The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A *Candida auris* Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting

David W. Eyre, D.Phil., Anna E. Sheppard, Ph.D., Hilary Madder, F.A.N.Z.C.A., Ian Moir, Ruth Moroney, M.Sc., T. Phuong Quan, M.Sc., David Griffiths, B.Sc., Sophie George, M.Sc., Lisa Butcher, M.Sc., Marcus Morgan, M.Sc., Robert Newnham, Mary Sunderland, B.Sc., Tiphanie Clarke, B.A., Dona Foster, Ph.D., Peter Hoffman, B.Sc., Andrew M. Borman, Ph.D., Elizabeth M. Johnson, Ph.D., Ginny Moore, Ph.D., Colin S. Brown, F.R.C.Path., A. Sarah Walker, Ph.D., Tim E.A. Peto, F.R.C.P., Derrick W. Crook, F.R.C.Path., and Katie J.M. Jeffery, Ph.D.

Giriş

Candida auris ‘emerging’ MDR bir patojen

Yakın zamanda dünya çapında YBÜ’lerde salgınlara yol açmış

- 2009’da bir Japon hastanın dış kulak yolunda izole edilmiş

(Bu yüzden adı auris!)

Giriş

Tüm genom sekanslamada (WGS) kıtalar arası (Uzakdoğu, Güney Asya, Güney Amerika, Güney Afrika) genetik farklı klonlar

15271 invaziv *Candida* koleksiyonu (Sentry, 2004 - …) tekrar analiz edilmiş; 4 izolat C.auris! *(Yeni)*

Filogenetik farklı klonların eş zamanlı kıtalararası yeni farkedilen bir hastalığa yol açması ilginç!

Giriş

Neden şimdi saptıyoruz?

Organizmanın doğal çevresinde, antifungal profilaksi ve tedavide, tanısal yaklaşımda, identifikasyonda veya hasta bakım yüzeylerinde değişiklikler ile ilintili!

(1996'dan öncesine ait arşivlerde saptanmıyor; antifungallerin uygunsuz kullanımı en önemlisi !!)

Giriş

- Avrupa’da UK, İspanya, Norveç, Almanya’da tanımlanmış

- Nisan 2015-Kasım 2016’da Londra’da KVC-YBÜ’de 72 hastanın etkilendiği salgın!

(KVC YBÜ-yatak kenarında persiste etmiş, burun taşıyıcısı hastanın hemşiresinde de burun taşıyıcılığı gelişmiş)

Giriş

Haziran 2016’da USA ve UK’de tarama önerisi ile

↓

OUH’ta ‘look-back’ çalışması başlatılmış

↓

-- Kolonize 4 ve infekte 5 hasta Şubat 2015-Ekim 2016 arasında saptanmış

-- Bu 9 hastanın 8’inin nörolojik bilimler YBÜ’de kaldığı anlaşılmış

-- Ekim 2016’da hasta ve çevre tarama programı başlatılmış

Giriş

Bu merkezdeki

1- C.auris epidemiyolojisi rapor edilmekte

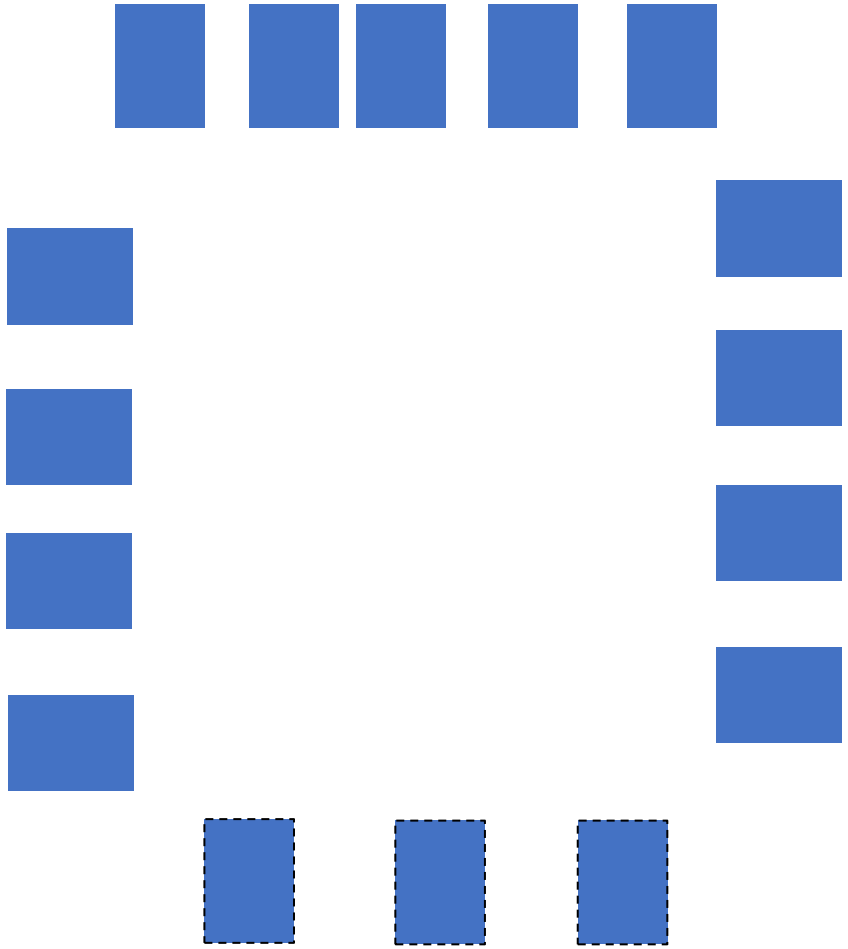
2- Kolonizasyon için risk faktörleri, kolonizasyon süresi, invazif hastalık hızı, moleküler epidemiyolojisi, ve alınan İK önlemleri bildirilmekte..

Metot

Oxford Üniversitesi Hastaneleri NHS Foundation Trust

4 eğitim hastanesi: 1225 yatak
600 bin nüfus alanı. 650 hasta/yıl

Look-back çalışması ile Ocak 2012'den sonraki dosyalar incelendikten sonra
Şubat 2015 ile Ağustos 2017 arası kolonize veya infekte hastalar ele alınmış



Nörolojik Bilimler YBÜ

16 yatak, 13'ü koğuşta

Etik
Hasta-çevre taraması rutin program
İzolatların sekanslanması için gerekmedi
Kimliksizleştirilmiş hasta kayıtları etik onay ile incelendi.

