

Sammlung und Analyse von Daten antifungaler Resistenzen von Hefepilzen aus klinisch relevantem Untersuchungsmaterial 2023

Zusammenfassung der Projekt-Ergebnisse

Autorinnen:

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Iris Camp, PhD
a.o. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Birgit Willinger

Kontaktperson:

a.o. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Birgit Willinger, Medizinische Universität Wien/Klinisches Institut für
Labormedizin, Abteilung für Klinische Mikrobiologie

Hintergrund

Candida-Infektionen zählen zu den häufigsten systemischen Pilzinfektionen. Die Candidämie stellt dabei eine besonders schwere Verlaufsform mit hoher Letalität dar. Ein früher Therapiebeginn ist von großer Bedeutung. Neben einer raschen Diagnostik mit Nachweis des Erregers ist auch das Wissen um das Empfindlichkeitsverhalten von großer Bedeutung, um rasch mit einer erfolgversprechenden, zielgerichteten Therapie beginnen zu können. Auch 2023 wurden in Österreich Daten zur in vitro Empfindlichkeit von Sprosspilz-Isolaten aus Blutkulturen gegenüber herkömmlichen Antimykotika erhoben. Das ermöglicht die Einschätzung der aktuellen Resistenzsituation.

Ergebnisse

Ziel war es, die Häufigkeit der einzelnen Candida-Arten als Candidämie-Erreger zu erheben und ihre Empfindlichkeit gegenüber den gängigen Antimykotika zu analysieren. Die teilnehmenden Zentren sind in Tabelle 1 angeführt.

Die genaue Identifikation der Candida-Art sowie die Empfindlichkeitsprüfung wurden vor Ort in den jeweiligen Zentren durchgeführt, die Analyse der Daten erfolgte an der Abteilung für Klinische Mikrobiologie des Klinischen Instituts für Labormedizin (Meduni Wien). Zur Empfindlichkeitstestung wurden kommerzielle Testkits zur Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) herangezogen, wobei vornehmlich Gradiententest (z. B. E-Test®) oder andere standardisierte Methoden, in erster Linie Mikrodilutionsmethoden, zum Einsatz kamen.

Um eine möglichst vollständige Analyse zu ermöglichen, wurden alle Substanzgruppen, die im klinischen Alltag zur Therapie von Candidämien eingesetzt werden, in die Testung miteinbezogen. Dabei handelte es sich um Amphotericin B, die Azole Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol sowie die Echinocandine Anidulafungin, Micafungin und Caspofungin. Die Auswertung der Resistenztestergebnisse erfolgte nach der europäischen EUCAST-Norm (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Für bestimmte *Candida species* und antifungale Substanzen gibt es keine klinischen Breakpoints nach EUCAST, z. B. *Nakaseomyces glabratus* und Posaconazol sowie Voriconazol. Auch für Caspofungin gibt es keine klinischen Breakpoints, in diesem Fall empfiehlt EUCAST Anidulafungin als Indikatorsubstanz heranzuziehen. In diesen Fällen erfolgte keine Auswertung für die entsprechenden Substanzen.

Im Jahr 2023 wurden in den beteiligten Zentren 290 Sprosspilze bei 241 Patient:innen mit Candidämien nachgewiesen. In Tabelle 1 sind die teilnehmenden Zentren dargestellt. Von den 241 Patient:innen waren 147 Männer und 85 Frauen mit einer Altersverteilung von 0 bis 95 Jahren. Die Anzahl der erfassten Candidämien war 2023 um 64 erfasste Fälle niedriger als 2022. Die Verteilung der einzelnen Candida-Arten (Abbildung 1) ist während der letzten Jahre relativ stabil geblieben.

Tabelle 2 zeigt, dass Candidämien am häufigsten auf Intensivstationen mit 34% auftraten, gefolgt von internen Abteilungen (20%) und chirurgischen Stationen (12% allgemeine Chirurgie, 2% Unfallchirurgie, 1% Neurochirurgie). Auf hämatologisch-onkologischen Abteilungen wurden 8% der Candidämien nachgewiesen. Der Rest verteilte sich auf alle

anderen Abteilungen. Am häufigsten waren Patient:innen mit einem Alter zwischen 45 – 64 Jahren betroffen. Die Gruppe der Patient:innen, die 65 Jahre oder älter waren, waren ebenfalls stark vertreten (Abbildung 2).

