



UNIKLINIK
KÖLN

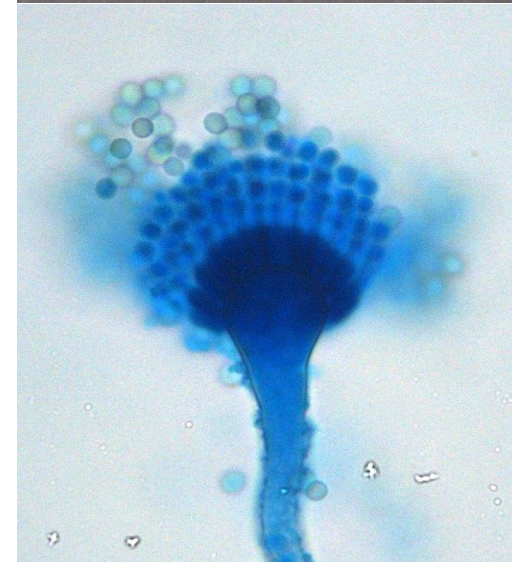
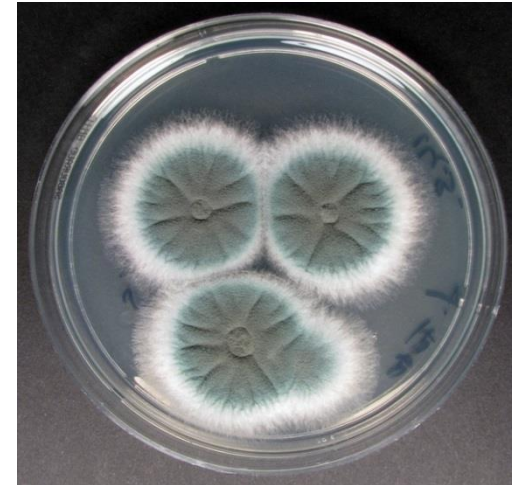


Azolresistenz bei Aspergillus-Isolaten von Mukoviszidose-Patienten

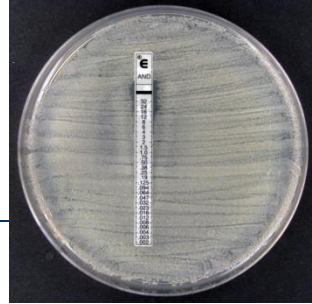
Axel Hamprecht
Institut für medizinische Mikrobiologie,
Immunologie und Hygiene

Hintergrund

- Mukoviszidose häufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit in D (1:2000)
- *Aspergillus* spp. häufigster Schimmelpilz
- Pathophysiolog. Rolle?
- Kolonisation/ABPA (allergische bronchopulmonale Aspergillose)
- Triazole überwiegend für Prophylaxe und Therapie



Azolresistenz bei *Aspergillus* spp.



- Azolresistenz bei *A. fumigatus* weltweit zunehmend
- Punktmutationen im *cyp51A* Gen, kodiert Lanosterol 14 α -Demethylase
- In D resistente *Aspergillus*-Isolate erstmals 2012 berichtet^{1,2}
- Bei CF-Patienten Prävalenz von 4,5-8% beschrieben^{3,4}

¹ Hamprecht *et al.*, Euro Surveill 2012 6;17(36):20262

² Rath *et al.*, Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(11):6060-1

³ Mortensen *et al.*, J Clin Microbiol 2011; 49: 2243–51

⁴ Morio *et al.*, J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1870–3.

