

Tilman Schöning
Dr. sc. hum.

Antimikrobielle Empfindlichkeit von klinischen *Streptococcus agalactiae* - Isolaten und molekulare Typisierung resistenter Stämme aus zwei unterschiedlichen Regionen Deutschlands

Geboren am 28.06.1972 in Heidelberg
Diplom der Fachrichtung Pharmazie am 12.04.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene
Doktorvater: Frau PD Dr. med. M. Arvand

Die vorliegende Arbeit widmet sich dem Einsatz von antimikrobiellen Substanzen, die in der Prophylaxe und Therapie von Infektionen, ausgelöst durch *Streptococcus agalactiae*, eingesetzt werden. Die Resistenzlage dieser Substanzen wurde an 338 klinischen Isolaten von Schwangeren, Neonaten und Erwachsenen aus zwei unterschiedlichen Regionen Deutschlands gewonnen und anhand der Agardilutionsmethode bestimmt. Dabei wurde der Focus besonders auf Penicillin, Erythromycin und Clindamycin gelegt, die bis heute in der Prophylaxe des Früh- und Spätsyndroms bei Neugeborenen eine wichtige Stellung einnehmen. Seit Ende der neunziger Jahre des 20. Jahrhunderts in vielen Teilen der Welt ein erheblicher Anstieg der Resistenzraten von GBS gegen Erythromycin und Clindamycin beobachtet. Es wurden keine Resistenzen gegenüber Penicillin gefunden, was die Stellung von Penicillin als erste Wahl im Einsatz gegen GBS bestätigt. Die gefundenen Resistenzraten für Erythromycin und Clindamycin betragen 11% und 4,7% für die Gesamtheit aller getesteten Isolate aus beiden Regionen (Heidelberg, Berlin). Dabei ergab sich zwischen beiden Regionen kein statistisch signifikanter Unterschied in den Resistenzraten gegen Erythromycin und Clindamycin. Im Vergleich zum europäischen Ausland, zu Asien und zu Amerika zeigt diese Arbeit deutlich niedrigere Resistenzraten für die beiden Regionen Deutschlands, die ca. 650 km von einander entfernt liegen. Dies weist unter Berücksichtigung weiterer deutscher Ergebnisse auf ein deutlich niedrigeres Resistenzniveau in Deutschland hin.

Nach Selektion der resistenten Isolate wurde mittels Doppeldisk-Diffusionstest versucht, Aussagen über die Art der Resistenz zu gewinnen, die entscheidend sein kann für die Wahl einer anderen antimikrobiellen Substanz zur Prophylaxe und Therapie. Über 75% aller gegen Erythromycin resistenten Isolate besaßen eine konstitutive oder induzierbare Resistenz gegen Clindamycin. Dies entspricht bereits den Verhältnissen anderer europäischer Regionen. Daher sollte ohne Bestimmung

des Resistenzphänotyps im Falle einer vorliegenden Resistenz gegen Erythromycin von einer Clindamycin-Anwendung abgesehen werden.

In einem weiteren Schritt wurde mittels Pulsfeld-Gelelektrophorese von DNA-Fragmenten der Erythromycin-resistenten Isolate versucht, genetische Verwandtschaften zwischen den resistenten Isolaten zu finden. Alle gewonnenen Bandenmuster konnten in 19 PFGE-Typen eingeteilt werden. Nahezu ein Drittel aller resistenten Isolate konnten PFGE-Typ E zugeordnet werden, was auf eine klonale Verwandtschaft dieser Stämme hinweist. Die Bandenmuster dieses Typus stimmten größtenteils mit denen von Stämmen überein, die in Deutschland und weltweit als vorwiegend dem Serotyp V zugehörig beschrieben wurden. Sein Vorkommen in humanen Infektionen ist in den letzten 10 Jahren erheblich gestiegen. Alle dem Typ E zugehörigen Isolate zeigten den MLS_B-Resistenzphänotyp, was die weitere Überwachung der Ausbreitung dieses Typus notwendig erscheinen lässt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen in Deutschland eine bessere Resistenzlage von *Streptococcus agalactiae* unter Makroliden wie Erythromycin und Lincosamiden wie Clindamycin im Vergleich zu anderen europäischen Ländern, Asien und Amerika. Dennoch weisen die Daten der Phänotypenbestimmung, sowie der Verwandtschaftsgrade resistenter Isolate auf zunehmende MLS_B-Resistenz, sowie die Ausbreitung eines bestimmten PFGE-Typus unter Erythromycin-resistenten GBS-Isolaten hin. Dies erfordert auch zukünftig weitere Aufmerksamkeit.

Generell ist von einer Behandlung mit Clindamycin bei Vorliegen Erythromycin-resistenter Stämme abzuraten. In diesem Falle wird empfohlen, eine Resistenzphänotypenbestimmung mittels Doppeldiffusionstest durchzuführen. Wenn das nicht möglich sein sollte, oder bei Nachweis einer induzierbaren Resistenz gegen Clindamycin ist ein Ausweichen auf andere antimikrobielle Alternativen wie Vancomycin zu empfehlen, das ebenfalls in der Schwangerschaft eingesetzt werden kann.