



Epidemiologisches Bulletin

8. Juli 2013 / Nr. 27

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Zum Auftreten von Azolresistenz bei *Aspergillus fumigatus*

Der Schimmelpilz *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 Krankheitsbilder zu nennen. Die invasive Aspergillose stellt als akute nekrotisierende Form vor allem für neutropenische Patienten eine lebensbedrohliche Komplikation dar, die unbehandelt eine hohe Letalität aufweist. Von ihr muss die chronisch-invasive Form abgegrenzt werden, die vor allem bei lungengeschädigten Patienten (z. B. bei zystischer Fibrose, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Z. n. Tuberkulose) mit keiner oder nur milder Immunschwäche vorkommen kann und kurzfristig keine hohe Letalität aufweist.

Insbesondere für die Therapie der akuten invasiven nekrotisierenden Aspergillose bei neutropenischen Patienten wird als Erstlinientherapie das Triazol-Antimykotikum Voriconazol eingesetzt. In den letzten Jahren mehren sich vor allem aus den Niederlanden und Großbritannien, aber auch aus anderen Ländern Berichte über den Nachweis azolresistenter Isolate von *Aspergillus fumigatus* aus klinischen Materialien.

Der folgende Beitrag soll über die molekularen Grundlagen, die Diagnostik und das Auftreten von azolresistenten *Aspergillus-fumigatus*-Isolaten in Deutschland sowie weltweit informieren.

Die Triazol-Antimykotika Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol hemmen die Lanosterol-14- α -Demethylase (Cyp51) des Schimmelpilzes und blockieren dadurch die Synthese des essenziellen Zellwandbausteins Ergosterol.¹ Die Prognose der invasiven Aspergillose bei hämatologischen Hochrisikopatienten hat sich nicht zuletzt dank des Einsatzes dieser Antimykotika in der letzten Dekade verbessert.²

Schon kurz nach Einführung von Itraconazol vor über 20 Jahren wurden im Jahr 1997 die ersten klinischen *Aspergillus-fumigatus*-Isolate mit Resistenzen gegen dieses Triazol beschrieben.³ Zunächst traten diese in den Niederlanden, in Großbritannien und in Spanien auf. Mittlerweile liegen Einzelberichte darüber aber weltweit vor, die z. T. auch eine Resistenz gegen mehrere therapeutisch einsetzbare Triazol-Antimykotika beschreiben und eine besondere klinische Relevanz darstellen.⁴

Azolresistenzen können durch verschiedene **Mutationen** und **Tandem-Repeats** (TR) in der Promotorregion des Gens *cyp51A* von *Aspergillus fumigatus* entstehen, die eine reduzierte Affinität des Enzyms (s. o.) zu Antimykotika bedingen; die katalytische Aktivität bleibt jedoch erhalten. Bisher wurde weltweit am häufigsten die Kombination der Punktmutation L98H mit einem 34-Basenpaar-Tandem-Repeat (TR/L98H) sowie die Punktmutation M220I nachgewiesen.⁵ Darüber hinaus wurde erst vor Kurzem über die verstärkte Expression einer **Effluxpumpe** bei resistenten *Aspergillus-fumigatus*-Isolaten berichtet, die Azole aktiv aus der Pilzzelle transportieren kann.⁶

Diese Woche

27/2013

Aspergillose

Zum Auftreten von Azolresistenz bei *Aspergillus fumigatus*

Hinweise auf Veranstaltungen

- ▶ 46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V. in Münster
- ▶ 23. Freiburger Infektiologie- und Hygienekongress

Meldepflichtige

Infektionskrankheiten

- ▶ Monatsstatistik nichtnamentlicher Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen April 2013
- ▶ Aktuelle Statistik 24. Woche 2013