

***Candida auris* – lekowrażliwość oraz zalecenia terapeutyczne**

Candida auris – susceptibility to antifungals and treatment recommendations

Beata Sulik-Tyszka^{1,2}, Urszula Nawrot³, Olga Saran², Marta Wróblewska^{1,2}

¹ Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Zakład Mikrobiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³ Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida*, najczęściej *C. albicans*, zwykle stanowią część mikroflory fizjologicznej człowieka, jednak u osób z zaburzeniami odporności mogą spowodować zakażenia inwazyjne. Obecnie gatunki inne niż *C. albicans* są coraz częściej izolowane, lecz terapia tych infekcji jest utrudniona z powodu oporności tych gatunków na niektóre leki przeciwgrzybicze.

Candida auris jest nowo opisanym gatunkiem drożdżaków z rodzaju *Candida*, wywołującym zakażenia u hospitalizowanych pacjentów – najczęściej fungemie, niekiedy o ciężkim przebiegu. Ta postać infekcji związana jest z dużą śmiertelnością pacjentów – od 30 do 72%. Gatunek ten ma także zdolność epidemicznego szerzenia się w placówkach ochrony zdrowia.

Leczenie infekcji o etiologii *C. auris* stanowi duży problem terapeutyczny, gdyż prawie wszystkie szczepy tego gatunku (86% – 100%) wykazują oporność na flukonazol. Może to być także związane z krzyżową opornością na inne azole. Wiele izolatów *C. auris* jest opornych na amfoterycynę B, opisano też szczepy wykazujące oporność na echinokandyny, będące obecnie lekami zalecanymi w terapii zakażeń wywołanych przez *C. auris*. Aktualnie nie ma zaleceń co do terapii skojarzonej infekcji o tej etiologii. W trakcie opracowania są nowe leki przeciwgrzybicze o potencjalnym działaniu przeciw *C. auris*.

Abstract

Yeast-like fungi of the genus *Candida*, most often *C. albicans*, are usually a part of the physiological microflora of humans, however in immunocompromised individuals may cause invasive infections. At present species other than *C. albicans* are increasingly reported, but therapy of these infections is difficult because these fungi are more resistant to antifungals.

Candida auris is a newly described species of yeast-like fungi of the genus *Candida*, causing infections in hospitalised patients – predominantly fungaemias, sometimes with severe course. This form of infection is linked to a high mortality of patients – from 30 to 72%. This species has also the ability of epidemic spread in healthcare facilities.

Treatment of infections caused by *C. auris* poses a therapeutic challenge, as almost all strains of this species are resistant to fluconazole. It may also be linked to cross-resistance to other azoles. Importantly, many isolates of *C. auris* are resistant to amphotericin B, and strains resistant to echinocandins (which are at present recommended as first line therapy of these infections) have also been described. Currently there are no recommendations as to the combined therapy of infections of this etiology. New antifungal agents potentially active against *C. auris* are under development.

Słowa kluczowe: *Candida auris*, fungemia, inwazyjne zakażenie, oporność na flukonazol, wielolekooporność, echinokandyny

Key words: *Candida auris*, fungaemia, invasive infection, fluconazole resistance, multidrug-resistance, echinocandins

Wstęp

Drożdżaki *Candida* spp., szczególnie *C. albicans*, wchodzą w skład fizjologicznej mikroflory skóry i błon śluzowych człowieka. W ostatnich latach zanotowano znaczący wzrost liczby zakażeń o tej etiologii, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka zakażeń grzybiczych [1, 2, 3]. Duża częstość zakażeń drożdżakami z rodzaju *Candida* notowana jest u pacjentów onkohematologicznych i innych osób z głębokimi zaburzeniami odporności.

