

Candida auris – epidemiologia i diagnostyka laboratoryjna zakażeń

Candida auris – epidemiology and laboratory diagnostics of infections

Marta Wróblewska^{1,2}, Beata Sulik-Tyszka^{1,2}

¹ Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Zakład Mikrobiologii, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie

Streszczenie

W ciągu ostatnich kilku lat pojawiły się u ludzi zakażenia wywołane przez nowy gatunek drożdżaka z rodzaju *Candida* – *C. auris*. W krótkim czasie doszło do rozszewienia tego patogenu w kilkunastu krajach na 5 kontynentach. *C. auris* – w przeciwieństwie do innych gatunków *Candida* – charakteryzuje się dużym potencjałem epidemicznym, z łatwością szerząc się wśród hospitalizowanych pacjentów. Wywołuje zakażenia inwazyjne o stosunkowo ciężkim przebiegu klinicznym i dużej śmiertelności (30 – 72%).

Pojawienie się *C. auris* stanowi poważne wyzwanie dla diagnostów laboratoryjnych, gdyż gatunek ten nie jest zwykle identyfikowany (lub błędnie identyfikowany) przez systemy identyfikacji drobnoustrojów, które są powszechnie stosowane w klinicznych laboratoriach diagnostycznych w Polsce i na świecie. Obecnie podkreśla się, że właściwą identyfikację *C. auris* można uzyskać tylko za pomocą spektrometrii mas lub badań molekularnych. Diagnostycy laboratoryjni muszą więc być świadomi tego nowego zagrożenia, gdyż niewłaściwa identyfikacja *C. auris* może prowadzić do opóźnienia zastosowania skutecznego leczenia przeciwgrzybiczego oraz do rozprzestrzenienia się tego gatunku w danej placówce ochrony zdrowia ze względu na brak wdrożenia izolacji pacjenta (skolonizowanego lub zakażonego) oraz innych procedur kontroli zakażeń.

Summary

Human infections caused by a new species of a yeast-like fungus of the genus *Candida* – *C. auris* – have been described in recent years worldwide. In a short period of time it has spread in several countries on 5 continents. *C. auris* – in contrast to other *Candida* species – shows a significant epidemic potential, spreading easily among hospitalised patients. It causes invasive infections with a relatively severe clinical course and high mortality (30 – 72%).

Emergence of *C. auris* poses a serious challenge for laboratory diagnosticians, as this species is usually misidentified or not identified by microbial identification systems commonly used in clinical diagnostic laboratories in Poland and worldwide. At present it is emphasised that a proper identification of *C. auris* may be obtained only by mass spectrometry or molecular techniques. Laboratory diagnosticians must therefore be aware of this new threat, as improper identification of *C. auris* may cause a delay in administration of an effective antifungal therapy as well as to the spread of this pathogen within the medical facility due to the lack of implementation of the patient's isolation (colonised or infected) and other infection control procedures.

Słowa kluczowe: *Candida auris*, *Candida haemulonii*, MALDI-TOF, fungemia, kontrola zakażeń

Key words: *Candida auris*, *Candida haemulonii*, MALDI-TOF, fungaemia, infection control

Wstęp

Grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida* zwykle stanowią część flory fizjologicznej człowieka, występując na skórze i/lub błonach śluzowych w różnych lokalizacjach anatomicznych (jama ustna, dalsze odcinki przewodu pokarmowego, pochwa), jednak obecnie stanowią coraz większe zagrożenie dla osób w różnych grupach ryzyka, zwłaszcza z zaburzeniami odporności i/lub długotrwale hospitalizowanych [1–3]. Szczególnie groźne jest szerzenie się gatunków innych niż *C. albicans*, takich jak *C. glabrata* lub *C. krusei*, charakteryzujących się większą opornością na leki przeciwgrzybicze.

W ciągu ostatnich kilku lat pojawił się nowy gatunek drożdżaka z rodzaju *Candida* – *Candida auris*, występujący w coraz większej liczbie krajów na różnych kontynentach [4–8]. Patogen ten wywołuje zakażenia przede wszystkim u hospitalizowanych pacjentów. W przeciwieństwie do innych gatunków z rodzaju *Candida*, *C. auris* wykazuje potencjał do szybkiego szerzenia się w warunkach szpitalnych i wywoływania ognisk epidemicznych w placówkach ochrony zdrowia [4, 5, 6, 9–13]. Gatunek *C. auris* charakteryzuje się wieloma czynnikami wirulencji oraz genami warunkującymi różne mechanizmy oporności na leki przeciwgrzybicze [14, 15].

