



AKTUALNOŚCI NARODOWEGO PROGRAMU OCHRONY ANTYBIOTYKÓW

Numer 2/2018

Candida auris – nowe zagrożenie ze strony drobnoustrojów

Opracowanie:

Anna Mikołajczyk, Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Mikrobiologicznej

Wstęp

Od kilku lat literatura dotycząca medycyny zakażeń i mikrobiologii zdominowana została przez *Candida auris*, nowo opisany gatunek drożdży. Zwiększone zainteresowanie *C. auris* wynika z jej szybkości rozprzestrzeniania się, wielolekooporności i innych wyzwań, jakie stawia ona przed zespołami ds. zakażeń szpitalnych i antybiotykoterapii.

Drożdże z rodzaju *Candida* wchodzą w skład flory fizjologicznej człowieka, jednak w określonych okolicznościach mogą stanowić źródło kandydoz o skomplikowanym przebiegu. Dlatego też obecność *Candida* spp. we krwi nie powinna nigdy być traktowana jako zanieczyszczenie, ale sygnał do poszukiwania źródła fungemii. Dla wielu pacjentów kandydemia, czyli obecność *Candida* we krwi, może być objawem rozległej kandydozy lub świadczyć o kolonizacji wkłucia centralnego [1, 2, 3]. Inwazyjna kandydoza u pacjentów hospitalizowanych jest najczęściej występującą chorobą wywołaną przez grzyby [4]. Mimo że najczęstszą przyczyną kandydoz jest *Candida albicans*, w ostatnich latach rośnie odsetek fungemii wywołanych między innymi przez inne gatunki z rodzaju *Candida*, takie jak *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* czy *C. parapsilosis*, przy czym zachorowalność jest zmienna w zależności od grupy pacjentów i regionu geograficznego. Od roku 2009 rośnie także liczba zakażeń inwazyjnych, w tym kandydemii wywołanych przez *Candida auris*. *C. auris* charakteryzuje się nie tylko dużym potencjałem epidemicznym, ale także wielolekoopornością, zdolnością wywoływania zakażeń o ciężkim przebiegu i wysokim stopniu śmiertelności (28-78%) oraz sprawia

trudności identyfikacyjne, co powoduje, że uznawana jest za globalne zagrożenie dla zdrowia publicznego [2, 3, 4, 5, 6]. Rozprzestrzenianie się *C. auris* wskazuje na pilną potrzebę udoskonalania diagnostyki, metod leczenia przeciwgrzybiczego oraz kontroli zakażeń [7].

Występowanie *C. auris* na świecie

Mimo że *C. auris* po raz pierwszy została opisana w roku 2009 roku w Japonii jako czynnik etiologiczny zapalenia ucha zewnętrznego (łac. *auris* – ucho), najwcześniejsze, udokumentowane na podstawie badań retrospektywnych, przypadki zakażenia *C. auris* wystąpiły już w 1996 roku w Korei Południowej, jednak nie zostały wtedy zidentyfikowane [2, 8, 9]. W roku 2014 po raz pierwszy wyizolowano *C. auris* w przypadku kandydemii w Afryce Południowej, a pierwszą epidemię szpitalną *C. auris* w Europie odnotowano w londyńskim centrum torakochirurgicznym w roku 2015 [10, 11].

Obecnie gatunek *Candida auris* rozprzestrzenił się na pięciu kontynentach: w Europie (Wielka Brytania, Hiszpania, Niemcy, Francja, Austria, Norwegia, Szwajcaria), Azji (Japonia, Korea Południowa, Indie, Chiny, Pakistan, Kuwejt, Izrael, Oman, Arabia Saudyjska, Zjednoczone Emiraty Arabskie), Ameryce Północnej i Południowej (Kanada, Stany Zjednoczone, Brazylia, Kolumbia, Wenezuela, Panama) i Afryce (Kenia, Republika Południowej Afryki) [1, 2, 7, 12, 13, 14, 15]. Na terenie Polski nie izolowano do tej pory *C. auris*, jednak nadużywanie w leczeniu antybiotyków i chemioterapeutyków, zwłaszcza szerokospektralnych, oraz powiększanie się grupy



ryzyka związane m.in. ze starzeniem się społeczeństwa mogą sprzyjać rozpowszechnieniu zakażeń *C. auris* w Polsce [2].

