

Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG e.V.)

12./13. April 2013, Bonn

Abstractband

© 2013



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/sac2013/>.

Freie Beiträge

01

New antifungal drugs – current status of clinical development

Evgeny A. Idelevich¹, Andreas H. Groll²

¹Institute of Medical Microbiology, University Hospital Münster, Münster, Germany

²Infectious Disease Research Program, Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Children's Hospital, Münster, Germany

The approval of echinocandins and new azoles during the last decade caused a breakthrough in the therapy of fungal infections. Nevertheless, fungal pathogens, especially *Candida* spp., are becoming more resistant. Azole and echinocandin resistance rates are increasing worldwide. Furthermore, multidrug resistance, i.e., strains resistant to two or more classes of antifungal agents, are increasingly reported. Thus, new antifungals, particularly those with novel mechanisms of action, are urgently needed.

Currently, several candidates are in different phases of clinical development. Isavuconazole is an azole drug with an antifungal spectrum similar to that of voriconazole, but with longer plasma half-life. It is currently under development as oral and i.v. formulations in phase III studies of invasive candidiasis, invasive aspergillosis and rare mold infections. New formulations of posaconazole including aqueous solution for i.v. application based on β -cyclodextrin as solubilizer and a solid oral tablet with pH-sensitive polymer matrix and enhanced bioavailability have successfully passed phase I studies. New posaconazole formulations are appreciated given the variable pharmacokinetics of the approved oral suspension, mainly due to absorption issues. MK-3118 (enfumafungin derivative), an oral glucan synthase inhibitor with *in vitro* and *in vivo* activity against *Candida* and *Aspergillus* species, has been successful in phase I. MGCD290 is an oral small molecule which targets the Hos2 fungal enzyme and, thus, potentiates and broadens the activity of azoles, especially fluconazole. MGCD290 has entered phase II with indication of vulvovaginal candidiasis. Other molecules are yet in the preclinical development, e.g., a second generation echinocandin ASP9726 with enhanced activity against *Aspergillus* spp.

Maximum efforts should be made by industry, academia and government to avoid the gap in the clinical development of antifungals that is currently observed with antibacterial drugs.

Please cite as: Idelevich EA, Groll AH. New antifungal drugs – current status of clinical development. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013. Bonn, 12.-13.04.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13sac01.

DOI: 10.3205/13sac01, URN: urn:nbn:de:0183-13sac013

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2013/13sac01.shtml>

02

Update Epidemiologie und Therapiestudien Mukormykose

M.J.G.T. Vehreschild

1st Department of Internal Medicine, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

Invasive Mykosen des immunsupprimierten Patienten sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Während die invasive Aspergillose lange Zeit als wichtigster Verursacher invasiver Schimmelpilzinfektionen beim immunsupprimierten Patienten galt, mehrten sich in der aktuellen Literatur die Hinweise auf eine Zunahme der invasiven Mukormykose. Diese Entwicklung ist evtl. auf eine stetige Verbesserung der diagnostischen Methoden zurückzuführen. Während es bezüglich der Diagnostik invasiver Mykosen lange Zeit an Innovationen mangelte, zeichnen sich durch die Entwicklung spezifischer PCRs sowie T-Zell basierter Verfahren nun endlich neue diagnostische Wege ab. Durch diese neuartigen Verfahren können nun immer öfter seltene Mykosen diagnostiziert werden und eine individuell angepasste Therapie eingeleitet werden. Besonderes Augenmerk gilt hierbei den Mukormykosen, deren Behandlung im letzten Jahrzehnt in zahlreichen Studien geprüft und in Form von Leitlinien festgelegt wurde. Anhand von klinischen Beispielen sowie einer Zusammenstellung der aktuellen Evidenz sollen in diesem Vortrag die diagnostischen und therapeutischen Entwicklungen der letzten Jahre veranschaulicht werden.

Bitte zitieren als: Vehreschild MJGT. Update Epidemiologie und Therapiestudien Mukormykose. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013. Bonn, 12.-13.04.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13sac02.

DOI: 10.3205/13sac02, URN: urn:nbn:de:0183-13sac024

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2013/13sac02.shtml>

03

Kryptokokkose in Deutschland (2004–2010)

Volker Rickerts

Robert Koch-Institut, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Kryptokokkose ist eine weltweit auftretende opportunistische Pilzinfektion, überwiegend verursacht durch *C. neoformans*. Da die Erkrankung nicht meldepflichtig ist, sind genaue Daten über deren Epidemiologie nicht vorhanden.

