

3ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο «Λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς»

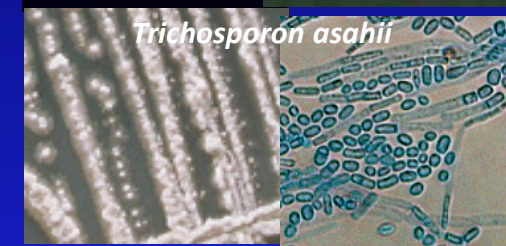
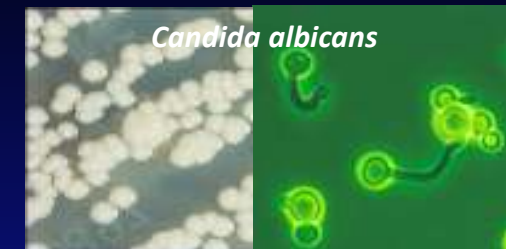
# Εξελίξεις στην αντιμικροβιακή αντοχή. Μύκητες

Ιωσήφ Μελετιάδης, PhD, FECMM  
Επικ. Καθ. Μικροβιολογίας

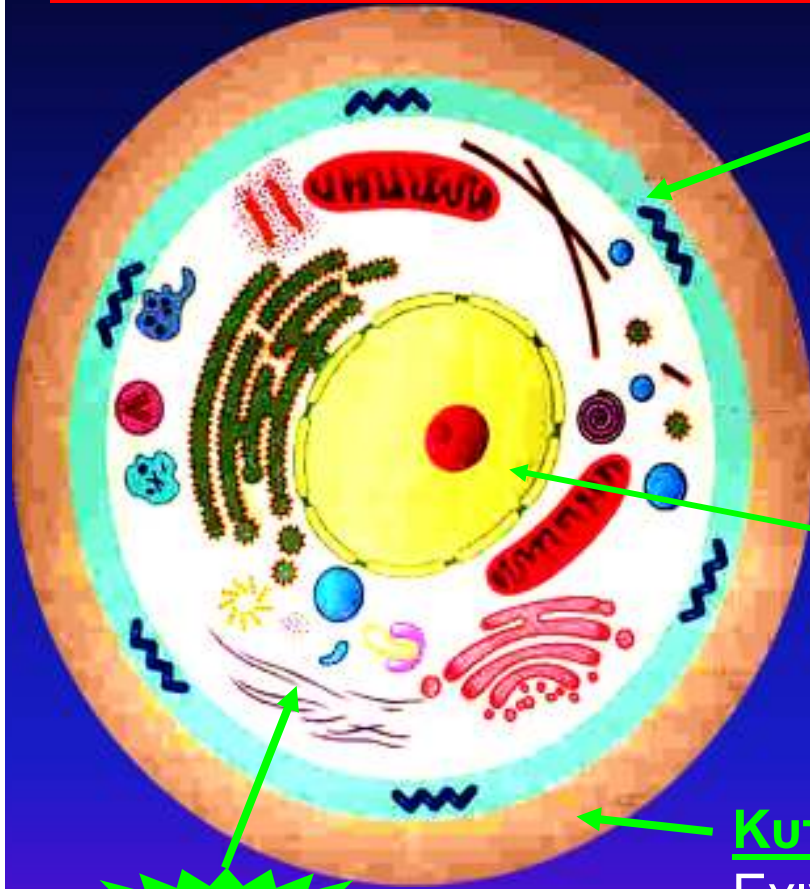
Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας,  
«Αττικών» Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο,  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

# Ευκαιριακά παθογόνοι μύκητες

| Μύκητας                                                                                                                                     | Ν/εκ./χρόνο | Θνητότητα (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|
| <b>Βλαστομύκητες</b>                                                                                                                        |             |               |
| <b><i>Candida</i> spp.</b><br><i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> ,<br><i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> | 72.8        | 10-30%        |
| <b><i>Cryptococcus</i> spp</b>                                                                                                              | 65.5        | 27%           |
| <b>Άλλοι βλαστομύκητες</b><br><i>Trichosporon</i> spp, <i>Rhodotorula</i> spp                                                               |             | 65-70%        |
| <b>Υαλοειδείς μύκητες</b>                                                                                                                   |             |               |
| <b><i>Aspergillus</i></b><br><i>A. fumigatus</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. terreus</i>                                                     | 12.4        | 40-60%        |
| <b>Zygomycetes</b><br><i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Leicthemia</i> spp                                                                | 1.7         | 40-80%        |
| <b>Άλλοι υαλοειδείς μύκητες</b><br><i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i> spp                                                                | 1.2         | 60-90%        |
| <b>Φαιόχρωμοι μύκητες</b>                                                                                                                   |             |               |
| <i>Exophiala</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Bipolaris</i> spp                                                                                 | 1.0         | 73-84%        |



# Αντιμυκητιασικά φάρμακα έναντι ευκαιριακών μυκητιάσεων



## Κυτταρική μεμβράνη (εργοστερόλη)

- Πολυένια → αμφοτερικίνη Β
- Αζόλες → φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, ισαβουκοναζόλη

## Νουκλεϊκά οξέα (DNA, RNA)

- 5-φθοριοκυτοσίνη

Olorofim  
(F901318)

## Κυτταρικό τοίχωμα (β-D-glucan συνθετάση)

Εχινोकανδίνες → κασποφουγκίνη, ανιντουλαφουγκίνη, μिकाφουγκίνη

Rezafungin  
(CD101)  
Ibrexafungerp  
(SCY078)

Σιδηροφόρος  
VL-2397

# Αντιμυκητιασική αντοχή και θνητότητα

## Αποτυχία θεραπείας σε λοιμώξεις από ανθεκτικές *C. glabrata*

Με αντοχή στην κασποφουγκίνη = 47%-79%

Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου

Shields Curr Opin Infect Dis 2016

## Αποτυχία θεραπείας σε λοιμώξεις από ανθεκτικούς *A. fumigatus*

|                 |           |                                                                                                                             |
|-----------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Azole resistant | 100% [44] | Culture-positive patients with proven and probable IPA treated with voriconazole (5/5)                                      |
|                 | 88% [45]  | 8 HSCT patients with culture-positive, azole-resistant IA, of whom 7 died.                                                  |
|                 | 100% [54] | ICU patients with culture-positive azole-resistant IA died (10/10), compared with 21 of 28 (75%) with azole-susceptible IA. |

Verweij CID 2016

# Αντιμυκητιακή αντοχή

## ✓ Αζόλες

- *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*
- Rare *Candida* species
- *A. fumigatus*

