

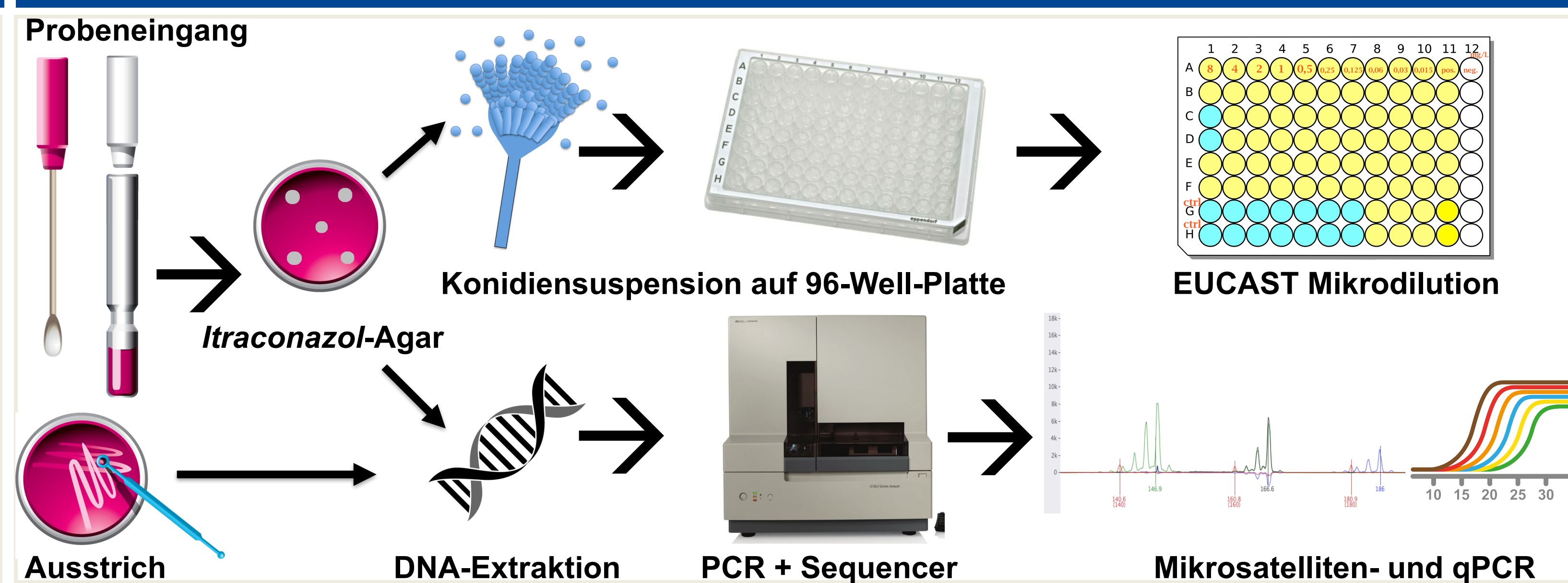
Prävalenz und Charakterisierung Azol-resistenter *Aspergillus fumigatus*-Isolate bei deutschen Mukoviszidose-Patienten

