

Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie der PEG
4./5. Mai 2012, Bonn

PEG Resistenzstudie 2010

Epidemiologie und Resistenzsituation bei invasiven *Candida*-Isolaten

Michael Kresken

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.,
Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach

Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

Rheinische Fachhochschule, Köln

Studie der Arbeitsgemeinschaft (AG) *Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz* der Paul-Ehrlich- Gesellschaft für Chemotherapie (PEG Resistenzstudie)

- Longitudinalstudie seit 1975
- Regelmäßige Datenerhebungen zur Evaluierung der Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Bakterien-Spezies gegenüber Antibiotika im mitteleuropäischen Raum
- Hoher Qualitätsstandard
 - Verwendung einheitlicher und standardisierter Methoden der Identifizierung der Erreger und Empfindlichkeitstestung
 - Einheitliche Methoden und Grenzwerte als wesentliche Voraussetzung für die Interpretation der Messergebnisse

PEG Resistenzstudie 2010

- Projekt mit bakteriellen Infektionserregern aus dem niedergelassenen (ambulanten) Versorgungsbereich (**Teilprojekt N**),
- Projekt mit bakteriellen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich (**Teilprojekt H**),
- Projekt mit *Candida*-Isolaten aus Blut u.a. sterilen Körperregionen (**Teilprojekt C**),
- Projekt mit Gonokokken (**Teilprojekt G**)

PEG Resistenzstudie 2010

- Projekt mit bakteriellen Infektionserregern aus dem niedergelassenen (ambulanten) Versorgungsbereich (**Teilprojekt N**),
- Projekt mit bakteriellen Infektionserregern aus dem Hospitalbereich (**Teilprojekt H**),
- Projekt mit *Candida*-Isolaten aus Blut u.a. sterilen Körperregionen (**Teilprojekt C**),
- Projekt mit Gonokokken (**Teilprojekt G**)

PEG Resistenzstudie 2010 - Teilprojekt C

- In Kooperation mit der Sektion Antimykotische Chemotherapie
- 24 Labore
 - 20 in D, 3 in CH, 1 in A
 - vorwiegend solche an KRKH der Maximalversorgung
- Sammlungszeitraum
 - Oktober 2010 bis September 2011
 - 20 Isolate/Labor

PEG Resistenzstudie 2010 - Teilprojekt C Netzwerk



PEG Resistenzstudie 2010 - Teilprojekt C

Methoden

- Überprüfung der Spezieszugehörigkeit und Durchführung der Empfindlichkeitsprüfungen in einem Referenzlabor (Antiinfectives Intelligence)
- Identifizierung der Stämme mittels MALDI-TOF (Microflex, Bruker Daltonik, Bremen)

PEG Resistenzstudie 2010 - Teilprojekt C

Methoden

- Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) mittels Mikrodilution gemäß der EUCAST-Methodik (EDef 7.1)*
 - Industriell gefertigte Mikrotitrationsplatten (Merlin Diagnostika, Bornheim)
 - Photometrische Ablesung bei zwei Wellenlängen nach 24 h (48 h) bei 405 und 450 nm
 - Qualitätssicherung
 - Mitführen von Referenzstämmen
C. krusei ATCC 6258 und *C. parapsilosis* ATCC 22019
 - Keimzahlbestimmungen

*Subcommittee on AFST (2008) Clin Microbiol Infect 214: 398-401

PEG Resistenzstudie 2010 - Teilprojekt C

Testsubstanzen (Konzentrationsbereiche)

- Anidulafungin
(0,008 – 8 mg/l)
- Caspofungin
(0,008 – 8 mg/l)
- Micafungin
(0,008 – 8 mg/l)
- Amphotericin B
(0,016 – 8 mg/l)
- 5-Flucytosin
(0,031 – 16 mg/l)
- Fluconazol
(0,063 – 64 mg/l)
- Itraconazol
(0,016 – 2 mg/l)
- Posaconazol
(0,008 – 8 mg/l)
- Voriconazol
(0,008 – 8 mg/l)

PEG Resistenzstudie 2010 - Teilprojekt C

Grenzwerte

Spezies-spezifische klinische EUCAST-Grenzwerte
(Version 4.1 vom 14. März 2012)*

Antimykotikum	Spezies-spezifische Grenzwerte (S</R>)					
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida guilliermondii</i>
Amphotericin B	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	IE
Anidulafungin	0,03/0,03	0,06/0,06	0,06/0,06	--	0,06/0,06	IE ¹
Fluconazol	2/4	IE ¹	--	2/4	2/4	IE ¹
Posaconazol	0,06/0,06	IE ¹	IE ¹	0,06/0,06	0,06/0,06	IE ¹
Voriconazol	0,125/0,125 ²	IE	IE	0,125/0,125 ²	0,125/0,125 ²	IE ¹

¹⁾ Die epidemiologischen "cut-off values" (ECOFFs) sind für diese Spezies generell höher als jene für *C. albicans*.

²⁾ Resistente Stämme sind selten oder wurden bisher nicht berichtet. Bei derartigen Isolaten müssen die Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung nochmals durchgeführt werden. Wenn sich die Ergebnisse bestätigen, muss das Isolat an ein Referenzlabor eingeschickt werden. Solange das Behandlungsergebnis einer Infektion mit einem resistenten Erreger nicht vorliegt, sollte der Erreger als "resistent" angesehen werden.

--, Die Durchführung einer Empfindlichkeitsprüfung wird nicht empfohlen, da die Spezies als wenig empfindlich gegenüber dem Wirkstoff angesehen wird.

"IE", "insufficient evidence" (unzureichende Informationen); der Wirkstoff besitzt keine ausreichende Wirksamkeit gegenüber Erregern der betreffenden Spezies. Die MHK kann berichtet werden, jedoch ohne Angabe eines Bewertungskriteriums (S, I oder R).

