



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΟΡΙΑΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ»**

***ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ***

**“Επιδημία *Candida auris* σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο. Επιδημιολογικά δεδομένα”**

*της μεταπτυχιακής φοιτήτριας*

**ΕΛΕΝΗ ΚΑΥΚΟΥΛΑ**

(Α.Μ. 20200641)

*Ιατρός Βιοπαθολόγος*

**ΑΘΗΝΑ 2023**

## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**“ Επιδημία *Candida auris* σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο.  
Επιδημιολογικά δεδομένα”**

**ΕΛΕΝΗ ΚΑΥΚΟΥΛΑ**

### **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:**

**Γεωργία Βρυώνη**, Καθηγήτρια Ιατρικής Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Γεωργία Βρυώνη, Καθηγήτρια Ιατρικής Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
2. Ιωσήφ Μελετιάδης, Αν. Καθηγητής Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
3. Αθανάσιος Μίχος, Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία στα πλαίσια του ΠΜΣ «ΜΟΡΙΑΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ» πραγματοποιήθηκε κατά το ακαδημαϊκό έτος 2020-2022 και ολοκληρώθηκε μετά από συγκέντρωση και μελέτη περιστατικών κανινταιμίας από *Candida auris* από το Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου «Κοργιαλέναιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ» υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας κ. Γεωργίας Βρυώνη.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους αυτούς οι οποίοι συνέβαλλαν στην έναρξη και την περάτωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Καθηγήτρια κ. Γεωργία Βρυώνη για την ανάθεση της παρούσας διπλωματικής, την υποστήριξη που προσέφερε, τόσο θεωρητική όσο και πρακτική, τη γόνιμη κριτική και χρήσιμη καθοδήγησή της. Η επιστημονική της συμπαράσταση δεν περιορίζεται μόνο την παρούσα χρονική περίοδο, αλλά έχει μία αφετηρία πολλών ετών με άμεση και αποτελεσματική ανταπόκριση.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Καθηγητή Μικροβιολογίας κ. Αθανάσιο Τσακρή, που με δέχτηκε στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα.

Ευχαριστώ τον Αν. Καθηγητή κ. Ιωσήφ Μελετιάδη και τον Καθηγητή κ. Αθανάσιο Μίχο, για το χρόνο που αφιέρωσαν στην ανάγνωση της διπλωματικής και τις εύστοχες παρατηρήσεις τους.

Ευχαριστώ θερμά την Ιατρό Βιοπαθολόγο κ. Βασιλική Μπάκα, Διευθύντριά μου στο Μικροβιολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου Κοργιαλέναιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ. και όλο το προσωπικό του Τμήματος, για τη συμπαράσταση που μου προσέφεραν στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής.

Πολλές ευχαριστίες στο Εργαστήριο Βιολογίας του Ιατρικού Τμήματος του ΔΠΘ για τη γονοτυπική ανάλυση στελεχών της *C. auris*, τα οποία απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω τους κ. Πάντζαλη Μάριο και κ. Νυφλή Νίκη, Νοσηλευτές Λοιμώξεων του Νοσοκομείου Κοργιαλέναιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ., για τα

πολύτιμα στοιχεία που μου παρείχαν από το αρχείο του Νοσοκομείου για την πραγματοποίηση της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, το σύζυγό μου Παναγιώτη, συμπαραστάτη μου σε κάθε μου απόφαση και τα παιδιά μου Χρύσα, η οποία και με βοήθησε στην πραγματοποίηση των γραφημάτων, Δημήτρη, Δανάη και Σοφία για την αμέριστη ψυχολογική υποστήριξή τους.

## **ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**Ελένη Καυκούλα**

**Έτος γέννησης:** 1968

**Πτυχία:** Πτυχίο Ιατρικής 1993- Πανεπιστήμιο Κραϊόβας, Ρουμανία

### **Μετεκπαίδευση:**

Λήψη τίτλου εξειδίκευσης Κλινικής Μικροβιολογίας 9/2018

### **Επαγγελματική εμπειρία:**

-Λήψη ειδικότητας Ιατρικής Βιοπαθολογίας 3/2002

-4/2002-4/2004 : Εργάστηκα ως Μικροβιολόγος στη Βιοιατρική ΑΕ

-4/2004-10/2004: ΚΕΕΛ στο Γραφείο Ολυμπιακών Αγώνων & Ταξιδιωτικής Ιατρικής

-10/2004: Διορίστηκα ως Επιμελήτρια Β στο ΓΝ Ελευσίνας Θριάσιο στο τμήμα

Αιμοδοσίας. Τον 3/2012 εξέλιξη στο βαθμό Επιμελήτριας Α

-Διορισμός στο Μικροβιολογικό τμήμα του ΓΝΑ Κοργιαλένειο-Μπενάκειο, όπου και παραμένω έως σήμερα. Εξέλιξη τον 6/2020 στο βαθμό της Διευθύντριας. Τον 5/2022, ανάθεση καθηκόντων Επιστημονικά Υπεύθυνου στο Μικροβιολογικό Τμήμα.

**Συμμετοχή σε Συνέδρια – Ημερίδες – Σεμινάρια – Φροντιστήρια Περίπου 200**

### **Δημοσιεύσεις**

Ξένες δημοσιεύσεις: 1

Ελληνικές δημοσιεύσεις: 4

### **Ανακοινώσεις σε Συνέδρια**

43 Ελληνικές - 23 ξενόγλωσσες

### **Ξένες Γλώσσες:**

-Αγγλικά :Proficiency of Cambridge

-Γαλλικά : Sorbonne 1

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ/ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b>	<b>3</b>
<b>ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b>	<b>5</b>
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b>	<b>6</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>7</b>
• Ελληνική Περίληψη	7
• Αγγλική Περίληψη (Abstract)	9
<b>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
1. Εισαγωγή	11
2. Ιστορία	11
3. Επιδημιολογία	13
3.1 Παγκόσμια κατανομή	17
3.2 Περιστατικά στην Ελλάδα	21
4. Υποθέσεις για την καταγωγή και εμφάνιση	22
5. Βιολογία και τοξικότητα	28
6. Συμπτωματολογία και κλινικά χαρακτηριστικά λοίμωξης	33
7. Παράγοντες κινδύνου και διεισδυτικές λοιμώξεις	35
7.1 <i>C. auris</i> και λοίμωξη από Covid-19	36
8. Ταυτοποίηση / Διάγνωση	37
9. Έλεγχος ευαισθησίας	41
10. Θεραπεία	42
11. Μέτρα ελέγχου και πρόληψης	50
<b>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
1. Σκοπός	53
2. Υλικό και Μέθοδοι	53
3. Αποτελέσματα	54
4. Συζήτηση	65
5. Συμπεράσματα	70
<b>Γ. Βιβλιογραφία</b>	<b>72</b>

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η *C. auris*, είναι ένα αναδυόμενο πολυανθεκτικό παθογόνο, το οποίο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2009 στην Ιαπωνία. Η πρώτη απομόνωση στην Ελλάδα, καταγράφηκε το 2019. Έκτοτε, περισσότερα από 200 στελέχη *C. auris*, τα οποία ενοχοποιήθηκαν για διεισδυτικές λοιμώξεις ή αποικισμό, έχουν απομονωθεί από το Μικροβιολογικό Εργαστήριο του ΓΝΑ Κοργιαλένιο-Μπενάκειο ΕΕΣ.

**Σκοπός** της παρούσας εργασίας ήταν η ανάλυση και παρουσίαση των περιστατικών μυκηταιμίας από *C. auris* στο νοσοκομείο μας.

**Υλικό και Μέθοδος:** Στην παρούσα εργασία, παρουσιάζουμε τη μελέτη περιστατικών μυκηταιμίας οφειλόμενων στην *C. auris*, τα οποία απομονώθηκαν στο Νοσοκομείο μας κατά τη χρονική περίοδο Οκτώβριο 2019-Οκτώβριο 2022. Η ταυτοποίηση των μυκήτων έγινε με το σύστημα Vitek II (bioMerieux) και η επιβεβαίωση αυτής με τη μέθοδο της φασματογραφίας μάζας (MALD-TOF) σε Microflex LT platform (Bruker Daltonics, Bremen, Germany), στο Εργαστήριο Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής-ΕΚΠΑ, το οποίο είναι και το κέντρο αναφοράς για την *C. auris*. Οι τιμές της ελάχιστης ζώνης αναστολής (MIC) για την *C. auris*, έναντι στα αντιμυκητικά, πραγματοποιήθηκαν με το Sensititre YeastOne (ThermoFisher Scientific). Προς το παρόν, δεν έχουν καθοριστεί όρια ευαισθησίας για την *C. auris*, και η ερμηνεία των τιμών MICs έγινε σύμφωνα με τα προσωρινά όρια ευαισθησίας τα οποία όρισε το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC). Ακολούθησε γονοτυπική ανάλυση 47 στελεχών *C. auris* που απομονώθηκαν από αιμοκαλλιέργεια διαφορετικών ασθενών (7 στελέχη), έλεγχο φορέας ασθενών (22 στελέχη) και περιβάλλοντος (18 στελέχη). Ο μοριακός χαρακτηρισμός των στελεχών έγινε με multilocus sequencing τυποποίηση της ITS περιοχής του rDNA και *rpb1* γονιδίου.

**Αποτελέσματα:** Κατά τη διάρκεια της μελέτης, συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν 32 δείγματα, από ισάριθμες αιμοκαλλιέργειες. Η πλειονότητα αυτών των περιστατικών 29/32 (90,62%), απομονώθηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 (Μάιος 2020-Ιούνιος 2022). Συνολικά 18/32 ασθενείς (56,25%), είχαν στο ιστορικό τους νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και 5/32 (15,625%) παρουσίασαν συνλοίμωξη με τον ιό SARS-CoV-2. Έλεγχος ευαισθησίας πραγματοποιήθηκε σε όλα τα δείγματα τα οποία απομονώθηκαν από μυκηταιμίες. Όλα τα στελέχη μας, ήταν

ανθεκτικά στη φλουκοναζόλη (MICs: 32-256μg/mL) και ευαίσθητα στην ανιντουλαφουγκίνη (MICs: 0,03-0.5μg/mL) και τη μिकाφουγκίνη (MICs: 0,015-0,25μg/mL). Όσον αφορά την αμφοτερικίνη B, 22 στελέχη παρουσίασαν MIC $\geq$ 2μg/mL (2-8 μg/mL) και θεωρήθηκαν «ανθεκτικά». Τα υπόλοιπα 10 στελέχη, παρουσίασαν MICs 0,0625-1μg/mL και θεωρήθηκαν ευαίσθητα. Δύο από τα «ανθεκτικά» στελέχη, όταν επανελέγχθηκαν με τη μέθοδο μικροαραιώσεων σε ζωμό κατά EUCAST, εμφάνισαν αμφοτερικίνη B MICs με τιμές 0,5 και 1μg/mL και θεωρήθηκαν ως «ευαίσθητα». Η γονοτυπική ανάλυση έδειξε ότι όλα τα στελέχη που μελετήθηκαν ανήκαν στον κλάδο I (South Asian clade I)

**Συμπέρασμα:** Η παρούσα εργασία δείχνει ότι η *C. auris* εξαπλώθηκε στο Νοσοκομείο μας κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Όλα τα στελέχη παρουσίασαν αντοχή στην φλουκοναζόλη και ανήκαν στον κλάδο I. Η αντοχή στην αμφοτερικίνη B, χρειάζεται περαιτέρω έλεγχο με τη μέθοδο μικροαραιώσεων σε ζωμό, ώστε να αποφευχθεί η λάθος κατηγοριοποίησή της. Η τήρηση ενός αυστηρού ελέγχου των λοιμώξεων είναι απαραίτητη για την αποφυγή της εξάπλωσης του παθογόνου.

**Λέξεις κλειδιά:** *Candida auris* επιδημιολογία, ευαισθησία, καντινταιμία



## Abstract

**Objective:** *Candida auris* is an emerging, multidrug-resistant yeast pathogen initially described in 2009 in Japan. The first isolation of *C. auris* in Greece was reported in 2019. Since then, more than 200 *C. auris* clinical isolates, responsible either for invasive infections or colonization was referred to the Department of Microbiology Korgialenio Benakio Hellenic Red Cross Hospital, Athens, Greece.

**Materials/Methods:** In this study, we report cases of bloodstream infections (BSIs) due to *C. auris* detected in 32 patients of our Hospital during October 2019 - October 2022. Species-level identification was made in Vitek II (bioMerieux) and the confirmation was performed by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) on a Microflex LT platform (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) in Department of Microbiology, Medical School, University of Athens. Antifungal susceptibility testing and genotyping were conducted. Minimum inhibitory concentration (MIC) values were determined for *C. auris* against antifungals by Sensititre YeastOne (ThermoFisher Scientific). Currently established *C. auris*-specific susceptibility breakpoints do not exist. Interpretation of MIC values was based on U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tentative MIC breakpoints. Moreover, the molecular characterization of isolates was performed by multilocus sequencing typing of the ITS region of rDNA and *rpb1* gene.

**Results:** A collection consisting of 32 clinical isolates obtained from blood cultures were analysed. The vast majority of BSIs (29/32, 90.62%) occurred during COVID-19 pandemic (May 2020-June 2022). Eighteen patients were hospitalized in ICUs (65.6%) and 5/32 (15.62%) patients had SARS-CoV-2 coinfection. Antifungal susceptibility testing was performed in all isolates. All isolates were resistant to fluconazole (MICs range: 32 to 256µg/mL) and susceptible to anidulafungin (MICs range: 0.03 to 0.5µg/mL) and micafungin (MICs range: 0.015 to 0.25µg/mL). For amphotericin B, 18 isolates had MICs  $\geq$  2µg/mL (MICs range: 2 to 8µg/mL) and were categorized as “resistant”. The rest 10 isolates had MICs range 0,625-1µg/mL and were classified as “susceptible”. Two of the “resistant” strains, when they were retested by the EUCAST standardized broth microdilution method, demonstrated MICs for amphotericin B 0,5 to 1µg/mL and were correctly classified as “susceptible”. Multilocus sequencing typing

of the ITS region and *rpb1* gene showed that all isolates belonged to the clade I (formerly called South Asian clade).

**Conclusions:** The current survey confirms that *C. auris* has emerged in our hospital during COVID-19 era. All tested isolates exhibited resistance to fluconazole and belonged to clade I. Amphotericin B resistance requires further investigation by the reference broth microdilution method to avoid misclassification. Adherence to strict infection control is needed to restrain further spread of the pathogen.

**Key words:** *Candida auris* epidemiology, candidemia, susceptibility testing

## A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Εισαγωγή

Το γένος των ζυμομυκήτων *Candida*, αποτελείται από 200 περίπου είδη. Ιατρικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν ορισμένα από αυτά, τα οποία και έχουν μελετηθεί αρκετά, λόγω του ότι είναι η κύρια αιτία των μυκητιάσεων, επιπολής και διεισδυτικών στον άνθρωπο (Phaller et al., 2007; Lamoth et al., 2018). Μεταξύ αυτών είναι: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. dubiniensis*. Το 2009, προστέθηκε σε αυτήν την ομάδα, η *C. auris* (Satoh et al., 2009), η οποία μέσα σε λίγα χρόνια, από το απλό και τυχαίο γεγονός της ανακάλυψης ενός νέου είδους *Candida*, απέκτησε ένα αυξημένο ενδιαφέρον, καθώς παρουσιάζεται ως ένας ζυμομύκητας – “υπερβακτηρίδιο”, παγκόσμια απειλή για τη Δημόσια Υγεία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO, ΠΟΥ) έχει σημάνει συναγερμό, καθώς παρουσιάζει ορισμένα χαρακτηριστικά:

- Έχει την ικανότητα να εξαπλώνεται ταχύτατα στο νοσοκομειακό περιβάλλον, προκαλώντας μικροεπιδημίες, οι οποίες είναι δύσκολο να ελεγχθούν.
- Προκαλεί σοβαρές λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, με αυξημένα ποσοστά συν-νοσηρότητας και θνητότητας τα οποία αγγίζουν το 60-72%.
- Παρουσιάζει επίμονο αποικισμό στους νοσηλευόμενους ασθενείς, κυρίως στις μασχάλες και μηροβουβωνικές περιοχές, χωρίς όμως συμπτώματα, καθώς και στο νοσοκομειακό περιβάλλον.
- Τα αντιμυκητικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από *Candida*, τις περισσότερες φορές αποδεικνύονται ανεπαρκή για την αντιμετώπιση της *C. auris*, καθώς παρουσιάζει μια αξιοσημείωτη αντοχή σε μία ή περισσότερες από τις τρεις κύριες κατηγορίες των αντιμυκητικών φαρμάκων (αζόλες, εχινοκανδίνες, πολυένια).
- Τα συνήθη απολυμαντικά τα οποία χρησιμοποιούνται για τον καθαρισμό του νοσοκομειακού περιβάλλοντος αποδεικνύονται αναποτελεσματικά.
- Η ταχύτατη διασπορά της παγκοσμίως, καθώς και η καταγωγή της καλύπτονται από μυστήριο.

### 2. Ιστορία

Η *C. auris* απομονώθηκε για πρώτη φορά το 2009 (Kazuo et al., 2009) από το αυτί μιας ασθενούς στην Ιαπωνία, η οποία έπασχε από εξωτερική ωτίτιδα. (*Auris=αυτί* στα λατινικά). Λίγο καιρό αργότερα, το 2011, αναφέρθηκαν 15 περιστατικά μέσης ωτίτιδας στη Νότια Κορέα. Από αυτούς τους ασθενείς, οι 3 ανέπτυξαν καντιναιμία (Lee WG et al., 2011), όπου στους δύο από αυτούς η κατάληξη ήταν μοιραία. Όπως περιέργως, και στις δύο αυτές χώρες, δε φάνηκε να προκαλούνται μεγάλες επιδημίες, αλλά σποραδικά κρούσματα. Η φυλογενετική ανάλυση, έδειξε ότι αυτά τα στελέχη ανήκαν στον ίδιο κλάδο. Έκτοτε, έχουν αναφερθεί πληθώρα περιστατικών καθώς ο συγκεκριμένος ζυμομύκητας εξαπλώθηκε ταχύτατα και στις 5 ηπείρους (Jeffery-Smith et al., 2018; Kathuria et al., 2015).

Οι μεγαλύτερες επιδημίες που έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής είναι σε: Νότια Ασία (Ινδία και Πακιστάν), Νότια Αμερική (Κολομβία) και Νότια Αφρική (Forsberg K, et al., 2019, Govender NP, et al., 2018). Ένα εύλογο ερώτημα, το οποίο απασχολεί τον ιατρικό κόσμο, είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο μπορεί η *C. auris* να βρισκόταν στο περιβάλλον πριν την ανακάλυψή της. Με τη βοήθεια της αλληλούχισης του DNA και του φασματογράφου μάζας έγιναν προσπάθειες να διαπιστωθεί κατά πόσον μπορεί να είχε επίσης υποδιαγνωστεί. Εξετάστηκαν χιλιάδες δείγματα, τουλάχιστον μία δεκαετία πριν την εμφάνισή της το 2009, και διαπιστώθηκε ότι είχαν υπάρξει σποραδικά περιστατικά χρόνια νωρίτερα από την επίσημη ταυτοποίησή της, όπως το 1996 στη Νότια Κορέα (Lee et al., Oh et al.), το 1997 στην Ιαπωνία (Forsberg K., 2018) και το 2008 στο Πακιστάν (Lockhart SR 2017).

Τον Ιούνιο του 2016, το Center of Diseases Control (CDC) εξέδωσε επείγουσα ανακοίνωση, ενημερώνοντας ότι ο συγκεκριμένος μύκητας είχε την ικανότητα να προκαλεί νοσοκομειακές επιδημίες και σοβαρές διεισδυτικές μυκητιάσεις. Την ίδια χρονική περίοδο, και ενώ η ανακοίνωση του CDC αντιμετωπιζόταν ακόμα με σκεπτικισμό και ίσως με έκπληξη, αναφέρθηκε μία επιδημία στο Ηνωμένο Βασίλειο (Calvo et al., 2016) η οποία ήταν πολύ δύσκολο να ελεγχθεί. Ακολούθησε η μεγαλύτερη επιδημία σε Ευρωπαϊκό έδαφος στη Βαλένθια της Ισπανίας. Τον Οκτώβριο του ίδιου έτους, ο PHAO/WHO (Pan American Health Organisation ) κήρυξε επιδημιολογικό συναγερμό στη Λατινική Αμερική και εξέδωσε οδηγίες σχετικά με την *C. auris* συστήνοντας ότι η πρώιμη ανίχνευσή της παίζει σημαντικό ρόλο στον

περιορισμό της εξάπλωσής της στο νοσοκομειακό περιβάλλον (ΡΑΗΟ/WHO 2016). Το 2016, μετά τις επιδημίες σε Λονδίνο και Βαλένθια (Arauz AB et al., 2018; Schelenz S et al., 2016), οι οποίες επηρέασαν πάνω από 100 ασθενείς, το Ευρωπαϊκό Κέντρο Μελέτης και πρόληψης Νοσημάτων (ECDC), ανακοίνωσε την εμφάνιση της *C. auris* στην Ευρώπη και δημοσίευσε έναν οδηγό ταχείας αξιολόγησης του κινδύνου, σχετικά με την εξάπλωσή της στα νοσοκομεία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ECDC 2016).

Από το 2016 έως σήμερα, έχει αναφερθεί μία πληθώρα περιστατικών, νοσοκομειακών επιδημιών, διεισδυτικών μυκητιάσεων και καντινταιμιών, τα οποία οφείλονται στην *C. auris*. Το 2019 το CDC κατέταξε το συγκεκριμένο μύκητα ως μία απειλή για τη Δημόσια Υγεία και μάλιστα στο ίδιο επίπεδο συναγερμού με άλλα γνωστά παθογόνα και συγκεκριμένα: ανθεκτικά στις καρβαπενέμες *Enterobacterales* και *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile* και *Neisseria gonorrhoeae*. Η σοβαρότητά του είναι τέτοια, ώστε παρουσιάζει ένα ελαφρό προβάδισμα σε σχέση με τις εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (ESBL), τον ανθεκτικό στη μεθυκυλλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) και την πολυανθεκτική *Pseudomonas aeruginosa*.(CDC 2019)

Τα τελευταία δύο χρόνια, κατά τη διάρκεια της πανδημίας SARS-CoV-2, θεωρήθηκε ότι η χρήση του προστατευτικού εξοπλισμού για την αντιμετώπιση των νοσούντων, θα βοηθούσε στον περιορισμό των επιδημιών από *C. auris* στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Προς μεγάλη έκπληξη όλων, τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά. Πολλές επιδημίες έχουν αναφερθεί στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και στις Μονάδες ΜΕΘ-Covid, όπου λαμβάνονται και αυξημένα μέτρα προστασίας (Prestel C et al., Magnasco L et al., Rodriguez JY et al., Chowdhary A et al., 2020, Allaw F et al., 2021, Pemá J et al., 2020). Η πανδημία SARS-CoV-2 δημιούργησε εν τέλει το ιδανικό περιβάλλον για τη διάδοση της *C. auris*. Η ικανότητα αποικισμού άψυχων αντικειμένων, η υποδιάγνωση, η αυξημένη ανθεκτικότητα σε ποικίλα αντιμυκητικά έχουν ως αποτέλεσμα τη δυσκολία εκρίζωσής της και δημιουργούν το κατάλληλο υπόβαθρο για την εξάπλωσή της στις αναπτυσσόμενες κυρίως χώρες (Chowdhary A et al., 2020).

### **3. Επιδημιολογία**

Το πρώτο περιστατικό του 2009, αναλύθηκε και ταυτοποιήθηκε με τη βοήθεια της αλληλούχισης του ριβοσωμικού DNA D1/D2 και μεταγραφή της εσωτερικής μεταγραφόμενης περιοχής- internal transcribed area (IST). Το ίδιο έτος, αναφέρθηκαν 15 περιστατικά χρόνιας μέσης ωτίτιδας οφειλόμενα στο συγκεκριμένο ζυμομύκητα από τη Νότια Κορέα, ο οποίος παρουσίασε ομοιότητες με την *C. haemulonii* και με την εκ των υστέρων ανάλυση με την αλληλούχιση του γονιδιώματος, ταυτοποιήθηκε ως *C. auris* (Kim M-N et al., 2009). Παρά το γεγονός ότι τα περιστατικά προήλθαν από τρία διαφορετικά νοσοκομεία, η σημασία του παρέμεινε μικρή, έως ότου αναφέρθηκαν τα πρώτα τρία περιστατικά καντιναιμίας από τρία διαφορετικά νοσοκομεία στη Νότια Κορέα (LeeWG et al., 2011). Έκτοτε, πληθώρα περιστατικών έχουν αναφερθεί από τις περισσότερες χώρες, καλύπτοντας κάθε γωνιά του πλανήτη (Saris K. et al., 2018). Αυτό το οποίο γνωρίζουμε σήμερα, είναι ότι η *C. auris* ανήκει στην οικογένεια *Metschnikowiaceae* και στον κλάδο *Candida/Clavispora* (Sato et al. 2009, Munoj JF et al., 2018).

Τα ερωτήματα που ευλόγως τίθενται είναι αν αυτός ο ζυμομύκητας προϋπήρχε και αν πρόκειται για τον ίδιο κλάδο (Lockhart SR 2017). Σχετικά με το πρώτο ερώτημα, αναδρομική ανάλυση >20.000 δειγμάτων, από 150 κέντρα, σε περισσότερες από 40 χώρες, κατά το χρονικό διάστημα 1997-2016, έδειξε τέσσερα δείγματα τα οποία είχαν λανθασμένα ταυτοποιηθεί ως *C. haemulonii* το 2009 (Kathuria et al., 2015; Lockhart SR et al., 2017), αποδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο ότι ο συγκεκριμένος ζυμομύκητας εμφανίστηκε στο προσκήνιο σχετικά πρόσφατα. Παράλληλα, με τη βοήθεια του whole genome sequencing (WGS) και του single-nucleotide polymorphism (SNP) αποδείχτηκε η ταυτόχρονη και ανεξάρτητη εμφάνισή του σε πολλές χώρες της υφηγίου (Sharma C 2016; Lockhart SR, 2017).

Σήμερα γνωρίζουμε ότι το πρώτο δείγμα που ταυτοποιήθηκε αναδρομικά ως *C. auris* ήταν το 1996 στη Νότια Κορέα (Lee WG et al, 2011), το 1997 στην Ιαπωνία και το 2008 στο Πακιστάν (Farooqi JQ et al., 2013). Πιθανολογείται ότι ο ζυμομύκητας προϋπήρχε και μόνο περεταίρω εξέταση δειγμάτων θα έχει τη δυνατότητα να μας φανερώσει περισσότερα στοιχεία για την καταγωγή του ως ανθρώπινο παθογόνο. Με τις έως τώρα γνώσεις μας, δεν υπάρχει εμφάνιση περιστατικού της *C. auris* πριν το 1996.

Η ανάλυση με την τεχνολογία του WGS μας έδωσε απαντήσεις στο δεύτερο ερώτημα. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η *C. auris* εμφανίζεται σε τέσσερις ξεχωριστές γεωγραφικές περιοχές. (Lochart SR et al., 2017):

- -Κλάδος I Νότια Ασία
- -Κλάδος II Ανατολική Ασία
- -Κλάδος III Αφρική
- -Κλάδος IV Νότια Αμερική
- -Κλάδος V Ιράν – ο πιο πρόσφατος (Chow NA et al., 2019)

Πρόσφατη φυλογενετικά ανάλυση έδειξε τη διάδοση:

- του κλάδου I σε χώρες όπως Καναδά, Γαλλία, Γερμανία, Ινδία, Κένυα, Πακιστάν, Σαουδική Αραβία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα και ΗΠΑ.
- του κλάδου II σε χώρες όπως Καναδά, Νότια Κορέα και ΗΠΑ.
- του κλάδου III σε Αυστραλία, Καναδά, Κένυα, Νότια Αφρική, Ισπανία και ΗΠΑ και τέλος
- του κλάδου IV σε Κολομβία, Ισραήλ, Παναμά, ΗΠΑ και Βενεζουέλα.

