

Tätigkeitsbericht des Nationalen Referenzzentrums für Invasive Pilzinfektionen (NRZMyk) 2021



Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen (NRZMyk)

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung
und Infektionsbiologie e. V. – Hans-Knöll-Institut Jena

Adolf-Reichwein-Str. 23, 07745 Jena

www.nrz-myk.de

Zusammenfassung

Das NRZMyk konnte seine Tätigkeit auch 2021 weiter ausbauen. So nahm die Zahl der eingesandten Proben weiter zu und lag mit insgesamt 1000 untersuchten Materialen erneut über der Probenzahl des Vorjahres (2020: 835). In vergleichbarem Umfang nahm auch die Zahl der Beratungsgespräche zu. In etwa 81,5% der Fälle wurden dem NRZMyk Pilzisolat zugesandt, in den restlichen Fällen erfolgte ein Erregernachweis aus klinischem Untersuchungsmaterial. Hierbei waren insbesondere Materialien relevant, die spezifisch für eine molekulare Diagnostik gewonnen wurden. Darüber hinaus erfolgte nach wie vor in vielen Fällen ein Erregernachweis aus histopathologischen Präparaten. Insgesamt konnten 2021 131 unterschiedliche Pilzarten aus 55 Gattungen am NRZMyk nachgewiesen werden. 2021 wurde in Deutschland die erste nosokomiale Übertragung von *Candida auris* dokumentiert. Das NRZMyk war beratend am Infektionsschutzmanagement beteiligt. Es wurde eine Expertenempfehlung zum Umgang mit *C. auris* in deutschen Krankenhäusern erstellt (Publikation erwartet für Q2/2022). Das NRZMyk hat 2021 insgesamt 19 Arbeiten veröffentlicht und aktiv an der Erstellung von Leitlinien und Empfehlungen europäischer Gremien (EUCAST, ECDC) mitgewirkt. Im Rahmen eines BMBF-geförderten Forschungsvorhabens wurde ein Sentinel-Netzwerk für Invasive Pilzinfektionen aufgebaut und im Laufe des Jahres erweitert. An dem vom NRZMyk koordinierten Netzwerk sind aktuell 12 mikrobiologische Institute aus Deutschland beteiligt. Innerhalb des Netzwerks konnten für das Jahr 2021 ca. 450 *Candida* spp. aus Blutkulturen erfasst und archiviert werden.

Summary

The NRZMyk was able to further expand its activities in 2021. Accordingly, the number of samples sent to the reference center continued to increase. With a total of 1000 materials examined, the number of samples exceeded the previous year again (2020: 835). The number of counselling sessions also increased to a comparable extent. In about 81.5% of the cases, fungal isolates were sent to the NRZMyk; in the remaining cases, pathogens were detected from clinical examination material. Materials which were specifically obtained for molecular diagnostics were particularly relevant. In addition, detection of pathogens obtained from histopathological specimens occurred in many cases. In total, 131 different fungal species from 55 genera were detected at the NRZMyk in 2021. In 2021, the first nosocomial transmission of *Candida auris* was documented in Germany. The NRZMyk was involved in the infection control management of this case in an advisory capacity. An expert recommendation for dealing with *C. auris* in German hospitals was prepared (publication expected for Q2/2022). The NRZMyk published a total of 19 papers in 2021 and actively participated in the preparation of guidelines and recommendations of European bodies (EUCAST, ECDC). As part of a BMBF-funded research project, a sentinel network for invasive fungal infections was established and expanded in 2021. Currently, 12 microbiological institutes from Germany are involved in the network coordinated by the NRZMyk. Within this network, approx. 450 *Candida* spp. from blood cultures were recorded and archived for the year 2021.

1. Entwicklung, Verbesserung, Standardisierung diagnostischer Verfahren.

Forschungsprojekte des NRZMyk zur Entwicklung und Verbesserung diagnostischer Verfahren und therapeutischer Möglichkeiten werden im Folgenden kurz dargestellt. Das NRZMyk fungierte auch 2021 als Referenzlabor für den bundesweiten Ringversuch „Schimmelpilze“ des Landesgesundheitsamtes Baden-Württemberg und steht auf diese Weise im wissenschaftlichen Austausch mit anderen pilztaxonomisch arbeitenden Instituten wie der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) in Braunschweig und dem Westerdijk Fungal Biodiversity Institute (CBS) in Utrecht, NL. Das NRZMyk hat 2021 erfolgreich am INSTAND Ringversuch Hefen/Schimmelpilze teilgenommen.

Projekt: Polyphasische taxonomische Revision der *Mucoraceae*

Koordination: NRZMyk (G. Walther)

Partner: Westerdijk Fungal Biodiversity Institute (CBS) (Utrecht, G. Verkley), Center of Expertise in Mycology of Radboud University (Nijmegen, S. de Hoog), Department of Microbiology and Plant Pathology of the University of California (Riverside, Jason Stajich)

Förderung: In house.

