

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

Zusammenfassung der Projekt-Ergebnisse

Hintergrund	1
Ergebnisse.....	2
Überblick	2
<i>Aspergillus</i> -Isolate	3
Non- <i>Aspergillus</i> -Isolate	3
Conclusio	4
<i>Aspergillus</i> -Spezies: Epidemiologische und klinische Cut-offs nach EUCAST	5
Ausblick.....	6
Literaturverzeichnis	7

Autorin: Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Cornelia Lass-Flörl

Kontaktperson: Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Cornelia Lass-Flörl, Medizinische Universität
Innsbruck/Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie

Hintergrund

Mykosen gewinnen als sekundäre Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. Ihr klinisches Bild wird von der Art des Erregers und der Immunkompetenz des Patient:innen entscheidend beeinflusst und reicht von einer Besiedelung über Organmykosen bis hin zu fulminant verlaufenden septischen Formen mit Todesfolge [1]. Die häufigsten Erreger von

Organ- und Systemmykosen in Europa sind Hefen der Gattung *Candida* und Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus* [2]. Dieser jährliche Bericht soll die aktuelle Häufigkeit von Resistenzen invasiver Schimmelpilze gegenüber Antimykotika darlegen.

Ergebnisse

Von der Medizinischen Universität Wien/Abteilung für Klinische Mikrobiologie, von der Medizinischen Universität Innsbruck/Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, von der Medizinischen Universität Graz/Diagnostik und Forschungsinstitut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, von der analyse BioLab GmbH Linz und von der Klinik Landstraße Wien wurden Schimmelpilzkulturen identifiziert und einer Resistenztestung unterzogen. Ziel war es, eine Analyse der Häufigkeit und Artverteilung klinisch relevanter Schimmelpilzisolat zu erheben sowie die Empfindlichkeit (MHK) der Isolate aus Proben der klinischen Routinediagnostik zu bestimmen. Die Erfassung erfolgte mittels Erhebungsbogen, die Isolate wurden vor Ort einer Speziesbestimmung und einer Resistenztestung unterzogen. Als Grundlage für die MKH-Bestimmung galten entweder der E-Test oder eine andere standardisierte Mikrodilutionsmethode (EUCAST, Version 9.0, Stand 2018) [3].

Je nach Indikation wurden Amphotericin B, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Micafungin, Caspofungin und Isavuconazol getestet.

Die Auswertung der Resistenztestergebnisse für Aspergillen erfolgte nach der europäischen EUCAST-Norm (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing); für Nicht-Aspergillus Schimmelpilze existieren derzeit keine Breakpoints.

Überblick

- Insgesamt gingen 277 Isolate ein (39 Isolate von der Medizinischen Universität Wien/Abteilung für Klinische Mikrobiologie, 156 von der Medizinischen Universität Innsbruck/Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, 54 von der Medizinischen Universität Graz/Diagnostik und Forschungsinstitut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, 3 Isolate von der analyse BioLab GmbH Linz und 25 Isolate von der Klinik Landstraße Wien. 42% (117/277) stammen von Frauen und 58% (160/277) von Männern, 67% (185/277) der Isolate stammen aus

bronchoalveolären Lavagen und 4% (12/277) aus Biopsien/Geweben. In 60% (n=166) wurden *Aspergillus*-Spezies nachgewiesen, in 3% *Fusarium* spp. (n=8), in 12% *Penicillium* sp. (n=34) und in 3% Mucormyzeteten (n=7). Non-*Aspergillus* Spezies wurden in 111 Isolaten gezüchtet.

