

Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie der PEG  
12./13. April 2013, Bonn

# Reevaluierung der PEG Resistenzstudie 2010 unter Verwendung der aktuellen EUCAST-Grenzwerte

**Michael Kresken**

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

Antiinfectives Intelligence GmbH, Rheinbach

Rheinische Fachhochschule, Köln

# 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

## 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 (Toleranzbereiche wurden EDef 7.2\*\* entnommen)
    - Keimzahlbestimmungen

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

\*\* Arendrup MC et al. (2012) [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/AFST/EUCAST\\_EDef\\_7\\_2\\_revision.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/EUCAST_EDef_7_2_revision.pdf).

# 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

## EUCAST-Grenzwerte – Version 6.1 v. 11.3.2013\*

Antimykotikum	MHK-Grenzwerte (S</R>) in mg/l						
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	Nicht Spezies-spezifische Grenzwerte
Amphotericin B	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	IE	IE
Anidulafungin	0,03/0,03	0,06/0,06	0,06/0,06	0,002-4	0,06/0,06	IE <sup>1</sup>	IE
Fluconazol	2/4	0,002/32	--	2/4	2/4	IE <sup>1</sup>	2/4
Micafungin	0,016/0,016	0,03/0,03	IE <sup>2</sup>	0,002/2	IE <sup>2</sup>	IE <sup>2</sup>	IE
Posaconazol	0,06/0,06	IE <sup>1</sup>	IE <sup>1</sup>	0,06/0,06	0,06/0,06	IE <sup>1</sup>	IE
Voriconazol	0,125/0,125 <sup>3</sup>	IE	IE	0,125/0,125 <sup>3</sup>	0,125/0,125 <sup>3</sup>	IE <sup>1</sup>	IE

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

<sup>2)</sup> Die MHK-Werte für *C. tropicalis* sind 1-2 Dilutionsstufen höher als jene für *C. albicans* und *C. glabrata*. In einer klinischen Studie war der Therapieerfolg bei beiden Dosierungen (100 und 150 mg täglich) zahlenmäßig etwas geringer für *C. tropicalis* als für *C. albicans*. Der Unterschied war nicht signifikant und ob es einen klinischen Unterschied gibt, ist nicht bekannt. Die MHK-Werte von *C. krusei* sind ca. drei Dilutionsstufen höher als jene für *C. albicans*. Es sind jedoch nur wenige Fälle, die im Zusammenhang mit dieser Spezies stehen, in klinischen Studien beschrieben. D.h. es gibt nur unzureichende Informationen ob die Wildtyp-Population als empfindlich gegenüber Micafungin bewertet werden kann.

<sup>3)</sup> 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).

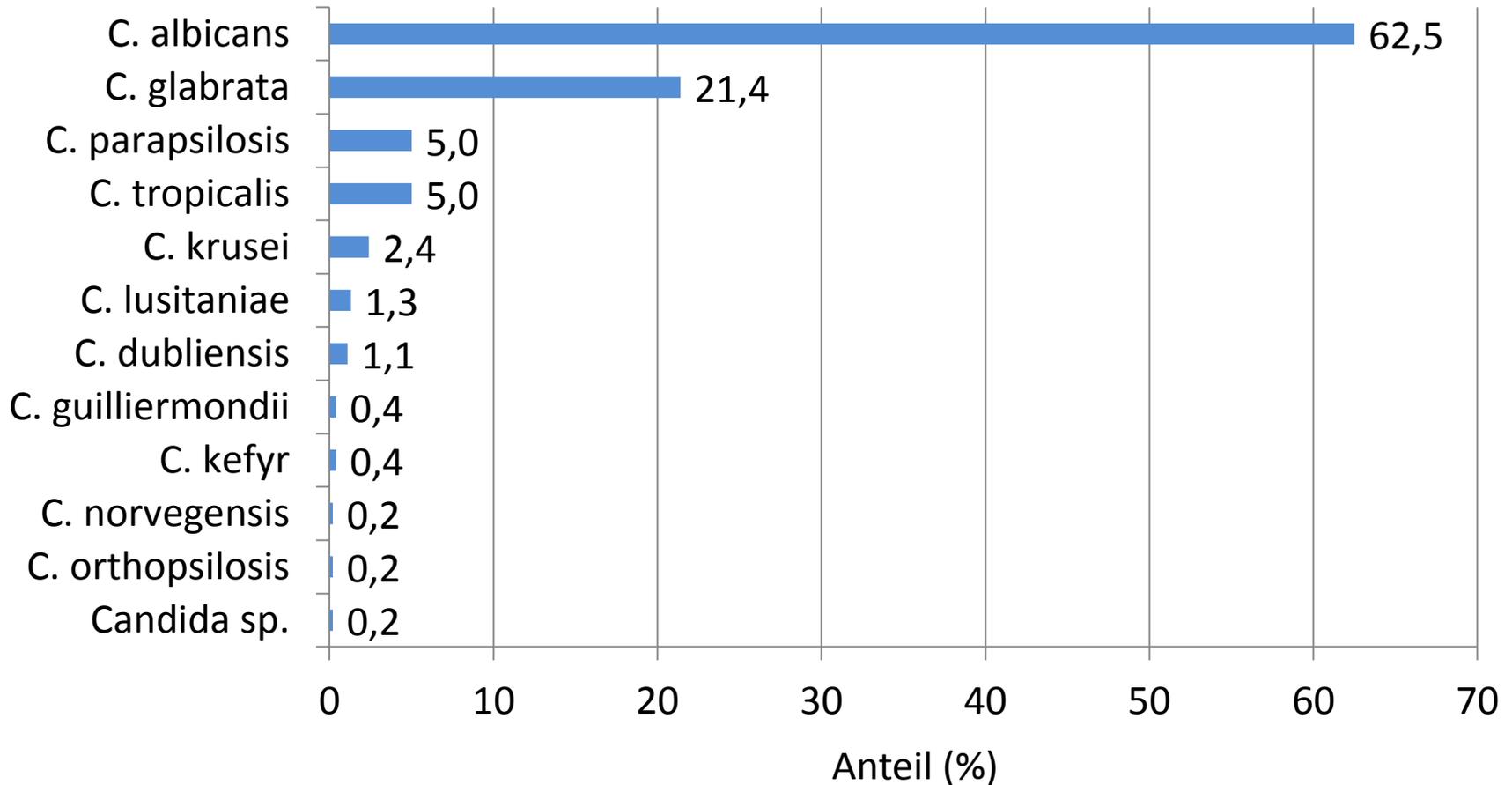
# PEG Resistenzstudie 2010 - Teilprojekt C

## 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