Die Gattung *Mucor* enthält mehrere humanpathogene Arten, die sich in der Art ihrer Infektionen deutlich unterscheiden. Auch 2021 arbeitete das NRZMyk an der Revision der Mucor-Verwandtschaft. Da die Multi-Locus-Phylogenie basierend auf acht Markergenen nicht in allen Teilen unterstützt war, wurden Vorarbeiten für eine Low Coverage Genome basierte phylogenetische Analyse in Kooperation mit Jason Stajich geleistet, d.h. die fehlenden Stämme wurden beschafft und deren DNA extrahiert. Die Genome werden derzeit sequenziert, Mitte 2022 wird mit dem Abschluss des Projektes gerechnet.

Projekt: FINAR2.0 (*Fungal Infections and Emerging Azole Resistance*)

Koordination: NRZMyk (O. Kurzai)

Partner: Interdisziplinäres Zentrum für Nutzpflanzenforschung (Halle, H. Deising), Biotype Diagnostic GmbH (Dresden, W. Brabetz)

Förderung: BMBF (InfectControl 2020) 01.04.2019-31.8.2022

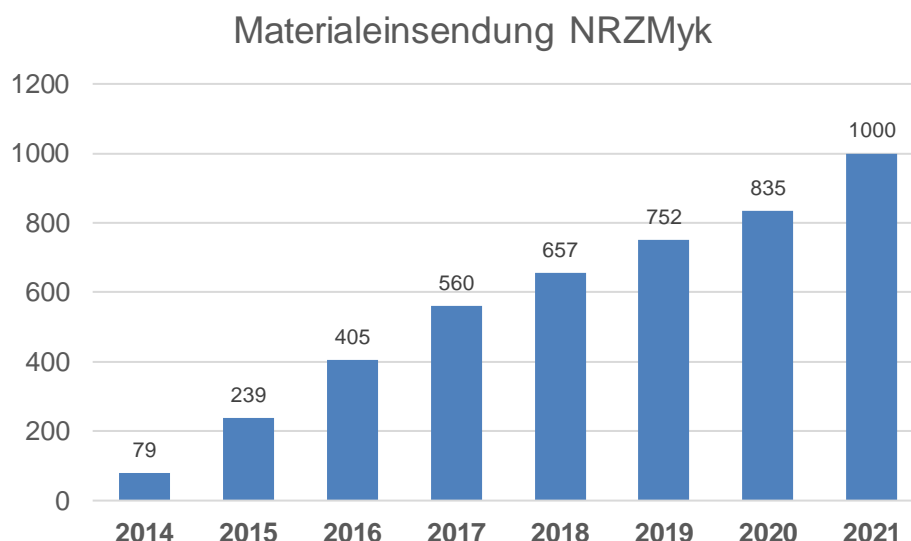
In FINAR2.0 wird aufbauend auf dem Vorläuferprojekt FINAR die Entwicklung von Azolresistenz bei *Aspergillus fumigatus* in der Umwelt analysiert. Die bereits existierende Stammsammlung von *A. fumigatus* Isolaten (FINAR 2016-2018) aus agrarischen Ökosystemen, von Patienten und infizierten Vögeln wird durch zusätzliche Luft- und Bodenproben erweitert. Basierend auf Resistenzanalysen dieser Isolate wird die Resistenzselektion systematisch erfasst und ihre klinische Relevanz analysiert. Dies bildet die Grundlage für die Entwicklung strategischer Maßnahmen zur Eindämmung von Resistenzentstehung in der Landwirtschaft. 2021 konnte erstmals das Pangenom von *A. fumigatus* umfassend beschrieben und auch im Hinblick auf Virulenz und Resistenz charakterisiert werden (Barber *et al.*, Nat. Microbiol. 2021). Darüber hinaus wurde im Rahmen dieses Projekts ein Labornetzwerk aufgebaut (siehe 4.)

