FREIE BEITRÄGE / POSTER:

Einfluss unterschiedlicher Parameter bei der Erstellung von Erreger- und Resistenzstatistiken

Rebekka Kohlmann und Sören Gatermann

Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstraße 150, 44801 Bochum, E-Mail: rebekka.kohlmann@rub.de

Viele klinisch-mikrobiologische Labore erstellen regelmäßig, meist jährlich, Erreger- und Resistenzstatistiken anhand der kumulierten Ergebnisse aller durchgeführten antimikrobiellen Empfindlichkeitstestungen. Dabei werden jedoch die Parameter, die bei den Berechnungen zugrunde gelegt werden, häufig nicht oder nur ungenau angegeben. Während die CLSI eine Guideline zur Erstellung von Resistenzstatistiken veröffentlicht hat, gibt es für den europäischen Raum noch keine solche Empfehlung. Daher haben wir für die Jahre 2013 und 2014 Resistenzstatistiken unter Variation verschiedener Parameter erstellt: So erfolgte die Auswahl der Isolate für die Statistik unter Ein- oder Ausschluss von Screening-Isolaten, mit oder ohne Berücksichtigung wiederholter Isolate desselben Patienten, abhängig vom Isolationszeitpunkt (ambulant oder nosokomial erworben), Probenmaterial (Blutkultur oder andere Materialien), Ursprungsort (verschiedene Krankenhäuser und Stationen) sowie Resistenzmuster (Interpretation mit oder ohne Beschränkung auf multiresistente Erreger). Der Einschluss von MRSA-Screening-Isolaten hatte dabei einen besonders ausgeprägten Effekt und erhöhte den MRSA-Anteil um den Faktor 2,5 bis 3 in beiden untersuchten Jahren. Abhängig vom Umgang mit wiederholten Isolaten einer Spezies und eines Patienten im Untersuchungszeitraum fanden wir Unterschiede in den Resistenzraten von bis zu 5% für *S. aureus*, *E. coli* und *K. pneumoniae* sowie bis zu 10% für *P. aeruginosa*. Zudem führte eine Beschränkung der Isolat-Selektion auf bestimmte Probenmaterialien, Stationen oder Resistenzmuster zu teils erheblichen Veränderungen der Resistenzraten. Insgesamt zeigen unsere Daten, dass die Wahl der Parameter einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die ermittelten Resistenzraten haben kann. Die Resistenzstatistiken unterschiedlicher Labore sind daher nur bei Anwendung einheitlicher Algorithmen vergleichbar. Solange es keine entsprechenden Richtlinien gibt, empfehlen wir, dass die Labore die bei der Statistikerstellung verwendeten Parameter mitteilen.

Totale und freie Plasmakonzentrationen von Linezolid bei Intensivpatienten unter Routinebedingungen

Alexander Kratzer¹, Christoph Töpper², Catherine Steinbach², Michael Schleibinger³, Uwe Liebchen³, Frieder Kees⁴, Bernd Salzberger³, Martin Kees²

¹Universitätsklinikum Regensburg, Apotheke, FJStrauß-Allee 11, 93053 Regensburg

²Charité Universitätsmedizin Berlin - CBF, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

³Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Innere Medizin I, FJStrauß-Allee 11, 93053 Regensburg.

⁴Universität Regensburg, Lehrstuhl für Pharmakologie, Universitätsstraße 31, 93053 Regensburg

Hintergrund: Linezolid ist auf der Intensivstation eine wichtige therapeutische Option bei Infektionen durch resistente Gram-positive Keime. Im Rahmen eines ABS Programms sollte die Therapie mit Linezolid im Routinebetrieb auf zwei Intensivstationen dokumentiert werden. Da physiologische Veränderungen die Pharmakokinetik beim Intensivpatienten beeinflussen können, sollten die Plasmakonzentrationen im Hinblick auf Zielparameter beurteilt (Zielbereich im Steady-State: $C_{\min}$ 2-7 mg/L, AUC_{24h} 160-300 mg*h/L, Grenzen zur möglichen Toxizität: $C_{\min} > 10$ mg/L; $AUC_{24h} > 400$ mg*h/L) [1], und auf interindividuelle Unterschiede der freien, pharmakologisch wirksamen Konzentrationen untersucht werden.

Methoden: Verteilt über 1-2 Dosierungsintervalle wurden Restblutproben (hauptsächlich aus Blutgasanalysen) nach einem opportunistischen Zeitplan gesammelt. Linezolid wurde mit Hilfe der HPLC bestimmt, die freien Konzentrationen in zwei Proben pro Patient nach Ultrafiltration [2]. Die pharmakokinetischen Parameter im Steady-State wurden unter Verwendung eines Ein-Kompartimentmodells mit Hilfe von WinNonlin berechnet.

Ergebnisse: Bisher wurden die Daten von 15 Patienten einer chirurgischen und einer internistischen Intensivstation (m/w 8/7, Alter 25-85 Jahre, Gewicht 43-171 kg, Größe 165-185 cm, APACHE II 12-41, SAPS II 3-75) ausgewertet, die mit 2x600 mg/Tag Linezolid i.v. behandelt wurden. Die freie Fraktion von Linezolid im Plasma war 71 % (Median, Bereich 56-88 %) mit einem intraindividuellen Streukoeffizienten von 6.0% (1.0-30%). Die Tabelle zeigt die für den Steady-State berechneten Talspiegel und AUC_{24h} . Die Daten eines Patienten im Schock (Talspiegel nach der ersten Dosis 61.1 mg/L) wurden nicht in die Tabelle aufgenommen.

