-switzerland@idexx.com)  
[www.idexx.ch](http://www.idexx.ch)

