

Andre Hoffmann
Dr. med. dent.

Vergleichende Bestimmung der Resistenzlage gegen Azol-Antimykotika bei Isolaten von *Candida glabrata* (Sprosspilze) im Klinikum der Universität Heidelberg

Geboren am 08.01.1979 in Bruchsal
Staatsexamen am 25.06.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. h. c. H.-G. Sonntag

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Resistenzlage von *C. glabrata* Isolaten im Klinikum der Universität Heidelberg im Hinblick auf die verwendeten Azol-Antimykotika Fluconazol und Itraconazol untersucht. Insgesamt wurden 263 verschiedene, konsekutive *C.* Isolate vergleichend mit der Mikrodilution- und der E-Test-Methode getestet. Nach Auswertung der Versuchsergebnisse und Vergleich mit der Datenbank des Hygiene-Instituts Heidelberg, verblieben 249 *C. glabrata* Isolate für die Endauswertung. Nach Ausschluss multipler Pilzisolat von einzelnen Patienten zeigte sich für die patientenbereinigte Datenauswertung eine Summe von 175 individuellen *C. glabrata* Isolaten die einen Erfassungszeitraum von 28 Monaten umfassen. Mit der punktuell bestimmten Resistenzsituation dieser Arbeit konnte die weltweit bekannte Problematik von Azol-resistenten *C. glabrata* Isolaten nachvollzogen werden. Vor allem eine hohe Resistenzlage von 76 Prozent aller *C. glabrata* Isolate gegenüber Itraconazol stellt die Wirksamkeit dieses Antimykotikums bei empirischer Anwendung ohne *in vitro* Empfindlichkeitsprüfung entscheidend in Frage. Mit dem Antimykotikum Fluconazol wurden im Gegensatz dazu deutlich weniger Resistenzen (9 Prozent) gefunden. Eine genauere Untersuchung der Patienten mit multiplen *C. glabrata* Isolaten zeigte, dass infolge einer Langzeitbehandlung mit Azolen und einer transienten Besiedlung durch *C. glabrata* Infektionen, innerhalb kürzester Zeit eine Resistenzentwicklung stattfinden kann.

Die Empfindlichkeitsprüfung der *C. glabrata* Isolate gegenüber den Antimykotika Fluconazol und Itraconazol wurde in der vorliegenden Arbeit mit den Testverfahren der Mikrodilution und des E-Tests durchgeführt. Eine direkte Gegenüberstellung von Mikrodilution und E-Test bewies eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden angewandten Testverfahren. Da i.d.R. nur eine Erregerbestimmung und nur in wenigen, klar definierten Fällen eine Empfindlichkeitsprüfung von *Candida* Isolaten in der Routinediagnostik stattfindet, konnte nur bei insgesamt 30 *C. glabrata* Isolaten ein Vergleich zwischen den hier in hohem Maße standardisiert ermittelten und den in der laufenden Routinediagnostik abgelesenen MHK-Werten vorgenommen werden. Dabei wurde festgestellt, dass die in der Routinediagnostik ermittelten MHK-Werte in vielen Fällen höher waren als die in dieser Arbeit ermittelten Werte. Dies zeigte sich im Fall des Fluconazols in fast 50 Prozent und für Itraconazol in 80 Prozent der verglichenen Isolate. Ein oft sehr schwer beurteilbarer Trailingeffekt und eine mutmaßlich darauf zurückzuführende subjektive Interpretation der Empfindlichkeitsteste durch wechselnde Mitarbeiter in der Routinediagnostik können als Ursachen für die Abweichungen gegenüber den Messwerten der beiden Testverfahren diskutiert werden. Die Empfindlichkeitstestung für alle *Candida* Arten wird in der Routinediagnostik auf dem empfohlenen RPMI-Agar durchgeführt. Spezifischer für die Empfindlichkeitsprüfung von *C. glabrata* Isolaten erweist sich jedoch die Anwendung von Casitone-Agar, da mit diesem

Nährboden der Trailingeffekt deutlich geringer ausfällt und somit die Beurteilbarkeit des Kolonienwachstums erleichtert.

Obwohl mittlerweile neuere und effektive Medikamente wie das Echinocandin-Antimykotikum Caspofungin für die Klinik zugelassen sind, ist Fluconazol mit seinen pharmakologisch vorteilhaften Eigenschaften immer noch das weit verbreitetste Antimykotikum im Klinikum. Der Kostendruck durch Veränderungen im Gesundheitssystem verlangt eine effektive und zugleich kostengünstige Behandlung, die mittels Fluconazol als Generikum im Rahmen des antimykotischen Spektrums sehr gut möglich ist. Im Gegensatz dürfte dem um ein vielfaches kostenintensiveren Caspofungin eher die Rolle als Reserveantimykotikum zukommen, welches bei besonderen Indikationen oder ggf. bei Therapieversagen von Fluconazol zum Einsatz kommt.

Das häufige Auftreten von *C. glabrata* Isolaten die gegenüber dem ebenfalls kostengünstigen Itraconazol *in vitro* resistent sind stellt die Effektivität dieses Antimykotikums und den Therapieerfolg wesentlich in Frage. Die Durchführung von Empfindlichkeitsprüfungen in der Routinediagnostik bieten dem behandelnden Arzt eine gute Möglichkeit, um bereits zeitnah zu Therapiebeginn die richtige Wahl des geeigneten Antimykotikums treffen zu können, was wiederum direkten Einfluss auf eine gute und kosteneffiziente Behandlung haben kann.