

Sammlung und Analyse von Daten antifungaler Resistenzen von Hefepilzen aus klinisch relevanten Untersuchungsmaterial 2022

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 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 2022 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 (MUW). 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. *C. glabrata* 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 2022 wurden in den beteiligten Zentren 363 Sprosspilze bei 304 Patient:innen mit Candidämien nachgewiesen. In Tabelle 1 sind die teilnehmenden Zentren dargestellt. Von den 304 Patient:innen waren 173 Männer und 131 Frauen mit einer Altersverteilung von 0 bis 94 Jahren. Die Anzahl der betroffenen Patient:innen und Candidämien ist im Vergleich zu 2021 etwas geringer (Abbildung 1).

Tabelle 2 zeigt, dass Candidämien mit 30% am häufigsten auf Intensivstationen auftraten, gefolgt von chirurgischen Stationen (23%) und internen Abteilungen (18%). Auf hämatologisch-onkologischen Abteilungen wurden 4% 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, war ebenfalls stark vertreten (Abbildung 2).

Die Anzahl der erfassten Candidämien war 2022 geringfügig niedriger als 2021. Die Verteilung der einzelnen *Candida*-Arten ist während der letzten Jahre stabil geblieben.

C. albicans ist mit 52,6% nach wie vor der häufigste Erreger, gefolgt von *C. glabrata* (24,0%), *C. parapsilosis* (7,7%) und *C. tropicalis* (4,7%). In Europa wird ein Anstieg der multiresistenten Art *C. auris* beschrieben, dies betrifft auch Candidämien. In Österreich wurden auch 2022 keine Candidämien 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. Für Amphotericin B wurden ausschließlich empfindliche Stämme nachgewiesen. Auch bei den Azolen zeigte sich eine unbedenkliche Resistenzsituation. Die höchste Resistenzrate wurde bei *C. glabrata* und Fluconazol (14,3%) nachgewiesen. Bei *C. tropicalis* waren 12,5% gegenüber Itraconazol resistent. 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 6%, wobei alle resistenten Isolate maximal zwei Titerstufen über dem klinischem Breakpoint von EUCAST lagen. In den Vorjahren haben wir solche Isolate an der Abteilung für Klinische Mikrobiologie an der Meduni Wien auf FKS Targetmutationen untersucht, wobei keinerlei Hinweis auf eine molekularbiologische Resistenz zu finden war. Außerdem konnte in keinem der Isolate eine Kreuzresistenz innerhalb der Gruppe der Echinocandine detektiert werden. Da sowohl Kreuzresistenzen als auch molekulare Resistenzmutationen fehlen, ist eine in vivo Resistenz unwahrscheinlich. Auch multiresistente Stämme, d. h. solche, die in mindestens einem Azol und einem Echinocandin resistent waren, wurden nicht beobachtet.

Im Oktober 2022 wurde die WHO Fungal Priority Pathogens List (WHOFFPL) veröffentlicht, bei der neben *C. auris* *C. albicans* höchste Priorität (Critical Priority Group) eingeräumt wurde. An zweiter Stelle (High Priority Group) werden unter anderem *C. glabrata*, *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 2022 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 *C. glabrata* beschrieben. 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	2022
Intensivstation	30%
Chirurgie	23%
Interne	18%
Hämato/Onkologie	4%
Urologie	3%
Neurologie	2%
Neurochirurgie	2%
Kinder/Neonatologie	2%
Unfallchirurgie	1%
Geburtshilfe/Gynäkologie	1%
Unbekannt	5%

Tabelle 3: Empfindlichkeitsraten nach Spezies und Antimykotikum

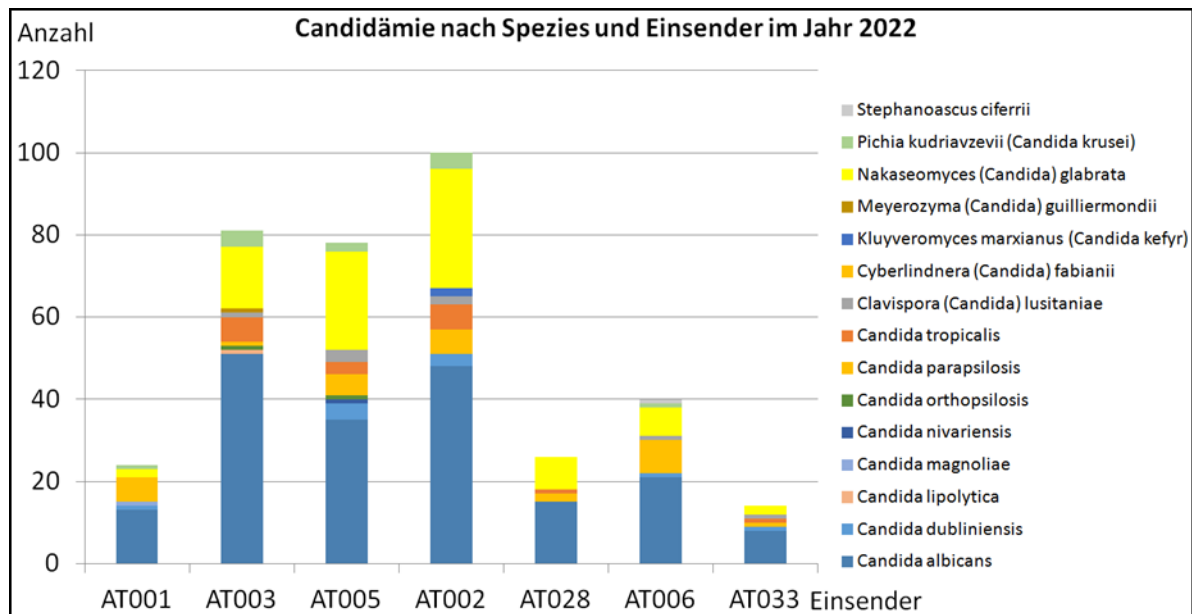
Spezies	Antimykotikum	% empfindlich	% intermediär	% resistent
<i>C. albicans</i> (n=191)				
	Fluconazol	100	0	
	Itraconazol	96,2	-	3,8