Częstość występowania *C. auris* w poszczególnych regionach świata jest prawdopodobnie znacznie niedoszacowana ze względu na trudności w identyfikacji tego drobnoustroju [2]. Rosnąca liczba pojedynczych przypadków, głównie zakażeń inwazyjnych, *C. auris* w szpitalach (w porównaniu do szybkiej oceny ryzyka przeprowadzonej przez ECDC – Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób w roku 2016) może świadczyć o tzw. efekcie wierzchołka góry lodowej, kiedy tylko nieliczne przypadki zostają udokumentowane, bez dostępu do informacji czy przeprowadzono badania przesiewowe wykluczające dalszą transmisję patogenu [6]. Mimo że *C. auris* izolowana jest głównie w środowisku szpitalnym, rezerwuar tego patogenu nie został do tej pory znaleziony [5]. Z analizy genomu *C. auris* wynika, że pierwsze izolaty tego gatunku pojawiły się w krótkim odstępie czasu na trzech kontynentach. Szczepy w obrębie każdego regionu były niemal identyczne, jednak różniły się pomiędzy poszczególnymi regionami. Na tej podstawie wyróżnia się cztery główne klady *C. auris* filogenetycznie spokrewnionej m.in. z *C. haemulonii*, *C. pseudohaemulonii*, *C. duobushemulonii* i *C. ruelliae*. Z perspektywy epidemiologicznej, niezależne pojawienie się i lokalne rozprzestrzenianie populacji klonalnych w różnych regionach świata nie przypomina sposobu ekspansji większości bakteryjnych patogenów alarmowych, które do tej pory stanowiły główny przedmiot zainteresowania lekarzy i diagnostów [2, 4, 7, 11, 16].

Potencjał epidemiczny i zakres patogenności *C. auris*

Tym co wyróżnia *C. auris* spośród innych przedstawicieli rodzaju *Candida*, jest łatwość rozprzestrzeniania się ze względu na wysoką przeżywalność na skórze i zdolność długotrwałego utrzymywania w środowisku szpitalnym [7]. Dodatkowym czynnikiem utrudniającym walkę z *C. auris* jest fakt, że siła działania wielu preparatów dezynfekcyjnych, np. na bazie czwartorzędowych związków amonowych, okazuje się zbyt mała w przypadku tego patogenu, a ilość informacji na temat innych preparatów jest ograniczona [5, 17]. Dotychczas do odkażania powierzchni najlepiej potwierdzona została skuteczność środków na bazie chloru, a także nadtlenu wodoru (m.in. w czasie pierwszej europejskiej epidemii w Londynie do czyszczenia powierzchni używano stężonych środków na bazie chloru i par nadtlenu wodoru) [5, 11]. Prócz nich badana jest

skuteczność środków zawierających m.in: nadtlenek wodoru z azotanem srebra, związki fenolowe, aldehyd glutarowy, alkohole, kwas octowy, kwas nadoctowy, kwas nadoctowy z nadtlakiem wodoru i kwasem octowym. W przypadku środków odkażających skórę jak dotąd najlepiej potwierdzona została skuteczność glukonianu chlorheksydyny, w mniejszym stopniu jodopowidonu, który dotychczas został przebadany tylko *in vitro* [5, 18].

Candida auris jest przyczyną szerokiego spektrum zakażeń. Prócz wywoływania zapalenia ucha zewnętrznego, *C. auris* może być czynnikiem etiologicznym inwazyjnej kandydozy u pacjentów poddawanych zabiegom inwazyjnym i/lub długotrwałej antybiotykoterapii szerokospektralnej. Na szpitalne zakażenia krwi wywołwane przez *C. auris* szczególnie narażeni są pacjenci z immunosupresją lub u których choroba podstawowa charakteryzuje się ciężkim przebiegiem, np. u osób z cukrzycą, przewlekłymi chorobami nerek, zakażonych HIV, z guzami litymi bądź nowotworami hematologicznymi, a także osoby poddawane długotrwałej hospitalizacji, zwłaszcza na oddziałach intensywnej terapii, po urazach i poparzeniach, z wkłuciem centralnym, cewnikiem moczowym i żywieniem pozajelitowym. *C. auris* izolowana jest także z zakażeń ran, układu moczowo-płciowego oraz grzybic układowych. Do grupy ryzyka należą także pacjenci ze skrajnych grup wiekowych [1, 2, 4, 7].

