

# *Antimykotika-Resistenz aus Sicht des Referenzzentrums*

Dr. Alexander Maximilian Aldejohann

Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie

Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg



**Interessenskonflikte** (bezogen auf die letzten drei Jahre)

- *Forschungsförderung von der **Bayerischen Forschungsallianz***
- *Referententätigkeit für **Pfizer, Gilead, Junge DGHM und DTG***
- *Sponsoring für die Teilnahme an Fachtagungen incl. Übernachtungs-/ Reisekosten von **Gilead***

*Ich versichere, die Darstellung meiner Beiträge **produkt- und firmenneutral** zu halten*

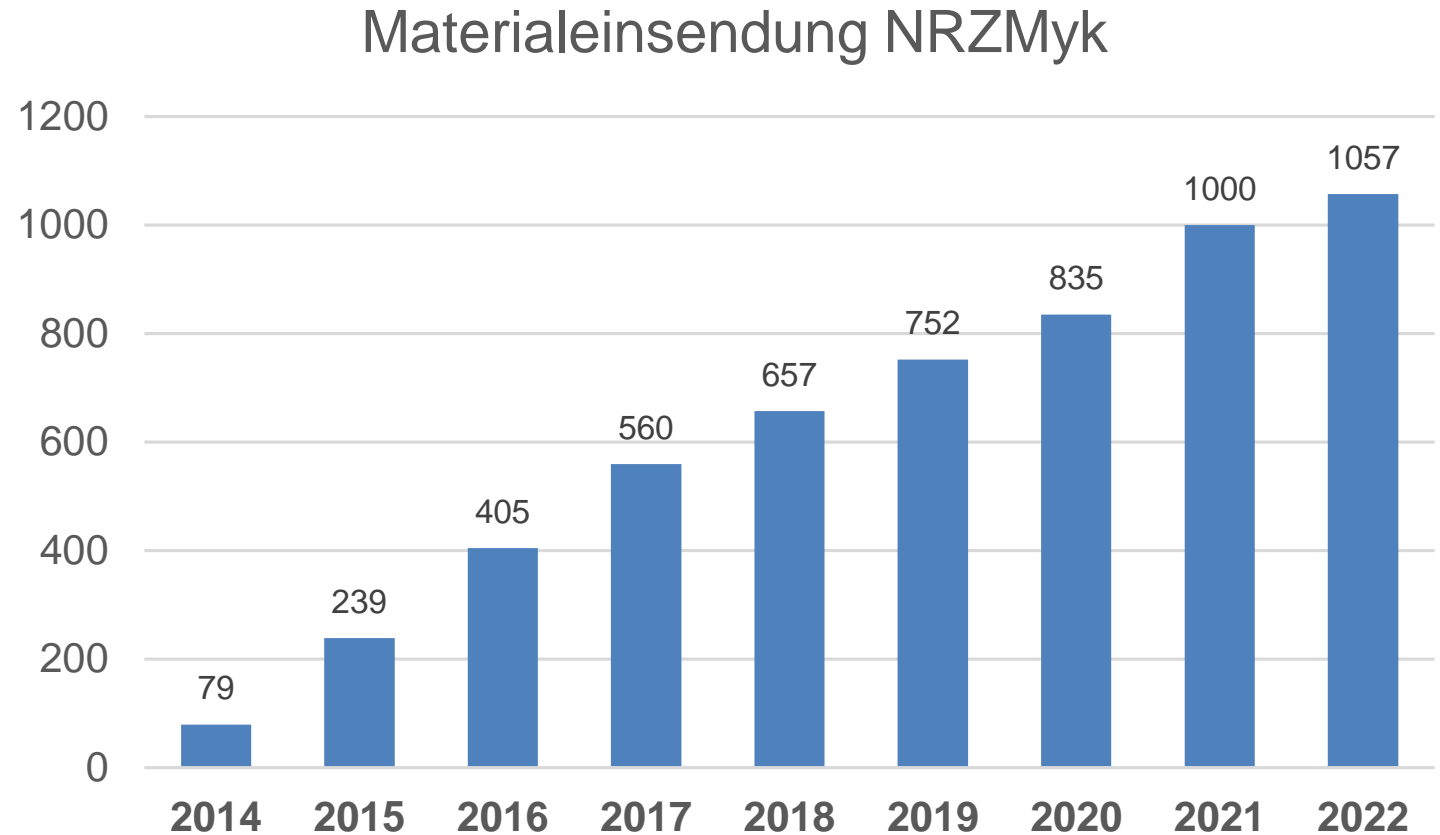
## *Resistente Pilze – Überhaupt relevant?*

CDC: *Currently, only a **small number of antifungal drug** types exist, so resistance can severely limit treatment options.*

***Some types of fungi, like Candida auris, can become resistant to all the antifungal drugs normally used to treat these infections.***

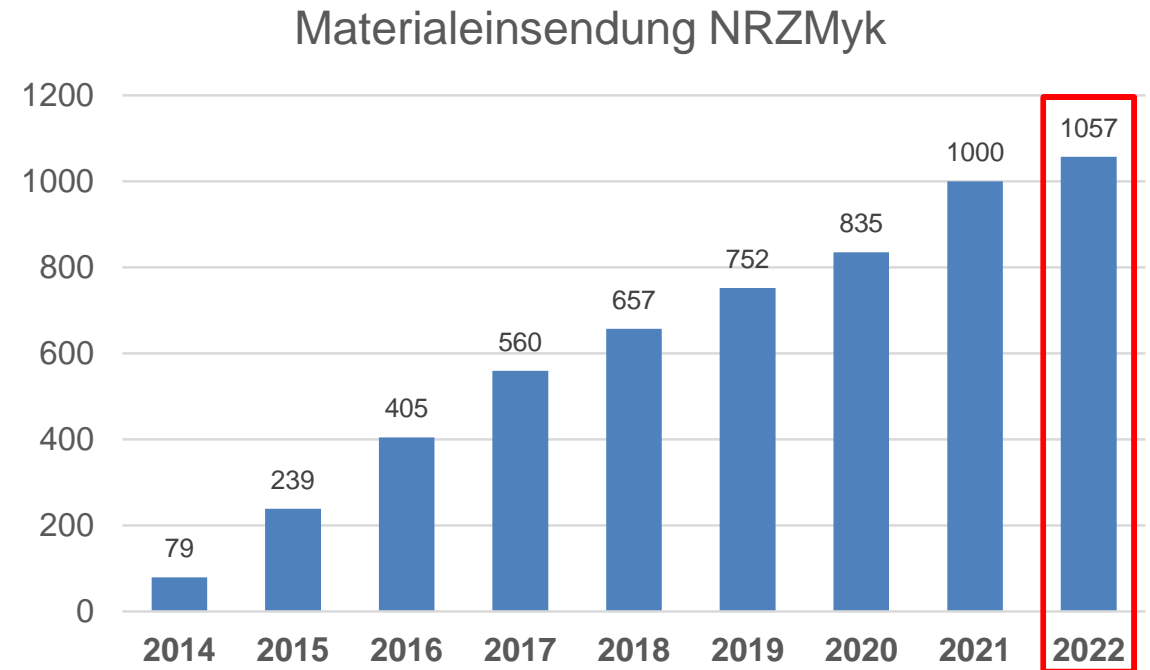
*Resistance is especially concerning for patients with **invasive fungal infections**—severe infections that affect the blood, heart, brain, eyes, or other parts of the body.*

