

Katharina Last

Dr. med.

Nasal colonization with *Staphylococcus aureus* as risk factor for infection in patients with ventricular assist devices: a single center prospective cohort study to identify and stratify patients at risk

Fach/Einrichtung: Hygiene

Doktorvater: Prof. Dr. med. Klaus Heeg

Hintergrund: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) gilt als einer der wichtigsten humanpathogenen Krankheitserreger. Ein bedeutender Risikofaktor für Infektionen stellt dabei die nasale Kolonisation mit *S. aureus* dar. Insbesondere Patient*innen mit Herzunterstützungssystem (engl. „ventricular assist device“: VAD) haben diesbezüglich ein hohes Risiko. Hauptsächlicher Pathomechanismus ist dabei die Biofilm- und Abszessbildung, die zu Driveline-assoziierten Infektionen, Haut- und Weichteilinfektionen und Blutstrominfektionen führt. Eine Leitlinien-Empfehlung zur prä-/perioperativen nasalen Dekolonisierung für diese Patient*innengruppe besteht aktuell nicht. Ziel dieser Doktorarbeit war es mit einer monozentrischen, prospektiven Kohortenstudie zu untersuchen, ob die nasale Kolonisation mit *S. aureus* als genereller Risikofaktor für VAD-Patient*innen gelten muss, und, ob die quantitative nasale Bakterienlast eine Stratifizierung des Infektionsrisikos zulässt. Zudem wurden die detektierten *S. aureus* Isolate molekulargenetisch charakterisiert.

Methoden: Zwischen Januar 2017 und August 2018 wurden 49 VAD-Patient*innen vom Universitätsklinikum Heidelberg in die Studie eingeschlossen. Bei der stationären Aufnahme für die VAD-Implantation wurde bei diesen Patient*innen ein Nasenabstrich abgenommen. Alle Proben wurden mithilfe des „BD Kiestra total lab automation system“ bearbeitet. Methicillin-sensible (MSSA) und Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA) Isolate wurden kultiviert, anhand eines selbstentwickelten visuellen Quantifizierungsschemas quantifiziert und mittels Ganzgenomsequenzierung analysiert. Postoperativ schloss sich eine maximal 365 Tage lange Beobachtungsphase für etwaige VAD-Infektionen an. Die nasale Kolonisation mit *S. aureus* wurde in Hinblick auf die Inzidenzrate von VAD-Infektionen mit *S. aureus* und die Anzahl der infektionsfreien Tage bis zum Auftreten einer VAD-Infektion analysiert. Die quantitative nasale Bakterienlast mit *S. aureus* wurde in Bezug auf das Auftreten von VAD-Infektionen analysiert.

Ergebnisse: Von den 49 VAD-Patient*innen waren 17 *S. aureus* Träger*innen (16 MSSA/ 1 MRSA) und 32 Nicht-Träger*innen. Insgesamt traten 13 Episoden einer VAD-Infektion mit *S. aureus* auf (12 MSSA/ 1 MRSA). Bei *S. aureus* Träger*innen traten Infektionen mit *S. aureus* häufiger auf als bei Nicht-Träger*innen (9/17, 52.9% vs. 4/32, 12.5%, $P = 0.005$). Die Inzidenzrate von VAD-Infektionen mit *S. aureus* war 2.81/1000 Patient*innentage bei Kolonisierten, während sie bei Nicht-Kolonisierten lediglich bei 0.61/1000 Patient*innentage lag (Ratio der Inzidenzraten 4.61, 95% KI 1.29-20.47, $P = 0.009$). Im Vergleich war die Dauer bis zum Auftreten einer Infektion im Nachbeobachtungsintervall bei Träger*innen signifikant kürzer. Die nasale Bakterienlast vor VAD-Implantation unterschied sich bei *S. aureus* Träger*innen ohne ($n = 8$) und mit konsekutiver Infektion ($n = 8$) nicht. In 6 von 8 Patient*innen waren die Isolate der nasalen Kolonisation und der Infektion in Bezug auf ihren *spa*-Typ identisch (75% Konkordanz). In der Ganzgenomanalyse und phänotypischen automatisierten Empfindlichkeitstestung wurden erfreulicherweise nahezu keine Resistenzgene/ Resistenzen gegen Clindamycin und Amoxicillin/Clavulansäure gefunden, die in dieser Patient*innengruppe häufig bei Haut- und Weichteilinfektionen verwendet werden. Gegen Mupirocin, welches am häufigsten für die nasale Dekolonisation Verwendung findet, konnte ebenso wenig Resistenzen gefunden werden. Viele der detektierten Virulenzgene sind an der Bildung von Biofilmen und Abszessen beteiligt.

Diskussion: In der vorliegenden Studie konnte die nasale Kolonisation mit *S. aureus* als genereller Risikofaktor für VAD-Infektionen bestätigt werden. Die mediane Dauer bis eine Infektion mit *S. aureus* auftrat, war in der Studienkohorte unerwartet spät und wurde womöglich durch die für das Infektionsgeschehen notwendige Biofilm- und Abszessbildung verursacht. Insofern liefert die vorliegende Studie wissenschaftliche Evidenz für eine Empfehlung zur prä-/perioperativen (ggf. auch wiederholten) Dekolonisation, um diese spät auftretenden VAD-Infektionen zu verhindern. Der quantitativen nasalen Bakterienlast mit *S. aureus* konnte bzgl. VAD-Infektionen zunächst keine maßgebliche Risikobeeinflussung nachgewiesen werden. Zukünftig sind prospektive interventionelle klinische Studien notwendig, um das optimalste Dekolonisationsregime für VAD-Patient*inne in Bezug auf den Zeitpunkt und die verwendeten Substanzen zu bestimmen und, um das Infektionsrisiko, das von einer hohen nasalen Bakterienlast mit *S. aureus* ausgeht, näher zu spezifizieren.