

Projekttitle: **Evaluierung eines optischen Testsystems zur Bestimmung der Resistenzprofile von Biofilmgewachsenen *Pseudomonas aeruginosa* CF-Isolaten**

Projektnummer: **1401**

Beteiligte

Wissenschaftler: **Susanne Häußler, Mathias Müsken, Annette Sauer-Heilborn, Ludwig Sedlacek, Sebastian Suerbaum, Kathi Klimmek**

Laufzeit: **01.07.2014 – 31.12.2015**

Datum

Projektabschluss: **31.01.2016**

Fördervolumen: **120.000 Euro**

Ziel des Projekts:

Die Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* in den Atemwegen von Mukoviszidose Patienten ist in erster Linie auf das Überleben der Bakterien in Biofilmstrukturen zurückzuführen. Ob Analyseverfahren, welche zur Zeit in der Routinediagnostik eingesetzt werden und Resistenzprofile von einzeln wachsenden Bakterien bestimmen, relevante Ergebnisse für die Behandlung dieser Infektionen liefern, ist daher fragwürdig. Als Alternative wurde in der AG von Professor Häußler ein neues und schnelles (Mikrotiterplatten-basiertes) Verfahren entwickelt, welches zur antimikrobiellen Suszeptibilitätstestung (d. h. Resistenztestung) unter Biofilm-Bedingungen verwendet werden kann.

In einer retrospektiven Studie sollte nun evaluiert werden, ob dieses standardisierte Verfahren der Biofilmresistenztestung (getestet werden die Antibiotika Aztreonam, Colistin & Tobramycin) dazu geeignet ist:

- i) Stamm-spezifische Biofilmresistenzprofile von individuellen CF-Isolaten (inklusive verschiedener Morphotypen) zu bestimmen,
- ii) ausreichende Unterschiede zwischen den Biofilm-Resistenzprofilen und den konventionellen Resistenz-Bestimmung (Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration: MHK) aufzuzeigen
- iii) in einer Pilotstudie abzuschätzen, ob der positive Vorhersagewert einer Biofilm-Resistenztestung für den klinischen Erfolg/Misserfolg einer inhalativen Antibiotikatherapie höher ist als bei einer konventionellen MHK Testung.

Ergebnisse:

Mittels des Verfahrens zur Bestimmung von Biofilm-Resistenzen konnte gezeigt werden, dass konventionelle Messungen der minimalen Hemmkonzentration (MHK) oft keine Rückschlüsse auf die Aktivität der Antibiotika unter Biofilmbedingungen zulassen. Im Normalfall waren die Isolate unter Biofilmbedingungen resistenter, auch wenn es Ausnahmen gab, in denen die Biofilme trotz nachgewiesener Resistenz in der MHK-Bestimmung sensibel waren - ein bis dahin kaum beschriebenes Phänomen. Auch scheint die Wuchsform der Kolonien (d. h. unterschiedlichen Morphotypen wie mukoide oder extra-kleine Kolonien) zu Unterschieden zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Methoden der Resistenztestung zu führen. Bei den neuen *in vitro* Testungen unter Biofilmbedingungen ist das Antibiotikum Colistin besonders wirksam. In ca. 60% der Fälle wurde durch Colistin eine Reduktion des Biofilms um mehr als 75% erreicht und das bei bereits sehr niedrigen Antibiotikakonzentrationen. Wirft man allerdings einen Blick zurück auf die klinischen Daten der entsprechenden Patienten von denen die Sputum-Proben stammten, so ergab sich durch die Behandlung mittels Colistin offensichtlich kein Vorteil für den Patienten. D. h. in Korrelation mit den klinischen Daten konnte in dieser retrospektiven Betrachtung kein verbesserter, positiver Vorhersagewert für den Patienten durch die Biofilm-Testung bescheinigt werden. Somit zeigt diese retrospektive Studie zwar eindeutig, dass die verfügbaren Methoden zur Resistenztestung in der herkömmlichen Routinediagnostik (u. a. über MHK) kaum die Resistenz unter Biofilmbedingungen vorhersagen können. Allerdings können erst größere klinische Studien abschließend zeigen, ob die Komplexität der *in vivo* Situation in der Mukoviszidose Lunge durch die neue *in vitro* Testmethode unter Biofilm-Bedingungen ausreichend gut imitiert wird, um eine zuverlässige Vorhersage für die Wirkung der Antibiotika treffen zu können.