

In-vitro-Aktivität von Quinupristin/Dalfopristin im Vergleich zu anderen antimikrobiellen Substanzen gegen Staphylococcus aureus isoliert aus Blutkulturen

Stephan Korn und Pramod M. Shah, Frankfurt

Die In-vitro-Aktivität der Kombination aus Quinupristin und Dalfopristin (Q/D) wurde bei 236 Stämmen von Staphylococcus aureus, darunter 19 Methicillin-resistente Stämme, mit anderen antimikrobiellen Substanzen verglichen. Alle Stämme wurden aus Blutkulturen von Patienten mit Sepsis isoliert. Sie waren empfindlich gegen Q/D. Die MHK₅₀ und die MHK₉₀ lagen bei Methicillin-empfindlichen Stämmen bei 0,125 beziehungsweise 0,5 mg/l, bei Methicillin-resistenten Stämmen bei 0,5 bzw. 1,0 mg/l, bei 10 Clindamycin- und Erythromycin-resistenten Stämmen wie bei Methicillin-resistenten Stämmen.

Schlüsselwörter: Quinupristin/Dalfopristin, in vitro, Staphylococcus aureus

The in vitro activity of the combination quinupristin/dalfopristin was compared with that of other antibiotics against 236 strains of Staphylococcus aureus, including 19 methicillin resistant strains (MRSA), isolated from blood cultures in patients with sepsis. All strains were susceptible to Q/D. The MIC₅₀ and MIC₉₀ was for methicillin susceptible strains 0.125 and 0.5 mg/l respectively and for methicillin resistant strains 0.5 and 1.0 mg/l respectively. The MIC₅₀ and MIC₉₀ for 10 clindamycin and erythromycin resistant strains was identical with those for methicillin resistant strains.

Keywords: Quinupristin/Dalfopristin, in vitro, Staphylococcus aureus

Die Inzidenz von Methicillin-resistenten Staphylococcus-aureus-Stämmen (MRSA) am Universitätsklinikum Frankfurt (ausgenommen Zentrum der Inneren Medizin, ZIM) und vier weiteren Kran-

kenhäusern der Region lag 1995 bei 5 % aller Isolate von Staphylococcus aureus [7]. Dabei wurden jeweils 6,4 % der MRSA aus dem Blut beziehungsweise von venösen Kathetern isoliert. Im Infek-

tionslabor des ZIM waren 1995 6,7 % der aus Blutkulturen oder von venösen Kathetern isolierten Staphylococcus-aureus-Stämmen Methicillin-resistent. Über den gesamten untersuchten Zeitraum (1990 bis 1997) waren 8,05 % der aus Blutkulturen isolierten Staphylococcus aureus Methicillin-resistent.

Methicillin-(Oxacillin-)resistente Staphylococcus-aureus-Stämme sind gleichzeitig als resistent gegen alle Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme zu betrachten [Normenausschuss Medizin im DIN, 2/98], auch wenn in vitro noch eine Empfindlichkeit besteht. Des Weiteren sind MRSA üblicherweise auch gegen Aminoglykoside, Lincosamide, Tetracycline und zum überwiegenden Teil gegen Chinolone resistent. Nur die Glykopeptid-Antibiotika sind bisher immer gegenüber MRSA wirksam. Unterschiedliche Empfindlichkeit besitzen MRSA gegen Rifampicin, Fusidinsäure und Cotrimoxazol, die neben den Glykopeptiden noch zur Therapie zur Verfügung stehen.

Quinupristin und Dalfopristin (Q/D) zählen zu der Gruppe der Makrolid-, Lincosamid-, Streptogramin-Antibiotika und sind im Verhältnis 30:70 zusammengesetzt [2]. Q/D hemmen die bakterielle Proteinbiosynthese durch irreversible Bindung an das Peptidyltransferase-Zentrum der 50-S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms [1] und entfalten damit eine bakterizide Wirkung.