C. albicans ist mit 47,6% nach wie vor der häufigste Erreger, gefolgt von *N. glabratus* (28,6%) und *C. parapsilosis* (9,7%). *C. dubliniensis* war mit 13 Fällen (4,5%) an vierter Stelle und damit das erste Mal seit 2007 unter den vier häufigsten nachgewiesenen Candida Arten zu finden. In Europa wird ein Anstieg der multiresistenten Art *C. auris* beschrieben, dies betrifft auch Candidämien. In Österreich wurde auch 2023 keine Candidämie durch *C. auris* nachgewiesen.

Nach wie vor gilt, dass eine geringe Resistenzrate bei Candida und anderen Hefen, die aus der Blutkultur nachgewiesen wurden, zu beobachten ist. Die genaue Darstellung ist Tabelle 3 zu entnehmen. Gegenüber Amphotericin B wurde nur in einem Fall (*C. parapsilosis*) eine in vitro-Resistenz beobachtet. Auch bei den Azolen zeigte sich eine unbedenkliche Resistenzsituation mit Ausnahme von Itraconazol. Bei diesem Azol wurde mit 13,5% die höchste Resistenzrate gegenüber allen nachgewiesenen Candida-Isolaten gefunden. Bei *C. albicans* wiesen 13,9%, bei *C. parapsilosis* sogar 16,7% der getesteten Isolate eine Resistenz gegenüber Itraconazol auf (allerdings wurden bei *C. parapsilosis* nur 12 Isolate untersucht). Da Itraconazol nicht für die Behandlung von Candida-Infektionen eingesetzt wird und die Rate an resistenten Stämmen in den letzten Jahren annähernd stabil ist, ist diese Beobachtung nicht weiter beunruhigend. Die Resistenzraten für die anderen getesteten Azole liegen durchgängig unter 5%.

Die Resistenzsituation bei Echinocandinen ist zurzeit nicht besorgniserregend. Es sind nur vereinzelt resistente Stämme nachgewiesen worden. Die Resistenzrate gegenüber Echinocandinen lag stets unter 8%.

Die Daten wurden auch bezüglich Multiresistenz unter Verwendung der klinischen Breakpoints nach EUCAST analysiert. Hier fielen zwei Stämme von *C. albicans* auf, welche resistent gegenüber drei Antimykotika waren, ein Isolat gegenüber Anidulafungin, Micafungin und Itraconazol und das zweite Isolat gegenüber Fluconazol, Voriconazol und Posaconazol. Des Weiteren traten zweimal Doppelresistenzen gegenüber Anidulafungin und Itraconazol auf. Bei *N. glabratus* trat nur einmal eine Multiresistenz auf, hier handelte es sich um eine Resistenz gegenüber Fluconazol, Caspofungin und Micafungin. Bei *C. parapsilosis* trat einmal eine Mehrfachresistenz auf, die sich auf Anidulafungin und Itraconazol bezog. Es ist jedoch anzunehmen, dass sich diese in vitro beobachteten Resistenzen klinisch nicht gravierend auswirken würden.

Im Oktober 2022 wurde die WHO Fungal Priority Pathogens List (WHOFFPL) veröffentlicht, bei der neben *C. auris* auch *C. albicans* höchste Priorität (Critical Priority Group) eingeräumt wurde. An zweiter Stelle (High Priority Group) werden unter anderem *N. glabratus*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* angeführt. Als Kriterien für das Ranking wurden neben der Bedeutung für die öffentliche Gesundheit auch die antifungale Resistenz bzw. das Potential zur Resistenzentwicklung herangezogen. Für 2023 konnte anhand der österreichischen Daten kein Trend zu einer stärkeren Resistenzentwicklung in Österreich festgestellt werden. Trotzdem gilt es nach wie vor die Resistenzentwicklung zu beobachten, da international eine Zunahme resistenter *Candida species* beschrieben wird. So wurden in Deutschland vermehrt Echinocandin-resistente Stämme von *N. glabratus* beschrieben. Seit einigen Jahren berichten mehrere Länder, wie z. B. Spanien, Griechenland und die Türkei über das Auftreten von Fluconazol-resistenten *C. parapsilosis*-Stämmen bei Candidämien. Diese fielen besonders bei Patient:innen ohne vorherigen Kontakt mit einer Azoltherapie oder -prophylaxe auf. Es gilt daher trotz derzeitiger unauffälliger Situation in Österreich aufmerksam zu bleiben.

