

Alte und neue Pilze im Blickwinkel des klinischen Alltags

Birgit Willinger

Abteilung für Klinische Mikrobiologie

Klinisches Institut für Labormedizin

Medizinische Universität Wien



***Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital**

Kazuo Satoh^{1,2}, Koichi Makimura^{1,3}, Yayoi Hasumi¹, Yayoi Nishiyama¹, Katsuhisa Uchida¹ and Hideyo Yamaguchi¹

¹Teikyo University Institute of Medical Mycology, 359 Otsuka, Hachioji, Tokyo 192-0395, ²Japan Health Sciences Foundation, 13-4 Nihonbashi-Kodenmacho, Chuo-ku, Tokyo 103-0001 and ³Genome Research Center, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, Teikyo University, Otsuka 359, Hachioji, Tokyo 192-0395, Japan

- 2009 erstmalig in Japan beschrieben – Nachweis im äußeren Gehörgang
- Erster Fall aber bereits früher (retrospektiv):
 - 1996 Süd-Korea (Candidämie bei einem Kind)
 - 2008 Pakistan
- Multiresistente *Candida* Art (bes. Fluconazol, aber auch AmB, Echinocandine) – erworbene Resistenz
- Oft nicht oder falsch identifiziert
- Eigenschaften:
 - Ovale Form der Blastosporen
 - Wachstum bei 37° und 42°C
 - Keine Keimschläuche/keine Pseudohyphen

