

In vitro Aktivität von Cefoxitin gegenüber ESBL-produzierenden *Escherichia-coli*- und *Klebsiella-pneumoniae*-Isolaten aus dem Hospitalbereich

25. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Rostock 6.–8. Oktober 2016

Barbara Körber-Irrgang^{1*}, Yvonne Pfeifer², Guido Werner², Michael Kresken^{1,3}

¹ Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn Rhein-Sieg, Von-Liebig-Straße 20, 53359 Rheinbach

² Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Fachgebiet Nosokomiale Infektionserreger und Antibiotikaresistenzen, Burgstraße 37, 38855 Wernigerode

³ Rheinische Fachhochschule Köln gGmbH, Schaevenstraße 1 a-b, 50676 Köln

*Kontakt Information (präsentierender Autor)

Dr. Barbara Körber-Irrgang
Antiinfectives Intelligence GmbH
Campus der Hochschule für Angewandte Naturwissenschaften
Von-Liebig-Straße 20
53359 Rheinbach
Deutschland

Telefon: + 49-2226-908-921
Fax: +49-2226-908-918

E-mail: barbara.koerber-irrgang@antiinfectives-intelligence.de

Hintergrund

Die Behandlung von Infektionen durch Extended-Spektrum-β-Laktamase (ESBL)-produzierende Enterobacteriaceae erfolgt vielfach mit Carbapenemen, was zur Selektion und Verbreitung von Carbapenemase-bildenden Stämmen führen kann. Um den „Status“ der Carbapeneme als Reserveantibiotika zu erhalten, sind alternative Therapieoptionen wünschenswert. Cefoxitin ist ein parenteral applizierbares Cephalosporin-Derivat, das nicht durch ESBL hydrolysiert wird. Ziel der vorliegenden Studie war die Bestimmung der *in vitro* Aktivität von Cefoxitin (COX) gegenüber ESBL-produzierenden *Escherichia-coli*- (ECO) und *Klebsiella-pneumoniae*- (KPN) Isolaten von Krankenhauspatienten in Deutschland.

Methoden

Das Studienkollektiv umfasste 100 Carbapenem-sensible (Carba-S) ECO (50 non-ESBL und 50 ESBL Isolate) und 69 Carba-S KPN (35 non-ESBL und 34 ESBL Isolate), die während der PEG-Resistenzstudie 2013 in 22 Laboren gesammelt wurden. Die häufigste ESBL war CTX-M-15 (48% [24/50] der ESBL ECO, 85,3% [29/34] der ESBL KPN). 40% [20/50] der ESBL ECO gehörten zur klonalen Gruppe O25b-ST131. Die MHK-Werte wurden mittels der Mikrodilution gemäß ISO 20776-1 bestimmt (1). Für die Interpretation der COX-MHK-Werte wurde der vom EUCAST veröffentlichte ECOFF ($S \leq 8$ mg/l, resistent [R] > 8 mg/l) verwendet (2).

Ergebnisse

Insgesamt waren 94% der ECO- und 82,6% der KPN-Isolate COX-S. ESBL-Bildner waren häufiger COX-R als Non-ESBL (Tabelle). Gründe für die COX-Resistenz können die Expression von AmpC-β-Laktamasen (z. B. vom Typ CMY, die COX hydrolysieren) sowie die verminderte Expression von Porinen der äußeren Membran sein (3).

Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie zeigte COX gute Aktivität gegen non-ESBL sowie ESBL ECO. Dem gegenüber erwies sich ein größerer Teil der ESBL KPN als COX-R. COX stellt somit primär eine Alternative zu den Carbapenemen in der Therapie von Infektionen durch ESBL ECO dar. Diese Aussage wird durch frühere Studien gestützt (3–5). COX-haltige Arzneimittel sind zur Zeit aber weder in Deutschland noch in Österreich auf dem Markt erhältlich.

Literatur

- ISO 20776-1:2006. Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems -- Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices -- Part 1: Reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. The International Organization for Standardization (ISO), 2006. Available at http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=41630.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 2016. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms Verfügbar online unter: <http://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=init>
- Guét-Revillet H, Emirian A, Groh M, Nebbad-Lechani B, et al. Pharmacological study of cefoxitin as an alternative antibiotic therapy to carbapenems in treatment of urinary tract infections due to extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(8):4899-901. doi: 10.1128/AAC.02509-14.
- Mambie A, Vuotto F, Poitrenaud D, Weyrich P, et al. Cefoxitin: An alternative to carbapenems in urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Med Mal Infect*. 2016; 46(4):215-9. doi:10.1016/j.medmal.2016.04.008.
- Kernéis S, Valade S, Geri G, Compain F, et al. Cefoxitin as a carbapenem-sparing antibiotic for infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47(11):789-95.

Interessenskonflikte

MK ist Partner und Geschäftsführer der Antiinfectives Intelligence GmbH (AI), einem Dienstleistungsunternehmen im Bereich der mikrobiologischen Auftragsforschung. BK-I ist Laborleiterin der AI. YP und GW haben keine Interessenskonflikte.

Tabelle: Empfindlichkeit Carbapenem-sensibler Isolate von *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* gegenüber Cefoxitin

Spezies/Phänotyp (n)	MHK [mg/l]								MHK ₅₀ [mg/l]	MHK ₉₀ [mg/l]	%S	%R
	≤0,5	1	2	4	8	16	32	≥64				
<i>Escherichia coli</i> (100)		1	14	45	34	4	2		4	8	94,0	6,0
<i>Escherichia coli</i> non-ESBL-Phänotyp (50)			11	26	12		1		4	8	98,0	2,0
<i>Escherichia coli</i> ESBL-Phänotyp (50)		1	3	19	22	4	1		8	8	90,0	10,0
<i>Escherichia coli</i> O25b-ST131 (20*)				6	13	1			8	8	95,0	5,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (69)		3	27	23	4	6	3	3	4	16	82,6	17,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> non-ESBL-Phänotyp (35)		2	19	10	2		1	1	2	8	94,3	5,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL-Phänotyp (34)		1	8	13	2	6	2	2	4	32	70,6	29,4

Abkürzungen: %S, % empfindlich; %R, % resistent

Die kursiv dargestellten Werte geben jeweils die Zahl und den Anteil der Stämme an, deren MHK-Werte größer als die höchste getestete Konzentration ist.

*14 der 20 Isolate bildeten das CTX-M-15 Enzym, 4 Isolate das CTX-M-27 und je 1 Isolat das CTX-M-1 bzw. CTX-M-14 Enzym.