- Kontinuierlicher Anstieg



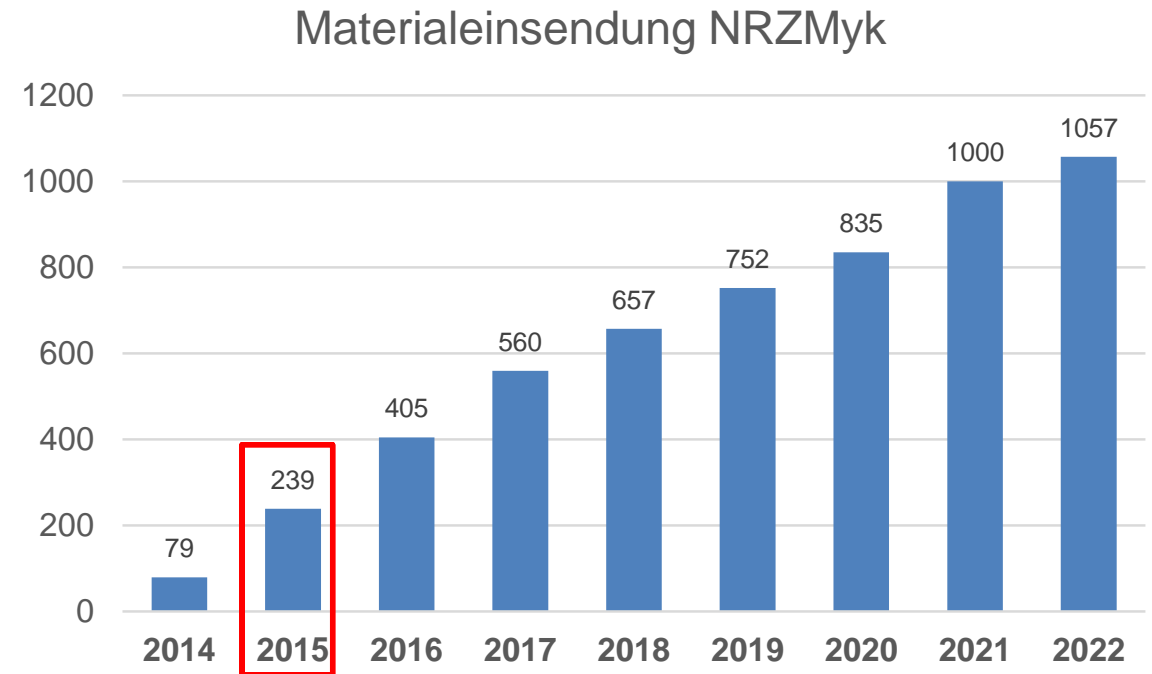
**Tab. 1 (A-D): Leistungsdaten des NRZMyk für das Jahr 2022**

- **2022**
  - 184 klin. Proben und 873 Vitalstämme
  - In 861 Fällen Resistenztestung n. EUCAST gewünscht



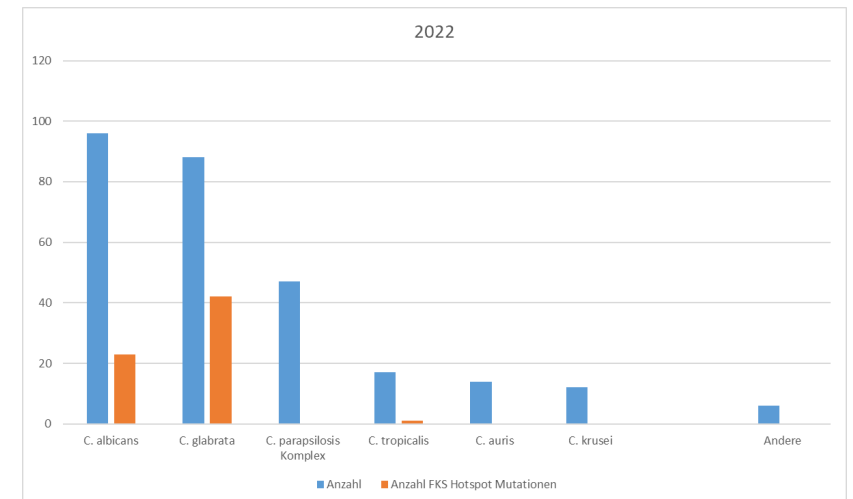
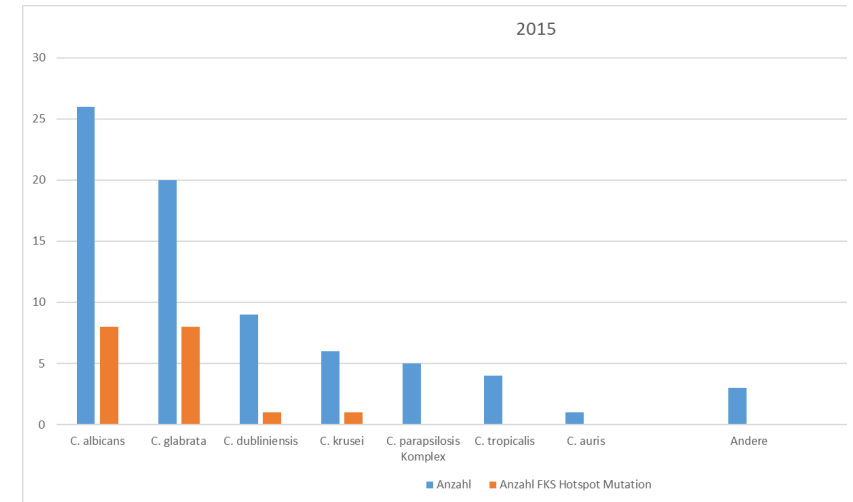
Tab. 1 (A-D): Leistungsdaten des NRZMyk für das Jahr 2022

- **2015**
  - 49 klin. Proben und 190 Vitalstämme
  - In 174 Fällen Resistenztestung n. EUCAST gewünscht