Methode: Wir haben verfügbare epidemiologische Datenquellen zur Kryptokokkose in Deutschland (Entlassdiagnosen aus stationärer Behandlung, an das RKI gemeldete AIDS assoziierte Fälle, an das Konsiliarlabor für Kryptokokkose eingesendete Isolate) zwischen 2004–2010 zusammengefasst um die Epidemiologie der Erkrankung abzuschätzen.

Ergebnisse: Die Anzahl der mit der Hauptdiagnose Kryptokokkose aus stationärer Behandlung entlassenen Fälle betrug im Untersuchungszeitraum 385, im Median 57 (47–60) pro Jahr, entsprechend einer Inzidenz von 0,07 stationären Behandlungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. An das RKI wurden im Behandlungszeitraum pro Jahr 19 (15–27) Fälle AIDS assoziierter Kryptokokkose gemeldet. Im Untersuchungszeitraum war keine Änderung der Fallzahlen nachweisbar. An das Konsiliarlabor wurden pro Jahr 15 (10–30) Patienten-isolate gesendet. Für diese Erkrankungen konnten weitere Daten dokumentiert werden. Als Grunderkrankung bestanden AIDS (53%), Neoplasien (10%), Organtransplantation (5%), sonstige (20%) oder keine (12%). *C. neoformans* var. *grubii* wurde in 66% der Fälle identifiziert, *C. neoformans* var. *neoformans* in 19% und *C. gattii* (3%), sonstige in 2%. In 9% wurde der Erreger nur mit nicht kulturellen Methoden nachgewiesen. Während die Letalität bei HIV-infizierten 12% betrug war sie bei nicht HIV-infizierten 18% (n.s.).

Folgerungen: Es ergab sich kein Hinweis auf eine Änderung der Epidemiologie im Untersuchungszeitraum. *C. gattii* wird weiterhin selten als Erreger in Deutschland nachgewiesen. Obwohl AIDS die häufigste Grunderkrankung ist wird fast jedes zweite Isolat von nicht HIV infizierten eingeschendet. Bei diesen Patienten besteht eine vergleichsweise hohe Letalität.

Bitte zitieren als: Rickerts V. Kryptokokkose in Deutschland (2004–2010). In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013. Bonn, 12.-13.04.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13sac03.

DOI: 10.3205/13sac03, URN: urn:nbn:de:0183-13sac030

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2013/13sac03.shtml>

04

Long-term kinetics of serum galactomannan in two adolescents with invasive pulmonary aspergillosis

Christina Linke, Andreas H. Groll

Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Children's Hospital, Münster, Germany

Several studies have evaluated the galactomannan (GM) assay in pediatric patients, and there is convincing evidence for its usefulness as screening tool in patients with leukemia or post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Much less is known about the utility of the assay in monitoring patients with established invasive aspergillosis. Here we report the long-term kinetics of serum galactomannan in two severely immunocompromised adolescents with invasive pulmonary aspergillosis (IPA) that were cured after complicated clinical courses and prolonged antifungal treatment.

Patient 1 was a 15 year old girl with refractory acute myeloid leukemia (AML) and limited response to experimental treatments, including clofarabine, gemtuzumab, and sorafenib. When first radiological signs of invasive pulmonary mould infection occurred on high-resolution computer tomography (HR-CT), she had a 3 month history of granulocytopenia and presented with persistent fever despite broad-spectrum antibiotics. Antifungal prophylaxis with voriconazole 300 mg IV BID was augmented by liposomal amphotericin B 3 mg/kgBW QD and caspofungin 50 mg QD. Repeat CT-scans revealed growth of the two existing lesions with a rising halo sign; imaging of the central nervous system around that time and throughout was within normal limits. Repeat galactomannan (GM) serum levels were between 8.4 and 11.9 pg/mL; bronchoscopy with bronchoalveolar lavage was not performed as the diagnosis of probable IPA was established and the patient was in unstable condition. Due to persistent granulocytopenia, the patient received G-CSF stimulated granulocyte transfusion on two occasions with concomitant increase in pulmonary opacification but no change in GM serum levels.

Six weeks after diagnosis of IPA, matched related allogeneic HSCT was performed in aplasia following conditioning with treosulfan and melphalan. Nine days post stem cell infusion, stable hematopoietic engraftment (ANC >500/ μ l) was documented, followed by a rapid decrease of GM serum levels to 1.0 pg/mL at day +19. CT imaging around that time showed a morphological change with occurrence of an air-crescent sign. Along with a steady clinical stabilization, antifungal therapy was stepwise reduced to voriconazole 300 mg PO BID.

