

# Pharmakodynamik von Quinupristin/Dalfopristin gegenüber MSSA und MRSA im Vergleich zu anderen Antibiotika

Esther Pfeil und Bernd Wiedemann, Bonn

Untersuchungen mit einem In-vitro-Modell zeigen, dass die Streptograminkombination Quinupristin/Dalfopristin eine mögliche Alternative in der Therapie von durch Staphylokokken verursachten Infektionen sein kann.

**Schlüsselwörter:** Quinupristin/Dalfopristin, In-vitro-Modell, Methicillin-resistente Staphylokokken

Staphylokokken gehören zu einem der häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen. Sie verursachen als solche meist schwere Infektionen (Osteomyelitis, En-

dokarditis oder Sepsis). Schon seit Ende der achtziger Jahre wird über eine weltweite Zunahme des Auftretens und der Verbreitung von Methicillin-resistenten *S.-aureus*-Stämmen berichtet. Da MRSA-Stämme zumeist mehrfach resistent gegen die zurzeit verfügbaren Antibiotika sind, steht häufig nur noch Vancomycin als Chemotherapeutikum zur Verfügung. Vancomycin-resistente Enterokokken sind seit längerem bekannt. In vitro wurde die Übertragung dieser Resistenz von Enterokokken auf Staphylokokken nachgewiesen [2]. Es ist durchaus vorstellbar, dass in absehbarer Zeit eine Übertragung unter natürlichen Bedingungen erfolgt. In diesem Fall stünde kein Antibiotikum zur Therapie von Infektionen, die durch multiresistente MRSA verursacht werden, zur Verfügung. Dies verdeutlicht, wie wichtig Entwicklung und Suche nach möglichen alternativen Antibiotika sind. In unserer Studie wurde die Pharmakodynamik der Streptograminkombination Quinupristin/Dalfopristin (Streptogramin-B/Streptogramin-A), die eine mögliche Alternative in der Therapie von MRSA darstellt, gegenüber MSSA und MRSA (variiender Makrolid-Lincosamid-Streptogramin-B-Phänotyp) im Vergleich zu fünf anderen Antibiotika untersucht [3].

Die Untersuchung wurde mit Hilfe des In-vitro-Modells durchgeführt [1]. Bei dem verwendeten pharmakokinetischen System handelt es sich um ein offenes Einkompartiment-Modell. Durch direktes Einbringen des Antibiotikums ins Zentralkompartiment wird vergleichbar mit einer Bolus-Injektion die maximale Konzentration des jeweils zu testenden Antibiotikums zum Zeitpunkt 0 h erreicht (Abb. 1). Durch Zufuhr von frischer Nährlösung und Antibiotikum aus dem Reservoirgefäß wird die maximale

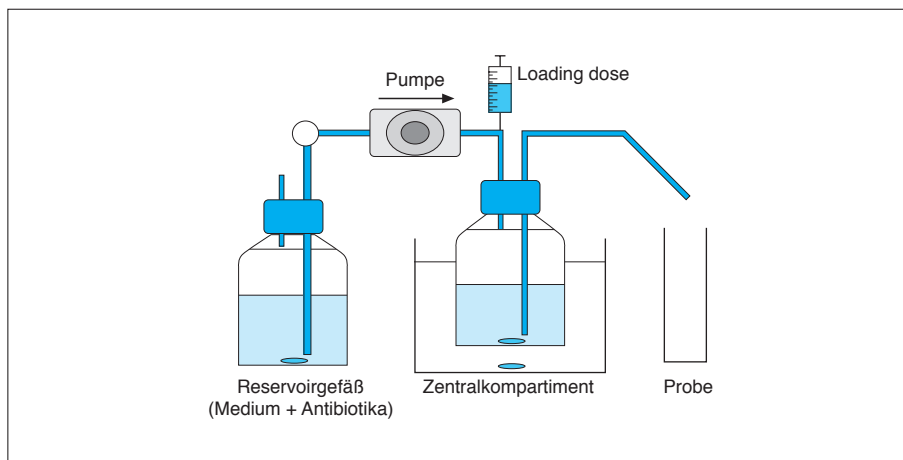


Abb. 1. In-vitro-Modell zur Simulation von kontinuierlichen Infusionen

Tab. 1. Ergebnis der Untersuchung der Pharmakodynamik von *S. aureus* 306/94 (MSSA)

Antibiotikum	$ka_{max}$	$ka_{2h}$	$s_k$	AAC <sub>24h</sub>
Quinupristin/Dalfopristin	-4,63	-3,65	-3,57	98,25
Moxifloxacin	-4,22	-2,43	-1,22	87,84
Vancomycin	-3,28	-1,13	-0,56	61,32
Cefotaxim	-3,03	-0,81	-0,45	55,13
Ceftriaxon	-2,77	-0,97	-0,45	60,23
Roxithromycin	-2,51	-0,81	-0,33	45

Pharmakodynamische Parameter:

1. Maximale Keimzahlreduktion ( $ka_{max}$ [log Diff. KBE/ml])
2. Initiale Keimzahlreduktion ( $ka_{2h}$ [log Diff. KBE/ml])
3. Initiale Abtötungsgeschwindigkeit ( $s_k$ [h<sup>-1</sup>])
4. Fläche oberhalb der Absterbekurve im Zeitraum 0 h–24 h (AAC<sub>24h</sub>[log Diff. KBE x h])

Für die Verfasser:

Esther Pfeil, Institut für Medizinische Mikrobiologie für Pharmazeuten, Meckenheimer Allee 168, 53115 Bonn

Tab. 2. Ergebnis der Untersuchung der Pharmakodynamik der drei getesteten Methicillin-resistenten Staphylokokken mit Quinupristin/Dalfopristin (Q/D) und Vancomycin (VAN)

Stamm	MLS <sub>B</sub> -Phänotyp*	ka <sub>max</sub>		ka <sub>2h</sub>		s <sub>k</sub>		AAC <sub>24h</sub>	
		Q/D	VAN	Q/D	VAN	Q/D	VAN	Q/D	VAN
S. aureus 1150/93	–	–4,28	–3,24	–2,6	–1,09	–0,85	–0,47	89,12	60,37
S. aureus 1000/93	Induzierbar	–4,92	–3,19	–3,47	–1,05	–3,47	–0,53	108,09	56,71
S. aureus 134/94	Konstitutiv	–3,22	–2,69	–2,52	–0,2	–2,47	–0,18	70,49	35,07

Pharmakodynamische Parameter:

1. Maximale Keimzahlreduktion (ka<sub>max</sub>[log Diff. KBE/ml])
2. Initiale Keimzahlreduktion (ka<sub>2h</sub>[log Diff. KBE/ml])
3. Initiale Abtötungsgeschwindigkeit (s<sub>k</sub>[h<sup>-1</sup>])
4. Fläche oberhalb der Absterbekurve im Zeitraum 0 h - 24 h (AAC<sub>24h</sub>[log Diff. KBE x h])

\* Kreuzresistenz zwischen Makroliden, Lincosamiden und Streptograminen vom Typ B

Konzentration, die dem Zehnfachen der MHK entspricht, über den gesamten Untersuchungszeitraum aufrecht gehalten (kontinuierliche Infusion). Die Bakterien, die im Zentralkompartiment enthalten sind, befinden sich zum Zeitpunkt 0 h in der logarithmischen Wachstumsphase und weisen ein Inokulum von 1 bis 5 x 10<sup>6</sup> KBE/ml auf. Proben werden zum Zeitpunkt 0 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h und 24 h entnommen und die Lebendkeimzahl bestimmt.

Folgende pharmakodynamische Parameter wurden zur Beurteilung der Effektivität herangezogen: die maximale Keimzahlreduktion (ka<sub>max</sub>), die initiale Keimzahlreduktion (ka<sub>2h</sub>), die Abtötungsgeschwindigkeit (s<sub>k</sub>) sowie die Fläche oberhalb der Absterbekurve (AAC<sub>24h</sub>). Wie anhand der Ergebnisse aus Tabelle 1 ersichtlich, weist die Kombination Quinupristin/Dalfopristin aufgrund einer ausgeprägten initialen und maximalen Keimzahlreduktion sowie

einem ausgezeichneten AAC<sub>24h</sub>-Wert den besten pharmakodynamischen Effekt gegenüber Methicillin-sensiblen Staphylokokken auf. Lediglich Moxifloxacin zeigt eine vergleichbare Effektivität.

Die Untersuchung der Pharmakodynamik der MRSA-Stämme wurde aufgrund ihrer Multiresistenz lediglich mit Quinupristin/Dalfopristin und Vancomycin durchgeführt. Unter der Verwendung von Quinupristin/Dalfopristin konnte ein bakterizider Effekt gegenüber allen MRSA-Stämmen erzielt werden, mit Vancomycin dagegen nur gegenüber zwei Stämmen (Tab. 2). Die Effektivität von Quinupristin/Dalfopristin ist unter Berücksichtigung der gewählten Parameter gegenüber allen MRSA-Stämmen besser zu beurteilen als unter Vancomycin (Tab. 2). Ob die verminderte Effektivität des Stammes 134/94 auf das Vorhandensein eines konstitutiven MLS<sub>B</sub>-Phänotyps zurückzuführen ist, kann nicht eindeutig beantwortet werden, da dieser

Stamm auch gegenüber Vancomycin einen schlechteren pharmakodynamischen Effekt aufweist.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Streptograminkombination Quinupristin/Dalfopristin eine mögliche Alternative in der Therapie von durch Staphylokokken verursachten Infektionen sein kann.

#### Literatur

1. Keil S, Wiedemann B. Antimicrobial effects of continuous versus intermittent administration of carbapenem antibiotics in an in vitro dynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41: 1215-9.
2. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of Vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 93:195-8.
3. Witte W, Naber KG, Pasemann I, Cuny C, et al. In-vitro-Empfindlichkeit von Staphylokokken gegen die Pristinamycinkombination RP 59500. *Chemother J* 1996;1:17-22.