

Tätigkeitsbericht des Nationalen Referenzzentrums für Invasive Pilzinfektionen (NRZMyk) 2016



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

Das diesem Bericht zugrunde liegende Vorhaben wurde vom Robert Koch-Institut aus Mitteln des Bundesministerium für Gesundheit unter dem Förderkennzeichen 1369-240 gefördert.

Abkürzungsverzeichnis

BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BGD	β-D-Glucan
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CAS	Caspofungin
CBS	<i>Centraalbureau voor Schimmelcultures</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CYP51A	14α-sterol Demethylase Gen
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase
DHPS	Dihydropteroat-Synthase
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> - Desoxyribonukleinsäure
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen
ESCMID	European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EUCAST	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
FKS	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 1
HKI	Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut Jena
HS	Hotspot Region
ICI	invasive Candida Infektion
IGS	Intergeneric spacer-Region
ISHAM	International Society for Human and Animal Mycology
ITS	<i>Internal transcribed spacer</i>
JMRC	<i>Jena Microbial Resource Collection</i>
LSU	<i>large subunit</i>
MHK	?
MLST	Multilokus-Sequenztypisierung
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RAPDs	<i>Randomly Amplified Polymorphic DNA</i>
RFLPs	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> – Ribonukleinsäure
RPB2	RNA-Polymerase II
TEF	Translationselongationsfaktor 1alpha

Zusammenfassung

Das Nationale Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen (NRZMyk) ist zentraler Ansprechpartner in allen Fragen zu Diagnostik und Management invasiver Pilzinfektionen. Das Netzwerk diagnostischer Einrichtungen konnte auch in 2016 weiter ausgebaut werden. Entsprechend hat sich die Zahl der am NRZMyk bearbeiteten Proben hat sich von 239 im Vorjahr um etwa 70% auf 405 erhöht. Alle eingesandten klinischen Isolate wurden molekular bestimmt und in der Mehrzahl der Fälle einer Resistenztestung mittels Mikrodilution (EUCAST) unterzogen. Alle Stämme wurden in die Stammsammlung des NRZMyk (*Jena Microbial Ressource Collection - JMRC*) aufgenommen. Isolate aus der Sammlung wurden diagnostischen Einrichtungen auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Neben der Bestimmung und Resistenztestung von Isolaten stellen molekularbiologische Erregernachweise aus diagnostischen Materialien weiterhin einen Schwerpunkt der Tätigkeit dar. Dazu verfügt das NRZMyk über eine breite Palette an spezies- und gruppenspezifischen sowie über universelle PCRs.

Neben dem Angebot einer Referenzdiagnostik mit über die Routine hinausgehenden Methoden konnte das NRZMyk in 2016 seine Forschungsprojekte zur Entwicklung und Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Verfahren weiter verfolgen und etablieren. In einem DFG-geförderten Projekt erfolgt eine taxonomische Revision der Mucoraceae (DFG WA 3518/1-1). Gemeinsam mit Partnern aus Halle, Leipzig und Dresden wird in dem BMBF geförderten Verbundprojekt FINAR (Koordination: NRZMyk) die Entstehung von Azolresistenz bei *Aspergillus fumigatus* in der Umwelt analysiert. Im Rahmen dieses Projekts hat das NRZMyk eine Online-Datenbank FunResDB entwickelt, die es ermöglicht, Informationen zu Resistenzmutationen – zunächst im CYP51A-Gen von *Aspergillus fumigatus* – abzurufen.

Aufgrund seiner taxonomischen Expertise fungierte das NRZMyk auch 2015 als Referenzlabor für den bundesweiten Ringversuch „Schimmelpilze“ des Landesgesundheitsamtes Baden Württemberg. Darüber hinaus pflegt das NRZMyk enge Kontakte zu zahlreichen europäischen mykologischen Referenzzentren sowie zu einschlägigen Gremien der ESCMID und der ISHAM. Prof. Kurzai ist in seiner Funktion als deutscher Repräsentant des Subkomitees *Antifungal Susceptibility Testing* des EUCAST und als Vertreter der DMykG im Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstestkomitee (NAK) an der Standardisierung von mykologischen Testverfahren beteiligt. Das NRZMyk fungiert als EUCAST Netzwerklabor für die Testung von Hefen und Schimmelpilzen und war an der Organisation und Durchführung zahlreicher Fortbildungsveranstaltungen zum Thema Diagnose und Management von invasiven Pilzinfektionen beteiligt.

Um die epidemiologische Situation bei den invasiven Mykosen in Deutschland besser einschätzen zu können, kooperiert das NRZMyk mit FungiScope, einem weltweiten Register für seltene Pilzinfektionen (Leitung: Prof. O. Cornely, Infektiologie, Uniklinik Köln) und AlertsNet 2.0, einem thüringenweiten prospektiven populationsbasierten Register zur Erfassung von nosokomialen Blutstrominfektionen (Leitung: Prof. F. Brunkhorst, UKJ). Zudem hat das NRZMyk in Kooperation mit der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf ein nationales Register für mykotische Keratitiden initiiert, das in 2016 weiter ausgebaut wurde. Mit dem Auftreten von *Candida auris*, einer häufig resistenten Art, die weltweit bereits zu mehreren Krankenhausausbrüchen geführt hat, ergab sich ein relevanter Informationsbedarf für Labors in Deutschland. Das NRZMyk hat hier mit aktuellen Stellungnahmen informiert und arbeitet eng mit dem RKI zusammen um neue Fälle frühzeitig detektieren zu können.

Summary

The National Reference Center for Invasive Fungal Infections (NRZMyk) is the central contact point for diagnostics and management of invasive fungal infections. Its network of partnering diagnostic institutions could be further extended in 2016. Accordingly, the number of processed samples has increased by ~70% from 239 in the previous year to 405 in 2016. All clinical isolates were identified using molecular reference methods. In most cases susceptibility testing was performed using EUCAST microdilution protocols. All identified strains are stored in the stock collection of the NRZMyk (Jena Microbial Ressource Collection - JMRC). Isolates from the collection have been provided on request to diagnostic institutions. Beside identification and testing of clinical isolates, molecular detection of fungal pathogens in tissue samples is a major part of the NRZMyk work. For this, a portfolio of species- or group-specific PCRs as well as universal fungal PCRs has been established.