Hasta ve Çevre Taraması

- Burun, aksilla, inguinal bölge, trakeostomi (varsa), yara, idrar
- Başvuruda, haftada bir, taburcu anında
- 1 Ocak 2017’den sonra örnek alma sıklığı artırılmış (3/7 gün)
- Komşu serviste haftalık tarama
- Pozitif sonuç olsa da tarama devam

- MALDI-TOF ve broth mikrodilüsyon

- Çevre örnekleri, yüksek riskli alanlar ve ‘reusable’ cihaz/aletlerden alınmış

Tanımlar

Nörolojik YBÜ'de yatan hastalarda *C.auris* kolonizasyonu ve infeksiyonu için risk faktörlerini tanımlayan olgu-kontrol çalışması

- **Olgu:** *C. auris* kolonizasyonu/infeksiyonu pozitifliği öncesi YBÜ'de yatanlar
- **Kontrol**: YBÜ'de kalıp hiç *C. auris* kolonizasyonu/infeksiyonu gelişmeyenler

‘Whole-Genome Sequencing’ (WGS)

Her bir hastadan -elde olan- ilk ve son izolat, çevresel izolatlar

Çeşitli zamanlara ait örnekler ve bir zamana ait çeşitli örnekler

WGS öncesi primer kültür plaklarında 6-12 koloni birlikte pasajlanmış

Illumina Miseq---Oxford Nanopore MinION

İstatistik Analiz

Çok değişkenli lojistik regresyon (with backward elimination)

Olgularda ilk izolattan önceki ve kontrollerde son negatif taramadan önceki 90 gün

Sonuçlar---Olgular

- 2 Şubat 2015 ile 31 Ağustos 2017 arasında kolonize/infekte 70 hasta
- 66 (%94) YBÜ'de yatmış. Medyan yatış süresi 8.4 gün
- 3 hasta komşu serviste yatmış
- Bir olguda servis veya YBÜ bağlantısı Ø (*2015 yılında, ilk olgulardan biri*)

Sonuçlar---Olgular

7 hastada invazif hastalık, biri 229 gün sonra ölmüş

4 kandidemi

3 CNS alet ilişkili menenjit (biri kandidemik)

YBÜ/servis bağlantısı olmayan hastada ortopedik protez infeksiyonu

5 infeksiyon, taramadan önce saptanmış

Kasım 2016’dan sonra invazif hastalık yok !

Sonuçlar --- Hasta tarama

900 hastaya ait 2872 hasta gününde 9153 tarama sürüntüsü

OLGULAR

62 hastaya ait 267 (%9.3) sürüntüde en az bir pozitiflik mevcut

8'i tarama programından önce

KONTROL

838 hastada ≥1negatif *C. auris tarama*

Bunların 363'ünde negatif örnek saptanmadan önce YBÜ yatışı var

361'i kontrol grubu olmuş

Tarama boyunca bulaşma oranı 2.9 olgu / 100 YBÜ yatan hasta günü

Sonuçlar --- Risk faktörleri

66 olgu → medyan yaş 52 (42-64), %67 erkek

361 kontrol → medyan yaş 56 (44-67), %52 erkek

En sık tanılar: Travma ve intrakranyal kanama

Kalış süresi uzadıkça infeksiyon/kolonizasyon riski artmış (p=0.001)

Yüksek nötrofil sayısı olanlarda kolonizasyon riski artmış (p=0.01)

Sonuçlar --- Risk faktörleri

- Cilt yüzeyi aksiller ateş probu (entübe ve nöron koruyucu yaklaşım yapılan hastalarda) kullanımı ile kolonizasyon/infeksiyon riski artmış OR, 6.8; CI 2.9-15.6
- Isıölçer prob → 57 olgu (86%) vs. 122 kontrolde (34%)

- Serum albumin düzeyi (P=0.06) düşük
- Ateşi yüksek (P=0.08)
- Serum sodyumu yüksek olanlarda (P=0.07)
- Sistemik flukonazol kullanımı (OR, 10.3; CI, 1.64 to 65.2; P=0.01)

→ ***infeksiyon/kolonizasyon daha yüksek***

Figure S3. Skin surface temperature probe.

http://www.philips.co.uk/healthcare/product/HC989803162

sensor; Philips Healthcare, Guildford, UK.