Azolresistenz bei *Aspergillus* spp. in Köln

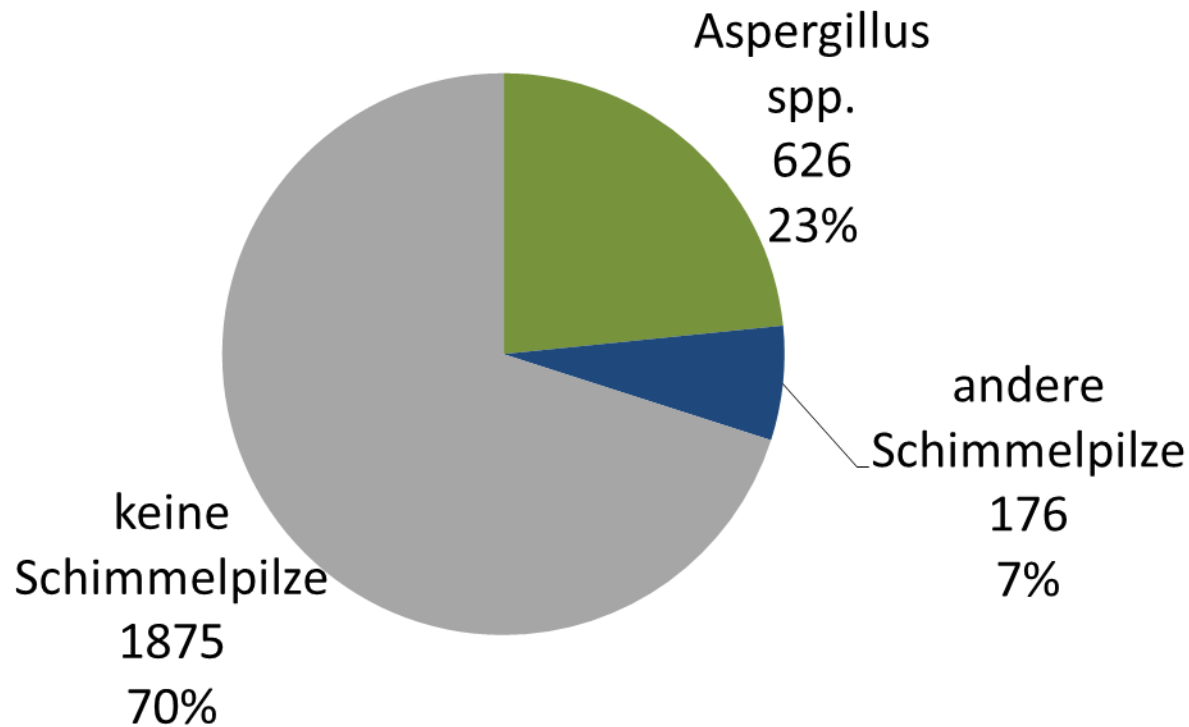
- Retrospektive Studie
- Einschlußkriterium: Pat. mit CF
- Proben: Atemwegsmaterialien (Sputum, Rachenabstrich, BAL) von CF-Patienten d. Mukoviszidosezentrums Köln
- Zeitraum 4/2010-4/2013

Methoden

- Identifizierung mittels klassischer Methoden, ±Massenspektrometrie ±Sequenzierung
- Screening auf Azolresistenz RPMI 1640 + 2% G mit Itraconazol oder Voriconazol (2 mg/L)
- Bestätigung durch Etest + EUCAST Mikrodilutionstestung
- Sequenzierung von *cyp51A* bei allen azolresistenten Isolaten

Ergebnisse

2677 Proben von 221 Patienten



Speziesverteilung

Spezies	Anzahl	%
<i>A. fumigatus complex</i>	526	91.8
<i>A. flavus complex</i>	17	3.0
<i>A. terreus complex</i>	14	2.4
<i>A. niger complex</i>	10	1.7
<i>E. nidulans (A. nidulans)</i>	4	0.7
<i>N. pseudofischeri (A. thermomutans)</i>	1	0.2
<i>E. amstelodami (A. hollandicus)</i>	1	0.2
	573	100.0