Projekt: Erregerspektrum bei Schimmelpilzkeratitis**Koordination:** NRZMyk (O. Kurzai, G. Walther)**Partner:** Augenkliniken Universitätsklinikum Düsseldorf und Würzburg**Förderung:** IZKF UKW 01.04.2020-31.3.2023

In einer retrospektiven Analyse (Walther et al., 2021) wurden die Erreger von Augeninfektionen durch Schimmelpilze in Deutschland analysiert und ihre Empfindlichkeitsprofile bestimmt. Alle zwischen 2014 und 2020 an das NRZMyk geschickten Stämme wurden molekular identifiziert und die MHKs für relevante Antimykotika nach EUCAST-Referenz bestimmt. Bei insgesamt 242 Stämmen (66 Arten) war *Fusarium* die dominierende Gattung, gefolgt von *Aspergillus*, *Purpureocillium*, *Alternaria* und *Scedosporium*. Die am häufigsten vorkommenden Arten waren *Fusarium petroliophilum*, *F. keratoplasticum* und *F. solani* aus dem *Fusarium solani*-Artenkomplex. Natamycin als first-line topisches Therapeutikum war bei den meisten Arten wirksam, nicht aber bei *Aspergillus flavus* oder *Purpureocillium* spp. Einige Stämme von *F. solani* weisen ebenfalls MHKs von über 16 mg/L auf (vgl. Walther et al., 2021).

2. Über die Routine hinausreichende Diagnostik und Feintypisierung von Erregern**Probeneingang:**

Der Probeneingang am NRZMyk nahm von 835 in 2020 auf 1000 Proben in 2021 zu (Anstieg: 19,8%; Abb. 1). Unter den 2021 eingesandten Proben waren 185 klinische Materialien und 815 Vitalstämmen. Alle Stämme wurden molekular bestimmt und in der Mehrheit der Fälle (769 von 815 Stämmen) einer Resistenztestung nach EUCAST-Protokoll unterzogen (Detailangaben in Tabelle 1). Charakteristisch für die Arbeit des NRZMyk ist das große Spektrum nachgewiesener und identifizierter Erreger.

Abb. 1. Anzahl eingehender Proben seit Etablierung des NRZMyk in 2014

Tab. 1 (A-D): Leistungsdaten des NRZMyk für das Jahr 2021

1A Klinische Proben

Klinische Proben	Anzahl
Gewebeproben – nativ	42
Gewebeproben - Paraffin-Präparate	31
Punktate	15
BAL / Bronchialsekrete	28
Trachealsekrete	3
Blut / Serum	21
Liquor	22
DNA-Extrakte	16
Sonstige	7
gesamt	185

1B Klinische Isolate

Gattung	Art	Anzahl
Arthographis	kalrae	2
Aspergillus	clavatus	2
	flavus	10
	fumigatus	254
	niger	2
	ochraceus	2
	terreus	9
	thermomutatus	2
	tubingensis	12
	udagawae	3
Candida	welwitschiae	6
	albicans	64
	auris	13
	dublinsiensis	5
	glabrata	65
	guilliermondii	16
	krusei	21
	lusitaniae	8
	orthopsilosis	5
	parapsilosis	32
Cryptococcus	tropicalis	7
	neoformans	5
Epicoccum	layuensis	2
	mezzettii	2
Exophiala	dermatitidis	8
Fusarium	delphinoides	2
	dimerum	4
	falciforme	2
	keratoplasticum	6
	musae	4
	oxysporum	4
	Komplex	4
	petroliphilum	8
	proliferatum	8
	solani	17
Geotrichum	verticillioides	3
	veterinarium	2
	candidum	2
	marxianus	3
Lichtheimia	corymbifera	4

Lomentospora	prolificans	4
Malassezia	furfur	2
Mucor	circinelloides	8
	velutinosus	2
Penicillium	chrysogenum	2
	glabrum	2
Porostereum	spadiceum	3
Purpureocillium	lilacinum	4
Rhizopus	arrhizus	12
	microsporus	12
Rhodotorula	mucilaginosa	3
Scedosporium	apiospermum	33
	boydii	2
Scopulariopsis	alboflavescens	2
Trichophyton	mentagrophytes	4
Trichosporon	asahii	15
Verruconis	gallopava	2
Yarrowia	lipolytica	3
Sonstige	(1x nachgewiesene Arten)	74
	gesamt	815
	davon	
	Resistenztestung	769

1C Molekulare Resistenztestungen

Art	Ziel-Gen	N (gesamt)	N (Mutation)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	P450-Sterol-14-Demethylase-Gen (cyp51A)	38	33
<i>Candida albicans</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase (FKS1)	14	13
<i>Candida glabrata</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase (FKS1, FKS2)	34	31
<i>Candida tropicalis</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase (FKS1)	2	2

1D Subtypisierungen bei Ausbruchsverdacht

Art	Methode	N (gesamt)	Ausbruchsverdacht
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Mikrosatelliten-PCR	2	0
<i>Trichosporon asahii</i>	RAPD-PCR	1	0
<i>Meyerozyma guilliermondii</i>	Genom-Sequenzierung	1	1

Die Speziesidentifizierung der Erreger invasiver Mykosen erfolgt am NRZMyk mittels sequenzbasierter Verfahren. Nach erfolgter Gattungszuordnung anhand der Morphologie werden standardmäßig Sequenzierungen von Markergenen durchgeführt, die in der Mehrzahl der Fälle eine Artdifferenzierung der Isolate erlauben. Die Bestimmung der Spezies erfolgt auf Basis von internen Alignments, die nur sicher charakterisierte Isolate umfassen und entsprechend der taxonomischen Entwicklungen aktualisiert werden. Am NRZMyk werden je nach Art des Erregers verschiedene PCR- und Sequenz-basierte Methoden der Feintypisierung eingesetzt. Dazu gehören RFLPs (Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus), RAPDs (Randomly Amplified Polymorphic DNA), Mikrosatelliten-PCR und Multilokus-Sequenztypisierung (MLST).

