

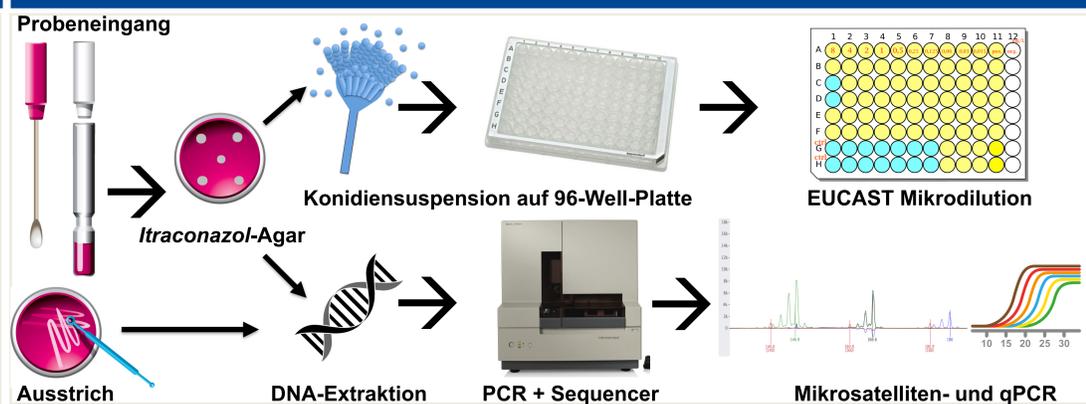
Prävalenz und Charakterisierung Azol-resistenter *Aspergillus fumigatus*-Isolate bei deutschen Mukoviszidose-Patienten

Raphael Seufert, Silke Dittmer, David Killengray,
Dirk Schmidt, Peter-Michael Rath, Jörg Steinmann und ARAf Study Group

Hintergrund und Ziel

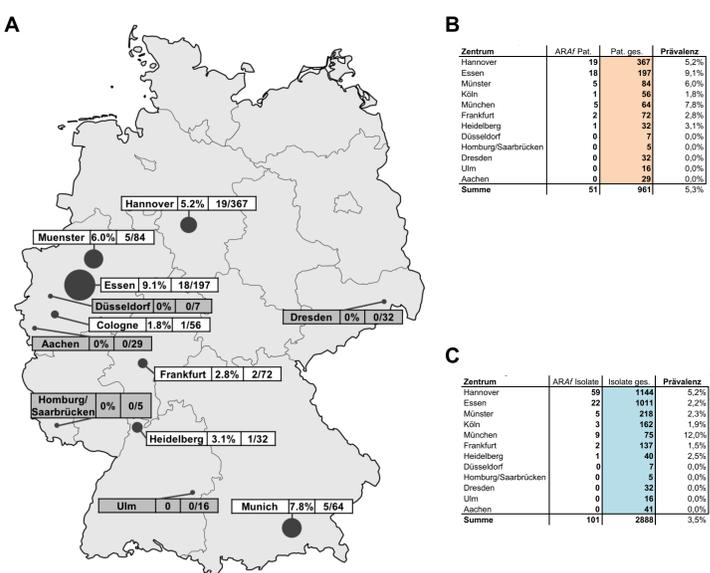
Aspergillus fumigatus ist ein kosmopolitisch vorkommender Schimmelpilz. Bei immunsupprimierten Patienten kann der Pilz invasive Infektionen verursachen. Bei Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) ist *A. fumigatus* der häufigste isolierte Pilz, mit schwankender Prävalenz von 6% bis 60%. Durch die gestörte mukoziliäre Clearance sowie vorbestehende endobronchiale Entzündung können insbesondere CF-Patienten eine allergisch-bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) oder Aspergillus-Bronchitis entwickeln. In den letzten Jahren wurde bei *A. fumigatus* von einer zunehmenden Resistenz gegenüber Azolen (bis zu 20%) berichtet. Bisher wurden nur wenige monozentrische Studien zur Prävalenzfassung und Charakterisierung der Erreger bei CF-Patienten in Deutschland durchgeführt. In dieser Studie wurde multizentrisch die Prävalenz, Alters- sowie Geschlechtsverteilung Azol-resistenter *Aspergillus fumigatus* im deutschen Bundesgebiet untersucht. Des Weiteren wurden die Isolate phänotypisch und molekularbiologisch charakterisiert.