Spezies	Antimykotikum	% empfindlich	% intermediär	% resistent
	Voriconazol	93,0	7,0	0
	Posaconazol	100	-	0
	Anidulafungin	94,2	-	5,8
	Micafungin	99,2	-	0,8
	Caspofungin	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
<i>C. glabrata</i> (n=76)				
	Fluconazol	0	85,7	14,3
	Itraconazol	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Voriconazol	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Posaconazol	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Anidulafungin	100	-	0
	Micafungin	98,2	-	1,8
	Caspofungin	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
<i>C. tropicalis</i> (n=17)				
	Fluconazol	94,1	0	5,9
	Itraconazol	87,5	-	12,5
	Voriconazol	57,2	42,8	0
	Posaconazol	93,3	-	6,7
	Anidulafungin	94,1	-	5,9
	Micafungin	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
	Caspofungin	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp
<i>C. parapsilosis</i> (n=28)				
	Fluconazol	100	0	0
	Itraconazol	100	-	0
	Voriconazol	100	0	0
	Posaconazol	100	-	0
	Anidulafungin	96,3	-	3,7
	Micafungin	100	-	0
	Caspofungin	Keine Bp	Keine Bp	Keine Bp

Keine Bp: keine klinischen Breakpoints vorhanden

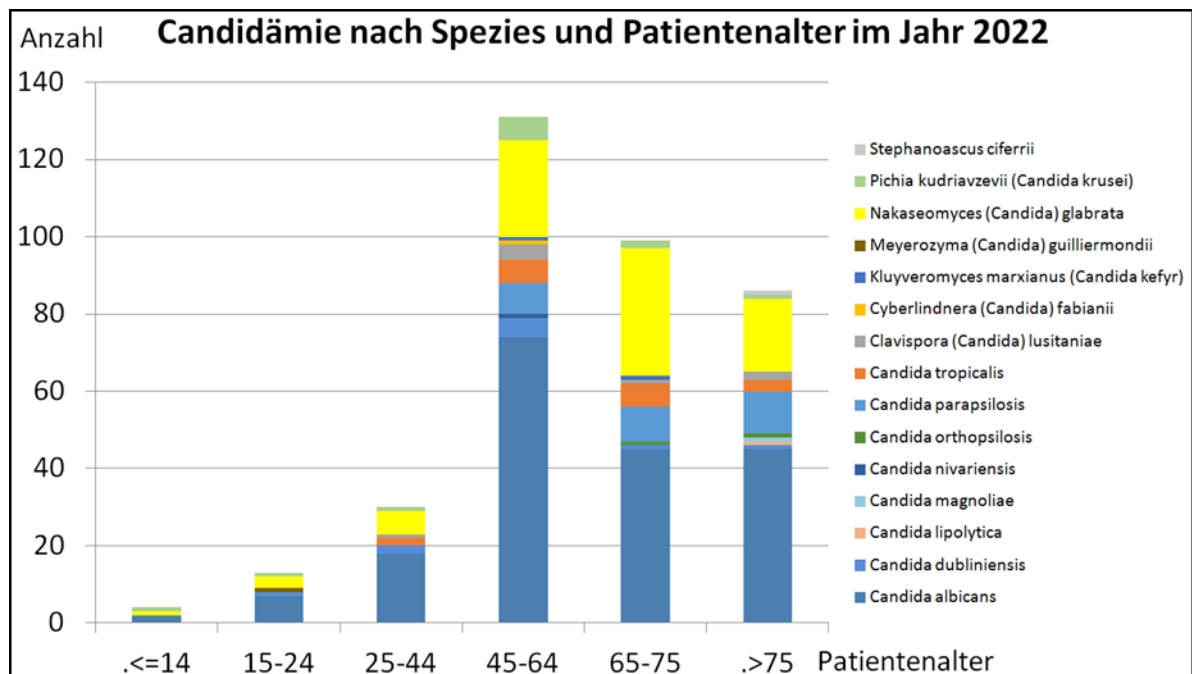
Quelle: AURES 2022

Abbildung 1: Candidämien nach Spezies und Zentrum



Quelle: AURES 2022

Abbildung 2: Candidämien nach Spezies und Altersgruppe



Quelle: AURES 2022

Zusammenfassung

Die Anzahl der erfassten Candidämien lag 2022 um 19 erfasste Fälle niedriger als 2021. 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 *C. glabrata*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*.

Die meisten Candidämien fanden sich so wie in den Vorjahren auf Intensivstationen (31%) und chirurgischen Stationen (24%), gefolgt von internen Abteilungen (18%).

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 geringfügig 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>

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: 14. August 2023