



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

**Identifikation multiresistenter gramnegativer Keime durch
metabolisches Profiling**

Autor: Maximilian Theodor Kittel
Institut / Klinik: Institut für klinische Chemie
Doktorvater: Prof. Dr. M. Neumaier

Die erfolgreiche Therapie einer Sepsis ist vor allem bei multiresistenten Keimen schwierig und empirische Antibiosen häufig unwirksam. Die konventionelle Resistenztestung erfordert bis zu 48 h, in welchen mit Breitspektrumantibiotikum therapiert wird und birgt die Gefahr der Untertherapie. Eine frühe Deeskalation ist mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert und gilt als vielversprechender Weg zur Reduktion der steigenden Resistenzzahlen.

Der hier dargestellte Ansatz basiert auf einem phänotypischen Testansatz durch Analyse der metabolischen Aktivität des Isolates unter dem Einfluss von Antibiotika. Die Arbeit konzentriert sich auf die häufigsten Erreger der gramnegativen Sepsis (*E. coli* und *Klebsiella* spp.) und die 4 Leitantibiotika der MRGN Klassifikation. Die erarbeiteten Resultate sind prototypisch und es ist davon auszugehen, dass eine Adaptation andere Bakterienstämme möglich ist.

Wir konnten zeigen, dass Bakterien direkt aus der positiven Blutkultur isoliert und in Flüssignährmedium resuspendiert werden können. Durch die Zugabe von Antibiotika lässt sich der Stoffwechsel sensibler Keime hemmen. Dieser Ansatz findet sich in ähnlicher Form auch in anderen Resistenztestungsansätzen, wie dem Microbroth-Dilutionsverfahren, wieder. Im Gegensatz dazu verwenden wir keine Messung der optischen Trübung, sondern eine Änderung der Glukosekonzentration. Dieses Substrat wird von vielen Bakterien als präferierte Kohlenstoffquelle genutzt und ermöglicht daher eine schnelle Aussage über die metabolische Aktivität des Keimes. Für die Validation des Assays wurden bisher über 100 vorab charakterisierte Isolate getestet. Weiterhin sind etwa 50 klinische Primärproben untersucht worden. Die Ergebnisse wurden mit den Antibiogrammen des etablierten Vitek2® Systems verglichen.

Die Turn-around Zeiten der klinischen Primärproben wurden retrospektiv mit denen der Routinetestung verglichen. Wir konnten zeigen, dass durch diesen Workflow ca. 33 h Zeitersparnis gegenüber der konventionellen mikrobiologischen Resistenztestung möglich ist. Darüber hinaus besteht eine sehr gute Konkordanz (~98 %) der MRGN-Klassifikation zwischen L-AST und Vitek2®