Aspergillus-Isolate

- Unter den *Aspergillus*-Spezies handelte es sich bei 63% (n=104) um Isolate aus dem *Aspergillus fumigatus* Komplex, 31 Isolate wurden als *A. niger*, 11 Isolate als *A. glaucus*, 5 Isolate als *A. flavus*, 4 Isolate als *A. terreus*, je 2 Isolate als *A. nidulans* bzw. *A. lentulus* und je 1 Isolat als *A. tamarii*, *A. ustus*, *A. hiratsukae*, *A. ochraceus*, *A. versicolor*, *A. westerdijkiae* und *Aspergillus* species identifiziert.
- Der Großteil der Patienten mit nachgewiesenen Schimmelpilzen war der Pulmologie (38%, n=104), den Intensiv- (19%, n=53), den chirurgischen (12%, n=34), und den internistischen Stationen (9%, n=25) zuzuordnen.
- Für *Aspergillus*-Isolate existieren bisher keine standardisierten Breakpoints für Echinocandine, sodass hier keine eindeutige Aussage zur Resistenzlage gemacht werden kann.
- Sieht man von den *Aspergillus terreus*-Isolaten ab, die eine intrinsische Resistenz gegenüber Amphotericin B aufweisen, zeigten 7% (6/87) der getesteten Isolate erhöhte Minimale Hemmkonzentrationen (MHK > 1 mg/l) gegenüber Amphotericin B (3 *A. flavus*-Isolate und je 1 *A. fumigatus*-, *A. lentulus* und *A. ochraceus*-Isolat); 7% (6/87) erhöhte MHKs (> 0,25 mg/l) gegenüber Posaconazol (je 2 *A. niger*- und *A. flavus*-Isolate und je 1 *A. lentulus* und *A. ochraceus*-Isolat) und 5% (4/87) gegenüber Itraconazol (> 1 mg/l; 3 *A. niger*-Isolate und 1 *A. ochraceus*-Isolat) auf. Von 87 auf Resistenz gegen Isavuconazol getesteten *Aspergillus*-Isolaten (52 *A. fumigatus*-, 21 *A. niger*-, 5 *A. flavus*-Isolate, je 2 *A. terreus*, *A. nidulans*-, *A. lentulus*-Isolate und je 1 *A. ustus*, *A. tamarii*, *A. ochraceus*-Isolat) zeigten 100% (87/87) Isolate MHKs ≤ 2 mg/l und sind somit als in vitro empfindlich zu werten. Von den auf Resistenz gegenüber Voriconazol getesteten *Aspergillus*-Isolaten (n=105) zeigten sich mit Ausnahme von 1 Isolat (*A. lentulus*) alle Isolate mit einer MHK ≤ 2 sensibel.

Non-Aspergillus-Isolate

Unter den getesteten Non-*Aspergillus*-Spezies lag die MHK für Amphotericin B bei 66% (21/32) > 1 mg/l, für Posaconazol bei 81% (25/31) > 0,125 mg/l und für Voriconazol bei 52% (16/31) > 1 mg/l. Die Arten beinhalten ein breites Spektrum, siehe Abbildung 1. Bei nicht allen Isolaten wurde eine Resistenztestung durchgeführt.

Die Beurteilung der Resistenzsituation unter den Non-*Aspergillus*-Isolaten gestaltet sich als sehr schwierig, da nach wie vor keine klinischen Breakpoints vorliegen. Die Interpretation der Resistenztestung erfolgt daher in Anlehnung an die für *Aspergillus*-Spezies publizierten Grenzwerte.

***Fusarium*-Isolate**

Fusarium-Spezies, welche bekannt sind für ihre verminderte Empfindlichkeit gegenüber diversen Antimykotika zeigten bei den getesteten Isolaten erhöhte MHKs gegenüber Amphotericin B (> 1 mg/l) in 60% (3/5), gegenüber Voriconazol (> 1 mg/l) in 75% (3/4) und in 80% (4/5) gegenüber Posaconazol (> 0.125 mg/l).

Mucormyzeten-Isolate

Unter den Mucormyzeten zeigten 67% (4/6) eine MHK > 1 mg/ml gegenüber Amphotericin B (2 *Rhizopus microsporus*, 2 *Mucor* sp.), 83% (5/6) der getesteten Isolate wiesen MHKs > 0.125 mg/l gegenüber Posaconazol auf (3 *Rhizopus microsporus*, 1 *Rhizopus oryzae* und 1 *Mucor* sp.) auf.