Tab. 1 (A-D): Leistungsdaten des NRZMyk für das Jahr 2022

- Vergleich molekularer Resistenzen 2015 / 2022  
***Candida***

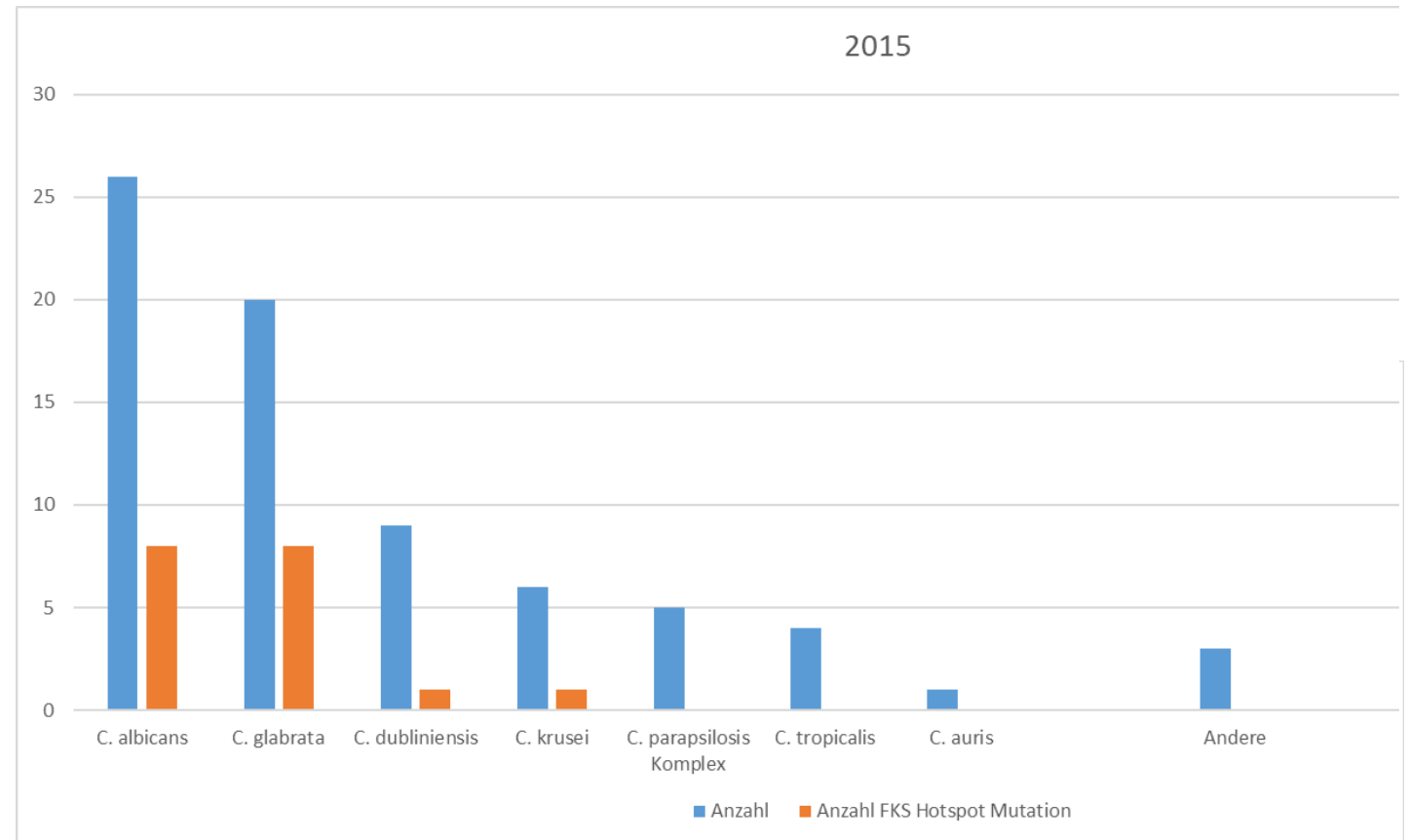


- Vergleich molekularer Resistenzen 2015 / 2022

## **Candida 2015:**

– 74 Isolate, davon HS Mutation

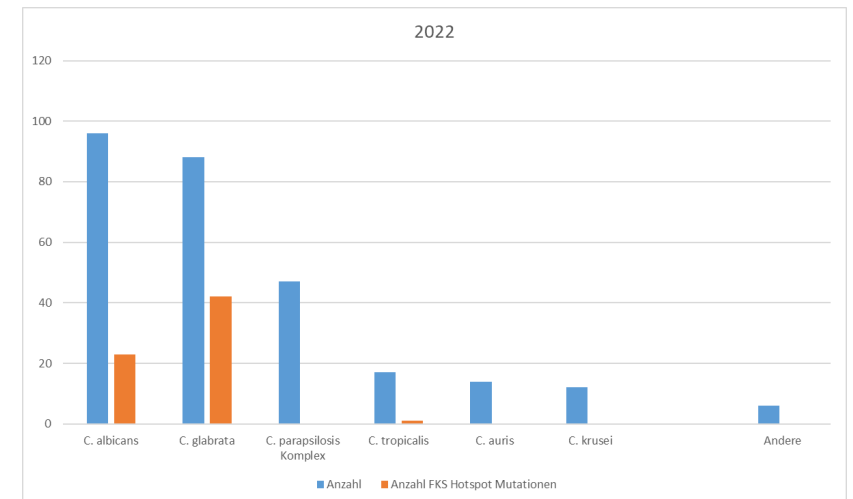
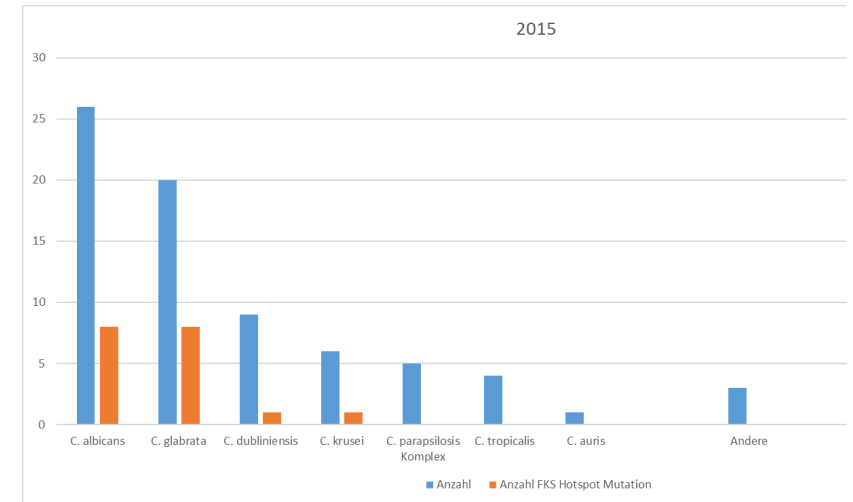
- bei **31 %** in *C. albicans* (8/26)
- bei **40 %** in *C. glabrata* (8/20)





# Resistente Pilze – Überhaupt relevant?

- Vergleich molekularer Resistenzen 2015 / 2022  
***Candida***

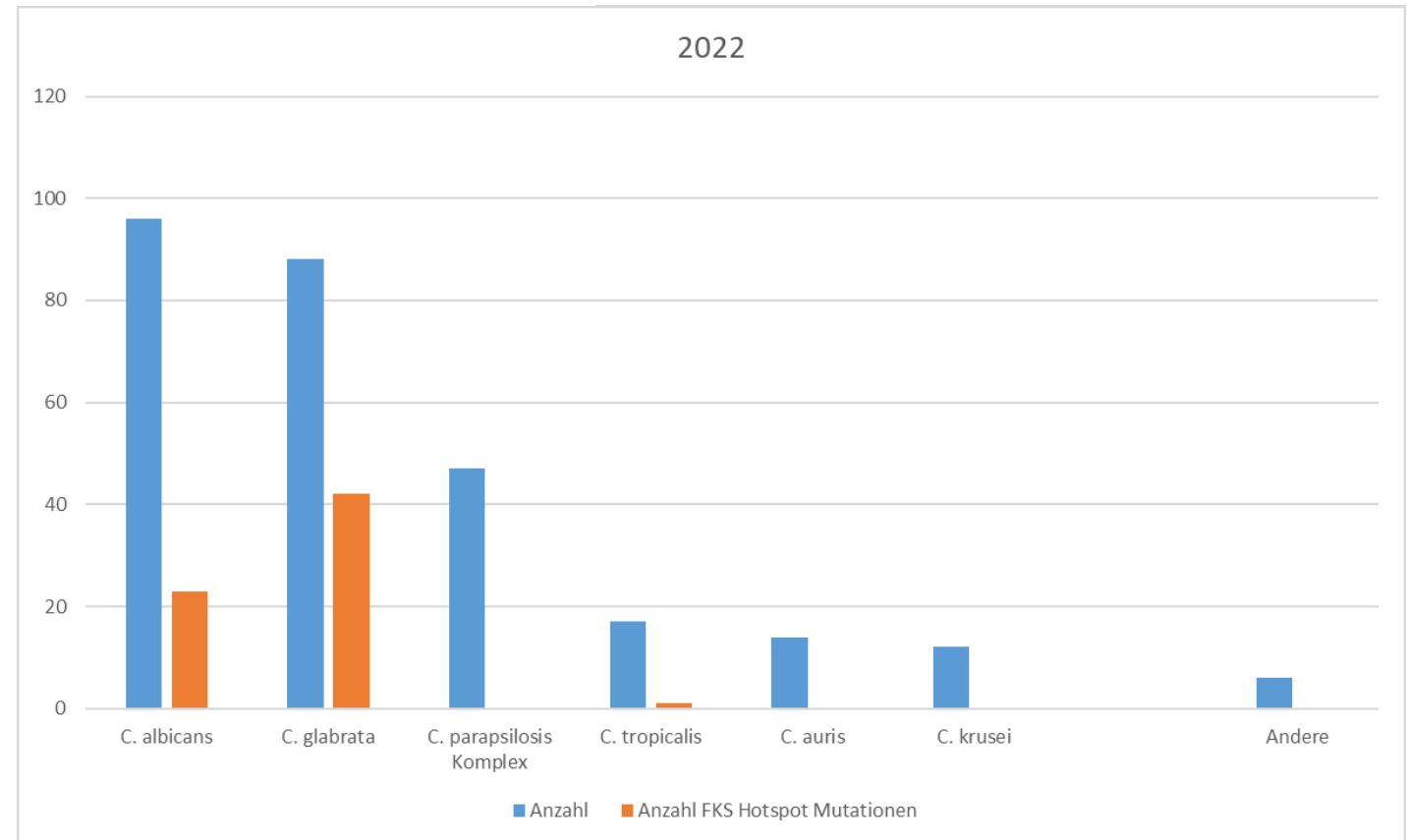


- Vergleich molekularer Resistenzen 2015 / 2022

## **Candida 2022**

– 280 Isolate, davon HS Mutation

- bei **24 %** in *C. albicans* (23/96)
- bei **48 %** in *C. glabrata* (42/88)