In addition to offering reference diagnostic beyond routine methods the NRZMyk further pursued its research projects for development and improvement of diagnostic and therapeutic tools considerably in 2016. In a DFG funded project the taxonomic structure of Mucoraceae is revisited (DFG WA 3518/1-1). Together with partners from Halle, Leipzig and Dresden the development of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* in the environment is analysed in the BMBF funded project FINAR coordinated by the NRZMyk. Within FINAR, the NRZMyk developed the online database FunResDB that enables users to retrieve information on resistance mutations – initially in the CYP51A gene of *Aspergillus fumigatus*.

Due to its taxonomic expertise, the NRZMyk has again acted as reference laboratory for the ring trial “indoor mould fungi” of the Health Authority Baden Wuerttemberg. Furthermore, the NRZMyk maintains close contacts to numerous European mycological reference centers as well as to relevant committees of the ESCMID and the ISHAM. Prof. Kurzai is in his role as German representative of the subcommittee *Antifungal Susceptibility Testing* of the EUCAST and as representative of the DMykG in the *National Antibiotics Sensitivity Test Committee* (NAK) involved in standardizing mycological test procedures, the NRZMyk has been appointed as EUCAST AFST (antifungal susceptibility testing) network laboratory for yeasts and moulds. In addition, the NRZMyk has participated in several educational activities focusing on diagnosis and management of invasive fungal infections.

With regard to epidemiology of invasive fungal infections in Germany the NRZMyk cooperates with FungiScope, a worldwide register for rare fungal infections (Head: Prof. O. Cornely, Infectiology, University Hospital Cologne) and AlertsNet 2.0, a Thuringian wide prospective population based register to record nosocomial blood stream infections (Head: Prof. F. Brunkhorst, UKJ). In cooperation with the Department of Ophthalmology of the University Hospital Duesseldorf the NRZMyk initiated a national register for mycotic keratitis, which was further extended in 2016. With the emergence of *Candida auris*, an intrinsically resistant *Candida* spp. that has caused several hospital outbreaks worldwide, laboratories in Germany requested information on this new species. The NRZMyk sent out information newsletters and is currently acting in close cooperation with the RKI to identify new cases as early as possible.

1. Entwicklung bzw. Verbesserung diagnostischer Verfahren, Koordination bei der Standardisierung und Verbreitung allgemeingültiger Testverfahren, Initiierung von Untersuchungen zur Qualitätssicherung.

Entwicklung und Verbesserung diagnostischer Verfahren

Das NRZMyk war auch in 2016 an Forschungsprojekten zur Entwicklung und Verbesserung diagnostischer Verfahren und therapeutischer Möglichkeiten beteiligt. Einige Projekte von zentraler Relevanz für die Forschungstätigkeit des NRZMyk werden im Folgenden kurz dargestellt:

Projekt: Polyphasische taxonomische Revision der *Mucoraceae*

Koordination: NRZMyk (G. Walther)

Partner: CBS-KNAW Fungal Biodiversity Centre (Utrecht, S. de Hoog)

Förderung: DFG (WA3581/1-1)

Zusammenfassung

Vgl. *Bericht 2015*, in dem Projekt erfolgt weiterhin die polyphasische taxonomische Aufarbeitung der Taxonomie der *Mucor spp.* Infektionen durch Vertreter der *Mucorales* (Mucormykosen) haben in den letzten Jahrzehnten zugenommen und sind nach Candidosen und Aspergillosen heute die dritthäufigste invasive Pilzinfektion. Für die meisten Erreger der Gattung *Mucor* fehlen definierte Artgrenzen, die die Voraussetzung für eine zuverlässige DNA-basierte Diagnostik bilden. Eine Diagnostik auf Artniveau ist gerade für die Gattung *Mucor* von Bedeutung, da sich die einzelnen Arten in ihrem Resistenzverhalten gegenüber Azolen unterscheiden. Ziel des Projektes ist es daher, mit Hilfe verschiedener Methoden (Multilocus-Sequenzanalyse, Morphologie, Kreuzungstests) eine moderne Klassifikation der *Mucor*-Verwandtschaft und darauf basierend Methoden zur molekularen Diagnostik auf Artebene zu erarbeiten.

Projekt: FINAR (*Fungal Infections and Emerging Azole Resistance*)

Koordination: NRZMyk (O. Kurzai)

Partner: Institut für Nutzpflanzenforschung (Halle, H. Deising)

Klinik für Vögel und Reptilien (Leipzig, E. Krautwald-Junghanns, V. Schmitt)

Biotype Diagnostic GmbH (Dresden, W. Brabetz)

Förderung: BMBF (InfectControl 2020) 1.12.2015-30.11.2018

Zusammenfassung

Vgl. *Bericht 2015*, in dem Projekt erfolgt weiterhin die Charakterisierung der Resistenzentwicklung bei *A. fumigatus* in der Umwelt. Schimmelpilze verursachen bei immunsupprimierten Patienten lebensbedrohliche Infektionen und hohe Kosten. Vergleichbare Probleme bestehen bei Vögeln, wo invasive Mykosen zu den häufigsten Erkrankungen zählen. Trotz steigender Fallzahlen sind die diagnostischen Möglichkeiten unzureichend. Seit kurzem wird zudem die Therapie dieser Infektionen durch Resistenzen gegen wichtige Antimykotika bei *Aspergillus fumigatus*

(insbesondere Azole) erschwert. Mögliche Ursache ist der weit verbreitete Einsatz ähnlicher Substanzen im Pflanzenschutz. In FINAR erfassen Phytopathologen, Veterinärmediziner und Infektionsbiologen dazu systematisch die Resistenzselektion, analysieren die klinische Relevanz und entwickeln strategische Konzepte zur Verhinderung der Ausbreitung von Resistenzen. Auf dieser Datenbasis wird zudem in einer Kooperation mit der Biotype Diagnostic GmbH ein neues PCR-basiertes Testsystem für die Routinediagnostik der wichtigsten Erreger invasiver Mykosen entwickelt, das es erlaubt, Schimmelpilzinfektionen schnell zu erkennen und klinisch relevante Resistenzen zu detektieren.