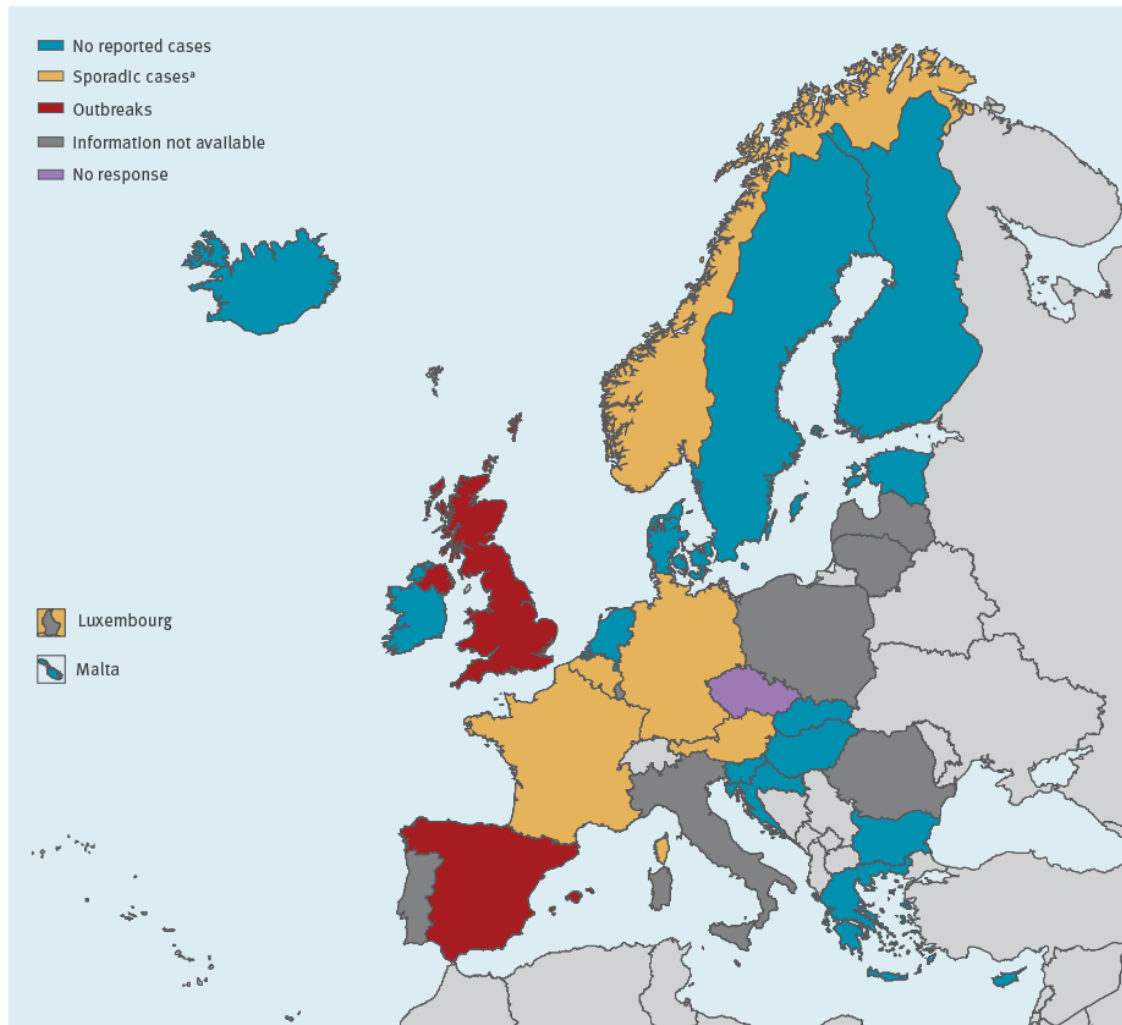


Candida auris



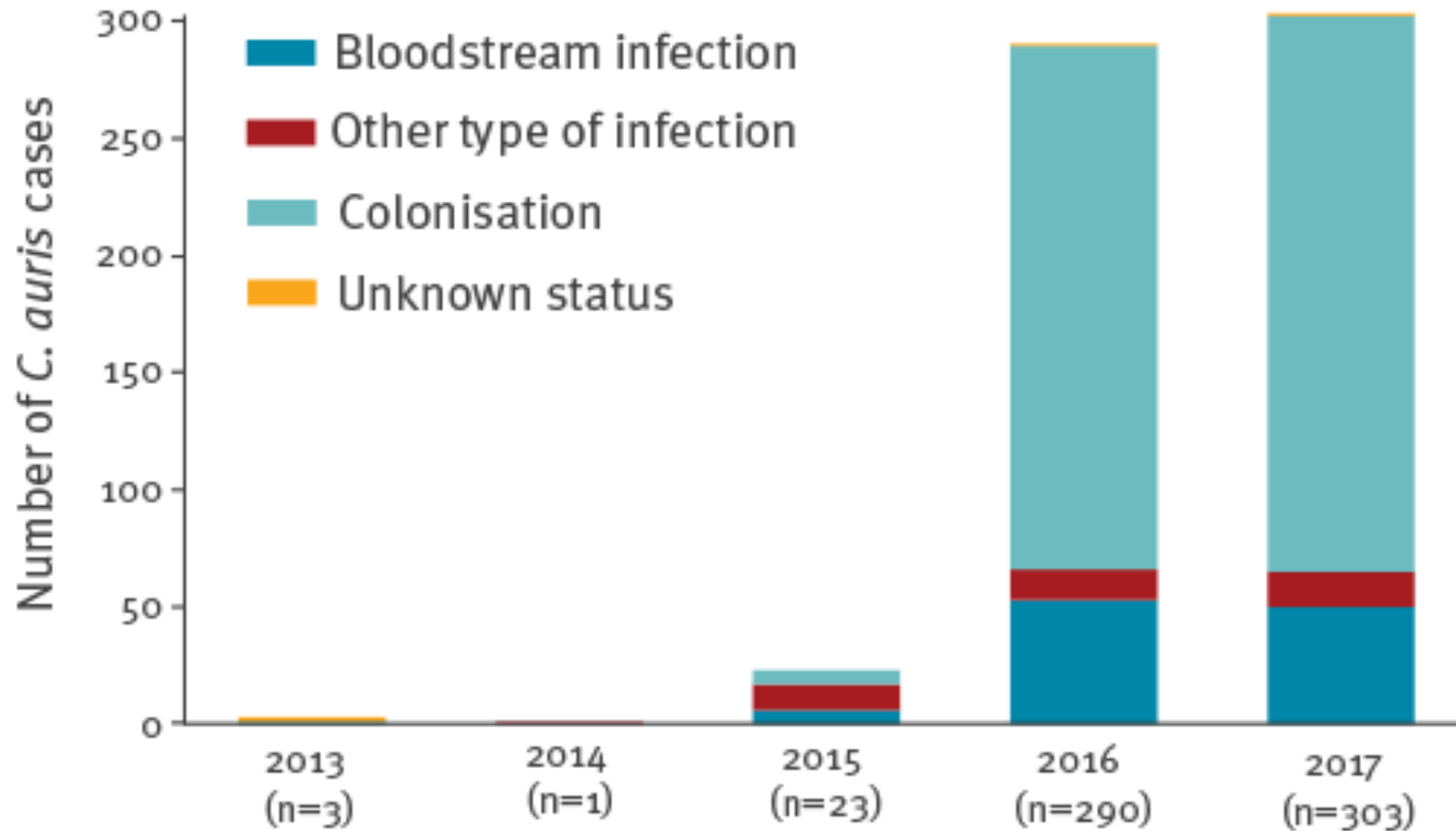
- Infektion und Kolonisation
 - bisher nur bei Risiko-Patienten beschrieben
- Vielfältiges klinisches Erscheinungsbild
 - Oberflächliche Infektionen wie Otitis externa
 - Systemisch: meist Candidämie
 - Letalität bei Candidämien: 28 – 70%
- Nosokomiale Ausbrüche mit hoher Letalität
- Behandlung auf Intensivstation als wichtigster Risikofaktor bei invasiven Infektionen
- Stämme aus Ausbrüchen zeigen multiresistentes Verhalten
- Cave: Auftreten möglicherweise durch starken **Fluconazol**-Einsatz getriggert