Περισσότεροι από ένας κλάδος είναι παρόντες σε Καναδά, Γερμανία, Κένυα, Ηνωμένο Βασίλειο και ΗΠΑ. Τα υπερατλαντικά ταξίδια μπορεί να ενοχοποιηθούν για την εξάπλωση των κλάδων από την αρχική γεωγραφική τους θέση και επομένως η εμφάνιση ενός στελέχους σε μία περιοχή δεν αποκλείει αυτό το στέλεχος να έχει προέλθει από μία άλλη περιοχή του πλανήτη. Όλες οι περιπτώσεις *C. auris* οι οποίες αναφέρθηκαν στην Αυστραλία, προήλθαν από την Αφρική (Heath Ch., 2015). Παρόμοια έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία, έδειξε ότι 6 στις 7 περιπτώσεις *C. auris* συνδέονταν με περιστατικά μετανάστευσης από Μέση Ανατολή, Αφρική, Ασία και ΗΠΑ, με ιστορικό νοσηλείας στις συγκεκριμένες χώρες. Είναι επίσης πιθανόν και οι τέσσερις κλάδοι της *C. auris*, ή ακόμα και άλλοι οι οποίοι μέχρι σήμερα δεν έχουν ανιχνευτεί, να έχουν συνυπάρξει σε μία συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή, και μέσω των υπερατλαντικών ταξιδιών και εμπορικών μεταφορών, να έχουν παρεισφρήσει στα αντίστοιχα γεωγραφικά διαμερίσματα, όπου και απομονώθηκαν. Σε ορισμένες χώρες, κυρίως Αφρική, Ασία και Λατινική Αμερική, είναι δυνατόν η *C.*

*auris* να παραμένει αταυτοποιήτη εξαιτίας των ελλείψεων σε σύγχρονες μεθόδους ταυτοποίησης.

Στις ΗΠΑ κυριαρχούν οι κλάδοι I και IV. Ο κλάδος II κυριαρχεί στη Νότια Κορέα και η πλειονότητα των περιστατικών σχετίζεται με ωτικές λοιμώξεις. Παρομοίως, δύο από τις τρεις περιπτώσεις του κλάδου III οι οποίες ανιχνεύτηκαν στις ΗΠΑ σχετίζονται παρομοίως με ωτικές λοιμώξεις. Ακόμα είναι άγνωστο εάν η εμφάνιση της *C. auris* σε μία γεωγραφική περιοχή είναι το αποτέλεσμα της εξάπλωσής της σε άλλες, ή εάν έχει εμφανιστεί ανεξάρτητα σε διάφορες χώρες. Η ανάλυση του γονιδιώματος δείχνει ότι υπάρχει μία ανεξάρτητη εμφάνιση της *C. auris* με γεωγραφικά χαρακτηριστικά σε Νότια Ασία, Ανατολικά Ασία, Αφρική, Νότια Αμερική και πιθανόν στο Ιράν.

Μία συγκριτική ανάλυση του γονιδιώματος, εκτίμησε την ηλικία κάθε κλάδου, υπολογίζοντας το χρόνο του πιο πρόσφατου κοινού προγόνου (TMRCA). Ο κλάδος II είναι ο πιο παλιός (339 έτη) και ο κλάδος IV ο νεότερος (34 έτη). Οι κλάδοι I και III είναι μεταξύ των 140 και 175 ετών αντίστοιχα.

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν λίγες πληροφορίες σχετικά με τις φυλογενετικές διαφορές των διαφόρων κλάδων της *C. auris*, έρευνα έδειξε διαφορές μεταξύ του κλάδου I (Νότιας Ασίας) και του κλάδου III (Νότιας Αφρικής), όπου τα στελέχη που απομονώθηκαν μπορούν να αφομοιώσουν την N-ακετυλογλυκοσαμίνη, ενώ τα στελέχη του κλάδου II από τη Νότια Κορέα και την Ιαπωνία δεν μπορούν να την αφομοιώσουν.

Όλα τα στελέχη τα οποία έχουν απομονωθεί από κάθε περιοχή, έχουν διαφορές μεταξύ τους της τάξης των δεκάδων χιλιάδων νουκλεοτιδίων (SNPs) (Muñoz JF., 2018), ενώ ο πέμπτος κλάδος ο οποίος ανακαλύφθηκε πρόσφατα στο Ιράν έχει μία διαφορά της τάξης των εκατοντάδων χιλιάδων SNPs (Chow N., 2019). Οι κλάδοι I, III και IV ενοχοποιούνται για νοσοκομειακές επιδημίες διεισδυτικών λοιμώξεων, συνοδευόμενες από πολυανθεκτικά στελέχη. Σε αυτές τις περιπτώσεις η *C. auris* έχει απομονωθεί από τα ούρα, αίμα, περιτοναϊκό και κοιλιακό υγρό, αναπνευστικά δείγματα, από το δέρμα ασθενών και από ιατρικό εξοπλισμό (Biswal M., 2017). Η πρώτη καταγραφή της *C. auris* η οποία έγινε το 2009, μετά την απομόνωσή της από το αυτί ασθενούς, ανήκε στον κλάδο II ο οποίος δε σχετίζεται με νοσοκομειακές επιδημίες. Πρόκειται για κλάδο με πιο ήπιο προφίλ, σε σχέση με την ευαισθησία στα



αντιμυκητικά, και έχει αρκετά διαφορετικό καρυότυπο από τους υπόλοιπους και γενικότερα δε φαίνεται να σχετίζεται με επιδημίες, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους τρεις, και παρά το γεγονός ότι απομονώνεται για πολύ περισσότερα χρόνια από τους υπόλοιπους (από το 1996).(Lee W.G., 2011; Chow N.A., 2018). Κυρίως εμφανίζεται σε ωτικές λοιμώξεις, όπως όταν πρωτοεμφανίστηκε. Ο κλάδος V είναι αρκετά ασυνήθης και έχει μεγάλη φυλογενετική συγγένεια με τους κλάδους I, III και IV. Ο κάθε ένας από αυτούς τους κλάδους εμφανίστηκε σε μια συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή και με ένα τελείως διαφορετικό τρόπο.

### **3.1 Παγκόσμια κατανομή**

Η παγκόσμια κατανομή της *C. auris* και η σημερινή συχνότητά της είναι σχετικά απροσδιόριστες. Η αβεβαιότητα αυτή σχετίζεται με τη φυλογενετική ομοιότητά της με άλλα είδη του γένους *Candida* και το γεγονός ότι οι διαθέσιμες διαγνωστικές μέθοδοι αποτυγχάνουν στην πρώιμη διάγνωσή της με αποτέλεσμα τη λανθασμένη θεραπεία. Η υποδιάγνωση με τη σειρά της οδηγεί σε υποεκτίμηση των περιστατικών λοίμωξης από *C. auris* σε παγκόσμια κλίμακα.

Μετά το πρώτο καταγεγραμμένο περιστατικό το 2009, έγινε ένας ενδελεχής έλεγχος σε παλαιότερα στελέχη και αυτό που ξέρουμε μέχρι στιγμής είναι ότι, το παλαιότερο περιστατικό αναφέρθηκε στη Νότια Κορέα το 1996 και ταυτοποιήθηκε εκ των υστέρων με μοριακή ανάλυση ως *C. auris*. Μετά το 2009, ακολούθησε η πρώτη αναφορά διεισδυτικής λοίμωξης από *C. auris* στη Ν. Κορέα το 2011 (Lee WG., 2011).

Οι λοιμώξεις από *C. auris*, εμπλέκονται κυρίως σε νοσηλευόμενους ασθενείς, κατάσταση η οποία απεικονίζει τη σημασία της ως νοσοκομειακού παθογόνου και περιορισμό της διάδοσής της μέσα στα νοσοκομεία (Chowdhary A., 2016; Chowdhary A., 2017). Η λοίμωξη συμβαίνει αρκετές εβδομάδες μετά την παραμονή στο νοσοκομείο και παρουσιάζει υψηλά ποσοστά θνητότητας, τα οποία αγγίζουν το (70%) (Cortegiani A., 2018). Τα ποσοστά θνητότητας σε καντιναιμία από *C. auris*, αγγίζουν το 45%. Μέχρι στιγμής, νοσοκομειακές επιδημίες από *C. auris*, έχουν αναφερθεί σε πάρα πολλές χώρες εκτός της Ανταρκτικής.

### Ασία

Θεωρείται δικαίως η ήπειρος προέλευσης της *C. auris*. Μετά την επιβεβαίωση των περιστατικών το 2011 στη Ν. Κορέα, ακολούθησε επιδημία σε νοσοκομείο της Ινδίας με 15 κρούσματα (Chowdhary A et al., 2013). Το αξιοσημείωτο είναι ότι μετά την επιβεβαίωση με αλληλούχιση DNA, τα 13 από αυτά είχαν ταυτοποιηθεί λανθασμένα ως *C. haemulonii*. Ακολούθησαν πληθώρα περιστατικών σε όλη την επικράτεια της χώρας και το 2019, μία έρευνα στις ΜΕΘ, έδειξε ότι τα περιστατικά καντινταιμίας από *C. auris* ανερχόντουσαν σε ποσοστό μεταξύ του 5-30% (Rudramurthy SM 2017, Kohlenberg A 2017).

Το 2015, αναφέρθηκαν τα πρώτα περιστατικά από το Πακιστάν, τα οποία μάλιστα είχαν πάρει τη μορφή νοσοκομειακής επιδημίας και τα οποία λανθασμένα είχαν αρχικά ταυτοποιηθεί ως *Saccharomyces cerevisiae* (Lockhart SR 2017).

Στην Κίνα, το πρώτο περιστατικό αναφέρθηκε το 2018, το οποίο απομονώθηκε από το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα νοσηλευόμενου ασθενούς με υπέρταση και νεφρωσικό σύνδρομο (Wang X., 2018).

Η πρώτη αναφορά για μεικτή καντινταιμία με *C. tropicalis*, προέρχεται από τη Μαλαισία, το 2018, σε ουδετεροπενικό ασθενή (Ratna MT, 2018).

Στο Ισραήλ τα πρώτα περιστατικά αναφέρθηκαν το 2014, τα οποία φυλογενετικά δεν είχαν σχέση με τα στελέχη της Ανατολικής Ασίας, Αφρικής και Μέσης Ανατολής (Ben-Ami R 2017). Ταυτόχρονα όμως αναφέρθηκε και το πρώτο εισαγόμενο κρούσμα *C. auris*, το οποίο φυλογενετικά ταίριαζε με τον κλάδο της Νότιας Αφρικής. Επρόκειτο για έναν νέο άντρα 25 ετών, ο οποίος είχε νοσηλευθεί σε νοσοκομείο της Νότιας Αφρικής και μεταφέρθηκε για τη συνέχεια της νοσηλείας του στο Ισραήλ (Belkin A., 2017). Το συγκεκριμένο στέλεχος, σύμφωνα με τη φυλογενετική ανάλυση, δεν είχε καμία σχέση με το επικρατών στέλεχος στο Ισραήλ.

Ταυτόχρονα με αυτά τα περιστατικά, αναφορές για απομόνωση της *C. auris* από κλινικά δείγματα, άρχισαν να έρχονται και από άλλες χώρες όπως Κουβέιτ (Emara M 2015), Ομάν (Mohsin J 2017), Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα (Alatoom A 2018), με την πλειοψηφία αυτών των στελεχών να έχουν λανθασμένα ταυτοποιηθεί ως *C. haemulonii*.

## Αφρική

Η Αφρική, παραδοσιακά θεωρείται η ήπειρος των μεταδοτικών ασθενειών και λοιμώξεων. Σε αυτό βοηθάει το τροπικό της κλίμα και η υπερθέρμανση του πλανήτη. Από την τεράστια όμως αυτή ήπειρο, περιστατικά *C. auris* έχουν αναφερθεί μόνο από δύο χώρες: τη Νότια Αφρική και την Κένυα, και πιθανολογείται ότι αυτό συμβαίνει λόγω των περιορισμένων μέσων διάγνωσης και της λανθασμένης ταυτοποίησης εξαιτίας της οικονομικής κατάστασης των περισσότερων κρατών. Το πρώτο περιστατικό από τη Ν. Αφρική, ταυτοποιήθηκε λανθασμένα το 2009 ως *C. haemulonii* (Govender NP., 2018). Έκτοτε, αναφέρθηκαν πολλά περιστατικά με αρκετές νοσοκομειακές επιδημίες, φτάνοντας στο 2016, όπου η *C. auris* καταγράφηκε ως το δεύτερο και τέταρτο αίτιο μυκηταιμίας σε ιδιωτικές και δημόσιες δομές υγείας αντίστοιχα (Magobo RE 2014). Προς το παρόν, οι μυκηταιμίες από *C. auris*, ανέρχονται στο αξιοσημείωτο ποσοστό του 10% .

Στην Κένυα, μία ενδιαφέρουσα έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε μεταξύ των ετών 2010-2013 σε ένα ιατρικό κέντρο, έδειξε το ποσοστό καντινταιμίας από *C. auris* σε νοσοκομειακές λοιμώξεις να φτάνει, στο 39% (Okinda N 2014). Τα περιστατικά αυτά είχαν επίσης ταυτοποιηθεί λανθασμένα ως *C. haemulonii*.

## Αμερική

A) Στη Νότια Αμερική, τα πρώτα περιστατικά αναφέρθηκαν το 2012 από ΜΕΘ της Βενεζουέλας, λανθασμένα ως *C. haemulonii* (Calvo B. 2016). Η *C. auris* ως αιτιολογικός παράγοντας καντινταιμίας, έφτασε σε ορισμένες έρευνες να βρίσκεται στην 6<sup>η</sup> θέση. Την ίδια εποχή άρχισαν να αναφέρονται και τα πρώτα περιστατικά και από την Κολομβία, τα οποία είχαν αρχικά ταυτοποιηθεί ως *C. albicans*, *C. guilliermondii* και *Rhodotorula rubra*, αλλά και ως *C. haemulonii* (Calvo B 2016).

B) Τα πρώτα κρούσματα από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής αναφέρθηκαν το 2013 (Vallabhanesi S, 2017). Οι ΗΠΑ έχουν την ιδιαιτερότητα ότι θεωρούνται ένα “χωνευτήρι” λαών και πολιτισμών, το οποίο αντανακλά σε πάρα πολλούς τομείς. Στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν θα μπορούσαμε να έχουμε εξαίρεση, καθώς μία επιδημιολογική ανάλυση με το φασματογράφο μάζας, έδειξε ότι όλα τα απομονωθέντα στελέχη στις ΗΠΑ είχαν φυλογενετική σχέση με έναν από τους 4

αναφερθέντες κλάδους, πράγμα το οποίο υποδεικνύει ότι τα στελέχη της *C. auris* είναι επί το πλείστον εισαγόμενα. Σε πολλές περιπτώσεις, αναφέρθηκε πρόσφατη νοσηλεία των ασθενών σε χώρες όπου ανιχνεύτηκαν παρόμοια στελέχη (Tsay S., 2017).

Το 2017 αναφέρθηκε το πρώτο παν ανθεκτικό στέλεχος *C. auris* στον Καναδά (Schwartz IS., 2017).

### Αυστραλία

Πρόκειται για την ήπειρο η οποία μόλις το 2015 ανέφερε το πρώτο καταγεγραμμένο κρούσμα. Επρόκειτο για έναν άνδρα 65 ετών, με ιστορικό νοσηλείας στην Κένυα το 2012 και ο οποίος διαγνώστηκε με χρόνια στερνική οστεομυελίτιδα από *C. auris*. Το συγκεκριμένο στέλεχος, ανήκε στον κλάδο III της Νότιας Αφρικής (Heath CH., 2019).

### Ευρώπη

Το πρώτο καταγεγραμμένο περιστατικό *C. auris* στην Ευρώπη, αναφέρθηκε στην Ισπανία, ανάμεσα σε 4 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύοντουσαν στη ΜΕΘ (Ruis Gaitan AC., 2017). Τα συγκεκριμένα στελέχη ανήκαν στον κλάδο III της Νότιας Αφρικής.

Ακολούθως, το 2018 στην Αυστρία αναφέρθηκε τα πρώτο περιστατικό το οποίο απομονώθηκε σε λοίμωξη από εξωτερική ωτίτιδα (Pekard-Amenitsch S., 2018). Την ίδια χρονιά αναφέρθηκε και το πρώτο κρούσμα στην Ελβετία σε καλλιέργεια βρογχικού εκκρίματος ασθενούς με οξύ αναπνευστικό σύνδρομο δυσχέρειας (Riat A., 2018). Η ασθενής είχε νοσηλευτεί αρχικά σε νοσοκομείο της Ισπανίας και συνέχισε τη νοσηλεία της στην Ελβετία. Στο Βέλγιο αναφέρθηκε το πρώτο εισαγόμενο περιστατικό σε καλλιέργεια καθετήρα, μετά τη μεταφορά ασθενούς από το Κουβέιτ για τη συνέχιση επίσης της νοσηλείας του (Dewaele K., 2018).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα πρώτα κρούσματα αναφέρθηκαν το 2013. Η πρώτη επιδημία από *C. auris* αναφέρθηκε το 2015 σε ένα καρδιοχειρουργικό κέντρο, όπου κατεγράφησαν 70 αποικισμοί ή λοιμώξεις (Schelenz S et al., 2016). Τα εξεταζόμενα δείγματα ανήκαν όλα στον κλάδο της Νότιας Αφρικής. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ένα πολύ ενδιαφέρον στοιχείο – ότι δηλαδή ο επαναχρησιμοποιούμενος ιατρικός εξοπλισμός στους ασθενείς, όπως τα θερμόμετρα, μπορεί να συμβάλλουν στην πρόκληση νοσοκομειακών επιδημιών.

### **3.2 Ελλάδα.**

Στην χώρα μας, το πρώτο καταγεγραμμένο κρούσμα αναφέρθηκε το 2019 και αφορούσε έναν ασθενή 20 ετών με ιστορικό κυστικής ίνωσης (Stathi A., 2019). Ο ασθενής, ο οποίος ήταν επίσης ομόζυγος για τη μετάλλαξη F508del-CFTR, δεν ανέφερε κάποια πρόσφατη νοσηλεία ή ταξίδι στο εξωτερικό. Λόγω της κατάστασής του, ελάμβανε ανοσοκατασταλτικά και εισπνεόμενη αντιμικροβιακή θεραπεία για την αντιμετώπιση της *P. aeruginosa* (Colistin και Tobramycin). Λόγω ενός παρατεταμένου βήχα από το Δεκέμβριο του 2018, ελήφθησαν μεταξύ άλλων και καλλιέργειες πτυέλων, οι οποίες έδειξαν *Aspergillus fumigatus*, *A. terreus* και *C. non-albicans*. Ο ασθενής έλαβε θεραπεία με Ciprofloxacin και έπειτα από ένα μήνα, επανεκτιμήθηκε η κατάστασή του. Η κατάστασή του είχε ήδη χειροτερέψει και η πνευμονική λειτουργία είχε μειωθεί κατά 30%. Βασιζόμενοι στα προηγούμενα αποτελέσματα της καλλιέργειας, προστέθηκε στη χορηγούμενη θεραπεία και posaconazole. Σε νέα επανεκτίμηση της κατάστασής του και λόγω της επίμονης παρουσίας της *C. non-albicans* στις καλλιέργειες βρογχικών εκκρίσεων μετά από αρκετούς μήνες, τον Απρίλιο του 2019, έγινε προσπάθεια ταυτοποίησης του μύκητα. Σύμφωνα με το VITEK2YST, ο μύκητας ταυτοποιήθηκε ως *C. duobushaemulonii*, ενώ σύμφωνα με το MICRONAUT-Candida, η ταυτοποίηση ήταν μεταξύ των *C. famata*, *Saccharomyces cerevisiae* και *Rhodotorula glutinis*. Λόγω της σοβαρότητας του ατομικού αναμνηστικού του ασθενούς και παρά το γεγονός ότι ο ασθενής ήταν σε καλή κλινική κατάσταση, το δείγμα εστάλη για περαιτέρω έλεγχο με φασματογραφία μάζας (MALDI-TOF), όπου η αλληλούχιση της D1/D2 περιοχής και του εσωτερικά μεταγραφούμενου διαστήματος (IST), έδειξε μία ομοιότητα 99,99% με την *C. auris*. Το συγκεκριμένο στέλεχος ανήκε στον κλάδο I της Νότιας Ασίας. Ο έλεγχος ευαισθησίας του συγκεκριμένου στελέχους, έγινε χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία κατά EUCAST, με το MICRONAUT-AM Antifungal Agents MIC (Merlin Diagnostika GmbH) και έδειξε τα εξής αποτελέσματα: amphotericin B (0,25mg/L), flucytosine (0,06mg/L), fluconazole (>128mg/L), voriconazole (>8mg/L), posaconazole (>8mg/L), intraconazole (>4mg/L), isavuconazole (8mg/L), micafungin (0,01mg/L), anidulafungin (0,03mg/L), caspofungin (0,12mg/L), τα οποία ήταν παρόμοια με αυτά όταν έγινε έλεγχος των MIC σε RPMI agar. Παρά το γεγονός, ότι η ερμηνεία των MIC για την *C. auris* είναι αυθαίρετη, από τα αποτελέσματα φαίνεται, ότι το συγκεκριμένο στέλεχος, παρουσιάζει χαμηλές τιμές

MIC στην αμφοτεरिकίνη Β και την κασποφουγκίνη και υψηλές τιμές στις αζόλες. Εκτός από αυτό το μεμονωμένο περιστατικό, οι υπόλοιποι 466 ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από κυστική ίνωση, ελέγχθηκαν όλοι σταδιακά με καλλιέργειες πτυέλων για την ύπαρξη της *C. auris*, και ήταν αρνητικοί, όπως και ο έλεγχος φορείας σε άψυχα υλικά. Θεωρείται, ότι ο ασθενής απέκτησε την *C. auris* μετά από την επαφή του με μικρόβια της κοινότητας.

Μετά το πρώτο αυτό περιστατικό, άρχισαν να αναφέρονται περιστατικά και από άλλα νοσοκομεία και σε κάποια από αυτά υπήρξαν και μικροεπιδημίες μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών. Τον Μάιο του 2022, ο ΕΟΔΥ ανακοίνωσε ότι δεν υπήρχε, τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο τουλάχιστον, ενεργή συρροή κρουσμάτων, χωρίς αυτό βέβαια να σημαίνει ότι έχουν αρθεί οι κανόνες προφύλαξης και τα μέτρα υγειονομικής παρέμβασης.

Από όλα τα παραπάνω, γίνεται κατανοητό ότι η *C. auris* μπορεί να εμφανίζεται σε διάφορες χώρες, αλλά να παραμένει μη ανιχνεύσιμη εξαιτίας έλλειψης σύγχρονου μηχανισμού ανίχνευσης (εφαρμογή κλασικών μεθόδων ταυτοποίησης) ή ίσως και αδυναμία ανίχνευσης, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες (Lockhart SR et al., 2017).

#### **4. Υποθέσεις για την καταγωγή και εμφάνιση της *C. auris***

Η *C. auris* αποδείχτηκε εν τέλει ως μία σημαντική απειλή για τους νοσηλευόμενους ασθενείς. Η ταυτόχρονη ανάδυση τεσσάρων διαφορετικών κλάδων, εντελώς διαφορετικών μεταξύ τους, σε ξεχωριστές διαφορετικές περιοχές, δημιούργησε μία σύγχυση ως προς την καταγωγή της. Οι ερευνητές είναι δύσκολο να εξηγήσουν πώς και γιατί ο συγκεκριμένος ζυμομύκητας εμφανίστηκε στο προσκήνιο. Διάφορες υποθέσεις προσπαθούν να ρίξουν φως στο μυστήριο αυτό.

1) Η ευρεία χρήση των αντιμυκητικών έχει θεωρηθεί ως μία από τις κύριες αιτίες εμφάνισης της *C. auris* (Abdolrasouli A et al., 2015; Chowdhary A et al., 2017). Στον αγροτικό τομέα, γίνεται ευρέως χρήση των αζολών, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ανθεκτικών στις αζόλες διαφόρων στελεχών μυκήτων, αρκετά πιο νωρίς από την εμφάνιση της ανθεκτικότητας του συγκεκριμένου μύκητα (Chowdhary A., 2017). Αυτό το γεγονός όμως, δεν μπορεί από μόνο του να εξηγήσει την ταυτόχρονη εμφάνιση της *C. auris* σε διάφορα μέρη του πλανήτη (Casadevall A et al., 2019).

Παρόμοιο παράδειγμα αποτελεί ο *Aspergillus*, ο οποίος προκαλεί «πνευμονική ασπεργίλλωση», γνωστή ως κλινική οντότητα, και ο οποίος με την πάροδο των ετών και την ευρεία χρήση των αζολών στη γεωργία απέκτησε αντοχή σε αυτές (Abdolrasouli A., 2015).

Θα περίμενε κάποιος, να εμφανιστεί πρώτα ως παθογόνο στο ανθρώπινο και ζωικό βασίλειο και μετά να αποκτήσει ανθεκτικότητα σε κάποια αντιβιοτικά, ενώ τώρα έχει εμφανιστεί σχεδόν ταυτόχρονα ως παθογόνο και με αντοχή στα χορηγούμενα αντιμυκητικά. Επίσης, υπάρχει μία αναντιστοιχία των περιοχών όπου έχει εμφανιστεί η *C. auris* και αυτών όπου γίνεται υπερκατανάλωση αζολών σε γεωργική χρήση.

2) Υπάρχει ένα ερώτημα κατά πόσον ο ζυμομύκητας θα μπορούσε να είχε εμφανιστεί αρκετά χρόνια πριν και να απέκτησε τη λοιμογόνο του ικανότητα σταδιακά (Lamoth F., 2017). Καθότι η λοιμογόνος ικανότητα είναι αποτέλεσμα πολυσύνθετου μηχανισμού, και πρέπει να περάσει από διάφορα στάδια, η συγκεκριμένη υπόθεση είναι ένα σενάριο το οποίο για πολλούς συγκεντρώνει ελάχιστες πιθανότητες. Όλα τα δεδομένα συγκλίνουν στο γεγονός ότι εμφανίστηκε σε απομονωμένα γεωγραφικά μέρη, με εντελώς διαφορετικά περιβαλλοντικά και γενετικά χαρακτηριστικά (Casadevall A., 2019)

3) Τα τελευταία χρόνια, το θέμα της υπερθέρμανσης του πλανήτη (Jackson BR et al., 2019), έχει εγείρει ερωτήματα σχετικά με το ρόλο της αύξησης της θερμοκρασίας στο θέμα της εμφάνισης της *C. auris*.

Στη φύση, υπάρχει ένα μεγάλος αριθμός στελεχών μυκήτων, αλλά μόνον ένας μικρός αριθμός από αυτά είναι παθογόνα για τον άνθρωπο. Η πλειοψηφία των μυκήτων, έχει δύο χαρακτηριστικά:

α) Αναπτύσσεται πολύ καλά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος

β) Ένας μικρός αριθμός εξ αυτών, αναπτύσσεται σε θερμοκρασία 37°C

Όταν ένα από τα δύο αυτά χαρακτηριστικά διαταραχτεί, τότε κατά κύριο λόγο θα έχουμε μία μυκητική λοίμωξη.

Από τα ζώντα όντα, τα θηλαστικά έχουν μία αξιοσημείωτη αντοχή σε διεισδυτικές μυκητικές λοιμώξεις και αυτό γιατί παρουσιάζουν αυξημένη εσωτερική θερμοκρασία. Με αυτόν τον τρόπο, δημιουργείται ένας θερμικός φραγμός μεταξύ σώματος και εξωτερικού περιβάλλοντος (Casadevall A., 2018). Επίσης, παρουσιάζουν μία σειρά πολύπλοκων μηχανισμών ανοσιακής απάντησης με σκοπό την προστασία τους.

Αυτή η ζώνη θερμικού περιορισμού, η οποία προστατεύει τα θηλαστικά, είναι η διαφορά μεταξύ εσωτερικής τους θερμοκρασίας και περιβάλλοντος. Ο ανθρώπινος παράγοντας όμως, έχει συνεισφέρει με τις δικές του ενέργειες στην υπερθέρμανση του πλανήτη και τα επόμενα χρόνια, η διαφορά μεταξύ της θερμοκρασίας περιβάλλοντος και της εσωτερικής θερμοκρασίας των θηλαστικών θα μειωθεί ακόμα περισσότερο (Garcia-Solache MA., 2010). Το δυσάρεστο αποτέλεσμα θα είναι ότι, η υψηλότερη θερμοκρασία περιβάλλοντος θα δημιουργήσει στελέχη μυκήτων περισσότερο θερμοανθεκτικών, τα οποία θα έχουν την ικανότητα να υπερνικήσουν το θερμικό φραγμό μεταξύ σώματος θηλαστικών και περιβάλλοντος και να δημιουργήσουν διεισδυτικές μυκητιάσεις.

