

Sammlung und Analyse von Daten antifungaler Resistenzen von Hefepilzen aus klinisch relevanten Untersuchungsmaterial

Zusammenfassung der Projekt-Ergebnisse

Autorin

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 Pilzinfektionen. Die Candidämie stellt dabei eine besonders schwere Verlaufsform mit hoher Letalität dar. Dabei ist ein früher Therapiebeginn von entscheidender Bedeutung. Denn je später die Therapie eingeleitet wird, desto höher ist die Sterblichkeit. Daher ist eine rasche Diagnostik mit Nachweis des Erregers von entscheidender Bedeutung. Auch das Wissen um das Empfindlichkeitsverhalten ist notwendig, um die richtige Therapie zu finden. Aus diesem Grunde werden seit dem Jahre 2007 in Österreich Daten zur in vitro Empfindlichkeit von Sprosspilz-Isolaten aus Blutkulturen gegenüber herkömmlichen Antimykotika erhoben. Dies hilft einerseits die aktuelle Resistenzsituation in Österreich richtig einzuschätzen, andererseits können Veränderungen im Resistenzverhalten rascher entdeckt werden.

ERGEBNISSE

Ziel war es, die Häufigkeit der einzelnen Candida-Arten als Candidämie-Erreger zu erheben und ihre Empfindlichkeit gegenüber den gängigen Antimykotika zu analysieren. Folgende Abteilungen waren an der Erhebung der Daten beteiligt:

- Wien: Abteilung für Mikrobiologie des Klinischen Institutes für Labormedizin, Medizinische Universität Wien (MUW), Krankenanstalt Rudolfstiftung, Donau-Spital Wien (SMZ-Ost)
- Innsbruck: Department für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin der Medizinischen Universität Innsbruck (MUI)
- Graz: Hygiene-Institut sowie Universitätsklinik für Innere Medizin, beide Medizinische Universität Graz (MUG)
- Linz: Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Tropenmedizin des Krankenhauses der Elisabethinen Linz (KHE)

Die Erfassung erfolgte mittels Erhebungsbogen. Die Speziesbestimmung und Resistenztestung wurden vor Ort durchgeführt, die Analyse der Daten erfolgte an der Abteilung für Klinische Mikrobiologie des Klinischen Instituts für Labormedizin (MUW). Als Grundlage für die Empfindlichkeitstestung diente die Ermittlung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) mittels Gradiententest (z.B. E-Test®) oder andere standardisierte Methoden, wobei es sich vornehmlich um Mikrodilutionsmethoden handelte.

Es wurden folgende Antimykotika getestet und ausgewertet: 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). Da von EUCAST keine klinischen Breakpoints für Caspofungin etabliert wurden, kamen in diesem Fall die vom US-amerikanischen Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) empfohlenen Breakpoints zum Einsatz.

Im Jahr 2018 wurden in den sieben beteiligten Zentren (Tabelle 1) 270 Sprosspilze bei 265 Patienten mit Candidämien nachgewiesen. Von den 265 Patienten waren 156 Männer und 109 Frauen mit einer Altersverteilung von 0 bis 98 Jahren. Die Anzahl der betroffenen Patienten und Candidämien entspricht in etwa der Situation im Jahr 2017 und zeigt keinen signifikanten Anstieg der Candidosen im Vergleich zum Vorjahr. In allen Zentren wurde *C. albicans* gefolgt von *C. glabrata* als häufigster Erreger nachgewiesen, *C. parapsilosis* lag an dritter Stelle gefolgt von *C. tropicalis*, *C. krusei* und *C. dubliniensis*. Andere Arten wurden nur in Einzelfällen nachgewiesen.

Tabelle 2 zeigt, dass die meisten Candidämien auf Intensivstationen und chirurgischen Stationen (jeweils 21%) auftraten, gefolgt von und internen Abteilungen (14%). 9% der Candidämien wurden bei Patientinnen/Patienten auf hämatologisch-onkologischen Abteilungen nachgewiesen. Der Rest verteilte sich auf alle anderen Abteilungen. Am häufigsten waren Patientinnen/Patienten mit einem Alter zwischen 45 – 64 Jahren betroffen. Die Gruppe der Patientinnen/Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, waren ebenfalls stark vertreten.

Die derzeitige Resistenzsituation zeigt sich als nicht besorgniserregend. Für Amphotericin B wurden ausschließlich empfindliche Stämme nachgewiesen. Auch bei den Azolen zeigte sich eine unbedenkliche Resistenzsituation. *C. glabrata* bleibt die Spezies mit den höchsten MHK-Werten. Da es hier in vielen Fällen keine klinischen Breakpoints gibt, ist eine Interpretation nicht möglich. Die MHK-Werte liegen bei *C. glabrata* jedenfalls höher als bei den anderen beschriebenen *Candida* species.

Bei den Echinocandinen wurden bis auf Micafungin nur vereinzelt resistente Stämme detektiert. Für Micafungin sind die Breakpoints sehr niedrig angesetzt, wobei weiterführende Untersuchungen mittels Next Generation Sequencing gezeigt haben, dass Stämme, die lediglich 1 – 2 Titerstufen über dem Breakpoint liegen, keine Mutationen aufweisen und daher nicht als resistent gelten sollten (unpublizierte Daten). Hier scheint noch Verbesserungsbedarf bei der Interpretation der Breakpoints gegeben zu sein. Bei *C. parapsilosis* waren 11% in Andulafungin resistent, während keinerlei Micafungin-resistente *C. parapsilosis* Stämme gefunden wurden. Möglicherweise liegt auch hier keine echte Resistenz vor. Für *C. tropicalis* gibt es nach wie vor keine Breakpoints, alle Stämme wiesen MHK-Werte unter 0,064 mg/l auf. Es ist anzunehmen, dass diese Stämme wirklich empfindlich sind.

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

Laborcode	Zentrum
AT028	Rudolfstiftung, Wien
AT33	SMZ-Ost, Donauspital, Wien

Quelle: AURES 2018

Tabelle 2: Verteilung der Candidämien nach Abteilungen

Abteilung	2018
Intensivstation	21%
Chirurgie	21%
Interne	14%
Hämato/Onkologie	9%
Infektiologie	1%
Neurologie	7%
Unbekannt	7%
Kinder/Neonatologie	1%
Lunge	1%
Neurochirurgie	1%
Urologie	4%
Geburtshilfe/Gynäkologie	1%
Andere, nicht erfasste Abteilungen	11%

Quelle: AURES 2018

Tabelle 3: Empfindlichkeitsraten nach Spezies und Antimykotikum

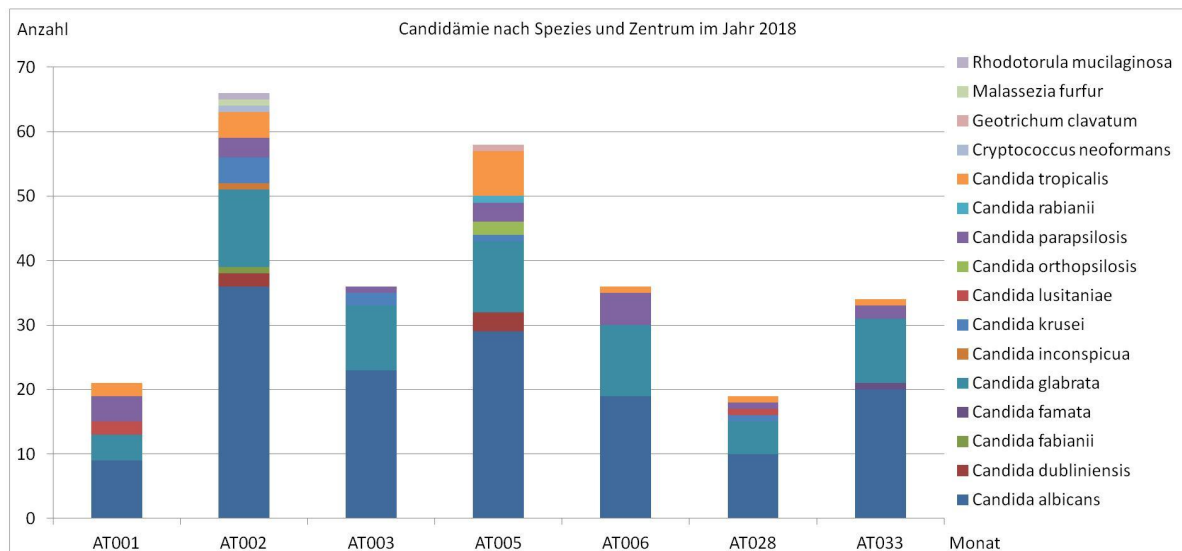
Spezies	Antimykotikum	% empfindlich	% intermediär	% resistent
<i>C. albicans</i> (n=146)				
	Fluconazol	100	0	0
	Itraconazol	74,1	0	25,9
	Voriconazol	100	0	0
	Posaconazol	100	-	0
	Anidulafungin	96,4	-	3,6
	Micafungin	92,1	-	7,9
	Caspofungin	100	0	0
<i>C. glabrata</i> (n=63)				
	Fluconazol	0	87,3	12,7
	Itraconazol	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Voriconazol	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Posaconazol	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Anidulafungin	100	0	0
	Micafungin	100	0	0
	Caspofungin	73,9	0	26,1
<i>C. tropicalis</i> (n=16)				
	Fluconazol	100	0	0
	Itraconazol	100	0	0
	Voriconazol	100	0	0
	Posaconazol	100	0	0
	Anidulafungin	100	0	0
	Micafungin	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Caspofungin	100	0	0
<i>C. parapsilosis</i> (n=19)				
	Fluconazol	100	0	0
	Itraconazol	100	-	25

Spezies	Antimykotikum	% empfindlich	% intermediär	% resistent
	Voriconazol	75	0	25
	Posaconazol	100	0	0
	Anidulafungin	0	89	11
	Micafungin	0	100	0
	Caspofungin	100	0	0