Przebieg kliniczny infekcji wywołanych przez *C. auris* jest często ciężki, a możliwości terapii są ograniczone ze względu na lekooporność charakteryzującą ten gatunek, przede wszystkim na powszechnie stosowany lek przeciwgrzybiczy – flukonazol, a także łatwość nabywania oporności na inne grupy leków przeciwgrzybiczych, w tym amfoterycynę B [6, 16–19]. Dodatkowym problemem, z jakim borykają się laboratoria kliniczne, są problemy diagnostyczne, gdyż gatunek ten nie jest wykrywany przez systemy identyfikacji drożdżaków powszechnie stosowane w laboratoriach [10, 11, 16, 18, 20–24]. W czerwcu 2016 r. w USA i w Wielkiej Brytanii ukazały się specjalne zalecenia alertowe dotyczące zgłaszania przez m. in. lekarzy klinicystów, epidemiologów i diagnostów laboratoryjnych przypadków zakażeń *C. auris* i/lub wyizolowań tego patogenu od pacjentów [4, 11]. Odpowiednie wytyczne ukazały się także w Republice Południowej Afryki (RPA) [25].

Sytuacja epidemiologiczna zakażeń *C. auris* na świecie

C. auris po raz pierwszy został zidentyfikowany w Japonii w 2009 r., następnie szczepy tego gatunku wykryto w innych krajach Azji – w Korei Południowej i w Indiach [26–28]. Retrospektywne badania wykazały, że pierwsze szczepy tego gatunku występowały w Korei Południowej już w 1996 r., a Lockhart i wsp. podają, że szczep *C. auris* został zidentyfikowany w Pakistanie w próbce pobranej w 2008 r. [4, 7, 27]. W kolejnych latach nastąpiło szerzenie się tego patogenu. W 2014 r. opisano pojawienie się tego gatunku w RPA i w Kuwejcie, w 2015 r. – w Europie, a w 2016 r. – w USA [12, 29, 30]. Dotychczas zanotowano występowanie tego gatunku w 17 krajach na 5 kontynentach (tab. I) [16]. Najnowsze doniesienia z lipca 2017 r. pochodzą z Kanady i Omanu [31, 32, 33]. We wrześniu 2017 r. opublikowano doniesienie o występowaniu tego patogenu w szpitalu w Panamie, co stanowi pierwsze doniesienie z Ameryki Środkowej [34]. Mimo rozprzestrzeniania się tego gatunku na kolejne obszary geograficzne uznaje się, że międzynarodowe podróże nie zwiększają ryzyka zakażenia *C. auris*, z wyjątkiem osób hospitalizowanych w kraju, w którym ten

gatunek występuje [35]. Przykładem takiej sytuacji jest pierwszy przypadek opisany w Kanadzie, dotyczący pacjenta z przewlekłym zapaleniem ucha, który został hospitalizowany po przebytych w Indiach zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy ustnej, powikłanym zębopochodnym ropniem mózgu [31]. W Europie przypadki zakażeń i/lub kolonizacji *C. auris* wystąpiły dotychczas w Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Niemczech i Norwegii [5, 11, 35, 36]. Do końca lipca 2017 r. w Wielkiej Brytanii zanotowano ponad 200 przypadków wyizolowania *C. auris* od pacjentów hospitalizowanych w co najmniej 38 szpitalach, w tym w 3 placówkach wystąpiły ogniska epidemiczne [11, 37].

Analiza genetyczna (WGS; *whole genome sequencing*) wykazała, że szczepy *C. auris* występujące obecnie na świecie bardzo różnią się zależnie od regionu, ale w obrębie tej samej lokalizacji geograficznej wykazują duże podobieństwo [4, 6, 7, 35]. Uważa się więc, że ten gatunek pojawił się równocześnie w kilku regionach świata, z następowym rozsiewem klonalnym w danej lokalizacji geograficznej (kraj, szpital) [6, 7, 9]. Z kolei inni badacze wskazują, że możliwe jest także rozprzestrzenienie się danego klonu na skalę międzynarodową [6, 7]. Zróżnicowanie genetyczne sugeruje, że być może istnieją odrębne genotypy tego gatunku, lecz wymaga to dalszych badań [38]. Lockhart i wsp. na podstawie analiz WGS opisali 4 odrębne klady w obrębie gatunku *C. auris* [7].

Obecnie, ze względu na szybkie szerzenie się tego drożdżaka w różnych krajach na świecie, gatunek ten jest nowym patogenem (ang. *emerging*) stanowiącym zagrożenie dla zdrowia publicznego w skali globalnej [6–9, 34, 39]. Wykazano dotychczas, że *C. auris* – w przeciwieństwie do innych gatunków z rodzaju *Candida*, które najczęściej wywołują zakażenia endogenne – szerzy się z łatwością przez kontakt ze skażonymi powierzchniami szpitalnymi i sprzętem, a także od osoby do osoby. Aby zapobiec dalszemu rozprzestrzenianiu się tego gatunku konieczna jest wczesna identyfikacja szczepu, izolacja pacjentów zakażonych lub skolonizowanych, przestrzeganie przez personel medyczny zasad kontroli zakażeń szpitalnych oraz aktywny nadzór. Badania skriningowe są potrzebne w sytuacji ogniska epidemicznego w placówce medycznej. Rozważa się też wprowadzenie badań przesiewowych przy przyjęciu pacjenta do placówki ochrony zdrowia, jeśli wymaga tego lokalna sytuacja epidemiologiczna [5, 6, 9, 10, 11].