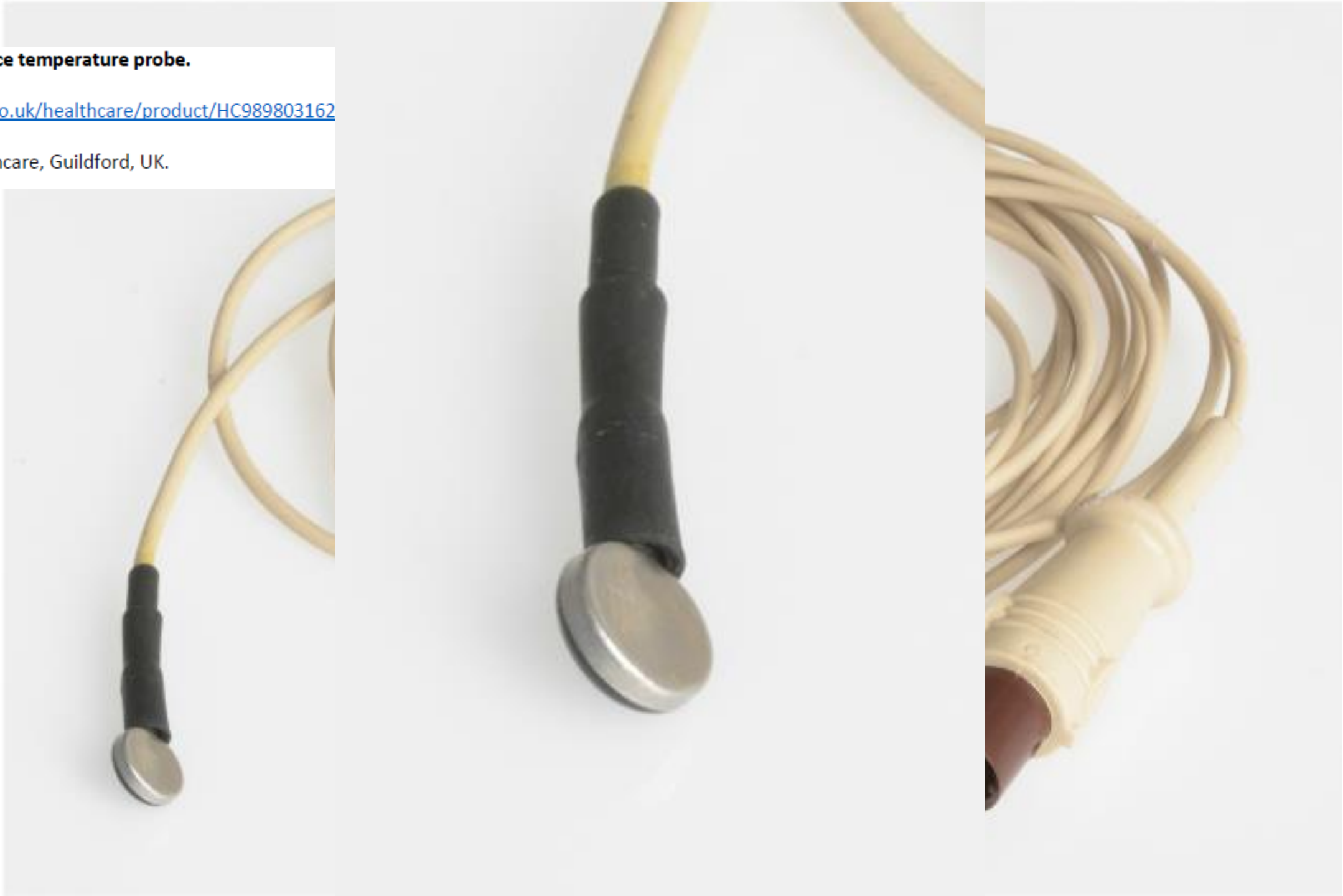


Table 1. Multivariable Predictors of *Candida auris* Colonization.*

Variable	Controls (N=361)	Case Patients (N=66)	Univariable Analysis		Multivariable Analysis	
			Odds Ratio (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Median ICU stay before diagnosis (IQR) — days†	1.8 (0.7–6.6)	8.4 (4.6–13.4)				
Length of ICU stay before diagnosis				<0.001		0.001
1 day			Reference		Reference	
3 days			3.89 (2.38–6.36)		2.24 (1.30–3.86)	
5 days			7.37 (3.65–14.89)		2.97 (1.35–6.53)	
10 days			12.68 (5.38–29.88)		2.78 (1.02–7.54)	
20 days			6.75 (2.78–16.40)		0.69 (0.22–2.19)	
Axillary temperature monitoring — no. (%)	122 (34)	57 (86)	12.41 (5.94–25.90)	<0.001	6.80 (2.96–15.63)	<0.001
Median blood sodium level (IQR) — mmol/liter	139.3 (137.1–141.1)	141.4 (138.5–143.6)	1.20 (1.09–1.31)	<0.001	1.10 (0.99–1.22)	0.07
Median neutrophil count (IQR) — cells/mm^3†	8600 (6600–10,900)	9600 (7300–10,900)				
Neutrophil count				0.003		0.01
4000 cells/mm^3			Reference		Reference	
7000 cells/mm^3			2.18 (1.40– 3.41)		2.21 (1.30– 3.76)	
10,000 cells/mm^3			4.41 (1.84–10.59)		4.72 (1.64–13.59)	
15,000 cells/mm^3			1.17 (0.37–3.71)		1.69 (0.45–6.42)	
Median body temperature (IQR) — °C	36.5 (36.3–36.9)	36.9 (36.6–37.3)	2.44 (1.78–3.35)‡	<0.001	1.43 (0.96–2.14)‡	0.08
Any antifungal treatment — no. (%)§	3 (1)	3 (5)	5.68 (1.12–28.79)	0.04	10.34 (1.64–65.18)	0.01

* Complete data were available for all factors shown for all 66 case patients and 361 controls. Only factors in the multivariable model are shown; more complete information about the characteristics of case patients and controls, as well as the univariable odds ratios for all factors, including sex, age, primary diagnosis, emergency admission status, invasive ventilation, central venous access, albumin level, potassium level, creatinine level, hemoglobin level, heart rate, respiratory rate, blood pressure, and use of broad-spectrum antibiotics, are provided in Table S1 in the Supplementary Appendix. CI denotes confidence interval, ICU intensive care unit, and IQR interquartile range.

† There was a nonlinear relationship between risk of colonization and duration of stay in the neurosciences ICU and between risk of colonization and neutrophil count (details are provided in Table S1 in the Supplementary Appendix).

‡ The odds ratio per 0.5°C increase in body temperature is shown.

§ All the patients who had received treatment with an antifungal agent received fluconazole only.

