

# Echinocandin-Resistenz von invasiven *Candida glabrata*-Isolaten aus dem Universitätsklinikum Essen

Ulrike Scharmman<sup>1</sup>, Lisa Kirchhoff<sup>1</sup>, Peter-Michael Rath<sup>1</sup>, Jörg Steinmann<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Essen, Deutschland.

<sup>2</sup>Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Nürnberg, Deutschland

**Einleitung** Verschiedene Studien berichten von steigenden Resistenzraten von *C. glabrata* gegenüber verschiedenen Antimykotika, insbesondere Azolen und Echinocandinen. Die Resistenzrate gegenüber Echinocandinen schwankt in Europa zwischen 0 und 9%. Die Echinocandin-Resistenz ist mit dem Vorhandensein einer *FKS*-Mutation assoziiert.

In dieser Studie haben wir die Resistenzrate und das Vorhandensein von *FKS*-Mutationen von invasiven *C. glabrata*-Isolaten aus dem Universitätsklinikum Essen, zwischen 2010 und 2018 analysiert.

**Material & Methoden Proben.** Zwischen 2010 und 2018 wurden insgesamt 230 *C. glabrata*-Blutkultur-Isolate auf Echinocandin-Resistenz und das Vorhandensein von *FKS*-Mutationen untersucht. **Empfindlichkeitsprüfung.** *In-vitro*-Empfindlichkeitstests wurden mit dem Vitek®2-System (AST-YS07, bioMérieux, Frankreich) durchgeführt. Isolate mit einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) >0,12 mg/L Caspofungin bzw. >0,06 mg/L Micafungin wurden durch das E-Test-Verfahren verifiziert. Zur Interpretation der MHK richteten wir uns nach den Grenzwerten von EUCAST. Für die Kategorisierung der MHK von Voriconazol verwendeten wir den epidemiologischen Cutoff-Wert (>0,5 mg/L) von Posteraro et al.<sup>1</sup>, und für die MHK von Caspofungin den Grenzwert (>0,25 mg/L) vom Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2012). **FKS-PCR.** Zur Identifikation von Mutationen im *FKS1*-Gen, Hotspot (HS) 1 und 2 und im *FKS2*-Gen, HS 1 und 2, wurden vier etablierte Primer verwendet.<sup>2</sup> Die Sequenzierung der PCR-Produkte wurde von LGC Standards GmbH (Wesel, Deutschland) durchgeführt. Die erhaltenen Sequenzen wurden mit der Referenzsequenz für das *FKS1*-Gen (GenBank-Zugangsnummer XM\_446406) und für das *FKS2*-Gen (GenBank-Zugangsnummer XM\_448401) verglichen.

**Ergebnisse** Zwischen 2010 und 2018 wurde bei 230 Patienten *C. glabrata* in Blutkulturen nachgewiesen. Die Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung sind in Tabelle 1 und Abbildung 1 dargestellt. Von den getesteten Isolaten waren drei (1,3%) resistent gegenüber den Echinocandinen Caspofungin und Micafungin. In den resistenten Isolaten wurde eine entsprechende Mutation im *FKS*-Gen gefunden, die einen Austausch von Serin zu Prolin an Position 663 im *FKS2*-Gen HS 1 (S663P) zeigten. Die Isolate wiesen zudem eine Kreuzresistenz gegenüber Fluconazol auf.

Table 1. Ergebnisse der Empfindlichkeitstestung

	Sensibel n (%)	Intermediär n (%)	Resistent n (%)
Amphotericin B	230 (100)	0	0
Fluconazol	54 (23)	68 (30)	108 (47)
Voriconazol	221 (96)	-	9 (4) <sup>1</sup>
Caspofungin	227 (99) <sup>2</sup>	-	3 (1.3) <sup>2</sup>
Micafungin	227 (99)	0	3 (1.3)

<sup>1</sup> entsprechend Posteraro et al. (2015)

<sup>2</sup> entsprechend CLSI (2012)