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

Hintergrund und Ziel

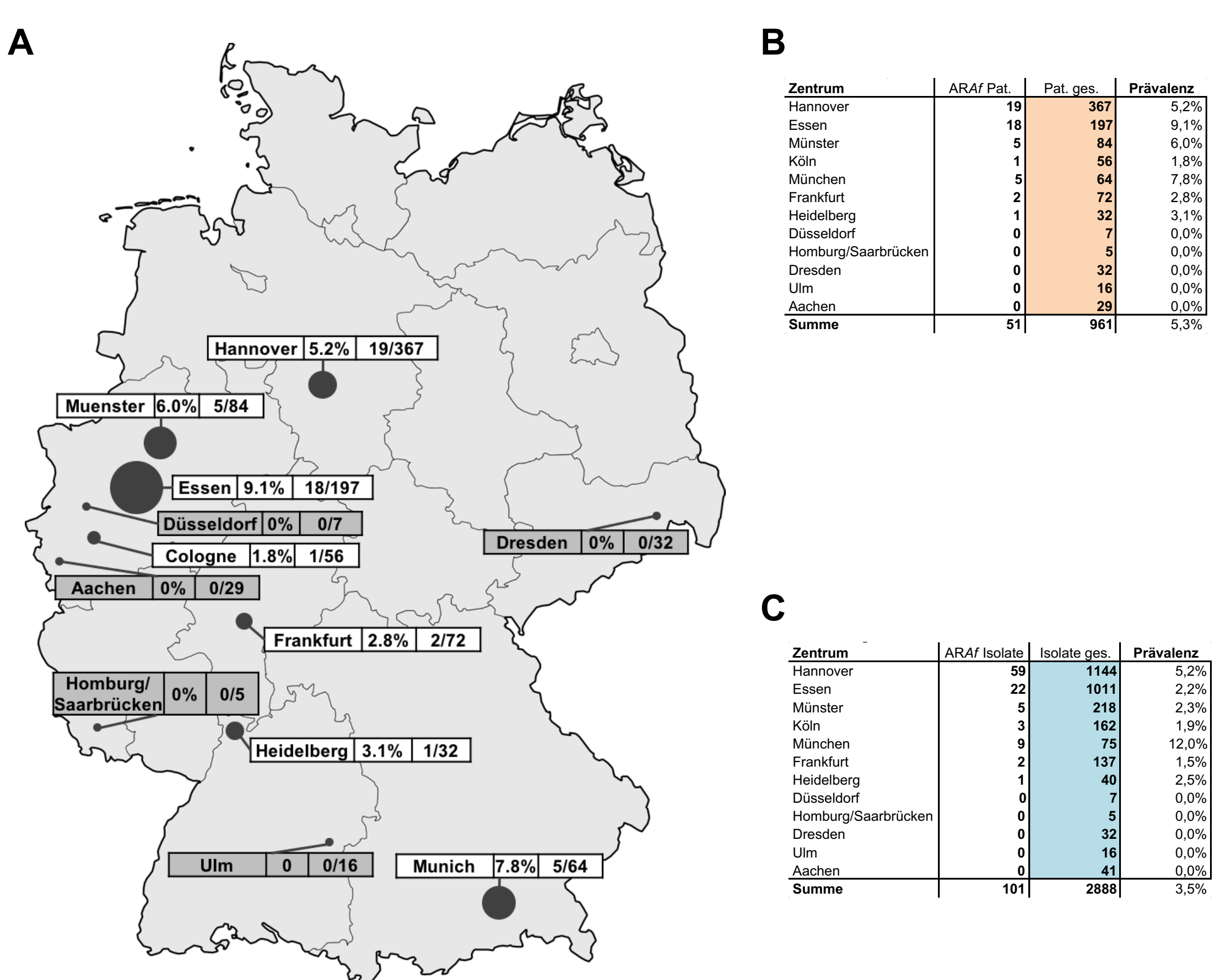
Aspergillus fumigatus ist ein kosmopolitisch vorkommender Schimmelpilz. Bei immunsupprimierten Patienten kann der Pilz invasive Infektionen verursachen. Bei Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) ist *A. fumigatus* der häufigste isolierte Pilz, mit schwankender Prävalenz von 6% bis 60%. Durch die gestörte 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 Prävalenzerfassung 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