Five weeks post transplantation, a transient flare of GM serum levels of up to 9.0 pg/mL was observed in the wake of acute graft- vs. host-disease (GVHD), corticosteroid treatment and Cytomegalovirus (CMV) reactivation. Clinically, the patient presented with new fever and transient respiratory distress, modest pleural effusion, but no new inflammatory infiltrates. Granulocyte counts were stable. Three months after transplantation, the patient developed gastrointestinal GVHD with a prolonged course, requiring augmented immunosuppression with corticosteroids in changing doses for a period of three month. No impact on GM-serum levels was noted, and signs and symptoms of IPA resolved under continuous treatment with voriconazole with disappearance of active lesions and negative GM levels in serum five months post-transplant.

Patient 2 was a 13 year old girl with myelodysplastic syndrome/refractory cytopenia (MDS) and matched unrelated allogeneic HSCT following conditioning with fludarabine, thiotepa and ATG. Probable IPA was diagnosed during aplasia at day +25 post-transplant by HR-CT, detection of GM in serum (range, 2.6–4.3 pg/mL) and broncho-alveolar lavage (BAL) fluid (7.1 pg/mL) and molecular detection of *A.fumigatus* in BAL fluid by polymerase chain reaction (PCR); imaging of the CNS was normal. Empirical therapy with liposomal amphotericin B 3 mg/kgBW QD was augmented by voriconazole 200 mg IV BID and caspofungin 50 mg QD. After three separate granulocyte transfusions, hematopoietic engraftment was documented at day +43. Antifungal therapy was reduced to voriconazole; repeat CT-

scans showed decreasing volume of all existing lesions and sequestrations, and the GM-serum levels fell below 1,0 pg/ml. The patient's further course was complicated by acute GVHD and systemic Cytomegalo- and Adenovirus reactivation, requiring prolonged augmented immunosuppression with corticosteroids and use of antiviral agents, respectively. During that time, new pulmonary infiltrates occurred on HR-CTs and antifungal therapy was escalated by the addition of caspofungin. Due to secondary graft failure, the patient received a stem cell boost without conditioning, resulting in persisting hematopoietic engraftment within 10 days. Around that time, GM-serum levels showed a transient increase.

In the following, GVHD and virus reactivations required augmented immuno-suppressive treatment with glucocorticosteroids and myelosuppressive antiviral therapy for several months. Permanent stabilization of granulocyte counts was seen at three month after the stem cell boost, and normal CD3/CD4+ T-lymphocyte counts after eight month. During that period GM-serum levels showed a high variability without clear correlation to pulmonary CT findings. Nine month after the stem cell boost, GM serum-levels dropped permanently to under 1.0 pg/ml; HR-CTs showed successive reduction of infiltrative and cavitary pulmonary lesions.

Taken together, the two case reports suggest a limited utility of serum galactomannan monitoring for long-term assessment of treatment responses of established IPA relative to clinical and radiographic findings. This limited utility may be related to a reduced sensitivity of the assay during mould-active antifungal therapy and various clinical confounders in severely immunocompromized patients with multiple co-morbidities. Monitoring of serum galactomannan in these patients may only be useful for response assessment in conjunction with clinical and imaging parameters.

Please cite as: Linke C, Groll AH. Long-term kinetics of serum galactomannan in two adolescents with invasive pulmonary aspergillosis. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013. Bonn, 12.-13.04.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13sac04.

DOI: 10.3205/13sac04, URN: urn:nbn:de:0183-13sac042

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2013/13sac04.shtml>

05

Low prevalence of *cyp51A* key mutations in *Aspergillus fumigatus* in Germany in primary clinical samples (blood, BAL, biopsies, CSF) and isolates of immunocompromised patients

B. Spiess¹, P. Postina¹, M. Reinwald¹, W. Seifarth¹, S. Will¹, O.A. Cornely², M.J.G.T. Vehreschild², P.-M. Rath³, M. Lauten⁴, W.-K. Hofmann¹, D. Buchheidt¹

¹Department of Hematology and Oncology, University Hospital Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

²1st Department of Internal Medicine, Cologne University Hospital, Cologne, Germany

³Institute of Medical Microbiology, Essen University Hospital, Essen, Germany

⁴Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany

Objectives: As the incidence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* is rising and the diagnosis of invasive aspergillosis (IA) in immunocompromised patients is rarely based on positive culture yield in this group of patients, we established the molecular detection of azole resistance directly from clinical samples (blood, bronchoalveolar lavage (BAL), cerebrospinal fluid (CSF), tissue biopsies) and screened our *Aspergillus* DNA sample collection for the occurrence of azole resistance mediating *cyp51A* key mutations.