*http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Antifungal_breakpoints_v_4.1.pdf

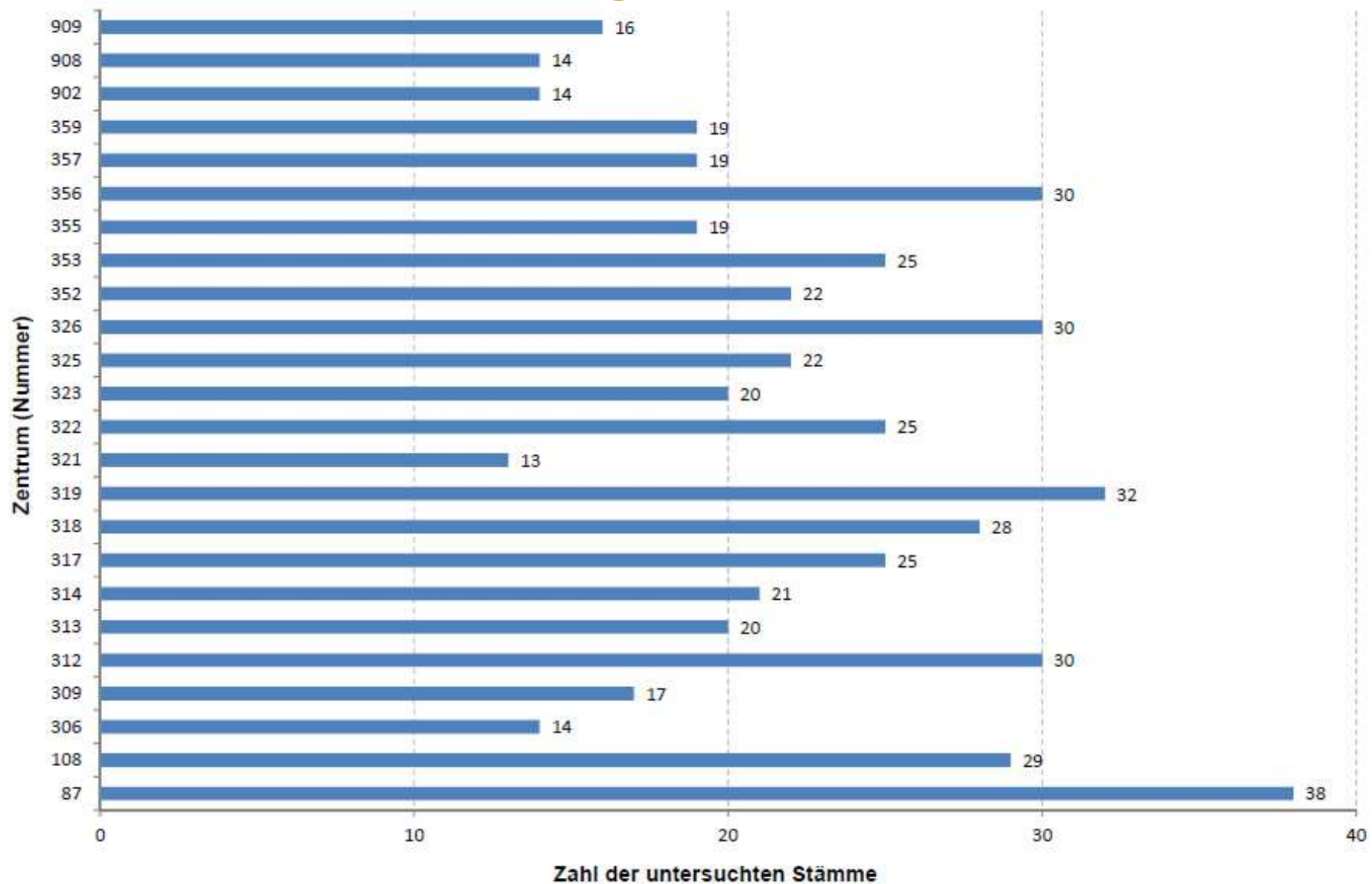
PEG Resistenzstudie 2010 - Teilprojekt C

Ergebnisse

- 542 Stämme (13-38 Stämme/Labor)
- Altersverteilung [Median (Q1, Q3)]:
65 (51, 74) Jahre
- Art des Untersuchungsmaterials:
Blut (70,3%), Peritoneum (15,3%),
Aspirate tiefer Abszesse (11,4%)
- Herkunft des Untersuchungsmaterials:
Intensivstationen (51,1%), Allgemeinstationen
(46,7%), ambulanter Bereich (0,7%)