Projekt: CandiSep (*(1,3)- β -D-glucan-based diagnosis of invasive Candida infection versus culture-based diagnosis in patients with sepsis and an increased risk for invasive Candida infection*)

Koordination: Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Jena (F. Bloos)

Partner: Universitätsklinikum Jena (D. Thomas-Rüddel, F. Bloos, P. Schlattmann, N. Brillinger)

Universitätsklinik Erlangen (J. Held)

Universitätsklinikum Köln (O. A. Cornely)

Förderung: BMBF

Zusammenfassung

Die Diagnose einer invasiven Candida Infektion (ICI) dauert häufig zu lange, um die Antimykotika-Therapie rechtzeitig einzuleiten. Erhöhte (1,3)- β -D-Glucan (BDG)-Konzentrationen besitzen eine hohe Sensitivität zum Nachweis von ICI. Ihre klinische Bedeutung in kritisch kranken Patienten ist jedoch unklar. Die CandiSep-Studie untersucht daher, ob die Messung von BDG in Patienten mit Sepsis und einem hohen Risiko für ICI den Zeitraum bis zur empirischen antifungalen Therapie verkürzt und die Überlebensrate erhöht. Dazu werden Blutproben von Patienten mit schwerer Sepsis und einem erhöhten Risiko für ICI aus 19 deutschen Intensivstationen mit drei verschiedenen Methoden auf das Vorhandensein von *Candida* spp. getestet: (1) kultureller Nachweis, (2) PCR basierter Nachweis von *Candida*-DNA und (3) Messung von BDG-Serum-Konzentrationen. Das NRZMyk ist in diesem Projekt für den molekularen Nachweis der Candida-Arten verantwortlich.

Standardisierung/Verbreitung allgemeingültiger Testverfahren, Qualitätssicherung

Das NRZMyk fungierte auch 2016 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. Halbjährlich bewertet das NRZMyk zusammen mit der DSMZ und dem CBS die Eignung von Stämmen auf der Basis von Morphologie und Sequenzdaten und nimmt anschließend zur Kontrolle der Qualität auch am Ringversuch teil. Das NRZMyk hat auch 2016 erfolgreich am INSTAND Ringversuch Hefen/Schimmelpilze teilgenommen.

2. Über die Routine hinausreichende Diagnostik und Feintypisierung von Erregern einschließlich molekularbiologischer Untersuchungen zur Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge.

Die Bedeutung des NRZMyks als zentraler Ansprechpartner für alle Fragen zu Diagnostik und Management invasiver Pilzinfektionen ist in 2016 weiter gewachsen, was sich auch in einem erneuten deutlichen Probenzuwachs ausdrückt. 2016 wurden im NRZMyk insgesamt 405 Proben bearbeitet. Das entspricht einem Anstieg der Probenzahl von 69% im Vergleich zum Vorjahr (2015: N=239). Unter den eingesandten Proben waren 70 klinische Materialien und 335 Vitalstämme. Die Stämme wurden molekular bestimmt und in der Mehrheit der Fälle (324 von 335 Stämmen) einer Resistenztestung mittels Mikrodilution nach EUCAST-Protokoll unterzogen. Die Leistungsdaten sind im Detail in Tabelle 1 aufgeführt. Charakteristisch für die Arbeit des NRZMyk ist das große Spektrum nachgewiesener und identifizierter Erreger. Dies wird der klinischen Herausforderung gerecht, bei unspezifischem Verdacht auf eine Pilzinfektion unabhängig von der Gattungszugehörigkeit einen Erregernachweis auf Speziesebene erzielen zu können.

Tab. 1: Leistungsdaten des NRZMyk für das Jahr 2016

Anzahl der bearbeiteten Proben insgesamt		405
a) Anzahl der klinischen Proben		70
davon:	Gewebeproben - nativ	35
	Gewebeproben - Paraffin-Präparate	7
	BAL	4
	Blut	2
	Liquor	1
	Punktate	15
	DNA-Extrakte	5
	Kontaktlinsen-Reinigungsflüssigkeit	1
b) Anzahl der identifizierten Vitalstämme		335
	<i>Acremonium persicinum</i>	1
	<i>Acremonium</i> sp.	1
	<i>Alternaria alternata</i>	2
	<i>Alternaria rosea</i>	1
	<i>Alternaria</i> sp.	1
	<i>Aspergillus cf. parasiticus</i>	1
	<i>Aspergillus flavus</i>	2
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	53
	<i>Aspergillus niger</i>	1
	<i>Aspergillus sclerotiorum</i>	1
	<i>Aspergillus</i> sp.	1
	<i>Aspergillus tamarii</i>	1
	<i>Aspergillus terreus</i>	4
	<i>Aspergillus tubingensis</i>	4
	<i>Aspergillus welwitschiae</i>	3
	<i>Aurantiporus fissilis</i>	1
	<i>Blastobotrys raffinofermentans</i>	2
	<i>Candida albicans</i>	68
	<i>Candida dubliniensis</i>	2