Über die Aktivität von Q/D gegen Staphylokokken haben Witte et al. sowie Trautmann et al. [5, 8] in diesem Journal berichtet. Bei [5] handelt es sich um Analysen von bisherigen Veröffentlichungen und nicht um eigene Untersuchungen an Isolaten aus Ulm oder Deutschland. Des Weiteren wurde die Aktivität von Q/D gegen Staphylokokken aus verschiede-

Tab. 1. MHK-Werte der Teststämme: ATCC 25923, 29213 sowie MRSA-„norddeutscher-Stamm“ (Mittelwert aus jeweils drei Testungen)

Antibiotikum	ATCC 29213	ATCC 25923	MRSA Norddeutschland
Quinupristin/Dalfopristin	≤ 0,25	≤ 0,25	1
Clindamycin	≤ 0,25	≤ 0,25	> 32
Erythromycin	0,25	0,25	> 32
Ampicillin	0,5	≤ 0,25	32
Ciprofloxacin	0,5	0,5	> 8
Gentamicin	0,5	≤ 0,25	≥ 16
Oxacillin	0,125	0,064	> 8
Penicillin	0,25	0,064	≥ 8
Vancomycin	1	1	1
Teicoplanin	0,5	0,5	1
Dalfopristin	2	4	1
Quinupristin	2	2	32

Anschrift der Verfasser:

Stephan Korn, Prof. Dr. Pramod M. Shah, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Medizinische Klinik III, Schwerpunkt Infektiologie, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main

Tab. 2. Verteilung der MHK für 217 Methicillin-empfindliche *Staphylococcus aureus* [%]

Antibiotikum	≥ 0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	≥ 512
Quinupristin/Dalfopristin			59*	38	3						
Clindamycin			94*	5	1						
Erythromycin				27	59	3	3		1	7**	
Ampicillin			30*	5	10	8	14	12	10	11**	
Ciprofloxacin	2	11	25	42	14	3	1	2***			
Gentamicin			10*	33	39	13	3	1			1
Oxacillin	7	21	30	32	7	3					
Penicillin	25	4	3	2	5	7	11	43***			
Vancomycin				41	54	5					
Teicoplanin			3*	57	33	5	1	1			
Dalfopristin					1	16	59	21	2	1	
Quinupristin				1	10	52	32	3	1	1	

* = ≤ 0,25; ** = ≥ 32; *** = ≥ 8

Tab. 3. Verteilung der MHK für 19 Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* [%]

Antibiotikum	≥ 0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	≥ 512
Quinupristin/Dalfopristin			32*	52	16						
Clindamycin			52*	6			5		11	26**	
Erythromycin					11			5	16	68**	
Ciprofloxacin				5		5	16	74***			
Gentamicin							11		10****		74
Vancomycin				11	89						
Teicoplanin				11	79	5	5				
Dalfopristin					5	32	32	26		5**	
Quinupristin					5	5	27	27	5	31**	

* = ≤ 0,25; ** = ≥ 32; *** = ≥ 8; **** = ≥ 16

nen Kliniken in Deutschland von v. Eiff und Peters untersucht [3].

Wir berichten über die Aktivität von Q/D gegen *Staphylococcus aureus*-Stämme, die aus Blutkulturen isoliert wurden.

Material und Methoden

Aus der Stammsammlung des Infektionslaboratoriums, Zentrum der Inneren Medizin, Universitätsklinikum Frankfurt/Main, wurden 236 *Staphylococcus aureus*, darunter 19 Methicillin-resistente Stämme, welche in den Jahren 1990 bis 1997 aus Blutkulturen isoliert wur-

den, auf Mueller-Hinton-Agar über Nacht kultiviert und anschließend mit der Mikrodilutionsmethode auf ihre Empfindlichkeit gegen verschiedene Antibiotika getestet. Wiederholte Isolate vom gleichen Patienten wurden nicht eingeschlossen. Zur Qualitätskontrolle wurden die *Staphylococcus aureus*-Stämme ATCC 29213, ATCC 25923 sowie der nordeutsche MRSA-Stamm mitgeführt (Tab. 1).

Die Mikrodilutionsplatten enthielten Beta-Lactame (Penicillin, Oxacillin, Ampicillin), ein Aminoglykosid (Gentamicin), ein Chinolon (Ciprofloxacin), Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin),

ein Makrolid (Erythromycin), ein Lincosamid (Clindamycin) sowie die Streptogramin-Kombination Quinupristin und Dalfopristin zum einen in Kombination, aber auch als Einzelsubstanzen.

Die MHK-Werte wurden im Computerprogramm WHONET 4.0 erfasst und ausgewertet.

Ergebnisse

Die Aktivität von Quinupristin/Dalfopristin (Q/D) und den Vergleichssubstanzen gegen 217 Methicillin-empfindliche *Staphylococcus aureus* (MSSA) zeigt

Tab. 4. Lysotypiebefunde von 14 der 19 Methicillin-resistenten Staphylococcus-aureus-Stämme

Labor Nr. (Jahr)	I			III							M			ZP					
	29	52A	79	6	42E	47	53	54	75	77	83A	84	85	81	95	D11	16	92	192
9114 (91)			x	x		x	x	x	x	x		x	x	x					
15700 (91)				x		x		x	x	x				x					
21934 (91)					x	x	x	x						x					
1570 (92)	x	x	x	x		x	x	x		x				x					
4276 (93)	x										x								
10785 (93)	x										x					x			x
18729 (93)	x															x			x
15187 (94)	x										x					x			x
15614 (94)	x										x					x			x
22394 (95)*																		x	
7000 (96)	x															x			x
9808 (96)																			x
3536 (97)																		x	x
20532 (97)																		x	x

* Stamm nicht typisierbar

Tab. 5. Verteilung der MHK für 10 Clindamycin- und Erythromycin-resistente Staphylococcus aureus [%]

Antibiotikum	≥ 0,064	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	≥ 512
Quinupristin/Dalfopristin				80	20						
Clindamycin									20	80**	
Erythromycin									30	70**	
Ampicillin		10				10			50	30**	
Ciprofloxacin		10		10	10		10	60***			
Gentamicin		10			10				10****		70
Oxacillin	10			10	10			70***			
Penicillin	10						30	60***			
Vancomycin				10	90						
Teicoplanin				30	60	10					
Dalfopristin					20	60	10	10			
Quinupristin								10	10	80	

* = ≤ 0,25; ** = ≥ 32; *** = ≥ 8; **** = ≥ 16

Tabelle 2. Keiner der Stämme war gegen Q/D resistent, die MHK₅₀ lag bei 0,125 mg/l, die MHK₉₀ lag bei 0,5 mg/l. Der geometrische Mittelwert der MHK betrug 0,23 mg/l.

Die getesteten 19 Methicillin-resistenten Stämme zeigten bei Q/D eine MHK₅₀ von 0,5 mg/l, die MHK₉₀ lag bei 1,0 mg/l. Der geometrische Mittelwert betrug 0,36 mg/l. Die prozentuale Verteilung der Empfindlichkeit der Stämme zeigt Tabelle 3. Um auszuschließen, dass alle MRSA lediglich einem Klon entstammen, wurden die Lysotypie-Befunde

(durchgeführt im Nationalen Referenzzentrum Bonn), die für 14 der 19 MRSA Stämme vorlagen, überprüft. Es waren sieben verschiedene Phagenreaktionsmuster vorhanden, dargestellt in Tabelle 4. Das gleiche Phagenreaktionsmuster der Stämme aus den Jahren 1993 bis 1994 zeigt, dass diese aus einem Klon entstammen.

In Tabelle 5 wird die prozentuale Verteilung der ermittelten MHK-Werte für zehn Clindamycin- und Erythromycin-resistente Stämme dargestellt. Bei diesen Stämmen lag der geometrische Mittel-

wert der MHK für Q/D bei 0,57 mg/l, 80 % dieser Stämme hatten eine MHK von 0,5 mg/l, 20 % eine von 1,0 mg/l.