Analiza elementów genomu *C. auris* pozwoliła stwierdzić, jakie cechy tego gatunku drożdży mogą wpływać na wysoką patogenność i przeżywalność podczas terapii. *C. auris* wytwarza m.in. proteazy aspartylowe, fosfolipazy i hemolizyny ułatwiające rozwinięcie zakażenia, transportery jonowe, przenośniki aminokwasów i metabolitów oraz adhezyny, analogiczne do tych występujących u *C. albicans*, które ułatwiają także kolonizację oraz lipazy, transportery oligopeptydów, transferazy mannozylowe, czynniki transkrypcyjne i białka rybosomalne, które mogą mieć wpływ na zjadliwość szczepu. Dotychczasowe badania sugerują, że niektóre szczepy *C. auris* zdolne są także do wytwarzania biofilmu [2, 5].

Diagnostyka *C. auris*

Personel medyczny powinien być świadomy zagrożeń związanych z *C. auris* i dążyć do zapewnienia właściwej diagnostyki, ponieważ błędna identyfikacja opóźnia prawidłowe rozpoznanie zakażenia i zwiększa możliwość horyzontalnego transferu genów oporności na antymikotyki. Testy komercyj-

ne stosowane w laboratoriach medycznych, w tym systemy automatyczne, mogą być niewystarczające do identyfikacji *Candida auris*. Często może być identyfikowana jedynie do poziomu rodzaju lub błędnie identyfikowana jako inny gatunek z rodzaju *Candida*, m.in. *C. haemulonii*, *C. pseudohaemulonii*, *C. duobushaemulonii*, *C. famata*, *C. catenulata*, *C. sake*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* lub *C. parapsilosis*. Zdarzają się także przypadki, kiedy *C. auris* identyfikowana jest jako *Rhodotorula glutinis* lub *Rhodotorula mucilaginosa* (mimo braku charakterystycznego, czerwonego barwnika) czy *Saccharomyces cerevisiae* [4, 7, 11, 19].

Candida auris nie powinno się także identyfikować tylko na podstawie obrazu mikroskopowego, wzrostu na podłożach chromogennych, gdzie może być nierozróżnialna z *C. glabrata* ani cech biochemicznych [4]. Mimo wymienionych niżej cech, które mogą ułatwić odróżnienie *C. auris* od innych gatunków *Candida*, należy pamiętać, że nie mogą one stanowić podstaw wiarygodnej identyfikacji tego gatunku. *C. auris* charakteryzuje się termostabilnością - zdolnością wzrostu zarówno w temperaturze 37°C, jak i 42°C, w przeciwieństwie do *C. haemulonii* i *C. duobshaemulonii*, które nie wyrastają w temp. 42°C. W odróżnieniu *C. haemulonii* i *C. duobshaemulonii* od *C. auris* pomocny może być także test filamentacji, ponieważ wytwarzają one, w przeciwieństwie do większości szczepów *C. auris*, pseudostrzępki z blastokonidiami [2, 4, 19]. *C. auris*, odwrotnie niż *C. pseudohaemulonii*, asymiluje d-melecytozę (MLZ), ale nie asymiluje N-acetyloglukozaminy. Daje także dodatni wynik testów na asymilację bursztynianu i glukonianu, w przeciwieństwie do *C. haemulonii* i *C. duobshaemulonii* [2].

Wiarygodną identyfikację *C. auris* umożliwia zastosowanie MALDI-TOF MS (ang. *matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*) lub sekwencjonowanie DNA określonych domen genów rybosomalnych (18S rDNA, 28S rDNA lub ITS) [7, 11]. Warunkiem prawidłowej identyfikacji metodą MALDI-TOF MS jest zastosowanie odpowiedniej bazy danych, ponieważ starsze wersje oprogramowania nie zawierają *C. auris* [4, 19]. Typowanie molekularne *C. auris* może być wykonywane różnymi metodami. Do rozróżnienia czterech najważniejszych kładów filogeograficznych można zastosować sekwencjonowanie regionu D1-D2 28S rDNA lub sekwencji ITS (internal transcribed spacer) rDNA [7]. Bardziej szczegółowych danych, potrzebnych np. do identyfikacji źródła epidemii w szpitalu, mogą dostarczyć metody takie jak AFLP (ang. *amplified fragment length polymorphism*), MLST