<i>Candida glabrata</i>	47
<i>Candida guilliermondii</i> (<i>Meyerozyma guilliermondii</i>)	1
<i>Candida kefyr</i> (<i>Kluyveromyces marxianus</i>)	2
<i>Candida krusei</i> (<i>Issatchenkia orientalis</i>)	6
<i>Candida parapsilosis</i>	19
<i>Candida sojae</i>	2
<i>Candida tropicalis</i>	5
<i>Cladosporium cladosporioides</i> Komplex	1
<i>Conidiobolus</i> sp.	1
<i>Coriopsis gallica</i>	1
<i>Coriopsis</i> sp.	1
<i>Curvularia inaequalis</i>	1
<i>Cyberlindnera fabianii</i>	1
<i>Emericella quadrilineata</i>	1
<i>Epicoccum nigrum</i>	2
<i>Exophiala dermatitidis</i>	1
<i>Exophiala phaeomuriformis</i>	1
<i>Fusarium falciforme</i>	1
<i>Fusarium keratoplasticum</i>	4
<i>Fusarium lactis</i> Komplex	1
<i>Fusarium musae</i>	2
<i>Fusarium oxysporum</i> Komplex	6
<i>Fusarium petroliphilum</i>	9
<i>Fusarium proliferatum</i>	6
<i>Fusarium sacchari</i>	2
<i>Fusarium solani</i> s. str.	1
<i>Fusarium solani</i> Komplex	2
<i>Hamigera ingelheimensis</i>	1
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	2
<i>Lichtheimia ramosa</i>	2
<i>Lomentospora prolificans</i>	3
<i>Malassezia furfur</i>	1
<i>Mucor circinelloides</i>	4
<i>Paecilomyces variotii</i>	1
<i>Penicillium crustosum</i>	1
<i>Phaeosphaeriaceae</i> sp.	1
<i>Pseudallescheria ellipsoidea</i>	1
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	5
<i>Rhizomucor pusillus</i>	3
<i>Rhizopus arrhizus</i>	5
<i>Rhizopus microsporus</i>	2
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5
<i>Scedosporium apiospermum</i>	4
<i>Schizophyllum commune</i>	1
<i>Talaromyces marneffeii</i>	1
<i>Talaromyces purpureogenus</i>	7
<i>Trichosporon asahii</i>	2
<i>Trichosporon dermatis</i>	1
<i>Trichosporon insectorum</i>	1
<i>Trichosporon mycotoxinivorans</i>	3

Anzahl der Proben mit Antimykogramm

324

Anzahl der molekularen Resistenztestungen/Anzahl der nachgewiesenen Mutationen, die zu Aminosäureaustauschen führen:

<i>Aspergillus fumigatus</i> , P450-Sterol-14-Demethylase-Gen (cyp51A)	6/4
<i>Candida albicans</i> , 1,3-Beta-D-Glucan-Synthase (FKS1)	16/8
<i>Candida glabrata</i> , 1,3-Beta-D-Glucan-Synthase (FKS1 und FKS2)	26/18
<i>Candida krusei</i> , 1,3-Beta-D-Glucan-Synthase (FKS1)	6/6

Anzahl der durchgeführten Subtypisierungen/davon Ausbruchsverdacht 4/2

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 (Tab. 2). Die Bestimmung der Spezies erfolgt auf Basis von internen Alignments, die nur sicher charakterisierte Isolate umfassen und entsprechend der taxonomischen Entwicklungen aktualisiert werden.

Tab. 2: Ausgewählte Markergene für die Speziesbestimmung von klinischen Isolaten.

Alignment	Marker
<i>Acremonium sensu lato</i>	ITS und 28S D1/D2 Domäne (LSU)
<i>Aspergillus</i> Sektion <i>Fumigati</i>	Beta-Tubulin und ITS
<i>Aspergillus</i> Sektion <i>Nidulantes</i>	Beta-Tubulin
<i>Aspergillus</i> Sektion <i>Nigri</i>	Beta-Tubulin, Calmodulin
<i>Aspergillus</i> Sektion <i>Terrei</i>	Beta-Tubulin
<i>Aspergillus</i> Sektion <i>Usti</i>	Beta-Tubulin
<i>Aspergillus</i> Sektion <i>Versicolores</i>	Beta-Tubulin
<i>Alternaria</i>	ITS, Translationselongationsfaktor 1alpha (TEF), zweitgrößte Untereinheit der RNA-Polymerase II (RPB2)
<i>Blastobotrys</i>	ITS, LSU
<i>Candida</i>	ITS
<i>Cryptococcus</i>	ITS
<i>Exophiala</i>	ITS
<i>Fusarium fujikuroj</i> Artkomplex	Translationselongationsfaktor 1alpha (TEF)
<i>Fusarium oxysporum</i> Artkomplex	Translationselongationsfaktor 1alpha (TEF)
<i>Fusarium solani</i> Artkomplex	Translationselongationsfaktor 1alpha (TEF)
<i>Geotrichum</i>	ITS
<i>Lichtheimia</i>	ITS
<i>Mucor circinelloides</i> Artkomplex	ITS
<i>Rhizopus</i>	ITS
<i>Rhodotorula</i>	LSU
<i>Scedosporium/Lomentospora</i>	ITS
<i>Trichosporon</i>	ITS
<i>Trichosporon asahii</i> Artkomplex	Intergeneric spacer-Region (IGS)

2016 wurde die Feintypisierung von Erregern eingesetzt, um Ausbruchsverdachten nachzugehen, die Resistenzentwicklung eines Stammes innerhalb des Patienten zu erkennen und um den Verdacht der Infektion über ein kontaminiertes Medikament zu klären. Am NRZMyk werden je nach Art verschiedene PCR- und Sequenz-basierte Methoden eingesetzt. Dazu gehören RFLPs (Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus), RAPDs (Randomly Amplified Polymorphic DNA) und Mikrosatelliten-PCR und Multilokus-Sequenztypisierung (MLST). Im Jahre 2016 wurden vier Subtypisierungen durchgeführt von denen in zwei Fällen der Verdacht auf eine Ausbruchssituation bestand. In keinem der beiden Fälle wurde ein Ausbruchsgeschehen nachgewiesen.

3. Führen einer Stammsammlung und Abgabe von Referenzstämmen bzw. von diagnostikspezifischen Referenzpräparaten.

Die Jenaer Mikroorganismensammlung (*Jena Microbial Resource Collection/JMRC*) ist eine fusionierte Stammsammlung lebender Mikroorganismen des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut und der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Die am HKI lokalisierte Sammlung umfasst insgesamt ca. 15.000 Pilze und 35.000 Bakterien. Bisher wurden bereits 722 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.

Dem NRZMyk ist es gelungen seit 2014 ein umfassendes nationales Netzwerk aus diagnostischen Einrichtungen, insbesondere Mikrobiologischen Instituten und Instituten für Labormedizin an Universitätskliniken, zu etablieren. In den meisten Einrichtungen stehen dem NRZMyk Ansprechpartner für klinisch-mykologische Untersuchungen zur Verfügung.