- ✓ ERG11 mutations and upregulation
- ✓ Efflux pumps
- ✓ CYP51A mutations

## ✓ Εχινοκανδίνες

- *C. glabrata*
- Rare *Candida* species

FKS mutations

## ✓ Αμφοτερικίνη Β

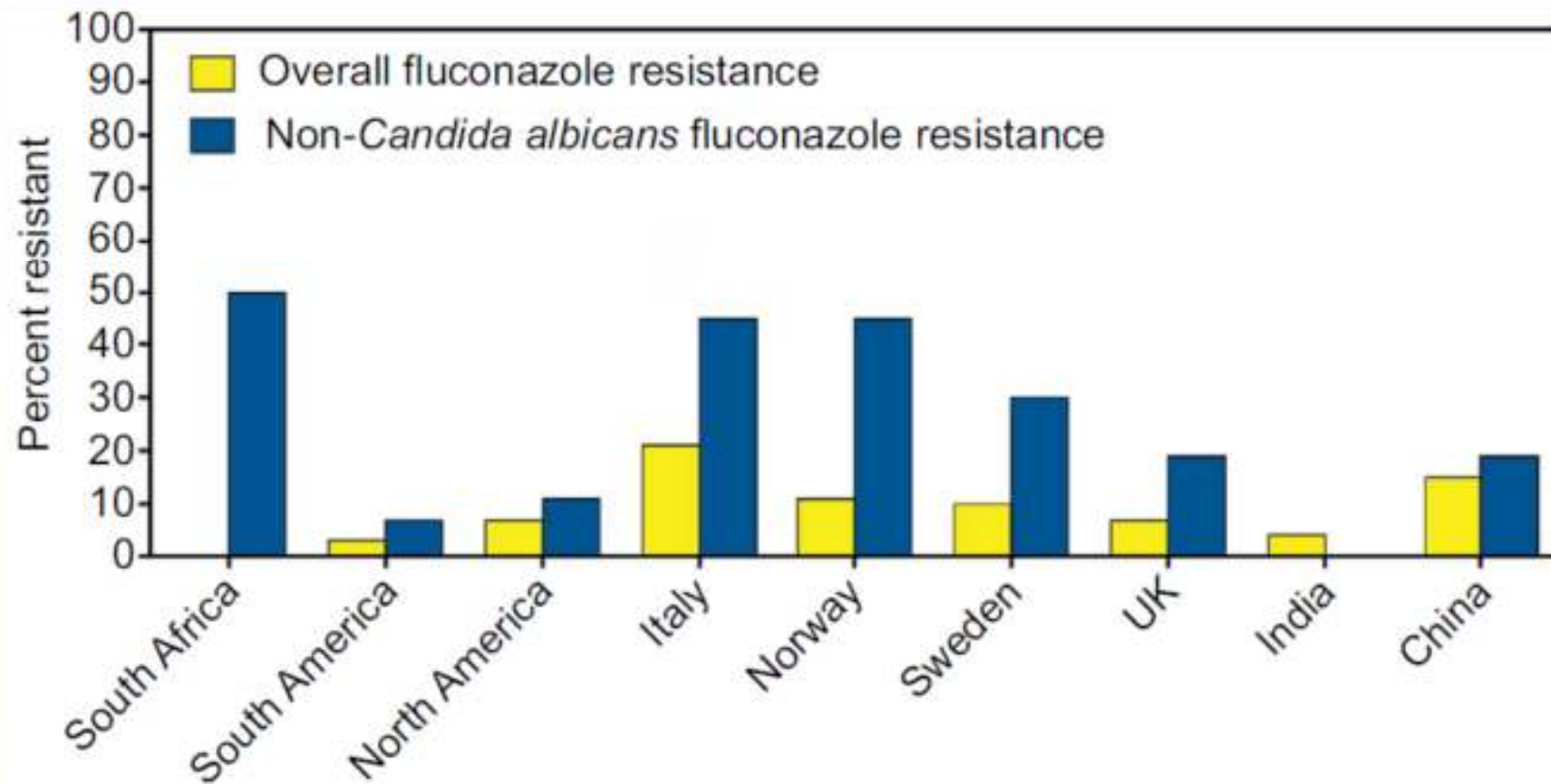
- *C. lusitaniae*
- *A. terreus*, *A. flavus*

- ✓ ERG mutations,
- ✓ Catalase production

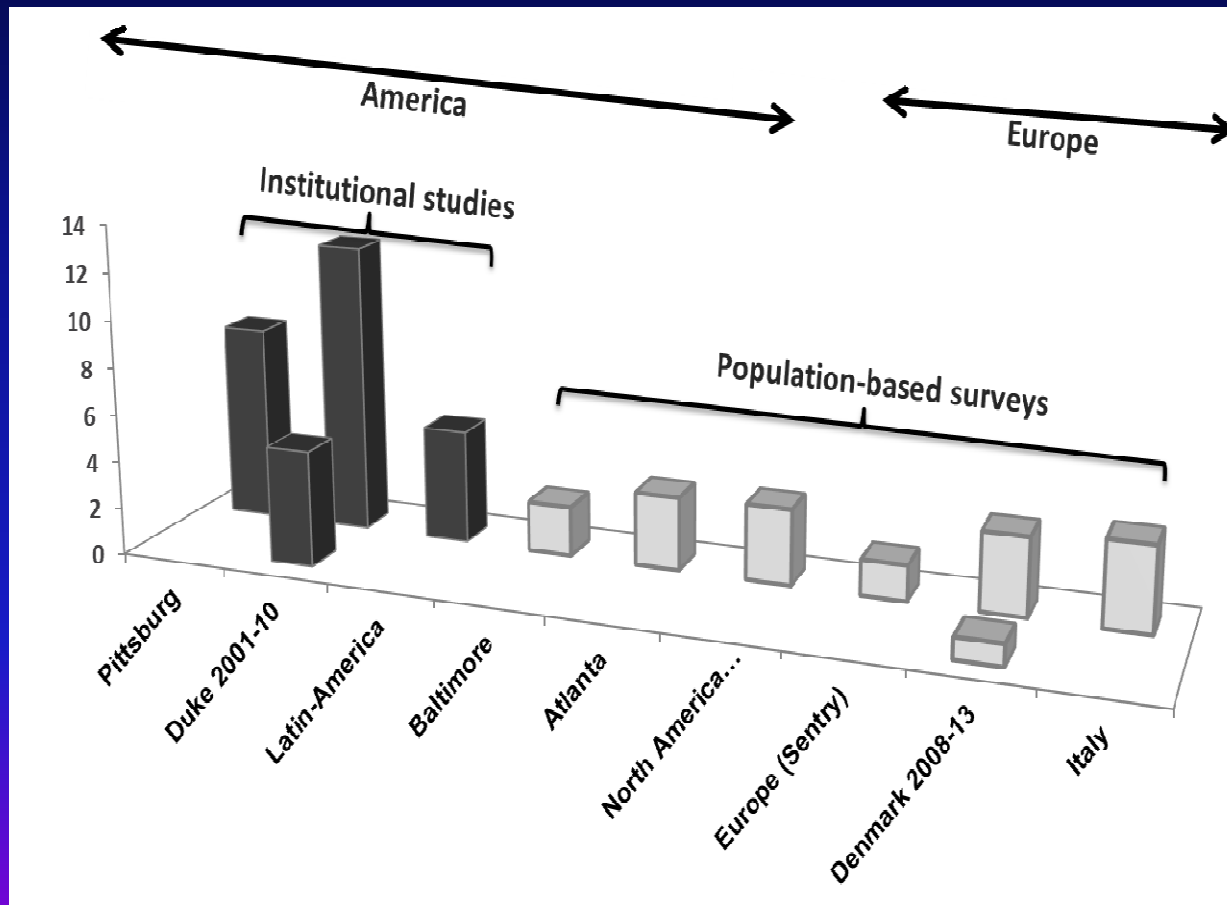
## ✓ MDR and XDR

- *C. auris*, *C. glabrata*
- Zygomycetes, *Scedosporium*, *Fusarium*

# Αντοχή στις αζόλες



# Αντοχή στις εχينوκανδίνες



*C. albicans* (<3%)

*C. glabrata* (3-9%)

- >10% σε συγκεκριμένα κέντρα
- 25% *C. glabrata* R χωρίς FKS μεταλλάξεις
- 36% διασταυρούμενη αντοχή με άλλες αζόλες



