

Abstracts

Frühjahrstagung
der Sektion Antimykotische Chemotherapie

23. – 24. Mai 2014 in Bonn



Paul-Ehrlich-Gesellschaft
für Chemotherapie e. V.

www.p-e-g.org

© 2014



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial-No Derivative Works 3.0 License.

Herausgeber:
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
Wissenschaftlicher Sekretär
Prof. Dr. Michael Kresken
Von-Liebig-Straße 20
53359 Rheinbach
Tel.: 02226/908 912
Fax: 02226/908 918
Email: michael.kresken@antiinfectives-intelligence.de

Die Online-Veröffentlichung dieses Abstractbandes finden Sie im Portal German Medical Science unter <http://www.egms.de/de/meetings/sac2014/>.

Vorträge

01

Wann und wo ist der Lateral-Flow-Device-Test sinnvoll?

Martin Hoenigl

Medizinische Universität Graz, Sektion Infektiologie und Tropenmedizin, Graz, Österreich

Der Aspergillus Lateral Flow Device Test detektiert mittels eines monoklonalen Antikörpers ein extrazelluläres Aspergillus Glykoprotein, welches nur während des aktiven Wachstums freigesetzt wird. Der Test ist spezifisch auf Aspergillus spp. und reagiert nur mit Penicillium spp. jedoch keinen anderen Pilzen quer. Im Jahr 2008 wurde erstmals über den Test berichtet [1]. Seit Ende 2012 wurden nun auch vermehrt klinische Studien zu dem Test publiziert. Besonders die Verwendung des Testes in der bronchoalveolären Lavage (BAL) scheint vielversprechend zu sein. Ein Vorteil ist die rasche Durchführbarkeit der Testung von BAL Aliquoten, welche auch in rudimentären Einrichtungen möglich ist und innerhalb von 15 Minuten ein ablesbares Resultat bringt. Mehrere Studien berichten über hohe Sensitivitäten und Spezifitäten des Tests in der BAL sowohl bei hämatologischen Patienten als auch bei Patienten nach Organ Transplantation [2], [3], [4]. Bei anderen Patientengruppen (Pulmonologische Patienten sowie ICU Patienten) laufen derzeit Studien. Insgesamt scheint die Performance in der BAL durchaus mit der des Galactomannan Testes aus der BAL vergleichbar zu sein.

Eine Durchführung des Testes aus dem Serum scheint ebenso möglich zu sein. Allerdings ist die Durchführung etwas komplizierter, da man Serum im Gegensatz nicht nativ testen kann und eine Proben Aufbereitung erforderlich ist. Ein weiterer Nachteil der Serum Testung ist die Tatsache dass die Invasive Aspergillose primär in den Lungen stattfindet und daher Serum im Vergleich zur BAL immer weniger sensitiv ist. Einzelne Studien haben die Performance des Lateral Flow Device Tests in Serum untersucht und dabei mit dem Serum Galactomannan Test vergleichbare Ergebnisse berichtet.

Literatur

1. Thornton CR. Development of an immunochromatographic lateral-flow device for rapid serodiagnosis of invasive aspergillosis. Clin Vaccine Immunol. 2008 Jul;15(7):1095-105. DOI: 10.1128/CVI.00068-08
2. Hoenigl M, Koidl C, Duettmann W, Seeber K, Wagner J, Buzina W, Wöfler A, Raggam RB, Thornton CR, Krause R. Bronchoalveolar lavage lateral-flow device test for invasive pulmonary aspergillosis diagnosis in haematological malignancy and solid organ transplant patients. J Infect. 2012 Dec;65(6):588-91. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.10.003
3. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, Wagner J, Pruessner F, Raggam RB, Posch V, Duettmann W, Hoenigl K, Wöfler A, Koidl C, Buzina W, Reinwald M, Thornton CR, Krause R, Buchheidt D. Performance of Galactomannan, Beta-D-Glucan, Aspergillus Lateral-Flow Device, Conventional Culture and PCR tests for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Bronchoalveolar Lavage Fluid. J Clin Microbiol. 2014 Mar 26. DOI: 10.1128/JCM.00467-14
4. Willinger B, Lackner M, Lass-Flörl C, et al. Bronchoalveolar Lavage Lateral-Flow Device Test for Invasive Pulmonary Aspergillosis in Solid Organ Transplant Patients: A Semiprospective Multicenter Study. J Infect. 2012;65:588.

Bitte zitieren als: Hoenigl M. Wann und wo ist der Lateral-Flow-Device-Test sinnvoll? In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac01.

DOI: 10.3205/14sac01, URN: urn:nbn:de:0183-14sac018

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac01.shtml>

02

Antimykotische Prophylaxe und Therapie bei AML – Freiburg

Hartmut Bertz

Med. Universitätsklinik, Klinik für Innere Medizin 1 Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Freiburg

Die antimykotische Prophylaxe (AP) während der Behandlung einer AML ist umstritten, die Kosten sind hoch und Nebenwirkungen der verschiedenen Medikamente müssen beachtet werden. Seit 2007 existiert ein Standard durch die Landmark-Publikation von Cornely et al. [1] mit dem Einsatz von Posaconazol (POS) als AP einer Schimmelpilzinfektion. Braucht in unserer Klinik jeder Patient in obiger Situation eine POS-Prophylaxe? Diese Frage stellten wir uns 2010 und evaluierten prospektiv alle AML-Patienten, die eine Induktions- (IND) oder Konsolidierungstherapie (KON) erhielten [2]. Alle 3 Monate wurde das AP Regime mit POS oder Fluconazol (FLU) alterniert; additiv wurde auch die antimykotische Therapie (AT; empirisch versus pre-emptiv) und die verschiedenen Diagnostika (Lungen-CT, Galaktomannantest, β -D-Glukan) bzgl. ihrer Aussagekraft und Kosten evaluiert. Als empirische AT wurde meist liposomales Amphotericin (Ambisome®) 1 mg/kg und als pre-emptive AT 3 mg/kg eingesetzt. 2010 erhielten 37 AML-Patienten 51 IND- und 35 KON-Chemotherapien. FLU 200mg/d war die AP in 46 und POS 600mg/d in 40 Therapien. Empirische/pre-emptive AT war nötig in 9+9 /46 Zyklen in der FLU-AP (39%) und in 8+9/40 Zyklen der POS-AP (42.5%; p=n.s.) und bestand zum größten Teil aus L-AMB 1mg/kg (n=12) oder L-AMB 3mg/kg (n=17) ohne weitere nötige Eskalation in 26/29 Zyklen (89.6%). Nur 24/121 Lungen-CTs (19%; je 139€), 31/277 β -D (11%; je 55€) und 13/440 GAL-Teste (3 %; je 9€) waren positiv. Die Gesamtkosten bzgl. Diagnostik je Therapiezyklus betrug im median 372 €. Nur in 5/86 Zyklen (6%) waren alle 3 und in 7/86 Zyklen (8%) 2 Diagnostika gleichzeitig positiv. Nach de Pauw 2008 [3] wurden keine „proven“, 10 „probable“ (POS und FLU; je n=5) und 7 „possible“ Pilzinfektionen (POS n=5; FLU n=2) detektiert. Kein Patient verstarb an einer invasiven Pilzinfektion.

In unserer Klinik zeigte die empfohlene AP mit POS keinen Vorteil gegenüber FLU aber deutlich höhere Kosten (2438 € vs. 24 €/Zyklus). L-AMB (Ambisome®) als AT ist sehr wirkungsvoll. Klinische Zeichen/Einschätzung sowie Thorax-CTs sind die, auch noch preiswerten Untersuchungsmethoden um eine AT zu starten. Unsere Konsequenz: Stopp POS-Prophylaxe und regelmäßige Galactomannan/ β -D-Glukan Untersuchungen.

Literatur

1. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, Petrini M, Hardalo C, Suresh R, Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):348-59. DOI: 10.1056/NEJMoa061094
2. Bertz H, Drognitz K, Lübbert M. No difference between posaconazole and fluconazole antifungal prophylaxis and mycological diagnostics except costs in patients undergoing AML chemotherapy: a 1-year "real-life" evaluation. *Ann Hematol.* 2014 Jan;93(1):165-7. DOI: 10.1007/s00277-013-1854-6
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 15;46(12):1813-21. DOI: 10.1086/588660

Bitte zitieren als: Bertz H. Antimykotische Prophylaxe und Therapie bei AML – Freiburg. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac02.

DOI: 10.3205/14sac02, URN: urn:nbn:de:0183-14sac024

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac02.shtml>

03

The Epidemiology of Invasive Aspergillosis and Resistance Patterns of *Aspergillus* spp. in Germany – Interim Analysis of a Multicenter Observational Study

Maria J.G.T. Vehreschild¹, Axel Hamprecht¹, Thomas Adam², Oliver Bader³, Caroline Becker⁴, Isabelle Bekerdiyan-Ding⁵, Dieter Buchheidt⁶, Gottfried Doelken⁷, Johannes Elias⁸, Gerhard Haase⁴, Corinna Hahn-Ast⁵, Meinolf Karthaus⁹, Alexander Kekulé¹⁰, Stefan Krause, Silke Neumann³, Peter Keller¹¹, Michael Kiehl¹², Holger Rohde¹³, Paul La Rosée¹¹, Markus Ruhnke², Enrico Schalk¹⁴, Philippe Schafhausen¹³, Stefan Schwartz², Gerda Silling¹⁵, Katrin Schulz⁷, Peter Staib¹⁶, Andrew Ullmann⁸, Thomas Weber¹⁰, Oliver A. Cornely¹

¹Uniklinik Köln, Köln

²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin

³Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

⁴Klinikum der RWTH Aachen, Aachen

⁵Universitätsklinikum Bonn, Bonn

⁶Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim

⁷Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald

⁸Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg

⁹Städtisches Klinikum München, München

¹⁰Universitätsklinikum Halle, Halle

¹¹Universitätsklinikum Jena, Jena

¹²Klinikum Frankfurt (Oder), Frankfurt (Oder)

¹³Uniklinik Eppendorf, Hamburg

¹⁴Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg

¹⁵Universitätsklinikum Münster, Münster

¹⁶St. Antonius Hospital, Eschweiler

Introduction: Reports on increasing identification of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in clinical and environmental isolates have raised concerns with respect to the frequency and clinical relevance of resistant *Aspergillus* spp. in hematological high-risk patient populations.

Methods: In an observational multicenter study supported by the Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V., the incidence of probable and proven aspergillosis according to EORTC/MSG criteria was assessed for all inpatients with acute leukemia (AML and ALL) treated at the participating hematology departments. All identified cases were documented into a web-based database (clinicalsurveys.net). Information on risk factors, site of infection, symptoms, diagnosis, treatment and outcome were documented. In addition, all participating centers completed a survey on factors that may influence the incidence of invasive aspergillosis, including use of antifungal prophylaxis, availability of diagnostic measures and use of HEPA filtration. If available, the corresponding clinical isolates were sent to a central microbiology laboratory for resistance testing and if applicable, identification of resistance mechanisms.

Results: 17 centers contributed data to the study for the period of September 2011 – December 2012. 750 patients with AML were observed over a total of 1780 hospitalizations and 44,480 patient days. 189 patients with ALL were observed over a total of 630 hospitalizations and 12,848 patient days. In these populations, 46 (6.1%) and 13 (6.9%) cases of invasive aspergillosis were identified, respectively. The local incidence rates varied considerably between 0 and 10.6%. In 30 cases (50.8%) an antifungal prophylaxis had been administered. Liposomal amphotericin B was the most frequently used agent for targeted treatment (n=24; 40.7%). 64.5% achieved a favorable response to treatment and 9% had died at day 30. One case (1.7%) was caused by a multi-azole resistant *Aspergillus fumigatus* isolate. The resistance mechanism was identified as a TR/L98H mutation in the *cyp51A* gene.

Discussion: The incidence rate of invasive aspergillosis was lower than expected from previous reports. This might be associated with the frequent use of antifungal prophylaxis and a reserved attitude towards invasive diagnostic measures. While invasive disease by a multi-azole resistant isolate was observed, this seems to be a rare event in clinical practice.

Please cite as: Vehreschild MJ, Hamprecht A, Adam T, Bader O, Becker C, Bekerdiyan-Ding I, Buchheidt D, Doelken G, Elias J, Haase G, Hahn-Ast C, Karthaus M, Kekulé A, Krause S, Neumann S, Keller P, Kiehl M, Rohde H, La Rosée P, Ruhnke M, Schalk E, Schafhausen P, Schwartz S, Silling G, Schulz K, Staib P, Ullmann A, Weber T, Cornely OA. The Epidemiology of Invasive Aspergillosis and Resistance Patterns of *Aspergillus* spp. in Germany – Interim Analysis of a Multicenter Observational Study. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac03.

DOI: 10.3205/14sac03, URN: urn:nbn:de:0183-14sac038

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac03.shtml>

Taxonomie der Hefen und die ableitbare Azol-Resistenz

M. Lackner, A. F. Schmalreck, C. Lass-Flörl

Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck

Die hier präsentierte Studie [1] verfolgte zwei Hauptziele: die Überprüfung der Hypothese, dass phylogenetisch eng verwandte Hefen ähnliche antifungale Empfindlichkeitsprofile (AFE) aufweisen und den Nachweis, dass diese AFEs durch deren Verwandtschaft/Stammesgeschichte vorhergesagt werden können. Um diese Fragestellungen zu beantworten, wurden 9.627 Hefestämme gesammelt und deren antifungale Empfindlichkeit mittels *in vitro* MHK-Bestimmung ermittelt. Alle Isolate wurden unter Berücksichtigung jüngster Änderungen in der Taxonomie und Nomenklatur re-identifiziert. Ein phylogenetischer Code wurde entwickelt, basierend auf Ergebnissen (a) der multilocus Sequenzanalysen (untersuchte Gene: große Untereinheit - rRNA, kleine Untereinheit rRNA, Translations-Elongationsfaktor 1 α , RNA -Polymerase II -Untereinheiten 1 und 2), (b) der Klassifizierung der zellulären Zusammensetzung an neutralen Zuckern von Coenzym Q und (c) der 18S ribosomale DNS. Basierend auf diesem Code wurden alle Isolate bestimmt und einer sogenannten Phylogruppe zugeordnet. Diese Phylogruppen beinhalten nahe verwandte Arten. Die AFEs von Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol wurden für jede Art und jede Phylogruppe bestimmt.

95% aller Hefestämme waren Ascomyzeten. Nach der Identifizierung konnten insgesamt 23 Gattungen und 54 Arten unterschieden werden, das bedeutet einen Anstieg von 64% der Gattungen und einen Rückgang von 5% der Arten im Vergleich zur ursprünglichen Identifikation. Diese Taxa wurden 17 verschiedenen Phylogruppen zugeordnet (Ascomycota n = 13; Basidiomycota n = 4). ASPs für Azole waren ähnlich für Mitglieder der gleichen Phylogruppe und unterschiedlich zwischen den verschiedenen Phylogruppen.

Die Phylogenie von Hefen kann als zusätzliches Instrument für die Abschätzung bzw. Beurteilung der MHK-Werte herangezogen werden. Des Weiteren kann sie für eine erste Einschätzung der antifungalen Empfindlichkeit verwendet werden, um eine initiale Antimykotikatherapie zu starten.

Literatur

1. Schmalreck AF, Lackner M, Becker K, Fegeler W, Czaika V, Ulmer H, Lass-Flörl C. Phylogenetic relationships matter: antifungal susceptibility among clinically relevant yeasts. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Mar;58(3):1575-85. DOI: 10.1128/AAC.01799-13

Bitte zitieren als: Lackner M, Schmalreck AF, Lass-Flörl C. Taxonomie der Hefen und die ableitbare Azol-Resistenz. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac04. DOI: 10.3205/14sac04, URN: urn:nbn:de:0183-14sac048

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac04.shtml>

Azolresistenz bei Aspergillus-Isolaten von Mukoviszidose-Patienten

Axel Hamprecht

Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universitätsklinikum Köln

Aspergillus species sind die am häufigsten nachgewiesenen Schimmelpilze aus Atemwegsmaterialien von Mukoviszidose-Patienten. Einige Patienten entwickeln eine allergisch-bronchoalveoläre Aspergillose (ABPA), welche i.d.R. mit Kortikosteroiden und Antimykotika therapiert wird.

Aus Deutschland liegen kaum Daten zur Resistenzsituation von *Aspergillus* spp. bei Mukoviszidose-Patienten vor. Berichte aus anderen europäischen Ländern zeigen Resistenzraten von 4.5% (Mortensen et al., Dänemark) bis 8% (Morio et al., Frankreich).

Zwischen April 2010 und April 2013 wurden insgesamt 2677 Atemwegsmaterialien von 221 CF-Patienten aus dem Mukoviszidosezentrum Köln auf Pilze untersucht; in 573 Fällen wurde *Aspergillus* spp. nachgewiesen und ein Screening auf Azolresistenz durchgeführt.

Die minimale Hemmkonzentration von Isolaten mit verminderter Empfindlichkeit für Itraconazol oder Voriconazol wurde mittels der EUCAST-Referenzmethode bestimmt. Bei allen Isolaten mit Azolresistenz wurde das *cyp51A* Gen sequenziert, welches das Target für Azole kodiert.

Sechs Isolate (alle *A. fumigatus* sensu stricto) von vier Patienten wiesen hohe MHKs gegenüber Itraconazol auf, bei fünf von sechs Isolaten lag eine Pan-Azolresistenz vor. Alle resistenten Isolate hatten Mutationen in *cyp51A*, der TR34/L98H Genotyp wurde hierbei am häufigsten nachgewiesen (n=4). Erstmals wurde in Deutschland ein Isolat mit der TR46/Y121F/T289A Mutation nachgewiesen, welche bisher nur aus den Niederlanden und Belgien berichtet wurde.

Drei von vier Patienten mit azolresistentem *A. fumigatus* hatten bis dahin keine Azol-Antimykotika erhalten.

Zusammenfassung: Azolresistenz bei *Aspergillus* spp. kommt z.Zt. in Deutschland noch selten vor, tritt jedoch auch bei azol-naiven Patienten auf. Bei allen CF-Patienten, die eine antimykotische Therapie benötigen, sollte daher immer ein kultureller Nachweis und eine Resistenztestung durchgeführt werden.

Bitte zitieren als: Hamprecht A. Azolresistenz bei Aspergillus-Isolaten von Mukoviszidose-Patienten. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac05. DOI: 10.3205/14sac05, URN: urn:nbn:de:0183-14sac051

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac05.shtml>

Das nationale Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen (NRZMyk) als Partner für Klinik und Diagnostik

Kerstin Voigt

Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen (NRZMyk), Jena

Das vom RKI berufene NRZMyk ist seit 2014 am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (HKI) in Jena angesiedelt. Es fungiert als Anlaufstelle für Kliniker und Mikrobiologen bei allen Fragen zur Diagnostik invasiver Pilzinfektionen. Im NRZMyk ist Expertise in den Bereichen Taxonomie, medizinische Mykologie und klinische Infektiologie gebündelt und es werden eine Reihe von speziellen diagnostischen Verfahren zur Nachweis, Typisierung und Resistenztestung von Pilzen sowie individuelle Beratung zu komplizierten Fällen angeboten (<http://www.nrz-myk.de/>).

Einer der Forschungsschwerpunkte des NRZMyk liegt in der Epidemiologie von Zygomycosen. Es gibt zwei Typen von Zygomycosen: eine mässig proliferative, chronische (Entomophthoromykose) und eine schnell und akut verlaufende Form (Mucormykose). Während die Entomophthoromykosen lokale in der Regel oberflächliche Infektionen darstellen, verursachen Mucormykosen Gewebsnekrosen, disseminieren und enden meist tödlich. Wissenschaftler des NRZMyk waren in den letzten Jahren maßgeblich daran beteiligt, die Biodiversität der Mucormycota zu analysieren und haben eine globale Initiative zum Barcoding dieser Erreger koordiniert (Schoch CL, et al., Proc Natl Acad Sci USA 2012). Auf Basis der dabei erhobenen Daten konnte eine Datenbank für die molekulare Identifizierung von Mucorales aufgebaut werden, die jetzt international als Referenz verwendet wird (Walther G, et al., Persoonia 2013). Die taxonomische Struktur der Mucorales wurde aufgeschlüsselt und gezeigt, dass das mycotrophe, mesophile und thermotolerante Stämme unterteilt werden kann, von denen insbesondere die letzteren (genus *Lichtheimia*) eine Rolle als humanpathogene Erreger spielen (Hoffmann K, et al., Persoonia 2013). Dieses neue Verständnis konnte auch zur Etablierung einer Methodik für die MALDI-TOF basierte Identifizierung dieser Pilze genutzt werden (Schrödl W, et al., J. Clin. Microbiol. 2012).

Bitte zitieren als: Voigt K. Das nationale Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen (NRZMyk) als Partner für Klinik und Diagnostik. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac06.

DOI: 10.3205/14sac06, URN: urn:nbn:de:0183-14sac069

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac06.shtml>

Freie Beiträge/Poster

Evaluation of a novel real-time PCR for detecting *Rasamsonia argillacea* species complex in respiratory secretions

J. Steinmann¹, S. Giraud², D. Schmidt¹, L. Sedlacek³, A. Hamprecht⁴, J. Houbraken⁵, J. F. Meis^{6,7}, J. P. Bouchara^{2,8}, J. Buer¹, P.-M. Rath¹

¹Institute of Medical Microbiology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

²L'UNAM Université, Université d'Angers, Groupe d'Etude des Interactions Hôte-Pathogène, Angers, France

³Institute of Medical Microbiology and Hospital Epidemiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁴Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

⁵CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre, Utrecht, The Netherlands

⁶Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Canisius Wilhelmina Hospital, Nijmegen, The Netherlands

⁷Department of Medical Microbiology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

⁸Laboratory of Parasitology and Mycology, Angers University Hospital, Angers, France

Objectives: Members of the recently introduced fungal genus *Rasamsonia* (formerly included in the *Geosmithia* genus) have been described as emerging pathogens in immunosuppressed hosts or patients with cystic fibrosis (CF). *Rasamsonia* species have often been misidentified as *Penicillium* or *Paecilomyces* because of similar morphological characteristics. We evaluated a commercially available real-time PCR assay (Primerdesign™, UK) for accurate detection of species from the *Rasamsonia argillacea* complex.

Methods: First we validated this assay with a collection of 74 reference strains and clinical isolates and then compared the PCR with cultures of 234 respiratory samples from 152 patients with CF from two University Hospitals in Germany and France.

Results: The assay reliably detected the three main species within the *R. argillacea* species complex (*R. argillacea*, *R. piperina*, *R. aegroticola*) which are typically encountered in CF patients. The limit of DNA detection was between 0.01 and 1 pg/μL. Analysis of the DNA extracts from respiratory specimens of CF patients revealed that four out of the 153 patients studied (2.6%) were colonised with *R. argillacea* species complex. Two species from the *R. argillacea* complex grew in the parallel cultures from the same patients. In one patient the PCR was positive five months prior to culture.

Conclusion: The real-time PCR assay is a sensitive and specific method for detecting the three most important species of the *R. argillacea* species complex encountered in the CF context. Detection of these emerging pathogens in respiratory secretions from CF patients by this novel assay may increase our understanding of the occurrence and epidemiology of *R. argillacea* species complex.

Please cite as: Steinmann J, Giraud S, Schmidt D, Sedlacek L, Hamprecht A, Houbraken J, Meis JF, Bouchara JP, Buer J, Rath PM. Evaluation of a novel real-time PCR for detecting *Rasamsonia argillacea* species complex in respiratory secretions. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac07.

DOI: 10.3205/14sac07, URN: urn:nbn:de:0183-14sac073

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac07.shtml>

Epidemiologie der Azolresistenz bei *Aspergillus fumigatus* in Deutschland

Anna Dudakova, Aline Wehr, Michael Weig, Uwe Groß, Oliver Bader
Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

Die Schimmelpilzspezies *Aspergillus fumigatus* kommt ubiquitär in der Natur vor und ist der häufigste Erreger der Aspergillose beim Menschen. Neben der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose sind vor allem das Aspergillom und die invasive Aspergillose als wichtige Krankheitsformen zu nennen. Für die Firstline-Therapie werden hier i.d.R. Triazol-Antimykotika eingesetzt. In den letzten Jahren nahmen sich vor allem aus den Niederlanden und Großbritannien, aber auch aus anderen Ländern, Berichte über den vermehrten Nachweis Azol-resistenter Isolate von *A. fumigatus* aus klinischen Materialien. Über das mykologische Labornetzwerk MykoLabNet-D (<http://www.mykolabnet-d.de/>) haben wir im Zeitraum 2011 bis 2013 für Deutschland die Epidemiologie und die molekularen Resistenzmechanismen von Stämmen aus klinischen Materialien [1] und aus der Umwelt untersucht.

Unsere Analysen zeigen, dass auch in Deutschland vorrangig die pandemische *cyp51A* Variante TR/L98H, sowohl in klinischen Materialien als auch in der Umwelt, gefunden wird. Neben einzelnen weiteren Resistenzmutationen in *cyp51A*, wurden in klinischen Materialien im gleichen Umfang wie TR/L98H auch resistente Stämme ohne Mutationen in *cyp51A* nachgewiesen. Im Gegensatz dazu wurden solche Stämme in der Umwelt nur vereinzelt gefunden, was auf einen möglichen Zusammenhang dieser Resistenz mit der Therapie hinweist.

Zukünftige Untersuchungen werden die Erfassung resistenter Isolate hauptsächlich auf bisher unterrepräsentierte Regionen (Neue Bundesländer, Bayern, Schleswig Holstein, West-Niedersachsen) ausdehnen. *A. fumigatus*-Isolate aus klinischen Materialien können nach Absprache weiterhin über das bestehende MykoLabNet-D Netzwerk zur Testung eingesandt werden, ebenso werden Kontrollisolate und Protokolle zur Etablierung eigener Suszeptibilitätstestungen von uns bereitgestellt. Die molekulare Bestimmung des Resistenzmechanismus (bspw. Sequenzierung des *cyp51A*-Gens) wird von uns weiterhin kostenfrei durchgeführt.

Literatur

1. Bader O, Weig M, Reichard U, Lugert R, Kuhns M, Christner M, Held J, Peter S, Schumacher U, Buchheidt D, Tintelnot K, Groß U, and MykoLabNet-D partners. *cyp51A*-based mechBader O, Weig M, Reichard U, Lugert R, Kuhns M, Christner M, Held J, Peter S, Schumacher U, Buchheidt D, Tintelnot K, Groß U. *cyp51A*-Based mechanisms of *Aspergillus fumigatus* azole drug resistance present in clinical samples from Germany. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Aug;57(8):3513-7. DOI: 10.1128/AAC.00167-13

Bitte zitieren als: Dudakova A, Wehr A, Weig M, Groß U, Bader O. Epidemiologie der Azolresistenz bei *Aspergillus fumigatus* in Deutschland. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac08.
DOI: 10.3205/14sac08, URN: urn:nbn:de:0183-14sac086
Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac08.shtml>

Detection of *in vitro* triazole resistance of *Aspergillus fumigatus* in clinical isolates sequencing *cyp51A*

Anne Braun¹, Michael Seibold², Kathrin Tintelnot²

¹Universität zu Lübeck, Germany

²FG16 Mykologie, Robert Koch-Institut, Berlin, Germany

Aspergillosis due to *Aspergillus fumigatus* (*A. fum.*) is a common and life-threatening infection in immunocompromised patients. *A. fum.* is increasingly reported to be resistant to azoles essentially in prophylaxis and/or therapy of aspergillosis. Resistance is often associated with alterations in *cyp51A* coding the 14 α -demethylase which is inhibited by azoles [1], [2], [3], [4].

Here we present 25 isolates from 20 patients, suspected for resistance to azoles having been examined at the Robert Koch-Institut (Berlin) between 2010 and 2013. Most of the isolates (n=20) were from the respiratory tract of patients with cystic fibrosis (CF, n=15), 4 isolates were from non-CF patients and 1 isolate from one patient with no clinical data reported. Antifungal susceptibility testing of the isolates to itraconazole (ICZ), posaconazole and voriconazole was performed according to CLSI-guidelines. Analysis of *cyp51A* was done by sequencing and alignment with GenBank sequences.

9 isolates proved to be highly resistant to ICZ (MIC >8 mg/L) showing different susceptibility patterns for the other azoles. In 7 (78 %) of these isolates a mutation in *cyp51A* could be detected. The most common amino acid substitution L98H (67 %) resulted in an *in vitro* resistance to all azoles. No mutation could be detected in two isolates highly resistant to ICZ. In 15/16 azole susceptible isolates no mutations were found, but 5 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were detected in one azole susceptible isolate. To our knowledge, it is the first time this 5-fold SNP combination is described in a clinical isolate in Germany.

In conclusion, *in vitro* azole resistance of *A. fum.* was detectable in most isolates by sequencing *cyp51A*. Mutations in this gene do not result necessarily in an *in vitro* resistance. For a better understanding of such mutations a knowledge of the spatial conformation of *cyp51A* is needed. Finally, azole resistance mechanisms which are not related to alterations in the target enzyme remain to be elucidated.

References

1. Bueid A, Howard SJ, Moore CB, Richardson MD, Harrison E, Bowyer P, Denning DW. Azole antifungal resistance in *Aspergillus fumigatus*: 2008 and 2009. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Oct;65(10):2116-8. DOI: 10.1093/jac/dkq279
2. van der Linden JW, Camps SM, Kampinga GA, Arends JP, Debets-Ossenkopp YJ, Haas PJ, Rijnders BJ, Kuijper EJ, van Tiel FH, Varga J, Karawajczyk A, Zoll J, Melchers WJ, Verweij PE. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. *Clin Infect Dis.* 2013 Aug;57(4):513-20. DOI: 10.1093/cid/cit320

Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014

3. Bader O, Weig M, Reichard U, Lugert R, Kuhns M, Christner M, Held J, Peter S, Schumacher U, Buchheidt D, Tintelnot K, Groß U; MykoLabNet-D Partners. cyp51A-Based mechanisms of *Aspergillus fumigatus* azole drug resistance present in clinical samples from Germany. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Aug;57(8):3513-7. DOI: 10.1128/AAC.00167-13

4. Snelders E, Karawajczyk A, Schaftenaar G, Verweij PE, Melchers WJ. Azole resistance profile of amino acid changes in *Aspergillus fumigatus* CYP51A based on protein homology modeling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Jun;54(6):2425-30. DOI: 10.1128/AAC.01599-09

Please cite as: Braun A, Seibold M, Tintelnot K. Detection of in vitro triazole resistance of *Aspergillus fumigatus* in clinical isolates sequencing cyp51A In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac09.

DOI: 10.3205/14sac09, URN: urn:nbn:de:0183-14sac091

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac09.shtml>

10

Bronchoalveolar Lavage Lateral-Flow Device Test For Invasive Pulmonary Aspergillosis In Patients With Hematologic Malignancies And In Solid Organ Transplant Patients: A Multicenter Study

S. Eigl¹, D. Buchheidt², B. Willinger³, J. Prattes¹, M. Lackner⁴, W. Duettmann⁵, V. Posch¹, B. Spiess², R. Krause¹, C. Lass-Flörl⁴, B. Selitsch³, S. Eschertzhuber⁶, K. Hönigl¹, C. Koidl⁷, M. Sereinigg⁸, R. B. Raggam⁹, C.R. Thornton¹⁰, M. Hoenigl¹

¹Section of Infectious Diseases and Tropical medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

²Department of Hemato/Oncology, University Hospital of Mannheim, Mannheim, Germany

³Division of Clinical Microbiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁴Institute of Hygiene and Microbiology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

⁵Division of Hematology, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁶Medical University of Anaesthesia and Intensive Care, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

⁷Institute of Hygiene, Microbiology and Environmental Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁸Division of Transplant Surgery, Medical University of Graz, Graz, Austria

⁹Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Graz, Austria

¹⁰Biosciences, University of Exeter, Exeter, United Kingdom

Timely diagnosis and early intervention with antifungal drugs are key factors in the successful treatment of invasive pulmonary aspergillosis (IPA). Therefore, new diagnostic tests are urgently needed. The Lateral-Flow Device (LFD) test is a rapid (15 min) single sample point-of-care test that is based on the detection of an *Aspergillus* extracellular glycoprotein antigen by monoclonal antibody JF5. In a multicenter study we evaluated the LFD test by using bronchoalveolar lavage (BAL) samples from patients after solid organ transplantation (SOT) and from patients with hematologic malignancies.

47 BAL samples from 47 SOT patients (11 probable/proven IPA, 11 possible IPA, 25 no IPA) and 74 BAL samples from 74 patients with underlying hematological malignancies (30 probable/proven IPA) were included. Diagnostic accuracy of LFD for probable/proven IPA was evaluated. Participating centers were the three Austrian Medical Universities of Innsbruck, Vienna and Graz and the University Hospital of Mannheim, Germany.

Sensitivity and specificity, positive- and negative predictive value as well as diagnostic odds ratio of BAL LFD tests for probable IPA in patients with SOT and those with hematologic malignancies are depicted in Table 1.

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	DOR (95%CI)
SOT patients (n=47)					
Probable/proven (n=11) vs possible/no IPA (n=36)	91%	83%	63%	97%	50 (5.4-467)
Probable/proven (n=11) vs no IPA (n=25)	91%	88%	77%	96%	73 (6.8-795)
Hematology pts (n=74)					
Probable/proven (n=30) vs possible/no IPA (n=44)	63%	86%	76%	78%	11 (3.5-34)
Probable/proven (n=30) vs no IPA (n=31)	63%	100%	100%	73%	107 (6-1916)

Table 1: Performance of LFD in hematology and SOT patients

To conclude, the LFD test of BAL specimens is performed easily and provides accurate and rapidly available results in patients after SOT as well as in patients with underlying hemato-oncological malignancies. Therefore, this new point-of-care test may be a very promising diagnostic approach for detecting IPA using BAL specimens.

Please cite as: Eigl S, Buchheidt D, Willinger B, Prattes J, Lackner M, Duettmann W, Posch V, Spiess B, Krause R, Lass-Flörl C, Selitsch B, Eschertzhuber S, Hönigl K, Koidl C, Sereinigg M, Raggam RB, Thornton CR, Krause R, Hoenigl M. Bronchoalveolar Lavage Lateral-Flow Device Test For Invasive Pulmonary Aspergillosis In Patients With Hematologic Malignancies And In Solid Organ Transplant Patients: A Multicenter Study. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac10.

DOI: 10.3205/14sac10, URN: urn:nbn:de:0183-14sac105

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac10.shtml>

Geotrichum Capitatum-Sepsis In An Adult Patient With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report And Review Of The Literature

Daphne Lustig, Sophie Barlow, Lisa Peterson, Heidi Rieger, Helmut Ostermann, Christina Rieger

Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Campus Großhadern, München

Introduction: *Geotrichum capitatum* is an uncommon but frequently fatal cause of sepsis in neutropenic patients. We report a case of *Geotrichum* sepsis in an adult patient with refractory acute lymphoblastic leukemia undergoing salvage chemotherapy.

Case report: We admitted a 44 year old patient with a relapsed mature T-cell acute lymphoblastic leukemia in March 2012. During the neutropenic phase following salvage chemotherapy, the patient developed a severe infection of unknown origin with fever, hypotension, confusion and acute renal failure. Investigations including abdominal ultrasound and high resolution thorax CT revealed multiple liver lesions and severe pulmonary infiltrates respectively. Due to the poor general condition of the patient and a severe coagulopathy, we were unable to perform a liver biopsy or a bronchoalveolar lavage. Multiple cultures of blood, stool and urine were taken and empiric broad spectrum therapy with Cefepime, Linezolid, Amphotericin B and Acyclovir was started. Shortly after starting treatment the patient developed upper GI bleeding and an upper GI endoscopy was performed. Findings revealed multiple yellow esophageal plaques and multiple erosions in the stomach and duodenum.

Diagnostic work-up took eight days for stool cultures and four days for blood cultures respectively to reveal *Geotrichum capitatum* as the causative pathogen. During this period of time the patient was transferred to our intermediate care unit where he required high doses of inotropes. After confirmation of diagnosis the antifungal therapy was escalated by increasing the dose of Amphotericin B and adding high dose Posaconazole. Despite treatment, the patients' condition rapidly deteriorated and six days after confirmed microbiological diagnosis the patient died. The postmortem examination of the GI tissue samples revealed widespread evidence of fungal hyphae, consistent with *Geotrichum capitatum*, retrospectively confirming the diagnosis of *Geotrichum* sepsis.

Discussion: Infections caused by *Geotrichum capitatum* are extremely rare, but incidence has increased in patients with hematological malignancies during the last decades [1], [2]. Patients with acute leukemia and those who undergo salvage therapy, are at particular risk due to prolonged periods of neutropenia from previous therapies as was the case with our patient [6], [2]. Disseminated infections of *Geotrichum capitatum* are associated with an unfavorable outcome and a high mortality rate [3], [5]. This is due to a combination of difficult diagnosis and poor response to treatment [4]. At present there is no recommended standard therapy but in view of the increasing incidence of *Geotrichum capitatum* more research on this topic is warranted.

References

1. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O; ESCMID EFISG study group and ECMM. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Apr;20 Suppl 3:76-98. DOI: 10.1111/1469-0691.12360
2. García-Ruiz JC, López-Soria L, Olazábal I, Amutio E, Arrieta-Aguirre I, Velasco-Benito V, Pontón J, Moragues MD. Invasive infections caused by *Saprochaete capitata* in patients with haematological malignancies: report of five cases and review of the antifungal therapy. *Rev Iberoam Micol.* 2013 Oct-Dec;30(4):248-55. DOI: 10.1016/j.riam.2013.02.004
3. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, Melillo L, Buelli M, Pizzarelli G, Venditti M, Martino P; GIMEMA Infection Program. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol.* 2005 Apr;43(4):1818-28. DOI: 10.1128/JCM.43.4.1818-1828.2005
4. Ikuta K, Torimoto Y, Yamamoto M, Okamura N, Hosoki T, Sato K, Fujiya M, Kohgo Y. Successful treatment of systemic *Geotrichum capitatum* infection by liposomal amphotericin-B, itraconazole, and voriconazole in a Japanese man. *Intern Med.* 2010;49(22):2499-503.
5. Martino R, Salavert M, Parody R, Tomás JF, de la Cámara R, Vázquez L, Jarque I, Prieto E, Sastre JL, Gadea I, Pemán J, Sierra J. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis.* 2004 Feb;38(3):335-41. DOI: 10.1086/380643
6. Pemmaraju N, Shetty AV, Prieto VG, Jain N, Kontoyiannis DP, Borthakur G. Disseminated *Saprochaete capitata* (formerly known as *Geotrichum capitatum* and *Blastoschizomyces capitatus*) in a patient with acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2014 Mar 4. DOI: 10.1111/ejh.12303

Please cite as: Lustig D, Barlow S, Peterson L, Rieger H, Ostermann H, Rieger C. *Geotrichum Capitatum-Sepsis In An Adult Patient With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Report And Review Of The Literature.* In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac11.

DOI: 10.3205/14sac11, URN: urn:nbn:de:0183-14sac116

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac11.shtml>

Vergleichende Analyse von Latexagglutination und Mannan-Antigen in Kombination mit Antikörpern als Serumbiomarker für eine invasive Candidainfektion

Johanna Sledziona

Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg

Hintergrund: Invasive Mykosen werden auf der Intensivstation sowie der Hämato/Onkologie häufig durch Arten der Gattung *Candida* verursacht und treten meist als Candidämie auf. Zur frühen Diagnosesicherung werden serologische Testmethoden wie der kommerziell erhältliche Antigen-Test (Cand-Tec®-Test, Ramco Laboratories, Houston, USA), ein Latex-Agglutinationstest, eingesetzt, der jedoch ein ungenügend charakterisiertes zytoplasmatisches Antigen nachweist. Sensitivität und Spezifität differierten daher deutlich in den bisherigen Studien [1].

Eine moderne Nachweismethode bietet sich mit der Bestimmung von Mannan mittels ELISA.

Methode: Verwendet wurden 26 Serumproben von Patienten mit kulturell nachgewiesener Candidämie sowie 24 Serumproben von Patienten ohne Candidämie. Verglichen wurde für beide Gruppen in erster Linie die serologische Aussagekraft von Latexagglutination

Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014

im Vergleich zum Mannan-Antigen sowie indirektem Hämagglutinationstest (HAT) und Komplementbindungsreaktion (KBR) im Vergleich zum Mannan-Antikörper. Zusätzlich wurden die positiven Blutkulturen herangezogen, um Daten zur Verteilung der nachgewiesenen *Candida*-Spezies, zur Häufigkeit von zeitgleich mit *Candida* besiedelten intravaskulären Kathetern und zur Frage nach der time-to-positivity (TTP) zu erheben.

Ergebnis: Bei kulturell nachgewiesener Candidämie fiel die Latexagglutination in 8% der Fälle positiv aus, Mannan-Ag zu 35%, HAT bzw. KBR zu 36% bzw. 28%, der Mannan-Ak zu 62% positiv. Die Kombination aus Latexagglutination und HAT, KBR erhöhte in dieser Gruppe die Detektionsrate auf bis zu 58%, die Kombination aus Mannan-Ag und -Ak auf bis zu 88%. In den kulturell negativen Fällen fiel die Latexagglutination zu 86% positiv aus, Mannan-Ag in 18% der Fälle. HAT bzw. KBR waren zu 14% bzw. 21% positiv, Mannan-Ak bis zu 47%.

Zusammenfassung: Im Vergleich zur Latexagglutination konnte mit Nachweis von Mannan-Ag eine erhöhte Detektionsrate der Candidämie erreicht werden. Diese Detektionsrate konnte durch die kombinierte Betrachtung von Mannan-Ag und Mannan-Ak gesteigert werden. Allerdings konnte durch diese alleinige Betrachtung das Vorliegen einer Candidämie nicht eindeutig von einer Besiedelung abgegrenzt werden.

Die Serologie sollte daher weiterhin immer im Zusammenhang mit klinischen und bildgebenden Befunden betrachtet werden.

Literatur

1. Anderson TJ, Bryant HE, Church DL. Evaluation of a *Candida* antigen detection method (Cand-Tec): Experience from a university teaching hospital. *Can J Infect Dis.* 1992 Jul;3(4):167-72.

Bitte zitieren als: Sledziona J. Vergleichende Analyse von Latexagglutination und Mannan-Antigen in Kombination mit Antikörpern als Serumbiomarker für eine invasive Candidainfektion. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac12.

DOI: 10.3205/14sac12, URN: urn:nbn:de:0183-14sac127

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac12.shtml>

13

Monitoring *Aspergillus* Biomarkers: A Two Centres Approach

J. Springer¹, R. A. Barnes², W. J. Heinz¹, A. J. Ullmann¹, H. Einsele¹, J. Loeffler¹, P. L. White²

¹Universität Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Germany

²Public Health Wales Microbiology, Cardiff, United Kingdom

Purpose: Invasive aspergillosis (IA) remains a major complication in patients with haematological malignancies (HM) and after allogeneic haematopoietic cell transplantation (HCT). In these patients, IA is the most common cause of mortality due to infection. Early detection of *Aspergillus* infections would have the potential to facilitate a more effective management of invasive disease. The optimal blood fraction for detecting *Aspergillus* DNA has still to be determined and different fractions will provide different DNA sources. Free circulating fungal DNA (DNAemia) is likely to be available in plasma and serum, but the differences in obtaining these cell free fractions (presence of blood clot) may alter the availability of free DNA.

Therefore we evaluated the sensitivity of different blood fractions.

Methods: The centres in Cardiff and Würzburg collected consecutive samples from HM patients undergoing chemotherapy or HCT. Blood samples were collected twice weekly from all study patients classified according to the European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. In detecting *Aspergillus* DNA in plasma (centre 1) or serum (centre 2) methods conforming with European *Aspergillus* PCR Initiative recommendations were used. Galactomannan and PCR assays were performed prospectively.

Results: In total 64 patients were included over a one-year study period. There were 12 probable and 6 possible IA cases as well as 46 unclassified patients who served as controls.

Overall, 696 blood samples were collected. The PCR positivity for centre 1 testing 388 plasma samples was 10.8% and for centre 2 testing 308 serum samples was 3.3%. Centre 1 detected 9 of 10 probable cases (90%), one possible IA case (100%) and 13 of 27 unclassified patients. Ten of the 13 unclassified patients showed only one single positive PCR result. If a threshold of two PCR positive results was used 8 of 10 probable cases (80%) remained positive and specificity increased to 89%. Centre 2 detected 2 of 2 probable cases (100%), 1 of 5 possible cases (20%) and 2 of 19 unclassified patients.

PCR positivity rate in centre 1 was 15.3%, 15.5% and 7.8% and for centre 2 10%, 4.4% and 1.3% for probable, possible and unclassified patients, respectively. Negative Predictive Values (NPV) were high for centre 1 and 2 (0.93 and 1.00; possible IA cases were excluded for the analysis).

Conclusion: PCR positivity rates appear greater in plasma compared to serum. However, both blood fractions, plasma and serum, allowed the detection of probable IA cases with high sensitivity. Further research testing the concomitant serum samples at centre 1 and plasma samples at centre 2 is being performed to permit direct performance comparison.

Please cite as: Springer J, Barnes RA, Heinz WJ, Ullmann AJ, Einsele H, Loeffler J, White PL. Monitoring *Aspergillus* Biomarkers: A Two Centres Approach. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac13.

DOI: 10.3205/14sac13, URN: urn:nbn:de:0183-14sac137

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac13.shtml>

Influence of fluconazole prophylaxis on epidemiology and outcome of candidemia in a German clinical center for hematology and oncology

Janina Zirkel¹, Anna Grau¹, Johannes Elias², Werner J. Heinz¹

¹University of Würzburg Medical Center, Department of Internal Medicine II, Würzburg, Germany

²Institute of Hygiene and Microbiology, University of Würzburg

Objectives: Candidemia is a common and life threatening complication for patients with hematological malignancy or solid tumors. Fluconazole has been recommended for hematological patients with an expected prolonged duration of neutropenia. In a previous investigation we could demonstrate a high rate of non-albicans *Candida* species in cancer patients with candida blood stream infection at our center, which may be a result of extended administration of azole prophylaxis. In 2009 a more restrictive recommendation for prophylaxis has been established. Here we analyze the impact of the local guideline on epidemiology of Candida BSI.

Methods: In this retrospective single center observational study the incidence of candidemia, species distribution and treatment resistance were investigated among other parameters. All patients with isolation of *Candida* species from blood culture since 2003 were identified through a database. Information about treatment of infection, previous antifungal prophylaxis, underlying disease, survival on day 30 and day 100 after the first *Candida* positive blood culture were retrieved from patient charts. Study parameters were analyzed by descriptive statistics and calculating frequency distributions for the time periods before 2009 and between 2010 and 2012. Statistical analyses were performed by SPSS 21.

Results: Between 2003 and 2012, 44 patients with *Candida* bloodstream infections have been identified. Forty-nine *Candida* species have been isolated (in 5 patients two different species were detected). The number of patients with candidemia has been below 3 between 2003 and 2007, 5 in 2008 and 8, 7, 7 and 10 in the following years. *Candida albicans* was identified in 40.8% of all cases in the whole time period, with 28.6% of the cases between 2003 and 2009 and 66.7% of the cases between 2010 and 2012. *C. glabrata* was the causal pathogen in 2 and 5 and *C. krusei* in 3 and 0 patients in the same time periods. All *Candida albicans* species were sensible for fluconazole. The underlying disease was acute leukemia in 8 and 9 patients, other hematological malignancy in 6 and 5 patients, solid tumor in 6 and 6 patients and other diseases in 0 and 4 patients between 2003 and 2009 and between 2010 and 2012, retrospectively. Rate of prophylaxis and outcome for patients receiving an echinocandin for first line antifungal therapy or not was not significant different. 60.7% of the patients with Candida BSI were alive on day 30.

Conclusion: In this single center investigation a changed recommendation for fluconazole prophylaxis did result in a trend to a higher proportion of fluconazole susceptible *C. albicans* isolates.

Please cite as: Zirkel J, Grau A, Elias J, Heinz WJ. Influence of fluconazole prophylaxis on epidemiology and outcome of candidemia in a German clinical center for hematology and oncology. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2014. Bonn, 23.-24.05.2014. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014. Doc14sac14.

DOI: 10.3205/14sac14, URN: urn:nbn:de:0183-14sac145

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2014/14sac14.shtml>

Autorenindex

(Zahlen beziehen sich auf Abstractnummern):

Adam, Thomas	03	Meis, J. F.	07
Bader, Oliver	03, 08	Neumann, Silke	03
Barlow, Sophie	11	Ostermann, Helmut	11
Barnes, R. A.	13	Peterson, Lisa	11
Becker, Caroline	03	Posch, V.	10
Bekerdijan-Ding, Isabelle	03	Prattes, J.	10
Bertz, Hartmut	02	Raggam, R. B.	10
Bouchara, J. P.	07	Rath, P.-M.	07
Braun, Anne	09	Rieger, Christina	11
Buchheidt, D.	10	Rieger, Heidi	11
Buchheidt, Dieter	03	Rohde, Holger	03
Buer, J.	07	Ruhnke, Markus	03
Cornely, Oliver A.	03	Schafhausen, Philippe	03
Doelken, Gottfried	03	Schalk, Enrico	03
Dudakova, Anna	08	Schmalreck, A. F.	04
Duettmann, W.	10	Schmidt, D.	07
Eigl, S.	10	Schulz, Katrin	03
Einsele, H.	13	Schwartz, Stefan	03
Elias, Johannes	03, 14	Sedlacek, L.	07
Eschertzhuber, S.	10	Seibold, Michael	09
Giraud, S.	07	Selitsch, B.	10
Grau, Anna	14	Sereinigg, M.	10
Groß, Uwe	08	Silling, Gerda	03
Haase, Gerhard	03	Sledziona, Johanna	12
Hahn-Ast, Corinna	03	Spiess, B.	10
Hamprecht, A.	07	Springer, J.	13
Hamprecht, Axel	03, 05	Staib, Peter	03
Heinz, W. J.	13	Steinmann, J.	07
Heinz, Werner J.	14	Thornton, C.R.	10
Hoenigl, M.	10	Tintelnot, Kathrin	09
Hoenigl, Martin	01	Ullmann, A. J.	13
Hönigl, K.	10	Ullmann, Andrew	03
Houbraken, J.	07	Vehreschild, Maria J.G.T.	03
Karthaus, Meinolf	03	Voigt, Kerstin	06
Kekulé, Alexander	03	Weber, Thomas	03
Keller, Peter	03	Wehr, Aline	08
Kiehl, Michael	03	Weig, Michael	08
Koidl, C.	10	White, P. L.	13
Krause, R.	10	Willinger, B.	10
Krause, Stefan	03	Zirkel, Janina	14
La Rosée, Paul	03		
Lackner, M.	04, 10		
Lass-Flörl, C.	04, 10		
Loeffler, J.	13		
Lustig, Daphne	11		