

Voriconazol-Resistenz bei *Scedosporium apiospermum*: Häufigkeit, genetischer Mechanismus und Behandlungsoptionen (2008)

Beteiligte Wissenschaftler: PD Dr. Volker Rickerts, Robert Koch Institut, Berlin
Laufzeit: 24 Monate; 01. Januar 2021 – 31. Dezember 2022
Fördervolumen: 19.200 €

Ziel des Projekts:

In vitro Resistenz gegen Antimykotika (Wirkstoff zur Behandlung von Pilzinfektionen) ist ein zunehmendes Problem in der antimykotischen Therapie von Pilzinfektionen. *Scedosporium apiospermum* (*Sc. apiospermum*) kann die Atemwege von Menschen mit CF besiedeln. Invasive Infektionen können insbesondere nach Lungentransplantationen diagnostiziert werden. Derzeit werden diese meist mit dem Antimykotikum Voriconazol behandelt.

Wir konnten genetische Veränderungen (G454S) im Zielgen von Azolantimykotika (CYP51) des Pilzes *Sc. apiospermum* beschreiben. Diese waren mit eingeschränkter Wirksamkeit von Voriconazol assoziiert. Unklar ist, ob diese Veränderungen ursächlich sind und wie häufig sich diese Veränderungen bzw. eine eingeschränkte Empfindlichkeit von *Sc. apiospermum* aus Deutschland gegen Voriconazol finden. Wir untersuchten das Vorkommen von CYP51 hinsichtlich der G454S-Veränderung und der verminderten Voriconazolaktivität von *Sc. apiospermum* in Sputum-Isolaten, die zwischen 2017 und 2021 an unser Labor gesendet wurden. Es wurden Sputum-Proben eines zeitweise mit Voriconazol behandelten CF Patienten im zeitlichen Verlauf entnommene und die *Sc. apiospermum* Isolate nach Unterschieden im Wachstumsverhalten, auf das Vorhandensein der genetischen Veränderung im Cyp51-Gen, hinsichtlich der krankmachenden Eigenschaften und ihres Ansprechens auf Voriconazol im Wachstumsmodell untersucht.

Ergebnis:

Wir untersuchten 90 rezente klinische *Sc. apiospermum* Sputum-Isolate aus Deutschland, von Patienten mit invasiven Infektionen und Kolonisation der Atemwege. Voriconazol zeigte nur bei einem Isolat eine eingeschränkte Wachstumshemmung, keines dieser Isolate zeigte die CYP51 G454S Veränderung. Eine routinemäßige Resistenztestung von *Sc. apiospermum* erscheint daher nicht notwendig. Im zeitlichen Verlauf entnommene Isolate von einem CF Patienten zeigten nach Voriconazoltherapie die CYP51 G454S Veränderung. Diese scheint allerdings nicht die alleinige Ursache für verminderte Wachstumshemmung zu sein.

Isolate mit dieser Veränderung wuchsen langsamer in mikrobiologischen Kulturen, zeigten im Infektionsmodell höhere krankmachende Wirkung und fehlendes Ansprechen auf Voriconazoltherapie bei normaler Wachstumshemmung.

Nahe verwandte *Sc. apiospermum*, von CF Patienten mit chronischer Atemwegsbesiedlung, unterschieden sich im Labor im Wachstumsverhalten, ihrer krankmachenden Wirkung und dem Ansprechen auf Voriconazoltherapie im Wachsmotten-Infektionsmodell. Resistenzuntersuchungen bei fehlendem Ansprechen erscheinen sinnvoll. Weitere Untersuchungen sind notwendig um Änderungen im Erbgut und im Wachstumsverhalten von *Sc. apiospermum* während chronischer Atemwegskolonisation zu verstehen. Diese könnten einer Anpassung an den Wirt, andere Mikroorganismen oder verabreichte Antimykotika widerspiegeln.