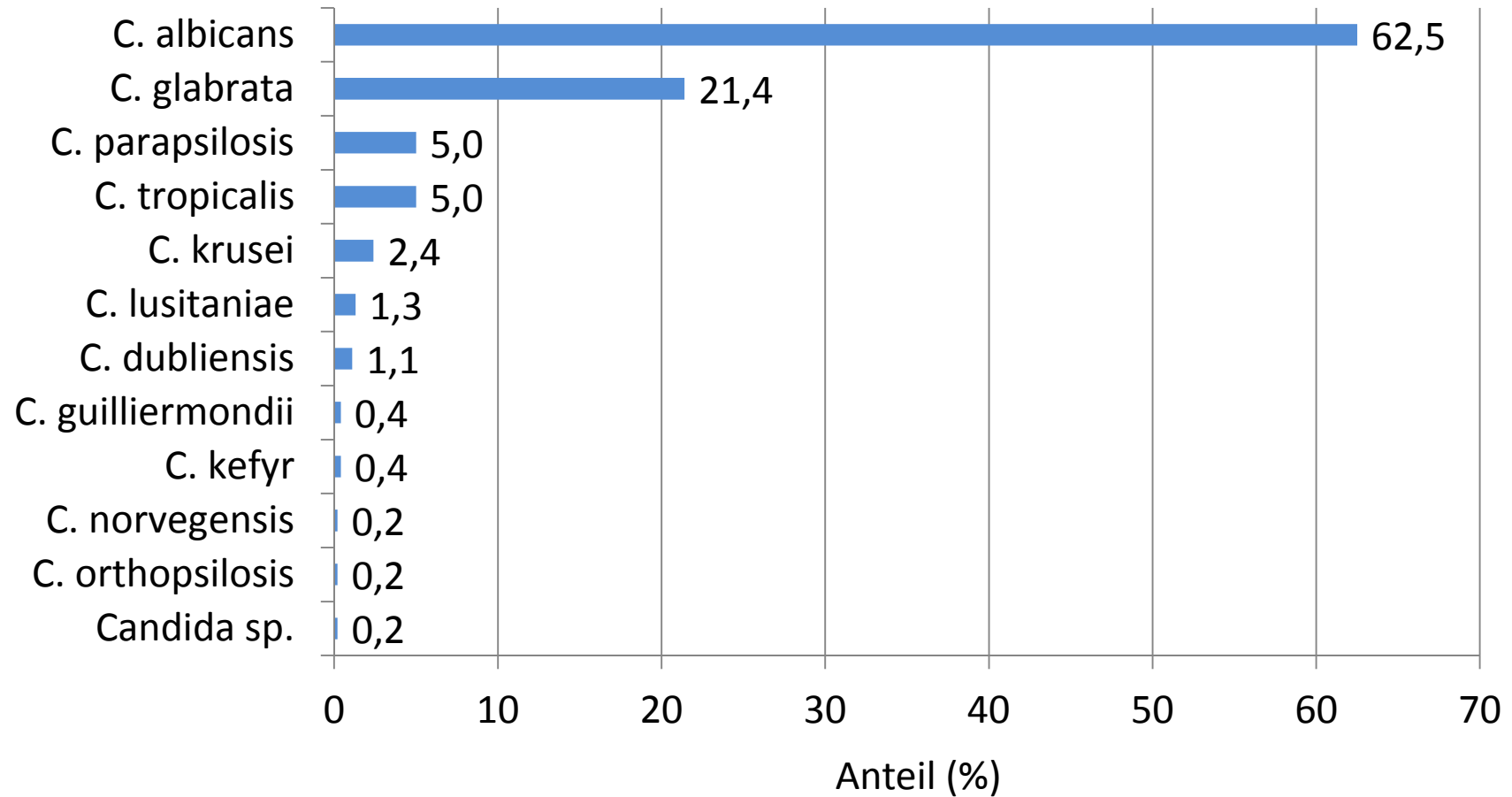
PEG Resistenzstudie 2010 - Teilprojekt C

Ergebnisse



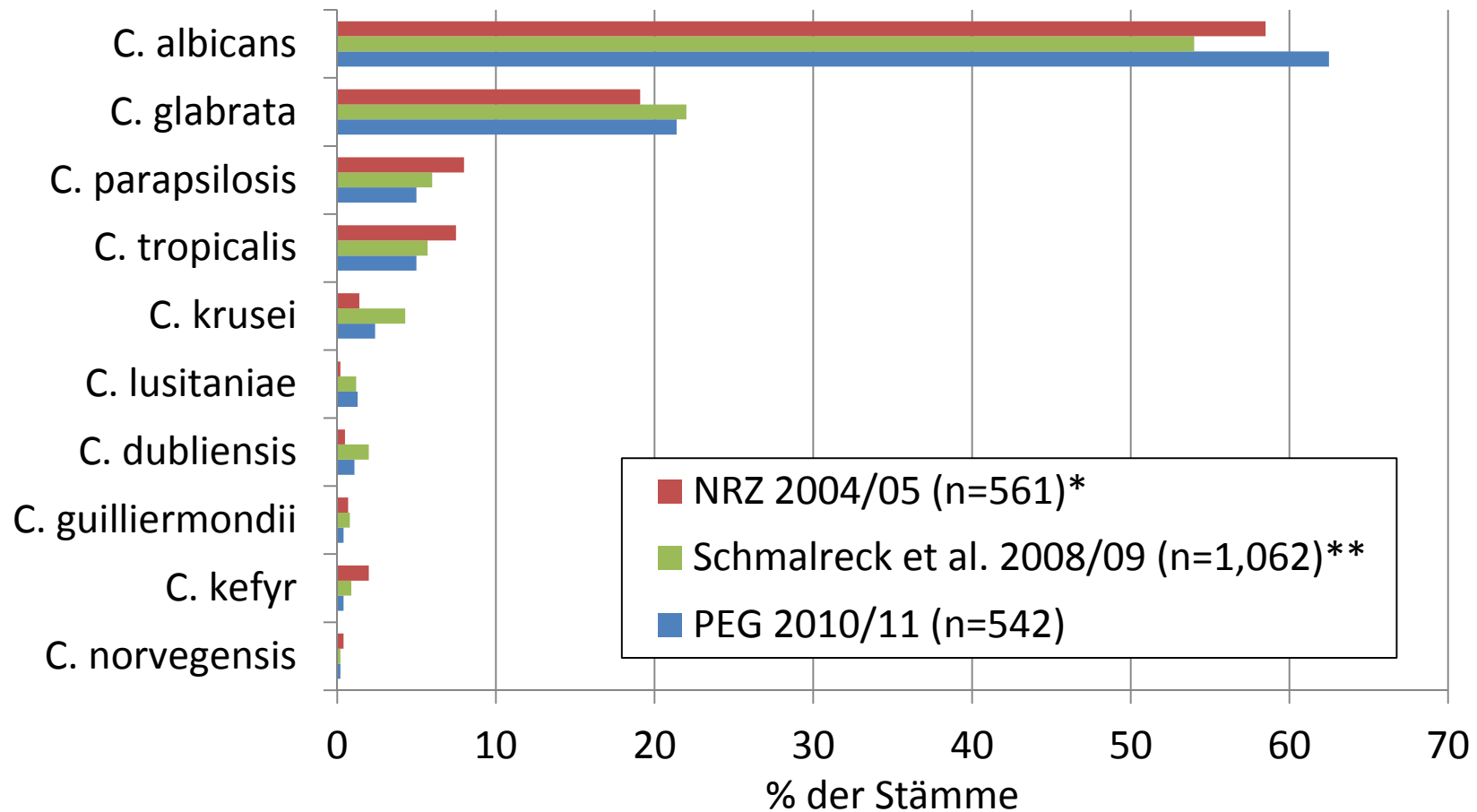
PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

