

Candida auris: Problempilz auf dem Vormarsch

Früh erkennen und therapieren

Nicht einmal zehn Jahre nach der Erstbeschreibung hat sich *Candida auris* zu einem weltweit verbreiteten Problemerreger entwickelt. Die Hefe verursacht Spitalinfektionsausbrüche, kontaminiert ganze Stationen und ist häufig multiresistent gegen gängige Antimykotika. Am 28. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) berichteten Experten von ihren Erfahrungen im Umgang mit dem Erreger.

Candida auris hat es in die Schlagzeilen geschafft. Die bis vor Kurzem völlig unscheinbare Hefe wurde zum potenziellen «Superbug» erklärt und von den amerikanischen Centers of Disease Control (CDC) auf die Liste der ernsthaften Bedrohungen gesetzt. Der Grund: *Candida auris* kann Spitalinfektionsausbrüche in der Grössenordnung von Bakterien verursachen und neigt zur Resistenzbildung. Die Erstbeschreibung erfolgte im Jahr 2009 in Japan – damals bereits in Zusammenhang mit einem hospitalisierten Patienten (1). «Seither wird *C. auris* als japanischer Erreger wahrgenommen», sagte Dr. Jacques F. Meis vom Canisius-Wilhelmina-Krankenhaus in Nijmegen, «was unfair ist, da der Pilz zwar in Japan zum ersten Mal beschrieben wurde, Japan damit aber weit weniger Probleme hat als andere Länder.» In den folgenden Jahren häuften sich nämlich die Fallberichte über Ausbrüche in Korea und Indien. Bei Letzteren alarmierte die Infektiologen der Umstand, dass derselbe Pilzstamm praktisch gleichzeitig im Norden und Süden des Landes auftauchte. Die Sequenzierung des Pilzgenoms zeigte lediglich eine geringe Variation (2).

Candida auris in der Schweiz

Bisher wurden *C.-auris*-Ausbrüche in Europa vorwiegend in London und Valencia beschrieben, selten in anderen Ländern bei Reisenden aus endemischen Regionen. Auch in der Schweiz wurde im Oktober letzten Jahres ein erster Fall einer *C.-auris*-Infektion dokumentiert. Eine 74-jährige Patientin, die im Nordosten Spaniens in den Ferien gewesen war, starb letztlich an den Komplikationen einer Lungenentzündung, bei der im Verlauf *C. auris* aus der Trachea isoliert werden konnte. Die behandelnden Kollegen haben den Fall kürzlich publiziert und präventive Strategien diskutiert, um der weiteren Verbreitung des Erregers bestmöglich begegnen zu können. Insbesondere die mikrobiologischen Labors sollten sich der mit der Identifizierung von *C. auris* einhergehenden Herausforderungen bewusst sein.

Mü

Riät A et al.: First case of *Candida auris* in Switzerland: discussion about preventive strategies. *Swiss Med Wkly* 2018; 148: w14622.

Resistenz gegenüber Fluconazol ist die Regel

Die ersten Fälle in den USA und in Europa wurden schliesslich 2016 publiziert (3, 4). Die Genomsequenzierung zeigte, dass die Ausbrüche auf drei Kontinenten unabhängig voneinander erfolgt waren und dass zwischen den verschiedenen Abstammungsgemeinschaften (Kladen) erhebliche genetische Differenzen (bei hoher Klonalität innerhalb der Kladen) bestanden (5). *C. auris* ist phylogenetisch verwandt mit *C. krusei*, *C. lusitaniae* und *C. haemulonii*, bei denen Resistenzen gegenüber Fluconazol und Amphotericin B zumindest induzierbar sind. Tatsächlich waren Multiresistenzen bei den untersuchten Isolaten häufig. So erwiesen sich die indischen Isolate zu 66 Prozent als resistent gegen Fluconazol, aber auch zu 10 Prozent als resistent gegen Amphotericin B und zu 7 Prozent resistent gegen Echinocandin (6). Meis wies darauf hin, dass einige seltene Isolate resistent gegen alle bekannten Antimykotika waren. Dass das Problem tatsächlich neu ist, zeigt eine Reevaluierung tiefgefrorener Isolate mit modernen genetischen Methoden. Unter 30 000 Proben war lediglich in einem koreanischen Isolat aus dem Jahr 1996 und in einer bisher unidentifizierten pakistanischen Probe aus dem Jahr 2008 *C. auris* zu finden.

Meis: «*Candida auris* verhält sich in mehrfacher Hinsicht ungewöhnlich. Der Pilz verursacht Ausbrüche und wird in Krankenhäusern übertragen. Im Gegensatz zu anderen *Candida*-spezies besiedelt *C. auris* sowohl Krankenhausabteilungen als auch Patienten. Das führt zu erheblichen Problemen mit der Krankenhaushygiene.» Diese beginnen bereits bei der Diagnose, denn biochemische Tests liefern falsche Resultate. Mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie kann *C. auris* jedoch identifiziert werden.

Horror: *C. auris* auf spanischer Intensivstation

Wie schwierig der Umgang mit einem *C.-auris*-Ausbruch ist, schilderte Dr. Javier Peman Garcia vom Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Valencia, der an der Intensivstation seines Hauses seit zwei Jahren mit der hartnäckigen Hefe kämpft. Der Ausbruch begann im April 2016, als bei einem Patienten nach Leberresektion eine Hefe isoliert wurde, die sich als resistent gegen Fluconazol erwies und – wie sich später heraus-

Im Text erwähnte Antimykotika

Azole (systemisch)

▲ Fluconazol	Diflucan [®] , Generika
▲ Isavuconazol	Cresemba [®]
▲ Posaconazol	Noxafil [®]
▲ Voriconazol	Vfend [®] , Generika

Echinocandine

▲ Anidulafungin	Ecalta [®]
▲ Caspofungin	Cancidas [®] , Generika
▲ Micafungin	Mycamine [®]

Polyen (systemisch)

▲ Amphotericin-B Fungizone [®] , AmBisome [®] , Generika
--

stellte – mit mehreren Tests falsch identifiziert wurde. Drei Wochen später wurde ein ähnlicher Pilz in der Blutkultur eines weiteren chirurgischen Patienten gefunden. Angesichts der ungewöhnlichen Situation entschloss man sich zur

Sequenzierung der ITS-Region (ITS: internal transcribed spacer) und identifizierte den Pilz als *C. auris*. Garcia: «Die Boxen unserer Station sind offen, wir haben keine Möglichkeit der Isolation. Auf der Station arbeiten mehr als 100 Personen, zahlreiche externe Spezialisten und Techniker besuchen regelmässig die Station.» Mit anderen Worten: Man war auf einen infektiologischen Notfall unzureichend vorbereitet. Kontaktbeschränkungen und Kontrollen der Patienten sowie des Personals auf *C. auris* begannen. In keiner einzigen Probe wurde der Pilz gefunden. Dennoch wurden sechs Wochen später sechs neue Patienten positiv auf *C. auris* getestet. Hygienemassnahmen wurden intensiviert. Trotzdem stieg die Zahl der infizierten Patienten, und *C. auris* wurde auf Betten, Tischen, Wänden und dem Boden nachgewiesen. Kolonisierte Patienten wurden täglich dekolonisiert. Die Zahl der kolonisierten Patienten und der Fälle von Candidämie stiegen weiter kontinuierlich an. Ende 2016 wurden weitere Hygienemassnahmen ergriffen und eine Schwester ausschliesslich für die Überwachung dieser Massnahmen abgestellt. Unter anderem wurden kolonisierte Patienten isoliert und konnten die Isolation erst nach drei konsekutiven negativen Kulturen verlassen. Für die Desinfektion der Betten wurde ein UV-Desinfektions-Roboter angeschafft. Damit gelang es,

die Situation zu stabilisieren. Es traten jedoch weiterhin Fälle von Candidämie mit *C. auris* auf, und der Pilz wurde weiterhin auf Patienten und Oberflächen innerhalb der Station nachgewiesen. Insgesamt wurden bis September 2017 rund 250 Patienten kolonisiert, ein Viertel davon erkrankte.

Wirksame Therapie mit Echinocandin und Amphotericin B

Glücklicherweise kam es nicht zum Auftreten von Superresistenzen. Rund 60 Prozent der Patienten mit Candidämie wurden mit einem Echinocandin behandelt, bei 40 Prozent kam eine Kombination aus Echinocandin und liposomalem Amphotericin B zum Einsatz. Die Mortalität lag bei 41,4 Prozent (7), was etwa dem entspricht, was bei Candidämien auf einer Intensivstation zu erwarten ist. Für Garcia ergeben sich aus den eigenen Erfahrungen drei Ratschläge an Ärzte anderer Intensivstationen: «Es ist wichtig, *C. auris* auf der Station früh zu erkennen. Bei infizierten Patienten sollte früh mit der antifungalen Therapie begonnen werden. Kolonisierte beziehungsweise infizierte Patienten müssen isoliert und Kontrollmassnahmen müssen eingeleitet werden. Eine Hefe mit Resistenz gegen Fluconazol sollte immer den Verdacht in Richtung *Candida auris* lenken.» Dabei sei zu bedenken, dass viele der gängigen Tests falsche oder gar keine Ergebnisse liefern werden. Seit Kurzem sei ein spezialisiertes *C.-auris*-Panel verfügbar, das innerhalb von sechs Stunden Ergebnisse liefert und alle bis heute bekannten Kläden des Pilzes erkenne. Trotz all der genannten Massnahmen dauerte der Ausbruch noch das gesamte Jahr 2017 an. Im März 2018 trat erstmals kein Fall von Candidämie mehr auf, und die Zahl der kolonisierten Patienten war auf 7 zurückgegangen.

Gegen *C. auris* aktive Antimykotika

Auch mehrere im Rahmen des ECCMID 2018 präsentierte Arbeiten beschäftigten sich mit dem *C.-auris*-Ausbruch in Valencia. So wurden 56 Isolate aus Blutkulturen mittels SensititreYeastOne® (SYO) und Etest® hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber den gängigen Antimykotika Fluconazol, Voriconazol, Posaconazol, Isavuconazol, Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin und Amphotericin B getestet. Auch Vergleiche zwischen den Ergebnissen beider Methoden wurden angestellt. Für die Interpretation der MIC-Werte (minimal inhibitory concentration) wurden die von den CDC empfohlenen Grenzwerte für *Candida* spp. herangezogen. Alle Isolate von *C. auris* erwiesen sich unabhängig vom Testverfahren als resistent gegenüber Fluconazol (MIC > 256 µg/ml). Für Voriconazol lieferten die Tests divergierende Ergebnisse. Nach Etest® waren alle Isolate resistent, laut SYO lediglich 18 Prozent. Als aktivstes Azol erwies sich Isavuconazol vor Posaconazol. Alle Isolate erwiesen sich als suszeptibel gegenüber Amphotericin B, allerdings zeigte SYO 4- bis 5-mal höhere MIC als Etest® (8).

Isavuconazol und seltene Pilze

In einer weiteren Arbeit wurde die Wirksamkeit von Isavuconazol bei anderen seltenen Hefespezies untersucht. Die In-vitro-Aktivität von Isavuconazol bei verbreiteten *Candida*- und *Cryptococcus*-Spezies ist bekanntermassen gut, doch Daten für seltene pathogene Hefen waren bisher kaum verfügbar. Für die Studie herangezogen wurden 1412 klinische Isolate von 20 *Candida*-Spezies, die bei Menschen invasive Infektionen verursacht hatten, in den Jahren 2015 bis 2017 beim französischen nationalen Referenzzentrum für invasive Mykosen und Antimykotika eingegangen waren und mittels MALDI-TOF und molekularer Methoden identifiziert wurden. Für jede einzelne Spezies wurden MIC₅₀ und MIC₉₀ (also jene MIC-Werte, die 50% bzw. 90% der getesteten Isolate inhibieren) berechnet. Für *Candida* spp. liegt die MIC₉₀ < 0,5 mg/l und für *Cryptococcus* spp. unter 0,25 mg/l. Die Studie bestätigte weitgehend die gute Aktivität von Isavuconazol, fand jedoch auch Hinweise auf Resistenzen mit MIC-Werten ≥ 4 mg/l, für *Candida albicans* (n = 3), *Candida glabrata* (n = 5), *Candida tropicalis* (n = 1) und *Candida parapsilosis* (n = 1). Alle diese Isolate waren gleichzeitig nach EUCAST-Grenzwerten multiresistent gegenüber anderen Azolen (Fluconazol, Voriconazol und Posaconazol). Auch bei einigen seltenen Spezies, nämlich *M. guilliermondii* (n = 2) und *W. anomalus* (n = 1), wurden MIC-Werte ≥ 4 mg/l gefunden. *Saprochaete clavata*, *Magnusiomyces capitatus* und *Rhodotorula mucilaginosa* zeigten hohe MIC₅₀ (≥ 1 mg/l) und MIC₉₀ (≥ 4 mg/l). Die Autoren betonen, dass ihre Daten die gute In-vitro-Aktivität von Isavuconazol bestätigen, jedoch auch Hinweise auf gegenüber Triazolen multiresistente Isolate relativ verbreiteter *Candida*- und *Cryptococcus*-Spezies sowie seltener Pilze liefern (9). ▲

Reno Barth

Quelle: Symposium «SY013 – Bad news from fungi: emerging multidrug-resistant species», im Rahmen des 28th ECCMID 2018, am 21. April in Paris.

Referenzen:

1. Satoh K et al.: *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 2009; 53(1): 41–44.
2. Chowdhary A et al.: Multidrug-resistant endemic clonal strain of *Candida auris* in India. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(6): 919–926.
3. Calvo B et al.: First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect* 2016; 73(4): 369–374.
4. Schelenz S et al.: First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016; 5: 35.
5. Lockhart SR et al.: Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 64(2): 134–140.
6. Arendrup MC et al.: Comparison of eucast and clsi reference microdilution mics of eight antifungal compounds for *Candida auris* and associated tentative epidemiological cutoff values. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(6).
7. Ruiz-Gaitan A et al.: An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonization and candidemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses* 2018. doi: 10.1111/myc.12781. [Epub ahead of print].
8. Ruiz A et al.: Antifungal susceptibility of Spanish *Candida auris* isolates determined by Etest and Sensititre YeastOne. ECCMID 2018, P0312.
9. Desnos-Ollivier M et al.: Isavuconazole MICs distribution of 20 yeast species involved in human invasive infections. ECCMID 2018, P0296.



Auf den Seiten der CDC finden Sie Empfehlungen zur Identifikation von *Candida auris* entweder unter www.rosenfluh.ch/qr/cdc_candida-auris oder direkt via QR-Code.