Czynniki ryzyka i obraz kliniczny zakażeń wywołanych przez *C. auris*

W oryginalnym doniesieniu z Japonii *C. auris* wyizolowano z wydzieliny z ucha zewnętrznego (stąd zaproponowana nazwa tego gatunku – łac. *auris* oznacza ucho) 70-letniej pacjentki hospitalizowanej w szpitalu geriatrycznym w Tokio [26]. Obecnie wiadomo, że gatunek ten wywołuje najczęściej fungemie oraz infekcje ran i ucha [4, 6, 11, 35]. Inne postaci zakażeń o etiologii *C. auris* obejmują ropnie skóry w miejscu wkłucia cewnika naczyniowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia kości oraz infekcje ran oparzeniowych [6]. Opisano też przypadek zapalenia wsierdza o tej etiologii [40]. Szczepy tego gatunku izolowane są również z układu oddechowego i próbek moczu, jednak interpretacja tych wyników jest uzależniona od oceny stanu klinicznego pacjenta [6, 11, 35].

Tabela I. Rozprzestrzenienie geograficzne szczepów *C. auris* na świecie (wrzesień 2017 r.)

Region geograficzny	Kraj
Azja	Japonia
	Korea Południowa
	Indie
	Pakistan
Ameryka Północna	USA
	Kanada
Europa	Wielka Brytania
	Niemcy
	Norwegia
	Hiszpania
Bliski Wschód	Kuwejt
	Izrael
	Oman
Afryka	Republika Południowej Afryki
Ameryka Południowa	Kenia
	Wenezuela
	Kolumbia
Ameryka Środkowa	Panama

Podobnie jak w przypadku innych pacjentów zakażonych drożdżakami z rodzaju *Candida*, do grupy ryzyka infekcji *C. auris* należą pacjenci z niedoborem odporności wskutek leczenia immunosupresyjnego (np. biorcy krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządów unaczynionych, długotrwała korykosteroidoterapia), w przebiegu choroby nowotworowej, niewyrównanej cukrzycy, u osób zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV; *human immunodeficiency virus*), jak również pacjenci otrzymujący leki przeciwbakteryjne i/lub przeciwgrzybicze przez dłuższy okres, a także osoby z długoterminowo założonym cewnikiem naczyniowym, moczowym lub innymi biomateriałami [6, 10, 11, 13, 27, 41]. Do tych grup należą też osoby poddawane zabiegom operacyjnym i/lub intensywnej terapii (w tym mechanicznej wentylacji), chorzy żywieni pozajelitowo, pensjonariusze zakładów opieki długoterminowej oraz pacjenci pediatryczni (szczególnie noworodki) [6, 9, 13, 35, 41, 42, 43]. W krajach, w których zanotowano już występowanie i szerzenie się *C. auris*, u osób z tych grup ryzyka można rozważyć wykonywanie badań przesiewowych ze względu na możliwość wystąpienia kandydiazy, także wywołanej przez ten gatunek.

Zakażenia o etiologii *C. auris* dotyczą przede wszystkim pacjentów hospitalizowanych i reprezentują w dużej mierze infekcje egzogenne, w przeciwieństwie do zakażeń wywoływanych przez inne gatunki z rodzaju *Candida* [5, 8–11, 13, 18, 32, 44]. Czas od przyjęcia pacjenta do szpitala do wystąpienia kandydemii wynosi około 6 tygodni (zakres: 2 – 9 tygodni) [4, 9, 10, 32, 41]. Zakażenia o tej etiologii występują u chorych w różnym wieku – od noworodków do osób w wieku >90 lat [35, 39, 42, 44].

Obecnie szacuje się, że śmiertelność w przebiegu zakażeń *C. auris* jest wysoka i sięga od 30 do 72%, choć u tych pacjentów często stwierdza się też inne wymienione wyżej czynniki pogarszające rokowanie i zwiększające ryzyko zgonu [4, 7, 39]. Odsetek zgonów jest szczególnie duży u pacjentów z kandydemią [39]. Calvo i wsp. w badaniu obejmującym 18 pacjentów zauważyli, że szybka identyfikacja tego gatunku i wczesne wdrożenie skutecznego leczenia przeciwgrzybiczego oraz usuwanie centralnych cewników żylnych, gdy ich dalsze użycie nie jest już uzasadnione, przyczyniło się do zmniejszenia śmiertelności do 38% [42]. Podobnie Morales-Lopez i wsp. przeanalizowali przebieg zakażenia *C. auris* u 17 pacjentów i stwierdzili niższą śmiertelność niż w wielu innych doniesieniach w literaturze naukowej – w tej grupie chorych zmarło 6 osób (35,3%) [41]. W przeciwieństwie jednak do tych danych w literaturze, w Wielkiej Brytanii nie zarejestrowano jak dotąd przypadków zgonów bezpośrednio związanych z zakażeniem *C. auris* [11].