5. Beratungstätigkeit für den Öffentlichen Gesundheitsdienst, Laboratorien, niedergelassene Ärzte, Kliniken und Forschungsinstitute. Durchführung von Weiterbildungen und Öffentlichkeitsarbeit.

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. Im Jahr 2016 wurden insgesamt ca. 300 Beratungsleistungen vorwiegend telefonisch oder selten per E-Mail durchgeführt (etwa 5/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.

Vorträge auf Fachveranstaltungen

Vorname	Name	Titel des Vortrages	Anlass (Tagung etc.)	Ort	Datum
Oliver	Kurzai	Ziele und Aufgaben des NRZMyk	Münchener Infektionsmedizin im Dialog	München	17.01.2016
Lysett	Wagner	Diversity and species recognition of the <i>Mucor circinelloides</i> complex	VAAM-Jahrestagung	Jena	14.03.2016
Oliver	Kurzai	Herausforderungen in der Diagnostik invasiver Pilzinfektionen	Frühjahrstagung des Berufsverbandes der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie e.V. (BÄMI)	Kloster Banz	17.04.2016
Oliver	Kurzai	Epidemiology & Diagnostics of Invasive Mould Infections	ECCMID	Amsterdam	27.4.2016
Oliver	Kurzai	Tätigkeiten des NRZMyk	50. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e. V.	Essen	08.09.2016
Kerstin	Kaerger	Rapid emergence of echinocandin resistance in <i>Candida glabrata</i> in a patient during therapy	50. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e. V.	Essen	09.09.2016
Grit	Walther	The genus <i>Fusarium</i> as causative agent of eye infections – epidemiology, antifungal susceptibility and diagnostics	68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V.	Ulm	13.09.2016

GESTIS Biostoffdatenbank

Das NRZMyk fungiert weiterhin als Experte für die Bewertung von Pilzen in der GESTIS-Biostoffdatenbank, die Informationen für 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>).

6. Zusammenarbeit mit Referenzlaboratorien anderer Länder sowie den Kollaborationszentren der WHO einschließlich der Teilnahme an internationalen Ringversuchen.

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 hier vor allem im engen Austausch mit folgenden internationalen Partnern:

Niederlande	Westerdijk Fungal Biodiversity Institute (CBS), Utrecht	Sybren de Hoog, Abdullah Al-Hatmi
Spanien	Spanish National Center for Microbiology, Madrid	Ana Alastruey-Izquierdo
Österreich	Referenzzentrale für Aspergillus und Aspergillus-Infektionen, Medizinische Univ. Innsbruck	Cornelia Lass-Flörl
Österreich	Referenzzentrale für <i>Candida</i> und <i>Candida</i> -Infektionen, AKH Wien	Birgit Willinger
Frankreich	National Reference Ctr for Mycoses & Antifungals, Université Paris Descartes and Institut Pasteur, Paris, France	Olivier Lortholary
Großbritannien	Mycology Reference Center, Manchester	Malcolm Richardson
Dänemark	Nationales Referenzzentrum für Pilzinfektionen, Statens Serum Institute, Kopenhagen	Maiken Arendrup

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. In Abstimmung mit dem Robert Koch-Institut Auswertung und Interpretation der Daten mit dem Ziel, die epidemiologische Situation möglichst repräsentativ für Deutschland zu beschreiben. Initiierung von und Mitarbeit bei Surveillanceprojekten.

Die Erfassung der Epidemiologie von invasiven Pilzinfektionen ist eine zentrale Herausforderung für das NRZMyk. Für die zweite Förderphase ist hierzu in Kooperation mit dem RKI die Etablierung eines Sentinelnetzwerks geplant, das aus der Gruppe der mit dem NRZMyk kooperierenden Labors hervorgehen soll. Folgende Aktivitäten zur Epidemiologie von Pilzinfektionen fanden 2016 statt:

Kooperation mit FungiScope

Die 2015 begonnene Kooperation des NRZMyk mit FungiScope, einem weltweiten Register für seltene Pilzinfektionen, das von der Infektiologie der Uniklinik Köln (Oliver Cornely) geleitet wird, wurde 2016 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. Diese Daten können zukünftig als Basis für die Entwicklung neuer diagnostischer Methoden und die Verbesserung der Therapieberatung auf nationaler und internationaler Ebene dienen. Gleichzeitig werden alle aus Deutschland für die Stammsammlung von FungiScope eingereichten Isolate zur Referenzidentifizierung an das NRZMyk weitergeleitet und in der Stammsammlung des NRZMyk asserviert.

Etablierung eines Registers für Mykotische Keratitiden

2016 registrierte das NRZMyk 52 Fälle von mykotischer Keratitis. Bei über der Hälfte der Fälle (27) handelte es sich um durch *Fusarium*-Arten verursachte Augeninfektionen bei Kontaktlinsenträgern ohne Grunderkrankung. Weiterhin wird in Kooperation mit der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf (Prof. G. Geerling, Dr. M. Roth) die Führung eines nationalen Registers für Mykotische Keratitiden. Im Falle einer mikrobiologisch diagnostizierten Pilzkeratitis ergeht nach Einsendung der positiven Probe im NRZMyk (hier: mikrobiologische Aufarbeitung inkl. Speziesidentifizierung, ggf. Subtypisierung, Resistenztestung, Asservierung in der Stammsammlung etc.) anonym Meldung an das Pilzkeratitis-Register zur Erhebung der klinischen Daten - soweit möglich inkl. Fotodokumentation. Den kooperierenden Kliniken werden hierfür entsprechende Erhebungsbögen sowohl in Papier- wie auch in digitaler Form zur Verfügung gestellt.

Kooperation mit AlertsNet 2.0 (www.alertsnet.de)

Die Kooperation mit AlertsNet, einem thüringenweiten prospektiven populationsbasierten Register zur Erfassung von nosokomialen Blutstrominfektionen und Antibiotikaresistenzen (Leitung: Prof. F. Brunkhorst) wurde in 2016 fortgesetzt. Zurzeit erfolgt jedoch in AlertsNet noch keine systematische Sammlung von Blutkulturisolaten.