W 2009 r. po raz pierwszy opisano nowy gatunek należący do tego rodzaju – *Candida auris*. Obecnie patogen ten występuje w 30 krajach na pięciu kontynentach i wykazuje potencjał do dalszego szerzenia się, szczególnie w placówkach ochrony zdrowia [4–9]. W wielu szpitalach na świecie opisano ogniska epidemiczne o tej etiologii [5, 6, 7, 10–14, 15]. Oprócz czynników wirulencji typowych dla *C. albicans*, szczepy *C. auris* charakteryzują się również wyjątkowo dużą częstością oporności na jedną, dwie, a nawet

3 grupy leków przeciwgrzybiczych [16, 17]. Takiego profilu lekooporności nie obserwowano dotąd w przypadku innych gatunków z rodzaju *Candida*. Prawie wszystkie izolaty *C. auris* (86% – 100%) są odporne na flukonazol, a wiele z nich – także na inne triazole [7, 18–21]. Szczególnie zaskakujący jest duży odsetek szczepów *C. auris* opornych na amfoterycynę B [7, 18–21]. Niestety, większość klinicznych laboratoriów mikrobiologicznych nie dysponuje metodami pozwalającymi na wiarygodną identyfikację tego gatunku – takimi jak MALDI-TOF MS (*matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry*) i techniki molekularne [11, 12, 20, 22–26]. Brak identyfikacji tego gatunku oraz szczególny profil lekooporności szczepów powoduje, że wielu chorych może mieć wdrożone nieskuteczne leczenie przeciwgrzybicze, co może skutkować niepowodzeniem terapeutycznym, włącznie ze zgonem pacjenta [27]. Konieczne jest więc monitorowanie stanu aktualnej wiedzy na temat możliwości skutecznej terapii zakażeń wywołanych przez *C. auris* przy użyciu dostępnych leków oraz nowych preparatów aktywnych wobec tego patogenu.

Lekowrażliwość *C. auris*

Gatunek *C. auris* stanowi poważne wyzwanie dla lekarzy klinycystów nie tylko ze względu na opisane wyżej trudności w identyfikacji tego patogenu, lecz także z powodu oporności na leki przeciwgrzybicze, przede wszystkim flukonazol, a także inne azo-

le – np. worykonazol [5, 10, 19, 23, 28]. Charakterystyka leków przeciwgrzybiczych mających zastosowanie w leczeniu zakażeń o tej etiologii przedstawiona jest w tabeli I.

Obecnie zaleca się, by oznaczyć lekowrażliwość wszystkich izolatów *C. auris* [22]. Niepokojące są jednak doniesienia Khillan i wsp. oraz Kathuria i wsp. o trudnościach w oznaczaniu lekowrażliwości *C. auris* [23, 29]. Podobnie jak w przypadku identyfikacji tego patogenu, oznaczanie lekowrażliwości grzybów tego gatunku przy użyciu metod stosowanych w rutynowych laboratoriach diagnostycznych – aparatem VITEK-2, metodą referencyjną CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) lub paskiem z gradientem antybiotyku może generować różne, niekiedy rozbieżne wyniki. Stanowi to realne zagrożenie dla pacjentów poddawanych terapii celowanej na podstawie różnych metod oznaczenia lekowrażliwości [23, 28, 29]. W różnych laboratoriach, zarówno stosujących metodologię CLSI, jak i EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), zaobserwowano znaczące różnice w wynikach oznaczenia wrażliwości szczepów *C. auris* na kaspofunginę [23, 28].

Oporność na azole

Obecnie nie ma jeszcze ustalonych punktów odcięcia wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC; *minimum inhibitory concentration*) leków przeciwgrzybiczych w odniesieniu do tego gatunku

Tabela I. Charakterystyka leków przeciwgrzybiczych mających zastosowanie w leczeniu zakażeń *C. auris*