Methods: Using the established polymerase chain reaction (PCR) assays followed by DNA sequence analysis to detect the most frequent mutations in the *A. fumigatus cyp51A* gene conferring azole resistance (TR (tandem repeat) alteration in the promoter region, L98H and M220 alterations), we screened 134 clinical samples (94 BAL, 14 blood and 13 CSF samples, 13 tissue biopsies) from our *Aspergillus* DNA sample collection previously tested positive for *Aspergillus* DNA using our diagnostic nested PCR.

Results: The detection threshold for the L98H PCR assay was 200 fg of *A. fumigatus* DNA. Using primarily this most sensitive assay, 79 of 134 samples yielded a positive signal, 55 samples, including all blood samples, were found to be PCR-negative. The positive-tested samples were further submitted to the TR and M220 PCR assays. Investigating the CSF samples, two samples were positive for L98H and TR PCR, four samples for the L98H PCR. Six samples were PCR-negative. In CSF samples no mutations could be detected.

DNA sequence analysis revealed a single L98H mutation in a lung tissue specimen of a steroid treated COPD patient and a L98H alteration in combination with the TR in a brain tissue sample of a patient with ALL and in both the BAL sample and the corresponding isolate of a patient with AML. In addition, an isolate of a lung tissue specimen was tested positive for the L98H/TR combination.

Conclusions: In order to detect azole resistance mediating mutations of the *A. fumigatus cyp51A* gene directly from clinical samples, we optimised our published PCR assays. Positive PCR signals show the feasibility of the approach also for investigation of CSF samples. We consider our assay of epidemiological and clinical relevance to detect azole resistance.

Please cite as: Spiess B, Postina P, Reinwald M, Seifarth W, Will S, Cornely OA, Vehreschild MJGT, Rath PM, Lauten M, Hofmann WK, Buchheidt D. Low prevalence of *cyp51A* key mutations in *Aspergillus fumigatus* in Germany in primary clinical samples (blood, BAL, biopsies, CSF) and isolates of immunocompromised patients. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013. Bonn, 12.-13.04.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13sac05.

DOI: 10.3205/13sac05, URN: urn:nbn:de:0183-13sac056

Freely available from: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2013/13sac05.shtml>

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

Michael Kresken

Antiinfectives Intelligence GmbH, Campus Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach, Deutschland

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) hat im Zeitraum 2010/2011 die Resistenzsituation bei klinisch wichtigen *Candida*-Spezies gegenüber Antimykotika im mitteleuropäischen Raum untersucht. 542 *Candida*-Isolate aus Blut und anderen sterilen Körperregionen, die in 24 Laboren gesammelt wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Häufigste isolierte Spezies war *Candida albicans* (62,5%), gefolgt von *C. glabrata* (21,4%). Die Bestimmung der MHK erfolgte, entsprechend den Richtlinien des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), mittels Mikrodilution bei photometrischer Ablesung (Wellenlängen 405 und 450 nm) [1]. Für die Einteilung der Isolate in die Kategorien sensibel, intermediär bzw. resistent waren zunächst die vom EUCAST in der Version 4.1 vom 14. März 2012 veröffentlichten Spezies-spezifischen klinischen Grenzwerte verwendet worden [2]. Im März 2013 hat das EUCAST nunmehr erstmalig auch Grenzwerte für Micafungin bei *C. albicans* (S: $\leq 0,016$ mg/l, R: $> 0,016$ mg/l), Fluconazol und Micafungin bei *C. glabrata* (S: $\leq 0,002$ mg/l, R: > 32 mg/l bzw. S: $\leq 0,03$ mg/l, R: $> 0,03$ mg/l) sowie Anidulafungin und Micafungin bei *C. parapsilosis* (S: $\leq 0,002$ mg/l, R: > 4 mg/l bzw. S: $\leq 0,002$ mg/l, R: > 2 mg/l) veröffentlicht [3]. Der vorliegende Bericht informiert über die Resistenzsituation bei *Candida*-Spezies unter Verwendung der aktuellen Grenzwerte.