Çevre Taraması

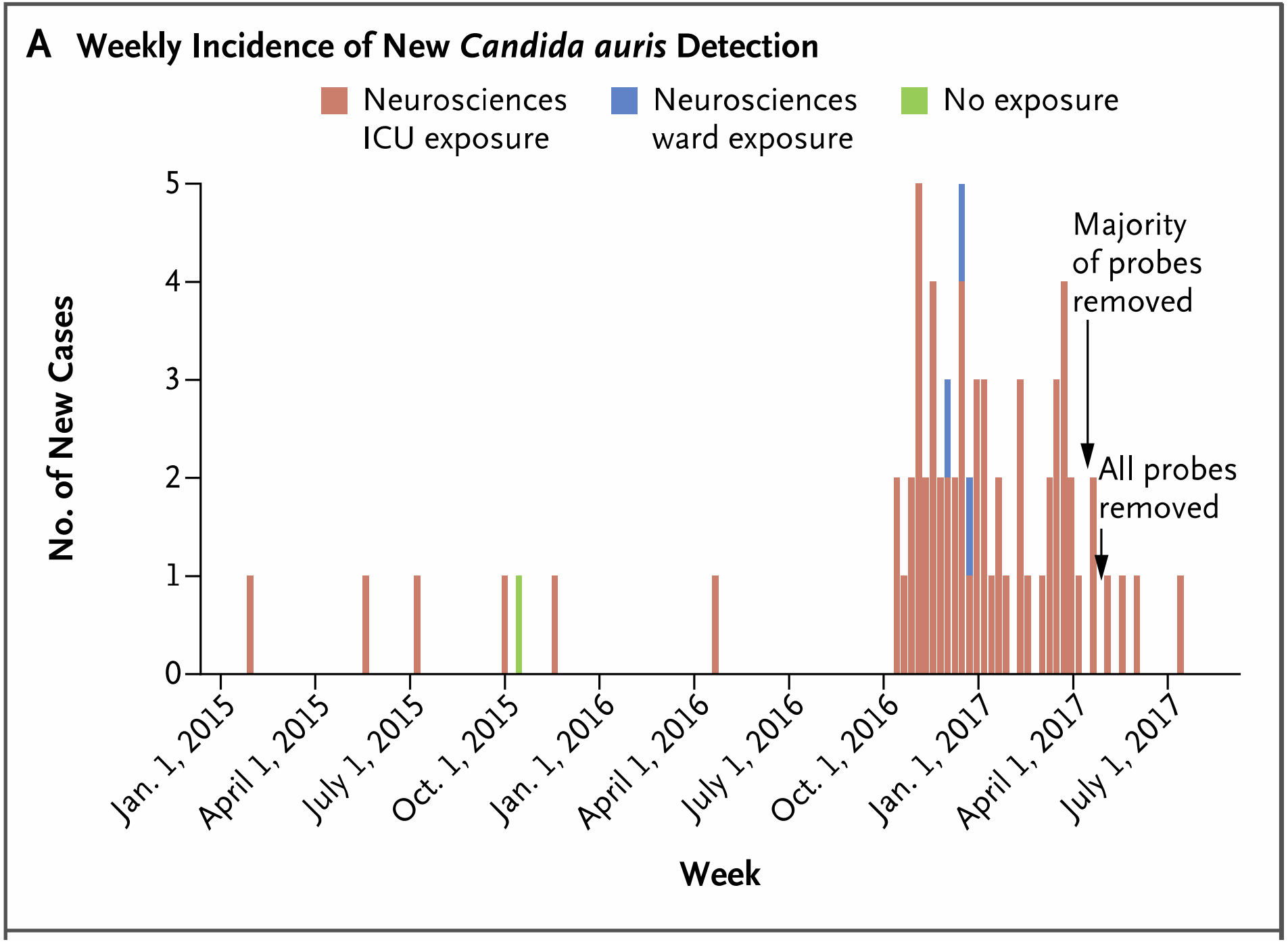
Kasım 2016, Şubat 2017 ve Nisan 2017'de üç kez 128 çevre örneği (+)

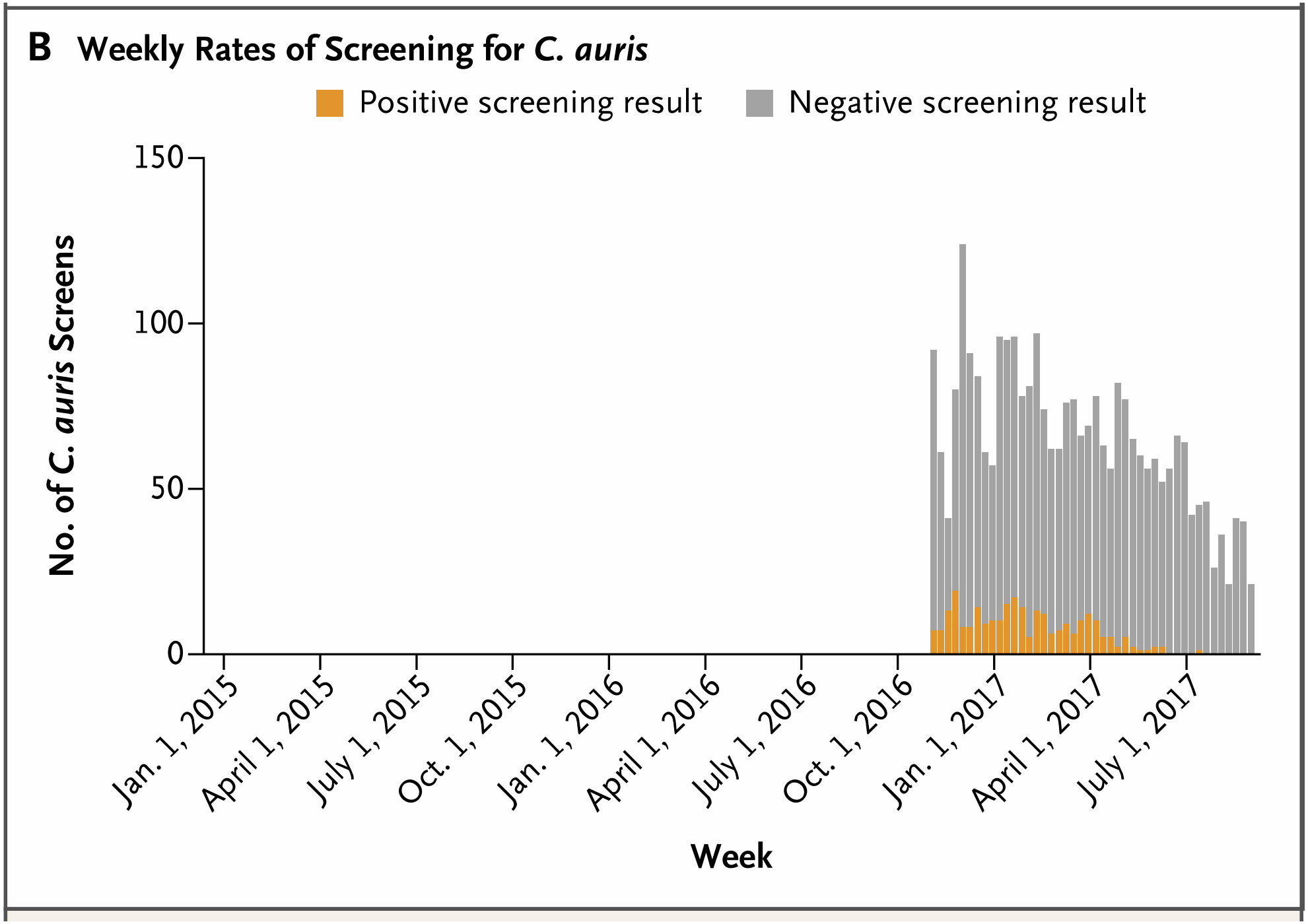
Sadece bir açık petride üreme (+)