2021 wurden zwei Feintypisierungen mittels Mikrosatelliten-PCR bei *Aspergillus fumigatus* und eine Feintypisierung mittels RAPD-PCR bei *Trichosporon asahii* durchgeführt. In allen drei Fällen gehörten

die eingesandten Isolate zu verschiedenen Stämmen. Im Rahmen einer Gesamtgenom-basierten Typisierung von *Meyerozyma guilliermondii* bei Ausbruchsverdacht wurde die genetische Identität der zu untersuchenden Stämme bestätigt.

3. Führen einer Stammsammlung und Abgabe von Referenzstämmen

Die Jenaer Mikroorganismensammlung (*Jena Microbial Resource Collection/JMRC*) am HKI fungiert als Stammsammlung des NRZMyk. Bisher wurden etwa 3700 klinische Stämme über das NRZMyk aufgenommen. Die in dieser Kollektion enthaltenen Stämme sind aus wissenschaftlicher Sicht besonders wertvoll, da sie alle molekular identifiziert sind, für die Mehrheit der Stämme Resistenzprofile für alle wichtigen Antimykotika vorliegen und für Stämme mit nachgewiesener phänotypischer Resistenz auch eventuelle Mutationen der Zielgene bekannt sind, was die Stammauswahl zu Forschungszwecken wesentlich erleichtert. Auf Anfrage werden diese Stämme für diagnostische und wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung gestellt.

4. Aufbau und koordinierende Pflege eines Netzwerks diagnostischer Einrichtungen.

Innerhalb der Kooperation „Sentinel – Labornetzwerk Invasive Pilzinfektionen“ im Rahmen des Forschungsprojekts FINAR 2.0 wurden seit Bestehen insgesamt ~1000 *Candida* spp. (21 unterschiedliche Arten) aus Blutkulturen erfasst und archiviert. Ebenfalls konnten, neben epidemiologisch relevanten Aspekten, Resistenzdaten (ca. 5000 MHK-Werte) durch ein online basiertes Erfassungssystem zentral gesammelt werden. Allein in 2021, dem zweiten Jahr der Kooperation, wurden ca. 450 Isolate in die Stammsammlung integriert.

Somit wurde durch das NRZMyk als koordinierendes und verwaltendes Labor ein erster Meilenstein in einer aktiven Surveillance und einem stetigen „monitoring“ der Dynamik invasiver Candidämien innerhalb Deutschlands gesetzt. Eine umfassende Auswertung und Publikation dieser Daten ist für 2022 geplant. Zudem konnte das Netzwerk erstmals um zwei Teilnehmer auf insgesamt 12 mikrobiologische Institute erweitert werden.

5. Beratungstätigkeit, Weiterbildungen und Öffentlichkeitsarbeit.

Das NRZMyk fungiert weiterhin als Experte für die Bewertung von Pilzen in der GESTIS-Biostoffdatenbank, die Informationen für den sicheren Umgang mit Biostoffen am Arbeitsplatz, wie z. B. die erforderlichen technischen, organisatorischen und persönlichen Schutzmaßnahmen bei gezielten Tätigkeiten in Laboratorien, in der Biotechnologie und der Versuchstierhaltung enthält. (<http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Biostoffdatenbank/index.jsp>).

Neben der Bearbeitung eingesendeter Proben steht das NRZMyk auch als Ansprechpartner für Ärzte und Mikrobiologen bei Fragen zur Diagnostik, Therapie und zum klinischen Management opportunistischer invasiver Pilzinfektionen zur Verfügung. In 2021 wurden Beratungsleistungen vorwiegend telefonisch oder selten per E-Mail durchgeführt (etwa 10/Woche). Das NRZMyk informiert auf seiner Homepage www.nrz-myk.de über den Leistungskatalog und das Prozedere zur Einsendung von Probenmaterial (inkl. herunterladbares Einsendeformular), über angebotene Weiterbildungsveranstaltungen sowie über Erreger invasiver Pilzinfektionen. Darüber hinaus werden

per Newsletter aktuelle Informationen aus dem Gebiet der Mykologie verbreitet.