Κάτω από αυτή τη θεωρία, οι εντομολόγοι παρατήρησαν ότι οι εντομοπαθογόνοι μύκητες έχουν πια την ικανότητα να αναπτυχθούν σε υψηλότερες θερμοκρασίες (de Grecy E., 2009) και η ανησυχία των υπόλοιπων επιστημόνων είναι ότι οι μύκητες γενικότερα θα έχουν την ικανότητα να προσαρμοστούν στην υψηλότερη θερμοκρασία των θηλαστικών. Πρόσφατες έρευνες, οι οποίες εξέπληξαν δυσάρεστα, έδειξαν ότι υπάρχει μία τάση των βασιδιομυκήτων να αναπτύσσονται και να πολλαπλασιάζονται σε υψηλότερες θερμοκρασίες από πριν, κάτι το οποίο έρχεται σε πλήρη συμφωνία με τη σταδιακή αύξηση της θερμοκρασίας του πλανήτη από το τέλος του 20<sup>ου</sup> αιώνα (Robert V., 2015). Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι οι μύκητες σε αστικό περιβάλλον είναι περισσότερο θερμοανθεκτικοί σε σχέση με το αγροτικό περιβάλλον (McClellan MA., 2005). και οι μύκητες του γένους ασκομυκότα (*Candida* spp., *Histoplasma* spp., *Aspergillus* spp. κ.α.), έχουν την ικανότητα να αναπτυχθούν σε υψηλότερες θερμοκρασίες και σε μεγαλύτερο γεωγραφικό πλάτος. Η ικανότητα επομένως των μυκήτων να προσαρμοστούν και να



αναπτυχθούν σε υψηλότερες θερμοκρασίες, καθώς και το γεγονός ότι έχουν τους κατάλληλους λοιμογόνους παράγοντες οι οποίοι βοηθούν στην επιβίωσή τους, μας βοηθούν να εξάγουμε εύκολα το συμπέρασμα ότι η κλιματική αλλαγή θα αναδείξει νέα είδη μυκήτων, άγνωστα μέχρι τώρα (Garcia-Solache MA., 2010).

Συγκρίνοντας την *C. auris* με άλλα στελέχη του γένους *Candida* με τα οποία υπάρχουν κοινά φυλογενετικά χαρακτηριστικά, αποδείχτηκε ότι υπάρχει υψηλή θερμοαντοχή (Casadevall A., 2019). Ως αποτέλεσμα θεωρείται ότι η *C. auris* υπερνίκησε το θερμικό φράγμα των θηλαστικών ως αποτέλεσμα της προσαρμογής τους στην υπερθέρμανση του πλανήτη και στις υψηλότερες θερμοκρασίες, κυρίως σε παραλιακά οικοσυστήματα και σε υδροβιότοπους. Εν συνεχεία θα μπορούσε να έχει μεταφερθεί από αποδημητικά πουλιά στα διάφορα μέρη του πλανήτη. Η πρόσφατη εμφάνιση της *C. auris* σε απομονωμένες ακτές στα νησιά Andaman στην Ινδία, ενισχύει το σενάριο της υπερθέρμανσης του πλανήτη στην εμφάνισή της.

Εκτός από τους θιασώτες αυτής της θεωρίας, υπάρχει και ο αντίλογος, σύμφωνα με τον οποίο, η *C. auris* θα έπρεπε αρχικά να απομονωθεί από τα διάφορα αποδημητικά πουλιά, όπως συμβαίνει με την *C. glabrata* ή τουλάχιστον από τα σημεία διελύσεις των αποδημητικών πουλιών, πράγμα το οποίο δεν έχει γίνει, γεγονός που δημιουργεί εύλογα ερωτήματα.

- 4) Καθώς το μυστήριο καταγωγής της *C. auris* απασχολεί τους επιστήμονες, μία νέα θεωρία εμφανίστηκε στο προσκήνιο, αυτή του κοινού προγόνου όλων των κλάδων της *C. auris*. Η θεωρία αυτή, ανατρέχει πολλά εκατομμύρια χρόνια πριν. Σύμφωνα με αυτήν, οι κοσμογονικές αλλαγές, οι οποίες συνέβησαν 300 και 170 εκατομμύρια χρόνια πριν, είχαν ως αποτέλεσμα τη μεταβολή στη θερμοκρασία της επιφάνειας της γης, με αποτέλεσμα την ολοκληρωτική εξαφάνιση πολλών ειδών, ζώων και πτηνών (Button DJ 2017). Μοριακές μελέτες, υποθέτουν ότι ο κοινός πρόγονος των ειδών *Candida* (CTG group), ο οποίος περιλαμβάνει τα είδη *C. albicans*, *C. tropicalis* και *C. auris*, εμφανίστηκε γύρω στα 800 εκατομμύρια χρόνια πριν (Heckman DS 2001). Λόγω των αυξημένων θερμοκρασιών, της ηλιακής ακτινοβολίας και ίσως της υπερέκφρασης του HSP90, είναι δυνατόν η *C. auris* να επέζησε (Chybowska AD

2020). Κατά τη διάρκεια των τεκτονικών αλλαγών, η γη αρχικά ήταν χωρισμένη σε δύο μέρη. Το ένα περιελάμβανε τη σημερινή Αφρική, Νότια Αμερική, Ινδία, Πακιστάν, Αυστραλία και Ανταρκτική. Το δεύτερο μέρος, περιελάμβανε τη σημερινή Βόρεια Αμερική, και Ευρώπη (Torsvik TH, 2013). Η εμφάνιση της *C. auris* σε τρία εντελώς απομακρυσμένα μέρη - Νότια Αφρική, Ινδία-Πακιστάν και Βενεζουέλα – οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο κοινός τους πρόγονος βρισκόταν κάπου στη σημερινή υποσαχάρια Αφρική, τη λεγόμενη Gondwana. Η περιοχή αυτή, πριν την αύξηση της θερμοκρασίας και ερημοποίησή της, ήταν πλούσια σε υδροβιότοπους, οι οποίοι ήταν και το ιδανικό περιβάλλον για τη φιλοξενία της *C. auris*. Με τη διασπορά της *C. auris*, μπορεί να εξηγηθεί και το πώς μέσω των τεκτονικών αλλαγών δημιουργήθηκαν οι σημερινές ήπειροι. Μέσω των τεκτονικών αλλαγών, οι οποίες συντελέστηκαν πριν 150 εκατομμύρια χρόνια, διαταράχτηκαν τα οικοσυστήματα και μεγάλοι όγκοι νερού μεταφέρθηκαν σε απομακρυσμένα σημεία (Guiraud R., 2005). Αυτά τα ρήγματα στις τεκτονικές πλάκες, αντιστοιχούν σε ποτάμια τα οποία βρίσκονται σήμερα σε Ινδία, Πακιστάν και Νότια Αφρική και σε περιοχές εμφάνισης των κλάδων. Με αυτόν τον τρόπο, με τη σημερινή διαμόρφωση των ηπείρων, έχουμε την εμφάνιση των 4 κλάδων:

- Κλάδος I: Ινδία-Πακιστάν
- Κλάδος II: Ιαπωνία
- Κλάδος III: Νότια Αφρική
- Κλάδος IV: Βενεζουέλα

Ο κάθε κλάδος ξεχωριστά, εκτέθηκε σε αντίστοιχες περιβαλλοντικές συνθήκες κατά τη διάρκεια όλων αυτών των ετών και διαμορφώθηκε στη σημερινή του μορφή (Chybowska AD. 2020). Με τη βοήθεια μοριακών τεχνικών (όπως amplified fragment length polymorphism, AFLP), βρέθηκε ότι ο πιο στενός φυλογενετικά ζυμομύκητας είναι η *C. haemulonii* (Sarma S, 2017). Ο συγκεκριμένος ζυμομύκητας με τη σειρά του, απομονώθηκε από ένα ψάρι στον Ατλαντικό Ωκεανό και από άλλο κοντά στις ακτές της Πορτογαλίας και ενίσχυσε το σενάριο του κοινού προγόνου και της μεταφοράς της *C. auris* μέσω των υδάτινων μαζών (Chybowska AD, 2020). Τα ταξίδια των Πορτογάλων θαλασσοπόρων και το δρομολόγιο το οποίο ακολούθησαν κατά τη διάρκεια του 15<sup>ου</sup> -

17<sup>ου</sup> αιώνα (Barreto LF., 1989), συμπίπτουν με την εμφάνισή της στις αντίστοιχες χώρες (Ν. Αφρική, Ινδία, Αυστραλία, Ιαπωνία), πλην της Βενεζουέλας. Περαιτέρω περιβαλλοντικοί παράγοντες, επέτρεψαν την εμφάνισή της.

Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, οι πιο πρόσφατοι πρόγονοι των κλάδων I, II, III και IV, ήταν 140, 339, 175 και 34 χρόνια πριν (Chow NA., 2020).

- Πριν από ακριβώς 140 χρόνια, μεταξύ 1880-1890, η Ινδία και το Πακιστάν (ένα κράτος την εποχή εκείνη), αντιμετώπισαν 3 φορές το φάσμα του λοιμού (Purkait P., 2020). Λόγω της επισιτιστικής κρίσης, αναγκάστηκαν να αποξηράνουν τεράστιες εκτάσεις νερού με σκοπό να τις καλλιεργήσουν. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα, στις περιοχές που αποξηράνθηκαν και οι οποίες ήταν σημεία παρουσίας της *C. auris*, οι αγρότες να αποικιστούν με το συγκεκριμένο ζυμομύκητα. Έτσι η *C. auris* από το άψυχο έδαφος αποικίζει τον ανθρώπινο οργανισμό. Κατά τη χρονική αυτή περίοδο για την αντιμετώπιση της ανθρωπιστικής κρίσης, εστάλη βοήθεια από το Ηνωμένο Βασίλειο στις αποικίες της καθώς και από τη Σαουδική Αραβία, επίσης αποικία της (Ochsenwald WL., 2020). Αυτό το γεγονός μπορεί να εξηγήσει την ύπαρξη του κοινού κλάδου I σε Ινδία, Πακιστάν, Μεγάλη Βρετανία και Σαουδική Αραβία.
- Το 1677 και το 1681, έγιναν δύο ισχυρότατοι σεισμοί σε Ιαπωνία και Νότια Κορέα, αντίστοιχα (Hatori T., 1975). Τα τσουνάμι τα οποία ακολούθησαν και έφτασαν μέχρι την Ιαπωνία, πιθανολογείται ότι έχουν σχέση με την εμφάνιση του κλάδου II σε αυτή τη χώρα.
- Πριν από 150 χρόνια, μεταξύ 1835-1845, στην Αφρική έγινε μία πολύ μεγάλη μετακίνηση πληθυσμών, γνωστή ως το “Μεγάλο Ταξίδι της Αφρικής” (Britannica 2020). Έτσι μπορεί να εξηγηθεί η ύπαρξη του κλάδου III.
- Όσο για τον κλάδο IV, η παρουσία του μπορεί να εξηγηθεί με έναν περίεργο ομολογουμένως τρόπο. Γύρω στο 1985-1989, πριν περίπου 34 χρόνια, η Βενεζουέλα έκανε προσπάθειες να ανορθώσει την οικονομία της μέσω των αντλήσεων πετρελαίου (Aljazeera News, 2017). Αυτού του είδους οι γεωτρήσεις, πιθανολογείται ότι διατάραξαν την οικολογική ισορροπία και έβγαλαν στην επιφάνεια την *C. auris* από τα σημεία στα οποία ήταν

“κρυμμένη”. Κάτι αντίστοιχο συνέβη με τον *Cryptococcus gattii* κατά τη διάρκεια γεωτρήσεων στον Ειρηνικό και κατά τη διάρκεια των εργασιών της διάνοιξης της διώρυγας του Παναμά (Engelthaler DM., 2019).

- Η θεωρία για τον κλάδο V, είναι βασισμένη στην ιστορία των τσουνάμι. Υπάρχει μία πιθανότητα το στέλεχος αυτό να έκανε την εμφάνισή του στον Περσικό Κόλπο μέσω εμπορικών μεταφορών ή ταξιδιωτών (Chow NA., 2018). Αλλά το πιο πιθανό είναι να έχει σχέση με τον αυξημένο αριθμό τσουνάμι, τα οποία έπληξαν το Ιράν σχετικά πρόσφατα, γύρω στο 2002 (Heidarzadeh M., 2007). Αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι το νέο στέλεχος έκανε την εμφάνισή του μόλις το 2019 και απομονώθηκε από το αυτί μίας νεαρής κολυμβήτριας, η οποία δεν είχε ταξιδέψει ποτέ στο εξωτερικό, οπότε ευλόγως πιθανολογείται ότι το απέκτησε από την επαφή της με το νερό (Abastabar M., 2019).

Το γεγονός το οποίο παραμένει, είναι ότι ο κλάδος II, ο οποίος είναι και ο παλιότερος ηλικιακά, είναι λιγότερο μολυσματικός και η παρουσία του περιορίζεται σε ωτικές λοιμώξεις (Kim M., 2009). Εδώ, η θεωρία των τσουνάμι κερδίζει έδαφος, καθώς πιθανολογείται ότι, καθώς τα νερά υποχώρησαν από την ενδοχώρα προς τη θάλασσα, τα στελέχη τα οποία είχαν μεταφερθεί, δεν πρόλαβαν να παραμείνουν και να έρθουν σε επαφή με τον ανθρώπινο παράγοντα και να εξελιχθούν. Η επαφή τους ήταν περιορισμένη σε κολυμβητές ή σε δύτες με ωτικούς τραυματισμούς ή σε άτομα με πρόσφατη κατανάλωση αντιβιοτικών (Kim M., 2009).

Οι σκεπτιστικές από την άλλη πλευρά, σε σχέση με τον κοινό πρόγονο, προβληματίζονται γιατί αυτά τα χρόνια (34-339 έτη), δεν είχαν υπάρξει καταγεγραμμένα περιστατικά της *C. auris*. Ο αντίλογος είναι ότι οι μέθοδοι διάγνωσης ήταν ανεπαρκείς, δεν είχε υπάρξει μέχρι πρόσφατα καταγραφή του ανθρώπινου μικροβιώματος και επιπλέον, τα στελέχη τα οποία επανεξετάστηκαν σε αναδρομικές μελέτες, δεν περιελάμβαναν στελέχη της ανθρώπινης χλωρίδας (Pfaller MA., 2019).

## **5. Βιολογία και τοξικότητα**

Με τις έως τώρα γνώσεις μας, η *C. auris* παρουσιάζει περιορισμένα λοιμογόνα χαρακτηριστικά, με μια πολύ πιο επιθετική μορφή, εκτεταμένη εξάπλωση και

αυξημένα ποσοστά θνητότητας σε σχέση με την *C. albicans*. Αναφέρεται ως μέτρο σύγκρισης η *C. albicans* λόγω του ότι είναι ο πιο μελετημένος μύκητας εξαιτίας του εκτεταμένου φάσματος λοιμώξεων τις οποίες παρουσιάζει.

Οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την παθογένειά της είναι:

- Ένζυμα
- Θερμοκρασία και ωσμωτική αντοχή
- Σχηματισμός βιομεμβράνης (biofilm)
- Μορφολογικός πολυμορφισμός
- Αλληλεπίδραση με την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή
- Γνώση από την ανάλυση του γονιδιώματος

### 1. Ένζυμα

Η παθογονικότητα των ειδών του γένους *Candida*, συνδέεται με τη χαρακτηριστική εξωκυττάρια παραγωγή ενζύμων, όπως υδρολάσες, τρανσφεράσες, λιπάσες και οξυδορεδουκτάσες (Chatterjee S., 2015). Η παραγωγή επίσης των αιμολυσινών, τρανσφερασών, φωσφολιπασών καθώς και ασπαρτυλ-πρωτεϊναισών, συνδέονται με την κατάσταση του ιστού ο οποίος φιλοξενεί την *C. auris* και τη μετάδοσή της. *In vitro* έρευνες έχουν επιβεβαιώσει υψηλότερα ποσοστά παραγωγής πρωτεασών και φωσφολιπασών σε παρουσία *C. auris* στους 42°C, σε σχέση με την *C. albicans* (Wang X., 2018).

### 2. Θερμοκρασία και ωσμωτική αντοχή

Η *C. auris* αναπτύσσεται σε θερμοκρασίες από 37°C έως 42°C (Chatterjee S., 2015; Chowdhary A., 2013). Η συνεχιζόμενη αύξηση της υπερθέρμανσης του πλανήτη, έχει ως αποτέλεσμα την παρουσία των θερμοανθεκτικών στελεχών της, με αποτέλεσμα διεισδυτικές λοιμώξεις (Casadevall A., 2019) Η παρουσία της έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία σχηματισμών, οι οποίοι παρουσιάζουν ανοχή σε υψηλά ποσοστά συγκέντρωσης αλάτων (Rossato L., 2018). Η εμφάνισή της στο νοσοκομειακό περιβάλλον είναι επίμονη και αναφέρεται σε περιπτώσεις όπου η αλατότητα (salinity) αγγίζει το 10%. Παρά το γεγονός ότι ο μηχανισμός παθογένειας δεν είναι απόλυτα

κατανοητός, είναι γνωστό ότι οι σχηματισμοί αυτοί δύσκολα αποσυντίθενται σε αυτά τα ποσοστά αλατότητας.

### 3. Σχηματισμός βιομεμβράνης (biofilm)

Η *C. auris* έχει την ικανότητα στο να σχηματίζει biofilms, τα οποία βοηθούν στην παρατεταμένη παραμονή της τόσο στις πτυχές του δέρματος όσο και στα άψυχα αντικείμενα (πχ ιατρικό εξοπλισμό, νοσοκομειακό περιβάλλον). Η εξάπλωσή της στις δομές υγείας είναι ταχύτατη, καθιστώντας δύσκολη την εκρίζωσή της (Ledwoch and Maillard, 2018; Vickery 2019). Επιπρόσθετα, παρουσιάζει υψηλή αντοχή στα αντιμυκητικά. Η κασποφουγκίνη, η οποία και χρησιμοποιείται ευρέως στην ιατρική πρακτική, είναι μη αποτελεσματική σε κάποια στελέχη *C. auris*. (Kean R., 2018). Ο σχηματισμός biofilms καθιστά ανενεργή την εκρίζωσή της από τα συνήθη απολυμαντικά, όπως χλωρεξιδίνη και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Αποτελεσματική εκρίζωσή της, γίνεται με τη χρήση ιωδιούχου προβιδόνης (Kean R., 2018).

Οι σχηματισμοί των biofilms δεν έχουν την ίδια σύνθεση με αυτή άλλης κατηγορίας μυκήτων. Καθώς παρουσιάζει μία εκλεκτικότητα στον αποικισμό του δέρματος, εν αντιθέσει με τα άλλα είδη του γένους *Candida*, τα οποία αποικίζουν το έντερο, είναι εύκολο μέσω των καθετήρων να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος. Η *C. auris* έχει ως χαρακτηριστικό το σχηματισμό ενός μονοστρωματικού biofilm, το οποίο αποτελείται κυρίως από κύτταρα ζυμομυκήτων, εν αντιθέσει με την *C. albicans*, της οποίας αποτελείται από υφές (Horton V.M. 2020). Τα biofilms τα οποία σχηματίζονται από την *C. auris* στις πτυχές του δέρματος αντιστέκονται σε συνθήκες ξήρανσης και, μετά από 24h, είναι 10 φορές πιο πυκνά σε σχέση με αυτά της *C. albicans* (Kuhn DM., 2002). Επίσης η *C. auris* αυξάνεται 15x περισσότερο συγκριτικά με την *C. albicans* και πολλαπλασιάζεται 100x περισσότερο από το αρχικό στάδιο (Horton VM., 2020). Καθώς ο ιδρώτας εξατμίζεται, η περιεκτικότητα των αλάτων και άλλων στοιχείων αυξάνεται. Μετά από μία εβδομάδα η παρουσία της *C. auris* είναι εμμένουσα με ένα φορτίο 30 φορές μεγαλύτερο από την *C. albicans*, ενώ ακόμα και μετά από δύο εβδομάδες, η *C. auris* εξακολουθεί να είναι σε φάση πολλαπλασιασμού, εν αντιθέσει με την *C. albicans* η οποία έχει χάσει όχι μόνο την ικανότητα πολλαπλασιασμού, αλλά και δεν είναι πια βιώσιμη (Horton V.M., 2020). Αυτό το γεγονός έχει βοηθήσει στην εξήγηση της εξάπλωσής της στο νοσοκομειακό περιβάλλον και σύνδεσής της με περιστατικά

μικροεπιδημιών, όπου εμπλέκονται επαναχρησιμοποιούμενα θερμομέτρα μασχάλης και πιεσόμετρα. Αποδεικνύεται με αυτόν τον τρόπο, ότι η *C. auris* με το σχηματισμό των biofilms, μπορεί να ανευρεθεί σε περιβάλλοντα τόσο υγρασίας, όσο και ξηρασίας.

#### 4. Μορφολογικός πολυμορφισμός

Όπως είναι γνωστό, η *C. albicans* παρουσιάζει μία μορφολογική ποικιλότητα η οποία εκτείνεται από το μονήρη μύκητα έως τη νηματοειδή μορφή. Ο μονήρης μύκητας και οι ψευδοϋφές, συνδέονται με χαμηλή λοιμογονικότητα σε pH<6, ενώ ο σχηματισμός υφών συνδέεται με τις διεισδυτικές μορφές και pH>7 (Mayer FL., 2013).

Η *C. auris*, έχει τη δυνατότητα του σχηματισμού ψευδοϋφών κάτω από την κατάσταση έντονου stress ή στην περίπτωση σχηματισμού biofilms, αλλά όχι το σχηματισμό αληθινών υφών, λόγω της έκκρισης μεταβολιτών με ιδιότητες που εμποδίζουν το σχηματισμό υφών, όπως phenylethyl, benzyl και isoamyl alcohols (Semreen MH., 2019). Μία πρόσφατη μελέτης όμως, έδειξε ότι ένα στέλεχος της *C. auris*, το BJCA001, το οποίο απομονώθηκε στην Κίνα, μπορούσε να σχηματίζει νημάτια μετά το πέρασμά του από ποντίκια (Yue H., 2018).

Η *C. auris*, παρουσιάζει δύο μορφές: την επιθετική και τη μη επιθετική, οι οποίες μεταξύ τους διαφέρουν ως προς τη λοιμογονικότητα, την απάντησή τους στη θεραπεία και την ικανότητά τους να σχηματίζουν biofilms.

Συγκρίνοντας το γονιδίωμα της *C. albicans* με αυτό της *C. auris*, διαπιστώθηκε ότι το γονίδιο EFG1 το οποίο είναι απαραίτητο για το σχηματισμό νηματοειδούς μορφής απουσιάζει από την *C. auris*. Επίσης απουσιάζουν μία σειρά από άλλα γονίδια όπως το HWP1, απαραίτητο για το σχηματισμό του κυτταρικού τοιχώματος των υφών, καθώς και η καντινταλυσίνη (ECE1), τα οποία είναι απαραίτητα για το σχηματισμό υφών (Muñoz JF., 2018). Επομένως η *C. auris* παρά το γεγονός ότι μπορεί να σχηματίσει ψευδοϋφές κάτω από ορισμένες καταστάσεις, δε μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στη λοιμογονικότητα του οργανισμού.

Η *C. auris* μπορεί να πάρει στο καλλιέργημα διάφορες μορφές, όπως κρεμώδεις άσπρες αποικίες στο Sabouraud dextrose agar και άσπρες-γκρί αποικίες στο malt

extract agar (Lone SA., 2019). Οι διάφορες αυτές μορφές δε συνδέονται με τη λοιμογόνο ικανότητα, αλλά με την περιβαλλοντική προσαρμογή του ζυμομύκητα.

#### 5. Αλληλεπίδραση με την ανοσολογικά απόκριση του ξενιστή

Με την είσοδο ενός παθογόνου μικροοργανισμού στην κυκλοφορία του αίματος, ο ίδιος ο μεγαλο-οργανισμός έχει στη φαρέτρα του μία σειρά από μέσα για να αντεπιτεθεί σε αυτήν την εισβολή, όπως τα μονοκύτταρα, τα πολυμορφοπύρρηνα, το σύστημα συμπληρώματος κ.α. Τα πολυμορφοπύρρηνα είναι απαραίτητα στον έλεγχο και την αντιμετώπιση της διεισδυτικής μυκητικής λοίμωξης και παρατηρώντας καλύτερα τη συμπεριφορά της *C. albicans*, σε μία τέτοια περίπτωση, το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή ανταποκρίνεται διαμέσου της φαγοκυττάρωσης ή των εξωκυττάρων παγίδων των ουδετερόφιλων (Neutrophil extracellular traps -NETs) Τα NETs, είναι σχηματισμοί ιστονών, πρωτεϊνών και DNA (Urban CF, 2006). Εκτεταμένες έρευνες απέδειξαν ότι τα πολυμορφοπύρρηνα όντως ανταποκρίθηκαν ως άμεση αντίδραση στην παρουσία της *C. albicans*, αφήνοντας ένα ελάχιστο ποσοστό περίπου 5% άθικτο, ενώ η επαφή τους με την *C. auris*, είχε ως αποτέλεσμα, ο συγκεκριμένος ζυμομύκητας να παραμείνει χωρίς ιδιαίτερη αριθμητική μεταβολή (Johnson CJ., 2018). Πειράματα που πραγματοποιήθηκαν για να διαπιστωθεί η επιβίωση των πολυμορφοπύρρηνων μετά την επαφή τους με την *C. albicans* και την *C. auris*, είχαν ως συμπέρασμα ότι, μετά την επαφή με την *C. albicans*, ο αριθμός των πολυμορφοπύρρηνων μειώθηκε στο μισό σε 4 μόνο ώρες, ενώ μετά την επαφή τους με την *C. auris*, ο συνολικός τους αριθμός παρέμεινε σχεδόν άθικτος και κινητοποιήθηκαν περίπου 50% λιγότερα σε σχέση με την επαφή με την *C. albicans* (Johnson J.C. 2018). Από τα πειράματα αυτά φάνηκε ξεκάθαρα ότι η *C. auris* περιόριζε δραστικά το σχηματισμό των NETs.

Για να εκτιμηθεί ο σχηματισμός των NETs, έγινε η μέτρηση του ελεύθερου DNA με τη βοήθεια της χρωστικής Sytox green και του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Διαπιστώθηκε ότι, μετά από 4ωρη έκθεση στην *C. albicans*, τα πολυμορφοπύρρηνα απελευθέρωναν υψηλά επίπεδα f-DNA, ενώ, σε αντίστοιχη έκθεση της *C. auris*, δεν υπήρχε καμία ανταπόκριση για την απελευθέρωση f-DNA και ως εκ τούτου, δεν υπήρχε και σχηματισμός των NETs. Κατά πάσα πιθανότητα όμως ο σχηματισμός των NETs δεν ήταν αποτρεπτικός, αλλά μία υπεκφυγή σε αυτού του είδους την ανοσιακή



απάντηση. Η ανοσιακή απάντηση μέσω των πολυμορφοπύρηνων οδηγεί σε 10 φορές μεγαλύτερη “αναχαίτιση” της *C. albicans*, έναντι της *C. auris* (Johnson JC, 2018). Ένας εξασθενημένος οργανισμός ο οποίος βρίσκεται σε κατάσταση σήψης, καθώς και επίκτητες βλάβες του ανοσιακού συστήματος οι οποίες περιλαμβάνουν τη δυσλειτουργία των πολυμορφοπύρηνων και απώλεια της χημειοτακτικής τους ικανότητας, αλλά απώλεια των δενδριτικών κυττάρων, μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση των λοιμώξεων, συμπεριλαμβανόμενης της λοίμωξης από *C. auris*, στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας.

## **6. Συμπτωματολογία και κλινικά χαρακτηριστικά λοίμωξης από *C. auris***

Σε αντίθεση με τα άλλα είδη του γένους *Candida*, το συγκεκριμένο είδος δεν αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος και δεν αποικίζει το γαστρεντερικό σύστημα, όπως για παράδειγμα η *C. albicans*. Μετά το πρώτο περιστατικό απομόνωσής της από το αυτί ασθενούς στην Ιαπωνία (Sato et al., 2009), έχουν αναφερθεί πληθώρα σημείων απομόνωσής της, συνηθισμένα και μη. Η λοίμωξη από την *C. auris*, παρουσιάζει τα ίδια κλινικά χαρακτηριστικά με οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη του γένους *Candida*, έχει όμως τη μοναδική ικανότητα να μεταφέρεται από ασθενή σε ασθενή μέσω απλής επαφής (Tsay S, 2017; Biswal M, 2017; Kean R 2017). Για αυτό το λόγο και είναι σημαντική η ταυτοποίησή της, ακόμα και από μη στείρες περιοχές του σώματος, στα πλαίσια του ελέγχου των νοσοκομειακών λοιμώξεων (CDC 2018).