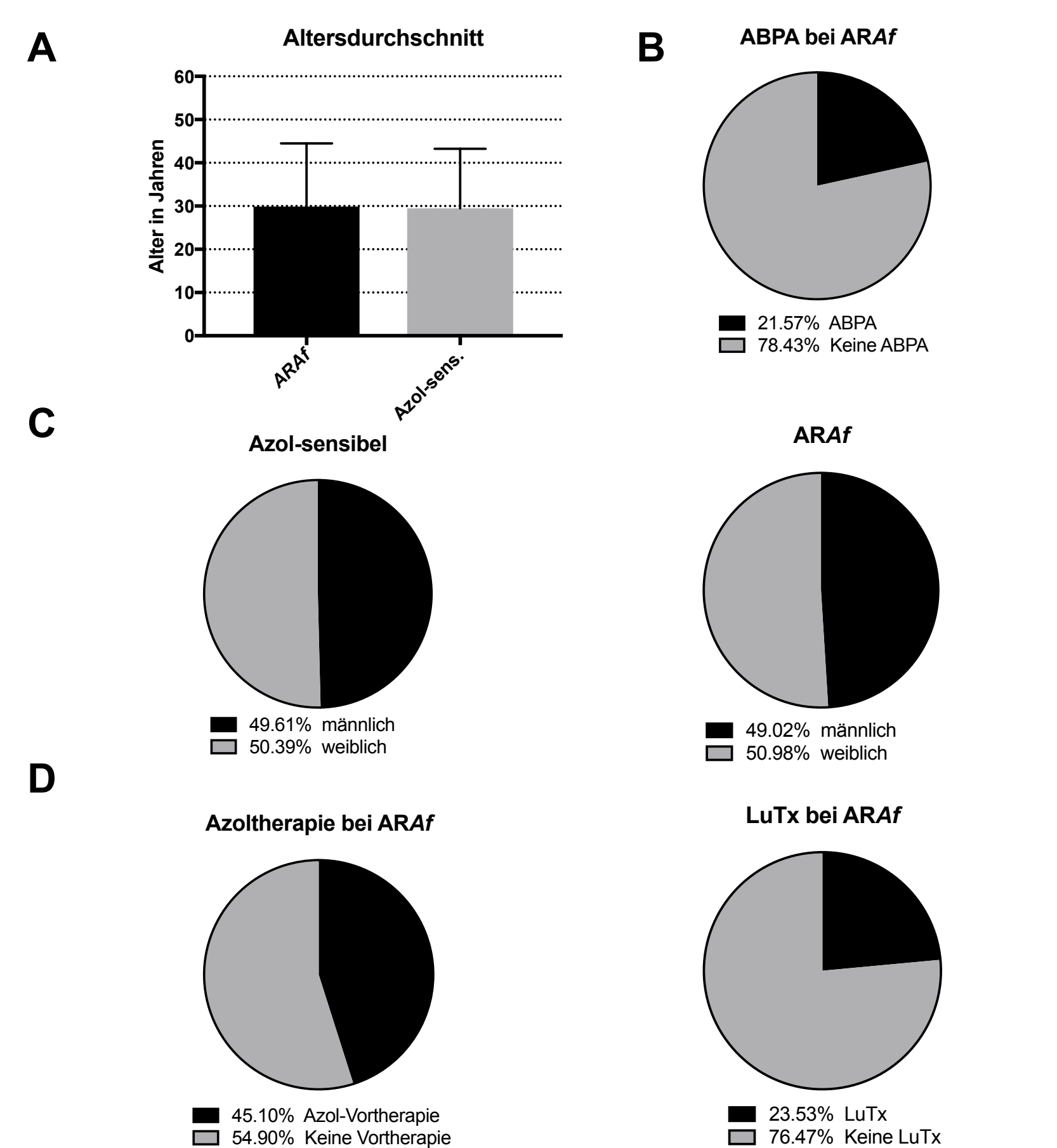


Ergebnisse

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



Epidemiologische Daten des untersuchten Patientenkollektivs



Bestimmung der MHKs Itraconazol-resistenter Stämme auf Azol-Kreuzresistenzen

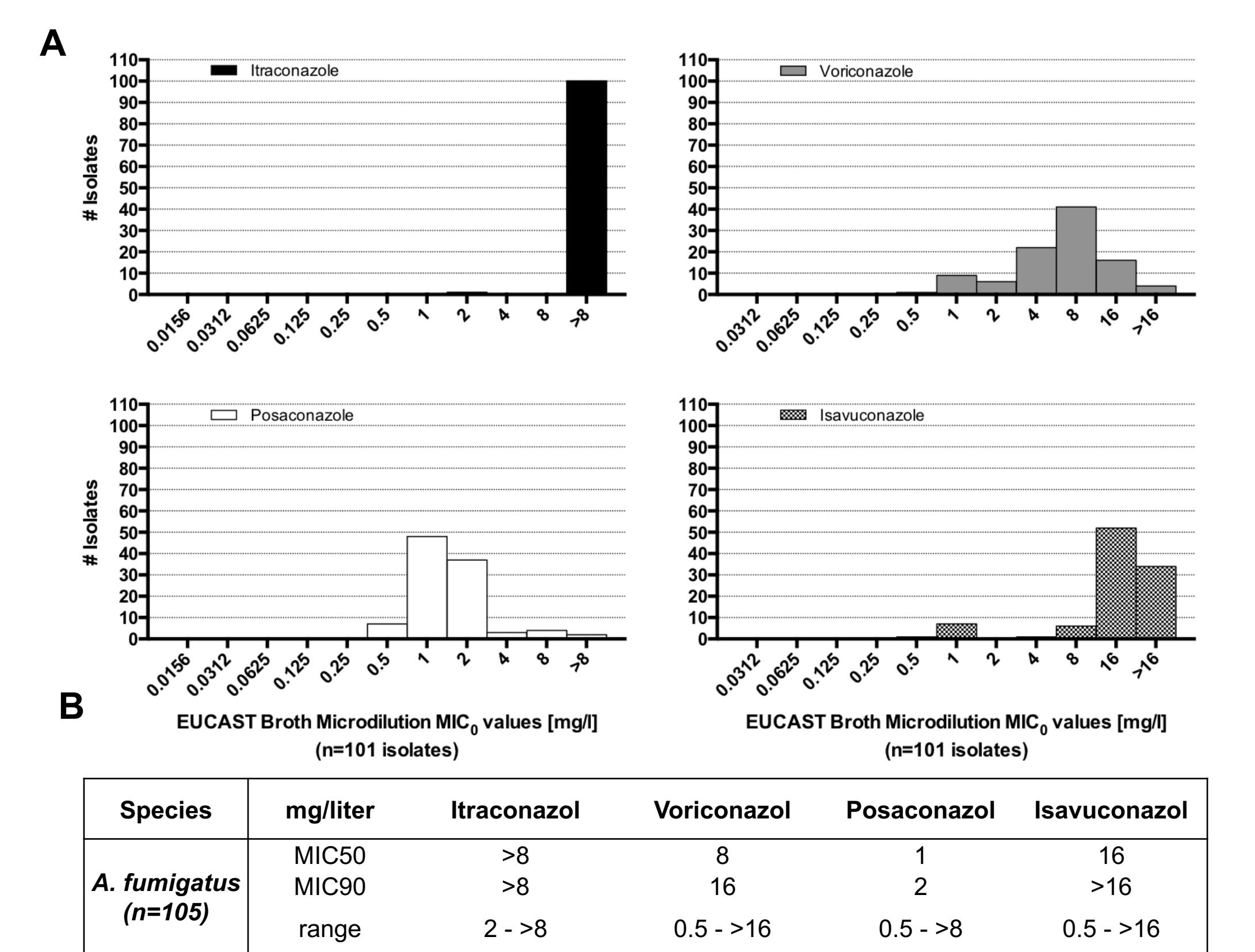


Abb. 1 – A Prävalenz von ARAF bei deutschen Mukoviszidose-Patienten in 12 deutschen CF-Zentren. Insgesamt wurden 2888 Isolate von 961 Patienten getestet. B Tabellarische Darstellung der Prävalenz von ARAF bei deutschen CF-Patienten bezogen auf untersuchte Individuen C Tabellarische Darstellung der Prävalenz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