C. auris in Europa 2013 - 2017



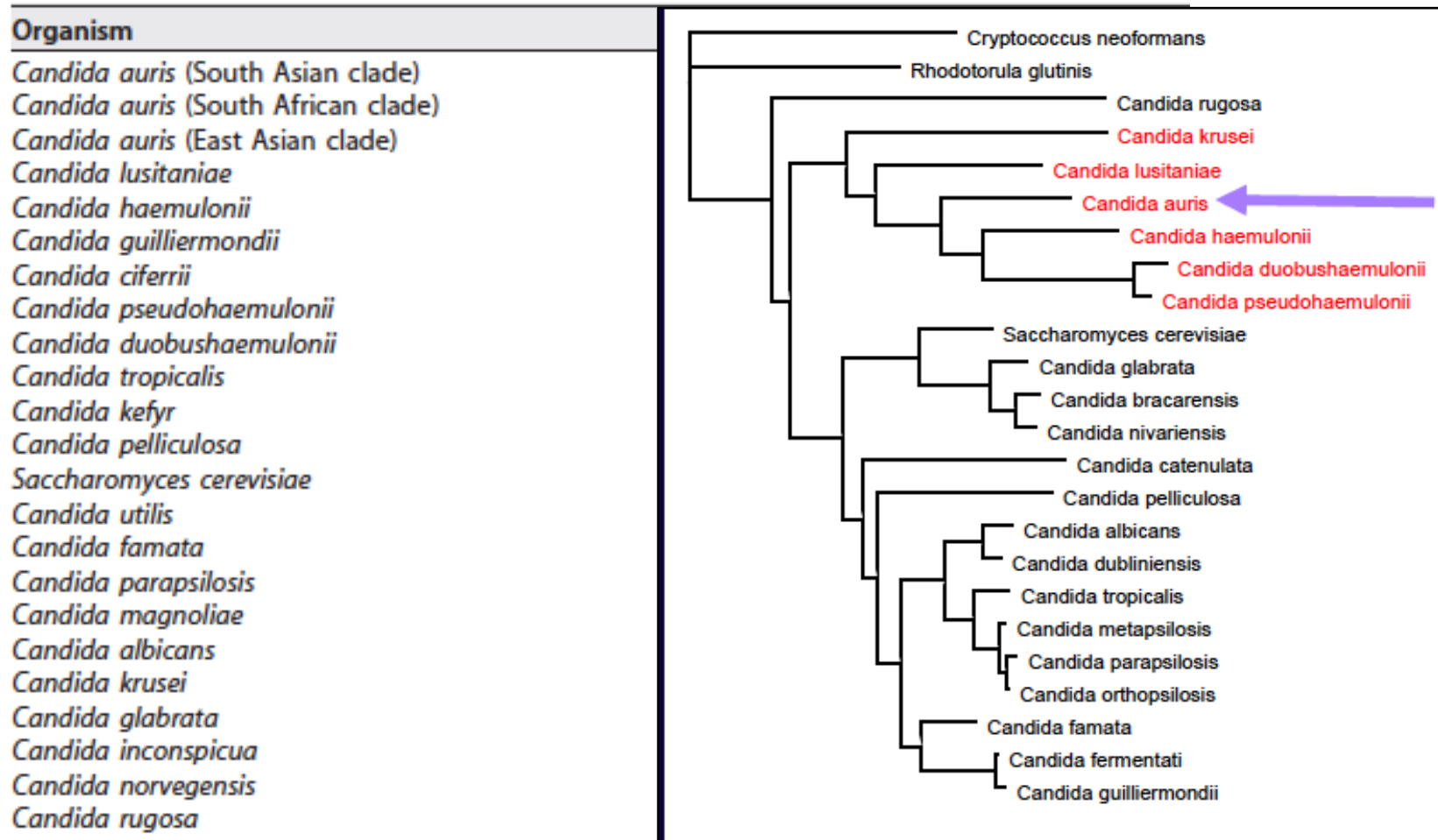
Kohlenberg et al. Euro Surveill. 2018;23(13):<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.13.18-00136>

C. auris in Europa 2013 - 2017



Kohlenberg et al. Euro Surveill. 2018;23(13):<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.13.18-00136>

C. auris - genetische Übereinstimmung mit anderen Candida spp.



Eng verwandt mit *C. haemulonii*, *C. lusitaniae*

Herausforderung in der Diagnostik: schwierige ID

Commercial assays for Candida ID	<i>C. auris</i> Identified as:	Correct <i>C. auris</i> ID
API 20C-AUX bioMerieux	<i>C. sake</i> , <i>Rhodotorula glutinis</i> , <i>C. famata</i>	No
Vitek 2 Yst (Ver <8) bioMerieux	<i>C. haemulonii</i> , <i>C. famata</i> , <i>Rhodotorula glutinis</i> , <i>C. lusitanae</i>	No
MicroScan (Beckman Coulter)	<i>C. tropicalis</i> , <i>C. albicans</i> , <i>C. catenulate</i> <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. lusitanae</i>	No
BD Phoenix yeast ID	<i>C. catenulata</i> , <i>C. haemulonii</i> ,	No
AuxaColor 2 (BioRad)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	No
Chromogenic media	Beige, white, pink (no ID)	No
→ Vitek 2 YST card version 8.01 software	<i>C. auris</i>	yes
ITS sequencing and D1D2 region 28sDNA	<i>C. auris</i>	yes
MALDI Bruker version 3.1	<i>C. auris</i>	yes
Vitek MS MALDI extended database	<i>C. auris</i>	yes
Whole genome sequencing	<i>C. auris</i>	yes

CMN Vol. 39, No. 13 July 1, 2017

Adaptiert nach S. Schelenz 2017

Empfindlichkeitsprofil bei Ausbruchstämmen

Antimykotikum	Resistenz	MHK µg/ml
Fluconazol	88-98%	≥ 32
Echinocandine	7%	≥ 8
5-Flucytosin	5%	≥ 32
Amphotericin B	10 -35%	> 2
Voriconazol	54%	≥ 4
Posaconazol	22%	≥ 8
Isavuconazol	0%	0,03 – 0,25

MDR Isolate	41%
Resistent gegenüber allen vier Gruppen	4%

Besondere Eigenschaften

- Starke Tendenz zur Besiedelung mit langer Dauer
 - Nase, Leiste, Axilla, Rektum
- Leichte Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch ($\neq$ andere *Candida* sp.) mit Tendenz zur weiteren Ausbreitung
- Leichte Übertragung aus der Umwelt und aus Patientenumgebung
- Biofilmproduzent
- Persistenz auf trockenen und feuchten Flächen
- Neigung zu Multiresistenz

➔ Ausbruchsgefahr!

Neue Fälle oft mit Reisen aus Hochrisikoländern assoziiert!