Material & Methoden

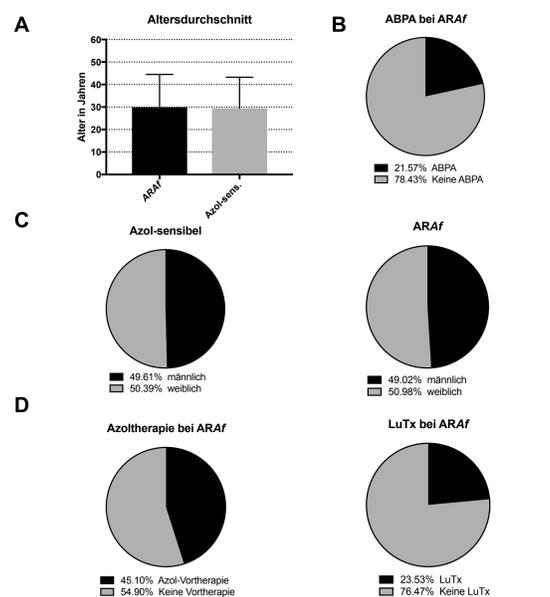


Ergebnisse

Prävalenz von Azol-resistenzen *A. fumigatus* in 12 Zentren deutschlandweit



Epidemiologische Daten des untersuchten Patientenkollektivs



Bestimmung der MHKs Itraconazol-resistenter Stämme auf Azol-Kreuzresistenzen

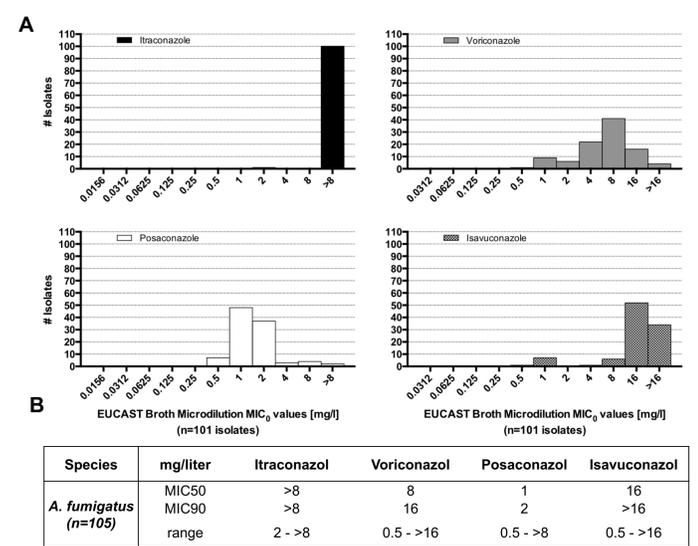


Abb. 1 – A Prävalenz von ARAF bei deutschen Mukoviszidose-Patienten in 12 deutschen CF-Zentren. Insgesamt wurden 2888 Isolate von 961 Patienten getestet. B Tabellarische Darstellung der Prävalenz von ARAF bei deutschen CF-Patienten bezogen auf untersuchte Individuen C Tabellarische Darstellung der Prävalenz von ARAF bezogen auf die Gesamtsatzzahl.

Abb. 2 – A Altersdurchschnitt der ARAF-Patienten sowie Patienten mit azolresistenten Af. B Allergisch-bronchopulmonale Aspergillose bei ARAF C Geschlechtsverteilung in den Patientenkollektiven D Azoltherapie und Listung zur Lungentransplantation bei ARAF-Patienten (ARAF: n=51, ASAF: n=778)

Abb. 3 – A Histogramme der Häufigkeitsverteilung der nach EUCAST 9.3 bestimmten minimalen Hemmkonzentrationen für Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Isavuconazol bei 101 getesteten ARAF-Isolaten. B Minimale Hemmkonzentrationen MIC50 sowie MIC90 der nach EUCAST 9.3 getesteten ARAF-Isolate

Typing: STR-Fragmentlängen für 9 Loci exemplarischer Isolate

#	Isolat	STR2AF2A	STR2AF2B	STR2AF2C	STR2AF3A	STR2AF3B	STR2AF3C	STR2AF4A	STR2AF4B	STR2AF4C	Zentrum
1	1974	180	152	187	165	78	224	183	172	184	Essen
2	2120	190	144	152	205	162	128	172	181	180	
3	2229	184	144	166	412	165	78	208	179	180	
4	2089	174	150	182	220	168	114	196	179	168	
5	1944	184	146	160	406	156	81	172	179	184	
6	1950	158	142	150	387	156	78	172	183	220	
7	1954	178	122	150	256	159	90	172	171	184	
8	1967	184	146	166	391	165	75	212	179	180	
9	1968	184	146	166	400	165	78	208	179	180	
10	1971	184	146	166	400	165	78	172	183	220	
11	1979	190	142	150	208	156	78	172	183	220	
12	2010	188	142	172	199	156	87	180	199	160	
13	2044	184	142	158	199	156	90	172	171	220	
14	2119	184	144	166	387	162	78	208	179	180	
15	2133	184	144	166	457	165	78	208	179	180	
16	2135	188	122	140	205	156	87	172	183	160	
17	2147	184	118	160	196	201	78	196	187	172	
18	1956	188	142	174	205	165	87	180	199	160	
19	H806	174	124	164	241	183	108	193	176	168	
20	H337	178	152	158	196	156	96	172	183	184	
21	H684	178	122	150	259	162	90	173	168	184	
22	H703	178	144	166	418	165	75	172	179	180	
23	H973	184	144	166	382	168	75	209	176	180	
24	H524	184	122	160	559	165	78	208	179	180	
25	H681	184	148	158	199	159	84	173	190	220	
26	H630	178	144	166	418	165	75	172	179	180	
27	H1046	188	150	154	370	162	75	173	176	224	
28	H649	178	122	158	274	156	78	172	183	184	
29	H967	178	122	154	373	159	87	173	168	184	
30	H464	190	144	166	418	165	75	172	179	180	
31	H121	184	144	166	391	165	78	208	179	180	
32	H662	166	142	150	202	159	69	173	180	220	
33	H670	178	150	158	199	156	78	172	179	216	
34	H141	184	122	150	217	189	147	205	176	160	
35	H424	184	140	172	382	156	114	172	179	180	
36	H1031	188	122	150	136	162	87	173	180	220	
37	MS31	178	122	150	265	159	90	172	171	184	
38	MS135	178	144	166	418	165	75	172	179	180	
39	MS165	188	142	170	205	162	87	181	180	220	
40	MS167	188	142	170	205	162	81	181	180	220	
41	MS190	178	144	158	382	165	90	173	180	224	
42	M9	184	148	186	208	165	162	225	176	160	
43	M13	162	120	140	217	189	147	205	176	160	
44	M12	174	150	162	214	186	144	205	176	160	
45	M1	174	150	162	202	189	144	204	179	160	
46	M11	174	140	162	205	192	144	205	176	160	
47	FF39	188	142	172	202	159	84	180	199	160	
48	FF68	178	122	150	256	162	90	173	168	184	
49	K7	190	144	152	208	165	126	173	196	180	
50	HD15	176	152	184	217	153	165	185	176	160	

Abb. 4 – A Short tandem repeat (STR)-Fragmentlängen (je ein Isolat pro Patient dargestellt); von einem Patienten konnte kein Isolat vollständig typisiert werden (n=50).

Clustering der ARAF-Isolate; identifizierte Cyp51A-Mutationen

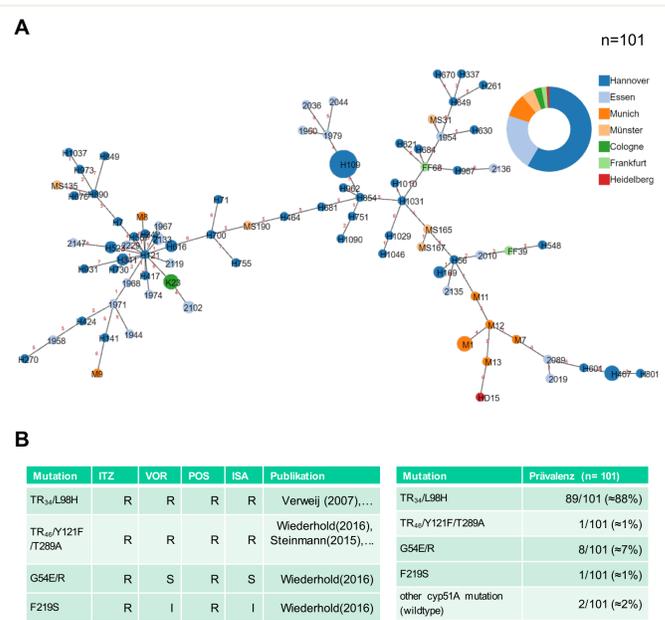


Abb. 5 – A MLV-Clusteranalyse der ARAF mittels Minimum spanning tree mit UPGMA-Cluster-Methode (n=101); Isolate nach Zentrum gruppiert B identifizierte Cyp51A-Mutationen aller ARAF-Isolate; Bereits publizierte Daten zur jeweiligen Resistenz

Schlussfolgerungen

- In Deutschland ist die Prävalenz von Azol-resistenten *Aspergillus fumigatus* bei Mukoviszidose-Patienten mit 5,3% der Aspergillus-besiedelten CF-Patienten konsistent zur bisher beobachteten Prävalenz in Europa.
- Itraconazol-resistente *Aspergillus fumigatus* zeigen in dieser Studie ebenfalls Kreuzresistenzen mit erhöhten MHKs gegenüber Voriconazol, Posaconazol und Isavuconazol
- Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen den Patientenkollektiven, die mit ARAF oder Azol-sensiblen Isolaten besiedelt waren.
- Mikrosatelliten-Typing ist für eine schnelle und kostengünstige Genotypisierung der Erreger geeignet, um beispielsweise Ausbrüche rechtzeitig zu erkennen.
- Ein Routine-Screening bei Risikopatienten wie CF-Patienten wird in Deutschland aufgrund der Prävalenz für die Zukunft zur Therapieanpassung empfohlen.

Dank für die finanzielle Unterstützung gilt:

