

Julius Hanneden

Dr. med.

Molekulare Charakterisierung Panton-Valentine-Leukozidin-positiver nosokomialer Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus Stämme im Universitätsklinikum Heidelberg

Einrichtung: Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg, Baden-Württemberg

Doktorvater: Prof. Dr. Klaus Heeg

Staphylococcus aureus ist weltweit einer der am häufigsten vorkommenden ambulanten und nosokomialen Erreger. Der Mensch ist ein wichtiges Reservoir für *S. aureus*, dessen Besiedlung eine maßgebliche Rolle bei der Übertragung und Verbreitung spielt. In der gesunden Bevölkerung sind etwa 20-40% mit *S. aureus* kolonisiert. Da eine Kolonisierung nicht zwingend einen Krankheitswert hat, ist *S. aureus* ein fakultativ pathogener Erreger. Bei bestimmten Patientenkollektiven, wie chirurgischen oder dialysepflichtigen Patienten, erhöht die Kolonisierung aber das Risiko, im Krankheitsverlauf eine *S. aureus* Infektion zu erleiden. Am häufigsten ist die Besiedelung im Nasenraum, dem Oropharynx und den Händen lokalisiert. *S. aureus* deckt ein breites Spektrum von Krankheitsbildern ab, von eitrigen Haut- und Weichteilinfektionen, bis hin zur Sepsis. Für die Infektiosität und Kontagiosität von *S. aureus* spielen Virulenzfaktoren eine wichtige Rolle. Ein Vertreter der Virulenzfaktoren ist Panton-Valentine Leukozidin (PVL), sowohl bei Methicillin-sensiblen als auch -resistenten *S. aureus* vorkommend. PVL ist mit rekurrenden Infektionen, schweren klinischen Verläufen und multiplen Antibiotikaresistenzen, darunter Reserveantibiotika, assoziiert. Primär wird PVL als Merkmal ambulant erworbener Methicillin-resistenter *S. aureus* (MRSA) angesehen. Diese Annahme wird durch eine Studie am Universitätsklinikum Heidelberg gestützt. In dieser Studie konnte eine Zunahme von importierten PVL-positiven MRSA-Isolaten belegt werden. Bislang lag der Untersuchungsfokus für nosokomiale MRSA-Stämme in der Literatur auf Ausbrüchen bei hospitalisierten Patienten, ohne darüber hinaus die endemischen Verhältnisse der MRSA-Stämme zu erfassen. Diese Doktorarbeit will die endemische Situation innerhalb des Universitätsklinikum Heidelberg erfassen. Der Fokus lag auf der Untersuchung von nosokomialen MRSA-Stämmen und der Frage wie stark PVL-positive Stämme die Prävalenz von MRSA innerhalb des Krankenhauses bestimmen. Die untersuchten Isolate stammen von hospitalisierten Patienten am Universitätsklinikum Heidelberg in einem Zeitraum von 2015-

2018. Alle Isolate, unabhängig von deren Entnahmeort, wurden auf Präsenz von PVL untersucht und anhand ihres *spa*-Typen typisiert. Außerdem ist bei allen Isolaten die *SCCmec* Klasse bestimmt worden. Im Anschluss sind alle PVL-positiven Proben vollständig sequenziert worden. Dadurch sollte ein Verständnis für die Populations-Struktur und -Dynamik von PVL-positiven MRSA im Universitätsklinikum Heidelberg geschaffen werden. Darüber hinaus sollten anhand der Sequenzierung genotypische Antibiotika-Resistenzen und etwaige hausinterne Übertragungen aufgedeckt werden. Im Untersuchungszeitraum lagen insgesamt 756 MRSA-Isolate vor, davon waren 6,1% (n=46) PVL-positiv. 32,6% der PVL-positiven MRSA-Stämme erfüllten die Kriterien einer nosokomialen Übertragung (erstmaliger positiver MRSA-Nachweis nach mehr als 48 Stunden nach stationärer Aufnahme). Die häufigsten Klone innerhalb der PVL-positiven Stämme waren ST80-t044 (21,7%, n=10/46) und ST8-t008 (19,5%, n=9/46). Anhand der Sequenzierung konnten drei mögliche Übertragungs-Cluster mit 7 beteiligten Patienten identifiziert werden. Zusammenfassend konnten erfolgreich PVL-positive MRSA-Klone identifiziert werden, die genetisch primär CA-MRSA-Stämmen zugeordnet werden. Das untermauert die These, nach der sich ein langsamer genetischer Wandel im nosokomialen Bereich vollzieht, bei dem immer mehr die Prävalenz von CA-MRSA-Stämmen mitbestimmt wird. Mittels Sequenzierung konnte darüber hinaus die endemische Resistenzlage für MRSA besser erfasst werden, wobei erfreulicherweise keine Resistenzen gegen die beiden Erstlinienantibiotika Vancomycin und Linezolid festgestellt wurden. Die häufigsten phänotypischen Resistenzen der PVL-positiven MRSA-Stämme bestand gegen Erythromycin (39,1 % n=18/46) und Tetracyclin (39,1% n=18/46). Damit liefert die Arbeit einen differenzierten Einblick in die hausinterne MRSA-Situation der PVL-positiven Isolate der letzten Jahre.