RESEARCH

Open Access

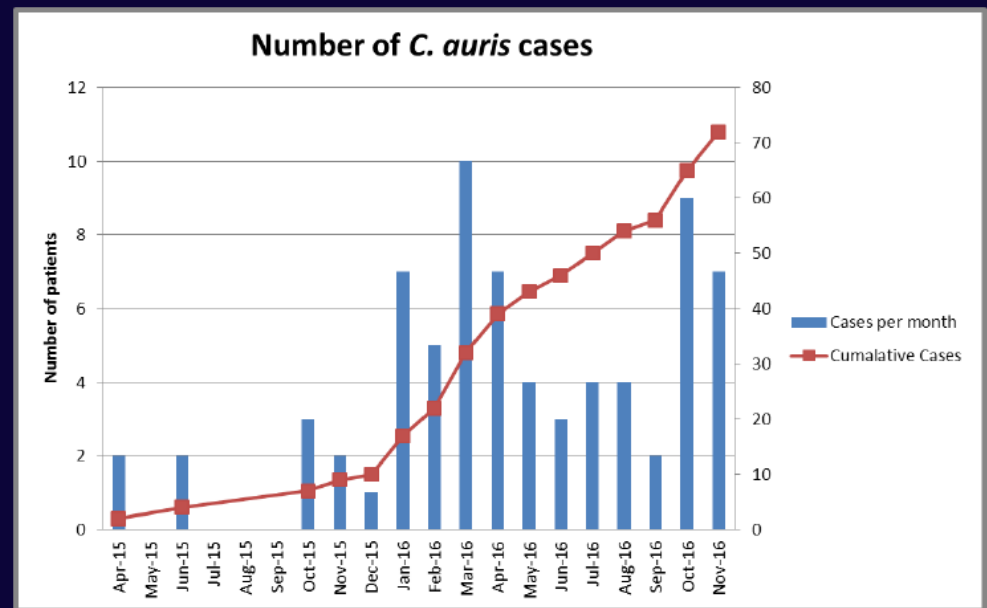


First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital

Silke Schelenz^{1,3*}, Ferry Hagen², Johanna L. Rhodes³, Alireza Abdolrasouli³, Anuradha Chowdhary⁴, Anne Hall¹, Lisa Ryan¹, Joanne Shackleton¹, Richard Trimlett⁵, Jacques F. Meis^{2,6}, Darius Armstrong-James^{1,3} and Matthew C. Fisher³

1st *C. auris* outbreak in Europe-RBH London

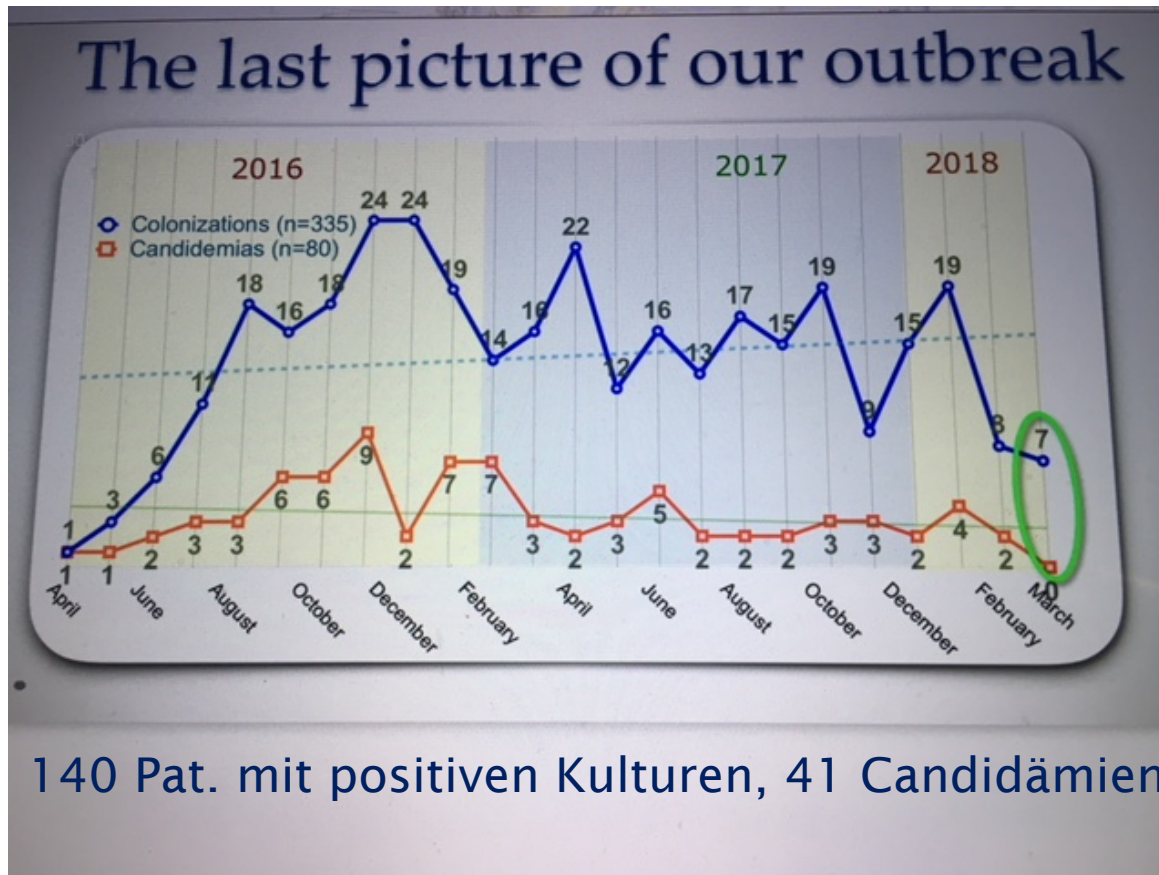
72 cases over 20 months period 2015-16



- Average *C. auris* acquisition from hospital admission 21 days
- 18% candidaemia rate, No direct attributable mortality

Schelenz S, et al. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2016 ;5:35.