Prozentuale Anteile verschiedener *Candida*-Spezies (n=542)



PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

Prozentuale Anteile verschiedener *Candida*-Spezies

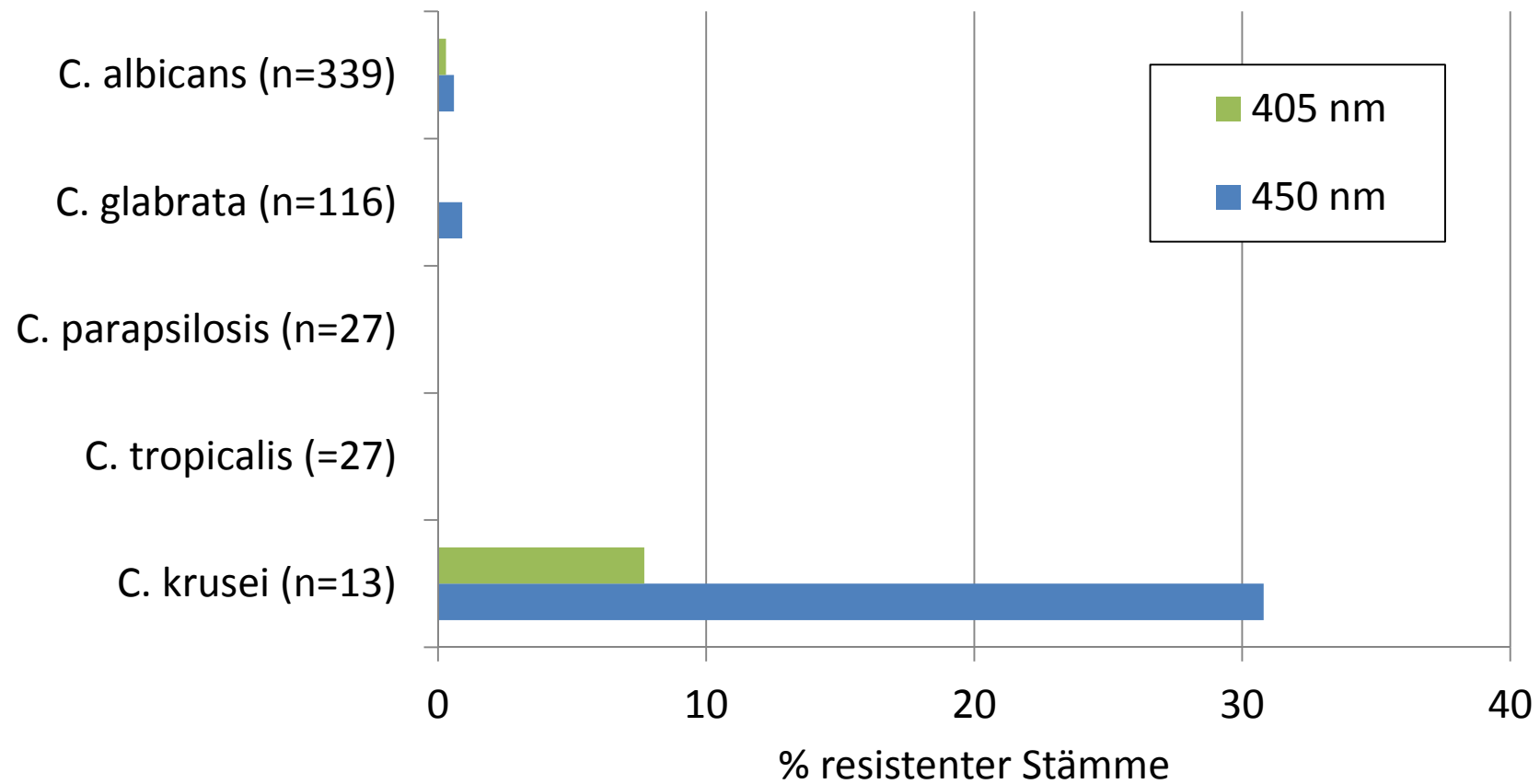


*Borg-von Zeppelin et al. (2007) J Antimicrob Chemother 60: 424-8