Tabelle 1: Teilnehmende Zentren

Laborcode	Zentrum
AT001	analyse BioLab GmbH Linz
AT002	Medizinische Universität Wien (MUW)
AT003	Medizinische Universität Graz (MUG)
AT005	Medizinische Universität Innsbruck (MUI)
AT006	SALK
AT028	Klinik Landstraße Wien
AT033	Klinik Donaustadt Wien

Tabelle 2: Verteilung der Candidämien nach Abteilungen

Abteilung	2023
Intensivstation	34%
Innere Medizin	20%
Chirurgie, Neurochirurgie, Unfallchirurgie	15%
Hämato/Onkologie	8%

Abteilung	2023
Urologie	7%
Kinder/Neonatologie	2%
Lunge	2%
Neurologie	1%
Geburtshilfe/Gynäkologie	1%
Unbekannt	4%
Andere Abteilungen	7%

Quelle: AURES 2023

Tabelle 3: Empfindlichkeitsraten nach Spezies und Antimykotikum

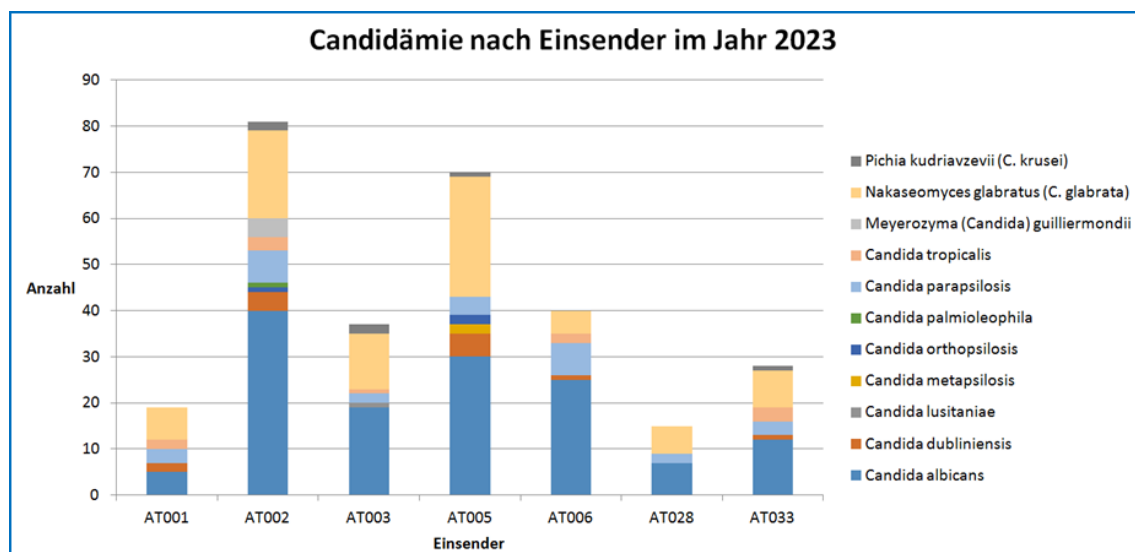
Spezies	Antimykotikum	% empfindlich	% intermediär	% resistent
<i>C. albicans</i>				
	Fluconazol	99,3	-	0,7
	Itraconazol	86,1	-	13,9
	Voriconazol	99,0	0	1,0
	Posaconazol	96,4	-	3,6
	Anidulafungin	92,7	-	7,3
	Micafungin	95,7	-	4,3
	Caspofungin	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
<i>N. glabratus</i>				
	Fluconazol	-	86,2	13,8
	Itraconazol	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Voriconazol	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Posaconazol	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Anidulafungin	96,3	-	3,7
	Micafungin	95,3	-	4,7
	Caspofungin	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
<i>C. tropicalis</i>				
	Fluconazol	100	0	0
	Itraconazol	100	-	0
	Voriconazol	100	0	0
	Posaconazol	100	-	0
	Anidulafungin	100	-	0