Aksiller problarda, bir pulse oksimetrede ve bir yük asansöründe üreme (+)

- Bu problar 11 Nisan 2017'de kullanımdan kaldırılmış, ancak sorumlu hemşirenin yıllık izni sırasında yeniden ortaya çıkmış
- YBÜ'lerde tümden kaldırılması 24 Nisan 2017'da olmuş
- 5'i kullanımda 5'i ise depodaymış. Kullanımdakilerden 4'ünde *C. auris* saptanmış

Problar kaldırıldıktan sonra 4 yeni olguda daha çalışmanın sonuna doğru etken saptanmış. En son olgu 17 Temmuz 2017'de. İK önlemleri


A Weekly Incidence of New Candida auris Detection
Neurosciences ICU exposure
Neurosciences ward exposure
No exposure
No. of New Cases
0
1
2
3
4
5
Majority of probes removed
All probes removed
Jan. 1, 2015
April 1, 2015
July 1, 2015
Oct. 1, 2015
Jan. 1, 2016
April 1, 2016
July 1, 2016
Oct. 1, 2016
Jan. 1, 2017
April 1, 2017
July 1, 2017
Week


B Weekly Rates of Screening for C. auris
Positive screening result
Negative screening result
No. of C. auris Screens
150
100
50
0
Jan. 1, 2015
April 1, 2015
July 1, 2015
Oct. 1, 2015
Jan. 1, 2016
April 1, 2016
July 1, 2016
Oct. 1, 2016
Jan. 1, 2017
April 1, 2017
July 1, 2017
Week

Antifungal duyarlılık

- Her hastanın ilk izolatı ve bütün invazif izolatlar çalışılmış:

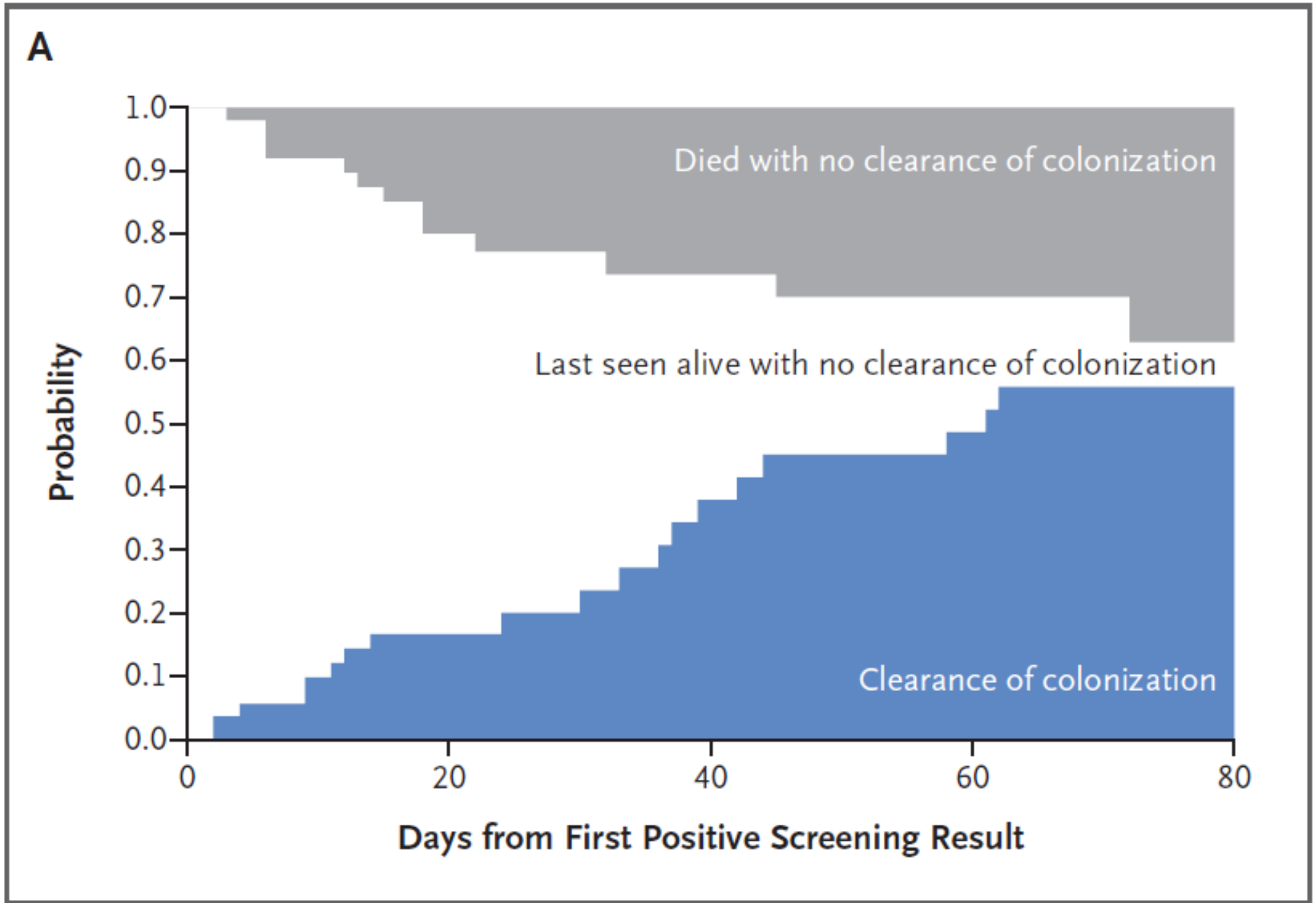
- Flukonazol R: 79 of 79 (100%),
- Vorikonazol R: 78 of 80 (98%),
- Posakonazol R: 66 of 73 (90%)
- Amfoterisin R: 14 of 79 (18%)
- Mikafungin ve Flusitozin direnci yok

Sonuçlar – Sürvi ve Taşıyıcılık süresi

30 günlük mortalite

%17 (11/66) vs. %16 (52/331)

- 60 olguda (58 kolonize ve 2 infekte) en az bir gün tarama örneği mevcut
- Aksilla ilk kolonize olan bölge !!
- Medyan taşıyıcılık süresi 61 gün (iki negatif); 82 gün (üç negatif sonuç)