**Schmalreck et al. (2012) Mycoses 55: e124-e137

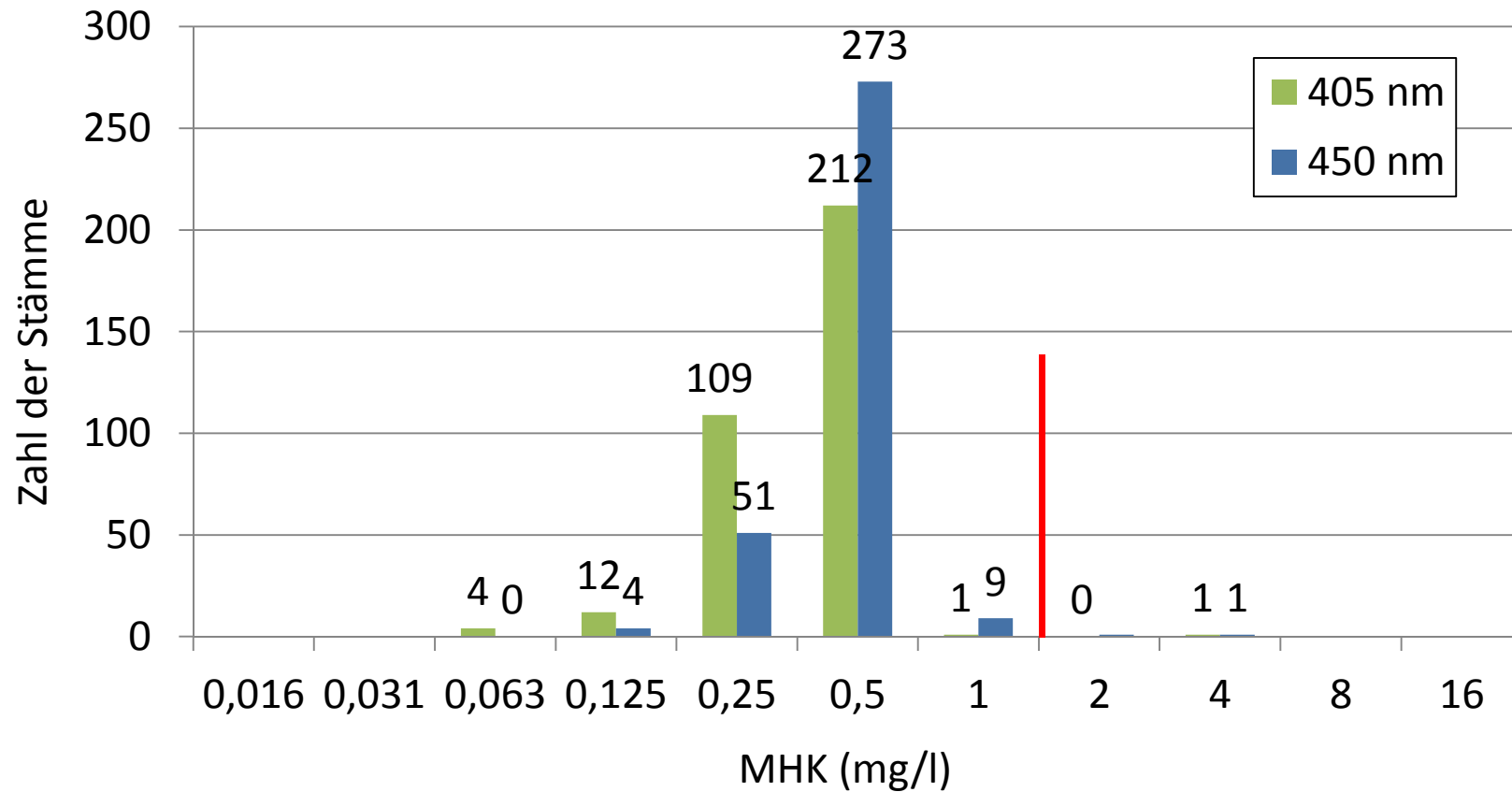
PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

Resistenz gegen Amphotericin B



PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

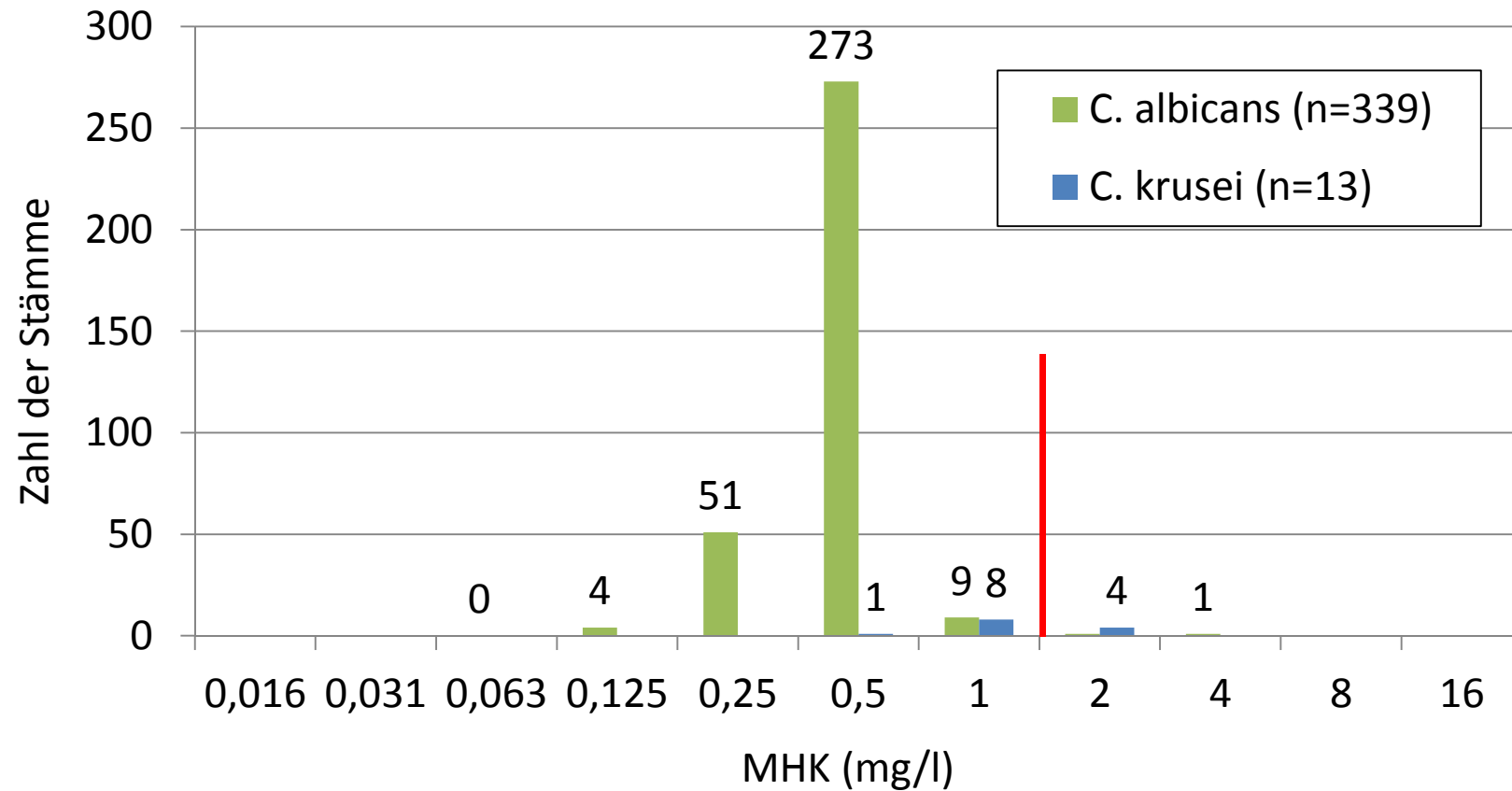
Verteilung der MHK-Werte von Amphotericin B bei *Candida albicans* (n=339)



PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

Verteilung der MHK-Werte von Amphotericin B

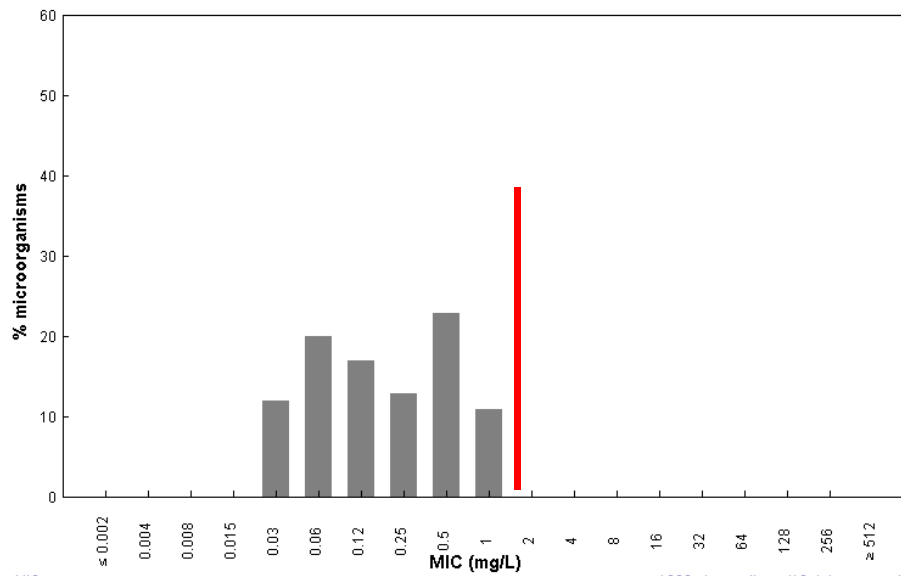
Wellenlänge 450 nm



MHK-Verteilung EUCAST-Methode

Amphotericin B / Candida albicans EUCAST
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-05-02

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

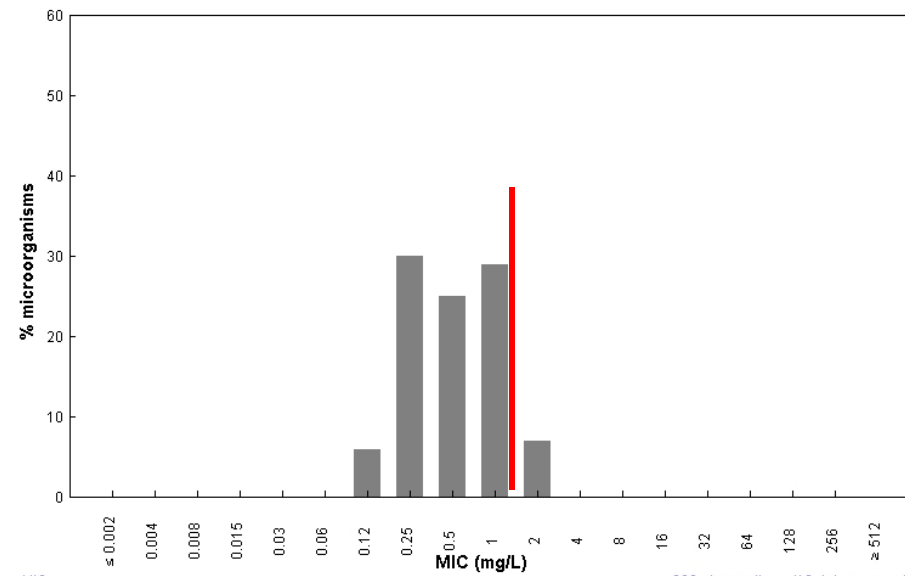


MIC
Epidemiological cut-off: -
1983 observations (10 data sources)
Clinical breakpoints: S \le - mg/L, R $>$ - mg/L

C. albicans

Amphotericin B / Candida krusei EUCAST
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-05-02

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off: -
209 observations (10 data sources)
Clinical breakpoints: S \le - mg/L, R $>$ - mg/L

