

CANDIDA AURIS – CELOSVETOVÁ HROZBA PRE NEMOCNICE A JEJ PACIENTOV CANDIDA AURIS - A WORLDWIDE THREAT TO HOSPITALS AND PATIENTS

ŠTEFKOVIČOVÁ Mária^{1,2}, KAŠLÍKOVÁ Katarína¹, LITVOVÁ Slávka², MATIŠÁKOVÁ Iveta¹,
RECHTORÍK Filip¹, MELUŠ Vladimír¹, KOPILEC GARABAŠOVÁ Mária²

¹Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Trenčín

²Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Trenčíne, Trenčín

ABSTRAKT

Candida auris predstavuje pre pacientov v zdravotníckych zariadeniach v celej Európe vážnu hrozbu. K jej charakteristickým vlastnostiam patrí: významná multirezistencia voči antimykotikám, náročnosť laboratórnej diagnostiky a hlavne schopnosť vyvolávať ťažko-kontrolovateľné nozokomiálne epidémie klinicky významných infekcií ako sú fungémie. *C. auris* bola prvýkrát izolovaná v roku 2009 z ušného kanála 70-ročnej japonskej ženy v metropolitnej geriatrickej nemocnici v Tokiu. Počas niekoľkých rokov sa zaradila medzi epidemiologicky významné nemocničné patogény. Postupne bol hlásený výskyt v krajinách na piatich kontinentoch. V štátoch EÚ a EFSA sa od roku 2013, kedy boli zaznamenané prvé 3 prípady, zvýšil počet hlásených prípadov do roku 2017 na 620. Na Slovensku vyvstáva urgentná potreba zvýšiť povedomie zdravotníkov a laikov o *C. auris*, zaviesť laboratórnu diagnostiku uvedeného patogéna a v prípade importu urýchlene prijať protiepidemické opatrenia.

Kľúčové slová: *Candida auris*. Patogenita. Multirezistencia. Nozokomiálny prenos. Surveillance. Laboratórna diagnostika. Pripravenosť

ABSTRACT

Candida auris presents a serious threat to patients in healthcare facilities across Europe. Its characteristic features include: significant multi-resistance to antimycotics, exigent laboratory diagnostics and especially the ability to induce difficult controllable nosocomial epidemics of clinically significant infections such as fungal infections. *C. auris* was first isolated in 2009 from the ear canal of a 70-year-old Japanese woman at the metropolitan geriatric hospital in Tokyo. Over the years, it became one of epidemiologically important hospital pathogens. There has been successively reported a progressive occurrence in the five continents. In the EU and EFSA, since 2013, when the first 3 cases were recorded, the number of reported cases increased to 620 until 2017. In Slovakia, there is an urgent need to raise the awareness of health professionals and laity about *C. auris*, to introduce a laboratory diagnostics of this pathogen and, in the case of import, to take urgent anti-epidemic measures.

Key words: *Candida auris*. Pathogenicity. Multiresistance. Nosocomial transmission. Surveillance. Laboratory diagnostics. Readiness

ÚVOD

Invazívna kandidóza je najčastejšou mykózou u hospitalizovaných pacientov [1,2]. *Candida* spp.

bola v bodovom prevalenčnom sledovaní nozokomiálnych nákaz v európskych nemocniciach (2011-2012) piaty najčastejší patogén vyvolávajúci infekcie krvného riečiska. Tvoril 7,4 % všetkých zdokumentovaných prípadov [3]. Zatiaľ čo *C. albicans* zostáva prevládajúcou príčinou invazívnej kandidózy, v posledných rokoch došlo k posunu smerom k zvyšujúcemu sa podielu non-*albicans* *Candida* species, ako je *C. glabrata* [2,4]. V SR, ktoré sa tiež zapojilo do bodového prevalenčného sledovania, bola *Candida* spp. pôvodcom nozokomiálnych infekcií v roku 2012 v 7,3 % a v roku 2017 v 4,9 % [5].

Candida auris je nový druh epidemiologicky významnej kvasinky, ktorá bola prvýkrát popísaná v roku 2009 po izolácii z ušného kanála japonského pacienta [6] a následne boli popísané prípady invazívnych nemocničných infekcií a epidémií. Prípady *C. auris* boli hlásené z niekoľkých krajín na rôznych kontinentoch, ako Južná Kórea, Južná Afrika, India, Pakistan, Kuvajt, Kolumbia, Venezuela, Izrael, Omán, Keňa, Spojené kráľovstvo, Španielsko, Nemecko, Francúzsko, Rakúsko, Nórsko, Kanada, USA, Brazília [1,7].

Infekcie *C. auris* zahŕňajú infekcie krvného riečiska, infekcie rany a infekcie uší. Väčšina publikovaných prípadov boli infekcie krvného riečiska. Izolácie *C. auris* z moču, boli považované skôr za kolonizáciu močového traktu bez prejavom infekcie [1,6,7].

Non-*albicans* *Candida* spp. sa objavila v nemocniciach na celom svete. Pravdepodobne to súvisí s profylaktickým používaním antimykotík u vysokorizikových pacientov [8,9]. *C. auris* sa pre schopnosť prenosu medzi pacientami a pre sklon vytvárať nemocničné epidémie javí ako jedinečný nemocničný patogén. Bolo publikovaných množstvo nemocničných epidémií a tiež niekoľko molekulárnych štúdií potvrdzujúcich prenos *C. auris* nielen vrámci jednej nemocnice, ale aj medzi viacerými nemocnicami [10,11,12].

Verejnozdravotný význam *Candida auris*

Candida auris je novo objavená patogénna kvasinka, vyvolávajúca invazívne infekcie vrátane kandidémii v nemocniciach na celom svete. V Európe sa prvé prípady zaznamenali v Spojenom kráľovstve a Španielsku. Šírenie infekcií bolo ťažko ovplyvniteľné napriek sprísneným protiepidemickým opatreniam.

C. auris spôsobuje invazívne infekcie u pacientov so závažnými základnými ochoreniami alebo imunosupresiou a väčšina izolátov *C. auris* je rezistentná na flukonazol. Bola popísaná rezistencia aj voči iným antifungálnym látkam a tiež multirezistencia voči všetkým trom hlavným skupinám antifungálnych látok. Na rozdiel od iných druhov kandid, *C. auris* má pravdepodobne vyššiu schopnosť šírenia z pacienta na pacienta, čo pravdepodobne súvisí s kontamináciou nemocničného prostredia, predmetov a zdravotníckych pomôcok alebo s prechodnou kolonizáciou osôb [7].

LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA

V kontexte klinickej a epidemiologickej závažnosti *C. auris* a nárastu kandidových infekcií rezistentných na antimykotiká je potrebné identifikovať izoláty non-albicans *Candida* spp. z invazívnych infekcií na úrovni druhov. *C. auris* nemožno identifikovať len na základe mikroskopie alebo raste na chromogénnych agaroch [12].

C. auris sa od iných druhov líši v schopnosti rastu pri 40-42 °C, čo sa využíva iba ako skríningový test za predpokladu ďalšej identifikácie vhodnými metódami. Na agarovom médiu CHROM-agar *Candida* vytvára *C. auris* kolónie bielej, svetlo ružovej až fialovej farby po 24-48 hodinovej kultivácii. Izoláty *C. auris* majú negatívne testy (Germ-tubes) na tvorbu zárodočných klíčkov. *C. auris* sa môže nesprávne identifikovať použitím tradičných fenotypových metód na identifikáciu kvasiniek, ako sú napr. VITEK 2 YST, API 20C, BD Phoenix kvasinkový identifikačný systém a MicroScan. V súvislosti s používaním niektorej z uvedených biochemických metód existujú vypracované materiály s možnými chybami pri diagnostike. Jednou z charakteristických vlastností *C. auris* je rezistencia na flukonazol, ktorá by mala byť súčasťou presnej identifikácie tohto druhu [7,12-15].

Správna identifikácia *C. auris* je možná s použitím metódy hmotnostnej spektrometrie s laserovou desorpciou a ionizáciou - MALDI-TOF. Metóda na rozlíšenie mikroorganizmov na úroveň rodu a druhu

využíva unikátne spektrum proteínového profilu. Spektrálny profil je jedinečný pre analyzované organizmy a pomocou nástroja na porovnávanie spektrálneho profilu s referenčnými databázami sa automaticky identifikuje presná fylogenetická klasifikácia organizmu.

Ak tieto testy nie sú k dispozícii, je potrebné non-albicans *Candida* spp. analyzovať na nadstavbovom pracovisku, najmä ak boli potvrdené biochemickými testami ako *Candida haemulonii*, *Candida famata*, *Candida sake*, *Rhodotorula* spp. alebo *Saccharomyces* spp. Toto je obzvlášť dôležité pre nemocnice s vyšším výskytom infekcií vyvolaných non-albicans *Candida* spp. alebo pre nemocnice, ktoré prijímajú pacientov preložených zo zahraničného zariadenia hlásiaceho ohnisko *C. auris* [14,16].

Alternatívnou metódou potvrdenia *C. auris* môže byť identifikácia uskutočnená sekvenovaním rôznych lokusov DNA v špecifických doménach ribozomálnych génov (18S rDNA, 28S rDNA alebo interné transkribované medzerníky *ITS1*, *ITS2*) [9,15]. Na rýchlu identifikáciu *C. auris* a blízkych príbuzných druhov bol vyvinutý PCR test, založený na analýze teploty topenia rDNA amplikónu [17]. Tento ako aj ďalšie rýchle testy na detekciu *Candida*, ktoré sú vo vývoji, čakajú na ďalšie klinické hodnotenie diagnostickej presnosti.

Sekvenovanie rDNA lokusov (*D1 / D2* alebo *ITS* oblastí) sa môže použiť na rozlíšenie medzi štyrmi hlavnými fylogeografickými vetvami tohto druhu. Ďalšie vymedzenie ohnísk miestnych nemocníc vyžaduje metódy s vyšším rozlíšením, vrátane vyšetrenia dĺžkového polymorfizmu amplifikovaných fragmentov (AFLP) a analýzy celkovej genómovej sekvencie [15].

V súčasnosti neexistujú žiadne stanovené hraničné hodnoty citlivosti na *C. auris*, preto sa pre interpretáciu testovania antifungálnej citlivosti používajú breakpointy príbuzných druhov *Candida* [1,7]. Metóda mikrodilúcie referenčného média EUCAST môže byť použitá a interpretovaná pomocou klinických breakpoints, ktoré nie sú spojené s druhom, kvôli náchylnosti na flukonazol [18]. Porovnanie metód mikrodilúcie baktérií EUCAST a CLSI vykazovalo veľmi podobné hodnoty MIC a odhadované epidemiologické medzné hodnoty pre množstvo antifungálnych látok proti zberu izolátov *C. auris* z Indie, čo potvrdilo rovnomernú rezistenciu na flukonazol [19].

Na základe stanovenia breakpointu MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) sa zistilo, že niektoré izoláty *C. auris* z krajín mimo USA sú rezistentné voči všetkým trom triedam antifungálnych liekov a mnohé izoláty sú často rezistentné voči viacerým triedam liekov. V Spojených štátoch bolo približne 90 % izolátov *C. auris* rezistentných na flukonazol, 30 % bolo rezistentných voči amfotericínu B a 5 % bolo rezistentných na echinokandíny. Tieto pomery sa môžu meniť pri testovaní izolátov.

Aktívne sledovacie kultúry pre *C. auris* medzi kontaktnými pacientmi sú dôležitou súčasťou opatrení na kontrolu ohniska.

Prvé 3 prípady nozokomiálnej fungémie spôsobenej *C. auris* v roku 2011 v Južnej Kórey upozornili na skutočnosť, že tieto kvasinky sú bežne nesprávne identifikované ako *C. haemulonii* a *Rhodotorula glutinis* obchodnými identifikačnými systémami VITEK (BioMérieux, Marcy l'Etoile, Francúzsko) a API-20C AUX (BioMérieux) [4]. Tieto systémy zahŕňajú prefabrikované testy rastu pomocou súprav zlúčenín uhlíka a dusíka a sú stále široko používané na rutinnú identifikáciu kvasiniek.

Z niekoľkých nedávno publikovaných štúdií je zrejmé, že *C. auris* v rutinných mikrobiologických laboratóriách zostáva nezistiteľným patogénom, pretože 90 % izolátov charakterizovaných komerčnými biochemickými identifikačnými systémami je nesprávne identifikované hlavne kvôli nedostatku kvasiniek vo svojich databázach [1,7].

S cieľom umožniť laboratóriám overiť vlastné interné identifikačné systémy a umožniť obchodným spoločnostiam, aby ich dostali do svojich databáz, CDC nedávno zverejnila panel izolátov *C. auris* a blízkych príbuzných druhov prostredníctvom FDA / CDC AR Bank [24].

ANTIFUNGÁLNA REZISTENCIA

Veľká väčšina izolátov *C. auris* popísaných na celom svete bola rezistentná na flukonazol. Multirezistentné izoláty vykazovali rôzny pomer rezistencie na iné azoly, na amfotericín B, echinokandíny [1,7,19].

Nozokomiálne prípady a epidémie vyvolané *C. auris* v členských štátoch EÚ / EHP

V rokoch 2013-2017 zo šiestich krajín EÚ / EHP bolo hlásených 620 prípadov *Candida auris*. Počas tohto obdobia boli hlásené prípady zo Španielska (n=388), Spojené kráľovstvo (n=221), Nemecko (n=7), Francúzsko (n=2) [1]. Rakúsko zistilo jeden

prípady v januári 2018. Väčšina prípadov bola hlásená ako kolonizácia (n=466, 75,2 %), zatiaľ čo infekcia krvného riečiska alebo iný typ infekcie bol hlásený v 150 prípadoch (24,2 %). Väčšina prípadov bolo zaznamenaných v dvoch krajinách so štyrmi rozsiahlymi nozokomiálnymi ohniskami *C. auris*, v ktorých bolo postihnutých celkovo 573 pacientov. Počet prípadov v jednotlivých ohniskách sa pohyboval od 39 do 382. Prenos medzi nemocnicami bol zaznamenaný v štyroch epidemických ohniskách a jedno epidemické ohnisko trvalo takmer dva roky [1,7].

ODHAD RIZIKA VPLYVU NA ĽUDSKÉ ZDRAVIE

Klinicko-epidemiologická charakteristika infekcie vyvolanej *C. auris*

Nozokomiálne infekcie krvného riečiska vyvolané *C. auris* postihli pacientov s ťažkými základnými chorobami alebo imunosupresiami, ako sú diabetes mellitus, chronické ochorenie obličiek, infekcia HIV, solídne nádory a hematologické malignity [9,20]. Zaznamenané boli aj u novorodencov. Riziko akvirácie infekcie boli vystavení počas priebehu epidémií aj pacienti bez rizikových faktorov, avšak infekcia sa častejšie vyvinula u tých, ktorí podstúpili invazívne zákroky (zavedenie centrálného vaskulárneho katétra, močového katétra, chirurgický výkon), liečbu širokospektrálnymi antibiotikami, alebo boli prijatí na jednotku intenzívnej starostlivosti. Niektorí pacienti mali v anamnéze pred vznikom infekcie vyvolanej *C. auris* liečbu systémovými antimykotikami [8,9].

Obmedzené možnosti liečby

Flukonazol a echinokandíny sú antifungálne látky, ktoré sa najčastejšie používajú na liečbu kandidémie. Oba sú lepšie tolerované ako amfotericín B, ktorý sa menej používa pre riziko toxicity. Flukonazol sa na liečbu infekcie vyvolanej *C. auris* nepoužíva, pretože takmer všetky izoláty *C. auris* sú rezistentné voči flukonazolu. Rezistencia voči iným fungicídmi sa zdá byť viac premenlivá; ale boli popísané izoláty s rezistenciou na všetky tri hlavné triedy antifungálnych látok (azoly, echinokandíny a amfotericín B) [13]. Preto vznikajú vážne obavy nad dostupnosťou účinnej liečby u pacientov s invazívnymi infekciami vyvolanými *C. auris*.

Smrtnosť

V štúdiách sa hlásila smrtnosť na kandidémiu približne 30-40%, dokonca aj u pacientov, ktorí do-

stávali antifungálnu liečbu [2,21]. V experimentálnom modeli systémových infekcií u bezstavovcov bola patogenita kmeňou *C. auris* porovnateľná s patogenitoukmeňou *C. albicans* [22]. V súčasnosti sú obmedzené údaje o smrtnosti na infekciu krvného riečiska vyvolanú *C. auris* v dôsledku malého počtu pacientov zahrnutých do publikovaných prípadových štúdií alebo opisov epidémií. V štúdiu publikovanej v roku 2013 bola hlásená smrtnosť na infekcií krvného riečiska vyvolanú *C. auris* 33 % u všetkých pacientov a 57 % u podskupiny pacientov hospitalizovaných na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS). Zvýšené hodnoty na JIS možno pripísať závažnosti základných ochorení pacientov [9]. Pri epidemickom výskyte v Spojenom kráľovstve nebola stanovená smrtnosť na infekcie vyvolané *C. auris* [11,15]. Všeobecne možno povedať, že vzhľadom na výskyt týchto infekcií u ťažko chorých pacientov s viacerými komorbiditami sa dá ťažko určiť kauzálny podiel infekcie a základného ochorenia na jednotlivých úmrtiach [15].

POTENCIÁL ŠÍRENIA

Ohniská a šírenie v zdravotníckych zariadeniach

Na základe molekulárnej typizácie bol dokázaný v jednej nemocnici v Indii prenos infekcie vyvolanej *C. auris* medzi nemocničnými oddeleniami, ktoré nemali spoločný zdravotnícky personál [9]. Prenos medzi nemocnicami bol popísaný v tej istej štúdiu a tiež vo všetkých štyroch ohniskách v nemocniciach EÚ / EHP [1]. Väčšina infekcií vyvolaných *C. auris* bola nozokomiálnych. Schopnosť prenosu infekcie vo vnútri nemocnice a medzi nemocnicami v kombinácii s rezistenciou voči viacerým antimykotikám naznačuje, že *C. auris* má typické vlastnosti nemocničného patogéna a možno očakávať ďalšie šírenie v zdravotníckych zariadeniach.

Ohniská spôsobené *C. auris* boli ťažko kontrolovateľné, vykazovali aktivitu dlhšie ako rok [10,11]. V okolí infikovaných alebo kolonizovaných pacientov s *C. auris* sa vyskytla rozsiahla kontaminácia prostredia, povrchov a prístrojov [11,20]. Nosiči kvasinky *C. auris* predstavujú dôležitý prameň nákazy. Bolo dokázané kontinuálne nosičstvo trvajúce až tri mesiace po prvotnej izolácii *C. auris* [20]. O dekolonizáciu sa pokúsili v jednom ohnisku, ale kolonizácia pretrvávala napriek každodennej celotelovej dekolonizácie a ústnej hygiene s chlórhexidínom [11]. V súčasnosti nie je dostatok vedeckých poznatkov o dekolonizačných postupoch a ich účinnosti na eradikáciu nosičstva *C. auris*. Nedostatočná

informovanosť o problematike v kombinácii s ťažkosťami s laboratórnou identifikáciou môže vyústiť do vypuknutia epidémie *C. auris* bez predchádzajúceho povšimnutia alebo jej zistenia až po rozšírení a vzniku závažných infekcií, či úmrtí. Preto je dôležité zvýšiť informovanosť klinických a laboratórných pracovníkov a zdravotnícky manažment o tejto vznikajúcej hrozbe a pripraviť sa na ňu [1]. Na Slovensku nemáme NRC pre laboratórnou diagnostiku kvasiniek. Prevažná väčšina laboratórií vykonávajúcich mikrobiologickú diagnostiku nie je schopná identifikovať *C. auris*. Prístroj na identifikáciu metódou MALDI-TOF má niekoľko veľkých mikrobiologických laboratórií. Identifikácia je možná za predpokladu, že *C. auris* je zahrnutá v databáze referenčného profilu [7]. V SR existuje odborné usmernenie MZ SR pre diagnostiku a protiepidemické opatrenia pri výskyte bakteriálnych pôvodcov infekčných ochorení s klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie, avšak kvasinky v ňom nie sú obsiahnuté.

Cezhraničný prenos

Z dôvodu ťažkostí s laboratórnou identifikáciou je málo známy výskyt *C. auris* v rôznych oblastiach sveta. Napriek tomu boli v piatich kontinentoch hlásené izoláty, ochorenia a epidemické výskyty *C. auris*: Európa, Ázia, Severná Amerika, Južná Amerika a Afrika. Nedávna štúdia ukázala, že izoláty *C. auris* prítomné vo Veľkej Británii majú niekoľko rôznorodých geografických pôvodov, čo naznačuje niekoľko zánosov do krajiny [23]. Podobne pomocou celogenómovej sekvenčnej analýzy (whole genome sequencing -WGS) všetkých klinických izolátov *C. auris* hlásených americkým centrom pre kontrolu a prevenciu chorôb (CDC) z rôznych nemocníc v Spojených štátoch bolo odhalené klonálne šírenie v rámci niekoľkých štátov USA. Podľa analýzy je možné predpokladať niekoľko zánosov *C. auris* do Spojených štátov, po ktorých nasledoval miestny prenos. Skúsenosti z USA naznačujú, že sa táto kvasinka môže rozšíriť v zdravotníckych zariadeniach a že protiepidemické opatrenia je potrebné prijať hneď na začiatku šírenia *C. auris*. Väčšina prípadov sa vyskytla u chronicky chorých pacientov s dlhodobým pobytom v zdravotníckych zariadeniach, ktorí vyžadovali intenzívnu starostlivosť (napr. zariadenia poskytujúce mechanickú ventiláciu). Rastúci počet sporadických prípadov hlásených v krajinách EÚ / EHP v roku 2018 v porovnaní s rokom 2016 potvrdzuje, že *C. auris* sa opakovane

dostáva do nemocníc v Európe, vždy s potenciálnym rizikom ďalšieho šírenia a vznikom epidémií medzi populáciami rizikových pacientov [1,7].

ZÁVER

C. auris, vzhľadom na tendenciu vyvolávať tiahle nozokomiálne epidémie a jej multirezistenciu na antifugálne látky, predstavuje riziko pre pacientov v európskych nemocniciach vrátane našich. Problémy s laboratórnou identifikáciou a nedostatočná informovanosť o tomto novom druhu kvasinky môžu mať za následok jej zános do nemocníc a vznik epidémie bez povšimnutia zdravotníkmi. *C. auris* sa rozšírila v priebehu niekoľkých rokov do piatich kontinentoch, kde vyvolala nozokomiálne infekcie a epidémie. Je potrebné zvýšiť informovanosť našich zdravotníckych zariadení s cieľom zaviesť adekvátne laboratórne vyšetrenia na ich identifikáciu, prijať účinné protiepidemické opatrenia dostatočne včas, aby sa zabránilo ďalšiemu šíreniu medzi oddeleniami nemocnice, ako aj šíreniu do iných nemocníc.

ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

- [1] KOHLENBERG A., STRUELENS M.J., MONNET D.L., et al. The Candida Auris Survey Collaborative G. Candida auris: epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness in European Union and European Economic Area countries, 2013 to 2017. *Euro Surveill.* 2018; 23 (13).
- [2] KULLBERG B.J., ARENDRUP M.C. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015; 373 (15): 1445-1456.
- [3] European Centre for Disease Prevention and Control. *Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012.* Stockholm: ECDC; 2013. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>.
- [4] PFALLER M.A., DIEKEMA D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20 (1): 133-163.
- [5] LITVOVÁ S., ROVNÝ I., HUDEČKOVÁ H., et al. A point prevalence survey of healthcare-associated infections in the Slovak Republic - a part of the EU project. *Epidemiol Mikrobiol Immunol.* 2014; 63 (2): 107-112.
- [6] SATOH K., MAKIMURA K., HASUMI Y., et al. Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol.* 2009; 53 (1): 41-44.
- [7] European Centre for Disease Prevention and Control. *Candida auris in healthcare settings – Europe – first update, 23 April 2018.* Stockholm: ECDC; 2018
- [8] CHOWDHARY A., SHARMA C., DUGGAL S., et al. New clonal strain of Candida auris, Delhi, India. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19 (10): 1670-1673.
- [9] CHOWDHARY A., VOSS A., MEIS J.F. Multidrug-resistant Candida auris: 'new kid on the block' in hospital-associated infections? *J Hosp Infect.* 2016; 94 (3): 209-212.
- [10] CALVO B., MELO A.S., PEROZO-MENA A., et al. First report of Candida auris in America: Clinical and microbiological aspects of 18 episodes of candidemia. *J Infect.* 2016; 73 (4): 369-374.
- [11] Schelenz S., Hagen F., Rhodes J.L., et al. First hospital outbreak of the globally emerging Candida auris in a European hospital. *Antimicrobial resistance and infection control.* 2016; 5: 35.
- [12] Public Health England. *Guidance for the laboratory investigation, management and infection prevention and control for cases of Candida auris (internet).* London: PHE; 2016. Available from: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/534174/Guidance_Candida_auris.pdf.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical alert to U.S. healthcare facilities: global emergence of invasive infections caused by the multidrug-resistant yeast Candida auris (Internet).* Atlanta: CDC; 2016. Available from: <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html>.
- [14] MIZUSAWA M., MILLER H., GREEN R., et al. Can Multidrug-Resistant Candida auris Be Reliably Identified in Clinical Microbiology Laboratories? *J Clin Microbiol.* 2017; 55 (2): 638-640.
- [15] JEFFERY-SMITH A., TAORI S.K., SCHELENZ S., et al. Candida auris: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31 (1): pii: e00029-17.

- [16] KATHURIA S., SINGH P.K., SHARMA C., et al. Multidrug-Resistant *Candida auris* Misidentified as *Candida haemulonii*: Characterization by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry and DNA Sequencing and Its Antifungal Susceptibility Profile Variability by Vitek 2, CLSI Broth Microdilution, and Etest Method. *J Clin Microbiol.* 2015; 53 (6): 1823-1830.
- [17] KORDALEWSKA M., ZHAO Y., LOCKHART S.R., et al. Rapid and Accurate Molecular Identification of the Emerging Multidrug-Resistant Pathogen *Candida auris*. *J Clin Microbiol.* 2017; 55 (8): 2445-2452.
- [18] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antifungal agents - breakpoint tables for interpretation of MICs: EUCAST; 2015.* Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/Antifungal_breakpoints_v_8.0_November_2015.pdf.
- [19] ARENDRUP M.C., PRAKASH A., MELETIADIS J., et al. Comparison of EUCAST and CLSI Reference Microdilution MICs of Eight Antifungal Compounds for *Candida auris* and Associated Tentative Epidemiological Cutoff Values. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (6): pii: e00485-17.
- [20] VALLABHANENI S., KALLEN A., TSAY S., et al. Investigation of the First Seven Reported Cases of *Candida auris*, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus - United States, May 2013-August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65 (44): 1234-1237.
- [21] ANDES D.R., SAFDAR N., BADDLEY J.W., et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (8): 1110-1122.
- [22] BORMAN A.M., SZEKELY A., JOHNSON E.M. Comparative Pathogenicity of United Kingdom Isolates of the Emerging Pathogen *Candida auris* and Other Key Pathogenic *Candida* Species. *mSphere.* 2016;1(4): pii: e00189-16.
- [23] BORMAN A.M., SZEKELY A., JOHNSON E.M. Isolates of the emerging pathogen *Candida auris* present in the UK have several geographic origins. *Med Mycol.* 2017; 55 (5): 563-567.
- [24] LOCKHART S.R., BERKOW E.L., CHOW N., et al. *Candida auris* for the clinical microbiology laboratory: Not your grandfather's *Candida* species. *Clin Microbiol Newsl.* 2017; 39 (13): 99-103.