A
Probability
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
Died with no clearance of colonization
Last seen alive with no clearance of colonization
Clearance of colonization
0
20
40
60
80
Days from First Positive Screening Result

Sekans analizi

- 78 izolatta WGS
- 37 hastada 72 tarama veya invazif izolat ve 6 çevre izolatı (5 prob ve bir asansör)
- Tüm sekanslar G. Afrika klonu

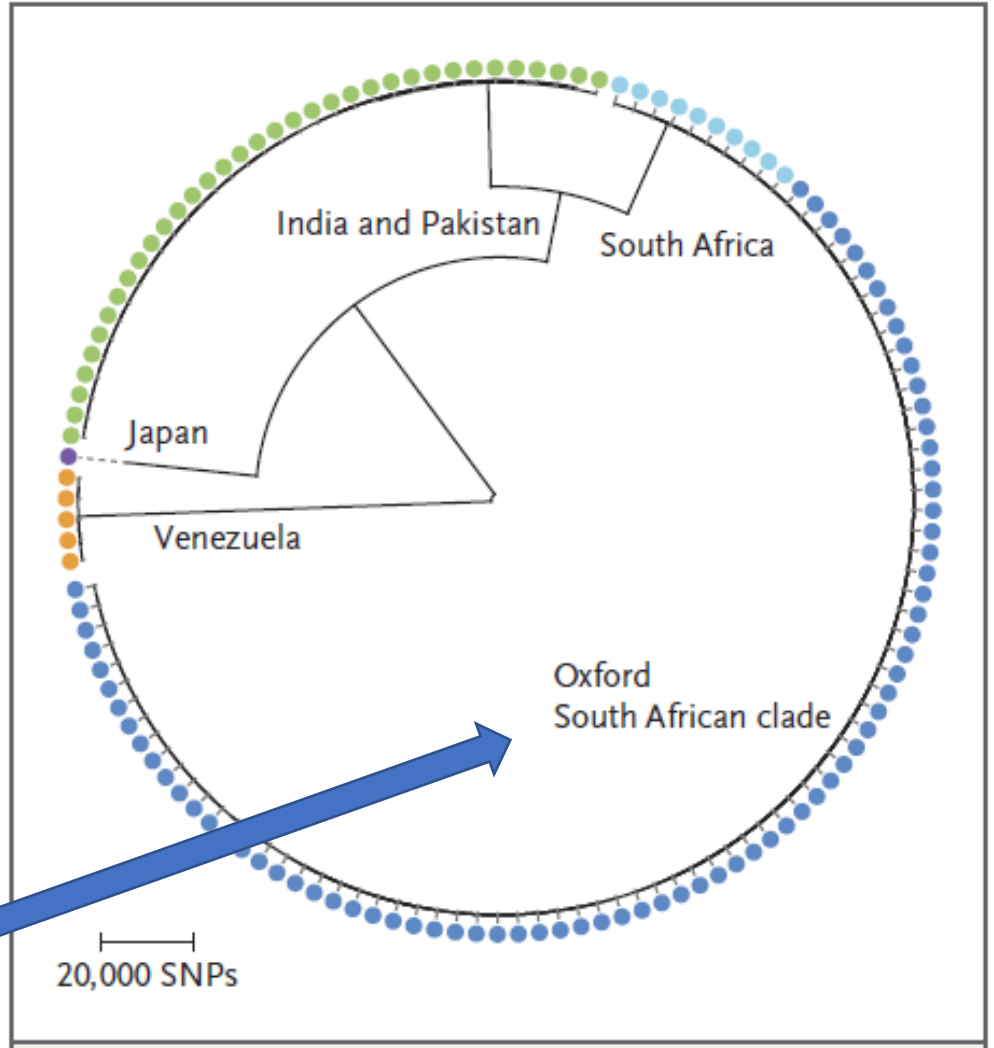


Figure 3. Maximum-Likelihood Phylogeny Comparing Outbreak Sequences with a Previously Sequenced Global Collection.

Shown are 78 outbreak sequences as compared with previously sequenced strains from Lockhart et al.,[5] plus four additional Indian isolates.[16] SNP denotes single-nucleotide polymorphism.

Sekans analizi

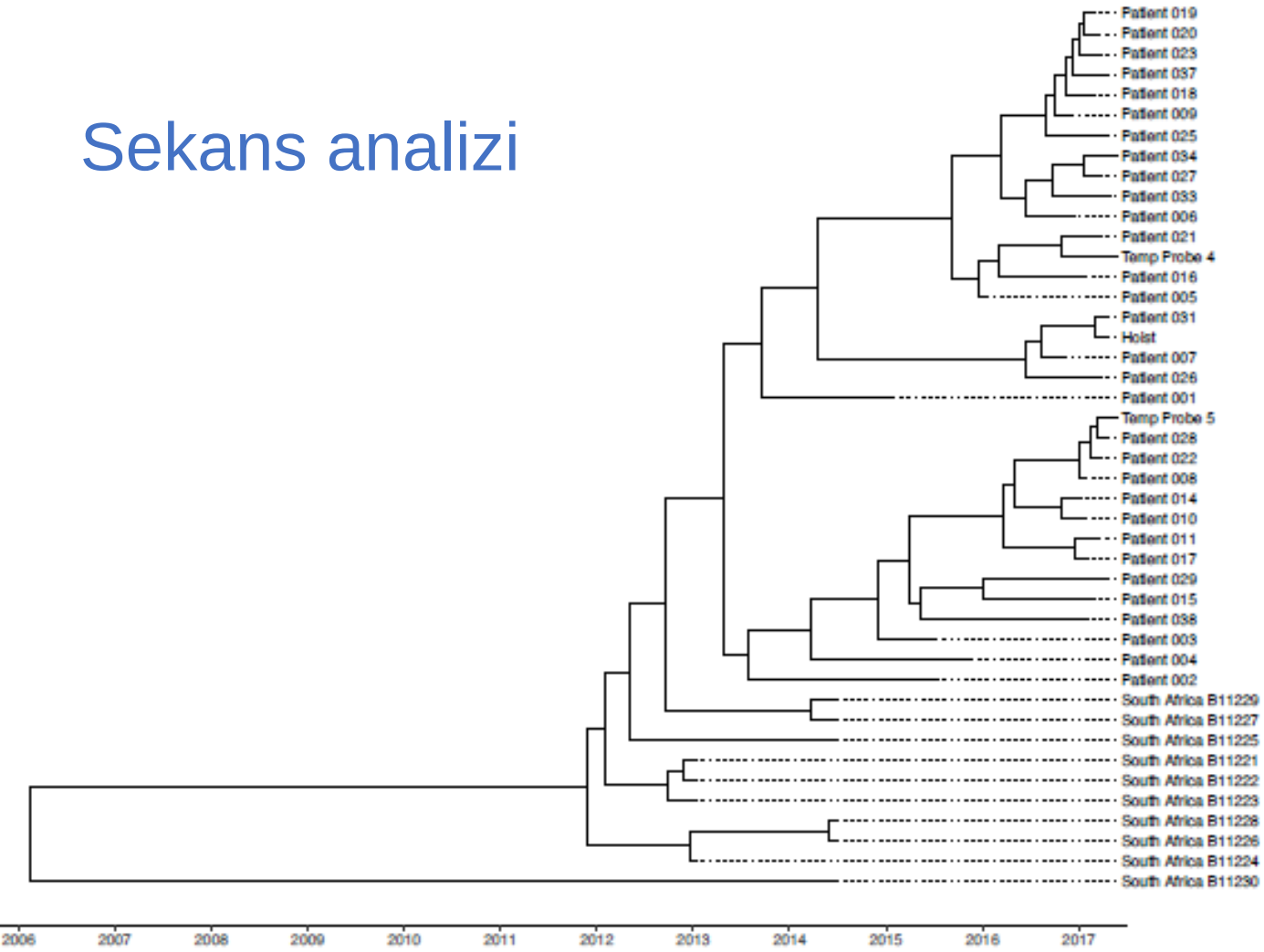


Figure S7. Time-scaled Bayesian phylogeny of 34 outbreak and 10 South African *C. auris* sequences. We used sequences previously obtained from the South African clade, combined with all Oxford outbreak sequences without any evidence of mixed infection to estimate the rate of *C. auris* mutation.

Alt-klon Nisan 2013'te 'emerge' etmiş olmalı

40 özgül sekans elde edilmiş

- 78 örneğin 52'si (%67) tek bir sekans içeriyor = saf
- Diğerleri mikst

Üç ısı probunda 'mikst' kolonizasyon

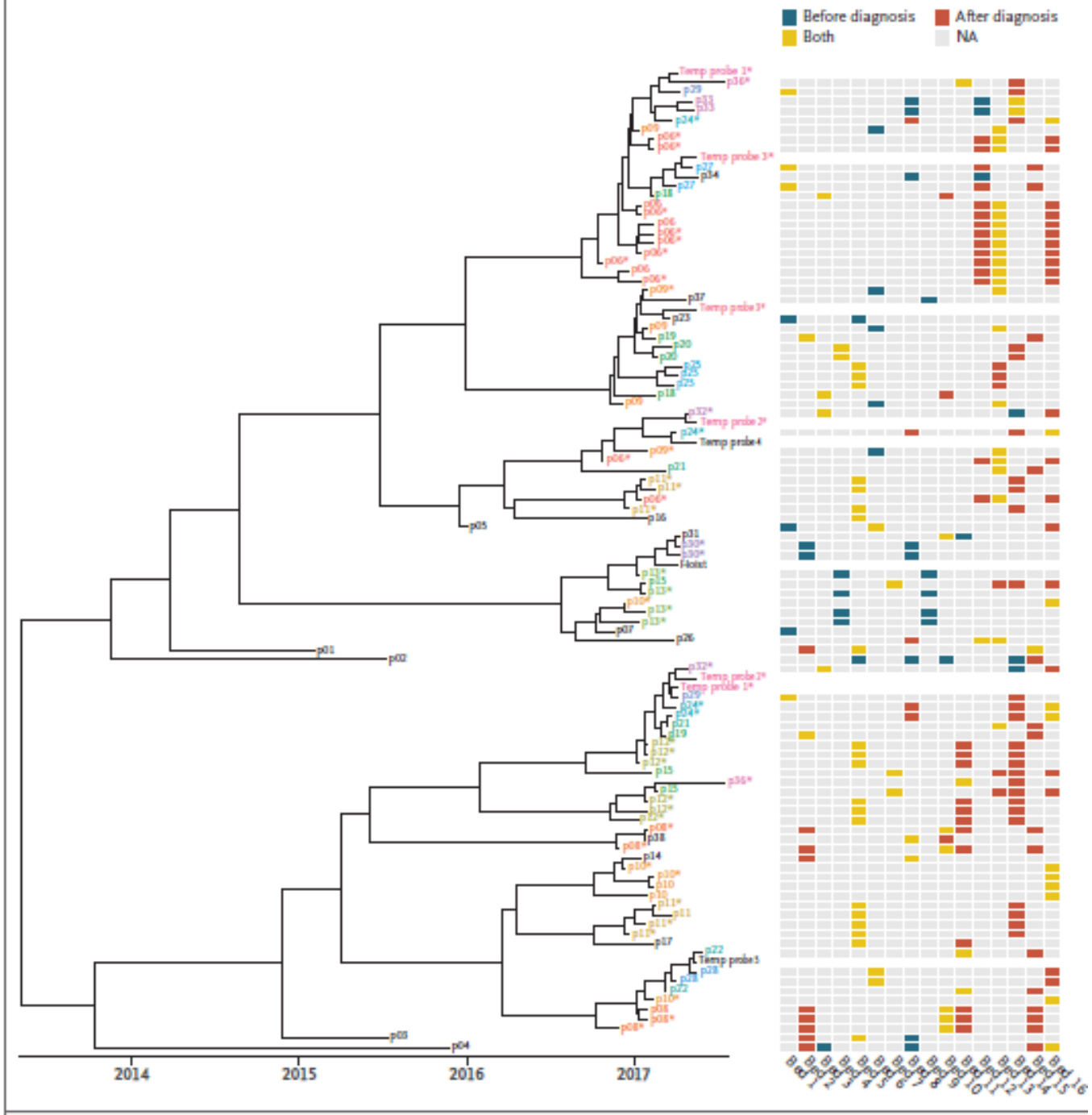
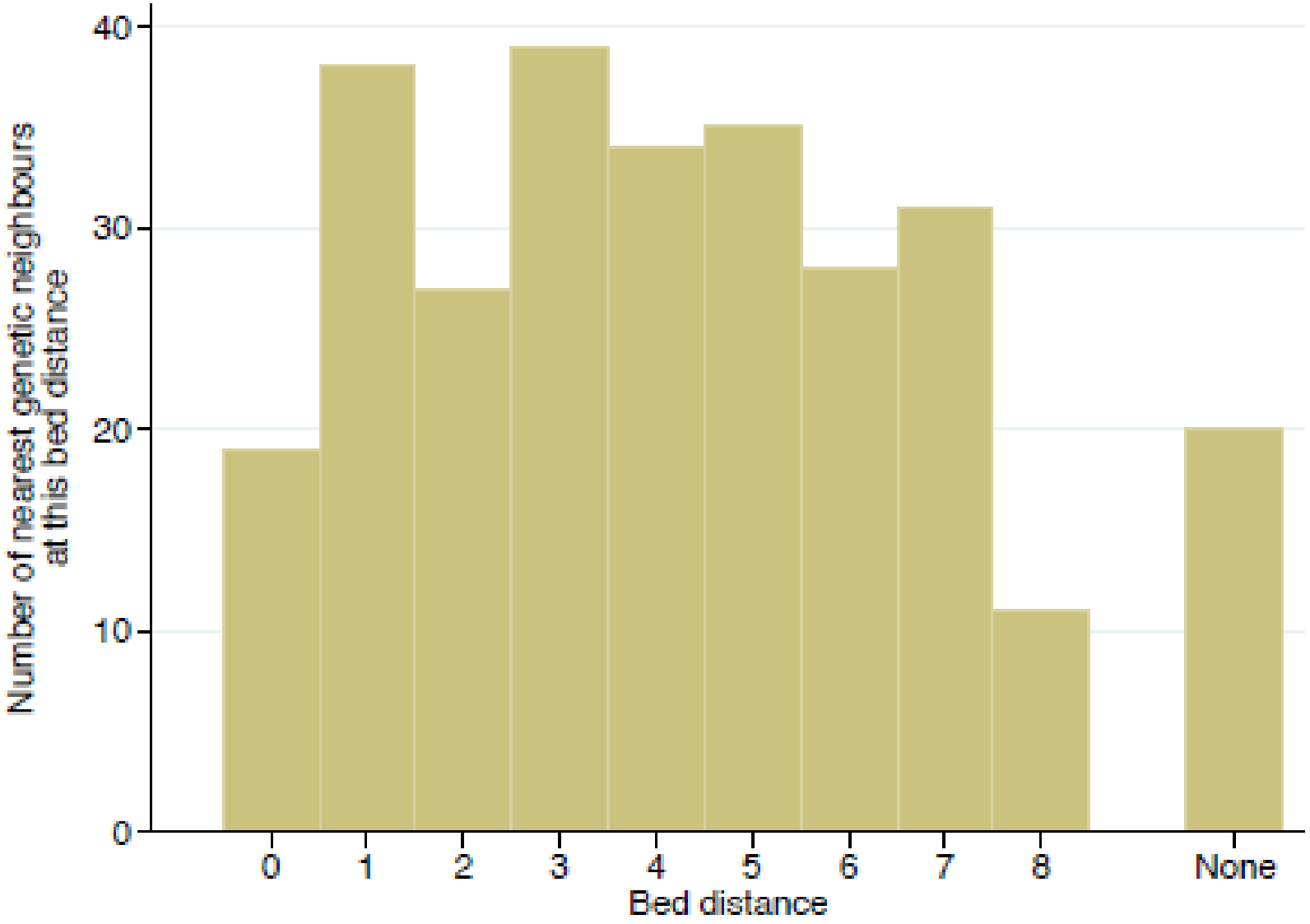