C. krusei

PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

Prozentuale Anteile resistenter Stämme

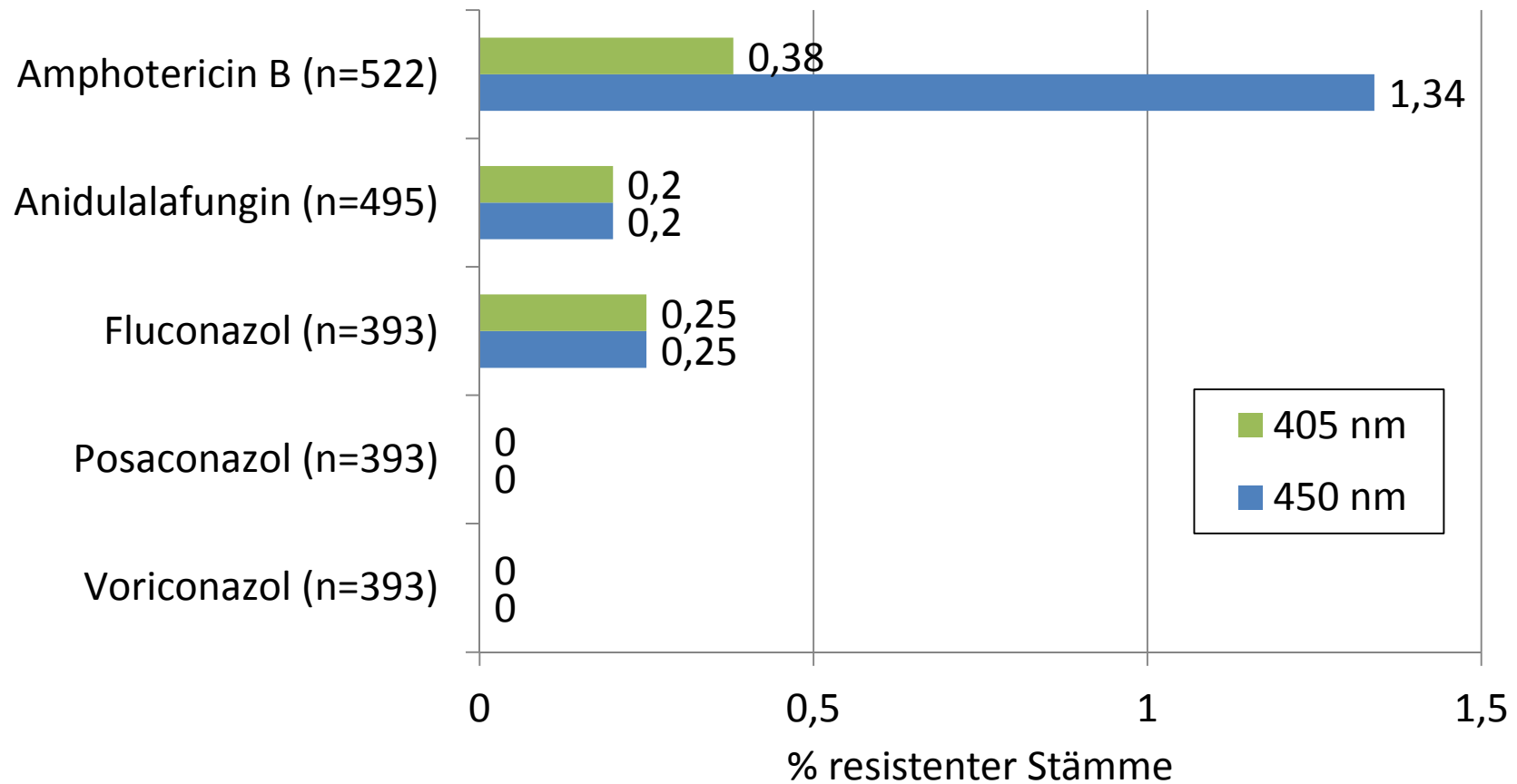
Wellenlängen (405 nm / 450 nm)

	<i>C. albicans</i> (n=339)	<i>C. glabrata</i> (n=116)	<i>C. krusei</i> (n=13)	<i>C. parapsilosis</i> (n=27)	<i>C. tropicalis</i> (n=27)
Amphotericin B	0,3 / 0,6	0 / 0,9	7,7 / 30,8	0 / 0	0 / 0
Anidulafungin	0 / 0	0,9 / 0,9	0 / 0	-	0 / 0
Fluconazol	0,3 / 0,3	-	-	0 / 0	0 / 0
Posaconazol	0 / 0	-	-	0 / 0	0 / 0
Voriconazol	0 / 0	-	-	0 / 0	0 / 0

-, kein EUCAST- Grenzwert angegeben

PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

Prozentuale Anteile resistenter Stämme



PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

MHK-Werte resistenter Stämme (n=9)