- Vergleich molekularer Resistenzen 2015 / 2022

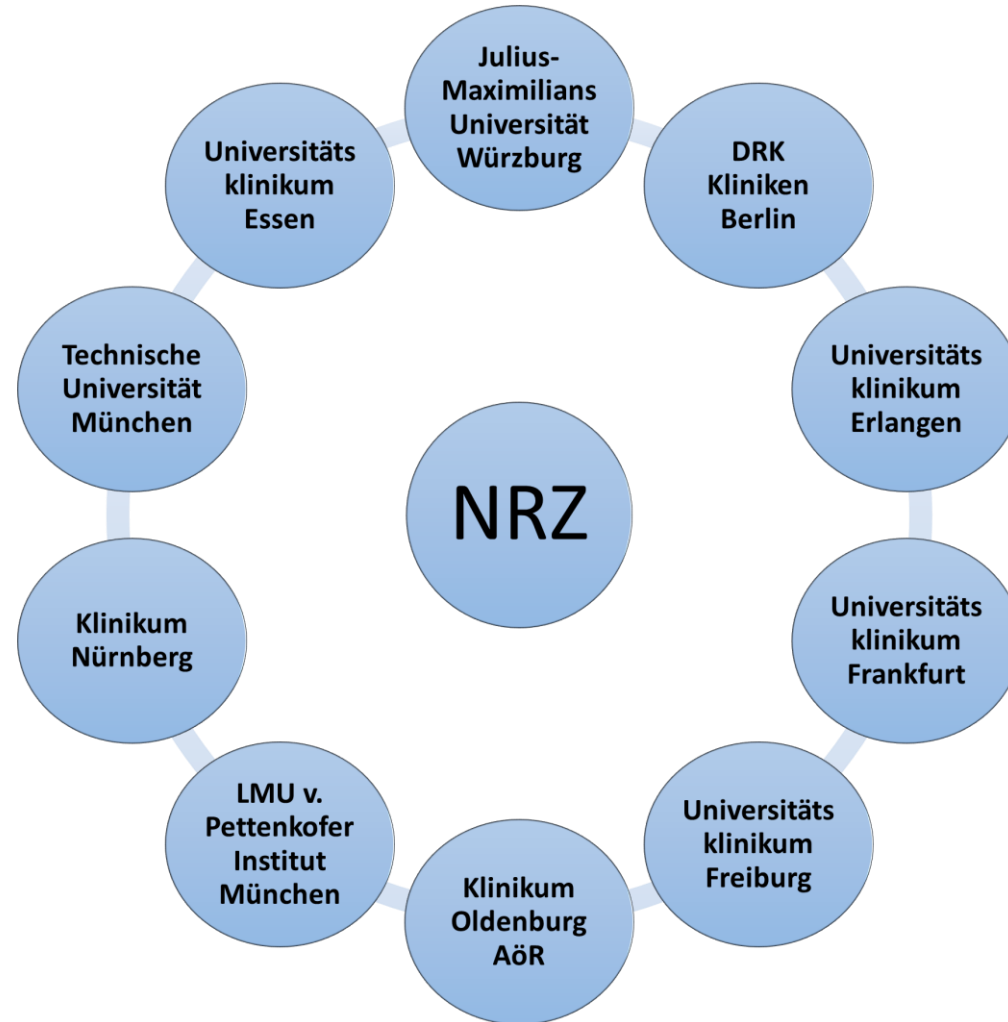
## ***A. fumigatus***

- **2015:** 35 Isolate, davon *cyp51A* Mutation
  - bei ~9 % (3/35)
- **2020:** 201 Isolate, davon *cyp51A* Mutation
  - bei ~10 % (20/201)

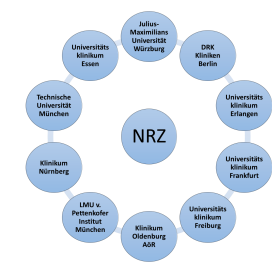
**Cave: Einsende-  
Bias!**



# Resistente Pilze – Überhaupt relevant?



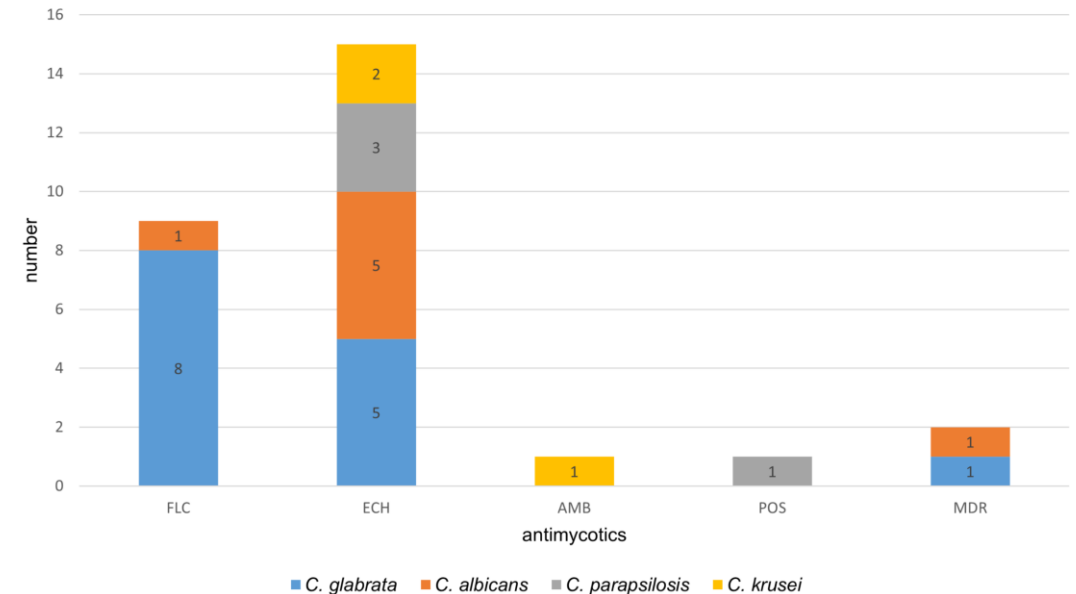
# Resistente Pilze – Überhaupt relevant?



- **Resistenzen Sentinel Netzwerk 2020**
  - **5.5 %** primäre Resistenzen

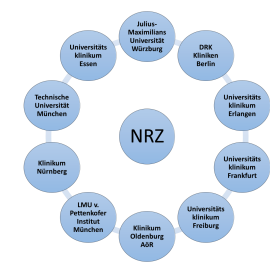
## Resistance data 2020

- 514 isolates associated with bloodstream infection
- 2183 documented MIC-values
- Secondary resistance rate of **5.5%** (28 isolates)



**Fluconazole resistance (n=9):** *C. glabrata* (8), *C. albicans* (1)  
**Echinocandin resistance (n=15):** *C. albicans* (5), *C. glabrata* (5),  
*C. parapsilosis* (3), *C. krusei* (2)  
**MDR resistance (n=2):** *C. albicans* (1), *C. glabrata* (1),

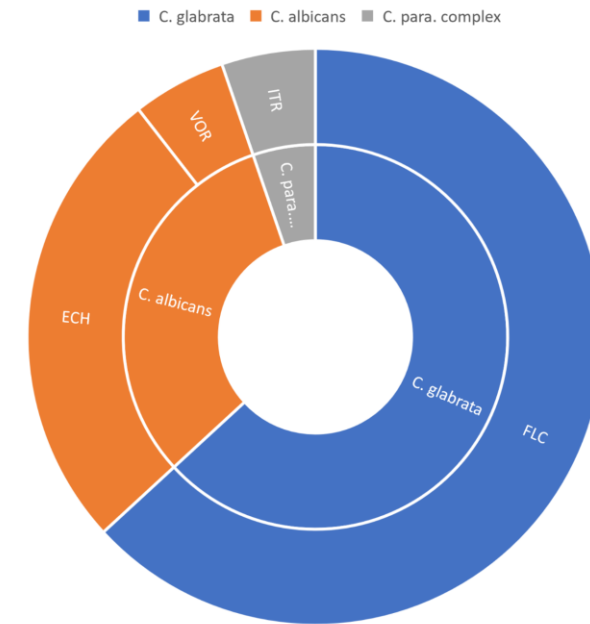
# Resistente Pilze – Überhaupt relevant?



- **Resistenzen Sentinel Netzwerk 2021**
  - **4.1 %** primäre Resistenzen

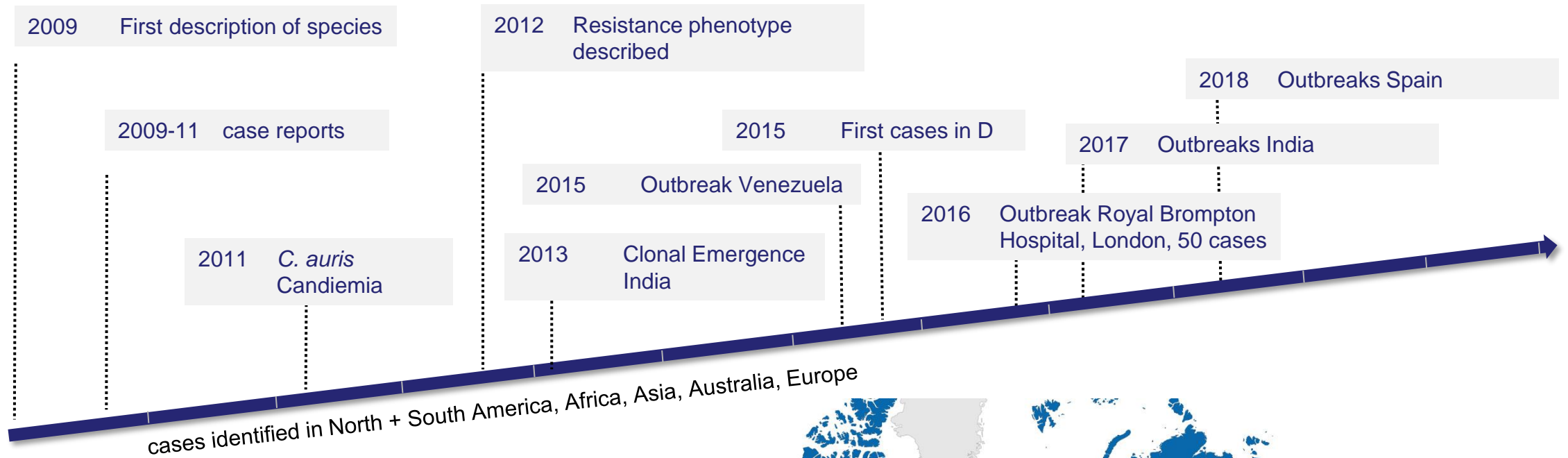
## Resistance data 2021

- 456 isolates associated with bloodstream infection
- 2461 documented MIC-values
- Secondary resistance rate of **4.1%** (19 isolates)



**Fluconazole resistance (n=12):** *C. glabrata*  
**Echinocandin resistance (n=5):** *C. albicans*  
**Voriconazole resistance (n=1):** *C. albicans*  
**Itraconazole resistance (n=1):** *C. parapsilosis complex*

# Resistente Pilze – *C. auris* ein globales Problem







# *Candida auris*: A drug-resistant germ that spreads in healthcare facilities

*Candida auris* (also called *C. auris*) is a fungus that causes serious infections. Patients with *C. auris* infection, their family members and other close contacts, public health officials, laboratory staff, and healthcare workers can all help stop it from spreading.

## Why is *Candida auris* a problem?



**It causes serious infections.** *C. auris* can cause bloodstream infections and even death, particularly in hospital and nursing home patients with serious medical problems. More than 1 in 3 patients with invasive *C. auris* infection (for example, an infection that affects the blood, heart, or brain) die.



**It's often resistant to medicines.** Antifungal medicines commonly used to treat *Candida* infections often don't work for *Candida auris*. Some *C. auris* infections have been resistant to all three types of antifungal medicines.



**It's becoming more common.** Although *C. auris* was just discovered in 2009, it has spread quickly and caused infections in more than a dozen countries.



**It's difficult to identify.** *C. auris* can be misidentified as other types of fungi unless specialized laboratory technology is used. This misidentification might lead to a patient getting the wrong treatment.

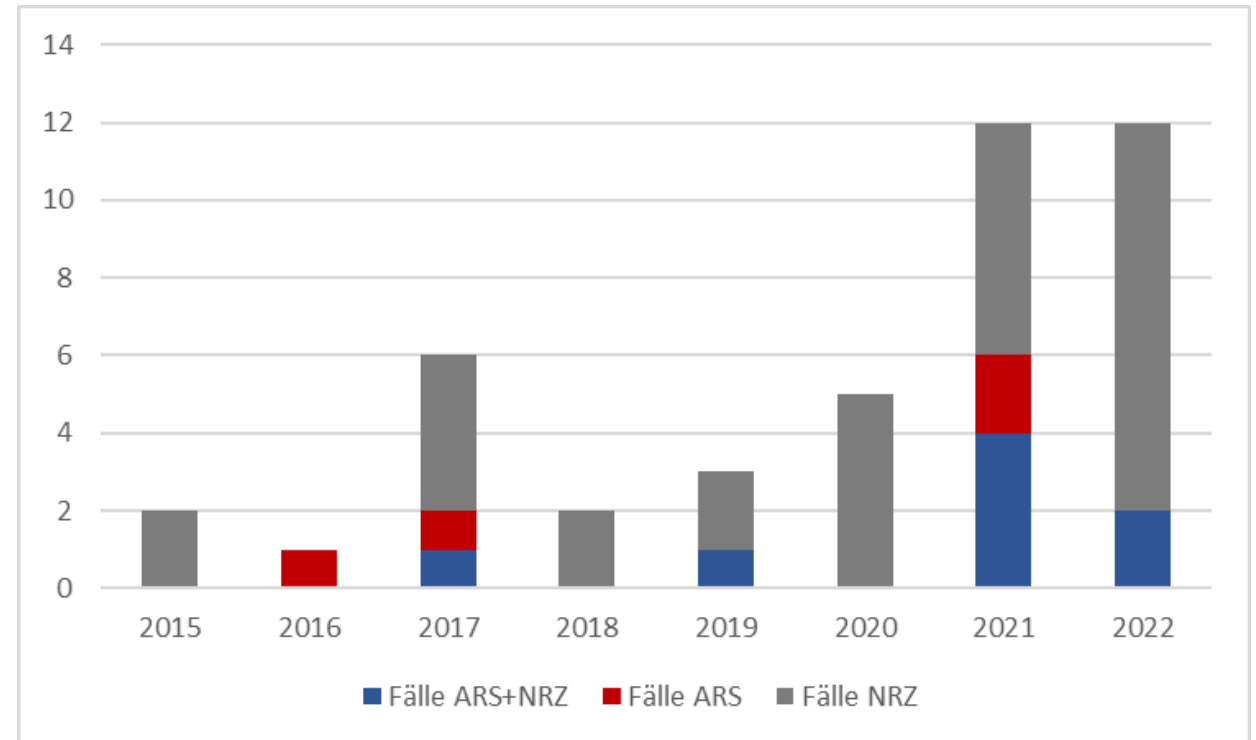


**It can spread in hospitals and nursing homes.** *C. auris* has caused outbreaks in healthcare facilities and can spread through contact with affected patients and contaminated surfaces or equipment. Good hand hygiene and cleaning in healthcare facilities is important because *C. auris* can live on surfaces for several weeks.