(ang. *multilocus sequence typing*) czy analiza sekwencjonowania całego genomu [4, 11]. Metody te, mimo wielu zalet, dla wielu laboratoriów klinicznych, zwłaszcza w regionach o ograniczonych zasobach finansowych, są w dalszym ciągu nieosiągalne [5]. W przypadku braku dostępu do tych badań, ECDC zaleca przesyłanie szczepów *Candida*, innych niż *C. albicans*, izolowanych z zakażeń inwazyjnych do laboratorium referencyjnego ds. diagnostyki grzybów. Jest to szczególnie ważne w przypadku szpitali, które odnotowują wzrost zakażeń wywołanych przez szczepy *Candida*, inne niż *C. albicans* lub do których przeniesiony został pacjent z jednostki, w której trwa epidemia *C. auris* [4].

Większość dotychczas przebadanych szczepów *C. auris* wykazuje oporność na przynajmniej jeden antymikotyk; coraz częściej pojawiają się także szczepy wielolekooporne. Zaobserwowanie oporności na flukonazol w mykogramie powinno być dla laboratorium sygnałem do zidentyfikowania izolatów *Candida* sp. do poziomu gatunku, ponieważ oprócz np. *C. krusei*, która wykazuje oporność naturalną, także zdecydowana większość izolatów *C. auris* jest oporna na flukonazol. Odnotowuje się również obecność szczepów *C. auris* opornych na wszystkie trzy główne grupy leków przeciwgrzybiczych; opornych w różnym stopniu na inne azole, amfoterycynę B i echinokandyny (anidulafunginę, kaspofunginę i mikafunginę). Jest to niepokojące, bowiem znacznie ogranicza możliwości leczenia pacjentów z inwazyjnym zakażeniem *C. auris* [2, 4, 7].

Wartości graniczne MIC dla *C. auris* nie zostały jeszcze ustalone ani przez CLSI (*Clinical & Laboratory Standards Institute* - Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych), ani przez EUCAST (*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości), dlatego CDC (*Centers for Disease Control and Prevention* - Centra Kontroli i Prewencji Chorób) do interpretacji lekowrażliwości *C. auris* proponuje użycie wartości granicznych dla pokrewnych gatunków *Candida*. Do oznaczania lekowrażliwości na flukonazol można także stosować metodę mikrorozcieńczeń w bulionie wg EUCAST, interpretując wyniki zgodnie z wartościami granicznymi niezwiązanymi z określonym gatunkiem drobnoustrojów [7].

Do leczenia empirycznego *C. auris* u dorosłych i dzieci powyżej drugiego miesiąca życia najczęściej stosowane są echinokandyny, a w przypadku braku odpowiedzi na leczenie – amfoterycyna B. Ze względu na coraz częstsze przypadki oporności, zaleca się rutynowe wykonywanie mykogramu [7, 19].

Profilaktyka i kontrola zakażeń

W ograniczaniu liczby przypadków zakażeń *C. auris* kluczowe jest podnoszenie świadomości wszystkich grup pracowników ochrony zdrowia, nie tylko lekarzy, w kwestii higieny rąk, stosowania środków ochrony osobistej i prawidłowej implementacji zaleceń co do dekontaminacji wspólnego wyposażenia, w tym drobnego sprzętu, takiego jak ciśnieniomierze czy sprzęt do fizjoterapii, oraz higieny otoczenia pacjenta. Ze względu na łatwość przenoszenia i wysoką przeżywalność *C. auris* na skórze i przedmiotach codziennego użytku pracownicy opieki zdrowotnej, pacjenci i ich rodziny powinni stosować się do zaleceń w zakresie kontroli zakażeń. Podobnie jak w przypadku innych drobnoustrojów wielolekoopornych, nie zaleca się leczenia nosicielstwa *C. auris*, jednak pacjenci skolonizowani powinni podlegać takim samym środkom kontroli zakażeń, co osoby zakażone [4, 5, 7, 17]. Jeśli możliwości izolacji są ograniczone, należy wprowadzić kohortację pacjentów i skupić się na izolacji osób, u których występuje największe ryzyko transmisji. Zalecane jest również dedykowanie personelu pacjentom zakażonym *C. auris*. Ryzyko wystąpienia zakażenia *C. auris* u zdrowych członków rodziny chorego, nawet przy długotrwałym kontakcie, jest niskie. Osoby te powinny stosować dobrą praktykę higieny rąk, czyli często myć ręce wodą i mydłem lub stosować preparaty dezynfekcyjne, a podczas opieki na chorym, np. zmianie opatrunku, rozważyć użycie rękawiczek [5, 17].