%)

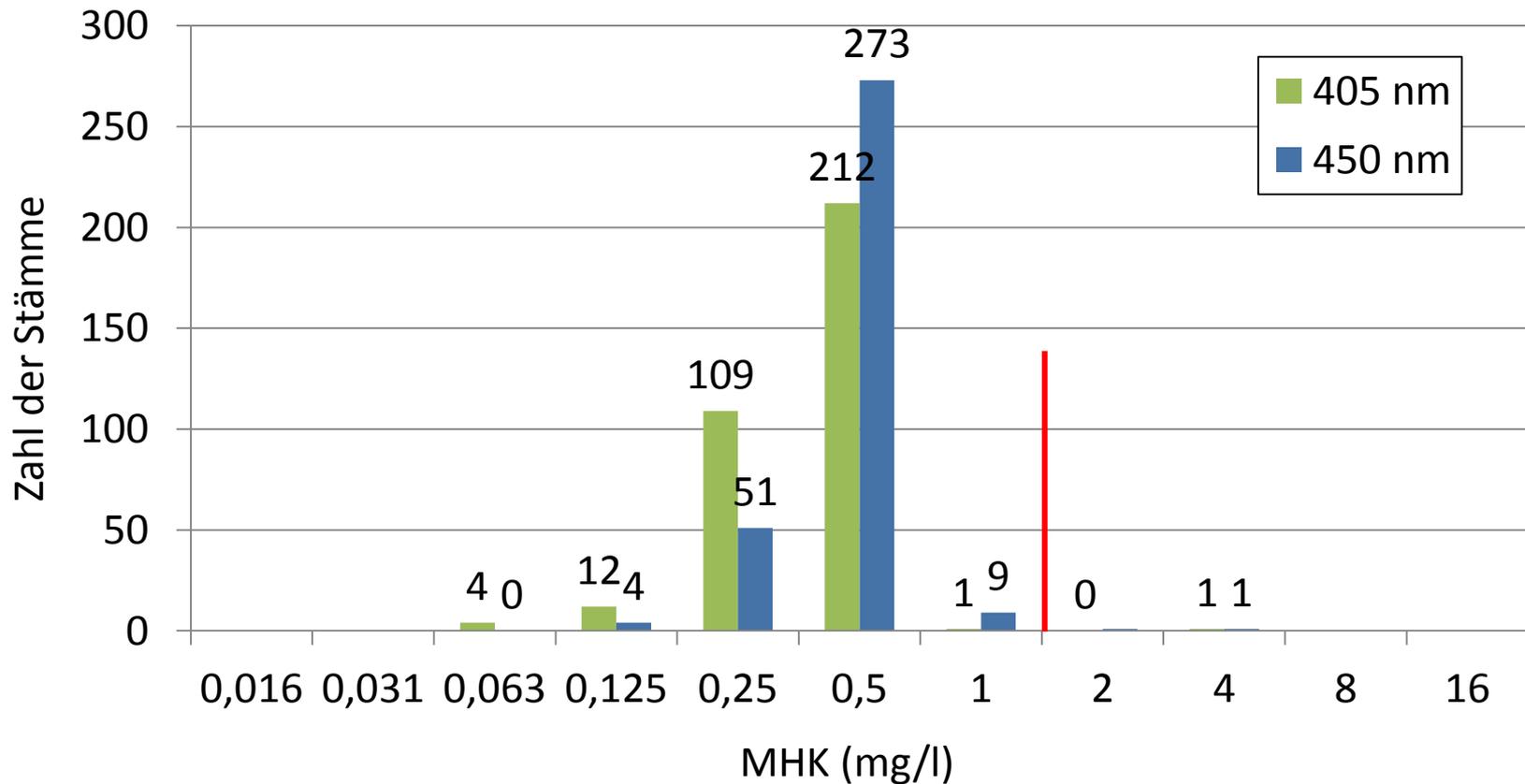
# PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

