

# 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<sup>1\*</sup>, Yvonne Pfeifer<sup>2</sup>, Guido Werner<sup>2</sup>, Michael Kresken<sup>1,3</sup>

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

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

<sup>3</sup> 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- $\beta$ -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- $\beta$ -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](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- $\beta$ -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 <sub>50</sub> [mg/l]	MHK <sub>90</sub> [mg/l]	%S	%R
	$\leq 0,5$	1	2	4	8	16	32	$\geq 64$				
<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.