

Candida auris: huidige inzichten

Eelco F.J. Meijer, Andreas Voss, Jacques F. Meis

Samenvatting

Candida auris is een recent beschreven gist die wereldwijd invasieve infecties en ziekenhuisuitbraken veroorzaakt. Sinds de ontdekking in 2009 zijn er vijf verschillende clades beschreven, verspreid over meer dan 50 landen en alle continenten, behalve Antarctica. *C. auris* is vaak resistent voor één of meer klassen antifungale middelen en veroorzaakt invasieve schimmelinfecties met hoge mortaliteit in ziekenhuizen. Met name beademde patiënten met lichaamsvreemd materiaal en verschillend comorbiditeiten afkomstig uit ziekenhuizen met *C. auris*-uitbraken lopen risico. Europa is hierop geen uitzondering. De unieke eigenschappen van *C. auris*, waaronder biofilmvorming naast zout- en thermotolerantie, geven deze gist de mogelijkheid om langdurig binnen en buiten het lichaam te overleven. Detectie, behandeling en eliminatie van deze gist is wereldwijd een uitdaging gebleken, zelfs wanneer een ziekenhuis (voorheen) adequate ziekenhuisinfectiepreventiemaatregelen hanteerde. Dit overzicht beschrijft de epidemiologie, diagnostiek, pathogenese, antifungale gevoeligheid, behandeling en huidige infectiepreventie-inzichten van *C. auris*.

Summary

Candida auris is an emerging pathogenic yeast causing nosocomial infections and is considered a serious global health threat. It was first reported as a novel *Candida* species in 2009 and five different clades have been isolated in over 50 countries on all continents, with the sole exception of Antarctica. *C. auris* is often multidrug-resistant and causes invasive infections associated with high mortality in susceptible hospitalized patients, particularly those with indwelling vascular catheters and multiple comorbidities in intensive care settings. Its unique combined properties, including salt- and thermo-tolerance in addition to biofilm formation, allow for

longterm patient colonization and survival outside the human body. The detection, control and elimination of this pathogen has proven challenging, allowing for nosocomial transmission even when implementing formerly successful infection prevention and control measures. This review discusses the current insights on epidemiology, diagnostics, pathogenicity, drug-resistance, treatment, and hospital infection prevention and control measures of this emerging global threat.

Introductie

Candida auris werd voor het eerst beschreven in 2009, nadat de toen nog onbekende gist werd gevonden in de externe gehoorgang van een Japanse vrouw in Tokyo, Japan [1]. De gist groeide bij 40 graden Celsius, een zeldzame eigenschap die gedeeld wordt door onder andere de meer pathogene *Candida* species *C. albicans* en *C. glabrata*. ITS-sequencing plaatste de gist in de familie Metschnikowiaceae, een familie met intrinsiek resistente *Candida*-soorten waaronder de vaker voorkomende *C. lusitanae*. De gist bleek nauw verwant aan *C. haemulonii* en *C. pseudohaemulonii*, berucht om hun intrinsieke fluconazol en amfotericine B-resistentie. Omdat de gist in het oor gevonden werd volgde daarop de species naam 'auris', latijn voor 'oor'.

Expertisecentrum Schimmelinfecties Radboudumc/ CWZ, Nijmegen. Canisius Wilhelmina Hospital (CWZ), afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, Nijmegen. Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie, Nijmegen, Nederland. E.F.J. Meijer, arts-microbioloog in opleiding, prof. dr. A. Voss, arts-microbioloog, hoogleraar infectiepreventie, dr. J.F. Meis, arts-microbioloog. De laatste is ook verbonden aan het Bioprocess Engineering and Biotechnology Graduate Program, Federal University of Paraná, Brazilië. Correspondentieadres: Eelco Meijer (Eelco.Meijer@cwz.nl).

De volgende jaren dook *C. auris* meer en meer op als veroorzaker van invasieve infecties en ziekenhuis-uitbraken wereldwijd. Inmiddels is *C. auris* als 'urgent threat' in de Verenigde Staten op de *Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2019 Antibiotic Resistance Threats* geplaatst [2].

Epidemiologie

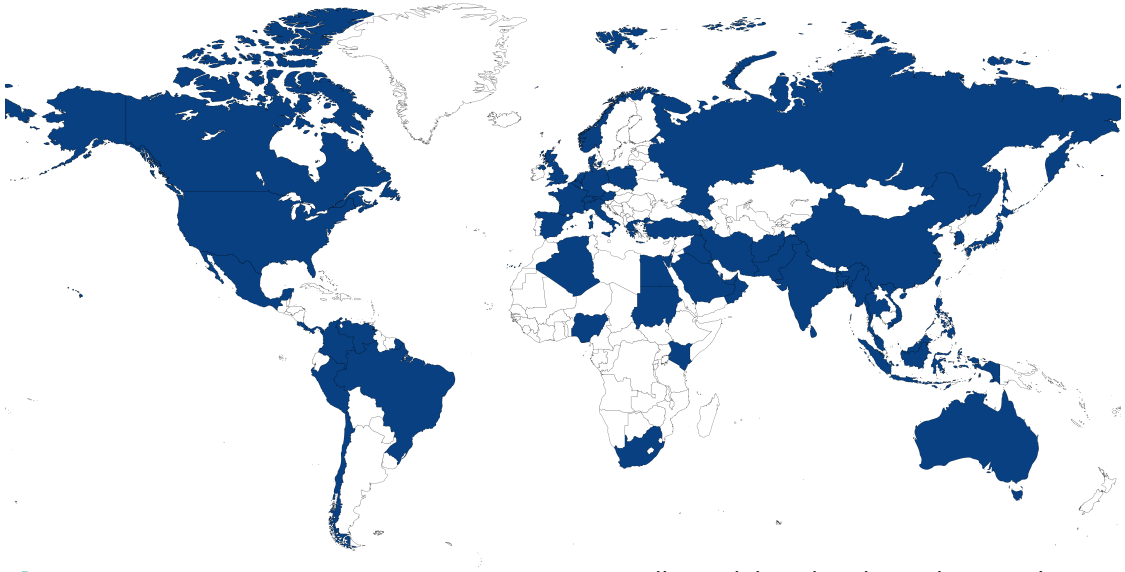
Na de eerste beschrijving in Japan [1] werden casus gemeld in Zuid-Korea met otitis media en candidemieën [3,4]. In de jaren erna werden ook candidemieën met *C. auris* beschreven in India, Zuid-Afrika, Koeweit, Pakistan en Venezuela [5]. Analyse via whole genome sequencing liet zien dat de gevonden *C. auris*-stammen behoorden tot verschillende clades, genetisch behorend tot Zuid-Azië (clade I), Oost-Azië (clade II), Afrika (clade III), en Zuid-Amerika (clade IV), die onderling 40.000 tot 140.000 'single nucleotide polymorphisms' (SNP's) verschillen [6]. Recent kwamen daar uitbraken in Noord-Amerika en Europa bij [6-8], met gevallen uit Duitsland en Nederland waar isolaten uit de clades Zuid-Azië [9,10] en Afrika zijn gevonden (persoonlijke communicatie). In Iran is inmiddels de vijfde clade geïdentificeerd, die meer dan 200.000 SNP's verschilt met alle andere clades [11]. Het verschil in SNP's is een bewijs voor het verschil in oorsprong. Daarna zijn 30.000 isolaten uit meer dan 40 landen in retrospect bekeken en bleken de eerste candidemieën met *C. auris* al in 1996 in Zuid-Korea [12] aanwezig geweest te zijn. De eerste retrospectief gevonden Europese casus, bij een patiënt in Frankrijk in 2007, kwam uit India ruim voor de eerste beschreven uitbraken in India in 2012 [13]. Sindsdien is verdere verspreiding wereldwijd onmiskenbaar, met de ziekenhuizen als belangrijkste bron van verspreiding. Inmiddels is *C. auris* wereldwijd verspreid in meer dan 50 landen (figuur 1) en zijn duizenden casus beschreven. Per 2021 zijn er meer dan 1000 klinische casus en 3772 *C. auris*-gekoloniseerde patiënten alleen al in de Verenigde Staten [14]. Er zijn 620 *C. auris*-casus beschreven tussen 2013 en 2017 in Europa; circa 75 procent betrof kolonisatie en 18 procent candidemieën. Waarschijnlijk betreft dit een onderschatting aangezien veel landen diagnostiek en kennis niet op orde hadden [15]. De reden waarom *C. auris* nu simultaan op verschillende continenten opduikt is nog altijd onbekend, al lijkt de betrokkenheid van klimaatverandering een reële mogelijkheid [16].

Diagnostiek

C. auris groeit (crème-)wit op Sabouraud dextrose agar, kan binnen enkele dagen groeien bij 40 graden Celsius en groeit trager bij 42 graden Celsius. Microscopisch zijn ovale, knopvormende (budding) gisten te zien en de meeste subspecies vormen geen pseudohyfen. De nauw verwante *C. lusitanae*, *C. haemulonii* en *C. pseudohaemulonii* groeien niet bij 42 graden Celsius en vormen juist wel pseudohyfen. Bijzonder voor *C. auris* is de zouttolerantie, waardoor *C. auris* goed kan groeien in aanwezigheid van 10 procent natriumchloride. Chromogene platen zijn op het moment van schrijven niet bruikbaar voor identificatie [17], maar kunnen nuttig zijn om *C. auris* verdachte kolonies te identificeren in een mengcultuur als de kleur verschilt van andere *Candida* species. Op Sabouraud agar bij 30 tot 35 graden Celsius kan groei tot 10 dagen duren en zijn foutnegatieve uitslagen beschreven bij bemonstering van de omgeving en huid. Zowel de sensitiviteit als de specificiteit van de kweek kan tot vrijwel 100 procent verhoogd worden bij ophoping in Sabouraudbouillon met 72-uurs incubatie bij 40 graden Celsius met toegevoegde voedingsstoffen (dulcitol, mannitol of dextrose), 10 procent natriumchloride, en eventueel gentamicine en chlooramfenicol [18].

Identificatie kan tegenwoordig uitstekend met malditofms. Voorheen werd *C. auris* door alle geautomatiseerde systemen foutief gedetermineerd als *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii*, maar ook als andere *Candida* species, *Rhodotorula glutinis* en *Saccharomyces* species [19]. *C. auris*-rondzendingen in Nederland en België lieten zien dat identificatie in veel gevallen niet foutloos was [20]. Gebruikmakend van geactualiseerde databanken met gevalideerde *C. auris*-spectra zijn sensitiviteit en specificiteit tegen de 100 procent gerapporteerd voor zowel Vitek MS (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankrijk) als MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Duitsland). ITS (internal transcribed spacer) PCR, 28S PCR of whole-genome sequencing worden beschouwd als valide alternatieven op dit moment [21]. 'In-house' PCR zijn beschreven, maar commerciële mogelijkheden zijn er nog niet [8,22]. Voor het typeren van de clades bij uitbraken bestaat een goedkoop maar betrouwbaar alternatief voor whole-genome sequencing (WGS), dat gebruikmaakt van een short tandem repeat (STR) typing assay [23] (Expertisecentrum Schimmelinfecties Radboudumc/CWZ, Nijmegen, Nederland).

Figuur 1. Landen waar *Candida auris* inmiddels gerapporteerd is (blauw). Bron: mapchart.net



Pathogenese

Candida albicans, *C. tropicalis*, *C. glabrata* en *C. parapsilosis* veroorzaken de meeste candidemieën wereldwijd. Jaarlijks neemt het aantal candidemieën met *C. auris* echter toe met een geschatte mortaliteit van 30 tot 60 procent [24]. *C. parapsilosis* en *C. auris* zijn bekend om langdurige kolonisatie van de huid en lichaamsvreemd materiaal, met overleving op plastics buiten het lichaam van meer dan twee en vier weken voor respectievelijk *C. auris* en *C. parapsilosis* [18]. Langdurige overleving op stof, natte maar ook droge en niet-poreuze oppervlakken is ook voor beide species beschreven [24]. *C. parapsilosis*-isolaten uit de ziekenhuisomgeving bleken in vitro zelfs meer virulent [25]. Bovendien zijn deze species berucht vanwege nosocomiale verspreiding en uitbraken met significante mortaliteit bij immuungecompromiteerde patiënten en patiënten op de intensive care.

In verschillende studies is naar virulentie gekeken. In diermodellen bleken *C. albicans* en *C. auris* vergelijkbaar qua virulentie, waarbij *C. auris* minder biofilm lijkt te vormen. Ook kon *C. auris* beter repliceren en liet *C. auris* een verhoogde mortaliteit zien opzichte van *C. glabrata* en *C. haemulonii* [26,27]. Daarnaast hadden *C. auris* en *C. albicans* in een ex vivo humaan bloedmodel vergelijkbare pathogeniteit [24]. Genetisch is nog veel onbekend. Via WGS lijkt *C. auris* veel op *C. haemulonii* en *C. lusitanae*, wat de zouttolerantie

en thermotolerante eigenschappen kan verklaren. Vergeleken met andere *Candida* species blijkt *C. auris* maar enkele tientallen unieke genen te bezitten die met name coderen voor additionele 'drug-efflux'-pompen, bijdragend aan antifungale resistentie [28]. Diverse mutaties zijn geconserveerd in *C. auris* waaronder in ERG11, het lanosterol 14 α -demethylase-aangrijpingspunt van azolen, FKS1, het echinocandinen-aangrijpingspunt 1,3-beta-glucan synthetase, en FUR1, het flucytosine-aangrijpingspunt uracil phosphoribosyl-transferase [24,29,30]. Daarnaast zijn genen beschreven die zorgen voor het uitscheiden van lipases en het maken van biofilm [31]; ook is bij *C. auris* unieke activatie van resistentiegenen beschreven bij blootstelling aan azolen en amfotericine B [28].

Fenotypische gevoeligheid en behandeling

Arendrup *et al.* [32] hebben in 2017 EUCAST- en CLSI-breekpunten voorgesteld op basis van 'epidemiological cut-off values' (ECOFF's), waarna de Amerikaanse CDC de volgende voorlopige CLSI-breekpunten heeft geadviseerd: fluconazol > 16 mg/l; amfotericine B > 1 mg/l; caspofungine > 1 mg/l; micafungine > 2 mg/l; en anidulafungine > 2 mg/l.

Op dit moment zijn er geen gecontroleerde studies waarin de morbiditeit en mortaliteit bij een gekozen therapie worden bekeken.

C. auris is meestal resistent voor een of meer antifungale middelen met grote verschillen tussen de vijf clades per regio en uitbraak [33]. *C. auris* is de enige gist waar meermaals resistentie is gevonden voor alle klassen antifungale middelen die momenteel beschikbaar zijn, tot 4 procent in subpopulaties [5,34,35]. In 350 verschillende isolaten uit India (tussen 2009 en 2017) was 25 procent van de isolaten resistent voor twee antifungale klassen en 13 procent voor meer dan twee klassen ('multidrugresistant'; MDR). Op grond van bovenstaande voorlopige CLSI-breek-punten bleek de fenotypische 'resistentie' voor fluconazol 90 procent; amfotericine B 8 procent; caspofungine 7,1 procent; anidulafungine 2 procent en micafungine 2 procent [30]. Het percentage boven ECOFF voor voriconazol was 15 procent; flucytosine 16 procent; itraconazol 3,4 procent; isavuconazol 3,7 procent en posaconazol 2 procent. Terbinafine en nystatine waren altijd resistent. In een grote meta-analyse uit 2018 [36] met 742 isolaten wereldwijd bleek 'resistentie' voor fluconazol 80,8 procent; amfotericine B 26,2 procent; caspofungine 8 procent; anidulafungine 5,3 procent en micafungine 5 procent. Het percentage boven ECOFF voor voriconazol was 38,1 procent; flucytosine 8 procent; itraconazol 7,2 procent; isavuconazol 9,2 procent en posaconazol 6,3 procent.

In *C. auris*-isolaten uit alle vijf clades waren in een in vitro biofilmassay de MIC's fors verhoogd voor de azolen, echinocandinen en liposomaal amfotericine B; de MIC voor conventioneel amfotericine B was het vaakst nog binnen therapeutische range [37]. Nitroxoline blijkt uitstekende activiteit te hebben tegen *C. auris* (MIC's 0,125-1 mg/l), hetgeen mogelijk een waardevol alternatief is voor fluconazol of amfotericine B blaasspoeling bij candidurie [38]. Nitroxoline is niet beschikbaar in Nederland, maar wel in Duitsland voor ongecompliceerde bacteriële urineweginfecties (EUCAST breekpunt *Escherichia coli* > 16 mg/l) met standaarddosering 3 dd 250 mg.

Indien *C. auris* wordt gevonden bij een patiënt, is gevoeligheidsbepaling altijd geïndiceerd. De Nederlandse SWAB-richtlijn invasieve schimmelinfecties (SWAB Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infections, 2017) is grotendeels conform de huidige internationale consensus voor empirische therapie bij een *C. auris*-candidemie. Bij volwassenen is de empirische therapie van voorkeur echinocandine-monotherapie, met liposomaal amfotericine B als tweede keus. Fluconazol is empirisch geen optie vanwege de hoge kans op resistentie. Er is geen bewijs

voor betere effectiviteit van dubbeltherapie, ondanks in-vitrosynergie tussen micafungine en voriconazol in MDR *C. auris* wanneer bij minstens een van de middelen een lage MIC is gemeten [39]. Verdere adviezen sluiten aan bij wat gebruikelijk is in Nederland bij candidemieën.

Ziekenhuisinfectiepreventie

Uitbraken met *C. auris* zijn wereldwijd beschreven, op alle continenten behalve Antarctica, waaronder in Europese ziekenhuizen in Spanje, Engeland en Italië [35]. Kennislacunes waaronder inadequate diagnostiek, uitzonderlijke infectiepreventiemaatregelen en het simpelweg geen rekening houden met *C. auris* speelden bij het ontstaan van uitbraken een rol. Intrinsieke eigenschappen van deze gist zoals hierboven beschreven maakt deze species extra succesvol in het veroorzaken van uitbraken, waaronder de langdurige overleving op lichaamsvreemd materiaal (biofilm) alsmede langdurige overleving buiten het lichaam. Er zijn echter meer variabelen die bijdragen aan verspreiding.

Kolonisatie van patiënten betreft vaak de huid, de oksels en liezen, die niet standaard worden meegenomen bij een screening op bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) [35]. Bovendien dient men een Sabouraudbouillon met 10 procent natriumchloride te gebruiken om foutnegatieve kweken te voorkomen (zie diagnostiek). Andere locaties zijn ook beschreven, waaronder rectaal, vaginaal, urinewegen, mond, neus, oren, in wonden en op lichaamsvreemd materiaal. In ziekenhuizen met een *C. auris*-uitbraak hebben beademde patiënten met lichaamsvreemd materiaal het hoogste risico op kolonisatie.

Transmissie is al beschreven bij 4 uur contacttijd en invasieve infecties binnen 48 uur na contact [31]. In eerdere Europese casus resulteerde kolonisatie bij circa 24 procent van de patiënten tot een infectie of candidemie [15].

De gebruikelijke handhygiëne met producten op meer dan 70 procent alcoholbasis (EN 1500) is effectief om transmissie te voorkomen. Patiënten gekoloniseerd of geïnfecteerd met *C. auris* moeten in een eigen kamer geplaatst worden, met minimaal contactisolatie maar bij voorkeur in strikte isolatie met negatieve druk [35]. Verspreiding van *C. auris* is beschreven naar kleding, gordijnen, kussens, matrassen, disposables, doucheputjes, oorthermometers, infuuspalen, monitoren, en andere (verrijdbare) medische apparatuur, waarna *C.*

auris nog wekenlang levensvatbaar kan zijn [24,40]. Sporicide desinfectans en desinfectans op basis van waterstofperoxide zijn ook bewezen bruikbaar [41]. Minimaal tweemaaldaags schoonmaken met wegwerpmateriaal wordt aanbevolen [35]. Effectiviteit tegen *C. auris* moet specifiek vermeld staan bij schoonmaakmiddelen met quaternaire ammoniumverbindingen omdat deze niet altijd werkzaam zijn. Onder bijzondere omstandigheden (uitbraak) wordt aansluitend een eindschoonmaak met waterstofperoxideverneveling of UV-C geadviseerd [42]. Rigoureuze infectiepreventiemaatregelen zijn kosteneffectief; een *C. auris*-uitbraak in London in 2016 heeft meer dan een miljoen pond gekost [43].

Indien een opgenomen patiënt gekoloniseerd is met *C. auris*, zijn infectiepreventiemaatregelen altijd noodzakelijk. Patiënten met bewezen kolonisatie kunnen jaren gekoloniseerd blijven ondanks dat er tussentijds bij herhaling sprake is van negatieve kweken. Het is onbekend wanneer vervolgwkeken nuttig zijn. De Amerikaanse CDC stelt om minimaal drie maanden te wachten na positieve kweek, voordat evaluatie voor kolonisatie gedaan mag worden met bemonstering op voorheen positieve locaties met additionele oksel- en liesinventarisatie. Al het lichaamsvreemde materiaal moet verwijderd zijn, andere risicofactoren verdwenen en eventuele antifungale therapie moet minimaal één week gestaakt zijn (expert opinion). Experts stellen dat indien twee sets met minimaal een week tussenpoos negatief zijn, isolatiemaatregelen kunnen worden opgeheven.

In Nederland zal het beleid om isolatiemaatregelen op te heffen voor *C. auris* anders zijn gezien de bestaande richtlijnen rondom BRMO. De CDC-gestelde termijn van drie maanden is ook discutabel, aangezien er studies zijn die langere kolonisatie van circa acht maanden [44] en meer dan 24 maanden [31] bij patiënten aantonen. Het afnemen van een neuskweek kan ook van meerwaarde zijn aangezien geïsoleerde neuskolonisatie bij patiënten [45] en ziekenhuispersoneel [46] beschreven is. Het advies in Nederland moet zijn om een set van keel-, neus- en (peri-)anale kweken met additionele swab van oksel en lies plus andere eerder positief bevonden locaties af te nemen, minimaal 12 maanden na de eerste negatieve kweken. Geadviseerd wordt om kolonisatie niet te behandelen. Topicale chloorhexidine- of systemische antifungale therapie is ineffectief gebleken om patiënten te dekoloniseren [31,35,47].

Conclusie

De afgelopen jaren heeft de gist *Candida auris* zich wereldwijd verspreid, simultaan op verschillende continenten. Kenmerkend is de vergelijkbare virulentie met de meest pathogene *Candida*-soorten die we kennen, in combinatie met uitdagende diagnostiek, kennislacunes, uitstekende overleving buiten het lichaam door zout- en thermotolerantie, biofilmvorming op lichaamsvreemde materialen en veelvoorkomende resistentie voor een, meer of zelfs alle beschikbare antifungale klassen met hoge mortaliteit bij infectie tot gevolg. Beademde patiënten met lichaamsvreemd materiaal afkomstig uit ziekenhuizen met *C. auris*-uitbraken hebben het hoogste risico op dragerschap. Daarnaast zijn gangbare protocollen voor mycologie-kweken en het screenen op BRMO niet sensitief genoeg om *C. auris* te detecteren. *C. auris* verdient een plek op de prioriteitenlijst van infectiepreventiemaatregelen in het ziekenhuis. Het heeft de aanbeveling om protocollen waar nodig te herzien.

Referenties

1. 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.
2. Kadri SS. Key Takeaways From the U.S. CDC's 2019 Antibiotic Resistance Threats Report for Frontline Providers. *Crit Care Med*. 2020;48:939-45.
3. Kim MN, Shin JH, Sung H, et al. *Candida haemulonii* and closely related species at 5 university hospitals in Korea: identification, antifungal susceptibility, and clinical features. *Clin Infect Dis*. 2009;48:e57-61.
4. Lee WG, Shin JH, Uh Y, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3139-42.
5. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;64:134-40.
6. Adams E, Quinn M, Tsay S, et al. *Candida auris* in Healthcare Facilities, New York, USA, 2013-2017. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1816-24.
7. Ruiz-Gaitán A, Moret AM, Tasiás-Pitarch M, et al. An outbreak due to *Candida auris* with prolonged colonisation and candidaemia in a tertiary care European hospital. *Mycoses*. 2018;61:498-505.
8. Saris K, Meis JF, Voss A. *Candida auris*. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:334-40.
9. Steinmann J, Schrauzer T, Kirchhoff L, Meis JF, Rath PM. Two *Candida auris* Cases in Germany with No Recent Contact to Foreign Healthcare-Epidemiological and Microbiological Investigations. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(5).
10. Vogelzang EH, Weersink AJL, Mansfeld R van, Chow NA, Meis JF, Dijk K van. The First Two Cases of *Candida auris* in The Netherlands. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(4).
11. Safari F, Madani M, Badali H, et al. A Chronic Autochthonous Fifth Clade Case of *Candida auris* Otomycosis in Iran. *Mycopathologia*. 2022;187:121-7.

12. Desnos-Ollivier M, Fekkar A, Bretagne S. Earliest case of *Candida auris* infection imported in 2007 in Europe from India prior to the 2009 description in Japan. *J Mycol Med*. 2021;31:101139.
13. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, et al. New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1670-3.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Tracking *Candida auris*: Case Count United States 2021. Retrieved March 3, 2022 from URL: <https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/tracking-c-auris.html>
15. 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(13).
16. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. On the Emergence of *Candida auris*: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds. *mBio*. 2019;10(4).
17. de Jong AW, Dieleman C, Carbia M, Mohd Tap R, Hagen F. Performance of Two Novel Chromogenic Media for the Identification of Multidrug-Resistant *Candida auris* Compared with Other Commercially Available Formulations. *J Clin Microbiol*. 2021;59(4).
18. Welsh RM, Bentz ML, Shams A, 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.
19. Girard V, Mailler S, Chetry M, et al. Identification and typing of the emerging pathogen *Candida auris* by matrix-assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry. *Mycoses*. 2016;59:535-8.
20. Buil JB, van der Lee HAL, Curfs-Breuker I, Verweij PE, Meis JF. External Quality Assessment Evaluating the Ability of Dutch Clinical Microbiological Laboratories to Identify *Candida auris*. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(4).
21. Vatanashenassan M, Boekhout T, Mauder N, et al. Evaluation of Microsatellite Typing, ITS Sequencing, AFLP Fingerprinting, MALDI-TOF MS, and Fourier-Transform Infrared Spectroscopy Analysis of *Candida auris*. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(3).
22. Leach L, Zhu Y, Chaturvedi S. Development and Validation of a Real-Time PCR Assay for Rapid Detection of *Candida auris* from Surveillance Samples. *J Clin Microbiol*. 2018;56(2).
23. de Groot T, Puts Y, Berrio I, Chowdhary A, Meis JF. Development of *Candida auris* Short Tandem Repeat Typing and Its Application to a Global Collection of Isolates. *mBio*. 2020;11(1).
24. Allert S, Schulz D, Kämmer P, et al. From environmental adaptation to host survival: Attributes that mediate pathogenicity of *Candida auris*. *Virulence*. 2022;13:191-214.
25. Sabino R, Sampaio P, Carneiro C, Rosado L, Pais C. Isolates from hospital environments are the most virulent of the *Candida parapsilosis* complex. *BMC Microbiol*. 2011;11:180.
26. Fakhim H, Vaezi A, Dannaoui E, et al. Comparative virulence of *Candida auris* with *Candida haemulonii*, *Candida glabrata* and *Candida albicans* in a murine model. *Mycoses*. 2018;61:377-82.
27. Hernandez-Ortiz A, Mateo E, Perez-Rodriguez A, de Groot PWJ, Quindós G, Eraso E. Virulence of *Candida auris* from different clinical origins in *Caenorhabditis elegans* and *Galleria mellonella* host models. *Virulence*. 2021;12:1063-75.
28. Muñoz JF, Gade L, Chow NA, et al. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nat Commun*. 2018;9:5346.
29. Sharma D, Paul RA, Rudramurthy SM, et al. Impact of FKS1 Genotype on Echinocandin In Vitro Susceptibility in *Candida auris* and In Vivo Response in a Murine Model of Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66:e0165221.
30. Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, 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;73:891-9.
31. 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(4).
32. Arendrup MC, Prakash A, Meletiadis J, Sharma C, Chowdhary A. 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).
33. Szekeley A, Borman AM, Johnson EM. *Candida auris* Isolates of the Southern Asian and South African Lineages Exhibit Different Phenotypic and Antifungal Susceptibility Profiles In Vitro. *J Clin Microbiol*. 2019;57(5).
34. 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.
35. Kenters N, Kiernan M, Chowdhary A, et al. Control of *Candida auris* in healthcare institutions: Outcome of an International Society for Antimicrobial Chemotherapy expert meeting. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54:400-6.
36. Osei Sekyere J. *Candida auris*: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiologyopen*. 2019;8:e00901.
37. Chatzimoschou A, Giampani A, Meis JF, Roilides E. Activities of nine antifungal agents against *Candida auris* biofilms. *Mycoses*. 2021;64:381-4.
38. Fuchs F, Hof H, Hofmann S, Kurzai O, Meis JF, Hamprecht A. Antifungal activity of nitroxoline against *Candida auris* isolates. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:1697.e7-1697.e10.
39. Fakhim H, Chowdhary A, Prakash A, et al. In Vitro Interactions of Echinocandins with Triazoles against Multidrug-Resistant *Candida auris*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11).
40. Meis JF, Voss A. *Candida auris* in an Intensive Care Setting. *N Engl J Med*. 2019;380:890-1.
41. Cadnum JL, Shaikh AA, Piedrahita CT, et al. Effectiveness of Disinfectants Against *Candida auris* and Other *Candida* Species. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38:1240-3.
42. de Groot T, Chowdhary A, Meis JF, Voss A. Killing of *Candida auris* by UV-C: Importance of exposure time and distance. *Mycoses*. 2019;62:408-12.
43. Taori SK, Khonyongwa K, Hayden I, et al. *Candida auris* outbreak: Mortality, interventions and cost of sustaining control. *J Infect*. 2019;79:601-11.
44. Bergeron G, Bloch D, Murray K, et al. *Candida auris* Colonization After Discharge to a Community Setting: New York City, 2017-2019. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofaa620.
45. Proctor DM, Dangana T, Sexton DJ, et al. Integrated genomic, epidemiologic investigation of *Candida auris* skin colonization in a skilled nursing facility. *Nature Medicine*. 2021;27:1401-9.
46. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:35.
47. Ong CW, Chen SC, Clark JE, et al. Diagnosis, management and prevention of *Candida auris* in hospitals: position statement of the Australasian Society for Infectious Diseases. *Intern Med J*. 2019;49:1229-43.