Diagnostyka laboratoryjna infekcji wywoływanych przez *Candida auris*

W diagnostyce laboratoryjnej zakażeń o etiologii *Candida auris* stosuje się standardowe metody mykologiczne, jednak należy pamiętać, że gatunek ten może być błędnie identyfikowany przez

systemy powszechnie stosowane w klinicznych laboratoriach diagnostycznych [6, 9, 21]. Liczba zanotowanych infekcji wywołanych przez *C. auris* jest więc prawdopodobnie zaniżona z powodu braku możliwości identyfikacji tego gatunku w wielu regionach świata [21, 35, 45, 46].

Należy podkreślić, że brak identyfikacji tego patogenu może z kolei prowadzić do włączenia niewłaściwego leku przeciwgrzybiczego i niepowodzenia terapeutycznego, gdyż prawie wszystkie szczepy *C. auris* są odporne na flukonazol i w oczekiwaniu na wynik lekowrażliwości izolatu konieczne jest podanie pacjentowi echinokandydyny [6, 16, 17, 47, 48]. Obecnie wiadomo też, że gatunek ten ma potencjał do epidemicznego szerzenia się w placówkach ochrony zdrowia i wywoływania ognisk zachorowań wśród hospitalizowanych pacjentów, toteż błędna identyfikacja może być przyczyną nie tylko nieskutecznego leczenia, lecz także braku lub opóźnionego wdrożenia procedur kontroli zakażeń związanych z opieką zdrowotną [4, 6, 8, 10, 11]. Zasady identyfikacji szczepów *C. auris* zostały niedawno opisane w pracy poglądowej w języku polskim [46].

Rutynowa diagnostyka mykologiczna

Próbki kliniczne poddawane badaniom diagnostycznym w kierunku *C. auris* są podobne, jak w przypadku innych drożdżaków. Najczęściej są to krew i inne płyny ustrojowe oraz wydzielina z ran, zależnie od obrazu klinicznego [6, 21, 35, 45]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, w przypadku próbek pobranych z miejsc, w których nie występuje flora fizjologiczna, konieczna jest pełna identyfikacja izolatu z rodzaju *Candida* do poziomu gatunku, w odniesieniu zaś do innych materiałów klinicznych taka identyfikacja jest przeprowadzana zależnie od oceny klinicznej pacjenta, np. niepowodzenia terapeutycznego zakażenia o etiologii *Candida* spp., podczas ogniska epidemicznego w danej placówce ochrony zdrowia, itp. [11, 20].

Fenotypowo trudno jest odróżnić *C. auris* od innych gatunków z rodzaju *Candida* [21, 26]. Na podłożach agarowych *C. auris* tworzy gładkie, błyszczące kolonie o białawo-szarym kolorze [26]. W badaniu mikroskopowym przypomina inne gatunki z rodzaju *Candida*, jednak komórki są zwykle wydłużone [26]. Test filamentacji (ang. *germ tubes*) jest ujemny [11]. Na podłożu chromogennym (ChromAgar) *C. auris* wytwarza kolonie koloru jasno fioletowego lub różowego, toteż konieczne jest wykonanie posiewu na podłożu Sabouraud i dalsze postępowanie identyfikacyjne według zasad obowiązujących w badaniach mykologicznych [5, 11, 21, 41, 49]. Niedawno ukazało się doniesienie o zastosowaniu wzbogaconego podłoża ChromAgar do różnicowania *C. auris* od filogenetycznie pokrewnych gatunków [50]. Na agarze kukurydzianym *C. auris* nie wytwarza pseudostrzępek (nawet po 2 miesiącach inkubacji) lub tylko szczątkowe, w przeciwieństwie do *C. haemulonii* i *C. duobushaemulonii* (tab. II) [11, 21, 26]. Cechą różnicującą *C. auris* od innych gatunków z rodzaju *Candida*, w tym *C. haemu-*

Tabela II. Różnicowanie fenotypowe *C. auris* i filogenetycznie pokrewnych gatunków z rodzaju *Candida*

	<i>Candida auris</i>	<i>Candida haemulonii</i>	<i>Candida duobushaemulonii</i>	<i>Candida ruelliae</i>	<i>Candida heveicola</i>
Wzrost w temp. 42°C	+/-	-	-	+	-
Wytwarzanie pseudostrzępek	-	+	+	+	-

lonii i *C. duobushaemulonii*, jest zdolność wzrostu w temperaturze 42 – 45°C (tab. II) [5, 11, 21, 26, 50]. Szczepki *C. haemulonii* zwykle nie rosną w temperaturze >37°C i wywołanie przez nie zakażenia inwazyjnego jest mało prawdopodobne [10].