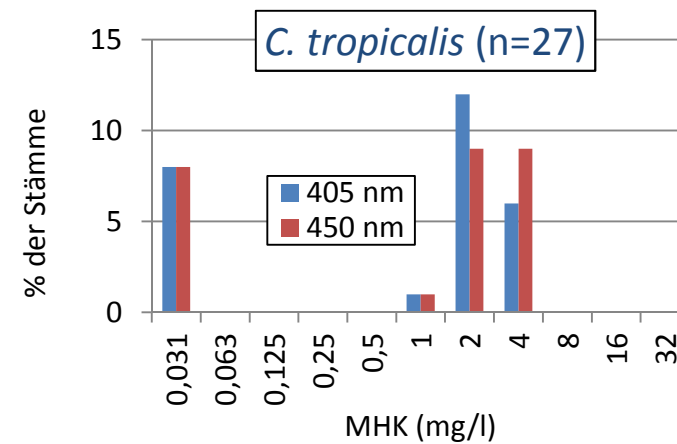
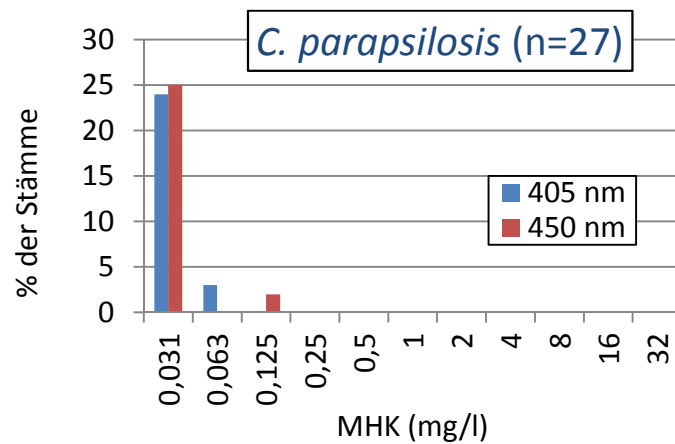
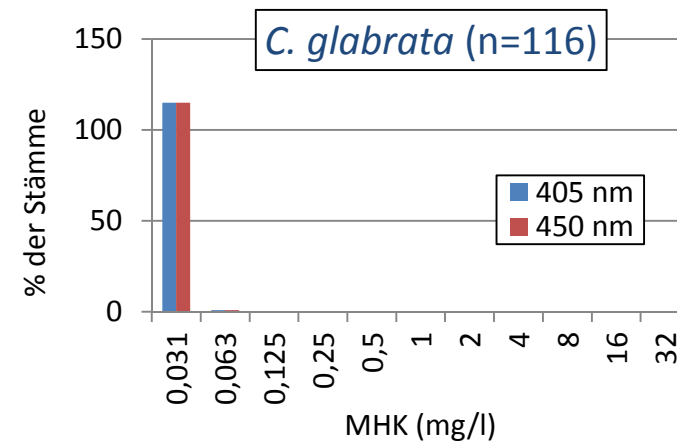
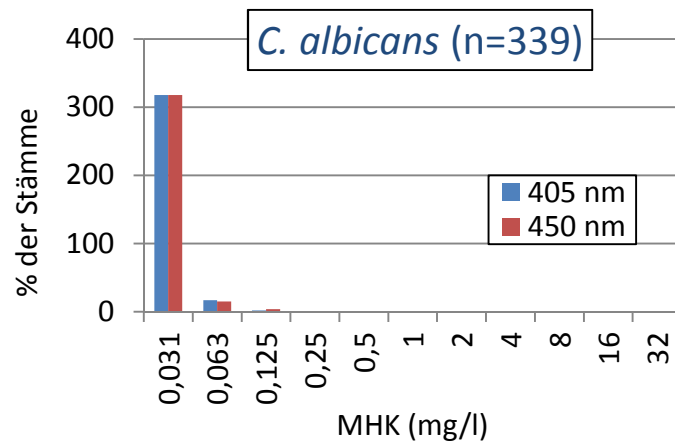
Wellenlängen (405 nm / 450 nm)

Stamm	Wirkstoff	MHK (mg/l)	Bewertung
<i>C. albicans</i> 53-15	Fluconazol	>64 / >64	R / R
<i>C. albicans</i> 103-6	Amphotericin B	0,5 / 2	S / R
<i>C. albicans</i> 103-52	Amphotericin B	4 / 4	R / R
<i>C. glabrata</i> 13-66	Anidulafungin	0,125 / 0,125	R / R
<i>C. glabrata</i> 61-81	Amphotericin B	1 / 2	S / R
<i>C. krusei</i> 34-18	Amphotericin B	1 / 2	S / R
<i>C. krusei</i> 53-35	Amphotericin B	1 / 2	S / R
<i>C. krusei</i> 109-71	Amphotericin B	1 / 2	S / R
<i>C. krusei</i> 53-28	Amphotericin B	2 / 2	R / R

S, sensibel; R, resistant

PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

Verteilung der MHK-Werte von 5-Flucytosin



PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

Zusammenfassung I

- *C. albicans* und *C. glabrata* sind unverändert die häufigsten Erreger von invasiven *Candida*-Infektionen.
- Die Testmethodik beeinflusst das Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung; bereits geringe Abweichungen in der Methodik können eine geänderte Bewertung der Erregerempfindlichkeit (SIR) bewirken.
- Aus diesen Gründen ist für epidemiologische Untersuchungen eine standardisierte Messung in einem Referenzlabor erforderlich.
- Die photometrische Ablesung der MHK ergab bei 405 nm tendenziell geringere Werte als bei 450 nm.

PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

Zusammenfassung II

- *Candida*-Stämme mit einer erworbenen, klinisch relevanten Resistenz sind sehr selten im mitteleuropäischen Raum.
- Die Mehrzahl der als *resistent* bewerteten Stämme zeigt MHK-Werte, die eine Stufe über dem Grenzwert für sensible Organismen liegen; hier wäre ggf. die Einführung einer Kategorie *intermediär* sinnvoll.
- Der Spezies-spezifische klinische EUCAST-Grenzwert von Amphotericin B teilt die MHK-Verteilung der wildtypisch sensiblen Stämme von *C. krusei*.
- Für solche Antimykotika und Spezies, für die bisher keine klinischen Grenzwerte festgelegt wurden, liefern die MHK-Verteilungen wichtige Hinweise für das Vorliegen einer erworbenen Resistenz.

Danksagung

Ein herzliches Dankschön an (die)

- Studienteilnehmer
- Prof. Andreas Groll & Cornelia Lass-Flörl
- Dr. Markus Kostrzewa / Dr. Thomas Maier (Bruker Daltonik)
- Dr. Barbara Körber-Irrgang (Antiinfectives Intelligence) & Team
- Dr. Holger Schedletzky & Kollegen (Merlin Diagnostika)
- Firmen der Pharmazeutischen Industrie