Keine Bp: keine klinischen Breakpoints vorhanden

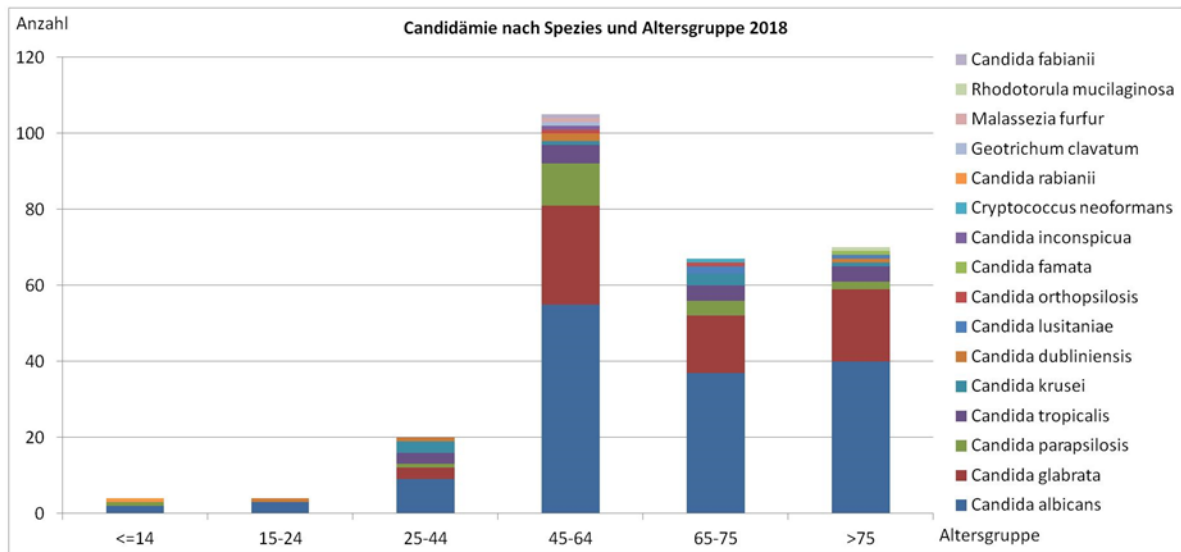
Quelle: AURES 2018

Abbildung 1: Candidämien nach Spezies und Zentrum



Quelle: AURES 2018

Abbildung 2: Candidämien nach Spezies und Altersgruppe



Quelle: AURES 2018

ZUSAMMENFASSUNG

- Die Anzahl der erfassten Candidämien ist ähnlich wie in den Jahren 2008 – 2017. Die Verteilung der einzelnen *Candida* species über den beobachteten Zeitraum ist relativ stabil geblieben.
- *C. albicans* ist nach wie vor der häufigste Erreger gefolgt von *C. glabrata*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*.
- Die meisten Candidämien fanden sich auf Intensivstationen und chirurgischen Stationen (jeweils 21%), gefolgt von internen Abteilungen (14%).
- Nach wie vor gilt, dass eine geringe Resistenzrate bei Candida und anderen Hefen, die aus der Blutkultur nachgewiesen wurden, zu beobachten ist. Die höchste Resistenzrate wurde mit 26% bei *C. albicans* und Itraconazol gefunden, wobei die MHK-Werte bei allen Stämmen ein bis drei Titerstufen über dem klinischen Breakpoint lagen.
- Die Resistenzsituation bei Echinocandinen ist zurzeit nicht besorgniserregend. Die höchste Resistenzrate fand sich bei Micafungin mit 4,5%. Wie bereits ausgeführt, lagen die MHK- Werte aber nur knapp über dem klinischen Breakpoint, sodass die derzeitige Situation nicht als besorgniserregend erachtet wird.

AUSBLICK

Insgesamt entsprechen die hier vorgestellten Daten denen der internationalen Literatur, eine Zunahme resistenter Stämme kann im Gegensatz zu gewissen Berichten aus den USA, in Österreich zurzeit nicht beobachtet werden. Es ist jedoch wichtig 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. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. 2017. Activity of a long-acting echinocandin, CD101, determined using CLSI and EUCAST reference methods, against *Candida* and *Aspergillus* spp., including echinocandin- and azole-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2016, 71(10):2868-73
5. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. 2017. Epidemiology of antifungal resistance in human pathogenic yeasts: current viewpoint and practical recommendations for management. *Int J Antimicrob Agents* 2017, 50(3):318-324.
6. 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.

Impressum

Medieninhaber, Verleger und Herausgeber:
Bundesministerium für Arbeit, Soziales
Gesundheit und Konsumentenschutz
Stubenring 1, 1010 Wien
Wien, Februar 2019

Alle Rechte vorbehalten: Jede Verwertung (auch auszugsweise) ist ohne schriftliche Zustimmung des Medieninhabers unzulässig. Dies gilt insbesondere für jede Art der Vervielfältigung, der Übersetzung, der Mikroverfilmung, der Wiedergabe in Fernsehen und Hörfunk, sowie für die Verbreitung und Einspeicherung in elektronische Medien wie z.B. Internet oder CD-Rom.