Mitarbeiter des NRZMyk waren an zahlreichen Fortbildungsveranstaltungen beteiligt (Tab. 2) und beteiligten sich aktiv an der Fortbildungsreihe Mykosen am Mittwoch der DMykG e.V.

Tab. 2: Ausgewählte Vorträge auf Fachveranstaltungen

Name	Titel des Vortrages	Anlass (Tagung etc.)	Ort	Datum
Kurzai	Nosokomiale Pilzinfektionen – ein Überblick	Berliner Hygieneworkshop	Berlin	24.01.2021
Walther	Update: Resistenztestung von Pilzen	DGHM-Fachgruppentreffen „Diagnostische und Klinische Mikrobiologie“	Online	17.06.2021
Walther	Augeninfektionen durch filamentöse Pilze in Deutschland – Artenspektrum und Antimykotika-Empfindlichkeit	55. Wissenschaftliche Tagung der DMykG	Online	27.09.2021
Kurzai	A journey of fungal infections	6. Gemeinsame Tagung von DGHM+VAAM	Leipzig	11.03.2021
Walther	New insights into the evolution of the Mucorales	Internationale Jubiläumstagung „100 Jahre DGfM“	Blaubeuren	04.10.2021
Walther	Fusarium, Aspergillus & Co. – Keratitis erregende Pilze	Webinar „Mykosen am Mittwoch“ der DMykG	Online	17.11.2021
Kurzai	Beta-D-Glucan als Biomarker: Die mikrobiologische Perspektive	54. Wissenschaftliche Tagung der DMykG	Online	17.09.2021
Kurzai	Fungal pathogens – from natural habitats to human infection	World Health Summit Berlin 2020	Online	26.10.2021
Kurzai	Epidemiologie invasiver Schimmelpilzinfektionen	Pfizer Scientific Advisory Board	Online	10.11.2021

6. Zusammenarbeit mit Referenzlaboratorien, WHO Zentren, int. Ringversuche

Über die enge Zusammenarbeit mit den assoziierten Partnern des NRZMyk in Deutschland hinaus kooperiert das NRZMyk auch mit Referenzlaboratorien auf internationaler Ebene. Das NRZMyk steht im engen Austausch mit allen relevanten Referenzzentren in Europa. Neben den direkten bilateralen Kontakten erfolgt der Austausch auch über die einschlägigen Gremien der ESCMID (*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) und der ISHAM (*International Society for Human and Animal Mycology*).

7. Analyse der epidemiologischen Situation in Deutschland, Surveillanceprojekte

Kooperation mit FungiScope

Die 2015 begonnene Kooperation des NRZMyk mit FungiScope, einem weltweiten Register für seltene Pilzinfektionen (Leitung Prof. Oliver Cornely, Köln), wurde fortgeführt. Im Rahmen dieser Kooperation werden Einsender des NRZMyk gebeten, klinische Daten zu seltenen, am NRZMyk diagnostizierten Mykosen im Rahmen des Infektionsregisters FungiScope zu erfassen. FungiScope stellt dazu Dokumentationshilfe zur Verfügung (vgl. auch unten: COVID-19 assoziierte invasive Pilzinfektionen).

Etablierung eines Registers für Mykotische Keratitiden (www.pilzkeratitis.de)

Die mykotische Keratitis ist ein seltenes, aber sehr ernstzunehmendes ophthalmologisches Krankheitsbild mit visus- oder gar bulbusedrohendem Verlauf. Gemeinsam haben das NRZMyk und die Universitätsaugenklinik Düsseldorf 2015 das Deutsche Pilz-Keratitis Register ins Leben gerufen. In diesem Register werden klinische Daten von Patientinnen und Patienten mit mittels PCR, Kultur, Histologie oder konfokaler Mikroskopie gesicherter mykotischer Keratitis gesammelt. Parallel erfolgt eine Asservierung der Erreger am NRZMyk. 2021 wurde eine Zusammenfassung der Daten aus dem Register publiziert (Roth *et al.*, 2021).

Etablierung eines Sentinel-Labornetzwerks

Vgl. Punkt 4.

COVID-19 assoziierte invasive Pilzinfektionen

Im Zusammenhang mit COVID-19 wurden weltweit invasive Pilzinfektionen (CAPA: COVID-19 assoziierte pulmonale Aspergillose; CAM: COVID-19-assoziierte Mucormykose; CAC: COVID-19 assoziierte Candidämie) beschrieben. Am NRZMyk wurde in 2020/2021 in 137 Fällen eingesendeter Materialien die Angabe COVID-19 gemacht (117 *Aspergillus* spp.; 12 *Candida* spp., 8 sonstige). Dies zeigt, dass auch in Deutschland die hohe Zahl intensivmedizinisch behandelter COVID-19 Patienten zu einem potenziellen Anstieg invasiver Pilzinfektionen geführt hat. Das NRZMyk hat in Zusammenarbeit mit FungiScope COVID-19 assoziierte Mucormykosen und Aspergillus-Tracheobronchitiden aufgearbeitet (Seidel *et al.*, 2021 und Koehler *et al.*, 2022). Die erste in Deutschland dokumentierte Transmission von *C. auris* ereignete sich auf einer COVID-19 Intensivstation (vgl. 8.)