C. auris – Ausbruch in Spanien



- **Vorkommen:**
 - Primär chirurg. ITS
- **Kompl.:**
 - Endokarditis
 - Durchbruchscandidämie
 - Spondylodiszitis
 - Arthritis
 - Meningitis
- Letalität 44,7%

J. Peman Garcia, ECCMID 2018

Hygiene-Maßnahmen

Body	Recommendation(s)				
	Patient screening	Contact precaution(s)	Contact screening	Decolonization procedure(s)	Environmental management
ECDC (Europe-wide)	All patients from in-country or internationally affected units transferred in; conduct active surveillance in accordance with specified protocol; screening sites include urine, feces, wounds, drain fluid, respiratory samples	Contact precautions, single room isolation; patient cohorting; dedicated nursing staff for colonized or infected patients; hand hygiene	Cross-sectional patient screening in outbreak setting		Terminal cleaning of rooms using disinfectants and methods with certified antifungal activity; environmental sampling in outbreak setting

Screening wie bei MRSA und 4MRGN zur Zeit empfohlen.

Einzelzimmer!

Achtung bei Transferierungen!

Ganzkörperwaschungen mit Chlorhexidin oder PVP-Jod (sehr effizient)

Desinfektionsmittel: Natriumhypochlorit und H₂O₂

Flächendesinfektion nach Entlassung: Chlor, H₂O₂, UV

Jefferey-Smith et al. CMR 2018, Vol. 31, Issue 1

Situation in Österreich

- Erstmaliger Nachweis im Jänner 2018 in Graz
- 22 a, männlicher Patient türkischer Herkunft, ohne Grunderkrankung
- Therapieresistente Otitis externa seit 4 a (ursprünglich als bakterielle Infektion eingestuft)
- Identifikation:
 - Rosa Farbe auf chromogenen Medien
 - Vitek 2: *Candida auris*, *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii*
 - MALDI-TOF (Vitek MS, Bruker): keine ID mit IVD-Datenbank
 - Bruker: RUO-Datenbank: *C. auris* mit niedrigem Score
 - Sequenzierung: *C. auris*

C. auris in Österreich: In vitro Aktivität

- Amphotericin B 1,0 µg/mL
- Azole:
 - Fluconazol 0,5 µg/mL
 - Itraconazol 0,006 µg/mL
 - Posaconazol 0,032 µg/mL
 - Voriconazol 0,016 µg/mL
 - Isavuconazol 0,002 µg/mL
- Echinocandine:
 - Anidulafungin 0,125 µg/mL
 - Caspofungin 0,032 µg/mL
 - Micafungin 0,125 µg/mL
- 5-Flucytosin 0,064 µg/mL

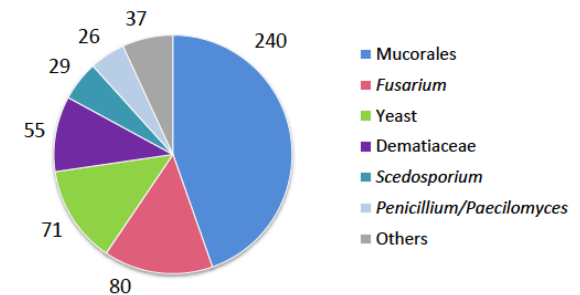
Pekard-Amenitsch et al. 2018

Warum ist C. auris wichtig?

- Kann invasive Infektionen mit hoher Letalität auslösen
- Mit konventionellen Methoden schwierig zu identifizieren und kann daher leicht übersehen werden
- Ist oft multiresistent
- Kann sich leicht im Health Care Setting ausbreiten
 - Hohe Tendenz zur Kolonisation
 - KH-Ausbrüche
- Hygienerichtlinien strikt beachten
 - Isolierung
 - Strikte Hände- und Flächendesinfektion
 - Screeningproben bei Mitpatienten
 - Surveillance mit Rückverfolgung anderer Patienten

Fusarium

- Infektionen seit 1950 beschrieben
- Primär in tropischen und subtropischen Gefilden
- Seit 1980er Jahren globales Auftreten
- Disseminierte Infektionen bei neutropenischen Patienten
- Keratitis
 - 2005 – 2007 Ausbruch mit > 300 Fällen – F. solani Komplex – kontaminiertes Reinigungsmittel (Moisturelock?)
- Vielfach intrinsische Resistenz gegenüber verschiedenen Antimykotika
- Infektionsquelle auch im Krankenhaus beschrieben (Installationssysteme und Wasserleitungen)