Η *C. auris* παρουσιάζει μία εκλεκτικότητα ως προς τον αποικισμό του δέρματος και για αυτό έχουν αναφερθεί πολλά περιστατικά σε δείγματα φορέας μηροβουβωνικών περιοχών και μασχάλης (Escandón P., 2019). Συνηθισμένες επίσης, είναι οι απομονώσεις από ούρα, αίμα, καθετήρες, τραύματα και δείγματα αναπνευστικού. (Chowdhary et al., 2016; Jeffery-Smith A., et al., 2018). Αξιοπερίεργα, απομονώσεις από καλλιέργειες αίματος έχουν αναφερθεί από πάρα πολλά σημεία του πλανήτη, εκτός από την Ανταρκτική (Shabir A Lone., 2018). Λιγότερα συνηθισμένα περιστατικά που αναφέρθηκαν από την Ινδία, αφορούσαν δείγματα από αιδιοκολίτιδα (Kumar D., 2015), περικαρδίτιδα από ασθενή που βρισκόταν στο τελευταίο στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας (Khillan V., 2014) και από εγκεφαλονωτιαίο υγρό από παροχέτευση (Singhal T., 2018). Το 2017, αναφέρθηκε στις ΗΠΑ το πρώτο περιστατικό λοίμωξης σε

δότη πνευμονικού μοσχεύματος (Azar MM., 2017), ενώ από το Ηνωμένο Βασίλειο αναφέρθηκε για πρώτη φορά ριλική φορεία σε ιατρονοσηλευτικό προσωπικό. Όσων αφορά τα δείγματα από ούρα, τραύματα, αναπνευστικό σύστημα και αυτί, είναι πολύ δύσκολο να διαχωριστεί αν πρόκειται για απλή λοίμωξη ή αποικισμό (Sarma S., 2017). Οι ασθενείς μπορεί να είναι αποικισμένοι σε περισσότερα από ένα σημείο του σώματός τους, όπως βουβώνες, μασχάλη, ορθοπρωκτική περιοχή, μύτη και στοματοφάρυγγα (Tsay S., 2018).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της διεισδυτικής λοίμωξης από *C. auris* δε διαφέρουν ουσιαστικά από αυτές άλλου είδους του γένους *Candida*. Η καντινταμία είναι η πιο συχνή εκδήλωση (Ahmad S., 2021, Hata Dj., 2019). Άλλες λοιμώξεις που έχουν επίσης καταγραφεί είναι αυτές από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (Castro LA., 2019), κεντρικό νευρικό σύστημα, ενδοκαρδίτιδα, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (Mamtani SS., 2020), σπονδυλοδισκίτιδα (Supreeth S., 2019), ακόμα και πανοφθαλμίτιδα (Sexton DJ., 2018) Η πρώτη αναφορά μεταμόσχευσης πνεύμονα από δότη αποικισμένο με *C. auris* αναφέρθηκε το 2017 από τις ΗΠΑ (Azar MM., 2017), αλλά ο αποικισμός από *C. auris* είναι απόλυτη αντένδειξη σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης καρδιάς, λόγω των αυξημένων ποσοστών καρδιοαγγειακών λοιμώξεων.

Η θνητότητα εξ αιτίας των διεισδυτικών λοιμώξεων, από οποιοδήποτε είδος του γένους *Candida*, είναι υψηλή και πολύ περισσότερο αν αυτές οφείλονται στην *C. auris*. Τα ποσοστά θνητότητας σε καντινταμία, κυμαίνονται από 30-72% (Chakrabarti A., 2015).

Ο σχηματισμός biofilms πολλαπλών στρωμάτων, αρχίζει από τη στιγμή που ο ασθενής θα αποικιστεί από την *C. auris*. Έχουν αναφερθεί όμως και στελέχη τα οποία δε σχηματίζουν biofilms (Larkin E., 2017). Ο ζυμομύκητας αρχίζει να πολλαπλασιάζεται στις υγρές περιοχές του σώματος, όπου παρουσιάζονται πτυχώσεις, ή στις “σκεπασμένες” περιοχές, κάτι το οποίο συμβαίνει σε μεγαλύτερη έκταση από ότι στα άλλα απομονωθέντα γένη μυκήτων. Η παρουσία εξωτερικών ιατρικών συσκευών, όπως π.χ. καθετήρων, στα οποία η *C. auris* μπορεί να σχηματίσει biofilms, αυξάνει την πιθανότητα πολυεστιακού αποικισμού και επιμονή αυτού, και μειώνει δραματικά την πιθανότητα εκρίζωσής της.

Ο αποικισμός των ασθενών σε νοσοκομειακό περιβάλλον μπορεί να συμβεί ταχύτατα από τη στιγμή της έκθεσης, μέσα σε λίγες μόνο ώρες, και μπορεί να διαρκέσει για εβδομάδες, μήνες και ίσως σε πιο ακραίες περιπτώσεις για χρόνια (Vallabhaneni S., 2017). Οι όποιες προσπάθειες εκρίζωσή της, όπως χορήγηση νυστατίνης, χλωροεξιδίνης ή και εχινοκανδινών, αποβαίνουν κατά κύριο λόγο άκαρπες (Cadnum JL, 2017; Ku TSN, 2018). Ο παρατεταμένος αποικισμός μπορεί να οδηγήσει σε επαναλαμβανόμενα περιστατικά διεισδυτικών μυκητικών λοιμώξεων ακόμα και μετά από αρκετούς μήνες, παρά τη χορήγηση της ενδεδειγμένης θεραπείας.

Μία έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε από τους Biswal και συν. (2016), ανέδειξε το συνηθισμένο και συχνά υποτιμημένο πρόβλημα της υγιεινής των χεριών, καθώς το 3% του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού το οποίο ελέγχθηκε ήταν αποικισμένο από *C. auris*. Ευλόγως, ανάμεσα στα ενδεδειγμένα μέτρα για την αποφυγή της εξάπλωσης, αλλά και της πρόληψης της λοίμωξης, υπεισέρχεται και η υγιεινή των χεριών, καθώς ο αποικισμός τους μπορεί να συντελέσει σημαντικά στην εξάπλωσή της (Kumar J., 2019; Biswal M., 2017). Το ίδιο ισχύει και για τη χρησιμοποίηση του ατομικού προστατευτικού ιματισμού, κυρίως στις ΜΕΘ (Chowdhary A., 2016; Tsay S., 2018). Όπως διαπιστώθηκε από τη διασπορά μεμονωμένων περιστατικών σε διάφορους θαλάμους και ξεχωριστούς ορόφους, παρά τις προσπάθειες περιορισμού της, το σημαντικό ρόλο τον έπαιξε ο αποικισμός του ιατρο-νοσηλευτικού ιματισμού.

Η *C. auris* μπορεί να απομονωθεί και από άψυχα αντικείμενα, όπως τραπέζια, καρέκλες, κλινοσκεπάσματα, στρώματα, πατώματα και, κατ' επέκταση, από οποιαδήποτε επιφάνεια που μπορεί να έρθει σε επαφή με το ζυμομύκητα (Piedrahita CT., 2017; Biswal M., 2017). Το χαρακτηριστικό της *C. auris* είναι ότι μπορεί να επιβιώσει σε πλαστικές επιφάνειες για 14 ημέρες (Welsh RM, 2017), ενώ σε μεταλλικές για μία εβδομάδα (Escandón P, 2018). Παράλληλα μπορεί να παρουσιάσει αντοχή στις τεταρτογενείς ενώσεις του αμμωνίου, οι οποίες χρησιμοποιούνται και ως συνήθη απολυμαντικά στο νοσοκομειακό περιβάλλον (Cadnum J.L., 2017)

## **7. Παράγοντες κινδύνου και διεισδυτικές λοιμώξεις από *C. auris***

Τα τελευταία χρόνια, οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μυκηταιμίας και γενικότερα διεισδυτικών μυκητικών λοιμώξεων, κυρίως στις Μονάδες Εντατικής

Θεραπείας (ΜΕΘ), έχουν αναθεωρηθεί από την επιστημονική κοινότητα και ένας σημαντικός λόγος ο οποίος συνετέλεσε στην αλλαγή αυτή ήταν και η ταχεία δυνατότητα αποικισμού του δέρματος από *C. auris*. Η πρόωπη ανίχνευση του συγκεκριμένου ζυμομύκητα μπορεί να βοηθήσει στο να εκτιμηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης καντινταμίας και να αναγνωριστεί η υψηλού κινδύνου κατηγορία ασθενών, η οποία θα μπορούσε να ωφεληθεί από την άμεση έναρξη αντιμυκητικής θεραπείας. Οι παράγοντες κινδύνου, δε διαφέρουν από αυτούς από μια οποιοδήποτε λοίμωξη γένους *Candida*. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, όπως επίσης οι αρτηριακοί και παρεντερικοί, η χρόνια νεφρική νόσος, μη ρυθμιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης, αιμοδιάλυση, επεμβατικός μηχανικός αερισμός, χειρουργικές επεμβάσεις, σήψη, πολυεστιακός αποικισμός, καθώς και η προγηθείσα έκθεση σε αντιμυκητικά και αντιβιοτικά (Shastri PS 2020).

### **7.1 C. auris και λοίμωξη από Covid-19**

Τα τελευταία 3 χρόνια, ο πλανήτης έχει έρθει αντιμέτωπος με μία επιδημία πρωτοφανών διαστάσεων από τον ιό SARS-CoV-2, με πάνω από 6.500.000 θανάτους μέχρι στιγμής, σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία του ΠΟΥ. Η πίεση την οποία δέχτηκε το σύστημα υγείας ήταν απίστευτη και ένα μεγάλο φορτίο αυτής σήκωσαν οι ΜΕΘ. Ενώ όμως η προσοχή όλων ήταν στραμμένη στην αντιμετώπιση της πανδημίας, άρχισαν να εμφανίζονται και τα πρώτα κρούσματα από *C. auris* σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε απλούς θαλάμους και έπειτα σε νοσηλευόμενους στις ΜΕΘ (Hala N, 2022). Περιστατικά συν-λοίμωξης Covid-19/*C. auris* έχουν αναφερθεί σε πολλά μέρη της υφηγίου (Allaw et al., 2021, Chowdhary et al., 2019, CDC 2019; Yadav et al., 2021; Prestel et al., 2021)

Το περιβάλλον των ΜΕΘ ήταν ιδανικό για την εξάπλωση της *C. auris* και αυτό γιατί οι περισσότεροι ασθενείς, οι βαριά νοσούντες από Covid-19, έχουν πολλά υποκείμενα νοσήματα όπως, σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης μοιράζονται και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως μηχανική υποστήριξη, αναπνευστήρες, καθετήρες, και τους χορηγούνται ευρέως φάσματος αντιβιοτικά (Biswal M., 2017).

Λόγω του μεγάλου φόρτου εργασίας, τα μέτρα για τον έλεγχο των νοσοκομειακών λοιμώξεων γενικότερα χαλάρωσαν (έλεγχος φορείας σε νέες εισαγωγές και αποικισμού των ήδη αποικισμένων), καθώς και η συμμόρφωση στους κανόνες προφύλαξης (αλλαγή γαντιών, πλύσιμο χεριών). Η χορήγηση των αντιμυκητικών ισαβουκοναζόλη (ISV -2<sup>ης</sup> γενιάς τριαζόλη), βορικοναζόλη και εχινοκανδίνες παρουσίασαν αξιοσημείωτη αύξηση το 2020. Η ISV χρησιμοποιήθηκε για θεραπεία της μπουκορμύκωσης και της πανανθεκτικής *C. auris*, και, μαζί με τη βορικοναζόλη, για την θεραπεία της διεισδυτικής ασπεργίλλωσης (Ullmann AJ., 2018; Koehler P., 2021). Οι εχινοκανδίνες, με τη σειρά τους, χρησιμοποιούνται ως αρχική θεραπεία για την αντιμετώπιση των καντινταμιών, κυρίως λόγω των φλουκοναζόλη ανθεκτικών ζυμομυκήτων, όπως της *C. auris*.

Το ερώτημα που παραμένει είναι το αν η *C. auris* συνέβαλε κατά κάποιο τρόπο στην ατυχή έκβαση των νοσούντων με Covid-19. Η παρατεταμένη νοσηλεία είναι από μόνη της ένας προδιαθετικός παράγοντας αποικισμού από *C. auris*, ενώ η λοίμωξη από Covid-19 μπορεί να συνδυαστεί με άλλες διεισδυτικές μυκητιάσεις ή λοιμώξεις από άλλα παθογόνα (Al Hatmi et al., 2020; Lansbury et al., 2020). Οι ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται στις ΜΕΘ λόγω Covid-19, έχουν κατά κύριο λόγο, πολλά υποκείμενα νοσήματα (Remán J. 2020). Επίσης, ο SARS-COV-2 δημιουργεί από μόνος του ένα ανοσολογικό έλλειμμα και αυτό έχει ως αποτέλεσμα προδιάθεση σε επιμέρους λοιμώξεις από άλλα παθογόνα (Merad M., 2020).

Ο φόβος εμφάνισης της *C. auris* στις ΜΕΘ είναι υπαρκτός, αλλά από την άλλη πλευρά υπάρχει μία δυσκολία απομόνωσης αυτών των ασθενών λόγω χωροταξικής αδυναμίας. Παράλληλα η επιτήρηση όλων των ασθενών είναι εξαιρετικά δύσκολη. Οι δομές υγείας παγκοσμίως, έχουν δεχτεί απίστευτο βάρος λόγω της πανδημίας από τον SARS-CoV-2 και υπάρχει μία αύξηση των νοσοκομειακών παθογόνων, όπως των καρβαπενέμη ανθεκτικών *Enterobacteriales*, των μεθικιλίνη ανθεκτικών *S. aureus* και της *C. auris* (Chowdhary A., 2020).

## 8. Ταυτοποίηση - Διάγνωση

- Διάγνωση

Ο ζυμομύκητας *C. auris* μπορεί να αναπτυχθεί σε διάφορα καλλιεργητικά υλικά, τόσο στους 37°C όσο και στους 42°C (Ben-Ami R., 2017). Αυτό μας βοηθάει στο διαχωρισμό της από την *C. haemulonii*, με την οποία γειτνιάζει φυλογενετικά και η οποία δεν αναπτύσσεται στους 42°C (Kathuria et al., 2015). Τα βλαστοκόνidia της στη χρώση Gram, έχουν σχήμα οβάλ ή ελιπτοειδές, με μέγεθος 2.0-3.0x2.5-5.0 μm, βρίσκονται μονήρη, σε ζεύγη ή σωρούς. Η δοκιμασία βλαστικού σωλήνα (germ tube) είναι αρνητική (Saris K., 2018; Spivak E., 2018, CDC 2019), σε αντίθεση με την *C. haemulonii* και *C. pseudohaemulonii*, και παράγει ψευδοϋφές.

Η καλλιέργεια συστήνεται να γίνεται σε χρωμογόνα υποστρώματα, ώστε να υπάρχει η δυνατότητα εύκολου διαχωρισμού της από την *C. albicans*, εντοπισμού μικτού καλλιεργήματος και εν συνεχεία περαιτέρω ταυτοποίησης από το Εργαστήριο. Το πιο συνηθισμένο χρωμογόνο υλικό είναι το CHROM agar (Becton Dickinson, Difco, Baltimore, MD, USA), όπου οι αποικίες της *C. auris* εμφανίζονται με ένα αχνό μωβ-ροζ χρώμα. Η *C. albicans* εμφανίζεται ως πράσινη, η *C. tropicalis* με ένα μεταλλικό μπλέ χρώμα, η *C. krusei* ροζ, οι *C. kefyr* και *C. glabrata* ως μωβ καφέ. Εάν η καλλιέργεια γίνει σε Sabouraud dextrose agar (SDA), οι αποικίες εμφανίζονται άσπρες και κρεμμώδεις (Sato K., 2009).

Στα κυριότερα βιοχημικά χαρακτηριστικά της αναφέρεται ότι ζυμώνει τη γλυκόζη και ασθενώς την τρεχαλόζη και τη σουκρόζη, ενώ δε ζυμώνει τη μαλτόζη, λακτόζη, ραφινόζη και γαλακτόζη. Επίσης, δεν αναπτύσσεται σε θρεπτικό υλικό το οποίο περιέχει 0,1%-0.01% κυκλοεξαμίδη (Sato K., 2009; Sarma S., 2017).

- Ταυτοποίηση

Η ταυτοποίηση της *C. auris*, είναι πραγματικά μία πρόκληση, καθώς τα συστήματα τα οποία χρησιμοποιούνται στα κλινικά μικροβιολογικά εργαστήρια, στηρίζονται κατά κύριο λόγο στις βιοχημικές ιδιότητες του ζυμομύκητα και έτσι μπορεί να γίνει λανθασμένη υποδιάγνωση με άλλα, φυλογενετικά παραπλήσια, είδη όπως *C. haemulonii*, *Rhodotorula glutinis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *C. sake*, *C. dobushaemulonii*, *C. guilliermondii* (Kathuria S 2015, Ruiz-Gaitán 2018). Σε πολλά εργαστήρια, καθώς και σε χώρες με περιορισμένους οικονομικούς πόρους ή ακόμα και μη ευαισθητοποίησης, σε περίπτωση φορέας, καλλιέργειας ούρων ή τραύματος,

το αποτέλεσμα δίνεται ως *Candida spp.*, χωρίς να γίνεται περαιτέρω διερεύνηση. Στα περισσότερα εργαστήρια χρησιμοποιούνται τα: API-20C AUX, VITEK-2YST, Phoenix BD, MicroScan και Aucasolor, με πολλές αναφορές για λανθασμένη ταυτοποίηση (CDC, Kathuria S., 2015) (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Λανθασμένη διάγνωση της *C. auris* χρησιμοποιώντας μεθόδους βασισμένες στα βιοχημικά χαρακτηριστικά

Identification method	Misidentify <i>Candida auris</i> as
API 20C AUX	<i>Rhodotorula glutinis</i>
	<i>Candida sake</i>
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
BD Phoenix	<i>Candida haemulonii</i>
	<i>Candida catenulata</i>
Vitek-2	<i>Candida haemulonii</i>
	<i>Candida duobushaemulonii</i>
	<i>Candida famata</i>
	<i>Candida lusitaniae</i>
MicroScan	<i>Candida famata</i>
	<i>Candida guilliermondii</i>
	<i>Candida lusitaniae</i>
	<i>Candida parapsilosis</i>
	<i>Candida catenulata</i>
	<i>Candida albicans</i>
RapidID Yeast Plus	<i>Candida parapsilosis</i>

\*Πίνακας βασισμένος σε διάφορες δημοσιεύσεις

Τα μικροβιολογικά εργαστήρια, έκαναν αξιοσημείωτη πρόοδο στην διάγνωση των παθογόνων μικροοργανισμών και μυκήτων, με την εισαγωγή της αλληλουχίας του γονιδιακού ριβοσωμικού RNA (ribosomal RNA gene sequencing) και της φασματομετρίας μάζας (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS). Αυτές οι διαγνωστικές προσεγγίσεις, έδωσαν μεγάλη ώθηση στα εργαστήρια στην ταυτοποίηση παθογόνων με μεγάλη ακρίβεια, καθώς μέχρι πρόσφατα έστελναν τα δείγματά τους σε εξειδικευμένα κέντρα αναφοράς, όπου εκεί διαπιστώθηκαν οι λανθασμένες ταυτοποιήσεις της *C. auris*.

Στην προκειμένη περίπτωση, οι μοριακές μέθοδοι βοήθησαν στην ανακάλυψη, ταυτοποίηση και χαρακτηρισμό της *C. auris* ως νέου παθογόνου (Sato et al., 2009). Ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στην αλληλουχία της εσωτερικής μεταγραφόμενης

περιοχής (internal transcribed spacer –IST- sequencing) (Kim et al., 2009, Lee et al., 2011). Από το 2018, ο Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA-Food and Drug Administration), έδωσε την έγκρισή του, ώστε το BRUKER MALDI Biotyper CA System και το bioMérieux Vitek MS, να χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση της *C. auris* (Zhu et al., 2020).

Οι μέθοδοι αναφοράς για την ταυτοποίηση της *C. auris* είναι:

- Η φασματογραφία μάζας, με το VITEK MS (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) και το Bruker Biotyper (Bruker-Daltonics), η οποία έχει 100% ευαισθησία και ειδικότητα (Kathuria S., 2015; Kordalewska M., 2017) και
- Οι μοριακές μέθοδοι, οι οποίες χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο στα κέντρα αναφοράς (Kathuria S., 2015; Kordalewska M., 2017). Οι μέθοδοι αυτές βασίζονται στην ανίχνευση του γονιδίου της πρωτεΐνης glycosylphosphatidylinositol (GPI), καθώς και στη μελέτη πολυμορφισμών της ITS και D1/D2 περιοχών του ριβοσωμικού DNA (amplified fragment length polymorphism fingerprinting).

Πρόσφατα, πήρε άδεια κυκλοφορίας και το GPS MONODOSE dtcc-qPCR kit (Alicante, Spain), το οποίο είναι μία real time PCR με την οποία γίνεται μία ποσοτική μέτρηση του fDNA (Martinez-Mucia A., 2018). Τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα σε λιγότερο από μία ώρα.

Οι μοριακές τεχνικές στο σύνολό τους χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της *C. auris*. Η ισοθερμική μέθοδος LAMP, είναι μία από αυτές, αλλά ενώ παρουσιάζει ένα εξαιρετικό όριο ανίχνευσης (20 copies/αντίδραση) και 100% ειδικότητα, δεν έτυχε της αντίστοιχης θερμής υποστήριξης από τους ίδιους τους κατασκευαστές, λόγω της ίδιας της τεχνολογίας αυτής καθ' εαυτής (Cantera et al., 2019).

Υπάρχουν δύο νέες εμπορικές μοριακές μέθοδοι για την ταυτοποίηση της *C. auris*. Η πρώτη είναι το Auris ID (OLM Diagnostics, Newcastle upon Tyne, England), με ευαισθησία 96,6% και όριο ανίχνευσης 1 αντίγραφο γονιδιώματος/αντίδραση, αλλά και περιστατικά ύπαρξης ψευδών θετικών αποτελεσμάτων με *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii*, και *C. pseudohaemulonii* (Sattler et al, 2021). Η δεύτερη μέθοδος είναι το Fungiplex (Bruker Daltonics GmbH&Co., KG. Bremen, Germany), μία real time



PCR, με όριο ανίχνευσης 9 αντίγραφα/εξέταση (Sattler et al, 2021). Και στις δύο μεθόδους, οι κατασκευαστές δε δίνουν πληροφορίες, τόσο για τους εκκινητές, όσο και για τους ανιχνευτές που χρησιμοποιούνται και εφαρμόζονται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς.

## 9. Έλεγχος ευαισθησίας

Ο έλεγχος ευαισθησίας της *C. auris*, γίνεται με διάφορες μεθόδους, για την αποφυγή όμως λανθασμένης αντιμετώπισης της θεραπείας, συστήνεται η χρησιμοποίηση περισσότερων της μίας μεθόδου για τον έλεγχο της αντοχής της (Sarma S., 2017; Ruiz-Galtán A., 2018).

Οι μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιούνται είναι οι:

- CLSI-BMD (CLSI broth microdilution method)
- EUCAST microdilution method
- VITEK-2
- Gradient diffusion method (π.χ. E-test)
- Sensititre Yeast One

Οι περισσότεροι συστήνουν ως μεθόδους αναφοράς για τον έλεγχο ευαισθησίας της *C. auris*, τη μέθοδο μικροαραιώσεων στο ζωμό και τη μέθοδο με διαβαθμιζόμενες ταινίες.

Το CDC (2019), όρισε προσωρινά όρια ευαισθησίας για την *C. auris* ώστε να καθοριστεί κατά πόσο είναι ανθεκτική ή όχι στην αντιμυκητική θεραπεία, τα οποία και προτείνει για την ερμηνεία του ελέγχου ευαισθησίας.

**Fluconazole (FLC):** 32 µg/ml (Στελέχη με MIC $\geq$ 32 εμφανίστηκε ότι είχαν μία μετάλλαξη στο γονίδιο Erg11, με αποτέλεσμα αδυναμία ανταπόκρισης στη φλουκοναζόλη).

**Amphotericin B (AMB):** 2 µg/ml

**Micafungin (MFG):** 4 µg/ml

**Caspofungin (CAS):** 2 µg/ml

**Voriconazole (VRC):** 2 µg/ml

**Anidulafungin (AFG):** 4 µg/ml

**Flucytosine (5-FC):** 32 µg/ml

Ένα αποτέλεσμα με MIC μεγαλύτερο ή ίσο  $\geq$  της προτεινόμενης τιμής, θεωρείται ως ανθεκτικό, ενώ ένα αποτέλεσμα με MIC μικρότερη  $<$  της προτεινόμενης τιμής, θεωρείται ως ευαίσθητο.

Η ερμηνεία της MIC εξαρτάται από τη μέθοδο η οποία χρησιμοποιήθηκε, ενώ όλες οι μέθοδοι παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές στην MIC της φλουκοναζόλης (Prakash A., 2016).

- Η φλουκοναζόλη η οποία παρουσιάζει και μεγάλο ενδιαφέρον λόγω των μεγάλων ποσοστών ανθεκτικότητάς της, παρουσίασε μεγαλύτερες τιμές ευαισθησίας με το Sensititre YeastOne και χαμηλότερες για τις άλλες αζόλες.

- Σχετικά με την αμφοτερικίνη Β, οι τιμές MIC είναι υψηλές με το Vitek-2 και χαμηλές με τη μέθοδο Sensititre YeastOne. Ψευδώς υψηλές τιμές MIC παρατηρήθηκαν επίσης χρησιμοποιώντας τη μέθοδο CLSI-BMD, ενώ ένα μικρό ποσοστό ήταν μειωμένο ακολουθώντας τη μέθοδο E-test (Ruiz-Galtán A., 2018).

- Όσο για την κασποφουγκίνη, παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές, ανάλογα με το αν χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία CLSI ή EUCAST (Kathuria S., 2015).

## **10. Θεραπεία**

Τα κυρίως αντιμυκητικά φάρμακα διακρίνονται ανάλογα με τη χημική τους δομή σε:

- 1. Πολυένια: νυστατίνη, αμφοτερικίνη Β και λιπιδιακές μορφές της αμφοτερικίνης β (Ambisome), νυστατίνη
- 2. Αζόλες: ημιδαζόλες, τριαζόλες, νεώτερες τριαζόλες (Ketoconazole, Intraconazole, Fluconazole, Voriconazole, Posaconazole, Isavuconazole, Miconazole)
- 3. Εχινοκανδίνες: κασποφουγκίνη
- 4. Φλουοροπυριμιδίνες: 5-φλουοκυτοσίνη

- 5.Αλλυλαμίνες: τερμπιναφίνη
- 6.Γριζεοφουλβίνη

Η σημαντικότερη διαφορά του κυτταρικού τοιχώματος των μυκήτων έναντι αυτού των ζωικών κυττάρων είναι η ύπαρξη της εργοστερόλης, η οποία και αποτελεί βασικό συστατικό του τοιχώματος των κυττάρων των μυκήτων.

Πριν αναλυθεί ο μηχανισμός δράσης των αντιμυκητικών, πρέπει να τονιστεί ότι η παρουσία της *C. auris* σε μη διεισδυτικές λοιμώξεις υποδηλώνει αποικισμό και όχι λοίμωξη και, ως εκ τούτου, δε συστήνεται σε αυτήν την περίπτωση η χορήγηση θεραπείας (Berkow EL., 2017; Todd B., 2017). Η θεραπευτική αντιμετώπιση της *C. auris* είναι παρόμοια με αυτή της *C. albicans*, αλλά οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται υπό συνεχή παρακολούθηση με επαναλαμβανόμενες καλλιέργειες και έλεγχο ευαισθησίας, καθώς μπορεί να αναπτυχθεί σύντομα αντοχή στη χορηγούμενη θεραπεία.

### Μηχανισμός δράσης

#### A) Πολυένια:

Ο κυριότερος εκπρόσωπός τους είναι η αμφοτερικίνη Β με τις λιπιδιακές μορφές της (Ambison) και η νυστατίνη. Καθώς τα πολυένια παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια με την εργοστερόλη, ο μηχανισμός αντοχής σε αυτά έχει απόλυτη σχέση με την αναστολή σύνθεσής της (Peyron et al., 2002). Συνδέονται με την εργοστερόλη, με την οποία σχηματίζουν σχηματισμούς οι οποίοι παρεμβαίνουν στην κυτταρική μεμβράνη και οδηγούν τελικά στη θανάτωση του κυττάρου εξαιτίας της διαρροής του ενδοκυττάρου συστατικού. Επίσης, διαταραχές στην διαπερατότητα της μεμβράνης ή μεταλλάξεις σε γονίδια τα οποία υπεισέρχονται στη σύνθεση της εργοστερόλης (ERG2 και ERG3) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα ποσοστά ανθεκτικότητας (Arikan and Rex 2010). Τα κύρια σημεία ανθεκτικότητας για την αμφοτερικίνη Β, είναι τα ERG 2,3,5,6, και 11( Rhodes J., 2018).

Η αμφοτερικίνη Β έχει το μεγάλο μειονέκτημα ότι είναι νεφροτοξική και επίσης έχει χαμηλή per os βιοδιαθεσιμότητα. Η αντοχή της στην *C. auris* κυμαίνεται μεταξύ 0-30% (Osei Sekyere J., 2018; Snyder GM. 2019). Έχει αποδειχτεί ότι είναι αποτελεσματική για

την αντιμετώπιση της *C. auris*, και χρησιμοποιείται συνδυαστικά με μία εχινοκανδίνη (Emara M. 2014; Ruiz Gaitan AC., 2017; Sherry L., 2017)

#### B) Αζόλες:

Οι αζόλες (ketoconazole, intraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole, miconazole) εισήχθησαν στην κλινική πρακτική το 1980. Δρουν εμποδίζοντας τη σύνθεση της εργοστερόλης. Αυτό έχει ως συνέπεια μία διαταραχή στη δομή της μεμβράνης του μύκητα, στη διαπερατότητά της και στη λειτουργία της. Ειδικότερα, αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου λανοστερόλη 14-α-διμεθυλάση του κυτοχρώματος P450 το οποίο κωδικοποιείται από την ERG11 στα είδη *Candida* (Krishnasamy et al., 2018) Το ένζυμο αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση της εργοστερόλης. Το αποτέλεσμα είναι ότι συσσωρεύονται ενδιάμεσα τοξικά προϊόντα των στερολών όπως το 14- $\alpha$ -methyl-3,6-diol. Αν και οι μηχανισμοί αντοχής δεν έχουν πλήρως μελετηθεί, η αντοχή στη φλουκοναζόλη θεωρείται ότι έχει σχέση με τη διαταραχή στις αντλίες εκροής, όπως ακριβώς γίνεται και με τις *C. haemulonii* και *C. glabrata*. Η *C. auris* όμως, σε σχέση με τις *C. haemulonii* και *C. glabrata*, παρουσιάζει μεγαλύτερη δραστηριότητα στις αντλίες εκροής τύπου ABC (Kanafani and Perfect, 2008; Krishnasamy et al., 2018). Σε μία άλλη μελέτη, αποδείχτηκε ότι τα γονίδια τα οποία είχαν κάποιο ρόλο στη δραστηριότητα των αντλιών εκροής, διαταράσσονταν κατά το σχηματισμό biofilms, τα οποία και έχουν ένα σημαντικό ρόλο στην ανθεκτικότητα των αζολών για το συγκεκριμένο μύκητα (Kean R., 2018).

Το γονιδίωμα της *C. auris*, εμπεριέχει αντίγραφα των γονιδίων ERG3, ERG11, FKS1, FKS2 και FKS3, τα οποία είχαν ομοιότητα κατά 78% και 85% με τα γονίδια της *C. albicans* και *C. glabrata* (Sharma C., 2015). Επίσης, μία περιοχή του γονιδιώματος της *C. auris*, η οποία κωδικοποιεί τις περιοχές ABC και MFS, σε συνδυασμό με τους drug transporters, μπορεί να είναι ο λόγος για την πολυανθεκτικότητα του συγκεκριμένου μύκητα (Chatterjee S., 2015; Sharma C., 2016). Συγκρίνοντας την αλληλουχία των αμινοξέων στο γονίδιο ERG11 της *C. auris* και της *C. albicans*, για να μελετήσουμε την ανθεκτικότητα στις αζόλες ως συνέπεια μεταλλάξεων, οι μεταβολές στα κωδικόνια τα οποία είναι υπεύθυνα για την αντοχή στις αζόλες στην *C. albicans*, είναι επίσης παρούσες και στην *C. auris* (Lockhart SR., 2016). Οι μεταλλάξεις Y132F, K143R, και F126L, έχουν διαπιστωθεί στην ERG11, το γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί το στόχο των

αζολών, τη λανοστερόλη 14-α διμεθυλάση. Οι μεταλλάξεις Y132F και K143R, βρίσκονται κυρίως στους κλώνους I και IV και η μετάλλαξη F126L, στον κλώνο III (Chowdharry A., 2018). Η υπερέκφραση της ERG11 είναι ένας επιπλέον μηχανισμός αντοχής της *C. auris* στη φλουκοναζόλη (Muñoz JF., 2018).

Σε νεότερη μελέτη, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο ERG11 της *C. auris*, έχουν ως αποτέλεσμα τις αντικαταστάσεις των Y123F και K143R, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία στις αζόλες (Healey KR., 2018). Αυτές οι γονιδιακές μεταλλάξεις, είναι ειδικές για τους συγκεκριμένους γεωγραφικά κλάδους.

Η δημιουργία νέων αζολών (VT-1161, VT-1129, VT-1598), έχουν ως σκοπό να υπερνικήσουν αυτό το εμπόδιο και προσδίδουν μεγαλύτερη ειδικότητα στη δράση τους. Οι κύριες περιοχές αντοχής είναι οι θέσεις ERG11, CDR1, MDR1, TAC1B (Healey K.R., 2018; Rybak J.M., 2019). Επιπλέον, αυξημένη σύνθεση της ERG11, θεωρείται ως ένας επιπλέον μηχανισμός αντοχής της *C. auris* για τη φλουκοναζόλη (Krishnasamy et al., 2018).

Η χορήγησή τους γίνεται per os ή iv. Οι αζόλες ως δράση, αναστέλλουν την ανάπτυξη της *Candida* και του *Cryptococcus*, χωρίς όμως να τα θανατώνουν. Ειδικότερα για τα διάφορα είδη του γένους *Candida*, αναφέρουμε ότι έχουν κυμαινόμενα ποσοστά ευαισθησίας, ανάλογα με το κάθε είδος. Η *C. albicans* είναι γενικώς ευαίσθητη στις αζόλες, η *C. krusei* έχει ενδογενή αντοχή και η *C. glabrata* έχει μία αυξανόμενη ανθεκτικότητα, η οποία αγγίζει και το 80%. Η φλουκοναζόλη είναι ένα αντιμυκητικό ευρέως φάσματος, το οποίο έχει καλή αποτελεσματικότητα, χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών και καλή συγκέντρωση στο πλάσμα για αρκετό χρονικό διάστημα (Agrawal P.B. 1996). Παρουσιάζει τα τελευταία χρόνια, μία αξιοσημείωτη ανθεκτικότητα στην *C. auris*, η οποία υπερβαίνει το 80% (Snyder GM., 2019). Γεγονός είναι ότι σχετίζεται φυλογενετικά με τα *C. krusei*, *C. lusitaniae* και *C. haemulonii*, οι οποίες έχουν ενδογενή ή επαγώγιμη αντοχή στη φλουκοναζόλη, αμφοτερική Β (Sharma C., 2016) ή και στις δύο (Kumar A., 2016). Δεν ενδείκνυται για εμπειρική θεραπεία σε επείγουσες περιπτώσεις, όταν δεν έχει ταυτοποιηθεί ο μύκητας σε επίπεδο είδους ή σε ύποπτα περιστατικά λοίμωξης από *C. auris*.

Γ) Εχινοκανδίνες:

Παρουσιάζουν δύο μηχανισμούς αντοχής. Ο πρώτος, ο οποίος έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη ευαισθησία στις εχινοκανδίνες, έχει σχέση με τα ένζυμα FKS και τις μεταλλάξεις των γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν τη σύνθεση της 1,3 β-D- γλυκάνης (Perlin 2007) με αποτέλεσμα τη διαταραχή του κυτταρικού τοιχώματος.

Σύμφωνα με το δεύτερο μηχανισμό αντοχής, μεταλλάξεις στις FKS1 και FKS2, προάγουν υψηλές MIC στις *C. albicans* και *C. glabrata* (Katiyar et al., 2006; Park et al., 2005).

Συνδέονται με την υπο ομάδα της (1,3)-b-D-glucan synthase, η οποία κωδικοποιείται στην *C. albicans* από την FKS1 και στην *C. glabrata* από τις FKS1 και FKS2. Η κύρια περιοχή αντοχής είναι η θέση FKS11 (Chowdharry et al., 2018; Hou X., 2019). Η αντοχή στις εχινοκανδίνες, είναι συνδεδεμένη με μετάλλαξη στην S639P/F, στο γονίδιο FKS1, το οποίο κωδικοποιεί τη συνθετάση της 1,3-β-D γλυκάνης, και καθώς αυτή διαταράσσεται, με τη σειρά της κλονίζει την ακεραιότητα του κυτταρικού τοιχώματος (Kordalewska M., 2018).

Οι εχινοκανδίνες έχουν χαμηλή απορρόφηση per os και χορηγούνται iv. Είναι αναποτελεσματικές για τη θεραπεία της λοίμωξης από κρυπτόκοκκο, αλλά ιδιαιτέρως αποτελεσματική στη θεραπεία των λοιμώξεων του γένους *Candida*. Θεωρούνται μία ασφαλής επιλογή για τις μυκητιακές λοιμώξεις με χαμηλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρουσιάζουν μόνο μία αυξανόμενη ανθεκτικότητα στην *C. glabrata*.

Οι εχινοκανδίνες θεωρούνται σήμερα το φάρμακο εκλογής στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από *C. auris* (Chowdhary e al., 2016; Kim Hutchings Uke, 2018), όμως θεωρείται θέμα χρόνου να υπάρξει και σε αυτό το αντιμυκητικό αυξημένη ανθεκτικότητα, καθώς χρησιμοποιείται πια ευρέως σε λοιμώξεις από *C. auris*. Προς το παρόν, η ανθεκτικότητά της σε κασποφουγκίνη και ανιντουλαφουγκίνη είναι μεταξύ 0-7% (Osei Sekyere J. 2018; Snyder GM, 2019). Ήδη έχουν αναφερθεί περιστατικά από τις ΗΠΑ, όπου ο έλεγχος ευαισθησίας έδειξε ανθεκτικότητα σε όλα τα αντιμυκητικά (Kathuria et al., 2015; Ostrowsky B., 2019). Συστήνεται ότι σε περίπτωση που ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη συγκεκριμένη θεραπεία μέσα σε 5 ημέρες, η θεραπεία του από τις εχινοκανδίνες να αλλάξει σε αμφοτερικίνη B ή σε συνδυασμό αμφοτερικίνης B με κάποιο άλλο αντιμυκητικό.

#### Δ) Φλουοροπυριμιδίνες

Η φλουκυτοσίνη, είναι ένα νουκλεοσιδικό ανάλογο, το οποίο σαν στόχο έχει την αναστολή της σύνθεσης του νουκλεϊκού οξέος των μυκήτων διαδικασία η οποία επηρεάζει τη διαδικασία της αντιγραφής και μεταγραφής. Χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο σε συνδυασμό με άλλα αντιμυκητικά για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από *C. auris*, κυρίως της σχετιζόμενης με προσθετικές συσκευές (καθετήρες). Η δράση της κωδικοποιείται από το γονίδιο *FUR1*, και η μετάλλαξη στην υπομονάδα *F311I* σχετίζεται με την ανθεκτικότητα του συγκεκριμένου αντιμυκητικού.

Ένας πολύ σημαντικός μηχανισμός ο οποίος υπεισέρχεται στην μυκητική αντοχή σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό, είναι ο σχηματισμός *biofilms*. Ο σχηματισμός των *biofilms* σχετίζονται με περιορισμένη διεισδυτικότητα του φαρμάκου έως το σημείο-στόχο, μετά από παρεντερική χορήγηση. Η αντοχή στις αζόλες ανέρχεται 4-16 φορές περισσότερο από το συνηθισμένο σε αυτές τις περιπτώσεις. Η παρουσία της γλουκάνης και της μαννάνης, οι οποίες με τη σειρά τους δεσμεύουν τα αντιμυκητικά φάρμακα, οδηγούν σε μια ανθεκτικότητα αυξημένη περίπου 4 φορές για τη βορικοναζόλη, 20 φορές για την αμφοτερικίνη και 60 φορές για τη μिकाφουγκίνη.

Για τη θεραπεία της λοίμωξης από *C. auris*, έχουν προταθεί κυρίως τρεις κατηγορίες αντιμυκητικών - αζόλες, πολυένια και εχινοκανδίνες. Το υψηλότερο ποσοστό αντοχής, ακόμα και >90%, έχει παρατηρηθεί στη φλουκοναζόλη, ενώ αξιοσημείωτα ποσοστά ανθεκτικότητας έχουν αναφερθεί και στις άλλες δυο κατηγορίες. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ανθεκτικότητας σε όλα τα χρησιμοποιούμενα αντιμυκητικά. Η εκτιμώμενη αντοχή στη φλουκοναζόλη, αμφοτερικίνη Β και εχινοκανδίνες, ανέρχεται σύμφωνα με το CDC, σε 90%, 30% και 5% αντίστοιχα καθιστώντας με αυτόν τον τρόπο, περίπλοκη την αντιμετώπισή της, κυρίως σε περιπτώσεις μυκηταιμιών. Το γεγονός ότι η *C. auris* φυλογενετικά γειτνιάζει με τις *C. krusei*, *C. lusitaniae* και *C. haemulonii*, οι οποίες ανήκουν σε έναν κλάδο ο οποίος είναι ανθεκτικός στη φλουκοναζόλη και αμφοτερικίνη Β, περιπλέκει τα πράγματα (Lockhart SR., 2017, Sharma C., 2016)

Ο κλάδος I συνδέεται με τα υψηλότερα ποσοστά πανανθεκτικότητας. Σε αυτόν οι αζόλες παρουσιάζουν αντοχή η οποία μπορεί να φτάσει και το 97%, η αμφοτερικίνη Β

περίπου 50% και επιπρόσθετα ο κλάδος I παρουσιάζει υψηλά ποσοστά αντοχής σε δύο τουλάχιστον κατηγορίες αντιμυκητικών. Ο κλάδος IV παρουσιάζει μια παρόμοια ανθεκτικότητα στην αμφοτερικίνη Β, και αξιοσημείωτα ποσοστά αντοχής στις εχινοκανδίνες, που αγγίζουν το 7%. Ο κλάδος II είναι αυτός ο οποίος έχει τη χαμηλότερη ανθεκτικότητα στη φλουконаζόλη η οποία ανέρχεται μόλις στο 14% και γενικώς οι λοιμώξεις που μας απασχολούν είναι κυρίως ωτικές, δηλαδή ελάσσονος σημασίας.

Οι θεραπευτικές επιλογές που αντιμετωπίζει ο κλινικός ιατρός, αποτελούν μία πρόκληση, καθώς αυτές είναι περιορισμένες. Ολοένα και πιο συχνά σήμερα, παρουσιάζεται αντοχή στις αζόλες, τις εχινοκανδίνες και τα πολυένια, σε κάθε μια ομάδα ξεχωριστά ή ακόμα και στις 3 μαζί. Με αυτόν τον τρόπο ευνοείται η εξάπλωση της *C. auris*, η αντιμετώπισή της είναι δύσκολη και η μοιραία κατάληξη αναπόφευκτη (Navalkele BD, 2017). Επιπλέον, η *C. auris* παρουσιάζει ανθεκτικότητα σε κοινά απολυμαντικά, όπως τις τερτατογενείς ενώσεις του αμμωνίου, με αποτέλεσμα την επιβίωσή της σε επιφάνειες για χρονικό διάστημα τουλάχιστον δυο εβδομάδων παρά τις συνεχιζόμενες απολυμάνσεις (Cadnum JL 2016).

Ένας άλλος παράγοντας ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή στην αμφοτερικίνη Β στην *C. auris* είναι οι μεταλλάξεις. Η λανθασμένη αντιμετώπιση των μυκήτων ή και η υπερκατανάλωση των αντιμυκητικών φαρμάκων, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μεταλλάξεων στο γονιδίωμα της *C. auris* ή ακόμα και πανανθεκτικότητα στα αντιμυκητικά.

Η χρησιμοποίηση διαφόρων αντιμυκητικών, έχει αναπτύξει σταδιακά ανθεκτικότητα σε κάποιες από αυτές τις κατηγορίες. Τα υψηλότερα ποσοστά ανθεκτικότητας και στις τρεις κατηγορίες των αντιβιοτικών, έχουν παρατηρηθεί σε περιοχές του Ηνωμένου Βασιλείου, της Ινδίας και του Πακιστάν. Η αντοχή στις αζόλες, σε κάποιες κλινικές μελέτες σε αυτές τις περιοχές ανέρχεται στο 97%. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια αύξηση στην ανθεκτικότητα της αμφοτερικίνης Β, η οποία μπορεί να φτάσει και το 50%, ενώ επίσης παρατηρείται αντοχή σε δυο τάξεις αντιβιοτικών.

Εκτός της θεραπευτικής αντιμετώπισης, πρέπει να τηρηθούν και όλα τα μέτρα πρόληψης, όπως απομόνωση ασθενούς, ενδεδειγμένος καθαρισμός του χώρου,



αποστείρωση των επαναχρησιμοποιούμενων ιατρικών συσκευών και βέβαια συνεχής έλεγχος με επαναλαμβανόμενες φορείες.

### Νεώτερα αντιβιοτικά

- SCY-078 ή MK-3118 (Ibrexafungerp), ανήκει στην κατηγορία αντιμυκητικών τα οποία αναστέλλουν τη βιοσύνθεση της (1,3)-β-D- γλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος, όπως ακριβώς δρουν και οι εχινοκανδίνες (Sabelle J., 2021). Έχει μελετηθεί κυρίως για της λοιμώξεις από την *C. glabrata*, αλλά έχει επίσης παρουσιάσει πολύ καλά ποσοστά αποτελεσματικότητας σε πολυανθεκτικά στελέχη *C. auris* στους ιστούς. Η χορήγηση γίνεται per os, έχει καλή απορρόφηση και διεισδυτικότητα και δρα σε χαμηλό pH. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε είδη *Candida*, τα οποία έχουν σχηματίσει biofilms, και *Aspergillus* spp. και η χορήγησή της περιορίζεται σε μία φορά την ημέρα (Ahmed Gamal 2021).
- Fosfanogetrix (MGX, APX001A, E1210) Ένα νέο φάρμακο ευρέως φάσματος το οποίο βρίσκεται στη φάση των κλινικών δοκιμών και η χρήση του έχει σκοπό τη θεραπεία των διεισδυτικών λοιμώξεων από *Candida* spp., *Aspergillus* spp. και άλλους υφομύκητες (Maiken Cavling Arendrup 2020). Πρόκειται για ένα φάρμακο με σκοπό να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της *Candida*, συμπεριλαμβανόμενης της *C. auris* η οποία είναι ανθεκτική στις αζόλες και εχινοκανδίνες, καθώς και στον ανθεκτικό στις αζόλες *Aspergillus* spp. Θα διατίθεται για iv ή per os χρήση. Το MGX σε μία έρευνα σχετικά με την αποτελεσματικότητά του σε σχέση με την *C. auris*, φάνηκε να είναι 8-32 φορές πιο αποτελεσματικό από τις εχινοκανδίνες, 16-64 φορές από τις αζόλες και 64 φορές περισσότερο από την αμφοτερικίνη B (Hoenigl M., 2021).
- Rezafungin (SP3025, CD101) Θεωρείται μία εχινοκανδίνη 2<sup>ης</sup> γενιάς. Η χορήγησή της είναι i.v. μία φορά την εβδομάδα με σκοπό την πρόληψη της διεισδυτικής καντιντίασης. Δρα ως αναστολέας της σύνθεσης της 1,3,-β-D-γλυκάνης με αποτέλεσμα στη διαταραχή σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος. Παρουσιάζει καλή δραστηριότητα στα ανθεκτικά στις αζόλες wild type στελέχη της *C. auris* (Hoenigl M., 2021)

Τα νέα φάρμακα που τυχόν προκύψουν, είναι σημαντικό να μπορέσουν να αντιμετωπίσουν τα υψηλά ποσοστά της ανθεκτικότητας στις εχινοκανδίνες τα οποία έχουν ήδη κάνουν την εμφάνισή τους και προβληματίζουν τους ειδικούς (Ostrowsky B., 2019; O'Brien B., 2020), καθώς αυτή η κατηγορία φαρμάκων θεωρείται μία ασφαλής επιλογή στην αντιμετώπιση της *C. auris*.

### **11. Μέτρα ελέγχου και πρόληψης της *C. auris***

Σύμφωνα με τις έως τώρα δεδομένα σχετικά με την *C. auris*, έχουν διεξαχθεί τα κάτωθι συμπεράσματα :

1. Πρόκειται για ένα μύκητα με μεγάλη ικανότητα διασποράς, προκαλεί νοσοκομειακές επιδημίες οι οποίες είναι δύσκολο να ελεγχθούν.
2. Έχει την ικανότητα να προκαλεί διεισδυτικές λοιμώξεις, κυρίως μυκηταιμίες, απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς.
3. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι πολλές φορές περιορισμένες λόγω της ανάπτυξης αντοχής στις κύριες κατηγορίες των αντιμυκητικών.
4. Το CDC τον έχει κατατάξει στο ίδιο επίπεδο συναγερμού στο νοσοκομειακό περιβάλλον με τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες *Enterobacterales*, το επίσης ανθεκτικό στις καρβαπενέμες *Acinetobacter baumannii*, τους MRSA σταφυλοκόκκους και τους εντεροκόκκους ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη.

Τα κύρια μέτρα ελέγχου και πρόληψης, περιλαμβάνουν κατά κύριο λόγο τον έλεγχο φορέας σε νοσηλευόμενους ή δυνητικά ύποπτους ασθενείς με δείγματα από μασχालιαίες και μηροβουβωνικές πτυχές. Το ρινικό, φαρυγγικό ή ρινικό επίχρισμα, δεν αποικίζονται τόσο συχνά και ως εκ τούτου, ο έλεγχος από αυτές τις περιοχές δεν προτιμάται. Σημεία με προηγούμενες απομονώσεις της *C. auris* θα πρέπει να επανελέγχονται.

Ένας αρνητικός έλεγχος φορέας, θα πρέπει να αξιολογείται με προσοχή, κι αυτό γιατί ο ασθενής θα πρέπει να μην έχει λάβει αντιμυκητικά φάρμακα για τουλάχιστον μία εβδομάδα, ούτε να έχουν εφαρμοστεί τοπικά αντισηπτικά (π.χ. χλωροεξιδίνη) στις δερματικές πτυχές λήψης του δείγματος για ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον 48 ωρών.

Έλεγχος φορείας δε συνιστάται στο γενικό πληθυσμό. Αντιθέτως, έλεγχος φορείας γίνεται σε:

- Ασθενείς οι οποίοι εισέρχονται για νοσηλεία από άλλες δομές υγείας, γηροκομεία
- Συν-νοσηλευόμενους ασθενείς, ακόμα και έχουν μεταφερθεί σε άλλο κλινικό τμήμα

Σε νοσοκομειακή επιδημία συνιστάται να γίνεται έλεγχος φορείας :

- Σε άψυχα αντικείμενα στους χώρους όπου νοσηλεύονται οι συγκεκριμένοι ασθενείς, ή σε χώρους όπου είχαν νοσηλευθεί
- Μετά από ενδελεχή καθαρισμό των δωματίων όπου υπήρχε παρουσία της *C. auris* από διάφορα σημεία (περβάζια, κρεβάτια, κομοδίνα, πατώματα, νιπτήρες)
- Λήψη δειγμάτων από ιατρικό εξοπλισμό (πιεσόμετρα, θερμόμετρα, καρδιογράφους, μηχανήματα υπερήχων, τροχήλατα νοσηλείας, αντισηπτικά διαλύματα )
- Έλεγχος φορείας από το προσωπικό το οποίο συμμετέχει στη νοσηλεία των ασθενών, ακόμα και από τον ιματισμό
- Λήψη δειγμάτων από μασχालιαίες, μηροβουβωνικές και δερματικές πτυχές πέριξ των κεντρικών ενδαγγειακών καθετήρων.

Επίσης συνιστάται:

- Σχολαστικός καθαρισμός και απολύμανση του θαλάμου του ασθενούς και του κινητού ιατρικού/νοσηλευτικού εξοπλισμού για μείωση της περαιτέρω μετάδοσης. Συστήνεται η χρήση των απολυμαντικών με χλώριο (συγκέντρωση 1000 ppm), και υπεροξειδίου του υδρογόνου. Οι ενώσεις του τεταρτογενούς αμμωνίου αμφισβητούνται ως προς την αποτελεσματικότητά τους και δε συστήνεται να χρησιμοποιούνται.
- Ιχνηλάτηση των επαφών των νεοδιαγνωσμένων ασθενών και μέχρι τη λήψη των αποτελεσμάτων, απομόνωσή τους σε ξεχωριστό θάλαμο.

- Σε περίπτωση μετακίνησης του ασθενούς σε άλλη δομή υγείας, πρέπει να ενημερώνεται η νέα δομή για την έγκαιρη λήψη των απαραίτητων μέτρων.

Οι προφυλάξεις αυτές συστήνεται να τηρηθούν για όσο διάστημα νοσηλεύεται ο ασθενής. Λόγω του ότι οι ασθενείς μπορεί να παραμείνουν αποικισμένοι για μεγάλο χρονικό διάστημα, ίσως και μήνες, δε χρειάζεται να γίνεται τακτική επανάληψη των ελέγχων για το επόμενο τρίμηνο. Αν ο έλεγχος φορέας αποβεί αρνητικός, θα χρειαστεί τουλάχιστον άλλη μία αξιολόγηση για τη διακοπή των προφυλάξεων.

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

**Σκοπός** η επιδημιολογική διερεύνηση του νέου είδους ζυμομύκητα *C. auris* στο τριτοβάθμιο γενικό νοσοκομείο ΝΕΕΣ "Κοργιαλέναιο-Μπενάκειο"

### **Υλικό και Μέθοδοι**

Το Μικροβιολογικό Τμήμα του ΝΕΕΣ "Κοργιαλέναιο-Μπενάκειο" είχε ξεκινήσει από την αρχή του 2019 σε όλα τα δείγματα καλλιιεργειών, σύμφωνα με τις πρώτες διεθνείς αναφορές, όπου απομονώνονταν μύκητες, να τους ταυτοποιεί σε επίπεδο είδους. Επομένως, εντόπισε πολύ γρήγορα τα πρώτα περιστατικά *C. auris*.

Το εκλεκτικό υλικό το οποίο χρησιμοποιήθηκε ήταν το Sabouraud Dextrose agar (λόγω οικονομικών κυρίως λόγων δε χρησιμοποιήθηκε κάποιο χρωμογόνο) και οι ζυμομύκητες ταυτοποιήθηκαν αρχικά στο σύστημα Phoenix (BD, Siemens, Germany) ως *C. haemulonii/C. auris*, αλλά εν συνεχεία αποκλειστικά στο Vitek II (bioMérieux) ως *C. auris*.

Όλα τα δείγματα εστάλησαν στο Εργαστήριο Μικροβιολογίας στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ και η ταυτοποίηση επιβεβαιώθηκε με μεθοδολογία φασματομετρίας μάζας (Bruker Biotyper, Bruker Daltonics, Bremen, Germany). Τα αποτελέσματα ήταν σε συμφωνία με αυτά του φασματογράφου μάζας.

Στα απομωνούμενα στελέχη έγινε μυκητόγραμμα, αρχικά σε όλα και εν συνεχεία μόνο σε όσα είχαν απομονωθεί από αιμοκαλλιέργειες, καθώς και σε κάποια στελέχη, κυρίως από επιλεγμένα περιστατικά, που απομονώνονταν από ουροκαλλιέργειες και ο ασθενής δεν ανταποκρινόταν στη θεραπεία. Ο έλεγχος ευαισθησίας έγινε με την εμπορική μέθοδο μικροαραιώσεων σε ζωμό Sensititre YeastOne (ThermoFisher Scientific) και η ερμηνεία των τιμών MICs έγινε σύμφωνα με τα προσωρινά όρια ευαισθησίας του CDC: αμφοτερικίνη B < 2μg/mL, φλουконаζόλη < 32μg/mL, ανιτουλαφουγκίνη και μικαφουγκίνη <4μg/mL, και κασποφουγκίνη < 2μg/mL. Έγινε γονοτυπική ανάλυση 47 στελεχών *C. auris* που απομονώθηκαν από αιμοκαλλιέργεια διαφορετικών ασθενών (7 στελέχη), έλεγχο φορέας ασθενών (22 στελέχη) και περιβάλλοντος (18 στελέχη). Ο μοριακός χαρακτηρισμός των στελεχών έγινε με multilocus sequencing τυποποίηση της ITS περιοχής του rDNA και *rpb1* γονιδίου.

## Αποτελέσματα

Το 1<sup>ο</sup> περιστατικό στο νοσοκομείο Γ.Ν.Α. ΝΕΕΣ "Κοργιαλένιο-Μπενάκειο" αναφέρθηκε στις 1/11/2019 σε καλλιέργεια ούρων και ήταν εισαγόμενο. Επρόκειτο για έναν άνδρα 73 ετών, ο οποίος εισήχθη στη ΜΕΘ από αντίστοιχη ΜΕΘ θεραπευτηρίου. Το αίτιο της αρχικής του εισαγωγής ήταν πολυνευροπάθεια από Guillain-Barré. Στο ιστορικό του, αναφερόταν ότι στο προηγούμενο νοσοκομείο σε καλλιέργεια ούρων είχε ανιχνευτεί *Candida* spp. και δεν είχε ανιχνευτεί μικρόβιο σε άλλου είδους καλλιέργειες. Ο ασθενής επίσης είχε υποβληθεί σε τραχειοστομία.

Η πρώτη καλλιέργεια η οποία εστάλη κατά την εισαγωγή του ήταν καλλιέργεια ούρων, όπου ανιχνεύτηκε η *C. auris*. Οι καλλιέργειες αίματος και βρόγχων, ήταν στείρες. Η απάντηση εδόθη σχετικά γρήγορα και ο ασθενής αμέσως απομονώθηκε για την αποφυγή διασποράς. Στο συγκεκριμένο ασθενή, δεν έγινε έλεγχος φορέας, απλώς θεωρήθηκε ότι είναι αποικισμένος. Ο ίδιος ασθενής μετά από δύο εβδομάδες ανέπτυξε την 1<sup>η</sup> θετική αιμοκαλλιέργεια με *C. auris*, η οποία απομονωνόταν σε επαναλαμβανόμενες αιμοκαλλιέργειες, μέχρι τρεις μήνες αργότερα. Το μυκητόγραμμα έδειξε αντοχή μόνο στη φλουκοναζόλη (MIC >32 μg/mL). Όταν ο ασθενής σταθεροποιήθηκε κλινικά, μεταφέρθηκε στη Νευρολογική κλινική, όπου παρέμεινε για ένα μήνα και εν συνεχεία στην Παθολογική κλινική, όπου παρέμεινε για τους επόμενους 4 μήνες. Σε επαναλαμβανόμενες καλλιέργειες αίματος και καθετήρα σε αυτούς τους 4 μήνες, εκτός από *C. auris*, απομονώθηκαν επίσης πολυανθεκτικά *A. baumannii*, *K. pneumoniae* (MBL) και *P. aeruginosa*. Ο ασθενής μετά από παραμονή 5 μηνών στο Νοσοκομείο, κατέληξε.

Το 2<sup>ο</sup> περιστατικό, ήταν ένας άνδρας, 90 ετών με άνοια, ο οποίος εισήχθη στην Παθολογική κλινική τον 12/2019 λόγω αναιμίας, απώλειας βάρους και λοίμωξη του ουροποιητικού. Ο ασθενής είχε μία μακρά νοσηλεία στο νοσοκομείο, με επαναλαμβανόμενες εισαγωγές εξαιτίας της κατάστασής του, είχε παρουσία ξένων σωμάτων- καθετήρα Folley και Κεντρική Φλεβική Γραμμή (ΚΦΓ) και η *C. auris* απομονώθηκε σε καλλιέργεια ούρων μετά από αρκετούς μήνες (10/2020). Στις επόμενες καλλιέργειες ούρων, αναπτύχθηκε *P. aeruginosa*, VRE *E. faecium* και *K. pneumoniae*. Ο ασθενής απεβίωσε μετά μία εβδομάδα με αίτιο θανάτου οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και λοίμωξη αναπνευστικού από εισρόφηση.

Το περιστατικό το οποίο μας έκανε και τη μεγαλύτερη εντύπωση, ήταν μία εισαγωγή η οποία πραγματοποιήθηκε τον 11/2021 στη ΜΕΘ, από ΜΕΘ άλλου Δημόσιου Νοσοκομείου, όπου είχε εισαχθεί για αντικατάσταση Αορτικής βαλβίδας, με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, είχε τραχειοστομία και ήταν σηπτικός. Ο συγκεκριμένος είχε εισαχθεί στη ΜΕΘ, με την υποσημείωση ότι είχε καλλιέργεια ούρων αλλά και αιμοκαλλιέργεια θετική με *Candida spp*, και σε όλες τις καλλιέργειες οι οποίες εστάλησαν μετά την εισαγωγή του- φορείας, ούρων, βρόγχων, αίματος- απομονώθηκε η *C. auris*. Ο ασθενής κατέληξε μετά από 1,5 μήνα.

Συνολικά, αρκετοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει *C. auris* σε διάφορες καλλιέργειες. Το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ενεπλάκησαν 83 ασθενείς με θετικές καλλιέργειες ούρων, αίματος, καθετήρων, έλεγχο φορείας μεμονωμένα ή συνδυασμό αυτών.

**Πίνακας 2.** Περιστατικά *C. auris*/έτος

Έτος	Αίμα	Ούρα	Καθετήρες	Φορείες
1/9/2019- 31/12/2019	1	1	0	0
2020	6	6	1	7
2021	7	4	1	8
1/1/2022- 30/9/2022	18	20	5	23
<b>Σύνολο</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>7</b>	<b>48</b>

Μία φορά στο διάστημα της μελέτης διαπιστώθηκε αρκετά σοβαρή νοσοκομειακή επιδημία λόγω της μεγάλης διασποράς σε διαφορετικούς θαλάμους και ορόφους.

Η επιδημία αυτή είχε διάρκεια περίπου 5 μήνες (9/2020-2/2021). Το πρώτο κρούσμα, ήταν η ανίχνευση της *C. auris* σε καλλιέργεια ούρων ασθενούς ο οποίος νοσηλευόταν ήδη > 6 μήνες, με αίτιο εισόδου αναιμία, απώλεια βάρους και πρόσφατα λοίμωξη ουροποιητικού. Ο ασθενής απομονώθηκε, έγινε απολύμανση του θαλάμου, τέθηκαν σε καραντίνα οι συν-νοσηλευόμενοι, ελέγχθηκαν με φορείες και καλλιέργειες ούρων και ήταν αρνητικοί. Μετά από 6, 10, και 14 ημέρες, παρουσίασαν *C. auris* σε καλλιέργεια ούρων, άλλοι τρεις ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύονταν σε

διαφορετικούς θαλάμους και ορόφους και επιπλέον είχαν στείρες τις προηγούμενες αντίστοιχες καλλιέργειες και νοσηλεύονταν ήδη 2 εβδομάδες, ένα μήνα και 3 εβδομάδες αντίστοιχα. Το γεγονός αυτό, προβλημάτισε ιδιαίτερα και ξεκίνησε επισταμένος έλεγχος. Το Νοσοκομείο μας έχει την ιδιαιτερότητα ότι δεν έχει οριοθετημένα κλινικά τμήματα, αλλά οι ασθενείς της κάθε κλινικής είναι διασκορπισμένοι σε διάφορους θαλάμους και ορόφους και συν-νοσηλεύονται με ασθενείς άλλων κλινικών. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς απομονώθηκαν και ξεκίνησε συστηματικός έλεγχος ασθενών, προσωπικού και άψυχων υλικών. Εκτός από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, ελέγχθηκαν και οι τραυματιοφορείς, τραπεζοκόμοι και το προσωπικό καθαριότητας που έμπαιναν στους συγκεκριμένους θαλάμους. Όλοι οι συν-νοσηλευόμενοι ελέγχθηκαν με φορείες μηροβουβωνικών πτυχών, ενώ το προσωπικό με επιπλέον έλεγχο ρινικής φορείας και ελέγχθηκε όλος ο ιματισμός τους (ιατρών, νοσηλευτών, τραπεζοκόμων, καθαριστριών). Πάρθηκαν συνολικά 35 φορείες έμψυχου και 165 φορείες άψυχου υλικού ( κρεβάτια, στρώματα, κομοδίνα, ντουλάπες, καρέκλες, πατώματα, κουρτίνες, βρύσες, διακόπτες, τηλέφωνα, ντοσιέ, τροχήλατα, ροόμετρα, πιεσόμετρα, ηλεκτροκαρδιογράφοι).

Συνολικά ενεπλάκησαν 14 ασθενείς, 7 με θετική ουροκαλλιέργεια για *C. auris*, 4 με θετική αιμοκαλλιέργεια (οι δύο από αυτούς είχαν και θετική καλλιέργεια ούρων) και όλοι τους είχαν θετική φορεία μηροβουβωνικών. Από τα άψυχα αντικείμενα, θετικές ήταν οι φορείες σε 7 κρεβάτια, 3 κομοδίνα, 1 στρώμα, 2 πόμολα και 1 βρύση (14/165 ή 8,48%). Όλα τα άτομα του προσωπικού, ήταν αρνητικά στον έλεγχο φορείας, αλλά σε 5 από αυτά, ανευρέθηκε η *C. auris* στον ιματισμό τους και συγκεκριμένα σε ιατρικές ρόμπες, γεγονός που πιστεύουμε ότι συνετέλεσε στην εξάπλωσή της στο Νοσοκομείο. Η απολύμανση έγινε με συγκέντρωση χλωρίου 1000ppm, σύμφωνα με τις οδηγίες του ΕΟΔΥ και ο έλεγχος φορείας επαναλήφθηκε και μετά την απολύμανση. Όλος ο έλεγχος ήταν αρνητικός για *C. auris*.

Τα υπόλοιπα περιστατικά στο Νοσοκομείο, ήταν περιστατικά ασθενών οι οποίοι ήταν ήδη νοσηλευόμενοι για αρκετό καιρό. Σε κάποια από αυτά, το αποτέλεσμα υποθέτουμε ότι ήταν η μετάδοση της *C. auris* από ασθενείς με συν-νοσηλεία, σε γειτονικά κρεβάτια στον ίδιο θάλαμο και σε κάποια άλλα η ελλιπής τήρηση των μέτρων προστασίας –υποθετικά πάντα γιατί δεν μπορούμε να πούμε με σιγουριά-



κυρίως λόγω καθυστέρησης ελέγχου με επαναλαμβανόμενες φορείες. Επίσης ανευρέθηκαν θετικοί 6 ασθενείς σε καλλιέργεια ούρων, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν μετά από καιρό στον ίδιο θάλαμο και κατά κύριο λόγο στο ίδιο κρεβάτι με άλλον προηγούμενο θετικό ασθενή, κάνοντάς μας να υποθέσουμε ότι υπήρχε μία πιθανότητα να μην είχε γίνει καλή απολύμανση, ένα σημαντικό σημείο το οποίο μας ίσως είχε διαφύγει αρχικά και μας επισήμανε την σημασία της σωστής απολύμανσης και του επανελέγχου αυτής με νέες φορείες άψυχου υλικού.

Συνολικά 32 ασθενείς με θετική αιμοκαλλιέργεια απομονώθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 1/1/2019-30/9/22. Σε περίπου 20 (62,5%) από αυτούς, 1 μήνα περίπου πριν απομονώθηκε σε αιμοκαλλιέργεια πολυανθεκτική *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ή *K. pneumoniae*, ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς απομονώθηκαν οι συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί ένα περίπου μήνα μετά τη καντινταιμία, εκτός από δύο ασθενείς οι οποίοι είχαν ήδη παρουσιάσει καντινταιμία από *C. albicans*. Θα πρέπει να λάβουμε υπόψη το γεγονός ότι από κάποιες κλινικές, κυρίως τις Χειρουργικές, τα στοιχεία είναι ελλιπή καθώς δεν ήταν τόσο ευαισθητοποιημένες, ώστε να στέλνουν συχνές καλλιέργειες ή έλεγχο φορείας. Τα πιο ενημερωμένα περιστατικά είναι αυτά τα οποία νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ ή στις Παθολογικές κλινικές, αλλά και πάλι, ο έλεγχος φορείας είχε ατονήσει λόγω του υπερβολικού φόρτου εργασίας λόγω του Covid και άρχισε να γίνεται κανόνας σε κάθε νέα εισαγωγή τον τελευταίο περίπου χρόνο, μετά την ευαισθητοποίησή τους λόγω των μικροεπιδημιών που παρουσιάστηκαν στο Νοσοκομείο μας. Είναι κατανοητό επομένως ότι κάποια αποικισμένα περιστατικά ενδεχομένως να διέφυγαν από τα αρχικά στάδια και αυτό να συνετέλεσε στην εξάπλωση της *C. auris* ή στη συνολικότερη επιβάρυνση κάποιων ασθενών.

Για τους υπόλοιπους 12 από τους 32 (37,5%) ασθενείς με καντινταιμία από *C. auris*, δεν υπάρχουν στοιχεία ως προς την έκβαση της νοσηλείας τους, καθώς είτε εξακολουθούν να νοσηλεύονται, είτε μεταφέρθηκαν σε άλλα νοσοκομεία ή κέντρα αποκατάστασης και είναι γνωστή η περαιτέρω εξέλιξή τους. Οι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν *C. auris* σε αποικισμό, ήταν ασθενείς οι οποίοι είχαν εισαχθεί στο Νοσοκομείο με διάφορες λόγους, από τις πιο απλούς έως πολύ σοβαρούς. Σε όσους από αυτούς απομονώθηκε *C. auris* σε αιμοκαλλιέργεια, οι 17/32 είχαν σοβαρά υποκείμενα νοσήματα και ήταν κατ' επέκταση ανοσοκατεσταλμένοι, με σηψαιμία,

εγκεφαλική αιμορραγία, Ca, ρήξη ανευρύσματος, πολυοργανική ανεπάρκεια, διασωληνωμένοι, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, με τρεις από αυτούς να παρουσιάζουν συν-λοίμωξη με τον SARS-CoV-2 (ο ένας ασθενής μολύνθηκε από τον ιό μετά την εισαγωγή του). Υπήρχαν και δύο περιστατικά τα οποία εισήχθησαν στο Νοσοκομείο με σοβαρή λοίμωξη του αναπνευστικού, απόρροια της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2. Τρεις ασθενείς ήταν ήδη αποικισμένοι με *C. auris* κατά την εισαγωγή τους, (9/2019, 1/2022 και 3/2022), είχαν παρατεταμένη πρόσφατη νοσηλεία σε άλλα νοσοκομεία και η μεταφορά τους έγινε στο Νοσοκομείο μας χωρίς να έχουν ελεγχθεί με φορείες.

Οι 29/32 (90,6%) ασθενείς οι οποίοι ανευρέθηκαν θετικοί σε καλλιέργεια αίματος στο Νοσοκομείο μας, ήταν ασθενείς οι οποίοι είτε είχαν πολυήμερη νοσηλεία, είτε εικάζουμε ότι μεταδόθηκε σε αυτούς από συν-νοσηλεία. Η απομόνωση της *C. auris* σε αιμοκαλλιέργεια, έγινε κατά μέσον όρο 1 μήνα μετά την απομόνωσή της σε έλεγχο φορέας δέρματος ή σε ουροκαλλιέργεια.

Οι ασθενείς οι οποίοι κατέληξαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στο νοσοκομείο μας, ήταν 18/32 (56,25%) και αυτό έγινε σε ένα χρονικό διάστημα από 3 ημέρες έως την ακραία περίπτωση ενός ασθενούς 8 μήνες μετά την πρώτη θετική καλλιέργεια αίματος για *C. auris*. Κατά κύριο λόγο, η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, κατέληξε σε 15 ημέρες-3 μήνες μετά . Τρεις ασθενείς κατέληξαν λίγες ημέρες μετά την εισαγωγή τους λόγω υποκείμενων νοσημάτων (<7 ημέρες). Από τους ασθενείς οι οποίοι κατέληξαν, δεν μπορούμε να πούμε με σιγουριά ότι αυτό ήταν αποτέλεσμα της λοίμωξης από *C. auris*, των υποκείμενων νοσημάτων τους, ή ένας συνδυασμός και των δύο.

**Πίνακας 3:** Δυνητικοί παράγοντες κινδύνου σε περιστατικά αιμοκαλλιιεργειών με *C. auris* κατά τη διάρκεια 1/1/2019-30/9/2022.

Παράγοντες κινδύνου	Αριθμός περιστατικών	Ποσοστό %
Κακοήθειες	2	6,25%
Νευρολογικές διαταραχές	6	18,75%
Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις (ΚΕΚ)	2	6,25%
Ανοσοκατεσταλμένοι	17	53,12%
Αναπνευστική ανεπάρκεια	5	15,62%
Νεφρική ανεπάρκεια	3	9,37%
Καρδιακή ανεπάρκεια	4	12,5%
SARS-Cov-2	5	15,62%
Ταυτόχρονη βακτηριακή λοίμωξη	19	59,37%
<b>Παρουσία ξένων σωμάτων</b>		
ΚΦΚ, Levin, ΠΦΚ, Ουροκαθετήρας	32	100%
Μηχανικός Αερισμός	12	37,5%
<b>Παράγοντες σχετιζόμενοι με τη νοσηλεία</b>		
Εισαγωγή στη ΜΕΘ	12	37,5%
Προηγούμενη νοσηλεία <6 μηνών	13	40,62%
Παραμονή στο νοσοκομείο >21 ημέρες	24	75%

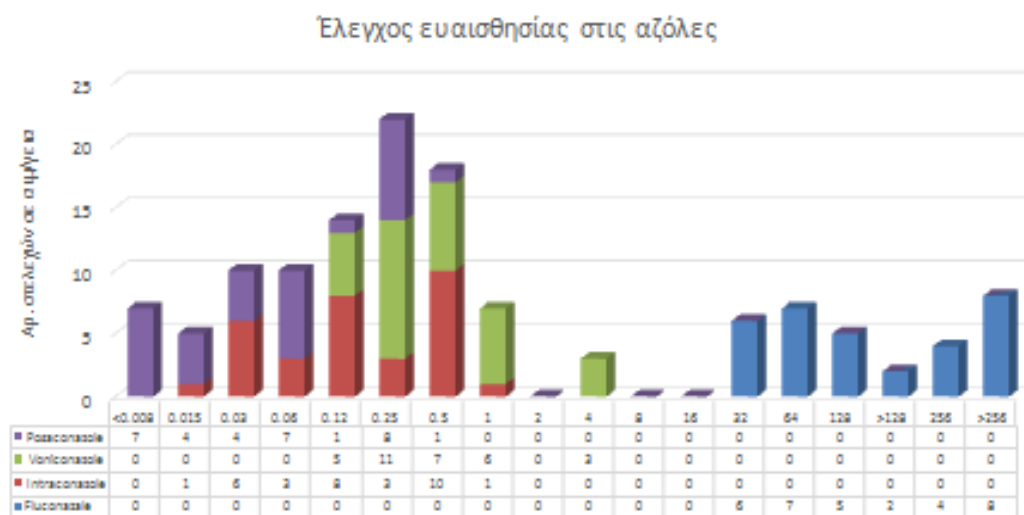
Αναφορικά με την ευαισθησία των απομονούμενων στελεχών, 7 στελέχη παρουσίασαν ευαισθησία στις εχινοκανδίνες και αμφοτερικίνη Β και αντοχή στη φλουκοναζόλη (MIC $\geq$ 32μg/ml), ενώ 22 στελέχη, παρουσίασαν MIC στην αμφοτερικίνη  $\geq$ 2 μg/ml, η οποία σύμφωνα με τις οδηγίες του CLSI ήταν ανθεκτικά. Από όλους τους ασθενείς συνολικά, τέσσερις είχαν αντοχή στην κασποφουγκίνη (MIC=8 μg/ml) και ένας ακόμα MIC>8. Ο ένας από τους τέσσερις με MIC=8, ήταν ένας ασθενής 52 ετών, ο οποίος νοσηλεύτηκε με πνευμονιοκοκκική μηνιγγίτιδα σε διαφορετική χρονική περίοδο από τους άλλους τρεις, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν την ίδια χρονική περίοδο και ο πρώτος από αυτούς ο οποίος είχε αιτία εισόδου “Ca πνεύμονα”, με προηγούμενες νοσηλείες σε άλλα νοσοκομεία.

Οι ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα αντιμυκητικά, γίνεται στη μέθοδο αναφοράς μικροαραιώσεων σε ζυμό (BMD) κατά CLSI και EUCAST. Οι δύο αυτές μέθοδοι είναι

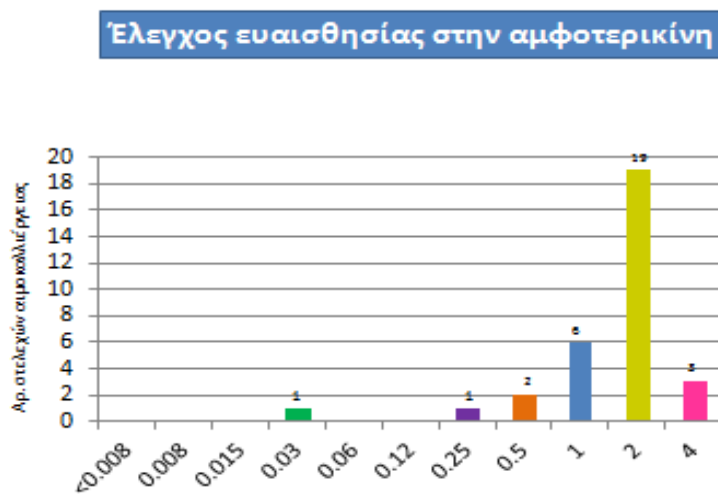
παρόμοιες, με απειροελάχιστες διαφορές. Και οι δύο χρησιμοποιούν ως ζωμό βάσης το RPMI 1640, και η επώαση είναι 24ωρη. Οι διαφορές είναι στην πυκνότητα του ελαιωρήματος:  $0.5 \times 10^3$  έως  $2.5 \times 10^3$  CFU/ml (CLSI) έναντι  $0.5 \times 10^5$  έως  $2.5 \times 10^5$  CFU/ml (EUCAST), την περιεκτικότητα του υλικού σε γλυκόζη 0.2% (CLSI) έναντι 2.0% (EUCAST), το στρογγυλό πάτο στα πηγαδάκια των μικροαραιώσεων (CLSI) έναντι των επίπεδων (EUCAST) και την τελική ερμηνεία των αποτελεσμάτων, οπτική κατά CLSI και φασματοφωτομετρική κατά EUCAST. (Arendrup MC, 2010)

Αναλυτικά, οι ευαισθησίες και οι αντοχές σε αμφοτερικίνη Β, αζόλες και εχινοκανδίνες, φαίνονται στα παρακάτω Γραφήματα 1-3.

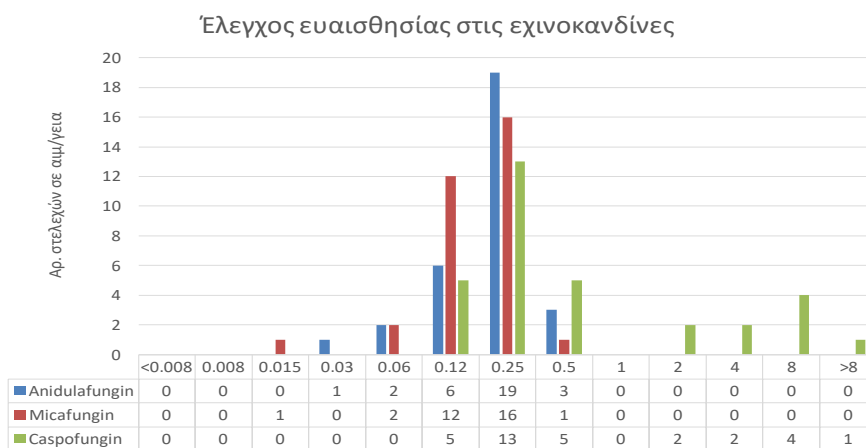
**Γράφημα 1.** Αποτελέσματα ελέγχου ευαισθησίας στις αζόλες



**Γράφημα 2.** Αποτελέσματα ελέγχου ευαισθησίας στην Αμφοτερικίνη Β

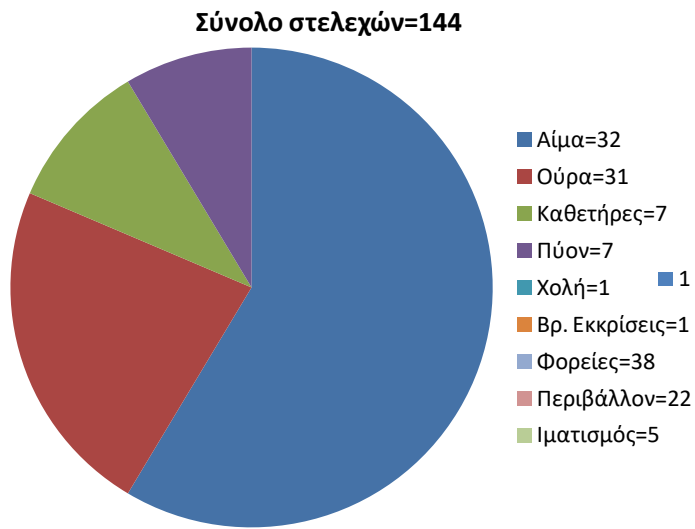


**Γράφημα 3.** Αποτελέσματα ελέγχου ευαισθησίας στις εχινοκανδίνες



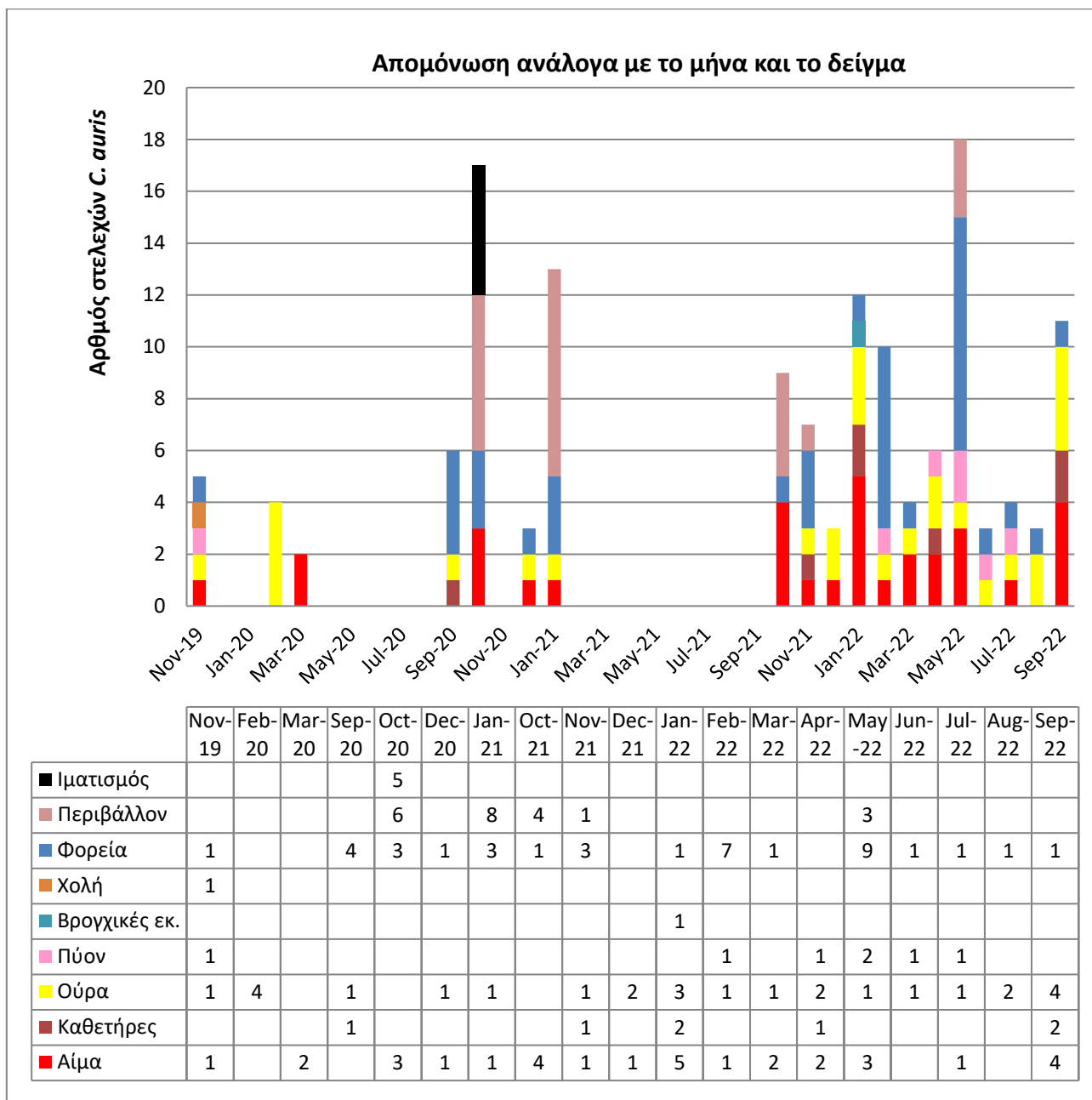
Τα αποτελέσματα αναφορικά με το είδος δείγματος απομόνωσης αποτυπώνονται στο παρακάτω Γράφημα 4, λαμβάνοντας υπόψιν ότι για κάθε ασθενή υπολογίσαμε μόνο ένα περιστατικό από κάθε είδος (συνολικός αριθμός ασθενών=83).

**Γράφημα 4.** Είδη δειγμάτων απομόνωσης *C. auris*



Αναλυτικά, όλα τα στελέχη που απομονώθηκαν στο Νοσοκομείο μας, αποτυπώνονται με χρονολογική σειρά στο παρακάτω γράφημα.

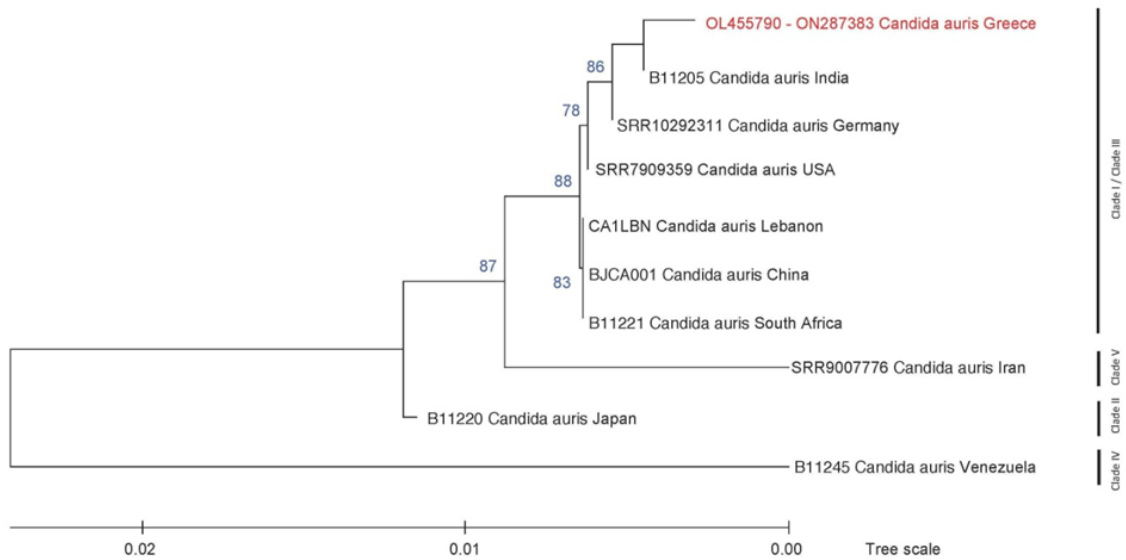
**Γράφημα 5.** Απομόνωση *C. auris* ανάλογα με το μήνα και το είδος δείγματος



## Μοριακή ανάλυση

Η γονοτυπική ανάλυση έδειξε ότι όλα τα στελέχη ταίριαζαν με αυτά της Νότιας Ασίας και Νότιας Αφρικής. Περαιτέρω ανάλυση κατά Sanger, τα κατέταξε στον κλάδο I της Νότιας Ασίας.

**Εικόνα 1** Εξελικτική ανάλυση η οποία βασίστηκε ταυτόχρονα στην ITS, RPB1, RPB2 και D1/D2 νουκλεοτιδική αλληλουχία των στελεχών της *C. auris* τα οποία απομονώθηκαν, ανέδειξε στην παρούσα μελέτη και άλλα στελέχη τα οποία ανήκαν στους κλάδους I και V. Απεικονίζεται το στέλεχος της *C. auris* καθώς και η χώρα από την οποία απομονώθηκε.





## Συζήτηση

Οι λοιμώξεις από τα είδη *Candida*, θεωρούνται απειλή για τη Δημόσια υγεία, ιδιαίτερα για τους νοσηλευόμενους ασθενείς (Kullberg BJ 2015, Cortegiani A. 2017). Η *C. albicans*, θεωρείται ότι είναι ο μύκητας ο εκτενέστερα μελετημένος και ο οποίος αποτελεί τη συχνότερη αιτία των απειλητικών για τη ζωή μυκηταϊμιών. Παράλληλα όμως, αρχίζει να αυξάνεται και το ενδιαφέρον για τα είδη *non albicans*, όπως τις *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* και *C. krusei* (Cortegiani A 2019, Chowdhary A 2017), οι οποίες συνδέονται με διεισδυτικές λοιμώξεις και συνεχώς αυξανόμενα υψηλά ποσοστά θεραπευτικής αποτυχίας, καθώς παρουσιάζουν μία κλιμακούμενη αντοχή στις εχινοκανδίνες και αζόλες. Αυτό συμβαίνει καθώς η χορήγηση των αντιμυκητικών μπορεί να έχει σαν επακόλουθο την επίκτητη αντοχή τους, αλλά επίσης έχει παρατηρηθεί και η ενδογενής αντοχή ειδών *non-albicans* σε διάφορες τάξεις των συγκεκριμένων θεραπευτικών σκευασμάτων (Alexander BD, 2013).

Τα τελευταία χρόνια, στο “κάδρο” των μυκήτων έχει προστεθεί και η *C. auris*, η οποία παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Από το καθόλα τυχαίο γεγονός ανακάλυψής της το 2009 (Sato et al 2009), σύντομα εξαπλώθηκε ταυτόχρονα και στις πέντε ηπείρους, και η παρουσία της στα νοσοκομεία αντιμετωπίζεται με μεγάλη ανησυχία (Kim M-N 2009). Η απομόνωσή της εστιάζεται σε νοσοκομειακούς ασθενείς (Chowdhary A 2016), διασπείρεται εύκολα στο νοσοκομειακό περιβάλλον και παρουσιάζει υψηλή αντοχή στα αντιμυκητικά φάρμακα (Ben-Ami R 2017), με επακόλουθο υψηλά ποσοστά θνητότητας (Rudramurthy SM 2017). Επιπλέον, η δυσκολία ταυτοποίησής της (Kathuria S 2015) μαζί με όλους τους υπόλοιπους λόγους, δημιουργούν ένα εκκρηκτικό μείγμα και σήμερα η *C. auris* θεωρείται ως ένα από τα πιο σημαντικά αναδυόμενα παθογόνα, εξασκώντας τεράστια πίεση στα συστήματα υγείας.

Ο Chowdhary et al, κατέγραψαν την 1<sup>η</sup> επιδημία *C. auris* στην Ινδία το 2013. Η Ινδία έχει πολύ υψηλά ποσοστά καταγεγραμμένων περιστατικών *C. auris*, λόγω του συνωστισμού που επικρατεί στα νοσοκομεία, καθώς και των ελλιπών μέτρων προφύλαξης και απολύμανσης. Τα ποσοστά μυκηταϊμιών από *C. auris*, κυμαίνονται από 5-30% (Rudramurthy SM 2017).

Στις ΗΠΑ, τα περισσότερα περιστατικά απόμόνωσης της *C. auris*, θεωρούνται εισαγόμενα. Στελέχη στο Ιλλινόις και στη Νέα Υόρκη, ανήκαν στον ίδιο κλάδο με αυτό της Νότιας Αμερικής και Νότιας Ασίας (Tsay S, 2017), χωρίς όμως να αποκλείεται το γεγονός τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά να αποκτήθηκαν μέσω εσωτερικής μετάδοσης σε δομές υγείας (Vallabhaneni S, 2017).

Στην Ευρώπη, το Ηνωμένο Βασίλειο και η Ισπανία, ήταν οι πρώτες χώρες στις οποίες καταγράφηκαν επιδημίες από *C. auris* (ECDC 2018). Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η επιδημία είχε διάρκεια αρκετών μηνών (Απρίλιος 2015-Ιούλιος 2016), σε καρδιοχειρουργικό κέντρο του Λονδίνου, με 50 αναφορές περιστατικών με υψηλή μεταδοτικότητα και ταχύ αποικισμό (Schelenz S, 2016). Όσο για την Ισπανία, η επιδημία αναφέρθηκε στη Βαλένθια, στη ΜΕΘ, όπου από τέσσερα αναφερόμενα περιστατικά μεταξύ Απριλίου-Ιουνίου 2016, η κατάσταση πήρε ενδημικές διαστάσεις και μέχρι τον Ιανουάριο του 2017, είχαν αποικιστεί από *C. auris* ήδη 140 ασθενείς, 41 ασθενείς παρουσίασαν μυκηταιμίες από *C. auris* και 5 ασθενείς ανέπτυξαν σηπτικές μεταστατικές επιπλοκές (Ruiz Gaitan AC, 2017). Αυτή είναι και η μεγαλύτερη αναφερόμενη επιδημία σε Ευρωπαϊκό έδαφος, όπου σύμφωνα με τη γενοτυπική ανάλυση, εμπλέκεται και ένα διαφορετικό στέλεχος από το αρχικό (Ruiz Gaitan, 2018).

Κατά τη διάρκεια του 2020 και 2021, παρουσιάστηκε μία γενικότερη αύξηση των καταγεγραμμένων περιστατικών και πολλές χώρες άρχισαν να αναφέρουν συρροές κρουσμάτων σε δομές υγείας. Ο ρόλος του SARS-CoV-2 κατά την πανδημία COVID-19, είναι δύσκολο να αποσαφηνιστεί. Ο περιορισμός των ταξιδιών, έπαιξε σαφώς ρόλο στη μείωση των εισαγόμενων κρουσμάτων, αλλά αναφέρθηκαν επιδημίες σε μονάδες νοηλείας ασθενών με COVID-19 (Prestel F. 2020, Allaw F. 2021).

Ο λόγος για τον οποίο σε κάποιες περιπτώσεις παρουσιάζεται μεγάλης έκτασης ενδονοσοκομειακή διασπορά και σε άλλες παρατηρούνται μόνο σποραδικά κρούσματα με περιορισμένα περιστατικά μετάδοσης, είναι άγνωστος. Παρά το γεγονός ότι ο ακριβής τρόπος μετάδοσης δεν έχει αποσαφηνιστεί, εικάζεται ότι η μετάδοση γίνεται μέσω του υγειονομικού προσωπικού από μολυσμένες επιφάνειες. Οι εμμένουσες επιδημίες, έχουν συνδεθεί επίσης με τη μεταφορά της *C. auris* από μολυσμένες επιφάνειες, μέσω των χεριών του προσωπικού (Tsay S. 2017, Schelenz S. 2016, Biswal M. 2017). Παρόλα αυτά, υπάρχει δυσκολία στην πλήρη διευκρίνιση του

ρόλου των υγειονομικού προσωπικού καθώς, όταν η *C. auris* εισέλθει στο νοσοκομειακό περιβάλλον, είναι θέμα χρόνου ο αποικισμός των ασθενών και η εξάπλωσή της.

Τα μεμονωμένα περιστατικά όμως, θεωρούνται ότι είναι η κορυφή του παγόβουνου, καθώς περιορισμένος αριθμός περιστατικών φτάνουν στο εργαστήριο για ταυτοποίηση και δεν γίνεται πάντα ιχνηλάτηση των επαφών ώστε να αποκλειστεί η περαιτέρω μετάδοση. Η έγκαιρη διάγνωση της *C. auris*, δεν έχει μόνο σημασία στη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση, αλλά και στην αποτελεσματικότητα των μέτρων προφύλαξης και διασποράς. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς έχουν απομονωθεί και απολυμανθεί, εξακολουθούν να είναι αποικισμένοι, καθώς μπορούν να υπάρξουν συνεχείς επαναμολύνσεις λόγω της μη σωστής ή καθόλου απολύμανσης του άψυχου υλικού. Η δική μας εμπειρία, μας έδειξε ότι η ενδεδειγμένη απολύμανση του άψυχου υλικού που έχει σχέση με τον ασθενή και ο επανάλεγχος, είναι πολύ σημαντικοί παράγοντες ως προς την εκρίζωση της *C. auris*, καθώς και η ανεύρεση ενός μεμονωμένου περιστατικού χρήζει άμεσης παρέμβασης καθώς μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη εξάπλωσή της (Tsay S, 2018). Δυστυχώς, ακόμα και στην Ευρώπη, υπάρχουν χώρες οι οποίες δεν έχουν, ή πρόσφατα εισήγαγαν οδηγίες πρώιμης ανίχνευσης και ανταπόκρισης, τόσο σε κλινικό όσο και σε εργαστηριακό επίπεδο (Kohlenberg A, 2018).

Η έγκαιρη ανίχνευση της *C. auris*, είναι πολύ σημαντική, ως προς την αποφυγή του αποικισμού, των διεισδυτικών λοιμώξεων και της πρόκλησης των επιδημιών. Το γεγονός ότι στην Ευρώπη, παρά τα συνεχώς αναφερόμενα περιστατικά, υπάρχουν ακόμα χώρες οι οποίες δεν έχουν ένα εθνικό κέντρο αναφοράς μυκήτων ή επίσημη καταγραφή και ενημέρωση για τα περιστατικά *C. auris* σε εθνικό επίπεδο, είναι ανησυχητικό (Kullberg BJ. 2015). Λόγω της έλλειψης ή αδυναμίας εργαστηριακής υποδομής για την ταυτοποίηση των μυκήτων, η αναγνώρισή του γίνεται γνωστή όταν έχει πιά ήδη ξεσπάσει η επιδημία και είναι δύσκολα ελεγχόμενη.

Τα κέντρα αναφοράς μυκήτων, είναι πολύ σημαντικά λόγω των αυξημένων αναγκών θεραπείας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, τόσο στη χορήγηση αντιμικροβιακής, όσο και αντιμυκητικής θεραπείας ή στη χορήγηση προφυλακτικής αγωγής. Ελλείψει αυτών, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μυκητικών λοιμώξεων, χορήγησης

λανθασμένης θεραπείας με υποτροπή αυτών, ή ακόμα και εμφάνιση αντοχής στην εμπειρική θεραπεία. Αυτό αντανακλά πλήρως στην περίπτωση της *C. auris*, καθιστώντας απαραίτητη τόσο την ικανότητα ανίχνευσής της όσο και συλλογής πληροφοριών ως προς ανταπόκρισή της στα διάφορα αντιμυκητικά.

Τα Κέντρα Αναφοράς Μυκήτων, μπορούν να συμβάλλουν επιπλέον στον έλεγχο και πρόληψη των μυκητικών λοιμώξεων, μόνο όταν οι κλινικοί και εργαστηριακοί ιατροί είναι ενήμεροι αλλά και ευαισθητοποιημένοι για όλους τους προαναφερόμενους κινδύνους και ανταποκρίνονται τάχιστα σε μία ενδεχόμενη λοίμωξη από *Candida spp* ή σε ανίχνευση μίας *C. auris*.

Το πρόβλημα σε όλες γενικώς τις μονάδες υγείας, είναι αυτό της υποδιάγνωσης, καθώς πολλά μικροβιολογικά εργαστήρια, εκτός του ότι μπορεί ακόμα και τώρα να μην ταυτοποιούν τους μύκητες σε επίπεδο είδους, να χρησιμοποιούν παραδοσιακές τεχνικές για την ταυτοποίησή τους, οι οποίες είναι βασισμένες στις χημικές ιδιότητες, όπως το API 32C, ή παλαιότερα προγράμματα των συστημάτων Vitek και Phoenix (Kathuria S. 2015, Jeffery-Smith A. 2018).

Στο Νοσοκομείο μας, σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι ανευρέθησαν θετικοί, ακολουθήθηκε αυστηρά το πρωτόκολλο του νοσοκομείου σύμφωνα με τις οδηγίες του ΕΟΔΥ, που περιλάμβανε απομόνωση του ασθενούς, έλεγχος όλων των συννοσηλευόμενων, απολύμανση των χώρων και έλεγχος με φορείες των άψυχων υλικών. Ειδικά για τη ΜΕΘ, ο έλεγχος ήταν ακόμα πιο αυστηρός, ο οποίος περιελάμβανε επιπλέον και τον έλεγχο φορείας όλου του προσωπικού. Το χρονικό διάστημα το οποίο η ΜΕΘ κλείνει για 15 ημέρες για απολύμανση, κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού, έγινε έλεγχος όλων των άψυχων υλικών και χώρων τόσο πριν όσο και μετά την απολύμανση.

Στην παρούσα μελέτη, επικεντρωθήκαμε περισσότερο στις αιμοκαλλιέργειες οι οποίες ανευρέθησαν θετικές στην *C. auris*. Παρά το γεγονός, ότι η *C. auris* δεν ήταν το κυριότερο αίτιο μυκηταιμίας στο Νοσοκομείο μας κατά το χρονικό αυτό διάστημα, προκάλεσε εκτεταμένη διασπορά στο νοσοκομειακό χώρο. Οι κλινικές οι οποίες ενεπλάκησαν κυρίως, ήταν οι παθολογικές και η ΜΕΘ του νοσοκομείου μας, οι οποίες ήταν και οι πιο ευαισθητοποιημένες και από τις οποίες υπήρξαν τα περισσότερα

στελέχη, ενώ δεν υπήρξε η ίδια αντιμετώπιση και από τις υπόλοιπες κλινικές και κυρίως τις χειρουργικές, από τις οποίες δεν υπήρξε ο ίδιος επισταμένος έλεγχος φορέας κατά την εισαγωγή ή η αποστολή αιμοκαλλιιεργειών σε περίπτωση πυρετικού κύματος. Θεωρούμε όμως ότι δεν έχει υπάρξει ιδιαίτερη διαφυγή περιστατικών, λόγω του ότι όλες οι κλινικές του νοσοκομείου μας, συνεργάζονται στενά με τη μονάδα λοιμώξεων, η οποία και είναι ιδιαίτερος σαφής στις οδηγίες που δίνει, ευέλικτη και κάνει εξονυχιστική έρευνα σε περίπτωση επιδημιών .

Τα αποτελέσματα τα οποία απορρέουν από τη μελέτη των μυκητογραμμάτων του νοσοκομείου μας, συμβαδίζουν με αυτά άλλων νοσοκομείων Ελληνικών και Ευρωπαϊκών, επιβεβαιώνοντας ότι η *C. auris* έχει αρχίσει να αναπτύσσει αντοχή και σε άλλες κατηγορίες φαρμάκων εκτός της φλουκοναζόλης, πράγμα το οποίο καθιστά απαραίτητο τον έλεγχο όλων των διαθέσιμων αντιμυκητικών, με σκοπό την χορήγηση της σωστότερης θεραπείας. Αυτή τη στιγμή στις ΗΠΑ, το 85% των στελεχών, έχουν φλουκοναζόλη με MIC>64 µg/mL, 33% έχουν αμφοτερικίνη Β με MIC>1 µg/mL και το 1-3% έχουν Fks μεταλλάξεις με αποτέλεσμα αντοχή στις εχινοκανδίνες (CDC unpublished data). Οι εχινοκανδίνες θεωρούνται 1<sup>η</sup> θεραπευτική επιλογή για τις λοιμώξεις από μυκηταιμίες, οι οποίες τείνουν να παρουσιάζουν αυξητικά ποσοστά αντοχής στην *C. auris* (Lyman M, 2021). Η θεραπεία με τη λιποσωμική αμφοτερικίνη Β θα μπορούσε να θεωρηθεί ως επιλογή, σε περιπτώσεις με MIC>32 µg/mL στη φλουκοναζόλη και MIC>2 µg/mL στις εχινοκανδίνες.

Ειδικά όμως για την θεραπεία της *C. auris* με την αμφοτερικίνη Β, υπάρχουν κάποιοι προβληματισμοί. Ο πρώτος είναι ότι δεν υπάρχουν όρια κατά CLSI σχετικά με την αμφοτερικίνη Β σε κάποιο είδος *Candida* και μετά από μία περιορισμένη μελέτη χρησιμοποιείται η MIC>=2 µg/mL ως ανθεκτική (Park BJ, 2006). Η πλειοψηφία των στελεχών *Candida spp* έχουν MIC<1 µg/mL (Toda M, 2019). Στις ΗΠΑ το 1/3 των στελεχών της *C. auris* είχαν MIC>1 µg/mL και για την *C. auris* θεωρήθηκε ότι με MIC<1 µg/mL το αποτέλεσμα χαρακτηρίζεται ως “ευαίσθητο” και MIC>2 µg/mL ως “ανθεκτικό”. Ο δεύτερος λόγος είναι ότι η μέθοδος μικροαραιώσεων (BMD) έχει ένα στενό εύρος τιμών στην MIC (0,125-1 µg/mL), ενώ με τη διαβαθμιζόμενη διάχυση υπάρχει μεγαλύτερο εύρος, αλλά μικρότερες τιμές MIC (Park BJ, 2006).

Τα στελέχη της *C. auris* τα οποία παρουσιάζουν MIC>1 µg/mL και έχουν ελεγχθεί με διάφορες μεθοδολογίες είναι λίγα και δεν μπορούμε να διεξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα ως προς το ποια μεθοδολογία θεωρείται η πιο κατάλληλη. Στην *C. auris* η πιο συχνή μεθοδολογία η οποία χρησιμοποιείται είναι το Vitek 2 το οποίο δίνει υψηλές τιμές MIC>2 µg/mL, συγκρινόμενο με τη μέθοδο BMD κατά CLSI και τη μέθοδο διάχυσης σε άγαρ (Kathuria S, 2015).

Το CLSI και το EUCAST θεωρούν ότι η BMD είναι η μέθοδος αναφοράς και η EUCAST, έχει ορίσει κλινικά όρια ευαισθησίας για ορισμένα είδη *Candida* –όχι συγκεκριμένα για την *C. auris*- με MIC≤1 µg/mL ως ευαίσθητα και MIC>1 µg/mL ως ανθεκτικά. Μελέτες που να συνδέουν την MIC της αμφοτερικίνης B με την έκβαση του ασθενούς, δεν υπάρχουν και έτσι η ευαισθησία της αμφοτερικίνης B στη θεραπεία της πολυανθεκτικής *C. auris*, θα πρέπει να αξιολογείται με προσοχή.

Οι οδηγίες για την αντιμετώπιση και θεραπεία της *C. auris* την παρούσα χρονική στιγμή είναι ανεπαρκείς και γι αυτό το λόγο, το βάρος έχει δοθεί στα μέτρα πρόληψης και πρώιμης ανίχνευσής της με σκοπό τον περιορισμό της εξάπλωσης και έγκαιρης έναρξης της θεραπείας της.

### **Συμπεράσματα**

Η *C. auris*, έχει αναδυθεί ως ένα νέο παθογόνο και πολλά είναι τα ερωτήματα τα οποία προβληματίζουν την ιατρική κοινότητα. Ανήκει στην κατηγορία των αναδυόμενων παθογόνων και ο πρωταρχικός σκοπός είναι ο έλεγχος της εξάπλωσής του και αυτό γιατί συνδέεται με διεισδυτικές λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Οι προβληματισμοί είναι πολλοί.

- Πώς έχει καταφέρει μέσα σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα να διασπαρθεί ταυτόχρονα σε όλα τα γεωγραφικά μήκη και πλάτη;
- Πώς οι κλάδοι είναι τόσο ξεχωριστοί φυλογενετικά. αλλά αναδύθηκαν ταυτόχρονα;
- Πώς προέκυψε η πολυανθεκτικότητα
- Η αναπαραγωγή του συγκεκριμένου ζυμομύκητα γίνεται σεξουαλικά ή ασεξουαλικά και έχει σχέση με την εμφάνισή του ως παθογόνου;

- Θα είναι εφικτή με τα νέα αντιμυκητιακά η αποτελεσματική αντιμετώπιση των λοιμώξεων από *C. auris*;

Τα ερωτήματα είναι πολλά, οι υποθέσεις πολλές. Οι λοιμώξεις από *C. auris*, είναι πιο εκτεταμένες στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες και αυτό διότι γίνεται συστηματικότερος έλεγχος και χρησιμοποιούνται σύγχρονες μέθοδοι διάγνωσης και ταυτοποίησης. Η λανθασμένη διάγνωση ή υποδιάγνωση, η νοσοκομειακή εξάπλωση, η αποτυχία της θεραπευτικής αντιμετώπισης και τα υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας, είναι μία πρόκληση που αντιμετωπίζουν οι δομές υγείας. Έως ότου αρχίσουν τα ερωτήματα να απαντώνται, οι περιορισμένες γνώσεις μας για τους μηχανισμούς μετάδοσής της, μας αναγκάζουν σε επιλογές που έχουν ως σκοπό να αντισταθμίσουν το κόστος με την αντιμετώπιση της εξάπλωσης της λοίμωξης. Ελπίζουμε ότι με την πάροδο του χρόνου και την εντατικοποίηση των κλινικών μελετών να μπορέσουμε να την αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά.

## Γ. Βιβλιογραφία

1. Abastabar M, Haghani I, Ahangarkani F, Rezai MS, Taghizadeh Armaki M, et al. *Candida auris* otomycosis in Iran and review of recent literature. *Mycoses* 2019; 62:101-105.
2. Abdolrasouli A, Rhodes J, Beale MA, Hagen F, Rogers TR, Chowdhary A, et al. Genomic context of azole resistance mutations in *Aspergillus fumigatus* determined using whole-genome sequencing. *mBio* 2015; 6:e00536-15.
3. Agrawal PB, Narang A, Kumar P. Fluconazole. *Indian J. Pediatr.* 1996; 63:775–780.
4. Ahmad S., Alfouzan W. *Candida auris*: Epidemiology, Diagnosis, Pathogenesis, Antifungal Susceptibility, and Infection Control Measures to Combat the Spread of Infections in Healthcare Facilities. *Microorganisms* 2021; 9:807.
5. Alatoon A, Sartawi M, Lawlor K, AbdelWareth L, Thomsen J, Nusair A, et al. Persistent candidemia despite appropriate fungal therapy: first case of *Candida auris* from the United Arab Emirates. *Int J Infect Dis* 2018; 70:36–37.
6. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jimenez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1724-1732.
7. Aljazeera News. 3 May 2017. Venezuela’s worst economic crisis: what went wrong? Al Jazeera. <https://www.aljazeera.com/features/2017/5/3/venezuelas-worst-economic-crisis-what-went-wrong>.
8. Allaw F, Zahreddine NK, Ibrahim A, Tannous J, Taleb H, Bizri A, et al. First *Candida auris* Outbreak during a COVID-19 Pandemic in a Tertiary-Care Center in Lebanon. *Pathogens.* 2021; 10:157.
9. Arauz AB, Caceres DH, Santiago E, Armstrong P, Arosemena S, Ramos C, et al. Isolation of *Candida auris* from 9 patients in Central America: importance of accurate diagnosis and susceptibility testing. *Mycoses.* 2018; 61:44–47.
10. Arendrup CM, Chowdhary A, Jørgensen MK, Meletiadis J, 2020. Manogepix (APX001A) *In Vitro* Activity against *Candida auris*: Head-to-Head Comparison of EUCAST and CLSI MICs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64:e00656-20.



11. Arendrup MC, Garcia-Effron G, Lass-Flörl C, Lopez AG, Rodriguez-Tudela JL, Guenca-Estrella M et al. Echinocandin Susceptibility Testing of *Candida* Species: comparison of EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, disk diffusion, and agar dilution methods with RPMI and IsoSensitest media. *Antimicrob. Agents Chemother* 2010;54:426-439
12. Arikan R, Rex JH. Resistance to antifungal agents. In: Topley & Wilson's (Eds.), *Microbiology and Microbial Infections*. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester. UK, 2010.
13. Azar MM, Turbett SE, Fishman JA, Pierce VM. Donor-derived transmission of *Candida auris* during lung transplantation. *Clin Infect Dis* 2017;65:1040-2
14. Barreto LF. Camões and the Portuguese voyages of discovery. *UNESCO Courier XLII* 1989; 4:1-38.
15. Belkin A, Gazit Z, Keller N, Ben-Ami R, Wieder-Finesod A, Novikov A et al. *Candida auris* Infection Leading to Nosocomial Transmission, Israel, 2017. *Emerg Infect Dis*, 2018; 24:801-804.
16. Ben-Ami R, Berman J, Novikov A, Bash E, Shachor-Meyouhas Y, Zakin S, et al. Multidrug-resistant *Candida haemulonii* and *C. auris*, Tel Aviv, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2017; 23:195–203.
17. Berkow EL, Angulo D, Lockhart SR. In vitro activity of a novel glucan synthase inhibitor, SCY-078, against clinical isolates of *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother*.2017; 61:e00435-17.
18. Biswal M, Rudramurthy SM, Jain N, Shamanth AS, Sharma D, Jain K, et al. Controlling a possible outbreak of *Candida auris* infection: lessons learnt from multiple interventions. *J Hosp Infect*.2017; 97:363–370.
19. Button DJ, Lloyd GT, Ezcurra MD, Butler RJ. Mass extinctions drove increased global faunal cosmopolitanism on the supercontinent Pangaea. *Nat Commun* 2017; 8:733.
20. Cadnum JL, Shaikh AA, Piedrahita CT, Sankar T, Jencson AL, Larkin EL, et al. Effectiveness of disinfectants against *Candida auris* and other *Candida* species. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017; 38:1240–1243.

21. Calvo B, Melo AS, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect.* 2016; 73: 369-374.
22. Calvo B, Melo ASA, Perozo-Mena A, Hernandez M, Francisco EC, Hagen F, et al. First report of *Candida auris* in America: clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Inf Secur.* 2016;73:369–374.
23. Cadnum JL, Shaikh AA, Piedrahita CT, Sankar T, Jencson AL, Larkin EL, et al. Effectiveness of Disinfectants Against *Candida auris* and Other *Candida* Species. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2017; 38:1240-1243.
24. Cantera JL, Forsberg K, Welsh RM, Sexton DJ, Lockhart SR, Jackson BR, et al. Assessment of eight nucleic acid amplification technologies for potential use to detect infectious agents in low-resource settings. *PLoS One.* 2019; 14:e0215756.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Antibiotic Resistance Threats in the United States. Centers for Disease Control. [(accessed on 14 October 2021)];2019 December; Available online: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
26. Casadevall A. Fungi and the Rise of Mammals. *PLoS Pathog.* 2012; 8:e1002808.
27. Casadevall A., Kontoyiannis D.P., Robert V. On the Emergence of *Candida auris*: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds. *mBio.* 2019;10: e01397-19
28. Castro LA, Álvarez MI, Rozes F, Giusiano G., Martínez E. *Candida auris* infection in the central catheter of a patient without sepsis symptoms. *Colomb.Medica.* 2019;50:293–298.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antifungal Susceptibility Testing and Interpretation-*Candida auris*. (Accessed on 7 Dec 2019). Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html>
30. Centers for Disease Control and Prevention Website. Infection prevention and control for *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>. Updated 2019. Accessed January 10, 2020.
31. Centers for Disease Control and Prevention Website. Infection prevention and control for *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-antifungal.html>

32. Centers for Disease Control and Prevention Website. Infection prevention and control for *Candida auris*. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html>. 2018.
33. Arunaloke Chakrabarti, Prashant Sood, Shivaprakash M Rudramurthy, Sharon Chen, Harsimran Kaur, Malin Capoor, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med*. 2015; 41:285-295.
34. Chatterjee S, Alampalli SV, Nagesham RK, Chettiar ST, Joshi S, Tatu US. Draft genome of a commonly misdiagnosed multidrug resistant pathogen *Candida auris*. *BMC Genom*. 2015; 16:686.
35. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, et al. A multicentre study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *J. Antimicrob. Chemother*. 2018; 73:891–899.
36. Chowdhary A., Sharma A. The lurking scourge of multidrug resistant *Candida auris* in times of COVID-19 pandemic. *J. Glob. Antimicrob. Resist*. 2020; 22:175–176.
37. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, Agarwal K, Prakash A, Singh PK, et al. New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerg. Infect. Dis*. 2013; 19:1670-1673.
38. Chowdhary A, Tarai B, Singh A, Sharma A. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerg. Infect. Dis*. 2020; 26:2694–2696.
39. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: A rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog*. 2017; 13:e1006290.
40. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: ‘new kid on the block’ in hospital-associated infections? *J Hosp Infect*. 2016; 94:209–212.
41. Chow NA, De Groot T, Badali H, Abastabar M, Chiller TM, Meis JF. Potential fifth clade of *Candida auris*, Iran, 2018. *Emerg Infect Dis* 2019; 25:1780-1781.

42. Chow NA, Gade L, Tsay SV, Forsberg K, Greenko JA, Southwick KL, et al. Multiple introductions and subsequent transmission of multidrug-resistant *Candida auris* in the USA: A molecular epidemiological survey. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18:1377-1384.
43. Chow NA, Munoz J, Gade L, Berkow EL, Li X, Welsh RM, et al. 2020. Tracing the evolutionary history and global expansion of *Candida auris* using population genomic analyses. *mBio* 2020; 11(2): e01397-19.
44. Chybowska AD, Childers DS, Farrer RA, Barker BM. Nine things genomics can tell us about *Candida auris*. *Front Genet* 2020; 11:351.
45. Cortegiani A, Misseri G, Chowdhary A. What's new on emerginf resistant *Candida* species. *Intensive care Med.* 2019; 45(4):512-515
46. Cortegiani A, Russoto V, Giarratano A. Associations of antifungal treatments with prevention of fungal infection in critically ill patients without neutropenia. *JAMA.* 2017;317:311-312
47. Cortegiani A, Misseri G, Fasciana F, Giammanco A, Giarratano A, Chowdhary A. Epidemiology, clinical characteristics, resistance, and treatment of infections by *Candida auris*. *J Intensive Care*, 2018; 6:69.
48. De Crecy E, Jaronski S, Lyons B, Lyons TJ, Keyhani NO. Directed evolution of a filamentous fungus for thermotolerance. *BMC Biotechnol* 2009; 9:74
49. Dewaele K, Frans J, Smismans A, Ho E, Tollens T, Lagrou K. First case of *Candida auris* infection in Belgium in a surgical patient from Kuwait. *Acta Clin Belg.* 2018; 75(3): 221-228
50. Emara M, Ahmad S, Khan Z, Joseph L, Al-Obaid I, Purohit P, et al. *Candida auris* candidemia in Kuwait, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21:1091–1092.
51. Engelthaler DM, Casadevall A. On the emergence of *Cryptococcus gattii* in the Pacific Northwest: ballast tanks, tsunamis, and black swans. *mBio* 2019; 10:e02193-19.
52. Escandón P, Chow NA, Caceres DH, Gade L, Berkow EI, Armstrong P, et al. Molecular epidemiology of *Candida auris* in Colombia reveals a highly-related, country-wide colonization with regional patterns in amphotericin B resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2018;68:15-21.

53. European Center for Diseases Control (ECDC) *Candida auris* in Healthcare Settings—Europe (2016) [(accessed on 14 October 2021)]. Available online: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_Disp](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_Disp)
54. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Candida auris* in healthcare-settings- Europe. First Update. Stockholm:ECDC; 2018. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRa-Candida-auris-European-Union-countries.pdf>
55. Farooqi JQ, Jabeen K, Saeed N, Iqbal N, Malik B, Lockhart SR, et al. Invasive candidiasis in Pakistan: clinical characteristics, species distribution and antifungal susceptibility. *J Med Microbiol* 2013; 62:259–68.
56. Forsberg K, Woodworth K, Walters M, Berkow EL, Jackson B, Chiller T, et al. *Candida auris*: The recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med. Mycol.* 2018; 57:1-12.
57. Garcia-Solache MA, Casadevall A. Global warming will bring new fungal diseases for mammals. *mBio.* 2010; 1:e00061-10.
58. Guiraud R, Bosworth W, Thierry J, Delplanque A. Phanerozoic geological evolution of Northern and Central Africa: an overview. *J Afr Earth Sci* 2005; 43:83-143.
59. Hata DJ, Humphries R, Lockhart SR. *Candida auris*: An Emerging Yeast Pathogen Posing Distinct Challenges for Laboratory Diagnostics, Treatment, and Infection Prevention. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 144:107–114.
60. Hatori T. Tsunami source off Boso Peninsula-estimation of tsunami source area and magnitude of Enpo (1677), Genroku (1703) and 1953 Boso-oki tsunami. *Bull Earthq Res Inst* 1975; 50:83-91
61. Heckman DS, Geiser DM, Eidell BR, Stauffer RL, Kardos NL, Hedges SB. Molecular evidence for the early colonization of land by fungi and plants. *Science* 2001; 293:1129-1133.
62. Healey K R, Kordalewska M, Jiménez Ortigosa C, Singh A., Berrío I, Chowdhary A, et al. Limited ERG11 mutations identified in Isolates of *Candida auris* directly contribute to reduced azole susceptibility. *Antimicrob. Ag. Chemo.* 2018; 62:e01427-18.

63. Heath CH, Dyer JR, Pang S, Coombs GW, Gardam DJ. *Candida auris* sterna osteomyelitis in a man from Kenya visiting Australia, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:192-194
64. Heidarzadeh M, Pirooz MD, Zaker NH, Mokhtari M. 2007. Evaluating the tsunami hazard in the Persian Gulf and its possible effects on coastal regions. Available at [https://www.academia.edu/15023424/Evaluating the Tsunami Hazard in the Persian Gulf and its Possible Effects on Coastal Regions?ssrv=c](https://www.academia.edu/15023424/Evaluating_the_Tsunami_Hazard_in_the_Persian_Gulf_and_its_Possible_Effects_on_Coastal_Regions?ssrv=c). Last accessed on 5 October 2020.
65. Horton VM, Johnson JC, Kernien FJ, Patel DT, Lam CB, Cheong A, et al. *Candida auris* Forms High-Burden Biofilms in Skin Niche Conditions and on Porcine Skin.. *mSphere* 2020;5:e00910-19.
66. Hou X., Lee A., Jiménez-Ortigosa C., Kordalewska M., Perlin D. S., Zhao Y. Rapid detection of ERG11-Associated Azole Resistance and FKS -Associated Echinocandin resistance in *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63:e01811-18.
67. Jackson BR, Chow N, ForsbergK, Litvintseva AP, Lockhart SR, Welsh R, et al. On the origin of species: what might explain the rise of *Candida auris*? *J Fungi* 2019; 5:58.
68. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S., Jeffery K, Johnson EM, et al. *Candida auris*: a review of the literature. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31: e00029–17.
69. Johnson JC, Davis MJ, Huttenlocher A, Kernien FJ, Nett EJ. Emerging Fungal Pathogen *Candida auris* Evades Neutrophil Attack. *mBio* 2018;9: e01403-18.
70. Kanafani ZA, Perfect JR. Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis*, 2008; 46:120-8
71. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, Prakash A, Masih A, Kumar A, 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 Etest method. *J Clin Microbiol.* 2015; 53:1823–1830.

72. Katiyar S, Pfaller M, Edlind T. *Candida albicans* and *Candida glabrata* isolates exhibiting reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006; 50:2892-4
73. Kean R, Delaney C, Sherry L, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, et al. Transcriptome assembly and profiling of *Candida auris* reveals novel insights into biofilm-mediated resistance. *MSphere* 2018; 3:e00334-18
74. Kean R, McKloud E, Townsend EM, Sherry L, Delaney C, Jones BL, et al. The comparative efficacy of antiseptics against *Candida auris* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52:673-7.
75. Kean R, Sherry L, Townsend E, McKloud E, Short B, Akinbobola A, et al. Surface disinfection challenges for *Candida auris*: an in-vitro study. *J Hosp. Infect.* 2018; 98:433–436.
76. Khillan V, Rathore N, Kathusia 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
77. Kim Hutchings Uke (2018). *Candida auris* in Healthcare Settings – Europe. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Candida-auris-European-Union-countries.pdf> (accessed Feb 6, 2020). [[Google Scholar](#)]
78. Kim M-N, Shin JH, Sung H, Lee K, Kim E-C, Ryoo N, 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–e61.
79. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo A L, Hoenigl M, et al. Review Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: The 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21:e149–e162.
80. Kohlenberg A, Struelens MJ, Monnet DL, Plachouras D. *Candida auris*: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries, 2013 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23:18–00136.

81. Kordalewska M, Lee A, Park S, Berrio I, Chowdhary A, Zhao Y, et al. Understanding echinocandin resistance in the emerging pathogen *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62:e00238-18.
82. Kordalewska M, Zhao Y, Lockhart SR, Chowdhary A, Berrio I, Perlin DS. Rapid and accurate molecular identification of the emerging multidrug-resistant pathogen *Candida auris*. *J Clin Microbiol*. 2017; 55:2445-2452.
83. Krishnasamy L, Krishnakumar S, Kumaramanickavel G, Saikumar C. Molecular mechanisms of antifungal drug resistance in *Candida* species. *J Clin Diagnostic Res*, 2018; 12:DE01-6
84. Ku TSN, Walraven CJ, Lee SA. *Candida auris*: disinfectants and implications for infection control. *Front Microbiol*. 2018; 9:726.
85. Kuhn DM, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infect Immun* 2002; 70:878-888.
86. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373:1445-1456
87. Kumar D, Banerjee T, Pratap CB, Tilak R. Itraconazole-resistant *Candida auris* with phospholipase, proteinase and hemolysin activity from a case of vulvovaginitis. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9:435-437.
88. Kumar A, Prakash A, Singh A, et al. *Candida haemulonii* species complex: an emerging species in India and its genetic diversity assessed with multilocus sequence and amplified fragment-length polymorphism analyses. *Emerg Microbes Infect* 2016; 5:e49.
89. Kumar J, Eilertson B, Cadnum JL, et al. Environmental contamination with *Candida* species in multiple hospitals, including a tertiary-care hospital with a *candida auris* outbreak. *Pathog Immun* 2019;4:260-270
90. Lamoth F., Kontoyiannis D.P. The *Candida auris* Alert: Facts and Perspectives. *J. Infect. Dis.* 2017; 217:516–520.
91. Lamoth F., Lockhart S.R., Berkow E.L., Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018; 73:i4–i13.



92. Larkin E, Hager C, Chandra J, Mukherjee P K, Retuerto M, Salem I, et al. The emerging pathogen *Candida auris*: growth phenotype, virulence factors, activity of antifungals, and effect of SCY-078, a novel glycan synthesis inhibitor, on growth morphology and biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61:e02396-16.
93. Ledwoch K, Maillard J-Y. *Candida auris* dry surface biofilm (DSB) for disinfectant efficacy testing. *Materials (Basel)*, 2018: 12:18
94. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang M, Kim SH, Jang H-C. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol* 2011; 49:3139-42.
95. Lockhart SR, Berkow EL, Chow N, Welsh RM. *Candida auris* for the clinical microbiology laboratory: not your grandfather's *Candida* species. *Clin Microbiol Newsl.* 2017; 39:99–103.
96. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous emergence of multidrug-resistant *Candida auris* on 3 continents confirmed by whole-genome sequencing and epidemiological analyses. *Clin Infect Dis.* 2017; 64:134–140.
97. Lone SA, Ahmad A. *Candida auris*-the growing menace to global health. *Mycoses* 2019; 62:620-37.
98. Lyman M, Forsberg K, Reuben J et al. Notes from the Field: Transmission of Pan-Resistant and Echinocandin-Resistant *Candida auris* in Health Care Facilities-Texas and the District of Columbia, January-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:1022-1023
99. Magnasco L, Mikulska M, Giacobbe D, Taramasso L, Vena A, Dentone C, et al. Spread of Carbapenem-Resistant Gram-Negatives and *Candida auris* During the COVID-19 Pandemic in Critically Ill Patients: One Step Back in Antimicrobial Stewardship? *Microorganisms.* 2021; 9:95.
100. Magobo RE, Corcoran C, Seetharam S, Govender N, Naicker S. *Candida auris*: an emerging, azole-resistant pathogen causing candidemia in South Africa. *Int J Infect Dis.* 2014; 21:215.

101. Mamtani S S, Aljanabi N M, Rauniyar R P G, Acharya A, Malik B H. *Candida* Endocarditis: A Review of the Pathogenesis, Morphology, Risk Factors, and Management of an Emerging and Serious Condition. *Cureus*. 2020; 12:e6695.
102. Martinez-Murcia A, Navarro A, Bru G, Chowdhary A, Hagen F, Meis JF. Internal validation of GPS MONODOSE CanAur dtec-qPCR kit following the UNE/EN ISO/IEC 17025:2005 for the detection of the emerging yeast *Candida auris*. *Mycoses*.2018;I 9:726
103. Mathur P, Hasan F, Singh PK, Malhotra R, Walia K, Chowdhary A. Five-year profile of candidaemia at an Indian trauma centre: high rates of *Candida auris* blood stream infections. *Mycoses*, 2018; 61:674-680.
104. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence* 2013;4:119-28
105. McClean MA, Angilletta MJ Jr, Williams KS. If you can't stand the heat, stay out of the city: thermal reaction norms of chitinolytic fungi in an urban heat island. *J Therm Biol* 2005; 20:384–391.
106. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20:355–362.
107. Mohd TR, Choon LT, Amalina KN, Ginsapu JS, Fuat AM, Norazah AR, et al. A Fatal Case of *Candida auris* and *Candida Tropicalis* Candidemia in Neutropenic Patient. *Mycopathologica* 2018; 183(3):559-564.
108. Mohsin J, Hagen F, Al-Balushi ZAM, de Hoog GS, Chowdhary A, Meis JF, et al. The first cases of *Candida auris* candidaemia in Oman. *Mycoses*. 2017;60:569–575.
109. Munoz JF, Gade L, Chow NA, Loparev VN, Juieng P, Berkow EL, et al.. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nat Commun.* 2018; 9: 1–13. 5346
110. Navalkele BD, Revankar S, Chandrasekar P. *Candida auris*: a worrisome, globally emerging pathogen. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2017; 15:819–827.
111. National Center for Biotechnology Information  
<https://pubmed.ncbi.nih.gov/33176724>

112. National Center for Biotechnology Information  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra/?term=candida+auris>
113. Ochsenwald W L, Philby HSJB, Teitelbaum J. Saudi Arabia. *Encyclopedia Britannica INC*, 2020
114. Oh BJ, Shin JH, Kim MN, Sung H, Lee K, Joo MY, et al. Biofilm formation and genotyping of *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, and a proposed new species (*Candida auris*) isolates from Korea. *Med Mycol*, 2010; 49:98-102
115. Okinda N, Kagotho E, Castanheira M, Njuguna A, Omuse G, Makau P. P0065 Candidemia at a referral hospital in sub-Saharan Africa: emergence of *Candida auris* as a major pathogen. European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2014. May 10-13; Barcelona, Spain
116. Osei Sekeyre J, *Candida auris*: a systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiol Open* 2018; 7:e00578.
117. Pan American Health Organization/World Health Organization. PAHO/WHO Epidemiological Alerts and Reports: *C. auris* Outbreaks in Health Care Services. 2016. [(accessed on 4 September 2021)]. Available online: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-oct-3-phe-candida-auris-epi-alert.pdf>
118. Park BJ, Arthington-Skaggs BA, Hajjeh RA t al. Evaluation of amphotericin B interpretive breakpoints for *Candida* bloodstream isolates by correlation with therapeutic outcome. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2006;50:1287-1292
119. Park S, Kelly R, Kahn JN, Robles J, Hsu M-J, Register E, et al. Specific Substitutions in the echinocandin target Fk 1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida sp.* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005: 49:3264-73
120. Pekard-Amenitsch S, Schriebl A, Posawetz W, Willinger B, Kölli B, Buzina W. Isolation of *Candida auris* from ear of otherwise healthy patient, Austria, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2018;24:1596-1597
121. Pemán J., Ruiz-Gaitán A., García-Vidal C., Salavert M., Ramírez P., Puchades F., et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev. Iberoam. Micol.* 2020; 37:41–46.

122. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat.* 2007;10:121-30
123. Peyron F, FavelA, Calaf R, Michel-Nguyen A, Bonaly R, Coulon J. Sterol and fatty acid composition of *Candida lusitanae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; 46:531-3
124. Pfaller M.A., Diekema D. Epidemiology of Invasive Candidiasis: A Persistent Public Health Problem. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007; 20:133–163.
125. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN.. Twenty years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6:S79-S94.
126. Piedrahita CT, Cadnum JL, Jencson AL, Shaikh AA, Ghannoum MA, Donskey CJ. Environmental Surfaces in healthcare facilities are a potential source for transmission of *Candida auris* and other *Candida* species. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38, 1107-9.
127. Prakash A, Sharma C, Singh A, Kumar Singh P, Kumar A, Hagen F, 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:e1-e9.
128. Prestel C, Anderson E, Forsberg K, Lyman M, De Perio M A, Kuhar D, et al. *Candida auris* Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit—Florida, July–August 2020. *Morb. Mortal. Weekly Rep.* 2021; 70:56–57.
129. Purkait P, Kumar N, Sahani R, Mukherjee S. 2020. Major famines in India during British rule: a referral map. Available at <https://www.researchgate.net/publication/340224385> Major Famines in India during British Rule A Referral Map. Last accessed on 15 October 2020.
130. Rhodes J, Abdolrasouli A, Farrer RA, Cuomo CA, Aanensen DM, Armstrong-James D, et al. Genomic epidemiology of the UK outbreak of the emerging human fungal pathogen *Candida auris*. *Emerg. Microbes Infect.* 2018; 7:43.
131. Riat A, Neofytos D, Coste A, Harbarth S, Bizzini A, Grandbastien B et al. First case of *Candida auris* in Switzerland: discussion about preventive strategies. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14622

132. Robert V, Cardinali G, Casadevall A. Distribution and impact of yeast thermal tolerance permissive for mammalian infection. *BMC Biol* 2015; 13:18.
133. Rodriguez J Y, Le Pape P, Lopez O, Esquea K, Labiosa A L, Alvarez-Moreno C. *Candida auris*: A latent threat to critically ill patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 73:e2836-e2837.
134. Rossato L, Colombo AL. *Candida auris*: What have we learned about its mechanisms of pathogenicity? *Frontiers in Microbiology* 2018;9:3081
135. Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Paul RA, Sood P, Kaur H, Capoor MR, et al. *Candida auris* candidaemia in Indian ICUs: analysis of risk factors. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72:1794–1801.
136. Ruiz-Gaitán AC, Moret A, Lopez Hontangas JL, Molina J M, López A I, Gadezas A H et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: first four reported cases in continental Europe. *Rev Iberoam Micol.*2017; 34:23-27.
137. Ruiz-Gaitán A, Moret AM, Tacias-Pitarch M, Aleixandre-López A, Martinez-Morel H, Calabuig E et al. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonization and candidaemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses.* 2018; 61:498-505.
138. Rybak JM., Doorley LA., Nishimoto AT., Barker KS., Palmer GE., Rogers PD. Abrogation of triazole resistance upon deletion of CDR1 in a clinical Isolate of *Candida auris*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019; 63:e00057-19.
139. 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: 53:41-4
140. Sattler J, Noster J, Brunke A, Plum G, Wiegel P, Wiegel P, et al. Comparison of Two Commercially Available qPCR Kits for the Detection of *C. auris*. *J. Fungi.* 2021;7:154
141. Saris K, Meis J, Voss A. *Candida auris*. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2018; 31:334-340
142. Sexton DJ, Bentz ML, Welsh RM, Litvintseva AP. Evaluation of a new T2 magnetic resonance assay for rapid detection of emergent fungal pathogen *Candida auris* on clinical skin Swab samples. *Mycoses.* 2018; 61:786-790.
143. Sarma S, Upadhyay S. Current perspective on emergence, diagnosis and drug resistance in *Candida auris*. *Infect Drug Resist* 2017;10:155-165.

144. 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.
145. Schwartz IS, Hammond GW. First reported case of multidrug-resistant *Candida auris* in Canada. *Can Commun Dis Rep.* 2017; 43:150-153.
146. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016; 5:35.
147. Sermeen MH, Soliman SSM, Saeed BQ, Alqarihi A, Uppuluri P, Ibrahim AS. Metabolic profiling of *Candida auris*, a newly emerging multi-drug resistant *Candida* species, by GC-MS. *Molecules* 2019;24:399
148. Sexton D.J., Bentz M.L., Welsh R.M., Litvintseva A.P. Evaluation of a new T2 Magnetic Resonance assay for rapid detection of emergent fungal pathogen *Candida auris* on clinical skin swab samples. *Mycoses.* 2018;61:786–790.
149. Sharma C, Kumar N, Meis JF, Pandey R, Chowdhary A. Draft genome sequence of a fluconazole-resistant *Candida auris* strain from a candidemia patient in India. *Genome Announc.* 2015;3(4):e00722-15.
150. Sharma C, Kumar N, Pandey R, Meis JF, Chowdhary A. Whole genome sequencing of emerging multidrug resistant *Candida auris* isolates in India demonstrates low genetic variation. *New Microbes New Infect.* 2016; 13:77–82.
151. Shastri PS, Shankarnarayan SA, Oberoi J, Rudramurthy SM, Watal C, Chakrabarti A. *Candida auris* candidaemia in an intensive care unit-Prospective observational study to evaluate epidemiology, risk factors, and outcome. *J Crit Care* 2020;57:42-8
152. Sherry L, Ramage G, Kean R, Borman A, Johnson EM, Richardson MD, et al. Biofilm-forming capability of highly virulent, multidrug-resistant *Candida auris*. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23:328–331.
153. Singhal T, Kumar A, Borade P, Shah S, Soman R. Successful treatment of *C. auris* shunt infection with intraventricular caspofungin, *Med Mycol Case Rep.* 2018;22:35-37.

154. Snyder GM, Wright SB. The epidemiology and prevention of *Candida auris*. *Curr Infect Dis Resp*. 2019;21:19
155. Spivak ES, Hanson KE. *Candida auris*: an emerging fungal pathogen. *J. Clin. Microbiol*. 2018; 56:e01588-17
156. Supreeth S, Al Ghafri KA, Jayachandra RK, Al Balushi ZY. First Report of *Candida auris* Spondylodiscitis in Oman: A Rare Presentation. *World Neurosurg*. 2019; 135:335–338.
157. The Editors of Encyclopaedia Britannica. 2020. Great Trek-South African History. Encyclopedia Britannica Inc, Chicago, IL.
158. Toda M, Williams SR, Berkow EL et al. Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia- Four Sites, United States, 2012-2016. *MMWR Surveill Summ*. 2019;68:1-15
159. Torsvik TH, Cocks LRM. Gondwana from top to base in space and time. *Gondwana Res* 2013; 24:999-1030
160. Tsay S, Kallen A, Jackson BR, Chiller TM, Vallabhaneni S. Approach to the investigation and Management of Patients with *Candida auris*, an Emerging Multidrug-Resistant Yeast. *Clin Infect Dis*. 2018; 66:306-311.
161. Tsay S, Welsh RM, Adams EH, Chow NA, Gade L, Berkow EL, 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; 66:514-515.
162. Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: Executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin. Microbiol. Infect*. 2018; 24:e1–e38.
163. Urban CF, Reichard U, Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps capture and kill *Candida albicans* yeast and hyphal forms. *Cell Microbiol* 2006;8:668-676.
164. Yue H, Bing J, Zheng Q, Zhang Y, Hu T, Du H et al.. Filamentation in *Candida auris*, an emerging fungal pathogen of humans: passage through the mammalian body induces a heritable phenotypic switch. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7:1.

165. Wang X, Bing J, Zheng Q, Zhang F, Liu Z, Yue H, et al. The first isolate of *Candida auris* in China: clinical and biological aspects. *Emerg. Microbes Infect.* 2018; 7:93.
166. Weber DJ, Sickbert-Bennett EE, Kanamori H, Rutala WA. New and emerging infectious diseases (Ebola, Middle Eastern respiratory syndrome coronavirus, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Candida auris*): Focus on environmental survival and germicide susceptibility. *Am J Infect Control* 2019; 47, A29-38.
167. Welsh RM, Bentz ML, Shams A., Houston H, Lyons A, Rose LJ, et al. Survival, Persistence, and Isolation of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogenic Yeast *Candida auris* on a Plastic Health Care Surface. *J. Clin. Microbiol.* 2017; 55:2996-3005.
168. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, 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. *Am J Transplant.* 2017; 17:296–299.
169. Vickery K. Microbial biofilms in healthcare: formation, prevention and treatment. *Materials (Basel)*, 2019: 12:1-5
170. Zhu Y, O'Brien B, Leach L, Clark A, Bates M, Adams E, et al. Laboratory Analysis of an Outbreak of *Candida auris* in New York from 2016 to 2018-Impact and Lessons Learned. *J Clin Microbiol* 2019; 58:e01503-19.