Jak już wspomniano, diagnozy laboratoryjni muszą pamiętać o możliwości błędnej identyfikacji *C. auris* przez rutynowo stosowane systemy identyfikacji grzybów patogennych dla człowieka [10, 16, 18, 21, 24, 37]. Obecnie podkreśla się, że powszechnie dostępne systemy identyfikacji oparte na testach biochemicznych (w tym API AUX 20C, VITEK-2 YST, MicroScan, Auxacolor czy Phoenix Automated Microbiology System) mogą wykazać błędną identyfikację szczepu *C. auris* – najczęściej jako *Candida haemulonii*, rzadziej *C. duobushaemulonii*, *C. famata*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. sake*, *C. catenulata*, *C. albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* lub *Rhodotorula glutinis*, gdyż dotychczas nie było tego patogenu w bazie danych tych systemów [4, 6, 9-12, 16, 20, 23, 27, 29, 32, 37, 45].

Należy zaznaczyć, że retrospektywne badanie kolekcji >15 000 szczepów drożdżaków z rodzaju *Candida*, zebranych od 2004 r. w międzynarodowym programie SENTRY (Antimicrobial Surveillance Programme) wykazało tylko 4 szczepki *C. auris*, błędnie zidentyfikowane jako inne gatunki [7, 38]. Pochodziły one z próbek pobranych w 2009 r. oraz w latach 2013 – 2015.

Możliwość wyhodowania *C. auris* z materiału klinicznego należy wziąć pod uwagę, jeśli izolat zidentyfikowany jako jeden z wyżej wymienionych gatunków pochodzi od pacjenta z inwazyjną infekcją, na oddziale wystąpiło ognisko zakażeń o tej samej etiologii lub pacjent został przeniesiony z placówki, w której stwierdzono występowanie *C. auris* (lub z kraju, w którym zgłoszono przypadki wyizolowań *C. auris*) [4, 5, 11].

Identyfikacja gatunku *C. auris*

Według najnowszych doniesień w literaturze, prawidłowa identyfikacja gatunku *C. auris* jest możliwa z zastosowaniem systemu MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption/ionization – time of flight mass spectrometry) z *C. auris* w bazie danych oraz technik molekularnych, które cechują się wysoką czułością i swoistością [9, 11, 13, 20, 22, 24, 42, 44, 51, 52]. Do metod molekularnych stosowanych w identyfikacji tego gatunku należy reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR; polymerase chain reaction), sekwencjonowanie domeny D1/D2 28S rRNA i/lub regionów ITS (ang. *internal transcribed spacer*), technika AFLP (ang. *amplified fragment length polymorphism fingerprinting*) oraz MLST (ang. *multilocus sequence typing*) [6, 9, 21, 26, 37, 44]. Metody te pozwalają nie tylko na identyfikację gatunku, lecz także na wyodrębnienie oddzielnych klastrow w różnych lokalizacjach geograficznych [50]. System MALDI-TOF MS może okazać się pomocny również w typowaniu tych szczepów, ale wymaga to dalszych badań [52].

Kathuria i wsp. zbadali za pomocą metody molekularnej (sekwencjonowanie ITS) 102 izolaty, zidentyfikowane początkowo przy użyciu systemu VITEK jako *C. haemulonii* lub *C. famata* [21]. Identyfikacja aż 88,2% tych szczepów została zweryfikowana jako *C. auris* [21]. Te i inne badania wykazały, że około 90% szczepów *C. auris* jest błędnie identyfikowanych w rutynowych laboratoriach diagnostycznych, co zostało obszernie przeanalizowane w pracy

poglądowej autorstwa Chowdhary i wsp. [9]. Postuluje się więc, by izolaty zidentyfikowane w rutynowo stosowanych systemach identyfikacji biochemicznej jako *C. haemulonii* traktować jako przypadek *C. auris* – do uzyskania potwierdzenia tej identyfikacji za pomocą techniki MALDI-TOF lub metodami molekularnymi [11, 20-22, 24, 32, 51, 52]. Oznacza to zastosowanie echinokandyny jako leku pierwszego rzutu oraz ścisłej izolacji pacjenta. W praktyce szczególnie ważne jest odróżnienie *C. auris* od filogenetycznie blisko spokrewnionego z nim gatunku – *C. haemulonii*, najczęściej błędnie zidentyfikowanego w rutynowo stosowanych testach diagnostycznych opartych na reakcjach biochemicznych [21, 24, 53]. Metody prawidłowej identyfikacji *C. auris* nie są jednak jeszcze powszechnie dostępne w rutynowej diagnostyce mykologicznej w Polsce i w wielu innych krajach. W klinicznym laboratorium mikrobiologicznym autorki, w okresie ponad 4 lat (lipiec 2013 – sierpień 2017) stosowania systemu MALDI-TOF Biotyper, wśród 34 832 próbek w kierunku badań mykologicznych, dodatkowo wyniki uzyskano w 4760 (13,7%) materiałach – wśród nich nie wykryto szczepu *C. auris*. Należy jednak zachować czujność, gdyż szczepki *C. auris* występują i szerzą się już nie tylko w innych częściach świata, lecz także w Europie, co zwiększa ryzyko pojawienia się takich szczepów również w Polsce [5, 11, 36, 37].