Piśmiennictwo:

- Wróblewska M., Sulik-Tyszka B.: *Candida auris* – epidemiologia i diagnostyka laboratoryjna zakażeń. *Diagn Lab* 2017, 53, 235-240
- Grondalska D., Kmiecik W.: *Candida auris* – nowy patogen grzybiczy. *Post Mikrob* 2017, 56, 282-288
- Kauffman C. A., Marr K. A., Thorner A. R.: Epidemiology and pathogenesis of candidemia in adults. www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-candidemia-in-adults 27.10.2017
- European Centre for Disease Prevention and Control: *Candida auris* in healthcare settings – Europe – first update. <http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Candida-auris-European-Union-countries.pdf> 23.04.2018
- Ku T. S. N., Walraven C. J., Lee S. A.: *Candida auris*: Disinfectants and Implications for Infection Control. *Front Microbiol* 2018, 9, 726
- Kohlenberg A., Struelens M. J., Monnet D. L., Plachouras D.: The *Candida auris* survey collaborative group. *Candida auris*: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries, 2013 to 2017. *Eurosurveillance* 2018, 23, 18-00136
- Sears D., Schwartz B. S.: *Candida auris*: An emerging multidrug resistant pathogen. *Int J Infect Dis* 2017, 63, 95-98
- Satoh K., Makimura K., Hasumi Y., Nishiyama Y., Uchida K., Yamaguchi H.: *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
- Lee W. G., Shin J. H., Uh Y., Kang M. G., Kim S. H., Park K. H., Jang H. C.: First Three Reported Cases of Nosocomial Fungemia Caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol* 2011, 49, 3139-3142
- Magobo R. E., Corcoran C., Seetharam S., Govender N. P.: *Candida auris*–Associated Candidemia, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2014, 20, 1250-1252
- Schelenz S., Hagen F., Rhodes J. L., Abdolrasouli A., Chowdhary A., Hall A., Ryan L., Shackleton J., Trimlett R., Meis J. F., Armstrong-James D., Fisher M. C.: First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist In* 2016, 35, 5
- Riat A., Neofytos D., Coste A., Harbarth S., Bizzini A., Grandbastien B., Pugin J., Lamothe F.: First case of *Candida auris* in Switzerland: discussion about preventive strategies. *Swiss Med Wkly* 2018, 148, 14622
- Tian S., Rong C., Nian H., Li F., Chu Y., Cheng S., Shang H.: First cases and risk factors of super yeast *Candida auris* infection or colonization from Shenyang, China. *Emerg Microbes Infect* 2018, 7, 128
- Abdallhamid B., Almaghrabi R., Althawadi S., Omrani A.: First report of *Candida auris* infections from Saudi Arabia. *J Infect Public Health* 2018, 11, 598-599
- Alatoom A., Sartawi M., Lawlor K., AbdelWareth L., Thomsen J., Nusair A., Mirza I.: Persistent candidemia despite appropriate fungal therapy: First case of *Candida auris* from the United Arab Emirates. *Int J Infect Dis* 2018, 70, 36-37
- Lockhart S. R., Etienne K. A., Vallabhaneni S., Farooqi J., Chowdhary A., Govender N. P., Colombo A. L., Calvo B., Cuomo C. A., Desjardins C. A., Berkow E. L., Castanheira M.,



- Magobo R. E., Jabeen K., Asghar R. J., Meis J. F., Jackson B., Chiller T., Litvintseva A. P.: Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis* 2017, 64, 134-140
17. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for Infection Prevention and Control for *Candida auris*. www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control 12.02.2018
18. Abdolrasouli A., Armstrong-James D., Ryan L., Schelenz S., *Mycoses* 2017, 60, 758-763
19. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for Identification of *Candida auris*. www.cdc.gov/fungal/candida-auris/recommendations 22.06.2018

Narodowy Program Ochrony Antybiotyków – program polityki zdrowotnej ministra zdrowia na lata 2016-2020 finansowany przez ministra zdrowia.