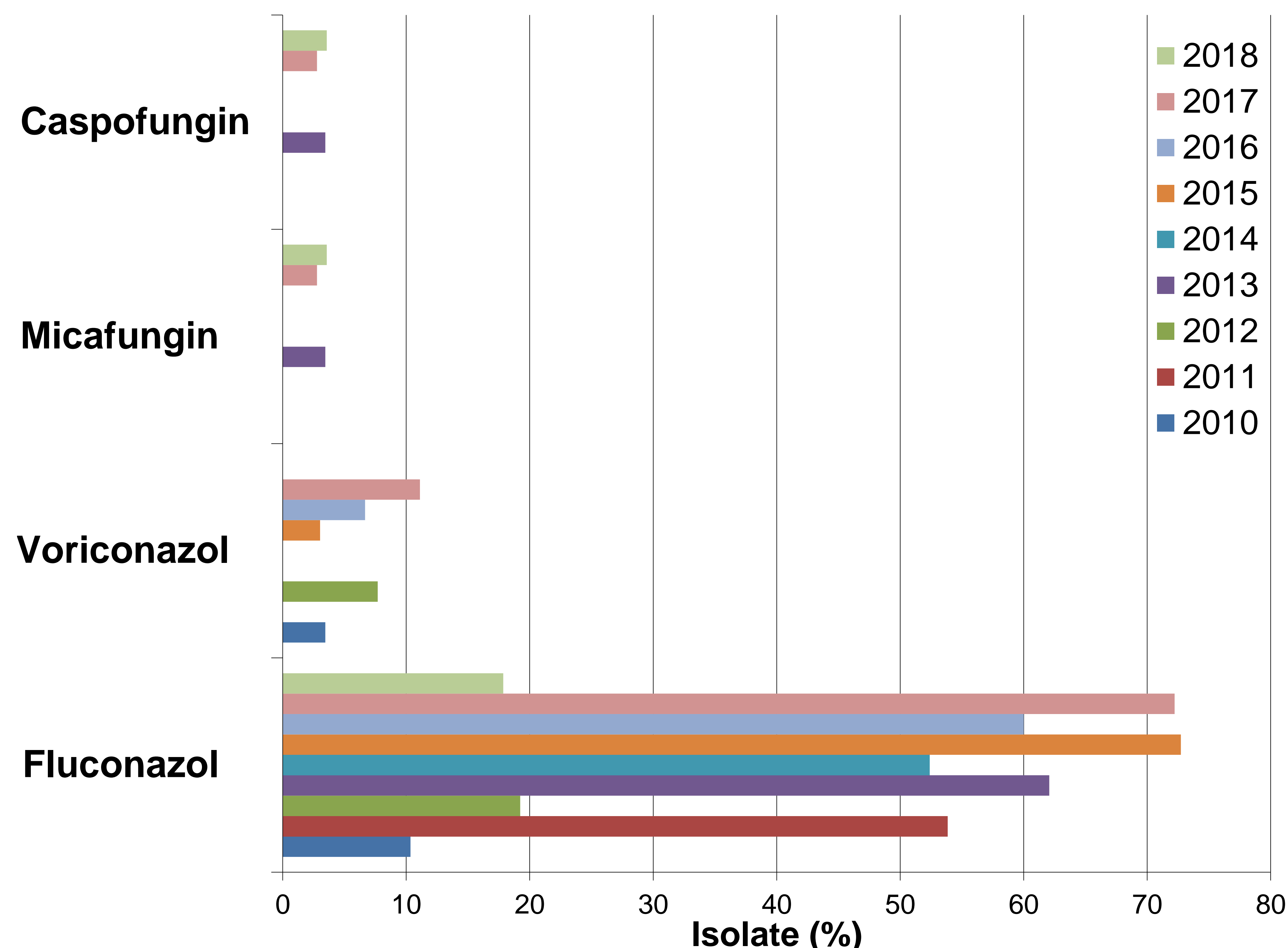


Abbildung 1: Resistenz invasiver *C. glabrata*-Isolate (N = 230)

**Zusammenfassung** Echinocandin-Resistenzen bei invasiven *C. glabrata*-Isolaten sind am Universitätsklinikum Essen selten (drei Isolate in 8 Jahren). Die Isolate wiesen eine Mutation im *FKS*-Gen auf. Die geringe Prävalenz der Echinocandin-Resistenz rechtfertigt die empfohlene empirische Verwendung von Echinocandinen zur Behandlung von Candidämien. Die Resistenzsituation sollte aber flächendeckend beobachtet werden.

## Referenzen

1. Posteraro B, Spanu T, Fiori B et al. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 3944–55.

2. Thompson GR, 3rd, Wiederhold NP, Vallor AC, Villareal NC, Lewis JS, 2nd, Patterson TF. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:3783–5.