Jak już wspomniano, obecnie podkreśla się konieczność identyfikacji do gatunku izolatów z rodzaju *Candida* wywołujących zakażenia inwazyjne [5, 20]. Zaleca się też, by laboratoria nieposiadające systemu MALDI-TOF lub metod genetycznych monitorowały wzrost liczby zakażeń wywołanych przez niezidentyfikowane lub rzadko występujące gatunki grzybów z rodzaju *Candida* i/lub wyizolowań drożdżaków *Candida* spp. z moczu pod kątem możliwości błędnej identyfikacji *C. auris* pod nazwą innego gatunku [10]. W szpitalach, w których identyfikacja *C. auris* nie jest dostępna, zaleca się monitorowanie co miesiąc liczby wyizolowań z posiewów krwi gatunków innych niż *C. albicans* – wzrost liczby takich wyizolowań może wskazywać na ognisko zakażeń wywołane m.in. przez ten patogen, gdyż inne gatunki z rodzaju *Candida* nie wykazują tak dużego potencjału epidemicznego. Podobnym sygnałem, który może być pomocny w skierowaniu diagnostyki w kierunku *C. auris*, może być wyhodowanie szczepu z rodzaju *Candida* opornego na flukonazol.

Jak zaznaczono wyżej, badania molekularne szczepów *C. auris* wyizolowanych w różnych krajach na świecie wskazują, że patogen ten pojawił się praktycznie jednocześnie w różnych lokalizacjach geograficznych, jednak na poziomie lokalnym – w szpitalu lub w innej placówce ochrony zdrowia – wykazano klonalne szerzenie się danego szczepu [4, 54]. W Indiach izolaty z 4 szpitali charakteryzowały się w badaniach molekularnych dużym stopniem podobieństwa, co świadczy o transmisji określonego szczepu w tym regionie [54].

Badania skryningowe hospitalizowanych pacjentów

W placówkach ochrony zdrowia, w których wystąpiły zachorowania o etiologii *C. auris*, można rozważyć wprowadzenie badań skryningowych w celu wczesnego wykrycia osób skolonizowanych i wdrożenia ich izolacji. Zależy to oczywiście od oceny bieżącej sytuacji epidemiologicznej w danym ośrodku i/lub regionie (tab. III).

Obecnie w badaniach skriningowych zaleca się przede wszystkim pobieranie wymazów z pachwiny i pachy pacjenta (tab. III). W wytycznych wydanych w Wielkiej Brytanii i zaktualizowanych w sierpniu 2017 r. stwierdzono, że te materiały były najbardziej przydatne w ogniskach epidemicznych, jakie miały dotąd miejsce w 3 szpitalach w tym kraju [11]. Inne próbki (np. wymazy z nosa i/lub gardła, mocz) są także stosowane (tab. III) [10, 11]. Stosunkowo często gatunek *C. auris* jest wykrywany w próbkach z układu moczowo-płciowego, natomiast z układu oddechowego – rzadko [11]. Wykazano, że około ¼ detekcji *C. auris* to przypadki zakażeń, a pozostałe – ¾ wyizolowań – reprezentują kolonizację pacjentów [11]. Dalsze badania są niezbędne do wykazania które z próbek wymienionych w tabeli III są najbardziej przydatne do wykrywania nosicielstwa *C. auris*.

W celu określenia długości trwania kolonizacji pacjenta szczepem *C. auris*, pobrano odpowiednie próbki od 3 pacjentów, u których wykryto ten gatunek we krwi, w moczu lub w uchu zewnętrznym [10]. Stwierdzono utrzymywanie się tego szczepu na skórze pachwiny i pachy pacjenta oraz w wymazach z nosa i z odbytu jeszcze przez 1 – 3 miesiące [10].

W dochodzeniu epidemiologicznym w ognisku zakażeń można stwierdzić obecność *C. auris* na powierzchniach szpitalnych w otoczeniu pacjenta, takich jak ramy łóżek, materace, krzesła, parapety, aparaty telefoniczne, zlew i kłamki [9, 10, 35]. Gatunek ten może być wykrywany na tych powierzchniach nawet 3 miesiące po epizodzie zakażenia u pacjenta hospitalizowanego na danej sali chorych, jeśli nie zastosuje się odpowiedniej procedury dekontaminacji pomieszczenia [10].