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



# PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

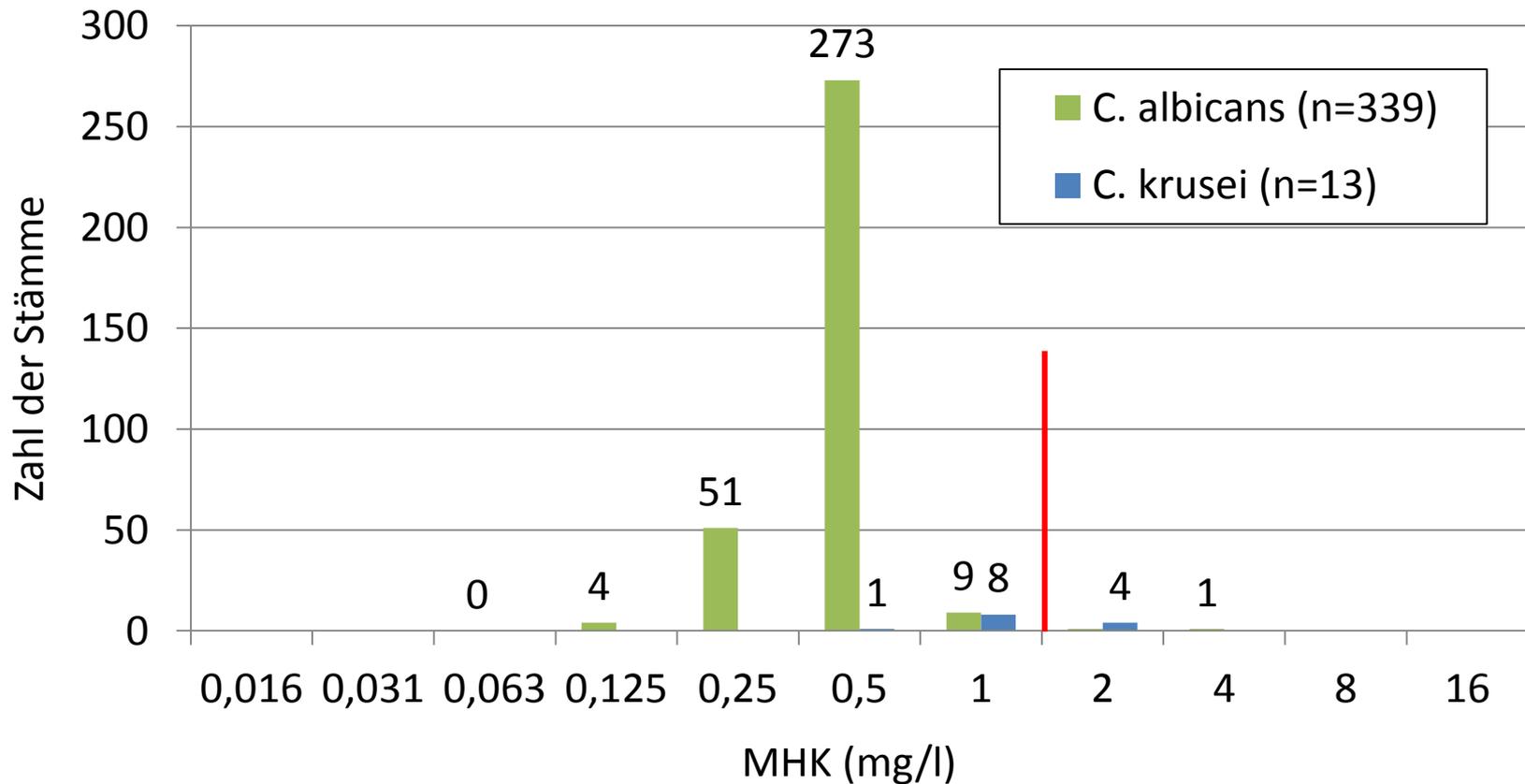
## Verteilung der MHK-Werte von Amphotericin B bei *Candida albicans* (n=339)



# PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

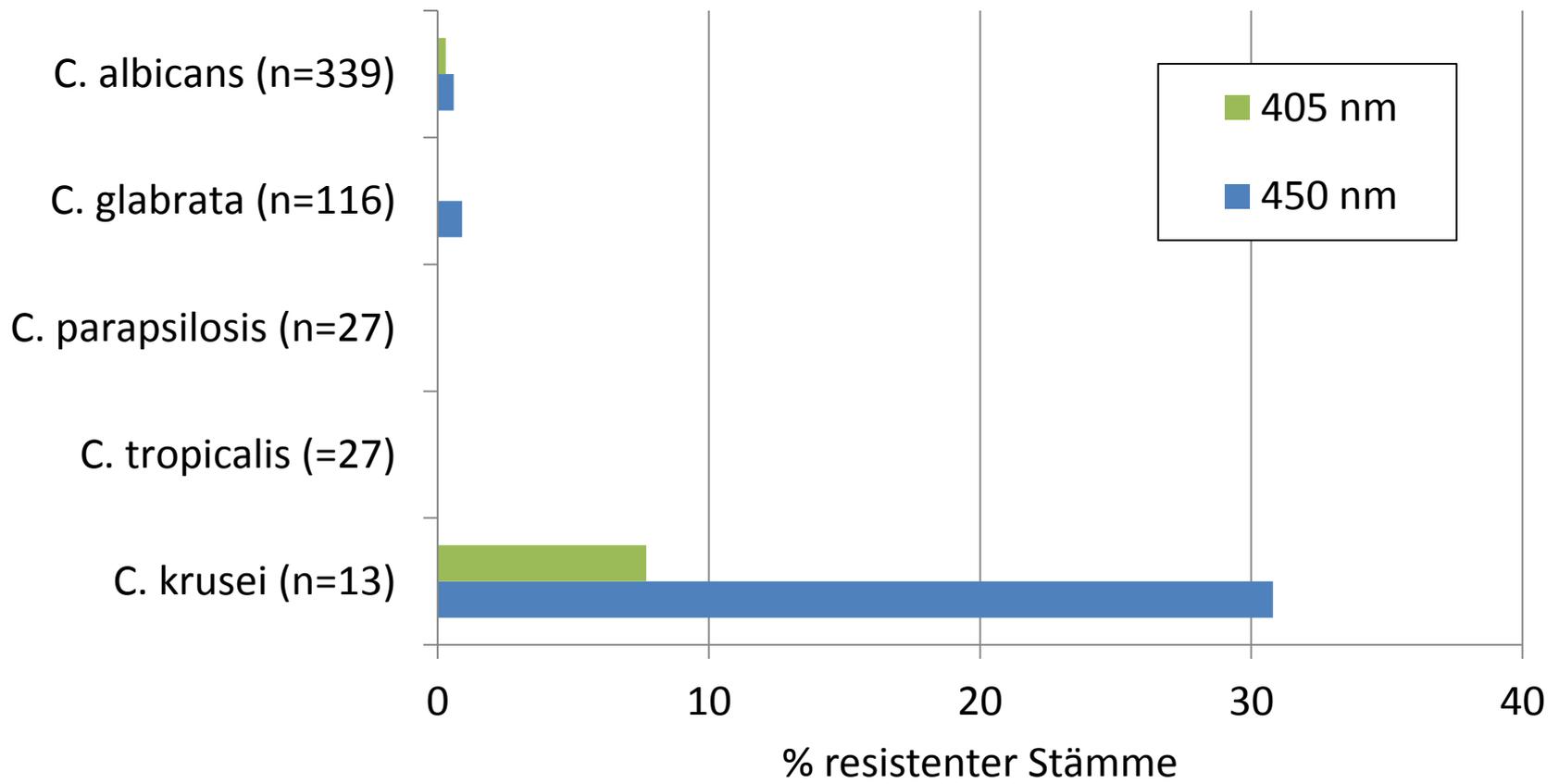
## Verteilung der MHK-Werte von Amphotericin B

