

Bakhodur Khakimov

Dr. med. dent.

Charakterisierung multiresistenter *Pseudomonas aeruginosa* Isolate bei Patienten mit Cystischer Fibrose

Fach/Einrichtung: Hygiene

Doktormutter: Prof. apl. Dr. med. Tatjana Eigenbrod

Cystische Fibrose ist eine genetische Erkrankung, bei der durch Mutationen die Funktion des Chloridkanals Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator beeinträchtigt wird. Dies führt zu einer erhöhten Infektanfälligkeit gegenüber Bakterien, wie zum Beispiel *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Besonders schwer zu therapieren sind die Infektionen mit multiresistenten Bakterien.

Obwohl davon ausgegangen wird, dass *Pseudomonas aeruginosa* eine intrinsische Resistenz gegenüber Makrolidantibiotika aufweist, identifizieren Buyck *et al.* eine direkte antimikrobielle Wirkung von Azithromycin in Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium mit Kalbserumzusatz gegen *Pseudomonas aeruginosa*.

In der vorliegenden Dissertation wurde die antimikrobielle Wirkung von Azithromycin mittels Bouillon-Mikrodilution gegen *Pseudomonas aeruginosa*, insbesondere von multiresistenten gramnegativen Bakterienisolaten, bei Patienten mit Cystischer Fibrose genauer in unterschiedlichen Medien untersucht. Die Ergebnisse der Wirkungstestung von Azithromycin in Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium mit Zusatz vom Kalbserum gegen 17/29 (59%) klinische multiresistente *Pseudomonas aeruginosa* Isolate waren zum Teil vielversprechend, das heißt 59% der Isolate zeigte eine minimale Hemmkonzentration $\leq 8 \mu\text{g/ml}$. Die restlichen zwölf (41%) Isolate zeigten jedoch Werte für minimale Hemmkonzentration $\geq 512 \mu\text{g/ml}$ in Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium mit Kalbserumzusatz. Im Gegensatz hierzu lagen die minimalen Hemmkonzentrationen für Azithromycin aller klinischen Isolate bei Testung im synthetischen cystic fibrosis Sputummedium, einem Medium, welches das Lungenmilieu von Patienten mit Cystischer Fibrose am besten repräsentieren soll, bei Werten $\geq 256 \mu\text{g/ml}$. Diese stark diskrepanten Ergebnisse in Abhängigkeit vom verwendeten Testmedium sprechen gegen eine routinemäßige Testung von Azithromycin in Roswell Park

Memorial Institute 1640 Medium mit Kalbserumzusatz bei *Pseudomonas aeruginosa* Isolaten der Patienten mit Cystischer Fibrose, wie von Mustafa *et al.* vorgeschlagen.

Des Weiteren wurde mittels Protease-Assay die Wirkung von Azithromycin auf die Expression von Virulenzfaktoren von *Pseudomonas aeruginosa* getestet. Die Protease-Aktivität von nicht-multiresistenten Isolaten wurde durch Azithromycin inhibiert. Dieser Effekt konnte bei multiresistenten gramnegativen Bakterienisolaten nicht eindeutig bestätigt werden, da 26 von 27 Isolaten vermutlich bereits ihre Virulenzgene abgeschaltet und keine Protease mehr produziert haben.

Um eine Fehldiagnostik und somit eine Fehltherapie bei ohnehin nicht einfach therapierbaren *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen zu vermeiden, empfiehlt The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing für antimikrobielle Sensibilitätstestung von Colistin keine Routinediagnostik mittels VITEK®2 oder Epsilometer-Test, sondern mittels Bouillon-Mikrodilution. Im Rahmen dieser Dissertation fanden die Nachtestungen der 28 klinischen Isolate und die Vergleiche zwischen Colistin Bouillon-Mikrodilution und VITEK®2/Epsilometer-Test statt. Bei einem von 28 Isolaten wurde falsche Resistenz und bei zwei von 28 falsche Sensibilität durch Routinediagnostik festgestellt.