

Susanne Christine Altaner
Dr. med. dent.

Epidemiologie und Biofilmbildung bei klinischen *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus* Isolaten am Universitätsklinikum Heidelberg

Einrichtung: Infektiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Nico T. Mutters

Methicillin-resistente Staphylococcus aureus (MRSA) sind einer der wichtigsten multiresistenten Erreger von nosokomialen Infektionen, die weltweit mit hohen Raten an Morbidität und Mortalität einhergehen. Die Fähigkeit mancher Isolate, Biofilm zu bilden, stellt einen wichtigen Pathogenitätsfaktor von *Staphylococcus aureus* Infektionen dar.

Die Ziele dieser Arbeit bestanden in der Untersuchung, welche Korrelationen zwischen Biofilmbildung, Virulenzfaktoren und Virulenzverhalten bestehen und welchen Einfluss das Ausmaß an Biofilmbildung und das Tragen von Virulenzfaktoren auf die epidemiologische Ausbreitung nehmen kann. Zudem wurde ermittelt, ob die Bestimmung des *Staphylococcus aureus* Protein A-Typs (*spa*-Typ) bereits hinreichend Aufschluss auf das Virulenzverhalten eines Isolates geben kann.

Dabei konnten folgende Ergebnisse der zwischen 2015 und 2017 am Universitätsklinikum Heidelberg gesammelten 347 Erstdnachweis isolate erzielt werden:

- a) Alle Isolate besaßen die Fähigkeit der nativen (0,1-1,07) und induzierten Biofilmbildung mit 2 % Glukose (0,15-1,74). Eine vermehrte Biofilmbildung, die vermutlich auf eine Überlebenstaktik von weniger virulenten Stämmen zurückzuführen ist, kann aufgrund einer verstärkten Antibiotikaresistenz ein erhöhtes therapeutisches Risiko darstellen. Da die Ergebnisse dieser Arbeit einen 1,69-fachen Anstieg der Biofilmbildung unter 2 % Glukosezusatz zeigten, können diese auch für infizierte Diabetes Mellitus Patienten von klinischer Relevanz sein.
- b) Die Ergebnisse der Virulenzindikatoren Hämolyse und Lyse belegen die Annahme der Überlebenstaktik von primär schwachen Isolaten, da eine signifikant schwache Korrelation (Pearson-Korrelation -0,202; $p = 0$) von geringer nativer Biofilmbildung mit hoher Hämolyse und eine signifikante Korrelation (-0,278; $p = 0$) von geringer nativer Biofilmbildung mit hoher Lyse nachgewiesen werden konnte. Somit scheinen bereits virulente Stämme auf eine vermehrte Biofilmbildung verzichten zu können.

Unter den Isolaten wurden 53 (15,2 %) Enterotoxin A- (SEA), 41 (11,8 %) Pantone-Valentine Leukozidin- (pvl), 31 (8,9 %) Toxic shock syndrome toxin- (tsst-1) und 27 (7,8 %) Enterotoxin B (SEB) positive Isolate ermittelt. Signifikante Ergebnisse bezüglich Biofilmbildung und Virulenz erzielten nur SEA und pvl. Die SEA positiven Isolate korrelierten signifikant mit einer verstärkten nativen Biofilmbildung und Biofilmbildung unter Glukose ($p < 0,05$) und tauchten besonders bei Isolaten des klonalen Komplexes *spa*-CC008 auf. Zudem wiesen sie eine breit gestreute epidemiologische Verteilung auf, die vermutlich mit der vermehrten Biofilmbildung in Verbindung stehen kann. Die pvl positiven Isolate korrelierten signifikant mit verstärkter Biofilmbildung unter Glukose, Biofilminduzierbarkeit und Lyse von neutrophilen Granulozyten ($p < 0,05$).

- c) Mittels der *spa*-Typisierung und dem Based Upon Repeat Pattern (BURP) Clustering konnten 98 *spa*-Typen und 9 *spa*-klonale Komplexe mit deren epidemiologischer Verbreitung und Herkunft bestimmt werden. Dabei sind Isolate des *spa*-Typs t003 vor allem in Deutschland assoziiert und zeigten eine durchschnittlich mittelhohe Biofilmbildung bei geringer Hämolyse und Lyse.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass die *spa*-Typisierung bereits wichtige Hinweise hinsichtlich Biofilmbildung, Virulenz und epidemiologischer Relevanz von MRSA Isolaten geben kann. Jedoch sollte, vor allem bei seltenen *spa*-Typen, eine ergänzende Diagnostik erfolgen, da die MRSA Isolate eine breite Verteilung an Biofilmbildung und Virulenzeigenschaften zeigten. Dabei können besonders Isolate mit hoher Biofilmbildung, Hämolyse und Lyse und Virulenzfaktoren eine ernsthafte Problematik hinsichtlich Therapie und Infektionskontrolle darstellen.