Figure 4. Time-Scaled Bayesian Phylogeny of 104 Unique Outbreak Sequences Obtained from 78 Isolates.

Sekans analizi

Genetik-benzer sekanslar ile <u>yatak komşuluğu arasında ilinti yok!</u>



Sekans analizi

‘Mikst’ kolonizasyon = tek bir seferde mi bulaştı yoksa zamanla farklı suşlar mı edinildi?

8/37 hasta (%22) ilk taramada ‘mikst’ kolonize

9/35 hasta (%26) ise herhangi bir zamanda ‘mikst’ kolonize

Sonuçta, ilk pozitif örneğin ‘mikst’ olma ihtimali, sonrakilere göre yüksek değil

Tartışma

- En uygun açıklama, organizmanın tekrar kullanılabilir ekipman üzerinde persiste etmesi!
- C.auris için güncel İK önlemleri: temas izolasyonu ve klor bazlı ürünler
- Ayrıca OUH’ta yatakbaşı ekipmanlar azaltılmış, forse hava-konveksiyon battaniyeleri kaldırılmış, ancak salgın devam etmiş

Tartışma

- Problar hastadan hastaya değiştirilirken kuarterner amonyum bileşiği içeren mendiller (Clinell©) kullanılmış
- Ancak bu dezenfektanın etkinliği zayıf?!?

- **<u>Probların rolü var:</u>**

- OR, 6.8
- Aksiller kolonizasyon önce olması
- Problardan izole edilmesi ancak diğer çevreden üreme olmaması
- WGS uyumu (mikst suşlar)
- Yatak komşuluğunun bulaş paterni ile ilintili olmaması
- Probların iptali sonrası salgının kontrol altına alınması

Tartışma

- Kasım 2016'da mikafungin ile tek doz profilaksi yapılmış
- Yılda bir kandidal infeksiyon varken 8 atak/18 ay yükselmiş!

(ECDC diyor ki non-albicans sayınız çoğalır ise *C.auris*'ten şüphe duyun)

-- Dekolonizasyon için uğraşılmamış, ancak hastalar %2 klorhekzidin ile rutin temizlenmekte

-- Kolonizasyon ~ 2-3 ay sürüyor

-- Üç kere negatif olanların çok az kısmı tekrar pozitifleşmiş

Tartışma

Kısıtlı yönler

1- 70 hastanın sadece 37'sine ait izolatlar saklanmış

2- Tarama protokolü sürecin ortasında değişmiş

3- İnvazif hastalık faktörlerini irdelemek mümkün değil, örneklem küçük!

4- SVK oranı kontrollerde %51 vs. olgularda %71 (p=0.01)

Bu patojen çevrede persiste edebilmekte ve sağlık bakımıyla bulaşabilmektedir