Grupa leków przeciwgrzybiczych	Przykłady leków	Mechanizm oporności grzybów na lek
Azole (triazole)	flukonazol worykonazol posakonazol	<ul style="list-style-type: none"> mutacja lub zwiększona ekspresja genów kodujących transportery lekowe (pompy efluksowe) nadrodziny ABC* (<i>CDR1</i>, <i>CDR2</i>, <i>SNQ2</i>, <i>ABC1</i>) lub MFS** (<i>CaMDR1</i>, <i>TPO3</i>) mutacja lub zwiększona ekspresja genu <i>ERG3</i> kodującego δ-5,6-desaturazę steroli, co powoduje w komórkach grzyba spadek syntezy ergosterolu i akumulację innych steroli mutacja lub zwiększona ekspresja genu <i>ERG11</i> kodującego 14α-demetylazę, (enzym warunkujący biosyntezę ergosterolu błony komórkowej grzybów i stanowiący miejsce docelowe działania azoli) mutacja lub zwiększona ekspresja genu <i>RTA2</i> odgrywającego rolę w oporności na azole zależnej od kalcyneuryny pobieranie przez komórkę grzyba steroli egzogennych (omijanie zahamowania przez azole produkcji endogennych steroli) zwiększenie aktywności katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej w komórkach grzybów aneuploidalność komórki grzyba zmniejszone stężenie leku w komórkach grzyba wskutek wytwarzania biofilmu
Polieny	amfoterycyna B	<ul style="list-style-type: none"> brak lub spadek zawartości ergosterolu w błonie komórkowej i wytwarzanie zmodyfikowanych steroli (mutacje punktowe genów, np. <i>ERG1</i>, <i>ERG2</i>, <i>ERG3</i>, <i>ERG4</i>, <i>ERG6</i>, <i>ERG11</i>, <i>ERG24</i>) zwiększenie aktywności katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej w komórkach grzybów zmniejszone stężenie leku w komórkach grzyba wskutek wytwarzania biofilmu
Echinokandyny	kaspofungina mykafungina anidulafungina	<ul style="list-style-type: none"> mutacje w genach <i>FKS1</i> i <i>FKS2</i> kodujących podjednostki syntazy β-1,3-D-glukanu (zaburzenie syntezy glukanów wchodzących w skład ściany komórkowej grzybów) zmniejszone działanie leku wskutek interakcji z zewnątrzkomórkowymi polimerami matriksu biofilmu wytwarzanego przez komórki grzybów
Analogi pirymidyny	5-fluorocytozyna (5-FC) – flucytosyna	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia wnikania leku do komórek grzyba wskutek mutacji genu <i>FCY2</i> kodującego permeazę cytozyny zaburzenie metabolizmu flucytosyny wskutek zmian aktywności deaminazy cytozyny (mutacja genu <i>FCY1</i>) lub fosforybozylotransferazy uracylu (mutacja genu <i>FUR1</i>) zmniejszone stężenie leku w komórkach grzyba wskutek wytwarzania biofilmu

* ABC – ang. ATP-binding cassette

** MFS – ang. major facilitator superfamily

[10–12, 22]. Stosując jednak kryteria przyjęte dla innych gatunków z rodzaju *Candida* można stwierdzić, że prawie wszystkie badane izolaty *C. auris* wykazują wysokiego stopnia oporność na flukonazol (MIC ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$) [5, 10, 30]. Obecnie oporność na flukonazol cechuje aż 86 – 100% szczepów *C. auris* [8, 10–12, 31]. W największym dotąd badaniu obejmującym 220 izolatów *C. auris* aż 215 (98%) było opornych na flukonazol, a w Wielkiej Brytanii wszystkie dotychczas wyhodowane izolaty *C. auris* są oporne na ten lek, a często także na inne azole [12, 31]. Wykazano też, że ponad połowa szczepów *C. auris* cechuje się opornością na worykonazol [5, 7, 8, 10, 11]. Podkreśla się jednak w literaturze, że *in vitro* szczepy te są wrażliwe na nowe triazole – posakonazol (zakres MIC: 0,06 – 1 $\mu\text{g/ml}$) oraz isawukonazol (zakres MIC: $<0,015$ – 0,5 $\mu\text{g/ml}$) [10]. W badaniu 16 izolatów *C. auris* pochodzących z Niemiec, Japonii, Indii i Korei Południowej wykazano największą aktywność (wśród azoli) isawukonazolu (zakres MIC: 0,004 – 0,25 $\mu\text{g/ml}$; MIC₅₀ = 0,063), a mniejszą – posakonazolu (zakres MIC: 0,25 – 1,00 $\mu\text{g/ml}$; MIC₅₀ = 0,25) i itrakonazolu (zakres MIC: $<0,063$ – 1,00 $\mu\text{g/ml}$; MIC₅₀ = 0,5) [32]. Także w tym badaniu najmniej aktywnym lekiem z grupy azoli był flukonazol [32]. Z kolei w badaniu 54 szczepów *C. auris* wyizolowanych w Pakistanie, Indiach, Republice Południowej Afryki i Wenezueli 50 (93%) było opornych na flukonazol, a 29 (54%) – na worykonazol [8].