***Penicillium*-Isolate**

Da *Penicillium*-Species, ausgenommen *Penicillium marneffe*, bei invasiven Infektionen eine untergeordnete Rolle spielen [3], wurde die Resistenzlage nicht ausgewertet.

Conclusio

Die Zahl der in die Auswertung aufgenommenen Fadenpilze ist im Vergleich zu 2022 leicht gestiegen. Aufgrund der Tatsache, dass keine einheitlichen Standards zur Probenabnahme und Testung vorliegen, handelt es sich hier um Richtwerte.

Aspergillus-Spezies sind mit 60% nach wie vor führend unter den Schimmelpilzen, davon sind 63% dem *Aspergillus fumigatus* Komplex zuzuordnen. Dies entspricht in etwa dem prozentuellen Verteilungsmuster der Vorjahre. Auch unter den Non-*Aspergillus* Spezies verhielt sich das Spektrum an kultivierten Schimmelpilzen ähnlich zu den Vorjahren.

Erfreulicherweise zeigte sich unter den *Aspergillus*-Isolaten keine ansteigende Azol-Resistenz.

Bezogen auf das Resistenzverhalten der nachgewiesenen Schimmelpilze kann Österreich auf eine „sehr zufriedenstellende Situation“ verweisen. In Österreich wurde bisher erst ein Azol-resistentes Isolat (*Aspergillus fumigatus*) detektiert (2012). Dieses stammt von einem Patienten mit chronischer Aspergillose.

Aspergillus-Spezies: Epidemiologische und klinische Cut-offs nach EUCAST

Tabelle 1: *Aspergillus fumigatus*: 104 Isolate

	Epidemiologische Cut-offs		Klinische Cut-offs			
	Wildtyp	Anzahl	Sensibel	Anzahl	Resistent	Anzahl
Amphotericin B	≤ 1	51/52	≤ 1	51/52	> 1	1/52
Itraconazol	≤ 1	52/52	≤ 1	52/52	> 1	0/52
Posaconazol	≤ 0,25	52/52	≤ 0,125	48/52	> 0,25	0/52
Voriconazol	≤ 1	67/67	≤ 1	67/67	> 1	0/67
Isavuconazol	≤ 2	52/52	≤ 2	52/52	> 2	0/52

Tabelle 2: *Aspergillus flavus*: 5 Isolate

	Epidemiologische Cut-offs		Klinische Cut-offs			
	Wildtyp	Anzahl	Sensibel	Anzahl	Resistent	Anzahl
Amphotericin B	≤ 4	3/5	ND		ND	
Itraconazol	≤ 1	5/5	≤ 1	5/5	> 1	0/5
Posaconazol	≤ 0,5	5/5	ND		ND	
Voriconazol	≤ 2	5/5	ND		ND	
Isavuconazol	≤ 2	5/5	≤ 1	5/5	> 2	0/5

Tabelle 3: *Aspergillus nidulans*: 2 Isolate

	Epidemiologische Cut-offs		Klinische Cut-offs			
	Wildtyp	Anzahl	Sensibel	Anzahl	Resistent	Anzahl
Amphotericin B	≤ (4)	1/1	ND		ND	
Itraconazol	≤ (1)	2/2	≤ 1	2/2	> 1	0/2

	Epidemiologische Cut-offs		Klinische Cut-offs			
	Wildtyp	Anzahl	Sensibel	Anzahl	Resistent	Anzahl
Posaconazol	≤ 0,5	2/2	ND		ND	
Voriconazol	≤ 1	2/2	≤ 1	2/2	> 1	0/2
Isavuconazol	≤ 0,25	2/2	≤ 0,25	2/2	> 0,25	0/2

Tabelle 4: *Aspergillus niger*: 31 Isolate

	Epidemiologische Cut-offs		Klinische Cut-offs			
	Wildtyp	Anzahl	Sensibel	Anzahl	Resistent	Anzahl
Amphotericin B	≤ (0,5)	19/21	≤ 1	21/21	> 1	0/21
Itraconazol	≤ 2	21/21				
Posaconazol	≤ 0,5	21/21				
Voriconazol	≤ 2	23/23				
Isavuconazol	≤ 4	21/21				

Tabelle 5: *Aspergillus terreus*: 4 Isolate

	Epidemiologische Cut-offs		Klinische Cut-offs			
	Wildtyp	Anzahl	Sensibel	Anzahl	Resistent	Anzahl
Amphotericin B	≤ 8	0/3				
Itraconazol	≤ (0,5)	2/2	≤ 1	2/2	> 1	0/2
Posaconazol	≤ 0,25	2/2	≤ 0,125	2/2	> 0,25	0/2
Voriconazol	≤ 2	2/2				
Isavuconazol	≤ 1	2/2	≤ 1	2/2	> 1	0/2

Ausblick

Infektionen durch Pilze, vorwiegend *Candida*- und *Aspergillus*-Spezies gewinnen zunehmend an Bedeutung. Risikopatient:innen sind hämatologisch/onkologische Patient:innen mit Neutropenie, insbesondere Leukämie-Patient:innen, bei denen auch seltene Fadenpilze wie Mucormyzetten, und *Fusarium*-Spezies bedeutsam sind. Auch nicht-neutropenische Patient:innen, die entsprechende, meist iatrogen induzierte

Risikofaktoren aufweisen, sind durch invasive *Candida*-Infektionen gefährdet. Die Letalität invasiver Mykosen ist hoch und kann nur durch eine frühzeitige adäquate Therapie gesenkt werden. Die Zukunft wird eine zunehmende Zahl immundefizienter und immer älter werdender Patient:innen mit sich bringen. Neben dem Anstieg der Risikopopulation und dem damit verbundenem Einsatz antimykotischer Substanzen wird sich das Spektrum opportunistischer Pilze erweitern.

Wie sich die epidemiologische Situation in Österreich entwickelt bleibt abzuwarten. Engmaschige Kontrollen und Überwachungen sind notwendig.

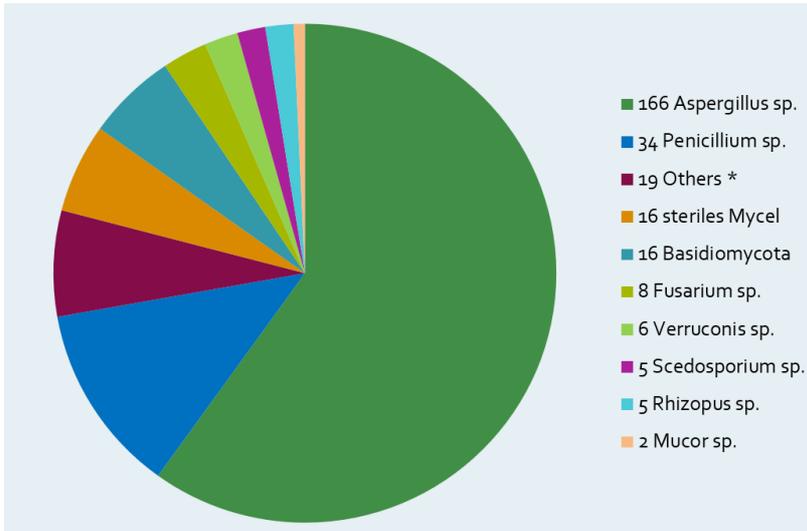
Literaturverzeichnis

[1] **Willinger B.** Emerging fungi and diagnosis of fungal infections: current knowledge and new developments. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(4):316, doi 10.3390/jof7040316. Online available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921558/> (letzter Zugriff am 23.08.2024).

[2] **Lass-Flörl C, Steixner S.** The changing epidemiology of fungal infections. *Mol Aspects Med*. 2023;94:101215, doi 10.1016/j.mam.2023.101215. Online available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37804792/> (letzter Zugriff am 23.08.2024).