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	STR2A	STR2B	STR2C	STR2D	STR2E	STR2F	STR2G	STR2H	Zentrum
1	1974	180	152	187	165	78	224	183	172	Essen
2	2120	190	144	152	205	162	128	172	180	Essen
3	2229	184	144	166	412	165	78	208	179	Essen
4	2089	174	150	182	220	168	114	196	179	Essen
5	1944	184	146	160	406	156	81	172	179	Essen
6	1950	158	142	150	397	156	78	172	183	Essen
7	1954	178	122	150	256	159	90	172	171	Essen
8	1967	184	146	166	391	165	75	212	179	Essen
9	1968	184	146	166	400	165	78	208	179	Essen
10	1971	184	146	166	400	165	78	172	179	Essen
11	1979	190	142	150	208	156	78	172	183	Essen
12	2010	188	142	172	199	156	87	180	199	Essen
13	2044	184	142	158	199	156	90	172	171	Essen
14	2119	184	144	166	397	162	78	208	179	Essen
15	2133	184	144	166	407	165	78	208	179	Essen
16	2135	188	122	140	255	156	87	172	183	Essen
17	2147	184	118	150	199	201	78	196	187	Essen
18	1956	188	142	174	205	165	87	180	199	Essen
19	H806	174	124	164	241	183	108	193	176	Essen
20	H337	178	152	158	196	156	96	172	183	Essen
21	H684	178	122	150	259	162	90	173	168	Essen
22	H703	178	144	166	418	165	75	172	179	Essen
23	H973	184	144	166	382	168	75	209	176	Essen
24	H524	184	122	160	559	165	78	208	179	Essen
25	H651	184	148	158	199	159	84	173	190	Essen
26	H630	178	144	166	418	165	75	172	179	Essen
27	H1046	188	150	154	370	162	75	173	176	Essen
28	H649	178	122	158	274	156	78	172	183	Essen
29	H967	178	122	154	373	159	87	173	168	Essen
30	H464	190	144	166	418	165	75	172	179	Essen
31	H121	184	144	166	391	165	78	208	179	Essen
32	H662	166	142	150	202	159	69	173	180	Essen
33	H670	178	150	158	199	156	78	172	179	Essen
34	H141	184	122	150	217	189	147	205	176	Essen
35	H424	184	140	172	382	156	114	172	179	Essen
36	H1031	188	122	150	136	162	87	173	180	Essen
37	MS31	178	122	150	265	159	90	172	171	Essen
38	MS135	178	144	166	418	165	75	172	179	Essen
39	MS165	188	142	170	205	162	87	181	180	Essen
40	MS167	188	142	170	205	162	81	181	180	Essen
41	MS190	178	144	166	382	165	90	173	190	Essen
42	M9	184	148	186	208	165	162	225	176	Essen
43	M13	162	120	140	217	189	147	205	176	Essen
44	M12	174	150	162	214	186	144	205	176	Essen
45	M1	174	150	162	202	189	144	204	179	Essen
46	M11	174	140	162	205	192	144	205	176	Essen
47	FF39	188	142	172	202	159	84	190	199	Essen
48	FF68	178	122	150	256	162	90	173	168	Essen
49	K7	190	144	152	208	165	126	173	196	Essen
50	HD15	176	152	184	217	153	165	185	160	Essen

Clustering der ARAF-Isolate; Identifizierte Cyp51A-Mutationen

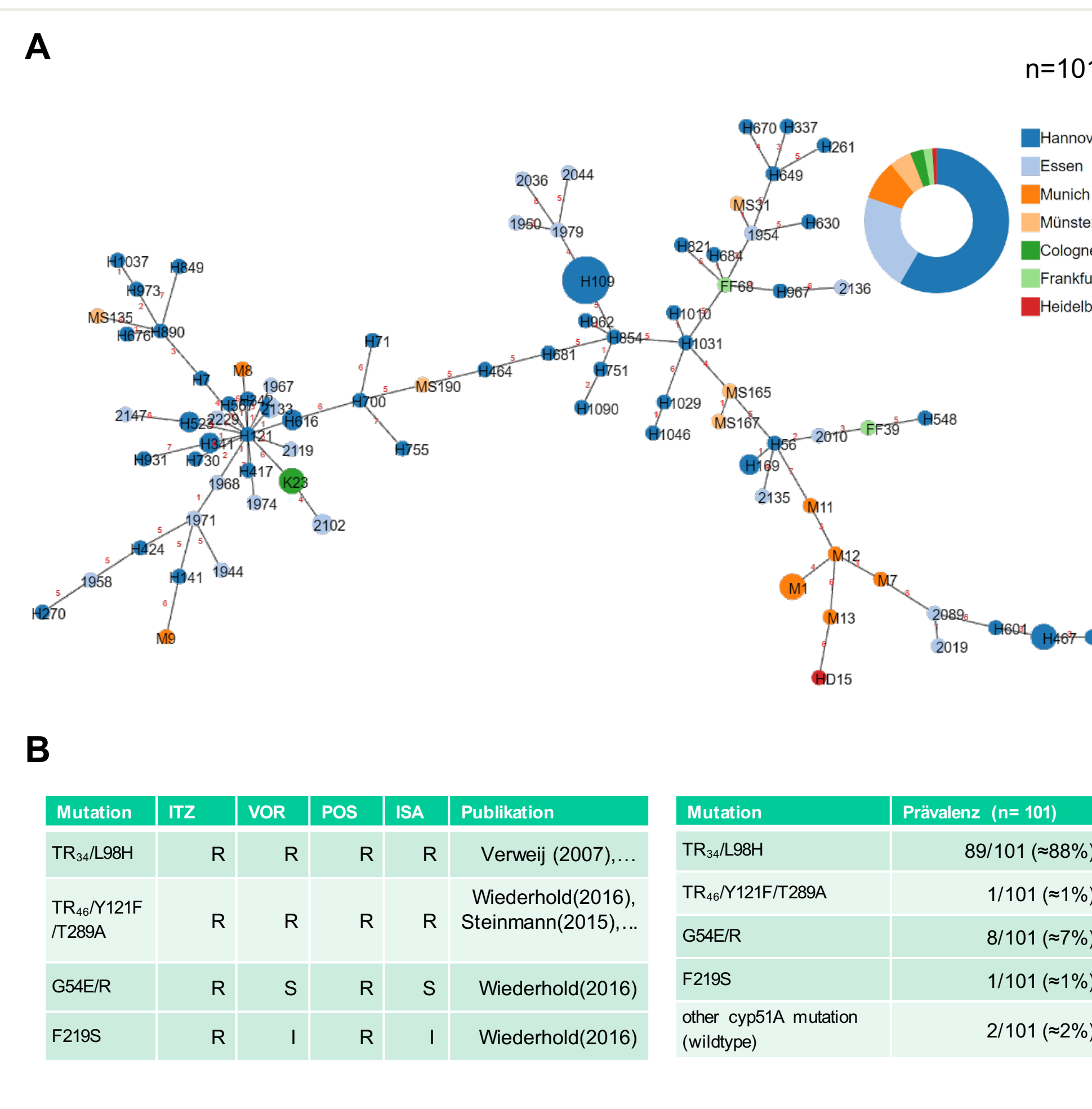


Abb. 4 – A Short tandem repeat (STR)-Fragmentlängen (je ein Isolat pro Patient dargestellt); von einem Patienten konnte kein Isolat vollständig typisiert werden (n=50).

Abb. 5 – A MLV-Clusteranalyse der ARAF-Isolate 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.