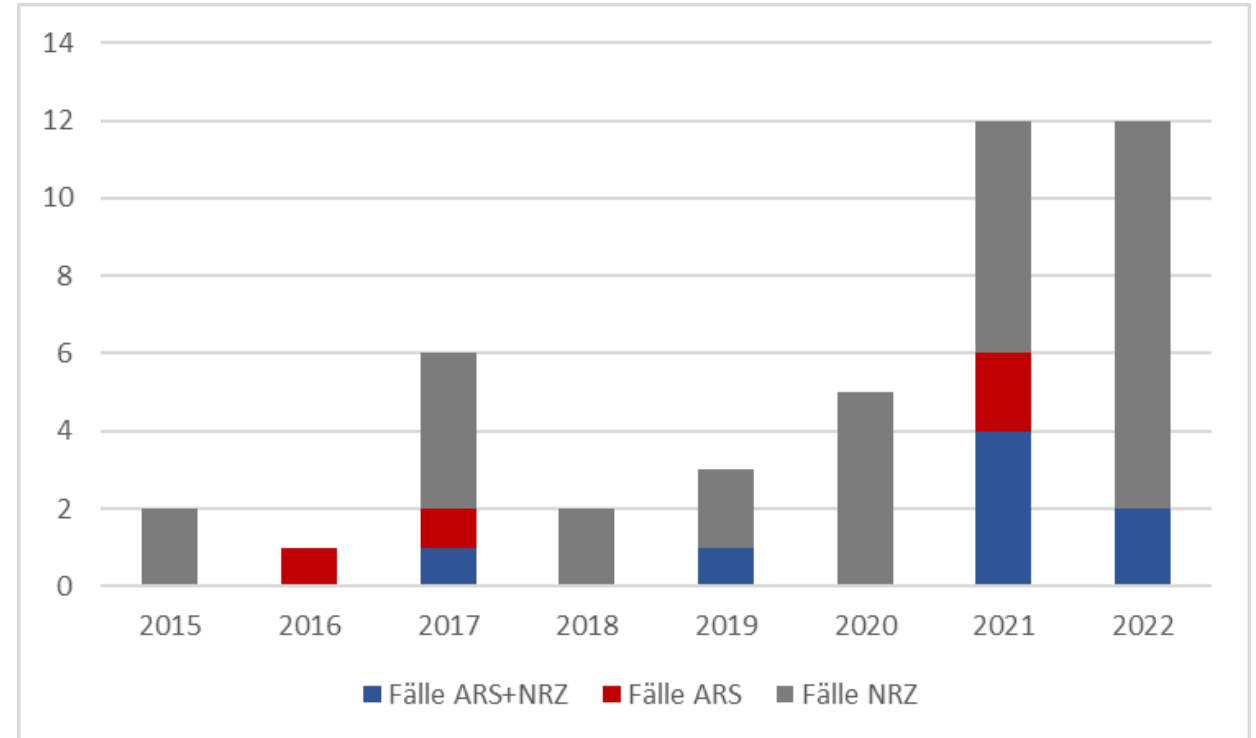
- Häufig multi-/ oder sogar Panresistenzen
- Fehlidentifizierungen selten. Cave: Biochemische Assays.
- Nosokomiale Schmierinfektionen



- **43 Fälle in 8 Jahren (NRZ und RKI)**  
**davon:**
  - Kolonisation (19 Fälle)
  - Infektion (16 Fälle davon 5 BSI)
  - Keine verlässlichen Daten (8 Fälle)

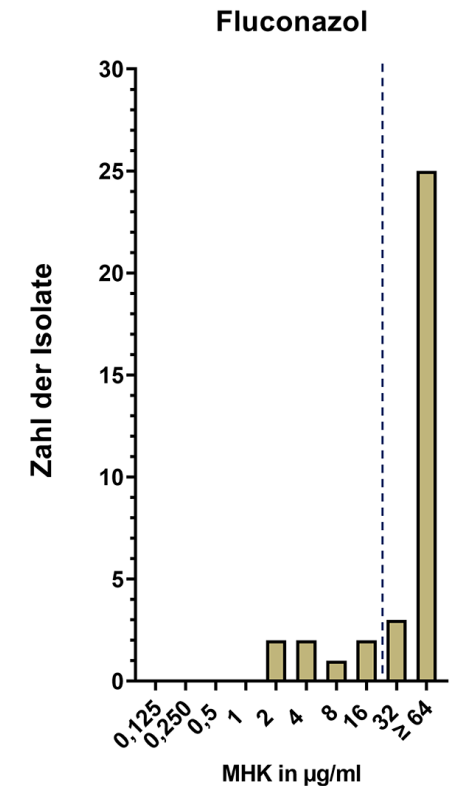
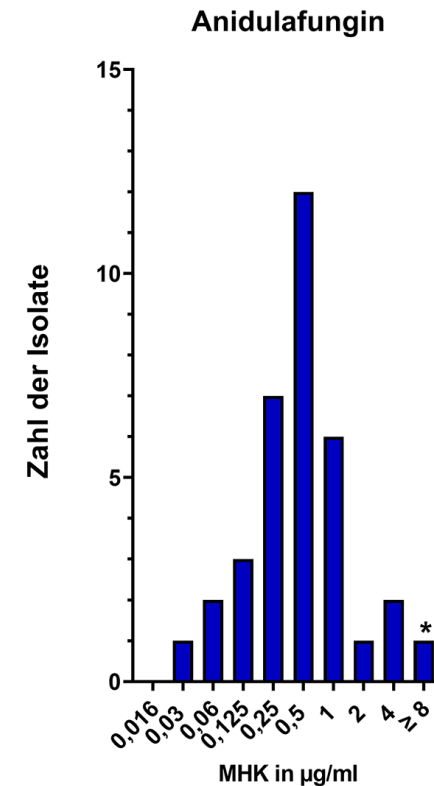
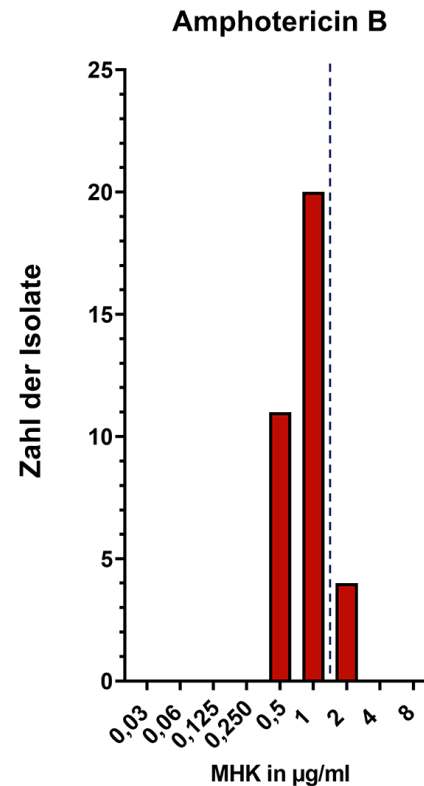


- 43 Fälle in 8 Jahren (NRZ und RKI)
- **In 2021 und 2022**
  - Anstieg der Fallzahl von über 50% (24/43)
  - Weniger Fälle mit positiver Reiseanamnese (5/21)
  - Erste noskomiale Übertragungen



