

Melanie Eberle

Dr. med. dent.

**Vergleich der antibakteriellen Aktivität von Ampicillin und Piperacillin in Kombination mit den Beta-Lactamase-Inhibitoren Sulbactam und Tazobactam gegen Enterobakterien**

Geboren am 30. 04. 1978 in Heidelberg

Staatsexamen am 09. 07. 03 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Mikrobiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. H. K. Geiss

Ziel der vorliegenden Arbeit war die vergleichende Bestimmung der antibakteriellen Aktivitäten von Ampicillin und Piperacillin alleine sowie in Kombination mit 2 Beta-Lactamase-Inhibitoren (BLI), Sulbactam und Tazobactam, in unterschiedlichen Konzentrationen gegen klinischen Isolate aus der Gruppe der Enterobakterien mit dem Mikrobouillon-Verdünnungsverfahren. Dabei konnte eine stärkere Empfindlichkeitssteigerung des Beta-Lactams durch die Zugabe von Tazobactam erzielt werden als durch die Zugabe von Sulbactam. Für Piperacillin konnte bei *E.coli* durch die Zugabe von Tazobactam eine Steigerung der Empfindlichkeit auf bis zu 78,5 %, für Sulbactam bis maximal 44% erreicht werden. Eine postulierte Kreuzresistenz zwischen den Kombinationen Piperacillin-Tazobactam und Piperacillin-Sulbactam konnte aufgrund dieser Daten eindeutig widerlegt werden. Die kategoriale Übereinstimmung auf der Grundlage der ermittelten MHK-Werte lag zwischen 17,3 % und 55,2 %, so dass eine in manchen Labors übliche Übertragung der Ergebnisse einer Testung von Piperacillin-Tazobactam auf Piperacillin-Sulbactam zu falschen Ergebnissen führt.

In einer weiteren Untersuchung wurde die antibakterielle Eigenaktivität der beiden BLI bestimmt. Hier wies Sulbactam gegen *E.coli* eine mittlere MHK von 32 mg/l und

Tazobactam von 128 mg/l auf. Es zeigte sich, dass der Abstand zwischen dem MHK-Wert des BLI alleine und der in der Kombination verwendeten Konzentration des BLI im Sinne eines in-vitro-Synergismus das MHK-Ergebnis der Beta-Lactam + BLI-Kombination beeinflusst. Je niedriger der MHK-Wert des BLI alleine, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich der MHK-Wert der Kombination Beta-Lactam + BLI in den sensiblen Bereich verschiebt. Am deutlichsten wurde dieser Zusammenhang für Sulbactam – und zwar sowohl in der Kombination mit Piperacillin als auch mit Ampicillin – beobachtet und da bislang keinerlei Daten vorliegen, dass dieser in-vitro-Effekt auch bei der klinischen Anwendung von Sulbactam auftritt, erscheint es sinnvoll, die derzeit empfohlene Sulbactam-Konzentration für die Empfindlichkeitstestung von 8 mg/l auf 4 mg/l zu reduzieren.