### Wellenlänge 450 nm



# PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

## Resistenz gegen Amphotericin B



# 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)	Andere <i>Candida</i> Spezies (n=20)
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	0 / 0	-
Micafungin	0,9 / 1,5	0,9 / 0,9	-	0 / 0	-	-
Fluconazol	0,3 / 0,3	6,0 / 6,9	-	0 / 0	0 / 0	5 / 10*
Posaconazol	0 / 0	-	-	0 / 0	0 / 0	-
Voriconazol	0 / 0	-	-	0 / 0	0 / 0	-

Bewertung nach EUCAST v 6.1, 2013: -, kein EUCAST- Grenzwert angegeben

\* 1x *C. lusitaniae* (R/R), 1x *C. norvegensis* (-/R)

# PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

## Prozentuale Anteile sensibler Stämme

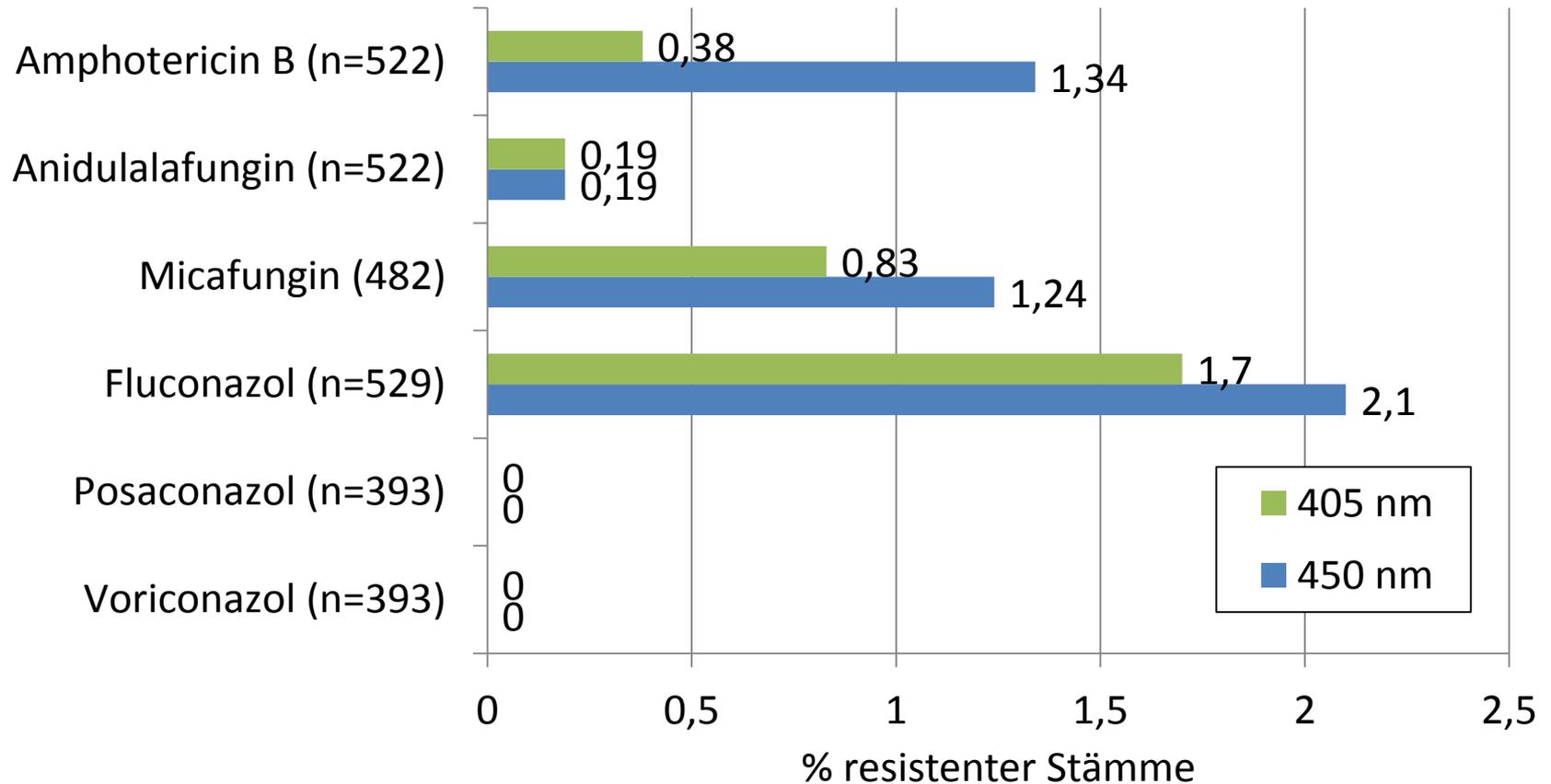
### Wellenlängen (405 nm / 450 nm)