# Ευαισθησία σπάνιων ειδών Candida

| Drug<br>Breakpoint(mg/l)    | RAV<br>≤ 1 | FLU<br>≤ 8 | POS<br>≤ 1 | VOR<br>≤ 1 | AMB<br>Etest≤ 1 | FC<br>≤ 4 | ANID<br>≤ 2 | CAS<br>≤ 2 | MIC<br>≤ 2 |
|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|-----------------|-----------|-------------|------------|------------|
| <i>C. dubliniensis</i> (18) | 98%        | 91%        | 100%       | 100%       | 100%            | 100%      | 100%        | 100%       | 100%       |
| <i>C. famata</i> (16)       | 100%       | 83%        | 100%       | 94%        | 88%             | 72%       | 100%        | 100%       | 100%       |
| <i>C. kefyr</i> (74)        | 100%       | 100%       | 100%       | 100%       | 48%             | 100%      | 100%        | 100%       | 100%       |
| <i>C. lipolytica</i> (16)   | 100%       | 91%        | 94%        | 100%       | 38%             | 36%       | 100%        | 100%       | 100%       |
| <i>C. pelliculosa</i> (40)  | 100%       | 100%       | 100%       | 100%       | 100%            | 85%       | 100%        | 100%       | 100%       |
| <i>C. rugosa</i> (16)       | 100%       | 77%        | 65%        | 100%       | 55%             | 85%       | 100%        | 100%       | 100%       |
| <i>C. lusitaniae</i> (170)  | 98%        | 96%        | 100%       | 100%       | 97%             | 89%       | 88%         | 81%        | 88%        |
| <i>C. sake</i> (2)          | 100%       | 100%       | 50%        | 50%        | 100%            | 100%      | 100%        | 100%       | 100%       |
| <i>C. zeylanoides</i> (5)   | 100%       | 100%       | 100%       | 100%       | 100%            | 80%       | 100%        | 100%       | 100%       |
| <i>C. inconspicua</i> (4)   | 75%        | 25%        | 66%        | 66%        | 25%             | 50%       | 100%        | 100%       | 100%       |
| <i>C. lambica</i> (2)       | 100%       | 50%        | 100%       | 100%       | 50%             | 50%       | 100%        | 100%       | 100%       |
| <i>C. auris</i> (277)       |            | 0.4%       | 98%        | 85%        | 80%             | 81%       | 98%         | 98%        | 93%        |

80-90%  
<80%

Pfaller et al. Diagn Microbio InfectiDis 2004

Pfaller et al. JCM 2008, Pfaller et al. JCM 2008, Pfaller et al. JCM 2009



# Διασταυρούμενη αντοχή

| Yeast species<br>(n, number of isolates and %,<br>percentage of total) <sup>1</sup> | Percentage (%) of resistant isolates regarding their type of resistance |                                                 |                                                   |                                                      |                                                   |                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                                     | Complete parallel resistance<br>(RRR) <sup>2</sup> within AFA class     |                                                 | Cross resistance (RRRR) <sup>2</sup> between      |                                                      |                                                   |                                                      |
|                                                                                     | Azoles<br>(FLC-VOR-<br>POS) <sup>3</sup>                                | Echinocandins<br>(CAS-MCA-<br>ANI) <sup>3</sup> | Complete azole-resistant<br>isolates and          |                                                      | Complete echinocandin-<br>resistant isolates and  |                                                      |
|                                                                                     |                                                                         |                                                 | Flucytosine<br>(FCY-FLC-<br>VOR-POS) <sup>3</sup> | Amphotericin B<br>(AMB-FLC-<br>VOR-POS) <sup>3</sup> | Flucytosine<br>(FCY-CAS-<br>MCA-ANI) <sup>3</sup> | Amphotericin B<br>(AMB-CAS-<br>MCA-ANI) <sup>3</sup> |
| <b>N=1062</b>                                                                       |                                                                         |                                                 |                                                   |                                                      |                                                   |                                                      |
| <i>C. albicans</i> (n=573; 54.0%)                                                   | 6.1                                                                     | 1.8                                             | 0.5                                               | 1.8                                                  | 0.0                                               | 0.4                                                  |
| <i>C. dubliniensis</i> (n=21; 2.0%)                                                 | 0.0                                                                     | 23.8                                            | 0.0                                               | 0.0                                                  | 0.0                                               | 0.0                                                  |
| <i>C. glabrata</i> (n=234; 22.0%)                                                   | 14.1                                                                    | 0.0                                             | 0.0                                               | 2.6                                                  | 0.0                                               | 0.0                                                  |
| <i>C. kefyr</i> (n=10; 0.9%)                                                        | 0.0                                                                     | 0.0                                             | 0.0                                               | 0.0                                                  | 0.0                                               | 0.0                                                  |
| <i>C. krusei</i> (n=46; 4.3%)                                                       | 23.7                                                                    | 0.0                                             | 15.2                                              | 6.5                                                  | 0.0                                               | 0.0                                                  |
| <i>C. lusitanae</i> (n=13; 1.2%)                                                    | 0.0                                                                     | 0.0                                             | 0.0                                               | 0.0                                                  | 0.0                                               | 0.0                                                  |
| <i>C. parapsilosis</i> (n=64; 6.0%)                                                 | 3.1                                                                     | 0.0                                             | 3.1                                               | 1.6                                                  | 0.0                                               | 0.0                                                  |
| <i>C. tropicalis</i> (n=61; 5.7%)                                                   | 14.8                                                                    | 1.6                                             | 9.8                                               | 3.3                                                  | 0.0                                               | 0.0                                                  |
| <i>S. cerevisiae</i> (n=13; 1.2%)                                                   | 15.4                                                                    | 0.0                                             | 0.0                                               | 0.0                                                  | 0.0                                               | 0.0                                                  |
| Total number (percentage)                                                           | 93 (8.8)                                                                | 18 (1.7)                                        | 18 (1.7)                                          | 23 (2.2)                                             | 1 (0.1)                                           | 4 (0.4)                                              |

# Η δική μας εμπειρία

429 καντινταιμίες, 2009-2018, 449 στελέχη, 5% μικτές λοιμώξεις

Ποσοστό αντοχής σε τουλάχιστον ένα φάρμακο = 14%

FCZ: 20%

VCZ: 4%

PSC: 6%

ICZ: 0%

3% αντοχή σε όλες  
τις εχινοκανδίνες

## Ποσοστά αντοχής

|                                   | Αζόλες | Εχινοκανδίνες | Αμφοτερικίνη Β | Φλουκυτοσίνη |
|-----------------------------------|--------|---------------|----------------|--------------|
| <i>C. albicans</i> (n=136)        | <1%    | 0%            | 0%             | 0%           |
| <i>C. parapsilosis</i> SC (n=113) | 0-20%  | 0%            | 0%             | 0%           |
| <i>C. glabrata</i> SC (n=34)      | 6%     | 3-9%          | 0%             | 0%           |
| <i>C. tropicalis</i> (n=23)       | 0%     | 0%            | 0%             | 0%           |
| <i>C. krusei</i> (n=5)            | -      | 0%            | 0%             | 0%           |