Wnioski

Podsumowując należy stwierdzić, że *C. auris* jest obecnie gatunkiem zagrażającym zdrowiu publicznemu w skali globalnej ze względu na zdolność do epidemicznego szerzenia się i dużą śmiertelność zakażonych pacjentów. Jest to patogen łączący w sobie

czynniki wirulencji cechujące *C. albicans* z lekoopornością o jeszcze szerszym zakresie niż u dotychczas znanych gatunków z rodzaju *C. albicans* [55]. Dodatkowym problemem jest brak możliwości identyfikacji tego gatunku w większości klinicznych laboratoriów diagnostycznych w Polsce i na świecie, co może prowadzić z jednej strony do wdrożenia niewłaściwego leczenia przeciwgrzybiczego i niepowodzenia terapeutycznego, a z drugiej – do szybkiego szerzenia się patogenu wskutek braku izolacji pacjenta i niewdrożenia innych procedur kontroli zakażeń związanych z opieką zdrowotną.

Piśmiennictwo

- Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(Suppl. 4): 5-24.
- Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 142-151.
- Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol* 2006; 55: 809-818.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global emergence of invasive infections caused by the multidrug-resistant yeast *Candida auris*. <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html>.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Candida auris* in healthcare settings – Europe – 19 December 2016. Stockholm 2016. <https://www.ecdc.europa.eu>.
- Sarma S, Upadhyay S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. *Infect Drug Resist* 2017; 10: 155-165.
- Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, 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.
- Navalkele BD, Revankar S, Chandrasekar P. *Candida auris*: a worrisome, globally emerging pathogen. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 14: 1-9.
- Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog* 2017; 13(5): e1006290.
- Tsay S, Welsh RM, Adams EH, et al. Notes from the field: ongoing transmission of *Candida auris* in health care facilities – United States, June 2016–May 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66(19): 514.
- Bishop L, Cummins M, Guy R, et al. Guidance for the laboratory investigation, management and infection prevention and control for cases of *Candida auris*. Public Health England. Updated August 2017. http://www.isham.org/pdf/Guidance_Candida_auris.pdf.
- Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, et al. Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multidrug-resistant fungus – United States, May 2013–August 2016. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 1234–1237.
- Pan American Health Organization (PAHO)/World Health Organization (WHO). *Candida auris* outbreaks in health care services – Epidemiological alert. Washington, DC; 2016. <http://www.paho.org>.
- Chatterjee S, Alampalli SV, Nageshan RK, et al. Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. *BMC Genomics* 2015; 16: 686.
- Sherry L, Ramage G, Kean R, et al. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(2): 328–331.
- Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. *Infect Drug Resist* 2017; 10: 237-245.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for treatment of *Candi-*

Tabela III. Badania skriningowe pacjentów w kierunku *C. auris* [wg 5, 6, 11]

Grupy pacjentów	Pacjenci hospitalizowani w placówce ochrony zdrowia, w której występuje ognisko epidemiczne <i>C. auris</i> Pacjenci przyjmowani w innych placówkach w kraju lub z zagranicy, w których zanotowano występowanie <i>C. auris</i> Pacjenci z czynnikami ryzyka kandydiazy (hospitalizacja na OIT ¹ , pacjenci pediatryczni, osoby zakażone HIV bezobjawowo lub z AIDS ² , biorcy macierzystych komórek krwiotwórczych w krajach endemicznych)
Próbki kliniczne zalecane do badań skriningowych	wymazy ze skóry pachy i/lub pachwiny wymazy z nosa i/lub z gardła mocz wymazy z cewki moczowej wymazy ze skóry okolicy odbytu wymazy z odbytu lub kał wymazy z dolnej części pochwy (ang. <i>low vaginal swab</i>) plwocina lub aspirat tchawiczy płyn z drenażu (jama brzuszna, miednica, śródpiersie) wymazy z ran miejsce wkłucia cewnika naczyniowego (jeśli są wskazania kliniczne)

¹ OIT – Oddział Intensywnej Terapii

² zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS; *acquired immune deficiency syndrome*.)