Die Bestimmung der MHK bei 450 nm ergab höhere Resistenzraten für Amphotericin B, Fluconazol und Micafungin als die Bestimmung bei 405 nm. Bei 450 nm zeigten 7 der 522 auswertbaren Stämme (1,34%) eine Resistenz gegen Amphotericin B, 11 von 529 (2,1%) eine Resistenz gegen Fluconazol und 6 von 482 (1,24%) eine Resistenz gegen Micafungin, während bei 405 nm 2 von 522 Isolaten (0,38%) als resistent gegen Amphotericin B, 9 von 529 (1,7%) als resistent gegen Fluconazol und 4 von 482 (0,83%) als resistent gegen Micafungin bewertet wurden. Die MHK-Werte von Fluconazol bei *C. glabrata* sowie von Anidulafungin und Micafungin bei *C. parapsilosis* lagen erwartungsgemäß fast ausschließlich im intermediären Bereich.

Ein Stamm von *C. albicans* zeigte hochgradige Resistenz gegen Fluconazol (MHK 128 mg/l; Überexpression der CDR1 Effluxpumpe, [4]), ein Stamm von *C. glabrata* Resistenz gegen Anidulafungin (MHK 0,125 mg/l) und Micafungin (MHK 0,25 mg/l) und die Mehrzahl der Stämme von *C. tropicalis* eine verminderte Empfindlichkeit gegen 5-Fluorocytosin. Unter den selten isolierten *Candida*-Spezies fand sich ein *C. lusitaniae*-Stamm mit Fluconazol-Resistenz und verminderter Empfindlichkeit gegen 5-Fluorocytosin (MHK je 16 mg/l), was auf eine Mutation im Gen *fcy1* oder *fcy2* deutet [5].

Die Resistenz-Surveillance der PEG weist für den mitteleuropäischen Raum, auch nach Auswertung der Daten mit Hilfe der aktuellen EUCAST-Grenzwerte, eine insgesamt günstige Resistenzsituation bei invasiven *Candida*-Isolaten gegenüber den zugelassenen Erstlinien-Antimykotika aus.

Literatur

1. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (ASFT) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. Clin Microbiol Infect. 2008 Apr;14(4):398-405. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01935.x
2. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antifungal agents. Breakpoints tables for interpretation of MICs (Version 4.1, 14 März 2012). Verfügbar online unter: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Antifungal_breakpoints_v_4.1.pdf
3. European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antifungal agents. Breakpoints tables for interpretation of MICs (Version 6.1, 11 März 2013). Verfügbar online unter: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Antifungal_breakpoints_v_6.1.pdf
4. Morschhäuser J. The genetic basis of fluconazole resistance development in *Candida albicans*. Biochim Biophys Acta. 2002 Jul;1587(2-3):240-8. DOI: 10.1016/S0925-4439(02)00087-X
5. Florent M, Noël T, Ruprich-Robert G, Da Silva B, Fitton-Ouhabi V, Chastin C, Papon N, Chapeland-Leclerc F. Nonsense and missense mutations in FCY2 and FCY1 genes are responsible for flucytosine resistance and flucytosine-fluconazole cross-resistance in clinical isolates of *Candida lusitaniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jul;53(7):2982-90. DOI: 10.1128/AAC.00880-08

Bitte zitieren als: Kresken M. Reevaluierung der PEG Resistenzstudie 2010 unter Verwendung der aktuellen EUCAST-Grenzwerte. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013. Bonn, 12.-13.04.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13sac06.

DOI: 10.3205/13sac06, URN: urn:nbn:de:0183-13sac065

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2013/13sac06.shtml>

Laborevaluation der Galactomannan-Testung von Serum und Bronchoalveolärer Lavage

Werner J. Heinz¹, Janina Zirkel¹, Dieter Buchheid²

¹Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg, Deutschland

²Universitätsmedizin Mannheim, 3. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland

Der Nachweis des pilzspezifischen Antigens Galactomannan bildet insbesondere bei hämatologischen Patienten einen der wichtigsten Bausteine in der Diagnose der invasiven Aspergillose [1]. Ein Screening oder die gezielte Untersuchung von Galactomannan im Serum wird in vielen Leitlinien empfohlen [2]. Zwischenzeitlich wurde auch die Bestimmung in der Bronchoalveolären Lavage (BAL) von der FDA zugelassen und eine hohe Sensitivität konnte in klinischen Studien bestätigt werden [3]. Die Testung selbst ist nicht vollautomatisiert und kann durch Kontamination oder Fehler im Prozess-Ablauf im Labor beeinträchtigt sein. Zudem wurden Interaktionen des Tests mit Medikamenten beschrieben. Eine Variabilität der Galactomannan-Bestimmung wurde bei Testung von Serumproben in verschiedenen Laboren beobachtet [4]. In einer prospektiven Untersuchung werden die Validität der Bestimmung des Galactomannans sowohl in Serumproben als auch in der BAL evaluiert und labor- bzw. zentrumsspezifische Einflussfaktoren geprüft. Hierfür werden zentral angereicherte Proben zur Verfügung gestellt und Parameter der Testung mit Hilfe eines Fragebogens erfasst.