	<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)	Andere <i>Candida</i> Spezies (n=20)
Amphotericin B	99,7 / 99,4	100 / 99,1	92,3 / 69,2	100 / 100	100 / 100	-
Anidulafungin	100 / 100	99,1 / 99,1	100 / 100	0 / 0	100 / 100	-
Micafungin	99,1 / 98,5	99,1 / 99,1	-	0 / 0	-	-
Fluconazol	99,7 / 99,7	0,0 / 0,0	-	100 / 100	100 / 100	90 / 85
Posaconazol	100 / 100	-	-	100 / 100	100 / 100	-
Voriconazol	100 / 100	-	-	100 / 100	100 / 100	-

Bewertung nach EUCAST v 6.1, 2013: -, kein EUCAST- Grenzwert angegeben

# PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

## Prozentuale Anteile resistenter Stämme



# PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

## Stämme mit unterschiedlicher Bewertung (n=9)

### Wellenlängen (405 nm / 450 nm)

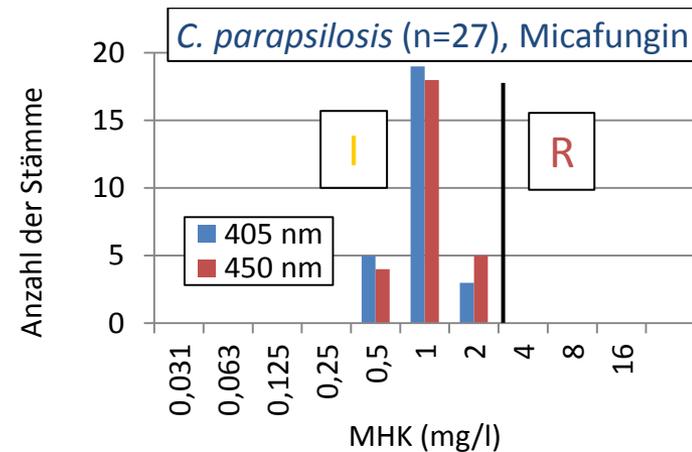
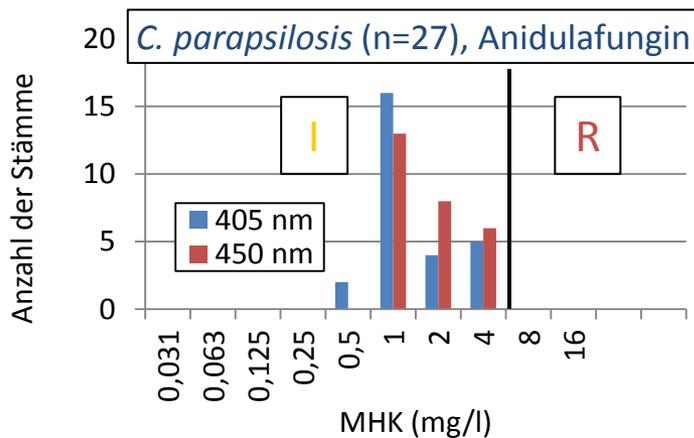
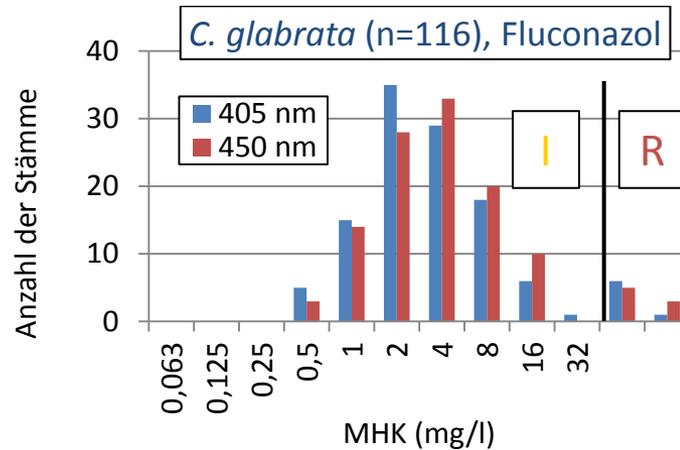
Stamm	Wirkstoff	MHK (mg/l)	Bewertung
<i>C. albicans</i> 103-6	Amphotericin B	0,5 / 2	S / R
<i>C. albicans</i> 91-71	Micafungin	0,016 / 0,031	S / R
<i>C. albicans</i> 102-81	Micafungin	0,016 / 0,031	S / R
<i>C. glabrata</i> 61-81	Amphotericin B	1 / 2	S / R
<i>C. glabrata</i> 41-65	Fluconazol	32 / 64	I / 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. norvegensis</i> 109-69	Fluconazol	4 / 8	I / R

\*In einer zweiten Testung als sensibel bei 405 und 450 nm getestet.

S, sensibel; I, intermediär; R, resistent

# PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

## Spezies/Antimykotikum Kombinationen mit MHK-Verteilung vorrangig im intermediären Bereich



# PEG Resistenzstudie 2010 – Teilprojekt C

## Zusammenfassung

- *Candida*-Stämme mit einer erworbenen, klinisch relevanten Resistenz sind sehr selten im mitteleuropäischen Raum.
- Dies gilt auch für die Spezies/Antimykotikum-Kombinationen, für die bisher keine Grenzwerte definiert waren:
  - Micafungin bei *C. albicans*, *C. glabrata* und *C. parapsilosis* ,
  - Anidulafungin bei *C. parapsilosis* sowie
  - Fluconazol bei *C. glabrata*
- Die Bestimmung der MHK bei 450 nm resultierte auch für die neuen Spezies/Antimykotikum-Kombinationen in höheren Resistenzraten als bei 405 nm.

# Danksagung

---

## Ein herzliches Dankschön an (die)

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

Abschlussbericht – Teilprojekt

Michael Kresken, Dieter Hafner  
Barbara Körber-Irrgang für die

## PEG-Resiste

Abschlussbericht – Teilprojekt

Michael Kresken, Dieter Hafner  
Barbara Körber-Irrgang für die

## PEG-Resiste

Abschlussbericht – Teilprojekt C

2010

Michael Kresken, Andreas H. Groll, Cornelia Lass-Flörl  
und Barbara Körber-Irrgang für die Studiengruppe

## PEG-Resistenzstudie

Epidemiologie und Resistenzsituation bei  
klinisch wichtigen Infektionserregern aus  
dem Hospitalbereich gegenüber Antibio

Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie  
der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz  
der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.  
aus dem Jahre 2010

Resistenzsituation bei klinisch wichtigen  
Infektionserregern aus dem ambulanten  
Versorgungsbereich gegenüber Antibioti

Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie  
der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz  
der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.  
aus dem Jahre 2010

Epidemiologie und Resistenzsituation bei  
*Candida*-Isolaten aus Blut und anderen primär  
sterilen Körperregionen gegenüber Antimykotika

Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie  
der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz  
der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.  
aus dem Jahre 2010 – In Zusammenarbeit mit der Sektion Antimykotische  
Chemotherapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