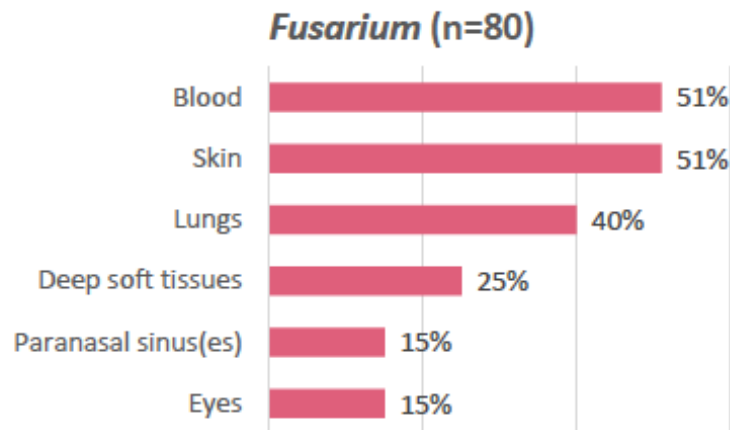


Schwierige Nomenklatur

- **F. solani Komplex (50%)**
 - F. falciforme, F. keratoplasticum (neu), F. petroliphilum, F. pseudensiforme, F. solani
- **F. oxysporum Komplex (20%)**
 - 3 Abstammungslinien
- **F. fujikuroi Komplex**
 - viele Vertreter
 - u.a. F. verticilloides (10%), F. proliferatum, F. musae
- **F. incarnatum-equiseti-Komplex**
- **F. dimerum species-Komplex**
- **F. chlamydosporum species Komplex**
- **F. sambucinum species-Komplex**
- **F. tricinctum species Komplex**

Fusariose – klinische Bilder

- Meist oberflächlich und subkutan (45%)
 - Haut 16%
 - Auge 17%
 - Nägel 8%
- Tiefe Infektionen



Pilzkeratitis

Pilzkeratitis

- **Erreger:**

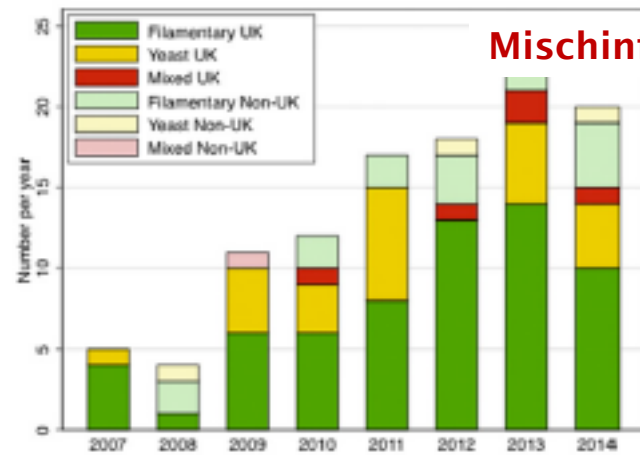
- *Fusarium* spp.
- *Aspergillus* spp.
- *Candida* spp.

- eher ältere Patienten mit schlechtem Wundheilungsvermögen

Daten aus London

- 112 Patienten
- 70% Monoinfektion
- 30% Mischinfektion mit Bakterien
- Zunahme von filamentösen Pilzen nach 2007

Type of fungal infection, 2007-2014

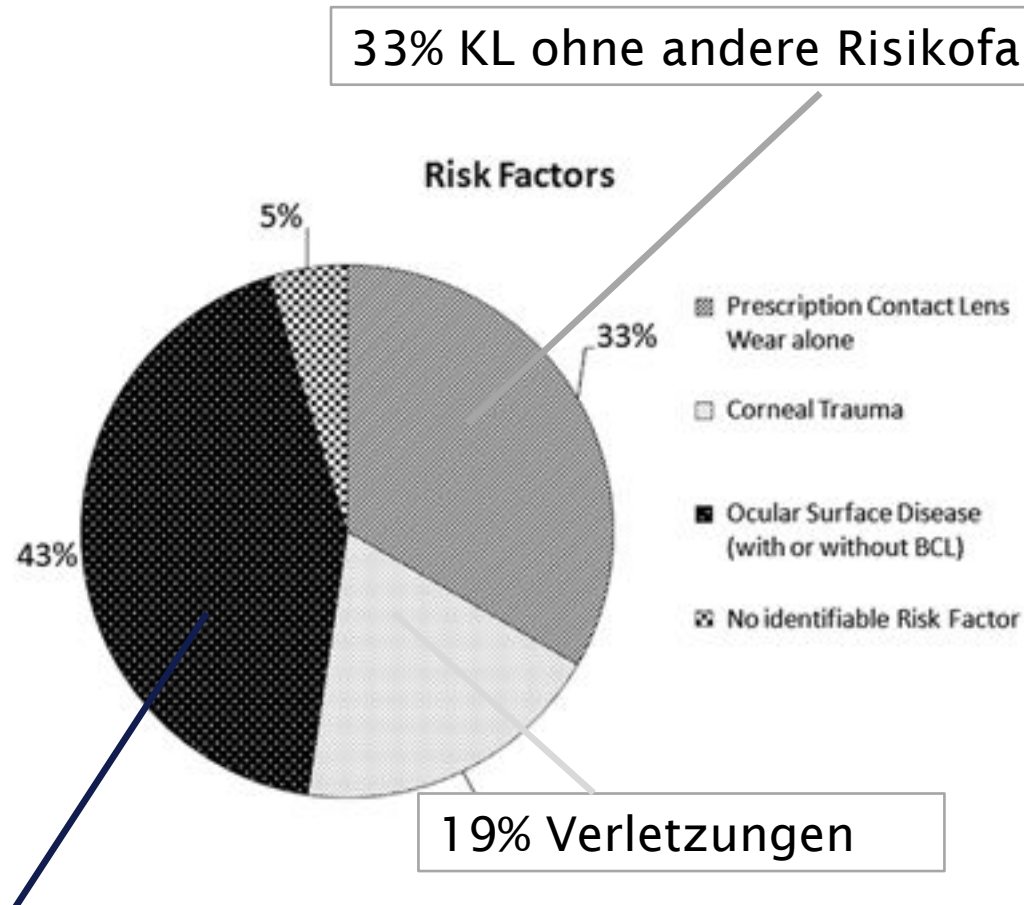


Mischinfektionen

Spross-pilze

Fadenpilze

Risikofaktoren



43% bereits bestehende Vorerkrankungen der Kornea

Pilzkeratitis

- *Erreger:*

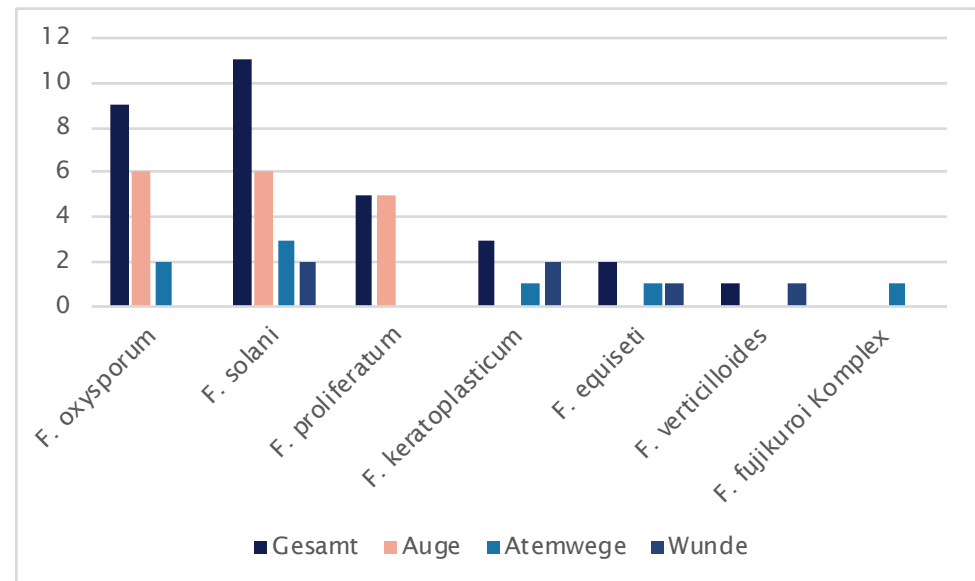
Fungal Species	n/79 (%)
One filamentary fungal isolate	
<i>Fusarium</i> sp	26 (32.9%)
<i>Aspergillus</i> sp	7 (8.9%)
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	1 (1.3%)
<i>Acremonium</i>	2 (2.5%)
<i>Paecilomyces</i>	1 (1.3%)
<i>Rhizomucor</i>	1 (1.3%)
<i>Scedosporium apiospermum</i>	1 (1.3%)
<i>Cladosporium</i>	1 (1.3%)
<i>Curvelaria</i>	1 (1.3%)
Species not defined	1 (1.3%)
Subtotal	42 (53.2%)
Two filamentary fungal isolates	
<i>Fusarium</i> sp + <i>Acremonium</i>	2 (2.5%)
<i>Fusarium</i> sp + <i>Gibberella fujikuroi</i>	1 (1.3%)
<i>Fusarium</i> sp + <i>Purpureocillium lilacinum</i>	1 (1.3%)
<i>Fusarium</i> sp + <i>Scedosporium apiospermum</i>	1 (1.3%)
<i>Aspergillus</i> sp + <i>Chrysosporium</i>	1 (1.3%)
<i>Aspergillus</i> sp + <i>Scedosporium apiospermum</i>	1 (1.3%)
Subtotal	7 (8.9%)
Yeasts only	
<i>Candida</i> sp	26 (32.9%)
Subtotal	26 (32.9%)
Yeast and filamentary fungal isolates	
<i>Candida</i> sp + <i>Fusarium</i> sp	2 (2.5%)
<i>Candida</i> sp + <i>Paecilomyces</i>	1 (1.3%)
<i>Candida</i> sp + <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1 (1.3%)
Subtotal	4 (5.2%)
Total	79 (100%)

Welche *Fusarium* spp. bei Pilzkeratitis

- *F. solani* Komplex
 - *F. keratoplasticum*
 - *F. petroliphilum* (Abwassersystem, Leitungsrohre)
- *F. oxysporum* Komplex

Spezies-Zuordnung zu Untersuchungsmaterialien – Daten aus dem AKH 2010 - 2017

- **Auge:**
 - 6 *F. oxysporum*
 - 6 *F. solani*
 - 5 *F. proliferatum*



Spezies-Zuordnung zu Untersuchungsmaterialien: Vergleich AKH Wien – NRZ Deutschland

• Auge:

- 6 *F. solani*
- 6 *F. oxysporum*
- 5 *F. proliferatum*

Taxon (no. of strains)	Clinical relevance		
	None	Yes	Unknown
FSSC (13)		13	
<i>F. falciforme</i> ^b (1)		1	
<i>F. keratoplasticum</i> ^b (3)		3	
<i>F. petroliphilum</i> ^b (6)		6	
<i>F. solani</i> ^b (1)		1	
FSSC 9 ^c (1)		1	
FSSC 25 ^c (1)		1	
<i>F. oxysporum</i> SC (6)	3		3
FFSC (3)	1	2	
<i>F. lactis</i> complex (1)		1	
<i>F. proliferatum</i> (2)	1	1	

Daten aus dem deutschen Referenzzentrum

Fusarium Fälle aus Deutschland

22 Fälle in 2 Jahren/NRZ Jena

JMRC no.	Isolate	Origin of isolate	Age (yr)	Sex	Symptoms	Contact lens?	Type of contact lens	Gardening/ livestock	Outcome
JMRC:NRZ:0012	<i>Fusarium petrophilum</i>	Corneal swab	57	Female	Endophthalmitis	Yes	Soft	Yes	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0017	<i>F. petrophilum</i>	Anterior chamber	56	Male	Endophthalmitis	Yes	Unknown	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0059	<i>F. petrophilum</i>	Corneal swab	20	Male	Endophthalmitis	Yes	Soft	Unknown	Enucleation
JMRC:NRZ:0086	<i>F. petrophilum</i>	Corneal scraping	50	Male	Endophthalmitis	Yes	Soft	Yes	Keratoplasty, enucleation
JMRC:NRZ:0106 ^b	<i>F. petrophilum</i>	Corneal swab	38	Female	Keratitis	Yes	Soft	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0575	<i>F. petrophilum</i>	Corneal swab	58	Male	Endophthalmitis	Unknown	Unknown	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0049 ^c	<i>Fusarium keratoplasticum</i>	Corneal swab	60	Female	Endophthalmitis	Yes	Soft	Unknown	Keratoplasty, enucleation
JMRC:NRZ:0131	<i>F. keratoplasticum</i>	Corneal swab	26	Female	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0163; JMRC:NRZ:0164	<i>F. keratoplasticum</i>	Contact lens; corneal swab	77	Female	Keratitis	Yes	Unknown	Unknown	Restored to normal
JMRC:NRZ:0138	<i>Fusarium falciforme</i>	Corneal swab	58	Female	Keratitis	No	Unknown	Unknown	Unknown
JMRC:NRZ:0205	<i>Fusarium solani</i>	Vitreous body	25	Female	Endophthalmitis	Yes	Unknown	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0233	FSSC 9 ^d	Unspecified	27	Female	Endophthalmitis	Yes	Soft	Yes	Restored to normal
JMRC:NRZ:0061	FSSC 25 ^d	Corneal swab	47	Female	Endophthalmitis	Yes	Soft	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0548	<i>Fusarium lactis complex</i>	Contact lens disinfectant solution	23	Female	Keratitis	Yes	Soft	Yes	Restored to normal
JMRC:NRZ:0202	<i>Fusarium proliferatum</i>	Anterior chamber	56	Female	Endophthalmitis	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown

Fusarium Fälle aus Deutschland

22 Fälle in 2 Jahren/NRZ Jena

JMRC no.	Isolate	Origin of isolate	Age (yr)	Sex	Symptoms	Contact lens?	Type of contact lens	Gardening/ livestock	Outcome
JMRC:NRZ:0012	<i>Fusarium petrophilum</i>	Corneal swab	57	Female	Endophthalmitis	Yes	Soft	Yes	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0017	<i>F. petrophilum</i>	Anterior chamber	56	Male	Endophthalmitis	Yes	Unknown	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0059	<i>F. petrophilum</i>	Corneal swab	20	Male	Endophthalmitis	Yes	Soft	Unknown	Enucleation
JMRC:NRZ:0086	<i>F. petrophilum</i>	Corneal scraping	50	Male	Endophthalmitis	Yes	Soft	Yes	Keratoplasty, enucleation
JMRC:NRZ:0106 ^b	<i>F. petrophilum</i>	Corneal swab	38	Female	Keratitis	Yes	Soft	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0575	<i>F. petrophilum</i>	Corneal swab	58	Male	Endophthalmitis	Unknown	Unknown	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0049 ^c	<i>Fusarium keratoplasticum</i>	Corneal swab	60	Female	Endophthalmitis	Yes	Soft	Unknown	Keratoplasty, enucleation
JMRC:NRZ:0131	<i>F. keratoplasticum</i>	Corneal swab	26	Female	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0163; JMRC:NRZ:0164	<i>F. keratoplasticum</i>	Contact lens; corneal swab	77	Female	Keratitis	Yes	Unknown	Unknown	Restored to normal
JMRC:NRZ:0138	<i>Fusarium falciforme</i>	Corneal swab	58	Female	Keratitis	No	Unknown	Unknown	Unknown
JMRC:NRZ:0205	<i>Fusarium solani</i>	Vitreous body	25	Female	Endophthalmitis	Yes	Unknown	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0233	FSSC 9 ^d	Unspecified	27	Female	Endophthalmitis	Yes	Soft	Yes	Restored to normal
JMRC:NRZ:0061	FSSC 25 ^d	Corneal swab	47	Female	Endophthalmitis	Yes	Soft	Unknown	Keratoplasty
JMRC:NRZ:0548	<i>Fusarium lactis complex</i>	Contact lens disinfectant solution	23	Female	Keratitis	Yes	Soft	Yes	Restored to normal
JMRC:NRZ:0202	<i>Fusarium proliferatum</i>	Anterior chamber	56	Female	Endophthalmitis	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown

Pilzkeratitis - Diagnose

- ***Untersuchungsmaterial:***

- Kontaktlinsenabstriche + Kontaktlinsenflüssigkeit: nicht sehr aussagekräftig
- Vorderkammer/Glaskörper-Punktat, Hornhautabstrich, Abrasio

- ***Diagnose:***

- Mikroskopie mit Kultur
- PCR

Pilzkeratitis - Therapie

- Fluconazol
 - Voriconazol – bei Fusarium bes. wichtig
 - Posaconazol
 - Natamycin – gute Penetration in Hornhaut
 - Echinocandine
-
- Achtung bei Fusarium
 - Hohe Resistenzrate
 - Beste Wirksamkeit: Voriconazol, AmB

Zu guter Letzt

- **Achtung auf C. auris**
 - Identifikation
 - Sporadisches Auftreten
 - Nosokomiale Ausbrüche
- **Achtung auf Fusarium**
 - Befunde ernst nehmen
 - Resistenzsituation!