

Candida auris – τι γνωρίζουμε για τη νέα απειλή για την δημόσια υγεία

Ο *Candida auris* είναι ένας μύκητας που εμφανίστηκε για πρώτη φορά το 2009 και παρουσιάζει πλέον παγκόσμια διασπορά και συνοδεύεται από έντονη ανησυχία στο χώρο των επιστημών υγείας. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών **Γιάννα Ρέντζιου (Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος), Θεοδώρα Ψαλτοπούλου (Καθηγήτρια Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής), Γιάννης Ντάνας, Πάνος Μαλανδράκης και Θάνος Δημόπουλος (Πρύτανης ΕΚΠΑ)** συνοψίζουν τα ευρήματα της δημοσίευσης των Frederic Lamoth και Dimitrios P. Kontoyiannis που δημοσιεύτηκε στην έγκριτη επιστημονική επιθεώρηση: *The Journal of Infectious Diseases (The Candida auris Alert: Facts and Perspective, The Journal of Infectious Diseases-IDSA)* και έλαβαν περαιτέρω τα σχόλια από τον Καθηγητή Δημήτριο Κοντογιάννη, **Robert C Hickey Chair** και **κορυφαίο ειδικό στη μυκητολογία διεθνώς, από το Τμήμα Εσωτερικής Παθολογίας του Πανεπιστημίου του Τέξας, MD Anderson Αντικαρκινικό Κέντρο των ΗΠΑ.**

Ο *Candida auris* προκάλεσε για πρώτη φορά ιατρική ανησυχία το 2011 συνοδευόμενη από σοβαρή νόσο σε διάφορες περιοχές του πλανήτη ενώ πλέον παρουσιάζει παγκόσμια διασπορά κυρίως εντός νοσοκομειακού περιβάλλοντος, προκαλώντας συχνά τοπικές επιδημίες όπως σε νοσοκομεία της Νέας Υόρκης το 2017. Θεωρείται ιδιαίτερα επικίνδυνο παθογόνο για την δημόσια υγεία για διάφορους λόγους. Όπως σημειώνει και ο **Καθηγητής Κοντογιάννης**, προκαλεί ανησυχία η δυνατότητά του να διασπείρεται ενδονοσοκομειακά από ασθενή σε ασθενή, κάτι που παρατηρείται για πρώτη φορά σε μύκητα, καθώς και μέσω ιατρικών συσκευών, όπως τα ιατρικά θερμόμετρα (Dimitrios P. Kontoyiannis. *Future Microbiology* 2019 14(13), 1083–1085). **Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι αυτός ο ευκαιριακός μύκητας δεν αποτελεί απειλή ως παθογόνο της κοινότητας ή σε ανοσοεπαρκείς ξενιστές.**

Η διάγνωση του *Candida auris* είναι εξαιρετικά δύσκολη καθώς με τις κλασσικές μεθόδους ταυτοποίησης των μυκήτων συγχέεται συχνά με άλλους σπάνιους μύκητες και απαιτείται η χρήση νεότερων μεθόδων ταυτοποίησης, όπως η φασματομετρία μάζας MALDI-TOF, που δεν είναι ευρύτερα διαθέσιμες. Για την παράκαμψη αυτού του προβλήματος, έχουν δοθεί νέες ακριβείς και γρήγορες διαγνωστικές μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα. Επιπλέον, οι ανιχνευτές διάκρισης αλληλόμορφων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταχεία αξιολόγηση των μηχανισμών αντοχής στην εχινοκανδίνες και στις αζόλες.

Το αίνιγμα της προέλευσης και της εξέλιξης του *C.auris* δεν είναι επί του παρόντος γνωστό. Οι Casadevall, Kontoyiannis και Robert (mBio 2019 Jul 23;10(4):e01397-19) πρότειναν την τολμηρή υπόθεση ότι η εμφάνιση του *C. auris* θα μπορούσε ενδεχομένως να είναι το πρώτο παράδειγμα μυκητιακού παθογόνου που θα εμφανιστεί ως συνέπεια της κλιματικής αλλαγής. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι με βάση τη φυλογενετική και θερμοανθεκτική ανάλυση του *C. auris*, η αύξηση των θερμοκρασιών περιβάλλοντος ως αποτέλεσμα της υπερθέρμανσης του πλανήτη μπορεί να έχει εγκλιματίσει τον οργανισμό να προσαρμοστεί και να επιβιώσει σε θερμοκρασίες πτηνών και θηλαστικών, με τη μετάδοση από τα πουλιά στις αγροτικές περιοχές να αποτελεί έναν πιθανό μηχανισμό ανάδυσής του., Πράγματι, μια πρόσφατη ενδιαφέρουσα μελέτη από τους Arora και συνεργάτες από την Ινδία (Parth Arora et al. mBio 2021. Environmental Isolation of *Candida auris* from the Coastal Wetlands of Andaman Islands, India) υποστηρίζει αυτήν την υπόθεση. Οι συγγραφείς διερεύνησαν τον παράκτιο υγρότοπο γύρω από τα πολύ απομονωμένα νησιά Ανταμάν στον Ινδικό Ωκεανό. Το *C. auris* απομονώθηκε από τους παρθένους οικοτόπους της αλυκής περιοχής χωρίς ανθρώπινη δραστηριότητα και από μια αμμώδη παραλία. Η απομόνωση του *C. auris* από τους θαλάσσιους υγροτόπους υποδηλώνει ότι πριν από την αναγνώρισή του ως ανθρώπινο παθογόνο, υπήρχε ως περιβαλλοντικός μύκητας.

Η θεραπεία του *Candida auris* παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες καθώς είναι ανθεκτική σε διάφορες κατηγορίες αντιμυκητιασικών και συχνά απαιτείται η αλλαγή αντιμυκητιασικής αγωγής λόγω αποτυχίας της θεραπείας. Η αντοχή στις εχινοκανδίνες, το φάρμακο πρώτης γραμμής για τη θεραπεία των λοιμώξεων από *Candida* παραμένει περιορισμένη. Σε μία από τις μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες μέχρι σήμερα (10 νοσοκομεία) που εξέτασε τα ποσοστά αντοχής 350 απομονώσεων που συλλέχθηκαν από το 2009 έως το 2017 στην Ινδία (Chowdhary A et al J Antimicrob Chemother 2018) διαπιστώθηκε ότι το 90% του *C. auris* ήταν ανθεκτικό στη φλουконаζόλη, ενώ 2% και 8% ήταν ανθεκτικά στις εχινοκανδίνες και στην αμφοτερικίνη Β, αντίστοιχα. Η αντιμυκητιακή αντίσταση είναι η ανάπτυξη φαινοτύπων πολλαπλής αντοχής, η οποία οφείλεται σε προηγούμενη αντιμυκητιακή έκθεση και σε διαδοχικές αποτυχίες αντιμυκητιασικής θεραπείας. Αυτές οι περιπτώσεις υπογραμμίζουν τη σημασία της επιτήρησης για τη δημόσια υγεία για το μύκητα *C. auris*, την ανάγκη για συνετή αντιμυκητιασική συνταγογράφηση και τη σημασία της διεξαγωγής δοκιμών ευαισθησίας σε όλα τα κλινικά απομονωμένα στελέχη. Επιπλέον, αρκετά ερευνητικά αντιμυκητιακά φάρμακα βρίσκονται υπό δοκιμή και έχουν πολλά υποσχόμενη δράση κατά του *C. auris* (Lamoth F, Lewis RE,

Kontoyiannis DP. Clin Infect Dis. 2022 Jan 5:). Ωστόσο, η θνησιμότητα, όπως όλες οι ευκαιριακές μυκητιάσεις είναι εξαιρετικά υψηλή (40-60%) κυρίως λόγω της αντοχής στα υπάρχοντα αντιμυκητιασικά και της αυξημένης επίπτωσης της λοίμωξης σε ευάλωτες ομάδες ασθενών, όπως οι ανοσοκατεσταλμένοι και οι βαρέως πάσχοντες σε ΜΕΘ.

Η σημασία της εμφάνισης του *C. auris* κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 έχει αποδειχθεί από πολλές μικρές επιδημίες σε μονάδες ΜΕΘ στις ΗΠΑ και διεθνώς (Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Jan 15;70(2):56-57; Prestel C, et al. Candida auris Outbreak in a COVID-19 Specialty Care Unit - Florida, July-August 2020). Οι λόγοι είναι πολλαπλοί, σύμφωνα με τον Δρ Κοντογιάννη και περιλαμβάνουν την αυξημένη χωρητικότητα ΜΕΘ, την απασχόληση λιγότερο έμπειρου προσωπικού στις ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της πανδημίας, καθώς και τις προκλήσεις στην άσηπτη τεχνική με τα μέτρα ατομικής προστασίας. Σε ορισμένους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19, η χρήση του ECMO, η ευρεία χρήση αντιβιοτικών, τα κορτικοστεροειδή μπορεί να έχουν προστεθεί στη λίστα των παραγόντων κινδύνου. Σύμφωνα με τον Δρ Κοντογιάννη, όπως συνέβη με την ασπεργίλλωση που σχετίζεται με την COVID-19, δεν είναι σαφές εάν η COVID-19 οδηγεί σε υψηλό κίνδυνο για καντιντίαση, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων από *Candida auris*.

Ο περιορισμός του αποικισμού *Candida auris* είναι δείκτης της αποτελεσματικότητας και της ευρωστίας των πρακτικών ελέγχου των λοιμώξεων, της επιτήρησης και του μετριασμού των παθογόνων αποικισμού στα νοσοκομεία. Η χλωρεξιδίνη έχει δείξει ποικίλη αποτελεσματικότητα που εξαρτάται από τη σύνθεση του διαλύματος, ενώ φαίνεται ότι η εκ νέου εναιώρηση της δραστικής ουσίας σε 70% ισοπροπυλική αλκοόλη αποδίδει την καλύτερη αποτελεσματικότητα σε σύντομο χρόνο επαφής.

CDC in USA recommends a mitigation protocol similar to that followed for Multidrug Resistant Organisms (MDROs) and *Clostridium difficile* infections (see details in: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/c-auris-infection-control.html>). In fact, in most instances, facilities that care for patients with other MDROs or *Clostridioides difficile* can also care for patients with *C. auris*.

Μια σημαντική πρόσφατη μελέτη από τους Karmakar και συνεργάτες στο έγκριτο περιοδικό Annals of Internal Medicine υπογραμμίζει τη σημασία εφαρμογής προληπτικών πρωτοκόλλων για την ανίχνευση εστιών και την εφαρμογή μέτρων περιορισμού σε ολόκληρο το δίκτυο φροντίδας που εξυπηρετεί ασθενείς σε κίνδυνο για λοίμωξη από *Candida*. Είναι κρίσιμη η συνεχής επικοινωνία μεταξύ των εγκαταστάσεων κατά τη μεταφορά ασθενών από τη μία στην άλλη ώστε να προλαμβάνεται πιθανή εξάπλωση του μύκητα.

Η μελέτη σημειώνει ότι παρά την αποτελεσματική παρέμβαση και τη δραματική βελτίωση των δεικτών συμμόρφωσης στα υγειονομικά πρωτόκολλα η μετάδοση του *C. auris* μπορεί να επιμένει έστω και σε μικρό βαθμό. Σε αυτό το πλαίσιο, τονίζεται ότι η πρόληψη και η έγκαιρη παρέμβαση είναι σαφώς τα προτιμώμενα μέσα για την αντιμετώπιση αυτού του προκλητικού παθογόνου.

Η μελλοντική έρευνα που θα επικεντρώνεται στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών καθώς και στις βέλτιστες επιλογές προσυμπτωματικού ελέγχου θα παρέχει σημαντικές πληροφορίες για να βοηθήσει τις υγειονομικές εγκαταστάσεις να εντοπίσουν αυτές τις εστίες προληπτικά και εντός των περιορισμών πόρων. Για παράδειγμα, ο Karmarkar και οι συνεργάτες του δείχνουν ότι μόνο 1 από τα 44 συμβάντα αποικισμού ασθενών εντοπίστηκε με ρινικό στυλεό. Ο περιορισμός του προσυμπτωματικού ελέγχου σε ένα μόνο συνδυασμένο στυλεό μασχάλης-βουβωνικής χώρας μπορεί να είναι πιο αποδοτικός. Παράλληλα, η βελτίωση και η επιτήρηση της εφαρμογής των υγειονομικών πρωτοκόλλων όπως η υγιεινή των χεριών είναι ζωτικής σημασίας. Αυτές οι πρακτικές είναι ιδιαίτερα πολύτιμες επειδή μπορούν να στοχεύσουν πολλά σημαντικά παθογόνα ταυτόχρονα, με αποτέλεσμα να έχουν μεγάλη επίδραση στα αποτελέσματα της υγείας των ασθενών. Επομένως, χρειάζεται ένας ειδικός πρόληψης λοιμώξεων πλήρους απασχόλησης και θα πρέπει να διαθέτει σαφή εξουσία και καλά καθορισμένο ρόλο. Σύμφωνα με τον καθ. Κοντογιάννη, «ο Karmarkar και οι συνεργάτες του παρουσιάζουν μια προειδοποίηση για την αυξανόμενη απειλή των επιδημιών *C. auris* σε διασυνδεδεμένα περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης και μας παρέχουν σαφείς και αναπαραγώγιμες στρατηγικές για το πώς μπορούν να δοθούν και να κερδηθούν τέτοιες μάχες. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να περιλαμβάνει προσπάθειες για την αποκρυπτογράφηση των πιο κοινών αλυσίδων μετάδοσης *C. auris* καθώς και για τη δημιουργία ολοκληρωμένων και οικονομικά αποδοτικών δικτύων επιτήρησης που εναρμονίζουν τη λογική με βελτιωμένη γνώση των παραγόντων κινδύνου.»

Συμπερασματικά, ο *Candida auris* είναι ο πρώτος μύκητας με συμπεριφορά πολυανθεκτικού βακτηρίου που μπορεί να μεταδοθεί ευχερώς από ασθενή σε ασθενή ή μέσω ιατρικών συσκευών και παρουσιάζει ιδιαίτερα προβλήματα στην θεραπευτική αντιμετώπιση. Απαιτούνται μέτρα πρόληψης της νοσοκομειακής διασποράς όπως ο έλεγχος ασθενών από ενδημικές περιοχές και χρήση σποροκτονών απολυμαντικών επιφανείας. Σε κάθε περίπτωση, ο συγκεκριμένος μύκητας όπως και η εμφάνιση Gram αρνητικών βακτηρίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά αποτελούν σοβαρά ζητήματα δημόσιας υγείας. Ο τρόπος αντιμετώπισή τους δεν είναι ο φόβος, αλλά η ενημέρωση, η

λήψη προληπτικών μέτρων για αποφυγή της διασποράς, η εγρήγορση για την έγκαιρη ανίχνευση και έναρξη κατάλληλης αγωγής και η προαγωγή της έρευνας στο συγκεκριμένο ιατρικό τομέα.