Nie jest jeszcze znany mechanizm oporności szczepów *C. auris* na flukonazol. Trwają badania nad rolą mutacji punktowych w obrębie genu *ERG3* i *ERG11* (takich jak Y132F, K143R i F126T), wykrytych w innych gatunkach *Candida* opornych na ten lek, nie można też wykluczyć roli pomp efluksowych [8, 18, 21, 33]. W genomie *C. auris* stwierdzono też występowanie pojedynczych kopii genów *FKS1*, *FKS2* i *FKS3*. Są to geny kodujące syntetazę glukanu, odpowiadające za oporność na echinokandyny [33].

Oporność na amfoterycynę B

Oprócz oporności na azole, wykazano też, że około 15 – 40% szczepów *C. auris* jest opornych na amfoterycynę B (MIC ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$) [5, 7, 8, 10, 11, 23, 34]. We wspomnianej wyżej analizie obejmującej 54 szczepy *C. auris* pochodzące z Pakistanu, Indii, Republiki Południowej Afryki i Wenezueli aż 19 (35%) było opornych na amfoterycynę B [8].

Oporność na echinokandyny

Obecnie większość szczepów *C. auris* jest wrażliwych na echinokandyny, jednak w badaniu obejmującym 35 klinicznych szczepów *C. auris* wyizolowanych w USA stwierdzono 1 szczep oporny na echinokandyny [11]. W innych badaniach oporność na echinokandyny cechowała 2 – 10% szczepów [8, 10, 13, 23, 34]. Oporność na echinokandyny stwierdzono u 4 z 54 (7%) szczepów *C. auris* pochodzących z 3 różnych kontynentów [8]. Wykazano jednak, że kaspofungina – mimo wysokiej aktywności *in vitro* (MIC = 0,25 $\mu\text{g/ml}$, n = 34) – nie wykazuje działania w obrębie biofilmów wytworzonych przez szczepy tego gatunku [16].

Wielolekooporne szczepy *C. auris*

Wiele izolatów *C. auris* cechuje wielolekowa oporność (MDR; *multidrug resistance*), zaś wartości MIC w przypadku *C. auris* mogą być

podwyższone dla dwóch, a niekiedy nawet dla trzech klas leków przeciwgrzybiczych – azoli, amfoterycyny B i echinokandyny [7, 10, 11, 13, 16, 23, 28, 30, 31, 35–37].

Lockhart i wsp. wykazali, że około 40% izolatów *C. auris* zanotowanych dotychczas na świecie charakteryzowało się opornością na co najmniej 2 grupy leków przeciwgrzybiczych – azoli, polienów i echinokandyny [8]. W wielu badaniach wykazano, że oporność na wszystkie 3 grupy leków przeciwgrzybiczych cechuje obecnie około 1,4 – 4% szczepów *C. auris* [10, 23, 25, 30, 31, 38]. W literaturze podkreśla się, że takiego typu MDR nie obserwowano dotąd w przypadku innych, znanych dotąd gatunków z rodzaju *Candida*.

