

Kim Schulz

Dr. med. dent.

Klinisch-mikrobiologische Untersuchungen zur Linezolid-Resistenz bei Enterokokken

Geboren am 28.11.1981 in Karlsruhe

Staatsexamen am 30.11.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene

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

Hintergrund für diese Arbeit war der klinische Fall eines Patienten, bei dem es nach einer Lebertransplantation zu einer chronischen Infektion mit einem zunächst Antibiotikaempfindlichen *E. faecium*-Stamm kam. Dieser Stamm entwickelte sich im Verlauf der nahezu 2-jährigen Therapie zu einem Erreger mit einer ungewöhnlich wechselnden Antibiotikaempfindlichkeit gegenüber dem kurz zuvor neu auf dem Markt eingeführten Antibiotikum Linezolid, aus der Gruppe der Oxazolidinone. Die im Verlauf der Krankheit isolierten Stämme wurden verschiedenen Untersuchungen unterzogen. Es wurden MHK-Bestimmungen gegenüber den verschiedenen angewandten Antibiotika durchgeführt, wobei mit zunehmender Dauer der Linezolid-Therapie ein langsamer Anstieg der MHK_{Lin} auftrat. Ein Absetzen des Antibiotikums führte zu einem Absinken der MHK_{Lin} , die Wiederaufnahme der Therapie innerhalb weniger Tage zu einem erneuten Anstieg. Die Charakterisierung der klonalen Identität der Stämme erfolgte mittels PFGE und die Mutation im Bereich der 23S RNA wurde durch Sequenzierung bestimmt. Mithilfe des Pyrosequencing-Verfahrens wurde ein Zusammenhang zwischen der MHK_{Lin} und der Anzahl der mutierten Allele (gene dosage) festgestellt, wobei sich die Anzahl der mutierten Allele proportional zum MHK_{Lin} -Anstieg bzw. -Absinken verhielt. Untersuchungen zur Wachstumskinetik konnten nachweisen, dass die Entwicklung der Linezolid-Resistenz mit einer Beeinträchtigung des Wachstumsverhaltens der Isolate verbunden war. Darüber hinaus konnte durch den Nachweis der Virulenzfaktoren *esp* und *hyl* eine hohe Pathogenität der Patientenstämme bestätigt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen zum ersten Mal bei einem klinischen Isolat von *Enterococcus faecium* einen gene dosage-Effekt bei der Resistenzentwicklung dieses Erregers

gegen Linezolid und belegen damit, dass eine alleinige MHK-Bestimmung nicht immer ausreicht, um den Resistenzgrad eines Stammes zu beurteilen.