Literatur

1. 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.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):427-31. DOI: 10.1093/cid/ciq147
3. Reinwald M, Spiess B, Heinz WJ, Vehreschild JJ, Lass-Flörl C, Kiehl M, Schultheis B, Krause SW, Wolf HH, Bertz H, Maschmeyer G, Hofmann WK, Buchheidt D. Diagnosing pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies: a multicenter prospective evaluation of an Aspergillus PCR assay and a galactomannan ELISA in bronchoalveolar lavage samples. *Eur J Haematol*. 2012 Aug;89(2):120-7. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2012.01806.x
4. Kauffmann-Lacroix C, Arvier M, Charron M, Rodier MH, Vassault A. Validation d'une méthode Elisa pour la recherche de l'antigène aspergillaire galactomannane en vue de l'accréditation [Detection of Aspergillus antigen galactomannan using ELISA method: validation of the performances of the method for accreditation]. *J Mycol Med*. 2013 Mar;23(1):33-9. DOI: 10.1016/j.mycmed.2012.12.048

Bitte zitieren als: Heinz WJ, Zirkel J, Buchheidt D. Laborevaluation der Galactomannan-Testung von Serum und Bronchoalveolärer Lavage. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013. Bonn, 12.-13.04.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13sac07.

DOI: 10.3205/13sac07, URN: urn:nbn:de:0183-13sac079

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2013/13sac07.shtml>

08

Pharmakokinetik von Caspofungin in operativen Intensivpatienten mit und ohne Nierenersatztherapie

Tobias Bingold, Tina Kunz, Heimo Wissing

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

Die Dosierungsempfehlungen für Caspofungin (C) wurden von Probandenstudien abgeleitet [1]. Zielgröße war ein Talspiegel $>1 \mu\text{g/ml}$ ab dem ersten Behandlungstag (BT). Wir untersuchten im operativen Patientengut $n=27$ (14 m, 13 w), die eine antimykotische Therapie mit C gemäß Indikation erhielten, pharmakokinetische Basisparameter und Talspiegel an den BT. Ethikvotum liegt vor. 8 Patienten (P) ohne Nierenersatztherapie, 9 P unter CVVH und 10 P unter CVVHDF wurden ausgewertet. Der Median für das Alter beträgt 63 Jahre (Range 19–81), Körpergewicht 80 kg (57–120), Größe 170 cm (154–192), APACHEII Score 19 (4–38). 24 P waren beatmet, 16 P erhielten Vasopressoren. Die Gruppen sind vergleichbar. C wurde gemäß Herstellerempfehlung dosiert, 70 mg Initialdosis, 50 mg an den Folgetagen (Infusion 1h). Bei den P wurde täglich ein Talspiegel und an den BT 1, 2, 6, 10 eine Kinetik abgenommen. Die Abnahmezeitpunkte waren 0 (predose), 60, 75, 90, 120, 180, 300, 540, 780, 1440 min.

Ergebnisse: Bis BT6 konnten 25 P, bis BT10 18 P, bis BT13 10 P beobachtet werden. 5 P verstarben während der Studie. Die Mediane der Talspiegel blieben über 13 BT zwischen $1,16$ und $1,7 \mu\text{g/ml}$ (Range $0,5$ – $6 \mu\text{g/ml}$). Während der ersten 4 BT konnten bei 9, 10, 3, 4 P Talspiegel unter $1 \mu\text{g/ml}$ gemessen werden. Ebenso wie die Talspiegel unterschieden sich auch die AUCs zwischen den Behandlungsgruppen nicht – $\text{AUC}_{0-\infty}$ [$\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$] der Initialdosis ohne: 95,58 (50,82–323,67), CVVH: 86,98 (53,55–176,72), CVVHD: 80,28 (49,05–115,67) –.

Diskussion: Nierenersatztherapie beeinflusste nicht die PK von C. Im Vergleich zu Probandenstudien [1] waren die Talspiegel niedriger, bei geringer Kumulation. Dies könnte durch einen vergrößerten Verteilungsraum bzw. größere Disposition beim kritisch Kranken erklärt werden, was sich auch in der um ca. 20–30% kleineren $\text{AUC}_{0-\infty}$ gegenüber Probandendaten [2] abbildet.

Die Studie wurde von der Fa. MSD Deutschland gesponsort.