8. Aufdeckung von Ausbrüchen oder Ausbruchsgefahren

Von besonderer Bedeutung ist nach wie vor die Beobachtung der aktuellen Ausbreitung von *Candida auris* in Deutschland (Tab. 3). Das NRZMyk beteiligt sich hierbei in enger Absprache mit dem RKI an den entsprechenden Erhebungen durch das ECDC.

2021 wurde erstmals in Deutschland eine nosokomiale Übertragung von *C. auris* dokumentiert. Betroffen war eine COVID-19 Intensivstation. Der Indexpatient wurde aus einem Krankenhaus in Nordafrika nach Deutschland verlegt und war mit *C. auris* kolonisiert. Der Kontaktpatient entwickelte eine *C. auris*-Sepsis. Zu den Maßnahmen der Infektionsprävention und -kontrolle gehörten die strikte Isolierung der beiden *C. auris*-Patienten und regelmäßige Untersuchungen der nicht betroffenen Patienten. In den folgenden Wochen trat kein weiterer Fall auf. Wiederverwendbare Spatel, die bei der Intubation mit dem Videolaryngoskop verwendet wurden, wurden als der wahrscheinlichste Übertragungsweg identifiziert. Das fallspezifische Hygienemanagement sowie allgemeingültige Empfehlungen für den Umgang mit *C. auris* in deutschen Krankenhäusern wurden erstellt (Publikation in Q2/2022).

Tab. 3: Am NRZMyk erfasste *C. auris* Fälle in D in 2021 (vor 2021: 17 dokumentierte Fälle)

Case Nr.	NrzID	Geburtsjahr	Folgeisolate
18	NRZ-2021-0103	1955	
19	NRZ-2021-0125	1946	
20	NRZ-2021-0194	1963	
21	NRZ-2021-0195	1971	
22	NRZ-2021-0353	1944	NRZ-2021-0556
23	NRZ-2021-0398	1963	
24	NRZ-2021-0476	k.A.	
25	NRZ-2021-0547	1974	NRZ-2021-0558; NRZ-2021-0559
26	NRZ-2021-0881	1988	

9. Epidemiologische Analyse und Bewertung der Resistenz- und Virulenzentwicklung

Das NRZMyk führt für die Mehrheit der eingehenden Isolate phänotypische Resistenztestungen mit der Mikrodilutionsmethode nach den Vorgaben des *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) durch. In ausgewählten Fällen wird darüber hinaus eine Genotypisierung der Resistenz durchgeführt. Tabelle 4 fasst die 2021 bei den einzelnen Arten nachgewiesenen Mutationen zusammen.

Tab. 4: Identifizierte Mutationen in resistenzassoziierten Zielgenen bei vorliegenden Antimykotikumresistenzen bei Isolaten der Spezies *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *C. glabrata* und *C. tropicalis* im Zeitraum Januar bis Dezember 2021

Species	Zielgen	Mutationen (Häufigkeit)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>CYP51A</i>	L98H (20), [F46Y+M172V+ E427K] (1), M220R (4), M220I (1), Y121F (2), [Y121F+T289A] (2), [Y121F, T289A, S363P, I364V, G448S] (2), [Y121F, T289A, S363P, I364V, G448S, N512T, T513H] (1)
<i>Candida albicans</i>	<i>FKS1</i>	S645F (4), S645P (4), F641S (2), F641C (1), R647G (1), A1353V (1)
<i>Candida glabrata</i>	<i>FKS1</i> und <i>FKS2</i>	S663P (16), F659del (4), F659S (3), F659V(2), F659Y(2), S663Y (1), L662W (1), P667H (1), P667T (1)
<i>Candida tropicalis</i>	<i>FKS1</i>	L642F+D648Y (1), S645P (1)

10. Beratung des Robert Koch-Instituts, Mitwirkung an Empfehlungen

Eine Mitwirkung des NRZMyk erfolgt an Empfehlungen der EUCAST zur Resistenztestung sowie bei diversen klinischen Leitlinien. In 6/2021 wurde auf Anfrage des RKI eine Stellungnahme zur aktuellen epidemiologischen Situation in Deutschland erstellt. In 10/2021 wurde das NRZMyk im Rahmen einer mündlichen Konsultation am RKI zur Neugestaltung der ICD Kodierung für invasive Pilzinfektionen angehört.