Zasady leczenia zakażeń o etiologii *C. auris*

Na podstawie dotychczasowych badań obecnie zaleca się – w trakcie oczekiwania na wyniki oznaczenia lekowrażliwości wyizolowanego szczepu *C. auris* – zastosować echinokandyny jako leki z wyboru w terapii zakażeń wywołanych przez ten gatunek [10, 19, 39]. Podczas leczenia pacjenta należy jednak zachować czujność, gdyż – jak już wspomniano – wykryto szczepy oporne na echinokandyny, w tym na wszystkie 3 główne grupy leków przeciwgrzybiczych (azole, polieny i echinokandyny). Należy też pamiętać, że w warunkach szpitalnych szczepy tego gatunku szybko nabywają oporność na kolejne grupy leków przeciwgrzybiczych, toteż tych pacjentów należy monitorować pod kątem poprawy stanu klinicznego, jak również wykonując posiewy kontrolne oraz powtórne oznaczenie lekowrażliwości szczepu w przypadku niepowodzenia terapeutycznego. [12, 19]. W badaniu Shin i wsp. obejmującym 15 szczepów *C. auris* aż w 9 (60%) stwierdzono ponad 2-krotny wzrost MIC flukonazolu i worykonazolu w ciągu 4 dni po ekspozycji *in vitro* na flukonazol [21]. Oporność tak nabyta utrzymywała się u tych izolatów w środowisku bez flukonazolu przez ponad 2 tygodnie, a w przypadku 2 szczepów – przez ponad 70 dni [21].

W literaturze naukowej pojawiły się doniesienia zarówno o nawracających epizodach fungemii *C. auris*, jak i zakażeniach krwi o przebiegu przedłużającym się do 3 tygodni [7, 8, 19, 40]. W miarę możliwości u pacjenta należy usunąć cewnik naczyniowy i moczowy [39]. Jeśli nie obserwuje się poprawy klinicznej po zastosowaniu echinokandyny lub fungemia utrzymuje się przez > 5 dni, należy rozważyć podanie liposomalnej postaci amfoterycyny B w dawce 5 mg/kg i.v. dziennie [19].

W skrajnych przypadkach (zgodnie z zaleceniami CDC) należy rozważyć terapię skojarzoną z użyciem różnych klas leków przeciwgrzybiczych, w dawkach większych niż stosowane rutynowo [41]. Brak jest jak dotąd zaleceń lub doświadczenia co do terapii skojarzonej infekcji o tej etiologii, toteż klinicystom zaleca się obecnie podejmowanie decyzji odnoszących się indywidualnie do poszczególnych pacjentów [7, 19]. Izolaty zbadane w Wielkiej Brytanii cechowały się wrażliwością na leki stosowane miejscowo – nystatynę i terbinafinę [12]. Wykazano też, że szczepy *C. auris* mogą być wrażliwe na flucytozynę, choć występują też szczepy oporne na ten lek [30, 35]. Oporność na flucytozynę cechowała 3 z 54 (6%) izolatów *C. auris* z 4 różnych krajów na różnych kontynentach [8]. W przypadku zakażenia układu moczowego należy rozważyć włączenie tego antybiotyku do leczenia, gdyż echino-

kandydy nie osiągają w moczu stężenia terapeutycznego [10]. Długość leczenia infekcji o etiologii *C. auris* określa się takimi samymi kryteriami, jak w przypadku zakażeń wywołanych przez inne gatunki z rodzaju *Candida* [7, 19, 39]. Przyjmuje się, że leczenie należy kontynuować przez 14 dni od ostatniego ujemnego posiewu krwi i ustąpienia klinicznych objawów fungemii [7, 39]. Należy podkreślić, że nie należy stosować leczenia, jeśli u pacjenta nie stwierdza się objawów zakażenia, a szczep *C. auris* jest wyizolowany z próbek wskazujących na kolonizację (np. wymaz z ucha zewnętrznego, materiał z układu oddechowego lub mocz), podobnie jak to ma miejsce w przypadku wyizolowania z takich próbek innych gatunków z rodzaju *Candida* [19].