Literatur

1. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, Sterrett A, Schwartz M, Bonfiglio C, Hesney M, Winchell GA, Deutsch PJ, Greenberg H, Hunt TL, Waldman SA. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Mar;46(3):739-45.
2. Stone JA, Xu X, Winchell GA, Deutsch PJ, Pearson PG, Migoya EM, Mistry GC, Xi L, Miller A, Sandhu P, Singh R, deLuna F, Dilzer SC, Lasseter KC. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Mar;48(3):815-23.

Bitte zitieren als: Bingold T, Kunz T, Wissing H. Pharmakokinetik von Caspofungin in operativen Intensivpatienten mit und ohne Nierenersatztherapie. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013. Bonn, 12.-13.04.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13sac08.

DOI: 10.3205/13sac08, URN: urn:nbn:de:0183-13sac083

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2013/13sac08.shtml>

Kryptokokkose als Durchbruchinfektion bei einer immunkompetenten Patientin unter Echinocandin-Therapie

Janina Fischer¹, Axel Hamprecht¹, Kathrin Tintelnot², Jens Rose³, Fabian Spöhr⁴, Harald Seifert¹, Oliver Cornely⁵

¹Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

²Robert-Koch-Institut, Berlin, Deutschland

³Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

⁴Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

⁵Klinik I für Innere Medizin, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Die pulmonale Kryptokokkose ist eine seltene Erkrankung, die hauptsächlich bei immunsupprimierten Patienten auftritt. Wir berichten über eine 65-jährige deutsche, immunkompetente Patientin mit pulmonaler Kryptokokkose durch *C. neoformans* var. *grubii*.

Die Patientin wurde initial mit einer Spondylodiszitis und Endokarditis aufgenommen. *S. aureus* konnte als Erreger in mehreren Blutkulturen nachgewiesen werden. Nach Breitspektrum-Antibiotikatherapie entwickelte die Patientin eine Candidämie mit *C. albicans*, die zunächst mit Fluconazol und anschließend mit Anidulafungin über 3 Wochen behandelt wurde. Es kam im Verlauf zu einer Pneumonie und *Cryptococcus neoformans* wurde in mehreren Blutkulturen und der bronchoalveolären Lavage nachgewiesen. Die Patientin wurde mit Amphotericin B und Flucytosin therapiert, verstarb aber trotz Therapie im Multiorganversagen.

Es handelt sich somit um eine nosokomiale Pneumonie durch *C. neoformans*. Eine Neuinfektion im Krankenhaus ist unwahrscheinlich, so dass von einer Reaktivierung auszugehen ist. Ein Risikofaktor hierfür könnte eine passagere Immunsuppression durch die *S. aureus*-Bakteriämie und folgende Candidämie darstellen. Die Therapie der Candidämie mit Anidulafungin könnte ein Ko-Faktor sein, da Echinocandine eine Lücke für Basidiomyzeten aufweisen.

Auch bei immunkompetenten Intensivpatienten sollte an *Cryptococcus neoformans* als Erreger einer nosokomialen Pneumonie gedacht werden. Es muss ferner beobachtet werden, ob der zunehmende Einsatz von Echinocandinen einen Effekt auf die Inzidenz der Kryptokokkose bei Intensivpatienten haben könnte.

Literatur

1. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Dec;32(6):727-34. DOI: 10.1055/s-0031-1295720
2. Lui G, Lee N, Ip M, Choi KW, Tso YK, Lam E, Chau S, Lai R, Cockram CS. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *QJM*. 2006 Mar;99(3):143-51. DOI: 10.1093/qjmed/hcl014
3. Nadrous HF, Antonios VS, Terrell CL, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 2003 Dec;124(6):2143-7.

Bitte zitieren als: Fischer J, Hamprecht A, Tintelnot K, Rose J, Spöhr F, Seifert H, Cornely O. Kryptokokkose als Durchbruchinfektion bei einer immunkompetenten Patientin unter Echinocandin-Therapie. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013. Bonn, 12.-13.04.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13sac09.

DOI: 10.3205/13sac09, URN: urn:nbn:de:0183-13sac091

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2013/13sac09.shtml>

Überwachung der Azolresistenz bei *Aspergillus fumigatus* in klinischen Isolaten und Umweltproben

Uwe Groß¹, Dieter Buchheidt², Utz Reichard¹, Kathrin Tintelnot³, Michael Weig¹, Oliver Bader¹, Mitglieder des MykoLabNet-D

¹Nationales Referenzzentrum für Systemische Mykosen, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Göttingen, Deutschland

²III. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim, Mannheim, Deutschland

³Robert-Koch-Institut, Berlin, Deutschland

Einführung: In verschiedenen Ländern Europas und Asiens werden seit einigen Jahren vermehrt Azol-resistente *Aspergillus fumigatus*-Isolate mit der TR/L98H Mutation im *cyp51*-Gen nachgewiesen. Das NRZ für Systemische Mykosen hat gemeinsam mit PartnerInnen des MykoLabNet-D ein Surveillance-Projekt gestartet, um auch in Deutschland die aktuelle Prävalenz der Azolresistenz bei klinischen *A. fumigatus*-Isolaten und in entsprechenden Umweltproben zu bestimmen.

Methoden: Es wurden insgesamt 522 klinische *A. fumigatus*-Isolate und mehr als 400 *A. fumigatus*-haltige Umweltproben auf die Anwesenheit einer Itraconazol-Resistenz überprüft. Darüber hinaus wurden auch die entsprechenden MHKs von Voriconazol und Posaconazol mit Hilfe der Mikrodilution nach EUCAST bestimmt. In ihrem Resistenzverhalten auffällige Isolate wurden mit Hilfe der DNA-Sequenzierung auf das Vorhandensein von Mutationen im *cyp51*-Gen untersucht.

Ergebnisse: Von den klinischen Isolaten zeigten 2,9% (n=15) erhöhte MHK-Werte für mindestens eines der drei getesteten Azole. Bei den Umweltproben betrug der Anteil Azol-resistenter *A. fumigatus* 7,7%. Obwohl die untersuchten Isolate aus ganz Deutschland stammten und daher als repräsentativ gelten können, konnte kein geographischer Schwerpunkt der Azolresistenz identifiziert werden. Die TR/L98H-Mutation wurde in beiden Probenkollektiven am häufigsten, in Umweltproben sogar fast ausschließlich, nachgewiesen. Neben den bereits bekannten Mutationen innerhalb von *cyp51* scheinen jedoch auch *cyp51*-unabhängige Resistenzmechanismen in Deutschland zu existieren.

Schlussfolgerung: In Deutschland wird sowohl in klinischen, als auch in aus der Umwelt stammenden *A. fumigatus*-Isolaten eine Resistenz vor allem gegen Itraconazol und in sehr viel geringerem Umfang auch gegen Voriconazol und Posaconazol beobachtet. Weitere Untersuchungen müssen Aufschluss darüber geben, welche Rolle der vermehrte Einsatz von Fungiziden in der Landwirtschaft oder der klinische Einsatz von Azolen bei der Resistenzentwicklung von *A. fumigatus* spielen.

Diese Studie wurde mit Unterstützung durch das Bundesministerium für Gesundheit und durch ein Forschungsstipendium der Firma Pfizer durchgeführt.

Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013

Bitte zitieren als: Groß U, Buchheidt D, Reichard U, Tintelnot K, Weig M, Bader O, Mitglieder des MykoLabNet-D. Überwachung der Azolresistenz bei *Aspergillus fumigatus* in klinischen Isolaten und Umweltproben. In: Frühjahrstagung der Sektion Antimykotische Chemotherapie 2013. Bonn, 12.-13.04.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013. Doc13sac10.

DOI: 10.3205/13sac10, URN: urn:nbn:de:0183-13sac105

Frei verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/meetings/sac2013/13sac10.shtml>

Autorenindex

(Zahlen beziehen sich auf Abstractnummern)

Bader, Oliver	10
Bingold, Tobias	08
Buchheidt, D.	05
Buchheidt, Dieter	07, 10
Cornely, O.A.	05
Cornely, Oliver	09
Fischer, Janina	09
Groll, Andreas H.	01, 04
Groß, Uwe	10
Hamprecht, Axel	09
Heinz, Werner J.	07
Hofmann, W.-K.	05
Idelevich, Evgeny A.	01
Kresken, Michael	06
Kunz, Tina	08
Lauten, M.	05
Linke, Christina	04
Mitglieder des MykoLabNet-D	10
Postina, P.	05
Rath, P.-M.	05
Reichard, Utz	10
Reinwald, M.	05
Rickerts, Volker	03
Rose, Jens	09
Seifarth, W.	05
Seifert, Harald	09
Spieß, B.	05
Spöhr, Fabian	09
Tintelnot, Kathrin	09, 10
Vehreschild, M.J.G.T.	02, 05
Weig, Michael	10
Will, S.	05
Wissing, Heimo	08
Zirke, Janina	07