[3] EUCAST Antifungal agents. Breakpoint tables for interpretation of MICs. Online available: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (letzter Zugriff am 23.08.2024).

Abbildung 1: Verteilung der Schimmelpilzspezies aus infektionsrelevanten Regionen nach Anzahl



* Others: *Paecilomyces spectabilis*, *Cephalotrichum gorgonifer*, *Cephalotrichum sp.*, *Cladosporium sp.*, Dematiaceous mould, *Lomentospora prolificans*, *Paecilomyces lilacinus*, *Paecilomyces sp.*, *Phialemonium sp.*, *Purpureocillium lilacinum*, *Schizophyllum commune*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Syncephalastrum monosporum*, *Talaromyces sp.*, *Trichoderma sp.*

Abbildung 2: Verteilung der *Aspergillus*-Spezies aus infektionsrelevanten Regionen nach Anzahl

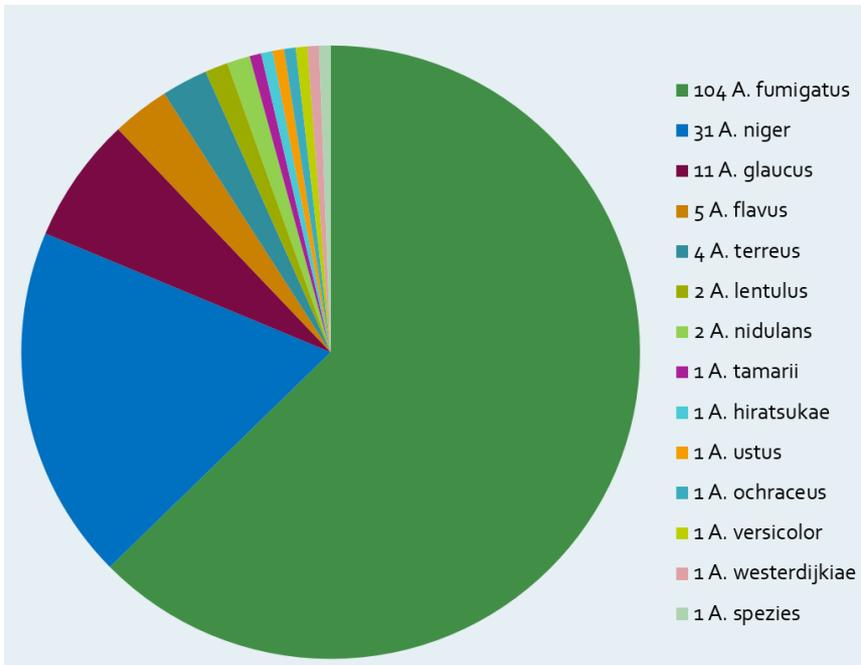
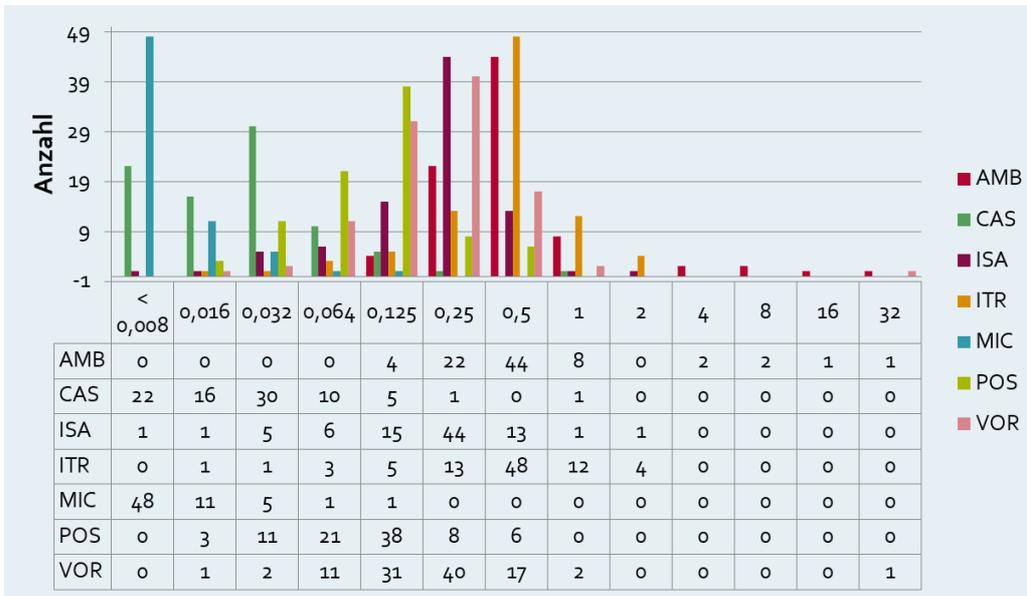
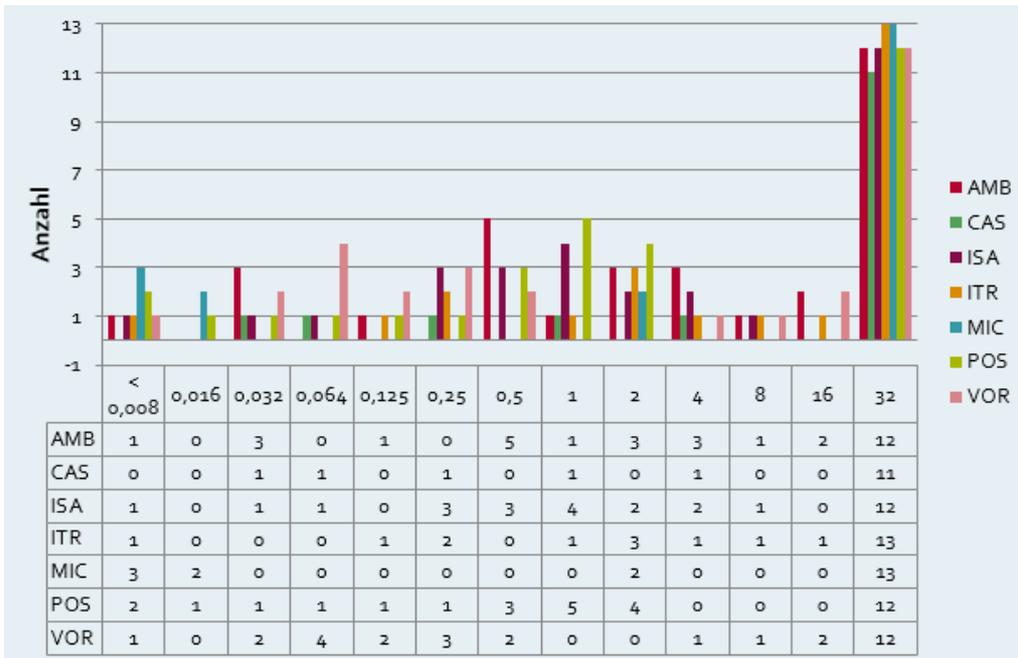


Abbildung 3: In vitro-Resistenz im Überblick: MHK-Verteilung aller *Aspergillus*-Isolate nach Anzahl



AMB Amphotericin B; CAS Caspofungin; ISA Isavuconazol; ITR Itraconazol; MIC Micafungin; POS Posaconazol, VOR Voriconazol

Abbildung 4: In vitro-Resistenz im Überblick: MHK-Verteilung aller Non-*Aspergillus*-Isolate nach Anzahl



AMB Amphotericin B; CAS Caspofungin; ISA Isavuconazol; ITR Itraconazol; MIC Micafungin; POS Posaconazol, VOR Voriconazol

Quelle Abbildung 1-4: Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck

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

Erstellt am: 4. September 2024