Spezies	Antimykotikum	% empfindlich	% intermediär	% resistent
	Micafungin	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Caspofungin	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
<i>C. parapsilosis</i>				
	Fluconazol	100	0	0
	Itraconazol	83,3	-	16,7
	Voriconazol	100	0	0
	Posaconazol	100	-	0
	Anidulafungin	94,4	-	5,6
	Micafungin	100	-	0
	Caspofungin	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp

Keine Bp: keine klinischen Breakpoints vorhanden

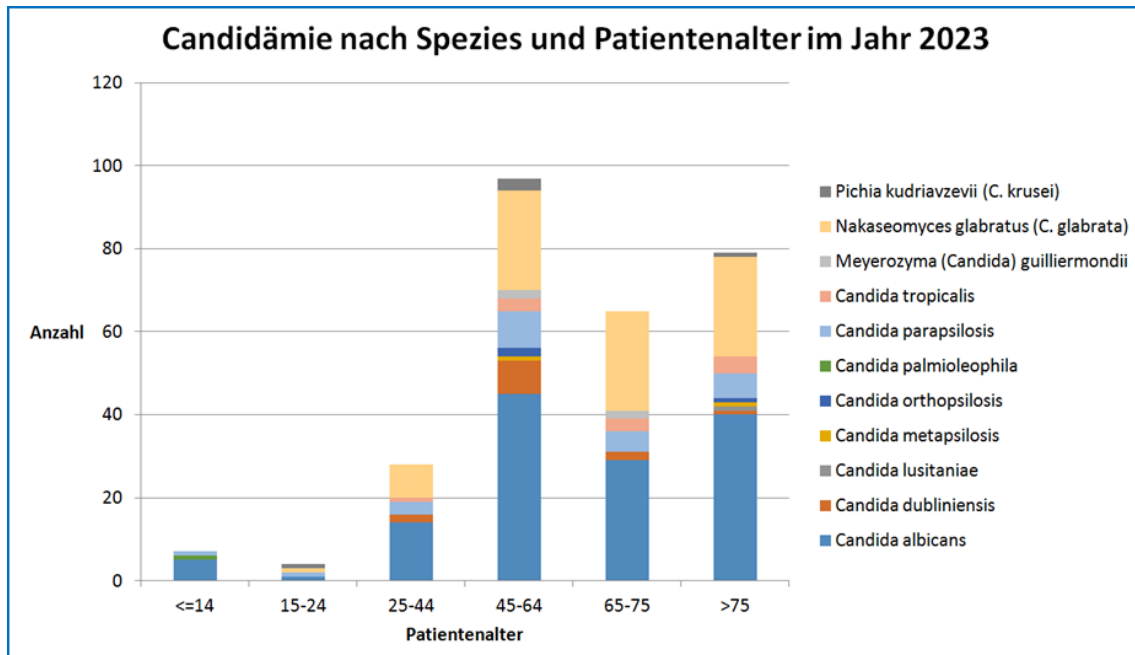
Quelle: AURES 2023

Abbildung 1: Candidämien nach Spezies und Zentrum



Quelle: AURES 2023

Abbildung 2: Candidämien nach Spezies und Altersgruppe



Quelle: AURES 2023

Zusammenfassung

Die Anzahl der erfassten Candidämien lag 2023 um 64 erfasste Fälle niedriger als 2022. Die Verteilung der einzelnen *Candida species* über den beobachteten Zeitraum ist dabei relativ stabil geblieben.

C. albicans ist nach wie vor der häufigste Erreger, gefolgt von *N. glabratus*, *C. parapsilosis* und *C. dubliniensis*.

Die meisten Candidämien fanden sich auf Intensivstationen (34%) und internen Abteilungen (20%), gefolgt von chirurgischen Stationen (15%).

Nach wie vor gilt, dass eine geringe Resistenzrate bei *Candida* und anderen Hefen, die aus der Blutkultur nachgewiesen wurden, zu beobachten ist. Generell ist keine Tendenz zu einer stärkeren Resistenzentwicklung zu beobachten. Bei der Beurteilung der MHK-Verteilung der einzelnen *Candida*-Arten über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigen sich keine besonders auffälligen Veränderungen.

Ausblick

Insgesamt entsprechen die hier vorgestellten Daten denen der internationalen Literatur, wobei in Österreich eine etwas bessere Situation im internationalen Vergleich zu beobachten ist. Es ist jedoch weiterhin von großer Bedeutung auch in den kommenden Jahren die Resistenzentwicklung weiter zu beobachten, damit eine Verschlechterung der Resistenzsituation sofort erkannt und mit Gegenmaßnahmen reagiert werden kann.

Referenzen

1. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006;43(1):25-31.
2. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. 2016. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016 Jun;85(2):200-4.
3. Tan TY, Alejandria MM, Chaiwarith R et al. 2016. Antifungal susceptibility of invasive *Candida* bloodstream isolates from the Asia-Pacific region. *Med Mycol.* 2016. 1;54(5):471-477.
4. De Francesco MA, Picinelli G, Gelmi M, Gargiulo F, Ravizzola G, Pisi G, Peroni L, Bonfanit C, Caruso A. 2017. Invasive candidiasis in Brescia, Italy: Analysis of species distribution and antifungal susceptibilities during seven years. *Mycopathologia* 2017, 182(9-10):897-905.
5. Beyer R, Spettel K, Zeller I, Lass-Flörl C, Achleitner D, Krause R, Apfalter P, Buzina W, Strauss J, Gregori C, Schüller C, Willinger B. 2019 Antifungal susceptibility of yeast blood stream isolates during a 10 year period in Austria. *Mycoses.* 2019 Jan 12. doi: 10.1111/myc.12892
6. Spettel K, Barousch W, Makristathis A, Zeller I, Nehr M, Selitsch B, Lackner M, Rath PM, Steinmann J, Willinger B. Analysis of antifungal resistance genes in *Candida albicans* and *Candida glabrata* using next generation sequencing. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210397. doi: 10.1371/journal.pone.0210397. PMID: 30629653; PMCID: PMC6328131
7. Spettel K, Galazka S, Kriz R, Camp I, Willinger B. Do *Candida albicans* Isolates with Borderline Resistant Micafungin MICs Always Harbor FKS1 Hot Spot Mutations? *J Fungi (Basel).* 2021;7(2):93. doi: 10.3390/jof7020093. PMID: 33525326; PMCID: PMC7911425

8. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Abbasi AF, Prakash S, Mangat J, Hosein Z, Haider N, Chan J. Candida auris: An Overview of the Emerging Drug-Resistant Fungal Infection. Infect Chemother. 2022 Jun;54(2):236-246. doi: 10.3947/ic.2022.0008. PMID: 35794716; PMCID: PMC9259907
9. Aldejohann AM, Herz M, Martin R, Walther G, Kurzai O. Emergence of resistant Candida glabrata in Germany. JAC Antimicrob Resist. 2021 Aug 7;3(3):dlab122. doi: 10.1093/jacamr/dlab122. PMID: 34377983; PMCID: PMC8346698
10. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
11. Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Ilkit M, Lombardi L, Perry AM, Gao M, et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant Candida parapsilosis: current framework and future research roadmap. Lancet Microbe. 2023 Jun;4(6):e470-e480. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00067-8. Epub 2023 Apr 27. Erratum in: Lancet Microbe. 2023 Aug;4(8):e576. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00188-X. PMID: 37121240; PMCID: PMC10634418.

Impressum oder Rückfragehinweis oder Datenschutzinfo

Medieninhaber:in und Herausgeber:in:

Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK),
Stubenring 1, 1010 Wien

Verlags- und Herstellungsort: Wien

Druck: (Name und Anschrift der Hersteller/Druckerei; nur wenn dieses Dokument auch gedruckt wird)

Stand: 11. September 2024

Vorname Nachname

Telefon: +43 1 123 45-123456

E-Mail: vorname.nachname@sozialministerium.at

Erstellt von

Ressort

Vorname Nachname

Telefon: +43 1 123 45-123456

E-Mail: vorname.nachname@sozialministerium.at

Erstellt am: 11. September 2024