Dekolonizacja pacjentów

Na świecie w niektórych placówkach ochrony zdrowia podjęto próby dekolonizacji pacjentów, u których stwierdzono *C. auris*, jednak nie wszędzie są one zalecane z powodu braku dowodów na ich skuteczność [27].

Jak dotąd brak jest pełnych informacji na temat wrażliwości lub oporności tego gatunku na powszechnie stosowany środek antyseptyczny – chlorheksydynę [12]. W praktyce w warunkach ogniska epidemicznego skuteczność preparatów do kąpieli zawierających ten środek nie jest zadowalająca w zwalczaniu kolonizacji pacjentów [6]. Z drugiej strony niedawno opublikowano doniesienie o skuteczności chlorheksydyny w stosunku do biofilmów wytworzonych przez *C. auris* [17]. Z pewnością pacjenci powinni być jak najszybciej izolowani (lub kohortowani) ze względu na znaczny potencjał tego gatunku do szerzenia się w placówkach ochrony zdrowia.

Aby wykręcić nosicielstwo *C. auris*, rozważa się w niektórych ośrodkach wprowadzenie badań skriningowych przy przyjęciu pacjenta [6, 12]. Ustąpienie kolonizacji definiuje się jako 3 ujemne wyniki w próbkach pobranych w odstępach 24 godzin, co upoważnia do zakończenia izolacji pacjenta. Ze względu na możliwość ponownej kolonizacji chorego, w niektórych placówkach na świecie, w których pojawił się ten problem, na podstawie oceny ryzyka wdrożono system monitoringu polegającego na wykonywaniu badań skriningowych raz w tygodniu podczas całej hospitalizacji pacjenta. Dyskusyjne jest jednak zakończenie izolacji pacjenta ze względu na ryzyko ponownej kolonizacji tym patogenem.

Nowe leki przeciwgrzybicze

W kontekście oporności *C. auris* na wiele obecnie dostępnych leków przeciwgrzybiczych, trwają poszukiwania nowych leków [27]. Jednym z nich jest VT-1598 – nowy lek przeciwgrzybiczy (inhibitor CYP-51) w trakcie badań, wykazujący aktywność przeciw wielolekoopornym szczepom grzybów pleśniowych, dimorficznych i drożdżaków, w tym *C. auris* [42].

Innym nowym lekiem wykazującym dużą aktywność wobec szczepów tego gatunku, w tym na utworzony przez nie biofilm, jest inhibitor syntezy 1,3- β -glukanu – SCY-078 (ibrexafungerp) [32]. Pojawiło się też doniesienie o dużej aktywności ceragenin (np. CSA 44, CSA131) wobec szczepów *C. auris* – zarówno komórek planktonicznych, jaki i zawartych w biofilmie, a także APX001 o bardzo szerokim spektrum działania obejmującym *C. auris* [43, 44]. Konieczne

jest więc śledzenie doniesień w literaturze naukowej pod względem nowych informacji na temat lekowrażliwości izolatów *C. auris* i dostępności nowych leków, aktywnych wobec tego patogenu.

Wnioski

Candida auris jest nowym gatunkiem z rodzaju *Candida*, charakteryzującym się szczególnymi cechami – połączeniem wirulencji typowej dla *C. albicans* z potencjałem epidemicznym niespotykanym dotąd wśród drożdżaków chorobotwórczych dla człowieka. Większość klinicznych laboratoriów diagnostycznych nie ma obecnie możliwości zidentyfikowania tego gatunku, co jest możliwe tylko przy użyciu metody MALDI-TOF MS i/lub technik molekularnych. Ze względu na to, że w wielu placówkach, w których wystąpiły przypadki kolonizacji lub zakażenia pacjentów tym gatunkiem, prawie wszystkie izolaty (86% – 100%) były odporne na flukonazol, a wiele szczepów – także na amfoterycynę B, zwłoka w poprawnej identyfikacji *C. auris* może spowodować brak wdrożenia odpowiedniej terapii przeciwgrzybiczej. Obecnie zaleca się stosowanie echinokandyn jako leków 1. rzutu w terapii zakażeń o tej etiologii, choć wyhodowano już szczepy *C. auris* odporne także na tę grupę leków.