- **MHK-Werte von 35 vorh. Isolaten**

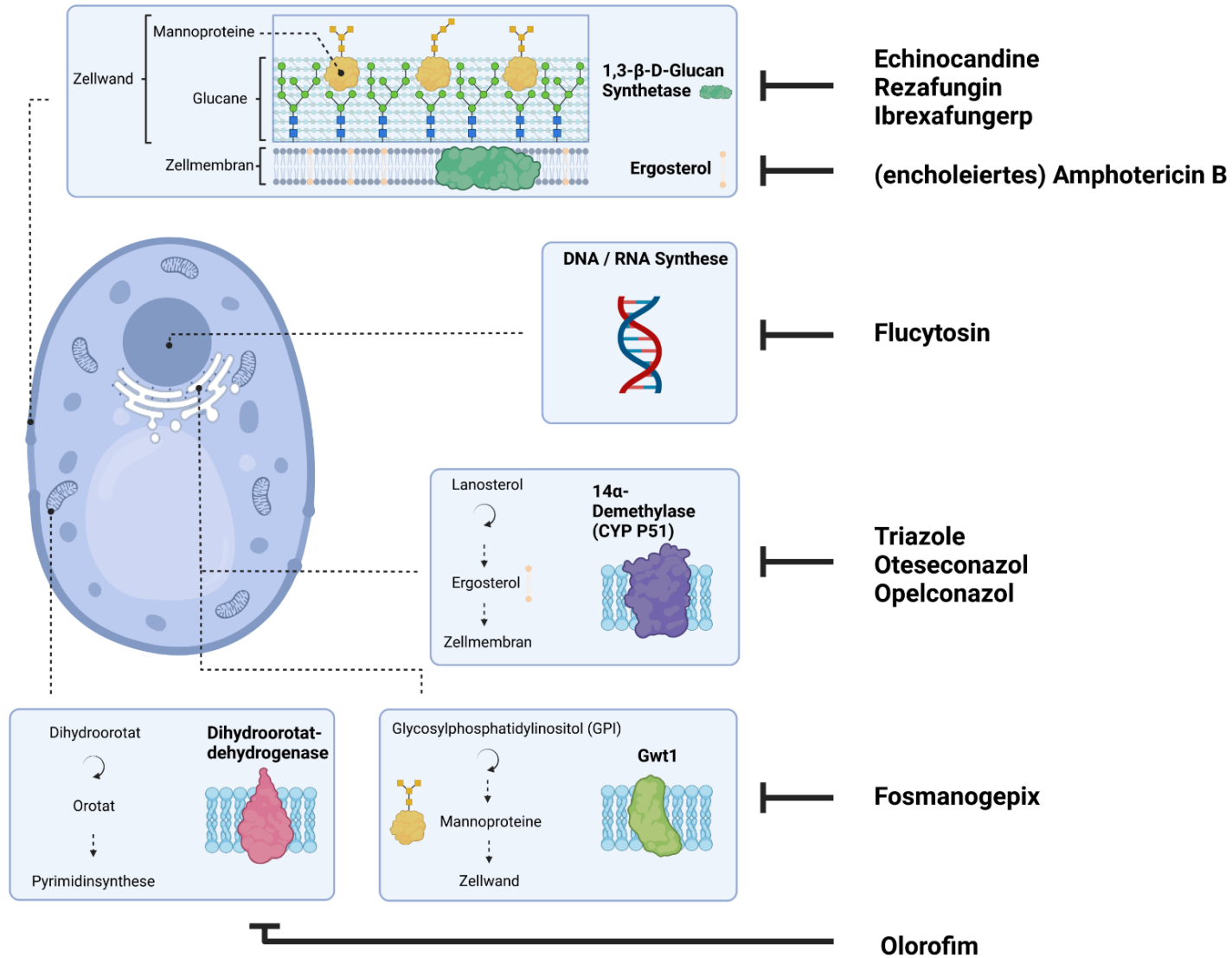
- Mehrheit ist Fluconazol resistent
- ~10% verminderte AMB Empfindlichkeit
- Hohe AND- MHK Werte; 1 Isolat mit Mutation im HS von FKS



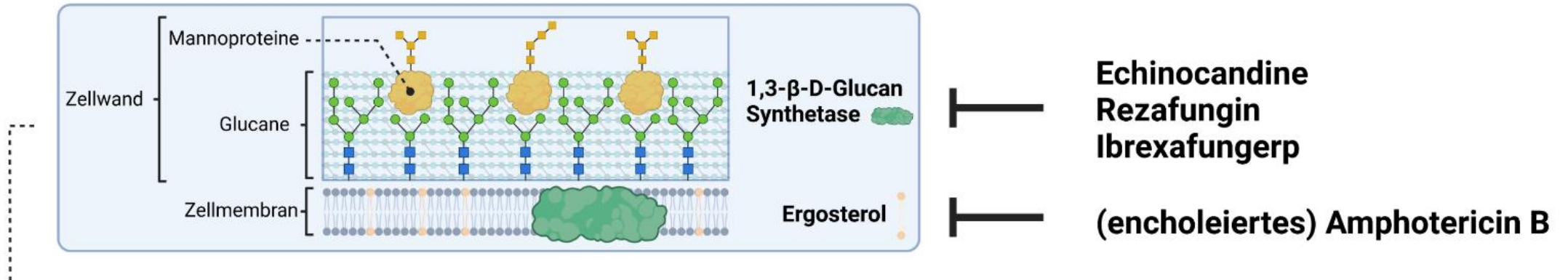
----- Isolate mit MHKs für Amphotericin B von  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  und für Fluconazol von  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$  sind nach den Empfehlungen der Centers for Disease Control (CDC) wahrscheinlich resistent.

# *Resistente Pilze – Neue Therapieoptionen?*

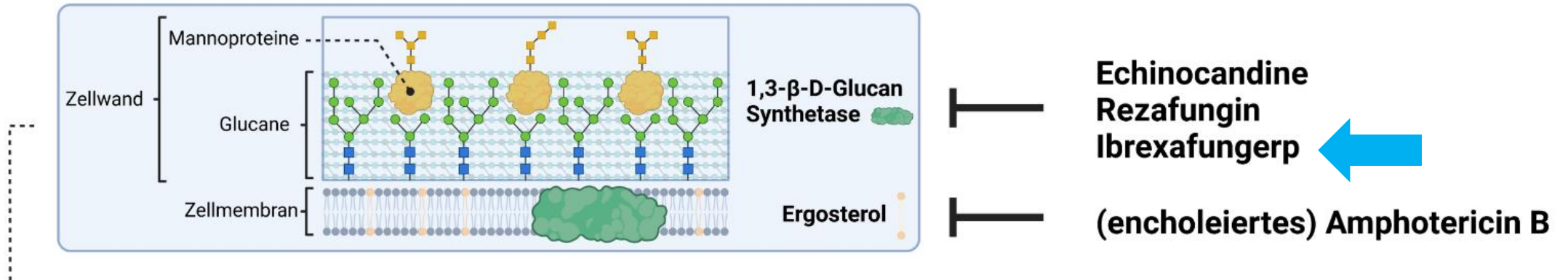
# Resistente Pilze – Neue Therapieoptionen?



# Resistente Pilze – Neue Therapieoptionen?

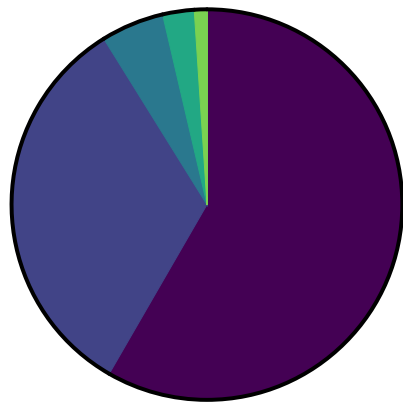


## Neuer Inhibitor der $\beta$ -D-Glucan- Synthase



- **192 geno- und phänotypisch Echinocandin resistente Isolate von 184 Patienten**

