



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Massenspektrometrische Resistenzanalysen bei
multiresistenten *Escherichia coli***

Autor: Ralph Achim Burrer
Institut / Klinik: Institut für Klinische Chemie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Neumaier

Bakterielle Resistenzen haben in den letzten Jahren stark zugenommen und stellen für die Therapie von Infektionen besonders in Industrienationen ein zunehmendes Problem dar. Die rasche Zunahme multiresistenter Erreger erfordert neue Maßnahmen in Prävention, Diagnostik und Therapie. Einen besonderen Stellenwert hat hierbei die schnelle Resistenztestung.

Es wurde in dieser Arbeit ein neues Testverfahren entwickelt, welches eine quantitative Messung von Beta-Lactam-Resistenz erlaubt und den etablierten, wachstumsbasierten Verfahren zur Resistenztestung bei gleicher Zuverlässigkeit zeitlich deutlich überlegen ist. Grundlage ist die massenspektrometrische Resistenztestung, bei welcher die Konzentrationen von Antibiotika und ihrer Abbauprodukte nach Inkubation mit dem zu testenden Erreger mittels Flüssigkeitschromatographie-gekoppelter Massenspektrometrie (LC-MS/MS) gemessen werden (*Mass spectrometry-based antibiotic susceptibility testing - MAAST*). Das erarbeitete Verfahren eignet sich für gramnegative Krankheitserreger wie *Escherichia coli*, welches in dieser Arbeit als Organismus für die Resistenztestung gegen Ampicillin und Cefotaxim sowohl aus Subkulturen als auch direkt aus Blutkulturen eingesetzt wurde.

Verglichen mit der wachstumsbasierten Testung (Vitek-2) wurden innerhalb von 30 min Ampicillin-Resistenzen mit hohen Sensitivitäten von rund 93 % und Spezifitäten von 100 % erkannt. Die direkte Testung aus Blutkulturen war mit einer Sensitivität von 92,5 % und einer Spezifität von 100 % ebenso zuverlässig. Bei der Testung aus Subkulturen gelang der Nachweis einer Cefotaxim-Resistenz bei einer 2 h Inkubation mit einer Sensitivität von 92,4 % und einer Spezifität von 97,4 %. Bei einer 5 h Inkubation verbesserten sich diese Werte auf eine Sensitivität von 92,4 % bei einer Spezifität von 100 %.

Die Methode ist durch ihre Schnelligkeit ein vielversprechender Ansatz. Die Dauer der Resistenztestung beträgt maximal 150 min und erlaubt eine direkte Testung aus der Blutkultur, was die Subkultivierung der Keime vor der Resistenztestung verzichtbar macht und einen weiteren Zeitvorteil von bis zu 12 h schafft. Ein weiterer Vorteil gegenüber anderen innovativen Verfahren wie MALDI-TOF Massenspektrometrie (*Matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight*) liegt hauptsächlich in der Quantifizierbarkeit. Zudem verursacht das Verfahren nur geringe Sachkosten. Ausgehend vom Proof-of-Principle Charakter dieser Arbeit muss die Anwendbarkeit auf andere Keime und in anderen Resistenzszenarien weiterentwickelt werden.