Schlussfolgerungen: Die Proteinbindung von Linezolid ist moderat und bei Intensivpatienten vergleichbar der bei gesunden Probanden. Für PK/PD Berechnungen erscheint die Annahme einer mittleren Proteinbindung von 70% hinreichend genau. Mit den Standarddosen von 2x600 mg/Tag Linezolid i.v. werden bei Intensivpatienten stark variierende Plasmakonzentrationen gemessen, die von möglicher Unter- zu Überdosierung reichen. Ohne TDM ist der Zielbereich wohl nicht einzuhalten.

Berechnete Steady-State Talspiegel und AUC_{24h} (Median, Bereich) bei 14 Intensivpatienten unter der Therapie mit 2x600 mg/Tag Linezolid i.v.

Bereich	$C_{\min}$ (mg/L)	AUC_{24h} (mg*h/L)
Unter dem Zielbereich	0.32 (0.04-1.30), n = 5	95.2 (61.6-150), n = 6
Im Zielbereich	3.39 (2.30-5.49), n = 4	270 (180-365), n = 4
Über dem Zielbereich	11.0 (9.03-18.6), n = 5	426 (385-638), n = 4

Literatur

- [1] Pea F, Viale P, Cojutti P, Del Pin B, Zamparini E, Furlanut M. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2034-42. doi:10.1093/jac/dks153.
- [2] Kratzer A, Liebchen U, Schleibinger M, Kees MG, Kees F. Determination of free vancomycin, ceftriaxone, cefazolin and ertapenem in plasma by ultrafiltration: Impact of experimental conditions. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;961:97-102. doi:10.1016/j.jchromb.2014.05.021.

Mupirocin-Empfindlichkeit klinischer Staphylokokkenisolate in Deutschland

Birgit Strommenger, Franziska Layer, Sophie Ziegler, Franziska Erdmann, Ingo Klare and Guido Werner

Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken und Enterokokken, Robert Koch Institut Wernigerode, Burgstr. 32, D-38855 Wernigerode, strommengerb@rki.de

Mupirocin ist ein topisches Antibiotikum, das vorwiegend für die MRSA-Sanierung bei kolonisierten Patienten und medizinischem Personal eingesetzt wird. Seine antibakterielle Wirkung ist auf die Hemmung der bakteriellen Isoleucyl-fRNA-synthetase (*lleRS*) mit Inhibierung der Proteinsynthese zurückzuführen. Mutationen im nativen *lleRS* führen zur „low-level“ Mupirocin-Resistenz, während der horizontale Erwerb von *ileS-2* (*mupA*) mit der Expression einer alternativen Isoleucyl-fRNA-synthetase und Ausprägung einer „high-level“ Resistenz einhergeht.

Der Anteil Mupirocin-resistenter *S. aureus* und MRSA Isolate ist in Deutschland bisher niedrig; allerdings sind aufgrund des gestiegenen Einsatzes der Substanz in den letzten Jahren steigende Resistenzraten zu befürchten.

Wir überprüften im Rahmen dieser Studie insgesamt 1428 klinische Staphylokokkenisolate (1336 *S. aureus* und 92 KNS), die zwischen Januar und Mai 2014 an das NRZ eingesandt worden waren, auf ihre in-vitro-Empfindlichkeit gegenüber Mupirocin. Resistente Isolate wurden mittels PCR und Sequenzierung auf das Vorhandensein von *ileS-2* bzw. auf Polymorphismen im nativen *ileS* untersucht.

Elf *S. aureus* Isolate (0,8% aller *S. aureus*) und 6 KNS (6,5% aller KNS) erwiesen sich als resistent gemäß EUCAST (MHK > 256 mg/L, „high-level-resistant“). Mit Ausnahme von 3 Isolaten hatten diese Stämme das Gen *ileS-2* erworben. Insgesamt 105 Isolate (82 *S. aureus*, 6,1%; 23 KNS, 25%) wiesen mit MHK-Werten ≥ 2 mg/L, ≤ 256 mg/L einen nach EUCAST intermediären Resistenzphänotyp auf („low-level-resistant“). Nur eines dieser Isolate war positiv für *ileS-2*; alle übrigen Isolate wiesen Mutation im nativen *ileS* auf. Für *S. aureus* waren dies die bereits zuvor beschriebenen Mutation V588F oder V631F; Eine potentiell Resistenz-assoziierte Mutation konnte auch für *S. epidermidis* identifiziert werden.

Alle *ileS-2*-positiven KNS Isolate sowie ein *ileS2*-positiver *S. aureus* waren positiv für die horizontal übertragbare Desinfektionsmittel-Resistenzdeterminante *qacA*. Die weitere Charakterisierung der *ileS-2*- bzw. *qacA*-assoziierten Plasmide wird zeigen, inwieweit diese Determinanten miteinander und ggf. mit anderen Resistenzgenen co-lokalisiert sind. Solche Resistenz-assoziierten Plasmide aus KNS können potentiell als Reservoir für die Neuentstehung von Mupirocin- und Desinfektionsmittel-resistenten *S. aureus* als Reaktion auf einen zunehmenden Selektionsdruck dienen.

In nachfolgenden Untersuchungen muss sich darüber hinaus zeigen, inwieweit der Nachweis von „low-level-resistenten“ *S. aureus* Isolaten mit dem Versagen von Dekolonisierungsmaßnahmen einhergeht.