8. Überwachung der eingehenden Daten mit dem Ziel der zeitnahen Aufdeckung von Ausbrüchen oder Ausbruchsfahren sowie umgehende Mitteilung an das Robert Koch-Institut. Unterstützung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes und des RKI bei ergänzenden Untersuchungen im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen.

Am NRZMyk erfolgt im Rahmen von wöchentlichen Besprechungen regelmäßig eine Überwachung der Einsendedata.

In 2016 wurde aufgrund einer CDC Warnung vor der Art *Candida auris* eine Stellungnahme des NRZMyk verfasst und über die einschlägigen Kanäle verbreitet (siehe auch Anlage).

www.nrz-myk.de/.../infektionen-durch-candida-auris-stellungnahme-des-nrzmyk.htm...

<http://deutsch.medscape.com/artikelansicht/4905082>

Nach bisherigem Kenntnisstand wurde bisher in Deutschland in zwei Fällen *Candida auris* nachgewiesen, davon einmal am NRZMyk. Das NRZMyk ist weiter im Kontakt mit dem RKI (Dr. Eckmanns, Dr. Rickerts) und informiert beim Auftreten neuer Fälle.

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. *Aspergillus fumigatus*-Isolate, die im Mikrodilution-Test deutlich erhöhte MHK-Werte aufweisen, werden auf das Vorhandensein von Mutationen im Zielgen der Azole, dem P450-Sterol-14-Demethylase-Gen (*cyp51A*) untersucht. Bei *Candida*-Stämmen (*Candida glabrata*, *C. albicans*, *C. dublinensis*, *C. krusei*) mit phänotypisch nachgewiesener Echinocandin-Resistenz werden die Hotspot-Regionen des Gens bzw. der Gene für die 1,3-Beta-D-Glucan-Synthase (FKS1 und FKS2) sequenziert. Alle bisher in die molekulare Resistenztestung einbezogenen Zielgene mit den dazugehörigen Primern der jeweiligen Art sind in Tabelle 5 aufgeführt. Tabelle 6 fasst die 2016 bei den einzelnen Arten nachgewiesenen Mutationen zusammen.

Tab. 5: Zielgene der jeweiligen Arten, die bei vorliegender Antimykotikaresistenz auf Mutationen untersucht werden.

Art	Zielgen/Region	Primer
<i>Aspergillus fumigatus</i>	14 α -Sterol-Demethylase (<i>CYP51A</i>)	CYP1-L/CYP1-R/CYP2-L/CYP2-R/CYP3-L/CYP3-R
<i>Candida albicans</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 1 (<i>FKS1</i>), Hotspot 1	GSC1f_450/GSC1r_450
<i>Candida albicans</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 1 (<i>FKS1</i>), Hotspot 2	CAS2f_497/CAS2f_497
<i>Candida dublinensis</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 1 (<i>FKS1</i>), Hotspot 1	CD1f_450/ CD1r_450 (unpubl.)
<i>Candida dublinensis</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 1 (<i>FKS1</i>), Hotspot 2	CDS2f_497/CDS2r_497 (unpubl.)
<i>Candida glabrata</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 1 (<i>FKS1</i>), Hotspot 1	FKS1_HS1_f/FKS1_HS1_r/FKS1_HS1_s
<i>Candida glabrata</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 1 (<i>FKS1</i>), Hotspot 2	FKS1_HS2_f/FKS1_HS2_r/FKS1_HS2_s
<i>Candida glabrata</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 2 (<i>FKS2</i>), Hotspot 1	FKS2_HS1_f/FKS2_HS1_r/FKS2_HS1_s

<i>Candida glabrata</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 1 (<i>FKS2</i>), Hotspot 2	FKS2_HS2_f/FKS2_HS2_r/FKS2_HS2_s
<i>Candida krusei</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 1 (<i>FKS1</i>), Hotspot 1	CKS1f/CKS1r
<i>Candida krusei</i>	1,3-Beta-D-Glucan-Synthase 1 (<i>FKS1</i>), Hotspot 2	CKS1f/CKS1r
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Dihydropteroat-Synthase (<i>DHPS</i>)	Pk2/PSB1
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Dihydrofolat-Reduktase (<i>DHFR</i>)	FR01/FR634

Tab. 6: Identifizierte Mutationen in Resistenzassoziierten Zielgenen bei vorliegenden Antimykotikumresistenzen bei Isolaten der Spezies *Aspergillus fumigatus*, *Candida glabrata*, *C. albicans* und *C. krusei*.

Species	Zielgen	Mutationen (Häufigkeit)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>CYP51A</i>	L98H (3), Y121F(1), T289A (1)
<i>Candida albicans</i>	<i>FKS1</i>	F641S (1), S645P (5), R1361G (1)
<i>Candida glabrata</i>	<i>FKS1</i> und <i>FKS2</i>	F625S (1), S629P (1), F659C (1), F659S (2), F659V (1), F659Y (2), F659del (2), L662W (1), S663F (1), S663P (5), D666E (1)
<i>Candida krusei</i>	<i>FKS1</i>	F655L (1); L701M (7)

10. Regelmäßige Berichterstattung sowie Beratung des Robert Koch-Instituts zu den entsprechenden Sachfragen und Mitwirkung bei der Erarbeitung von Empfehlungen des Robert Koch-Institutes für Diagnostik, Therapie und Prävention sowie allgemein in der angewandten Infektionsepidemiologie

Durch die fachliche Expertise der beteiligten Wissenschaftler und Kliniker ist eine Mitwirkung bei der Erarbeitung von Empfehlungen des Robert Koch-Institutes für Diagnostik, Therapie und Prävention jederzeit möglich. Ende 2016/Anfang 2017 fand eine telefonische Abstimmung mit dem RKI zum Thema *Candida auris* statt.

Anhang

Mitarbeiterverzeichnis

Name	Funktion	Telefon 03641-532...	E-Mail
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 von 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
Dr. rer. nat Kerstin Kaerger (bis 12/2016)	PostDoc	1038	kerstin.kaerger@leibniz-hki.de
Carmen Karkowski	TA	1052	carmen.karkowski@leibniz-hki.de
Jan Schönfelder	TA	1339	jan.schoenfelder@leibniz-hki.de
Christiane Weigel	TA	1111	christiane.weigel@leibniz-hki.de

Publikationsverzeichnis

2016 veröffentlichte Publikationen mit Bezug zum NRZMyk

1. Walther G, Stasch S, Kaerger K, Hamprecht A, Roth M, Cornely OA, Geerling G, Mackenzie CR, Kurzai O, von Lilienfeld-Toal M. *Fusarium* Keratitis in Germany. *Zur Publikation eingereicht*.
2. Pinder N, Pelzl LH, Walther G, Backhaus J, Kurzai O, Hoppe-Tichy. Caspofungin infusion solutions (50 mg/100 mL): chemical stability and antifungal activity against *Candida* ssp. *Pharmazie* 72, *im Druck*.
3. Martínez-Ramírez JA, Strien J, Walther G, Peters FT. Search for fungi-specific metabolites of four model drugs in postmortem blood as potential indicators of postmortem fungal metabolism. *Forensic Sci Int*. 2016 May;262:173-8.
4. Weber M, Schaer J, Walther G, Kaerger K, Steinmann J, Rath PM, Spiess B, Buchheidt D, Hamprecht A, Kurzai O. 2017. FunResDB – a web resource for genotypic susceptibility testing of *Aspergillus fumigatus*. *Med Mycol. Zur Publikation eingereicht*.

2016 veröffentlichte weitere Publikationen der Arbeitsgruppe

1. Taudien S, Lausser L, Giamarellou-Bourboulis EJ, Sponholz C, Schöneweck F, Felder M, Schirra LR, Schmid F, Gogos C, Groth S, Petersen BS, Franke A, Lieb W, Huse K, Zipfel PF, Kurzai O, Moepps B, Gierschik P, Bauer M, Scherag A, Kestler HA, Platzer M. Genetic Factors of the Disease Course After Sepsis: Rare Deleterious Variants Are Predictive. *EBioMedicine*. 2016 Oct;12:227-238. doi:10.1016/j.ebiom.2016.08.037.
2. Scherag A, Schöneweck F, Kesselmeier M, Taudien S, Platzer M, Felder M, Sponholz C, Rautanen A, Hill AV, Hinds CJ, Hossain H, Suttorp N, Kurzai O, Slevogt H, Giamarellou-Bourboulis EJ, Armaganidis A, Trips E, Scholz M, Brunkhorst FM. Genetic Factors of the Disease Course after Sepsis: A Genome-Wide Study for 28Day Mortality. *EBioMedicine*. 2016 Oct;12:239-246. doi:10.1016/j.ebiom.2016.08.043.
3. Blaurock N, Schmerler D, Hünninger K, Kurzai O, Ludewig K, Baier M, Brunkhorst FM, Imhof D, Kiehntopf M. C-Terminal Alpha-1 Antitrypsin Peptide: A New Sepsis Biomarker with Immunomodulatory Function. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:6129437.
4. Janhsen WK, Arnold C, Hentschel J, Lehmann T, Pfister W, Baier M, Böer K, Hünninger K, Kurzai O, Hipler UC, Mainz JG. Colonization of CF patients' upper airways with *S. aureus* contributes more decisively to upper airway inflammation than *P. aeruginosa*. *Med Microbiol Immunol*. 2016 Oct;205(5):485-500.
5. Czakai K, Leonhardt I, Dix A, Bonin M, Linde J, Einsele H, Kurzai O, Loeffler J. Krüppel-like Factor 4 modulates interleukin-6 release in human dendritic cells after in vitro stimulation with *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2016 Jun 27;6:27990.
6. Hellwig D, Voigt J, Bouzani M, Löffler J, Albrecht-Eckardt D, Weber M, Brunke S, Martin R, Kurzai O, Hünninger K. *Candida albicans* Induces Metabolic Reprogramming in Human NK Cells and Responds to Perforin with a Zinc Depletion Response. *Front Microbiol*. 2016 May 19;7:750.
7. Moyes DL, Wilson D, Richardson JP, Mogavero S, Tang SX, Wernecke J, Höfs S, Gratacap RL, Robbins J, Runglall M, Murciano C, Blagojevic M, Thavaraj S, Förster TM, Hebecker B, Kasper L, Vizcay G, Iancu SI, Kichik N, Häder A, Kurzai O, Luo T, Krüger T, Kniemeyer O, Cota E, Bader O, Wheeler RT, Gutschmann T, Hube B, Naglik JR. Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature*. 2016 Apr 7;532(7597):64-8.
8. Fliesser M, Wallstein M, Kurzai O, Einsele H, Löffler J. Hypoxia attenuates anti-*Aspergillus fumigatus* immune responses initiated by human dendritic cells. *Mycoses*. 2016 Aug;59(8):503-8.

9. Böhringer M, Pohlers S, Schulze S, Albrecht-Eckardt D, Piegsa J, Weber M, Martin R, Hünninger K, Linde J, Guthke R, Kurzai O. *Candida albicans* infection leads to barrier breakdown and a MAPK/NF- κ B mediated stress response in the intestinal epithelial cell line C2BB ϵ 1. *Cell Microbiol.* 2016 Jul;18(7):889-904.
10. Beitzel-Heineke A, Bouzani M, Schmitt AL, Kurzai O, Hünninger K, Einsele H, Loeffler J. Human Invariant Natural Killer T cells possess immune-modulating functions during *Aspergillus* infection. *Med Mycol.* 2016 Feb;54(2):169-76.