Anhang

A1 Mitarbeiterverzeichnis

Name	Funktion	Telefon	E-Mail
		03641-532...	
Prof. Dr. med. Oliver Kurzai	Leiter	1551	oliver.kurzai@leibniz-hki.de
PD Dr. rer. nat. Kerstin Voigt	Stellv. Leiterin Labor	1395	kerstin.voigt@hki-jena.de
Prof. Dr. med. Marie v. Lilienfeld-Toal	Stellv. Leiterin Klinik	1720	marie.von_lilienfeld-toal@med.uni-jena.de
Dr. rer. nat. Grit Walther	PostDoc	1038	grit.walther@leibniz-hki.de
Carmen Karkowski	TA	1052	carmen.karkowski@leibniz-hki.de
Grit Mrotzek	TA	1148	grit.mrotzek@leibniz-hki.de
Christiane Weigel	TA	1111	christiane.weigel@leibniz-hki.de
Philipp Hupel	TA	1148	philipp.hupel@leibniz-hki.de
Alexander Aldejohann	Arzt	0931-3146161	alexander.aldejohann@uni-wuerzburg.de
Anastasia Besenfelder	TA	0931-3146161	nrzmyk@hygiene.uni-wuerzburg.de
Sabrina Speiser	TA	0931-3146161	nrzmyk@hygiene.uni-wuerzburg.de

A2 Publikationsverzeichnis

1. Aldejohann AM, Herz M, Martin R, **Walther G**, **Kurzai O** (2021) Emergence of resistant *Candida glabrata* in Germany. *JAC Antimicrob Resist* 3(3), dlab122.
2. Aldejohann AM, Theuersbacher J, Haug L, Lamm OS, **Walther G**, **Kurzai O**, Hillenkamp J, Kampik D (2021) First case of *Kluyveromyces marxianus* (*Candida kefyri*) late onset keratitis after lamellar endothelial corneal graft. *Med Mycol Case Rep* 32, 21-24.
3. Barber AE*, Sae-Ong T*, Kang K, Seelbinder S, Li J, **Walther G**, Panagiotou G# & **Kurzai O**# (2021) *Aspergillus fumigatus* pan-genome analysis identifies genetic variants associated with human infection *Nat Microbiol* 6, 1526-1536.
4. Brasch J, Gräser Y, Beck-Jendroscheck V, Voss K, Torz K, **Walther G**, Schwarz T (2021) „Indische“ *Trichophyton mentagrophytes*-Stämme mit reduzierter Itraconazol-Empfindlichkeit in Deutschland. *J Dtsch Dermatol Ges* 19(12), 1723-1728. (Review)
5. Brasch J, Gräser Y, Beck-Jendroscheck V, Voss K, Torz K, **Walther G**, Schwarz T (2021) "Indian" strains of *Trichophyton mentagrophytes* with reduced itraconazole susceptibility in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 19(12), 1723-1727.
6. Forster J, Koc Ö, Koepfel MB, Hamprecht A, **Kurzai O**, Suerbaum S, Wagener J, Dichtl K (2021) β -1,3-D-glucan and galactomannan as biomarkers for the detection of invasive *Geotrichum* and *Magnusiomyces* infections: a retrospective evaluation. *J Clin Microbiol* 60(1), e0160721.
7. Fuchs F, Hof H, Hofmann S, **Kurzai O**, Meis JF, Hamprecht A (2021) Antifungal activity of nitroxoline against *Candida auris* isolates. *Clin Microbiol Infect* S1198-743X(21), 00366-9.
8. Groll AH, Gordon K, Buchheidt D, Willinger B, Heinz WJ, **Kurzai O**, Rickerts V, Cornely OA - Medical Mycology at German Academic Medical Centers (MMGAMC) Study Group (2021) State of Medical Mycology at German Academic Medical Centres: A survey of the German-Speaking Mycological Society (DMYKG) and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG). *Mycoses* 64(10), 1177-1182.
9. Loos D*, Zhang L, Beemelmans C, **Kurzai O**, Panagiotou G# (2021) DANIEL: A user-friendly web server for fungal ITS amplicon sequencing data. *Front Microbiol* 12, 720513.
10. Noster J, Köppel M, Desnos-Ollivier M, Aigner M, Bader O, Dichtl K, Göttig S, Haas A, **Kurzai O**, Pranada A, Stelzer Y, **Walther G**, Hamprecht A (2021) Bloodstream infections caused by *Magnusiomyces capitatus* and *Magnusiomyces clavatus*: epidemiological, clinical and microbiological features of two emerging yeast species. *Antimicrob Agents Chemother*
11. Roth M, Holtmann C, Daas L, Kakkassery V, **Kurzai O**, Geerling G, Bäurle S, Bayouth W, Brücher V, Cvetkova-Fischer N, Dias Blak M, Bornstein A, Fischer C, Fuest M, Grisanti S, Herwig-Carl M, Kroll S, Lenk J, Lommatzsch C, MacKenzie C, Matthaei M, Mehlan J, Messmer E, Müller V, Pawlik V, Ranjbar M, Renner-Wilde A, Rickmann A, Saeger M, Schargus M, Schwarz L, Seitz B, Steindor F, Unterlauf JD, Viestenz A, von Lilienfeld-Toal M, **Walther G** (2021) Results from the German fungal keratitis registry: Significant differences between cases with and without a history of contact lens use. *Cornea* 40(11), 1453-1461.
12. Sattler J, Noster J, Brunke A, Plum G, Wiegel P, **Kurzai O**, Meis JF, Hamprecht A (2021) Comparison of two commercially available qPCR kits for the detection of *Candida auris*. *J Fungi (Basel)* 7(2), 154.
13. Schneitler S, Bub F, Benthien S, Lepper PM, **Kurzai O**, Becker SL, Roth S (2021) Floating

- fungus balls in a blood culture bottle. Clin Microbiol Infect S1198-743X(21), 00096-3.
14. Seidel D, Simon M, Sprute R, Lubnow M, Evert K, Speer C, Seeßle J, Khatamzas E, Merle U, Behrens C, Blau IW, Enghard P, Haas CS, Steinmann J, **Kurzai O**, Cornely OA (2021) Results from a national survey on COVID-19-associated mucormycosis in Germany: 13 patients from six tertiary hospitals. Mycoses 65(1), 103-109.
 15. Siscar-Lewin S, Gabaldón T, Aldejohann AM, **Kurzai O**, Hube B, Brunke S (2021) Transient mitochondria dysfunction confers fungal cross-resistance against phagocytic killing and fluconazole. mBio 12(3), e0112821.
 16. Springer J, Held J, Mengoli C, Schlegel PG, Gamon F, Träger J, **Kurzai O**, Einsele H, Loeffler J, Eyrich M (2021) Diagnostic performance of (1→3)-β-D-glucan alone and in combination with Aspergillus PCR and galactomannan in serum of pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Fungi (Basel) 7(3), 238.
 17. Thomas-Rüddel D, Schlattmann P, Pletz M, **Kurzai O**, Bloos F (2021) Risk factors for invasive candida infection in critically ill patients - a systematic review and meta-analysis. Chest S0012-3692(21), 04112-X.
 18. Vaezi A, **Walther G**, **Kurzai O**, Mahdi D, Dadashzadeh M, Nasri E, Diba K, Badali H, Fakhim H (2021) Frequency of occurrence, seasonal variation and antifungal susceptibility of opportunistic Mucorales isolated from hospital soils in Iran. Mycoses 64(7), 780-787.
 19. **Walther G**, Zimmermann A, Theuersbacher J, Kaerger K, von Lilienfeld-Toal M, Roth M, Kampik D, Geerling G, **Kurzai O** (2021) Eye infections caused by filamentous fungi: Spectrum and antifungal susceptibility of the prevailing agents in Germany. J Fungi (Basel) 7(7), 511.

A3 Abkürzungsverzeichnis

AS	Aminosäure
AMB	Amphotericin B
Ani	Anidulafungin
AspiRS	<i>Aspergillois Intrinsic Risk Stratification Study</i>
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BLAST	<i>Basic Local Alignment Search Tool</i>
CAS	Caspofungin
CBS	<i>Centraalbureau voor Schimmelcultures</i>
CYP51A	14 α -sterol Demethylase Gen
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase
DHPS	Dihydropteroat-Synthase
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> - Desoxyribonukleinsäure
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen
EF1alpha	Elongation Faktor 1 alpha
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
FFSC	<i>Fusarium fujikuroi</i> species complex
FOSC	<i>Fusarium oxysporum</i> species complex
FSSC	<i>Fusarium solani</i> species complex
FKS	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 1
HKI	Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut Jena
HS	Hotspot Region
ITR	Itraconazol
ITS	<i>Internal transcribed spacer</i>
JMRC	<i>Jena Microbial Resource Collection</i>
LSU	<i>large subunit</i>
MLST	Multilokus-Sequenztypisierung
ÖGD	Öffentlicher Gesundheitsdienst
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
POS	Posaconazol
RAPDs	<i>Randomly Amplified Polymorphic DNA</i>
RFLPs	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> - Ribonukleinsäure
TEF	Translationselongationsfaktor 1alpha
Terb	Terbinafin
VOR	Voriconazol