

**Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung von
Candida auris
als Spender- oder Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV**

Allgemeines

Candida auris ist ein Hefepilz aus der Familie der *Metchnikowiaceae*. Er wurde zuerst in Japan aus dem Gehörgang einer Krankenhauspatientin isoliert und 2009 beschrieben [1]. Seitdem wurde von mehreren tausend Fällen aus Asien, Süd- und Nordamerika, Afrika und Europa berichtet. *C. auris* kann am zuverlässigsten anhand der Sequenz der ITS- und der D1/D2-Region der 26S rRNA von verwandten *Candida*-Spezies unterschieden werden [2] und ist phylogenetisch eng mit *Candida lusitanae*, *Candida krusei* und *Candida haemulonii* verwandt.

Die Genomsequenzen mehrerer Isolate liegen vor. Anhand ihrer Genomsequenz lassen sich vier geografische Kladen unterscheiden, die ost- und die südasiatische, die südafrikanische und die südamerikanische Klade. Die Kladen unterscheiden sich voneinander durch mehrere zehntausend *single nucleotide polymorphisms* (SNP), während die Genomsequenzen sich innerhalb der Kladen deutlich stärker ähneln und meist nur um ca. 16 bis 70 SNP variieren [3; 4]. In nachträglichen Untersuchungen von Stammsammlungen mit über 15.000 klinischen Isolatens aus Asien, Europa, Lateinamerika und Nordamerika seit 2004 wurden nur vier vor 2009 isolierte *C. auris*-Stämme aus Südkorea bzw. Pakistan identifiziert. Bei *C. auris* scheint es sich somit nicht um einen Krankheitserreger zu handeln, der seit längerer Zeit zirkuliert und in der Vergangenheit aufgrund der Ähnlichkeit zu verwandten *Candida*-Spezies falsch identifiziert wurde. Es wird vermutet, dass die Entwicklung und Verbreitung von *C. auris* durch die zunehmende Verabreichung von Antimykotika begünstigt wurde [3]. Ursprung und Verbreitungswege der Spezies sind jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

C. auris bildet weder Hyphen noch Pseudohyphen oder Chlamydosporen. Klassische *Candida*-Virulenzfaktoren wie Adhärenz, Biofilmbildung und Produktion von Phospholipase und Proteinase sind vorhanden, meist jedoch schwächer ausgeprägt als bei *C. albicans* [5].

C. auris kann den Menschen asymptomatisch besiedeln, aber auch Otomykosen, Vulvovaginitis, Perikarditis, Harnwegs-, Atemwegs- und Wundinfektionen, Candidämien und Sepsis verursachen (zusammengefasst in [6]). In der Regel betreffen Infektionen mit *C. auris* Patienten mit Immunschwäche bzw. Begleiterkrankungen. Durch *C. auris* verursachte invasive Infektionen sind mit einer hohen Letalität verbunden (30 - 60 % der hospitalisierten Patienten) [3], wobei der tödliche Ausgang der Erkrankung, aufgrund der meist vorliegenden schwerwiegenden Grunderkrankungen, nicht allein auf die Infektion mit *C. auris* zurückzuführen ist. *C. auris* kann auch immunkompetente Patienten infizieren. Bei den infizierten immunkompetenten Patienten handelte es sich meist um Patienten mit ernsthaften Erkrankungen, die zum Großteil mechanisch beatmet wurden und/oder denen zentrale Venenkatheter oder perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonden gelegt worden waren [7]. Es wurde jedoch auch von einem

Fall einer nicht-hospitalisierten 26-Jährigen mit Vulvovaginitis berichtet, die durch *C. auris* ausgelöst worden war. Über Vorerkrankungen der Patientin liegen keine Informationen vor [8]. Labor-assoziierte Infektionen oder Infektionen von medizinischem Personal sind nicht bekannt.

In einem Tiermodell erwies sich *C. auris* als ähnlich pathogen wie *Candida albicans* und *Candida glabrata* für immunkompetente Mäuse, denen eine Dosis von 1×10^5 , 1×10^6 oder 1×10^7 colony forming units (CFU) der entsprechenden Spezies intravenös verabreicht worden war. Die Letalität war bei allen drei verwendeten Infektionsdosen mit 60 – 80 % ähnlich hoch [9]. Eine andere Arbeitsgruppe berichtete jedoch, dass *C. auris* nur in immunsupprimierten Mäusen und nur bei hohen Infektionsdosen (3×10^7 CFU) invasive Candidosen hervorruft [5].

Isolate von *C. auris* sind häufig multiresistent. Von den bekannten Isolaten sind mehr als 80 % Fluconazol-, mehr als 50 % Voriconazol- und mehr als ein Drittel Amphotericin-resistent. Bei einem kleinen Teil der Isolate war zudem die *minimum inhibitory concentration* aller drei Hauptantimykotikaklassen, der Triazole, Echinocandine und Polyene, erhöht [3; 10 - 12].

Die *Centers for Disease Control and Prevention* stufen *C. auris* als *serious global health threat* ein, da der Pilz gegen verschiedene Antimykotika resistent ist, mit Standard-Diagnostikverfahren schwer zu identifizieren ist und nosokomiale Ausbrüche verursacht [13].

In der TRBA 460 „Einstufung von Pilzen in Risikogruppen“ ist *C. auris* der Risikogruppe 1 mit dem Zusatz „+“¹ zugeordnet [14].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird *Candida auris* der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Begründung

Bei *C. auris* handelt es sich um einen Hefepilz, der bei Menschen mit schweren Grunderkrankungen schwierig zu behandelnde invasive Candidosen hervorruft. Infektionen von abwehrgesunden Personen sind zudem nicht auszuschließen.

Literatur

1. **Sato K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H** (2009). *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol.* **53**(1):41-4.
2. **Lee WG, Shin JH, Young U, Kang MG, Kim SH, Park KH, Jang HC** (2011). The first three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol.*:JCM-00319.
3. **Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, Colombo AL, Calvo B, Cuomo CA, Desjardins CA** (2016). Simultaneous emergence of multi-drug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis.* **64**(2):134-40.

¹ „In Einzelfällen als Krankheitserreger nachgewiesen oder vermutet, Krankheitsfälle meist nur bei abwehrgeminderten Menschen; allerdings Identifizierung der Art oft nicht zuverlässig.“

4. **Chatterjee S, Alampalli SV, Nageshan RK, Chettiar ST, Joshi S, Tatu US** (2015). Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. *BMC Genomics*. **16**(1):686.
5. **Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee PK, Retuerto M, Salem I, Long L, Isham N, Kovanda L, Borroto-Esoda K** (2017). The emerging pathogen *Candida auris*: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother*. **61**(5):e02396-16.
6. **Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, Manuel R, Brown CS** (2018). *Candida auris*: a review of the literature. *Clin Microbiol Rev*. **31**(1):e00029-17.
7. **Adams E, Quinn M, Tsay S, Poirot E, Chaturvedi S, Southwick K, Greenko J, Fernandez R, Kallen A, Vallabhaneni S** (2018). *Candida auris* in healthcare facilities, New York, USA, 2013–2017. *Emerg Infect Dis*. **24**(10):1816-24.
8. **Kumar D, Banerjee T, Pratap CB, Tilak R** (2015). Itraconazole-resistant *Candida auris* with phospholipase, proteinase and hemolysin activity from a case of vulvovaginitis. *J Infect Dev Ctries*. **9**(4):435-7.
9. **Fakhim H, Vaezi A, Dannaoui E, Chowdhary A, Nasiry D, Faeli L, Meis JF, Badali H** (2018). Comparative virulence of *Candida auris* with *Candida haemulonii*, *Candida glabrata* and *Candida albicans* in a murine model. *Mycoses*. **61**(6):377-82.
10. **Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, Meis JF, Chowdhary A** (2015). Multidrug resistant *Candida auris* misidentified as *C. haemulonii*: Characterization by Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS), DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by VITEK-2, CLSI-Broth Microdilution and E-test method. *J Clin Microbiol*. **53**(6):1823-30.
11. **Tsay S, Welsh RM, Adams EH, Chow NA, Gade L, Berkow EL, Poirot E, Lutterloh E, Quinn M, Chaturvedi S** (2017). Notes from the Field: Ongoing Transmission of *Candida auris* in Health Care Facilities-United States, June 2016-May 2017. *MMWR Morb Mort Wkly Rep*. **66**(19):514-5.
12. **Chowdhary A, Sharma C, Meis JF** (2017). *Candida auris*: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog*. **13**(5):e1006290.
13. **CDC** (24-7-2017). *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html>. 15-11-2018.
14. **TRBA** (2016). Einstufung von Pilzen in Risikogruppen (TRBA 460). <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Biologische-Arbeitsstoffe/TRBA/TRBA-460.html>. 26-7-2016.