Stellungnahme des Nationalen Referenzzentrums für Invasive Pilzinfektionen zu Infektionen durch *Candida auris*

Am 24.6.2016 haben die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) eine Stellungnahme ("alert") zum Thema „Global Emergence of Invasive Infections caused by the Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*“ veröffentlicht¹. Grund für diese Warnung ist eine zunehmende Zahl von Berichten über invasive Infektionen durch *Candida auris*, einer Art, die 2009 erstmals als Erreger einer Otomykose in Japan beschrieben wurde². Seitdem wurde *C. auris* aus unterschiedlichen klinischen Materialien nachgewiesen, sowohl als Erreger invasiver Infektionen als auch als Besiedler. Typischerweise wächst *C. auris* auf CHROMagar™ pink, bildet ovale Sprosszellen und wächst bei 37 °C und 42 °C, jedoch nicht bei 45 °C. Am NRZMyk wurde bisher in einem Fall *C. auris* aus einer Blutkultur bei klinischer Diagnose Sepsis nachgewiesen. Allerdings ist von einer erheblichen Untererfassung auszugehen, da *Candida*-Isolate nur in wenigen Fällen an das NRZMyk eingesandt werden.

Folgende Besonderheiten sind bei diesem Erreger zu beachten:

1. Die Identifizierung mit herkömmlichen Verfahren gelingt zurzeit nur unzureichend. Insbesondere kommt es zu Fehlidentifizierungen als *Candida haemulonii*, in einigen Fällen nach Angaben der CDC auch zu Fehlidentifizierungen als *Saccharomyces cerevisiae*¹. Das am NRZMyk identifizierte Isolat war zuvor mittels VITEK als *Candida haemulonii* identifiziert worden.
2. *C. auris* zeigt häufig hohe minimale Hemmkonzentrationen (MHKs) für verschiedene Antimykotika. Über 80% der bekannten Isolate weisen hohe MHKs für Fluconazol, 50% hohe MHKs für Voriconazol auf^{1,3}. Ein Drittel der Isolate zeigte Amphotericin B MHKs von ≥ 2 µg/ml, einige wiesen erhöhte MHKs für Echinocandine auf¹.

Prof. Dr. Oliver Kurzai
Leiter

Nationales Referenzzentrum für
Invasive Pilzinfektionen

03641 5321551 (T)
03641 5322347 (F)

oliver.kurzai@leibniz-hki.de
www.nrz-myk.de

Jena, den 5.07.2016

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

Vorstand

Prof. Dr. Axel Brakhage
Elke Jäcksch

Kuratoriumsvorsitzender

Dr. Bernd Ebersold

Sitz des Vereins: Jena

Amtsgericht Jena VR 298

info@leibniz-hki.de
www.leibniz-hki.de

Bankverbindung

Sparkasse Jena
BLZ 830 530 30
Konto-Nr. 671
IBAN DE72 8305 3030 0000 0006 71
Swift/BIC HELADEF1JEN

Commerzbank Jena
BLZ 820 400 00
Konto-Nr. 2 585 370
IBAN DE98 8204 0000 0258 5370 00
Swift/BIC COBADEFF821

USt-Id Nr. DE153925472

Besucheradresse

Beutenbergstraße 11a
07745 Jena

Post- und Lieferanschrift

Adolf-Reichwein-Straße 23
07745 Jena



¹ <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html>

² Satoh et al., Microbiol Immunol, 2009. 53(1): p. 41-4.

³ Prakash et al., Clin Microbiol Infect. 2016. 22:277.e1-277.e9.

Das am NRZMyk untersuchte Isolat wies in der EUCAST Mikrodilutionstestung ebenfalls hohe MHKs für Anidulafungin (0.5 µg/ml) und Fluconazol (≥64 µg/ml) auf, während andere MHKs nicht sicher auffällig waren (Itraconazol 0.5 µg/ml; Voriconazol 1 µg/ml; Posaconazol 0.03 µg/ml; Amphotericin B 1 µg/ml). Es existieren keine Breakpoints für die Resistenztestung von *C. auris*.

3. Fälle von *C. auris* Infektionen und Nachweise mit unklarer klinischer Relevanz wurden an einigen Orten, insbesondere in Indien und Korea, gehäuft beobachtet^{4,5}. Die nachgewiesenen Erreger waren dabei klonal⁴. Allerdings fand sich in Indien auch eine enge klonale Verwandtschaft zwischen Isolaten aus Kochi (Südindien) und Delhi (Nordindien, Entfernung ca. 2500 km)³.

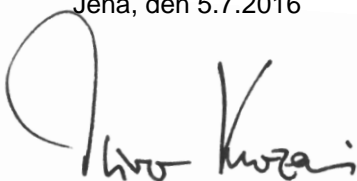
Zusammenfassende Bewertung und Angebote des NRZMyk

Insgesamt ist davon auszugehen, dass Infektionen durch *C. auris* in Deutschland nach wie vor eine Rarität darstellen. Aufgrund der nach den MHK Daten eingeschränkten Therapieoptionen und der möglicherweise bestehenden Fähigkeit des Erregers, Ausbrüche zu verursachen, sollten vorhandene Fälle jedoch möglichst frühzeitig korrekt identifiziert werden. Am NRZMyk wird in Verdachtsfällen eine molekulare Speziesidentifizierung sowie eine Referenztestung mittels EUCAST Mikrodilution kostenfrei angeboten. Insbesondere wird dies in den folgenden Fällen empfohlen:

- **Nachweis von *C. haemulonii* oder *S. cerevisiae* als Erreger invasiver Infektionen**
- **Nachweis von *C. haemulonii* oder *S. cerevisiae* aus epidemiologisch zusammenhängenden klinischen Proben in ungewöhnlicher Häufung**
- **Nachweis von *C. auris***

Wir bitten alle Labors um die Einsendung solcher Stämme an das NRZMyk unter Nutzung des Einsendeformulars (www.nrzmyk.de). Für weitere Rückfragen steht das NRZMyk gerne zur Verfügung.

Jena, den 5.7.2016



Prof. Dr. med. Oliver Kurzai,
Leiter des Nationalen Referenzentrums für Invasive Pilzinfektionen NRZMyk

⁴ Chowdhary et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014. 33(6):p. 919-26.

⁵ Chowdhary et al., Emerg Infect Dis. 2013. 19(10):p.1670–1673