- da auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/c-auris-treatment.html>.
18. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections? *J Hosp Infect* 2016; 94(3): 209-212.
 19. Shin JH, Kim J-H, Kim SH, et al. Rapid acquisition of stable azole resistance by clinical isolates of *Candida auris*. abstract No: 181. 19th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology 2015.
 20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification of *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html>.
 21. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: characterization by matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and E-test method. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 1823-1830.
 22. Girard V, Mailler S, Chetry M, et al. Identification and typing of the emerging pathogen *Candida auris* by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Mycoses* 2016; 59(8): 535-538.
 23. Kim MN, Shin JH, Sung H, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e57-61.
 24. Mizusawa M, Miller H, Green R, et al. Can multidrug-resistant *Candida auris* be reliably identified in clinical microbiology laboratories? *J Clin Microbiol* 2017; 55(2): 638-640.
 25. National Institute for Communicable Diseases. Centre for Opportunistic, Tropical and Hospital Infections. Interim guidance for management of *Candida auris* infections in South African hospitals. December 2016. <http://www.nicd.ac.za>.
 26. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, 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: 41-44.
 27. Lee WG, Shin JH, Uh Y, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol* 2011; 49(9): 3139-3142.
 28. Chowdhary A, Anil Kumar V, Sharma C, et al. Multidrug-resistant endemic clonal strain of *Candida auris* in India. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33(6): 919-926.
 29. Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S, Govender NP. *Candida auris*-associated candidemia, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(7): 1250-1251.
 30. Emará M, Ahmad S, Khan Z, et al. *Candida auris* candidemia in Kuwait, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(6): 1091-1092.
 31. Schwartz IS, Hammond GW. First reported case of multidrug-resistant *Candida auris* in Canada. *Can Commun Dis Rep* 2017; 43(7/8): 150-153.
 32. Al-Siyabi T, Al Busaidi I, Balkhair A, et al. First report of *Candida auris* in Oman: clinical and microbiological description of five candidemia cases. *J Infect* 2017; pii: S0163-4453(17)30164-0.
 33. Mohsin J, Hagen F, Al-Balushi ZAM, et al. The first cases of *Candida auris* candidemia in Oman. *Mycoses* 2017; 60(9): 569-575.
 34. Arauz AB, Caceres DH, Santiago E, et al. Isolation of *Candida auris* from 9 patients in Central America: Importance of accurate diagnosis and susceptibility testing. *Mycoses* 2017. doi: 10.1111/myc.12709.
 35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General information about *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-qanda.html>.
 36. Ruiz Gaitán AC, Moret A, López Hontangas JL, et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: first four reported cases in continental Europe. *Rev Iberoam Micol* 2017; 34(1): 23-27.
 37. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control* 2016; 5: 35.
 38. Ben-Ami R, Berman J, Novikov A. Multidrug-resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 195-203.
 39. Clancy CJ, Nguyen MH. Emergence of *Candida auris*: an international call to arms. *Clin Infect Dis* 2017; 64(2): 141-143.
 40. Khillan V, Rathore N, Kathuria S, Chowdhary A. A rare case of breakthrough fungal pericarditis due to fluconazole-resistant *Candida auris* in a patient with chronic liver disease. *JMM Case Reports* 2014; 1(3): 1-5.
 41. Morales-Lopez SE, Parra-Giraldo CM, Ceballos-Garzon A, et al. Invasive infections with multidrug-resistant yeast *Candida auris*, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(1): 162-164.
 42. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, et al. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect* 2016; 73: 369-374.
 43. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intens Care Med* 2015; 41(2): 285-295.
 44. Lutterloh E. *Candida auris* in New York State healthcare facilities: an update for clinical staff. New York State Department of Health. <https://www.health.ny.gov/diseases>.
 45. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, et al. New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(10): 1670-1673.
 46. Grondalska D, Kmieciak W. *Candida auris* – nowy patogen grzybiczy. *Post Mikrobiol* 2017; 56(3): 282-288.
 47. Britz E, Govender NP. Global emergence of a multi-drug resistant fungal pathogen, *Candida auris*. *S Afr J Infect Dis* 2016; 31(3): 69-70.
 48. Sarma S, Kumar N, Sharma S, et al. Candidemia caused by amphotericin B and fluconazole resistant *Candida auris*. *Indian J Med Microbiol* 2013; 31(1): 90-101.
 49. Sharma C, Kumar N, Meis JF, et al. Draft genome sequence of a fluconazole-resistant *Candida auris* strain from a candidemia patient in India. *Genome Announc* 2015; 3(4): e00722-715.
 50. Kumar A, Sachu A, Mohan K, et al. Simple low cost differentiation of *Candida auris* from *Candida haemulonii* complex using CHROMagar *Candida* medium supplemented with Pal's medium. *Rev Iberoam Micol* 2017; 34(2): 109-111.
 51. Ghosh AK, Paul S, Sood P, et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for the rapid identification of yeasts causing bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 372-378.
 52. Prakash A, Sharma C, Singh A, et al. Evidence of genotypic diversity among *Candida auris* isolates by multilocus sequence typing, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and amplified fragment length polymorphism. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(3): 277.e1-9.
 53. Oh BJ, Shin JH, Kim MN, et al. Biofilm formation and genotyping of *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, and a proposed new species (*Candida auris*) isolates from Korea. *Med Mycol* 2011; 49: 98-102.
 54. Sharma C, Kumar N, Pandey R, et al. Whole genome sequencing of emerging multidrug resistant *Candida auris* isolates in India demonstrates low genetic variation. *New Microbes New Infect* 2016; 13: 77-82.
 55. Borman AM, Szekely A, Johnson EM. Comparative pathogenicity of United Kingdom isolates of the emerging pathogen *Candida auris* and other key pathogenic *Candida* species. *mSphere* 2016; 1(4): e00189-16.

Autor do korespondencji:

Beata Sulik-Tyszcza
Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
tel. + 48 22 5991777
e-mail: b.sulik@interia.pl

Otrzymano: 12.07.2017

Akceptacja do druku: 27.11.2017

Konflikt interesów: nie zgłoszono