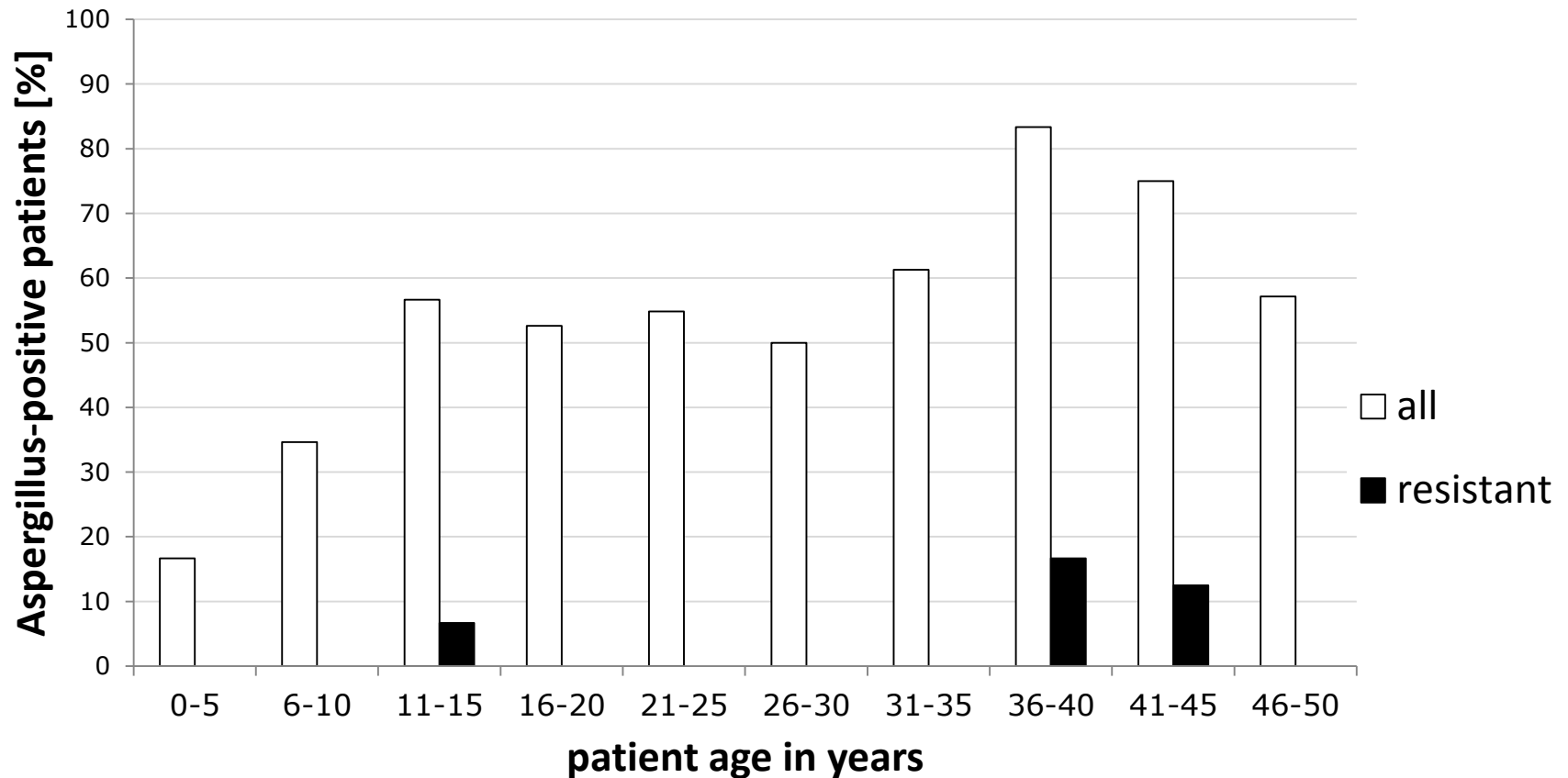
Azolresistenz

- 6/573 Isolate Itraconazol-resistent (1%)
- Prävalenz (3,4%) 4/119 Patienten
- Alle *A. fumigatus sensu stricto*

Molekularbiolog. Charakterisierung

Pat.	Jahr	Alter	Genotyp	MHK [mg/L]			Vor- therapie
				ITC	POS	VRC	
A	2010	37	M220L	>8	>8	0.5	-
B	2011	44	TR34/L98H	>8	0.5	4	-
C	2012	12	TR34/L98H	>8	0.5	4	ITC
C	2012	12	TR46/Y121F/T289A	>8	2	>8	ITC
D	2012	15	TR34/L98H	>8	2	4	-
D	2013	15	TR34/L98H	>8	2	4	-

Altersverteilung d. Pat. mit Aspergillus spp.



Zusammenfassung

- *A. fumigatus* bei 53,8% (119/221) d. Pat.
- Prävalenz d. Azolresistenz noch niedrig in Köln (3,4% der Pat. mit *A. fumigatus*)
- Azolresistente Isolate auch bei azol-naiven Pat.
- Resistente Isolate aus der Umwelt/fungizidbedingt?

Zusammenfassung II

- Alle resistenten Isolate *cyp51A* Mutationen
- TR34/L98H häufigste Genotyp
- TR46/Y121F/T289A bei deutschen Pat. nachgewiesen

Konsequenzen

- Immer Resistenztestung vor Therapie von ABPA!
- Therapiemöglichkeiten eingeschränkt

Danksagung

Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Uniklinikum Köln

Janina Fischer, Hilmar Wisplinghof, Martin Krönke, Tanja Oestreicher sowie allen MTAs

Infektiologie Köln

Maria Vehreschild

Mukoviszidosezentrum Köln

Silke van Koningsbruggen-Rietschel, Ernst Rietschel

Prevalence and molecular characterization of azole resistance in *Aspergillus* spp. isolates from German cystic fibrosis patients

J. Fischer¹, S. van Koningsbruggen-Rietschel², E. Rietschel², M. J. G. T. Vehreschild³, H. Wisplinghoff¹, M. Krönke¹ and A. Hamprecht^{1*}

¹Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany; ²CF Center, University Children's Hospital of Cologne, Cologne, Germany; ³First Department of Internal Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

*Corresponding author. Tel: +49-221-478-32017; Fax: +49-221-478-32016; E-mail: axel.hamprecht@uk-koeln.de

Received 7 October 2013; returned 18 November 2013; revised 28 December 2013; accepted 6 January 2014

Objectives: *Aspergillus* spp. are the most frequently isolated filamentous fungi in the sputum of patients with cystic fibrosis (CF). Resistance to the azoles, the mainstay of current antifungal therapy, has been increasingly observed worldwide, but few data are available on the resistance of *Aspergillus* spp. in German CF patients. This study investigated the epidemiology of *Aspergillus* spp. and the molecular origin of azole resistance in a large German CF centre.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