Anhand der vorhandenen Daten konnte des Weiteren geprüft werden, ob über den Zeitraum von 1990 bis 1997 eine Abnahme der Empfindlichkeit der untersuchten Staphylococcus-aureus-Stämme gegen Vancomycin stattfand. Tabelle 6 zeigt die Empfindlichkeit der Staphylococcus-aureus-Stämme gegenüber Vancomycin, aufgeschlüsselt für die Jahre 1990 bis 1997.

Tab. 6. Verteilung der MHK für Vancomycin in den Jahren 1990 bis 1997 [%]

Jahr	Stämme [n]	0,25	0,5	1	2	4
1990	7		14	86		
1991	35		71	26	3	
1992	40		34	53	13	
1993	29		45	55		
1994	33		39	58		
1995	30		30	67	3	
1996	28		18	78	4	
1997	34		29	68	3	

Diskussion

Unsere Untersuchungen zeigten bei 217 Methicillin-empfindlichen, 19 Methicillin-resistenten sowie 10 Clindamycin- und Erythromycin-resistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen (Clin+EryRSA) eine MHK₅₀ von 0,125 mg/l für Methicillin-empfindliche Stämme, bzw. 0,5 mg/l für MRSA und Clin+EryRSA, sowie eine MHK₉₀ von 0,5 mg/l beziehungsweise 1 mg/l.

Eine MHK₉₀ von 1 mg/l für MRSA wird auch in der Literatur angegeben [3, 4].

Da Makrolide, Lincosamide und Streptogramine der Gruppe B (Quinu-

pristin) den gleichen Wirkungsmechanismus haben, kommt es häufig zu Kreuzresistenzen (MLS_B-Resistenz) [6]. Von den in Tabelle 5 dargestellten zehn Clin+EryRSA-Stämmen haben dementsprechend neun eine MHK \geq 16 mg/l gegenüber Quinupristin. Aufgrund der stark synergistischen Wirkung von Q/D liegt die MHK₉₀ bei der Kombination der Substanzen jedoch bei 1 mg/l.

Quinupristin/Dalfopristin zeigt eine sehr gute In-vitro-Wirksamkeit gegen *Staphylococcus aureus*, inklusive Methicillin- und MLS_B-resistenter Stämme, aufgrund dessen stellt Q/D eine Alternative zu den Glykopeptiden dar.

Aber auch Vancomycin ist weiterhin wirksam gegen alle untersuchten Stäm-

me, eine Empfindlichkeitsabnahme ließ sich im untersuchten Zeitraum von 1990 bis 1997 nicht feststellen.

Literatur

1. Aumercier M, Bouhallab S, Capmau ML, et al. RP 59500: a proposed mechanism for its bactericidal activity. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30(Suppl A):9-14.
2. Bouanchaud DH. In-vitro and in-vivo antibacterial activity of Quinupristin/Dalfopristin. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(Suppl A):15-21.
3. Von Eiff C, Peters G. In-vitro-activity of RP 59500, a new semisynthetic injectable Pristinamycin against *Staphylococci*. *Zentralbl Bakteriologie* 1996;283:497-501.
4. Schmitz FJ, Verhoef J, Heinz HP, Jones ME. In-vitro activities of quinupristin/dalfopristin and other anti-staphylococcal agents against methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* isolated over a 16-year period. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:662-4.
5. Trautmann M, Ruhnke M, Kresken M, Brauers J, et al. Quinupristin/Dalfopristin (RP 59500, Synercid®). Mikrobiologisches und klinisches Profil der ersten parenteralen Substanzkombination aus der Gruppe der Streptogramine. *Chemother J* 1997;1:31-42.
6. Weisblum B. Inducible resistance to macrolides, lincosamides and streptogramin type B antibiotics: the resistance phenomenon, its biological diversity, and structural elements that regulate expression – a review. *J Antimicrob Chemother* 1985;16(Suppl A):63-90.
7. Wichelhaus TA, Schulze J, Hunfeld KP, Schäfer V, et al. Clonal heterogeneity, distribution, and pathogenicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:893-7.
8. Witte W, Naber KG, Pasemann B, Cuny C, et al. In-vitro-Empfindlichkeit von Staphylokokken gegen die Pristinamycinkombination RP 59500. *Chemother J* 1996;1:17-22.