Piśmiennictwo

1. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(Suppl. 4): 5-24.
2. Miceli MH, Díaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 142-151.
3. Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol.* 2006; 55: 809-818.
4. 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.
5. 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>.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Candida auris* in healthcare settings – Europe – 19 December 2016. Stockholm 2016. <https://www.ecdc.europa.eu>.
7. Sarma S, Upadhyay S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. *Infect Drug Resist.* 2017; 10: 155-165.
8. Lockhart SR, Etienne KA, Vallbhaneni 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.
9. Navalkhele BD, Revankar S, Chandrasekar P. *Candida auris*: a worrisome, globally emerging pathogen. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 14: 1-9.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. Vallabhanemi S, Kallen A, Tsay S, et al. Investigation of the first seven reported cases of *Candida auris*, a globally emerging invasive, multi-drug-resistant fungus – United States, May 2013–August 2016. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65: 1234–1237.
14. 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>.
15. Wróblewska M, Sulik-Tyszcza B. *Candida auris* – epidemiologia i diagnostyka laboratoryjna zakażeń. Diagn Lab 2017;53(4):235-240.
16. Chatterjee S, Alampalli SV, Nageshan RK, et al. Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. BMC Genomics. 2015; 16: 686.
17. 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.
18. Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. Infect Drug Resist. 2017; 10: 237-245.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for treatment of *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/c-auris-treatment.html>.
20. 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.
21. 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.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification of *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/recommendations.html>.
23. 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.
24. Girard V, Mailler S, Chetry M, et al. Identification and typing of the emerging pathogen *Candida auris* by matrix-assisted laser desorption ionisation time of flight mass spectrometry. Mycoses. 2016; 59(8): 535-538.
25. 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.
26. 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.
27. Osei Sekyere J. *Candida auris*: a systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. Microbiology Open. 2018; 7(4): e00578.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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>.
32. Larkin E, Hager C, Chandra J, et al. The emerging *Candida auris*: characterization of growth phenotype, virulence factors, antifungal activity, and effect of SCY-078, a novel glucan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61: e02396-16.
33. 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.
34. Clancy CJ, Nguyen MH. Emergence of *Candida auris*: an international call to arms. Clin Infect Dis. 2017; 64(2): 141-143.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Kauffman CA. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in adults. <http://www.uptodate.com>.
40. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, et al. New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. Emerg Infect Dis. 2013; 19(10): 1670-1673.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General information about *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-qanda.html>.
42. Berkow EL, Le N, Peterson J, et al. *In vitro* activity of a novel CYP51 inhibitor, VT-1598, against clinical isolates of *Candida auris*. Poster 304. American Society for Microbiology (ASM) conference Microbe 2017. <http://www.viamet.com>.
43. Hashemi MM, Rovig J, Holden BS, et al. Ceragenins are active against drug-resistant *Candida auris* clinical isolates in planktonic and biofilm forms. J Antimicrob Chemother. 2018; 73(6): 1537-1545.
44. Hager CL, Larkin EL, Long L, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of the antifungal activity of APX001A/APX001 against *Candida auris*. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62(3): e02319-17.

Autor do korespondencji:

dr n. med. Marta Wróblewska
Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. +48 22 5991777
e-mail: marta.wroblewska@wum.edu.pl

Otrzymano: 21.08.2018

Akceptacja do druku: 27.12.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów