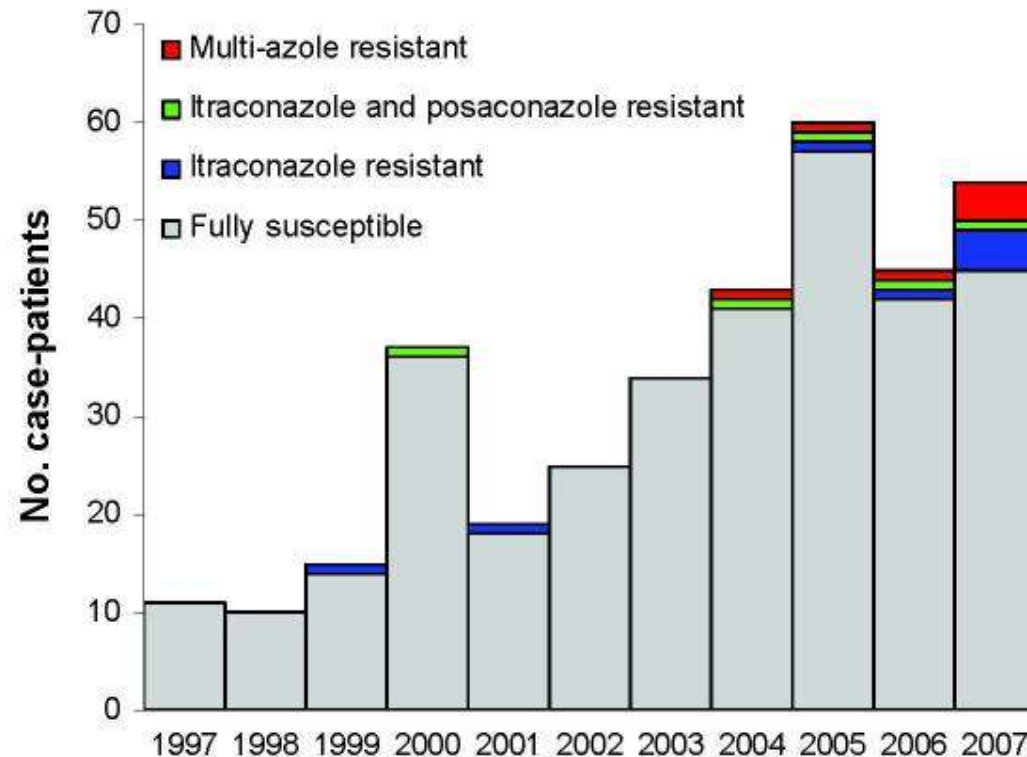
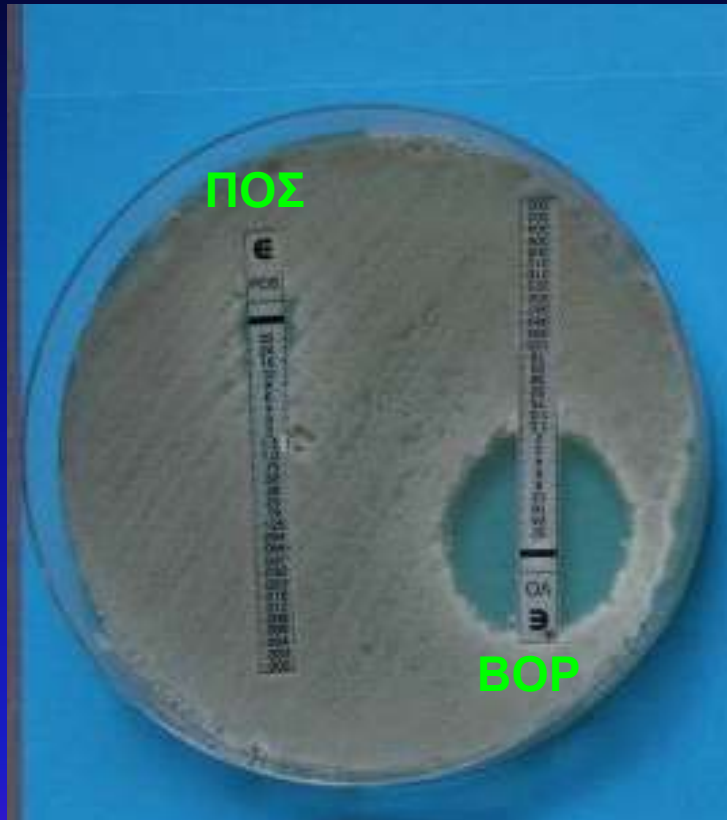
ανθεκτικά σε όλες τις αζόλες

# Αντοχή *Aspergillus* spp.

| Antifungal drug | <i>A. fumigatus</i> (16) | <i>A. flavus</i> (11) | <i>A. terreus</i> (13) |
|-----------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|
| Amphotericin B  | 1 (0.5-1)                | 1 (1-2)               | 2 (1-4)                |
| Voriconazole    | 0.5 (0.5-1)              | 0.5 (0.5-1)           | 1 (0.25-16)            |
| Caspofungin     | 1 (0.5-1)                | 1 (0.5-1)             | 0.5 (0.5-1)            |
| Micafungin      | 0.06 (0.06-0.12)         | 0.12 (0.03-0.12)      | 0.12 (0.06-0.12)       |
| Anidulafungin   | 0.03 (0.015-0.03)        | 0.03 (0.03-0.06)      | 0.03 (0.015-0.03)      |

Meletiadiis J et al, AAC 2007,  
Antachopoulos AAC 2008

# Αντοχή *A. fumigatus* στις αζόλες



## Ορισμοί

Αντοχή σε μία αζόλη

Πολύ-αντοχή σε αζόλες

Παν-αντοχή σε όλες τις αζόλες

(Azole resistant)

(Multi-azole resistant)

(Pan-azole resistance)

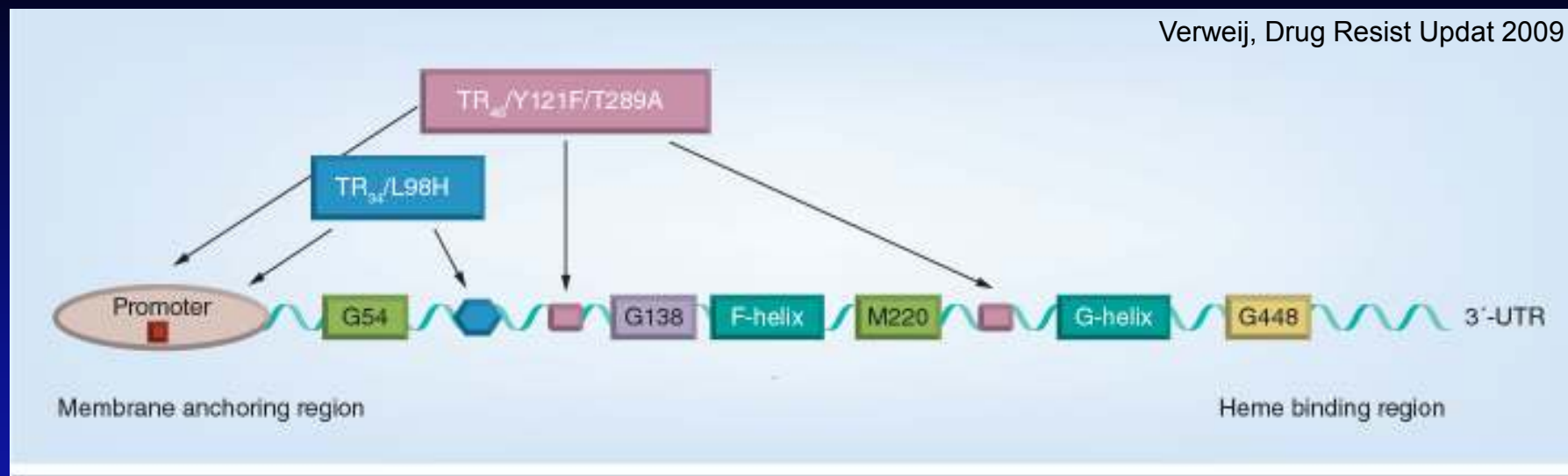
→  $VOR > 2$ ,  $ITC > 2$ ,  $POS > 0.25$

→ αντοχή σε  $\geq 2$  αζόλες

→ αντοχή σε όλες τις αζόλες

# Μεταλλάξεις στο γονίδιο CYP51A

Verweij, Drug Resist Updat 2009



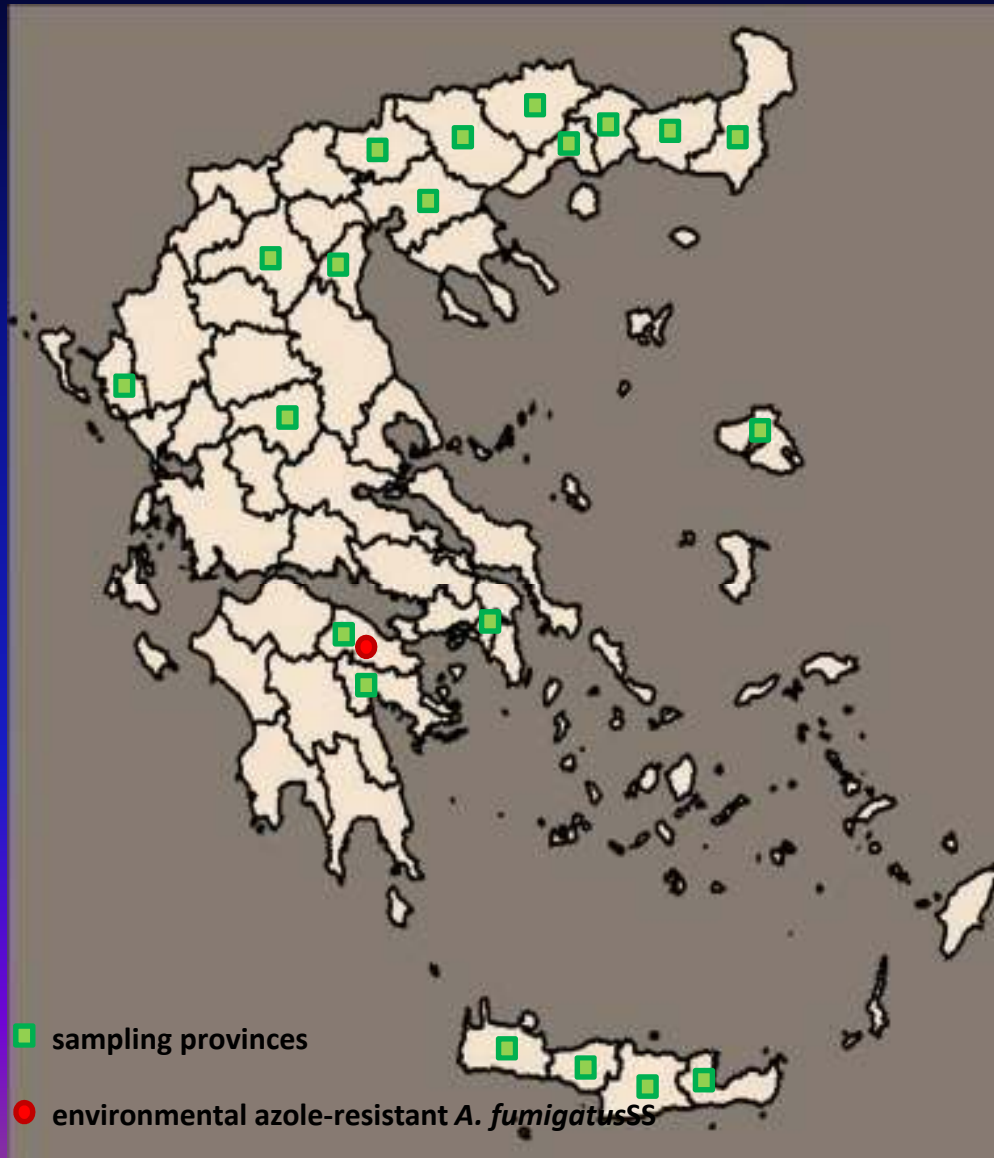
## Διαδοχικές επαναλήψεις στον προαγωγέα

- TR34/L98H (70-90%) → ITC R
- TR46/Y121F/T289A (10-30%) → VRC R
- TR53 → ITC and VRC R
- Περιβαλλοντικά στελέχη (>95%) σε χώματα που περιείχαν φυτοπροστατευτικές αζόλες
- Κλινικά στελέχη σε ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία με αζόλη

## Σημειακές μεταλλάξεις

- G54 E/R/W → ITC & POS R
- G138 C/S → ITC & VOR R
- G448 S → VRC R
- M220 I/V/T/K/R → different R profiles
- Άλλες μεταλλάξεις (P216L, F219C etc)
- Κλινικά στελέχη από ασθενείς με ΧΠΑ μετά από 4(1-23m) θεραπεία
- Μερικά περιβαλλοντικά (G54)

# Ανίχνευση του πρώτου περιβαλλοντικού ανθεκτικού στελέχους στην Ελλάδα



710 δείγματα χώματος  
10/2016-10/2017  
23 νομοί

494 (72%) *Aspergillus* spp.  
95 (19%) *A. fumigatus*SC  
120 (24%) *A. terreus*SC  
453 (92%) *A. niger*SC  
32 (7%) *A. flavus*SC

## Azole-resistant

1/95 (1%) *A. fumigatus sensu stricto*  
ITZ, BPZ, ΙΣΖ >8 mg/L, ΠΣΖ 1 mg/L  
Βιολογική καλλιέργεια σουλτανίνας -  
λίπανση με κομπόστ

TR<sub>46</sub>/Y121F/T289A  
resistance  
mechanism



# Κλινικά αζολοανθεκτικά στελέχη *A. fumigatus*



3/150 στελέχη (2%) από  
2/124 ασθενείς (1.6%)

- Κυστική ίνωση  
(2 διαδοχικά δείγματα πτυέλων)

ITZ >8 mg/L

BPZ, ΙΣΖ 4 mg/L

ΠΣΖ 0.25 mg/L

Με μετάλλαξη  
TR34/L98H

- ΜΕΘ  
(δείγμα πλευριτικού υγρού)

ITZ >8 mg/L

BPZ, ΙΣΖ 1 mg/L

ΠΣΖ 0.5 mg/L

Χωρίς μεταλλάξεις  
στο CYP51A



# Αντοχή συγγενών ειδών *A. fumigatus* (section *fumigati*)

| Species                  | <u>MIC (μg/ml)</u> |           |           |          |           |          | <u>MEC</u> |           |
|--------------------------|--------------------|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|-----------|
|                          | AMB                | ITC       | VCZ       | RVC      | POS       | TRB      | CAS        | MICA      |
| <i>A. fumigatus</i>      | 0.25-1.0           | 0.125-1.0 | 0.25-1.0  | 0.25-1.0 | 0.03-0.25 | 2.0-8.0  | 0.12-0.5   | 0.03      |
| <i>N. pseudofischeri</i> | 0.17-1             | 8-16      | 3-6.66    | 2-4      | 0.25-0.5  | 0.5-1.33 | 0.12-1     | 0.03-0.26 |
| <i>A. thermomutatus</i>  | 1-2                | 1         | 2-4       |          |           |          | 0.03       |           |
| <i>A. lentulus</i>       | 2-12               | 0.43-16   | 3-7.5     | 1.5-7    | 0.12-2    | 0.5-1.75 | 2-16       | 0.03-0.1  |
| <i>A. udagawe</i>        | 2-4                | 0.125-0.5 | 1         |          |           |          | 0.015-0.06 |           |
| <i>A. viridinutants</i>  | 0.37-0.58          | 14.4-16   | 4-4       | 4-5.66   | 0.25-0.41 | 0.75-1.2 | 0.67-1     | 0.03-0.2  |
| <i>A. fumigatiafinis</i> | 1-16               | 0.25-8    | 0.83-6.66 | 0.83-6   | 0.12-1.16 | 1.4-1.66 | 0.16-1.3   | 0.03-0.08 |

# Αντοχή ασπεργιλλων σε αμφοτερικίνη B και εχινοκανδίνες

---

## Αμφοτερικίνη B

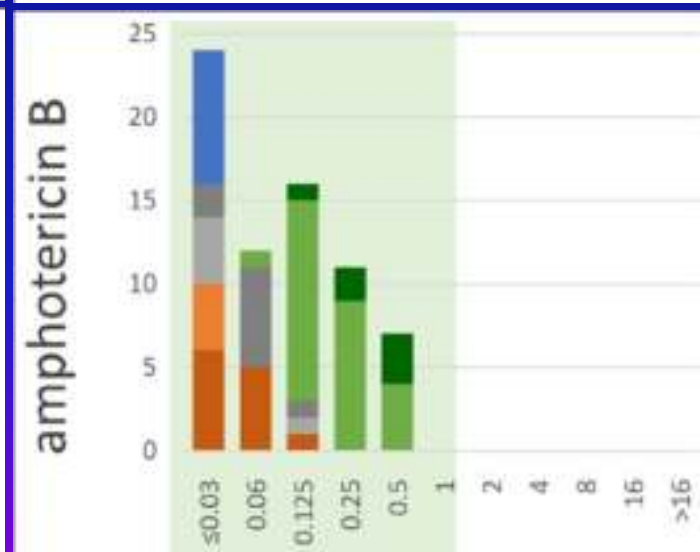
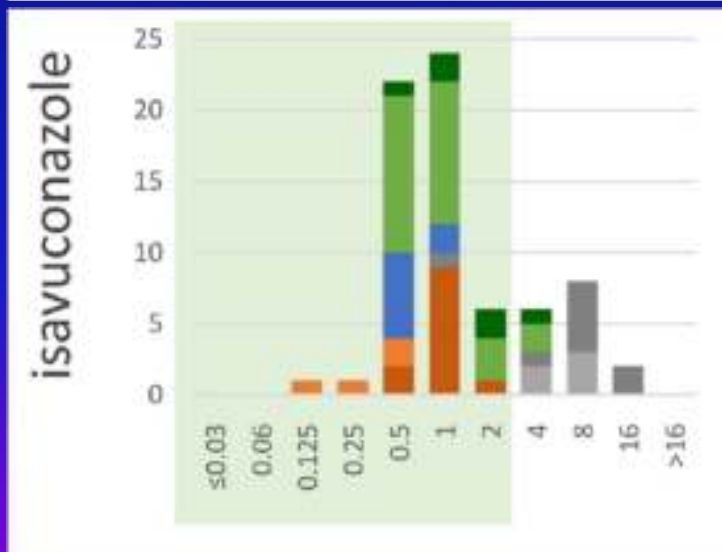
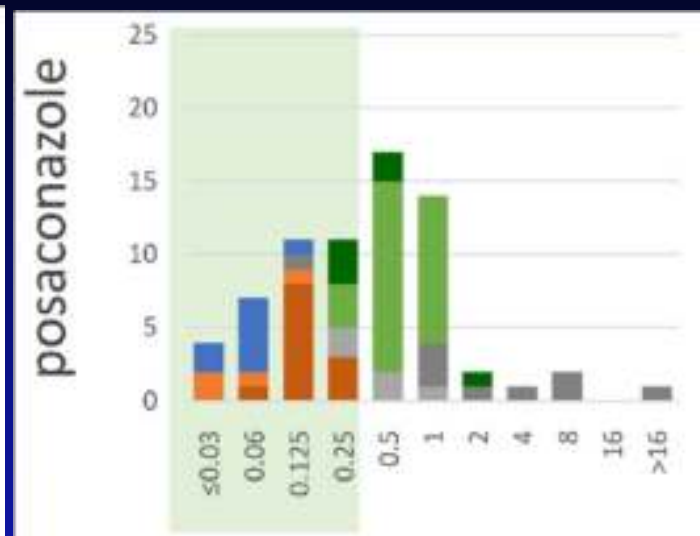
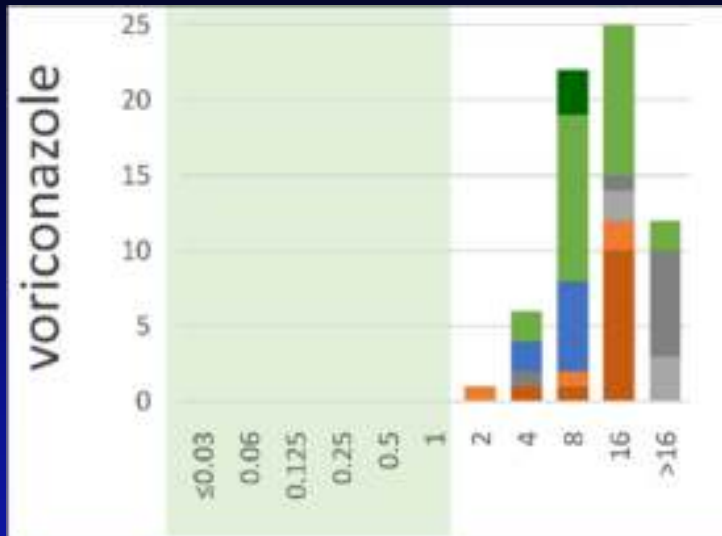
- Συνήθως <10%
- Κυρίως *A. flavus*, *A. lentulus*, *A. terreus* και *A. ustus* (15-87%)
  - ✓ Μεταλλάξεις σε γονίδια του βιοσυνθετικού μονοπατιού της εργασιοτερολής (ERG2, ERG3, ERG5, ERG6 and ERG11)
  - ✓ Αυξημένη αραγωγή αναγωγικών ενζύμων (πχ καταλάση)

## Εχινοκανδίνες

- Λίγα (<10) στελέχη *A. fumigatus* παγκοσμίως
- Κυρίως σε είδη *A. lentulus* και *A. niger*
  - ✓ Σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο FKS1
  - ✓ Υπερέκφραση του ενζύμου
  - ✓ Αλλαγές στην σύνθεση των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης

# Zygomycetes

Προσοχή! Δεν υπάρχουν κλινικά όρια ευαισθησίας



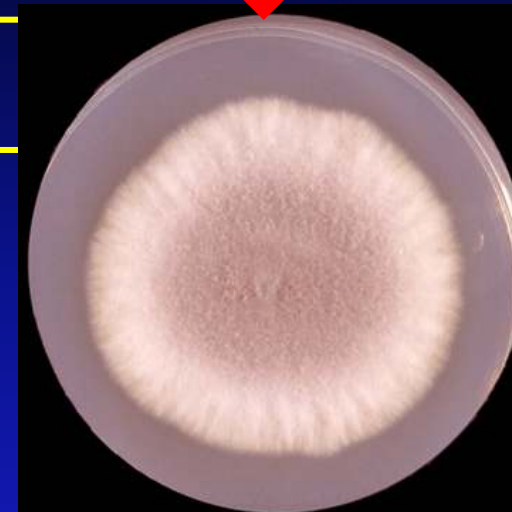
Indicates wild type MIC area for *A. fumigatus* for comparison

*Lichtheimia corymbifera* *Lichtheimia ramosa* *Mucor circinelloides*, G-I *Mucor circinelloides*, G-II  
*Rhizomucor pusillus* *Rhizopus microsporus* *Rhizopus oryzae*

# Scedosporium species

Προσοχή! Δεν υπάρχουν κλινικά όρια ευαισθησίας

| Antifungal agent | <u>S. apiospermum</u> |       |       | <u>S. prolificans</u> |       |       |
|------------------|-----------------------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|
|                  | Range                 | MIC50 | MIC90 | Range                 | MIC50 | MIC90 |
| Amphotericin B   | 0.5–8                 | 2     | 4     | 1–>16                 | 16    | >16   |
| Nystatin         | 2–16                  | 4     | 16    | 8–32                  | 16    | 32    |
| Miconazole       | 0.125                 | 0.25  | 1     | 1–16                  | 8     | 16    |
| Itraconazole     | 0.03–2                | 0.5   | 2     | 2–>32                 | >32   | >32   |
| Albaconazole     | 0.03–1                | 0.125 | 1     | 0.5–4                 | 2     | 2     |
| Voriconazole     | 0.03–0.5              | 0.125 | 0.25  | 0.5–8                 | 4     | 4     |
| Posaconazole     | 0.125–1               | 0.5   | 1     | 2–>8                  | >8    | >8    |
| Ravuconazole     | 0.125–8               | 2     | 4     | 0.5–>8                | >8    | >8    |
| Terbinafine      | 2–>32                 | 32    | >32   | 1–32                  | 8     | 16    |
| Caspofungin      | 0.03–>16              | 0.5   | >16   | 4–>16                 | 8     | >16   |
| Anidulafungin    | 0.03–>16              | 1     | 4     | 1–4                   | 4     | 4     |
| Micafungin       | 0.5–4                 | 0.12  | >16   | 0.03–>16              | 8     | >16   |



# Fusarium species

Προσοχή! Δεν υπάρχουν κλινικά όρια ευαισθησίας

| Drug           | <u>MIC range (median) (mg/liter)</u> |                  |
|----------------|--------------------------------------|------------------|
|                | <i>F. oxysporum</i>                  | <i>F. solani</i> |
| Miconazole     | 1->64 (16)                           | 4->64 (16)       |
| Itraconazole   | 0.5->32 (32)                         | 4->32 (32)       |
| Albaconazole   | 0.5->32 (8)                          | 4->32 (8)        |
| Voriconazole   | 0.5-16 (4)                           | 2-32 (4)         |
| Posaconazole   | 0.25->8 (>8)                         | 0.25->8 (>8)     |
| Ravuconazole   | 0.25->8 (>8)                         | 0.25->8 (>8)     |
| Terbinafine    | 0.125->32 (8)                        | 1->32 (4)        |
| Amphotericin B | 0.25-2 (1)                           | 0.5-2 (1)        |
| Caspofungin    | >16                                  | >16              |



# Συμπεράσματα

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AmB               |             |          |          |
| 5FC               |             |          |          |
| FCZ               |             |          |          |
| ITZ               |             |          |          |
| VCZ               |             |          |          |
| PCZ               |             |          |          |
| CAS               |         |       |       |
| ANF               |     |    |    |
|                   | <i>C. albicans</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <i>A. fumigatus</i>                                                                                                                                                                                                                                              | <i>Fusarium</i>                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                   | <i>C. glabrata</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <i>A. terreus</i>                                                                                                                                                                                                                                                | <i>Scedosporium</i>                                                                                                                                                                                                                                               |
|                   | <i>C. krusei</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <i>A. ustus</i>                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Zygomycetes</i>                                                                                                                                                                                                                                                |
|                   | <i>C. parapsilosis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Μυκητιακή αντοχή: | 10-20%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1-5%                                                                                                                                                                                                                                                             | 50-80%                                                                                                                                                                                                                                                            |

**Zygomycetes**

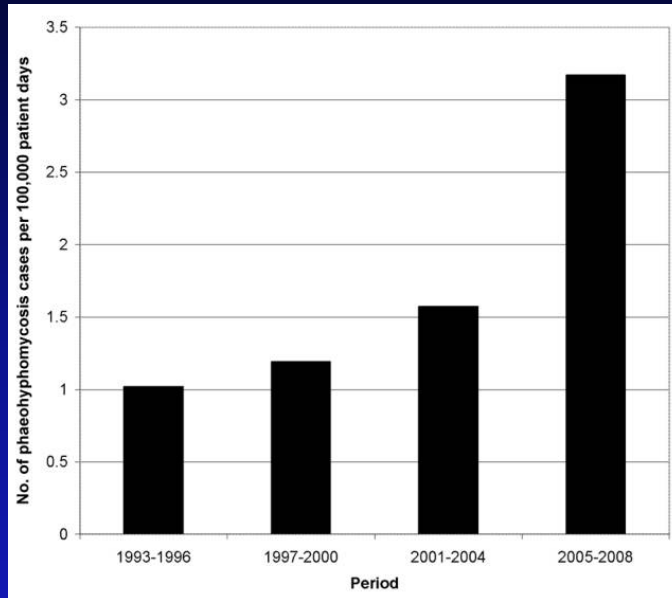




Ευχαριστώ

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών»

# Φαιόχρωμοι μυκητες



Ben Ami et al, CID 2009

Silveira et al, Cur Dru Op Infec Dis 2001

| Species                         | Number of isolates | Antifungal agent | MIC (range, µg/ml) |
|---------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| <i>Exophiala jeanselmei</i>     | 9                  | Amphotericin B   | 0.5–1              |
|                                 |                    | Itraconazole     | 0.25–2             |
|                                 |                    | Voriconazole     | 0.5–1              |
|                                 |                    | Posaconazole     | 0.25–0.5           |
| <i>Phialemonium</i> spp.        | 7                  | Amphotericin B   | 0.125–16           |
|                                 |                    | Itraconazole     | 0.06–1             |
|                                 |                    | Fluconazole      | 16–32              |
| <i>Phomopsis</i> spp.           | 1                  | Amphotericin B   | 0.25               |
|                                 |                    | Itraconazole     | 0.125              |
|                                 |                    | Fluconazole      | 4                  |
| <i>Alternaria</i> spp.          | 20                 | Amphotericin B   | 0.12–>16           |
|                                 |                    | Itraconazole     | 0.12–2             |
|                                 |                    | Fluconazole      | 16–>64             |
| <i>Ulocladium</i> spp.          | 7                  | Amphotericin B   | 1–>16              |
|                                 |                    | Itraconazole     | 0.06–>16           |
|                                 |                    | Fluconazole      | 8–>64              |
| <i>Alternaria</i> spp.          | 4                  | Amphotericin B   | 0.5–4              |
|                                 |                    | Itraconazole     | 0.25–1             |
|                                 |                    | Voriconazole     | 1–2                |
|                                 |                    | Amphotericin B   | 0.12–0.25          |
| <i>Bipolaris hawaiiensis</i>    | 3                  | Itraconazole     | 0.12–0.25          |
|                                 |                    | Voriconazole     | 0.5                |
|                                 |                    | Amphotericin B   | 0.25–2             |
| <i>Bipolaris spicifera</i>      | 3                  | Itraconazole     | 0.5–>8             |
|                                 |                    | Voriconazole     | 2                  |
| <i>Cladophialophora bantina</i> | 3                  | Amphotericin B   | 0.5                |
|                                 |                    | Itraconazole     | 0.06–0.5           |
|                                 |                    | Voriconazole     | 0.5                |
| <i>Dactylaria constricta</i>    | 5                  | Amphotericin B   | 0.25–2             |
|                                 |                    | Itraconazole     | 0.25–0.5           |
|                                 |                    | Voriconazole     | 0.5–1              |
| <i>Wangiella dermatitidis</i>   | 5                  | Amphotericin B   | 0.12–0.5           |
|                                 |                    | Itraconazole     | 0.12–0.5           |
|                                 |                    | Voriconazole     | 0.12–0.25          |
| <i>Exophiala spinifera</i>      | 9                  | Itraconazole     | 0.125–0.25         |
|                                 |                    | Amphotericin B   | 0.06–0.5           |
|                                 |                    | Voriconazole     | 0.03–0.25          |
|                                 |                    | Terbinafine      | 0.03–0.06          |
|                                 |                    | UR 9825          | 0.03–0.5           |
|                                 |                    | Amphotericin B   | 0.06–4             |
| Various <sup>a</sup>            | 18                 | Itraconazole     | 0.01–0.12          |

# Trichosporon spp.



TABLE 2. In vitro activity of six antifungal agents against 22 *Trichosporon* sp. strains tested by CLSI microdilution assay

| <i>Trichosporon</i> sp. (no. of isolates) | Cell incubation period (h) | MIC ( $\mu$ g/ml) for indicated antifungal agent <sup>a</sup> |     |           |     |            |      |           |      |        |      |        |      |
|-------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|------------|------|-----------|------|--------|------|--------|------|
|                                           |                            | AMB                                                           |     | FLC       |     | ITC        |      | VRC       |      | 5FC    |      | CAS    |      |
|                                           |                            | Range                                                         | GM  | Range     | GM  | Range      | GM   | Range     | GM   | Range  | GM   | Range  | GM   |
| <i>T. asahii</i> (15)                     | 24                         | 0.5–2                                                         | 0.9 | 0.25–2    | 0.8 | 0.03–0.125 | 0.07 | 0.03–0.06 | 0.03 | 0.5–32 | 12.1 | 2–>16  | 14.6 |
|                                           | 48                         | 0.5–4                                                         | 1.4 | 0.25–8    | 1.3 | 0.03–0.125 | 0.08 | 0.03–0.06 | 0.03 | 4–>64  | 27.9 | 16–>16 | 16   |
| <i>T. asteroides</i> (5)                  | 24                         | 0.25–1                                                        | 1   | 0.125–0.5 | 0.3 | 0.03–0.125 | 0.05 | 0.03–0.06 | 0.03 | 0.5–32 | 8    | 2–>16  | 10.6 |
|                                           | 48                         | 0.5–4                                                         | 1.5 | 0.5–1     | 0.8 | 0.03–0.125 | 0.06 | 0.03–0.06 | 0.03 | 4–>64  | 16   | 16–>16 | 16   |
| <i>T. dermatitis</i> (1)                  | 24                         | 0.5                                                           |     | 0.5       |     | 0.06       |      | 0.06      |      | 8      |      | 16     |      |
|                                           | 48                         | 0.5                                                           |     | 0.5       |     | 0.06       |      | 0.06      |      | 16     |      | >16    |      |
| <i>T. coremiiforme</i> (1)                | 24                         | 0.5                                                           |     | 0.125     |     | 0.06       |      | 0.03      |      | 2      |      | 8      |      |
|                                           | 48                         | 1                                                             |     | 1         |     | 0.125      |      | 0.03      |      | 16     |      | >16    |      |

<sup>a</sup> GM, geometric mean.





# Διασταυρούμενη αντοχή στις εχινοκανδίνες

- Ισχυρή διασταυρούμενη αντοχή (
- Ωστόσο μερικές μεταλλάξεις στο γονίδιο FKS δίνουν διαφορετικές αντοχές στις 3 εχινοκανδίνες

## MIC elevation in *C. albicans*

| EUCAST             | ANID     | CAS   | MIC    |
|--------------------|----------|-------|--------|
| Wild type          | <0.008   | 0.125 | <0.008 |
| R647R/G<br>P649P/L | 0.03 (S) | 2 (R) | >1 (R) |

## MIC elevation in *C. glabrata*

| CLSI              | ANID   | CAS      | MIC        |
|-------------------|--------|----------|------------|
| Wild type         | <0.25  | <0.25    | <0.125     |
| F659 <sup>S</sup> | 0.25-1 | 0.25-0.5 | 0.06       |
| F659 <sup>V</sup> | 1      | 2-8      | 0.125-0.25 |

# Zygomycetes

Προσοχή! Δεν υπάρχουν κλινικά όρια ευαισθησίας

| Species                    | Antifungal drug  | MIC (mg/L) <sup>a</sup> range | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> | GM    |
|----------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| <i>Rhizopus</i> spp. (15)  | itraconazole     | 0.25–32                       | 0.5               | 4                 | 0.87  |
|                            | posaconazole     | 0.125–1                       | 0.25              | 0.5               | 0.27  |
|                            | voriconazole     | 4–64                          | 8                 | 16                | 8.77  |
|                            | terbinafine      | 0.125–64                      | 64                | 64                | 3.82  |
|                            | amphotericin B   | 0.06–1                        | 0.5               | 1                 | 0.42  |
|                            | 5-fluorocytosine | 512                           | 512               | 512               | 512   |
| <i>Mucor</i> spp. (6)      | itraconazole     | 1–32                          | 8                 | nd                | 6.96  |
|                            | posaconazole     | 0.5–2                         | 1                 | nd                | 1.15  |
|                            | voriconazole     | 16–64                         | 32                | nd                | 36.76 |
|                            | terbinafine      | 0.5–64                        | 2                 | nd                | 4.59  |
|                            | amphotericin B   | 0.03–0.25                     | 0.125             | nd                | 0.09  |
|                            | 5-fluorocytosine | 512                           | 512               | nd                | 512   |
| <i>Absidia</i> spp. (10)   | itraconazole     | 0.03–0.25                     | 0.06              | 0.25              | 0.08  |
|                            | posaconazole     | 0.06–0.25                     | 0.06              | 0.125             | 0.09  |
|                            | voriconazole     | 2–16                          | 16                | 16                | 8     |
|                            | terbinafine      | 0.06–0.125                    | 0.125             | 0.125             | 0.09  |
|                            | amphotericin B   | 0.06–0.125                    | 0.125             | 0.125             | 0.09  |
|                            | 5-fluorocytosine | 512                           | 512               | 512               | 512   |
| <i>Rhizomucor</i> spp. (3) | itraconazole     | 0.06–0.125                    | nd                | nd                | 0.09  |
|                            | posaconazole     | 0.06–0.125                    | nd                | nd                | 0.09  |
|                            | voriconazole     | 4                             | nd                | nd                | 4     |
|                            | terbinafine      | 0.06–0.25                     | nd                | nd                | 0.125 |
|                            | amphotericin B   | 0.06                          | nd                | nd                | 0.06  |
|                            | 5-fluorocytosine | 512                           | nd                | nd                | 512   |

Καμία δράση  
των  
εχινοκανδινών

# Πολυαντοχή στελεχών *C. auris*

**Table 4.** Distribution of *C. auris* isolates exhibiting MDR and cross-resistance to azoles

| Resistance type                     | Number of isolates (%) |
|-------------------------------------|------------------------|
| MDR                                 |                        |
| azoles + 5-FC                       | 48 (14)                |
| azoles + AMB                        | 26 (7)                 |
| azoles + echinocandins <sup>a</sup> | 7 (2)                  |
| azoles + AMB + 5-FC                 | 4                      |
| azoles + echinocandins + 5-FC       | 2                      |
| azoles + AMB + echinocandins        | 1                      |
| Multi-azole resistance              |                        |
| FLC + VRC                           | 39 (11)                |
| pan-azole <sup>a</sup>              | 14 (4)                 |
| FLC + ITC                           | 6 (1.7)                |