

Projekttitle: **Häufigkeit und Charakterisierung von Azol-Resistenz bei *Aspergillus fumigatus* bei CF-Patienten in Deutschland**

Projektnummer: 1502

Beteiligte Wissenschaftler: PD Dr. med. Jörg Steinmann

Laufzeit: 12 Monate

Datum Projektabschluss: 31.8.2016

Fördervolumen: 17.852€

Ziel des Projekts:

Der Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* ist weltweit verbreitet. Der Pilz kann die Lunge von CF-Patienten besiedeln und in manchen Fällen zu einer allergischen-bronchopulmonalen Aspergillose oder einer *Aspergillus bronchitis* führen. In den letzten Jahren wurde von einer zunehmenden Resistenz von *Aspergillus fumigatus* gegenüber Azol-Antimykotika berichtet. Im Bereich CF wurden bisher nur monozentrische Studien durchgeführt, um die Häufigkeit von Azol-resistenz bei *A. fumigatus* zu untersuchen. In einer durchgeführten deutschen Studie wurde bei 4 von 119 CF Patienten (3,4%) ein Azol-resistenter *A. fumigatus* nachgewiesen. Ziel dieser Studie war es, in mehreren deutschen CF Zentren die Häufigkeit von Azol-Resistenz bei *A. fumigatus* zu untersuchen und die nachgewiesenen Isolate phänotypisch und molekularbiologisch zu charakterisieren.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 2882 *A. fumigatus* Isolate von 968 Patienten aus 12 verschiedenen universitären CF Zentren untersucht. Es wurden 107 Azol-resistente Isolate von 53 CF Patienten nachgewiesen. Die Prävalenz der Azol-Resistenz pro Patient beträgt somit 5,2%. Die Resistenzrate variierte zwischen den verschiedenen Zentren zwischen 7,8 % und 10,1 %. Es gab auch Zentren, in denen keine Azol-resistente *A. fumigatus* nachgewiesen wurden.

Die MHK90 für Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol und Isavuconazol betragen >8 mg/l, 16 mg/l, 2 mg/l und >16 mg/l. Bei fast allen resistenten Isolaten wurde die Mutation TR34/L98H im *cyp51A*-Gen nachgewiesen (n=87). Die Typisierungsergebnisse zeigten ein polyklonales Muster. Isolate von CF-Patienten, die über mehrere Wochen bzw. Monate mit einem resistenten Isolat kolonisiert waren, zeigten stabile Genotypen.

Die Ergebnisse unserer multizentrischen Studie zeigen das Vorhandensein von Azol-resistenten *Aspergillus fumigatus* bei Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland. Daraus lässt sich schließen, dass bei *Aspergillus fumigatus* Isolaten von CF-Patienten, die eine antimykotische Therapie im Rahmen einer *Aspergillus*-induzierten Erkrankung bzw. im Rahmen einer Lungentransplantation erhalten, eine Resistenztestung zur Therapiesteuerung durchgeführt werden sollte.