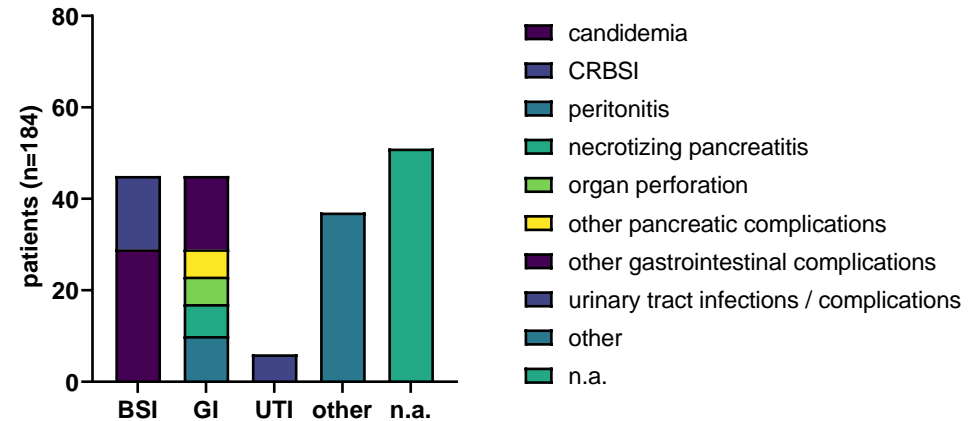
**Species distribution**



- 58.33% (112) *C. glabrata*
- 32.81% (63) *C. albicans*
- 2.60% (5) *C. krusei*
- 5.21% (10) *C. tropicalis*
- 1.04% (2) *C. dubliniensis*

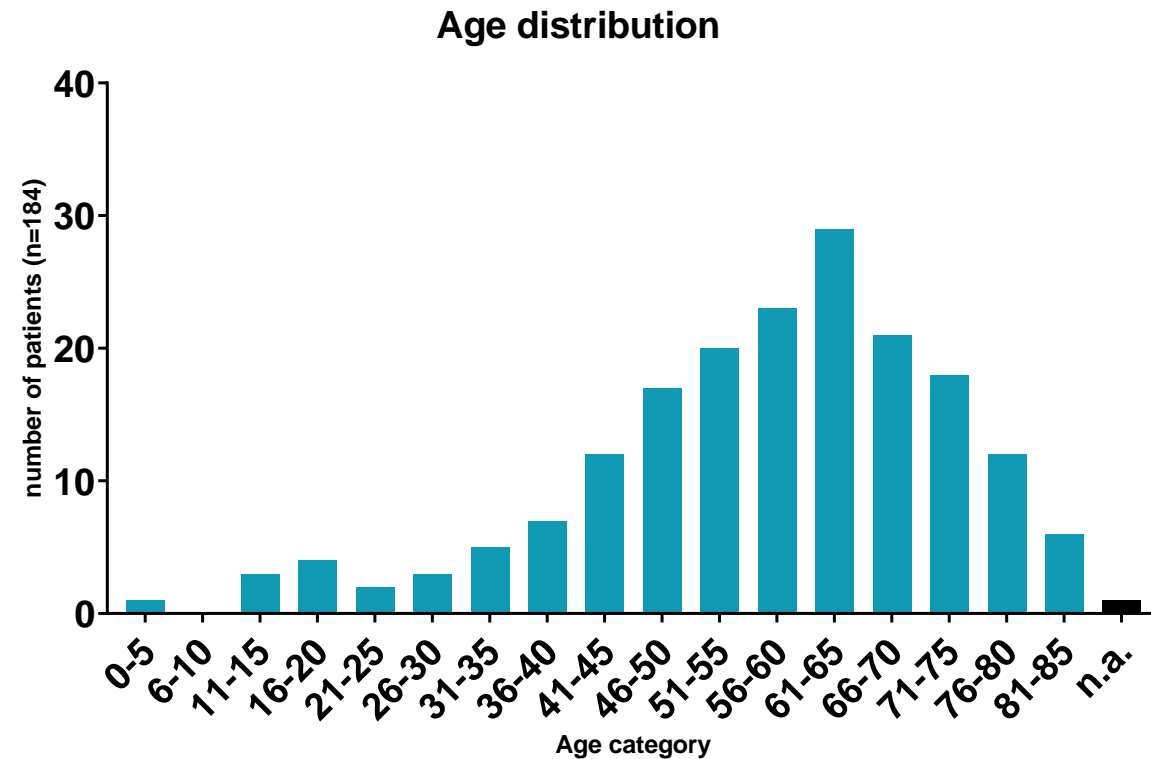
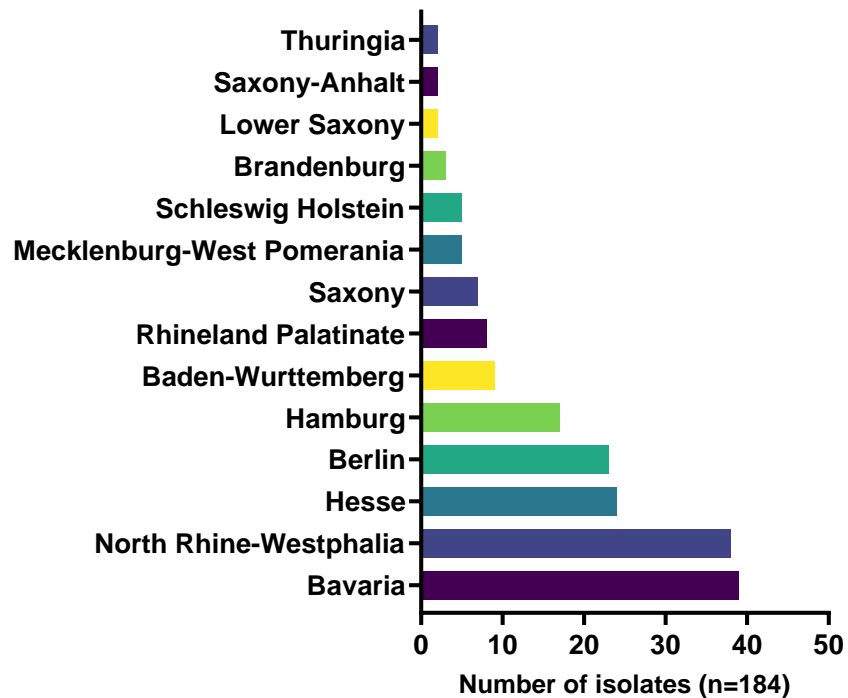
Total=192

**clinical data**





- **192 geno- und phänotypisch Echinocandin resistente Isolate von 184 Patienten**



AM Aldejohann, C Menner, N Thielemann, R Martin, G Walther and O Kurzai. In vitro activity of Ibrexafungerp in clinical Echinocandin-resistant *Candida* strains from Germany (in preparation).

- **AND vs. IBX Vergleich**
  - 4 häufigsten Mutationen (**76%** (146/192))
    - 43 x F659; 48x S663 in *C. glabrata*
    - 15x F641; 39x S645 in *C. albicans*

- **AND vs. IBX: Anwendung der IBX wt Upper limits von Mesquida et. al. / Quindos et al.**
- **Wt UL: >1mg/l für *C. glabrata***
  - **F659: 2/43 Isolate Wildtyp**
  - **S663: 11/48 Isolate Wildtyp**
- **Wt UL >0.25 mg/l für *C. albicans***
  - **F641: 4/15 Isolate Wildtyp**
  - **S645: 22/39 Isolate Wildtyp**

- **AND vs. IBX: Anwendung der IBX wt Upper limits von Mesquida et. al. / Quindos et al.**
- **Wt UL: >1mg/l für *C. glabrata***
  - **F659: 2/43 Isolate Wildtyp**
  - **S663: 11/48 Isolate Wildtyp**
- **Wt UL >0.5 mg/l für *C. albicans***
  - **F641: 5/15 Isolate Wildtyp**
  - **S645: 32/39 Isolate Wildtyp**

- *Es gibt resistente und multiresistente Phänotypen in Deutschland*
- *Eine Surveillance z.B. via Labornetzwerke, verbessert das epidemiologische Verständnis von resistenten Isolaten und kann Dynamiken abbilden*
- *Unsere Daten sprechen für eine Labormeldepflicht bezüglich C. auris*
- *Ibrexafungerp scheint eine Alternative in der Therapie hochresistenter Phänotypen zu sein (in vitro Daten). Hier bedarf es einer weiteren Überprüfung in vivo.*