

Έλεγχος ευαισθησίας - Δερματούφυτα

Μ. Σιώπη, Ph.D.

Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας

Π.Γ.Ν. «Αττικόν»



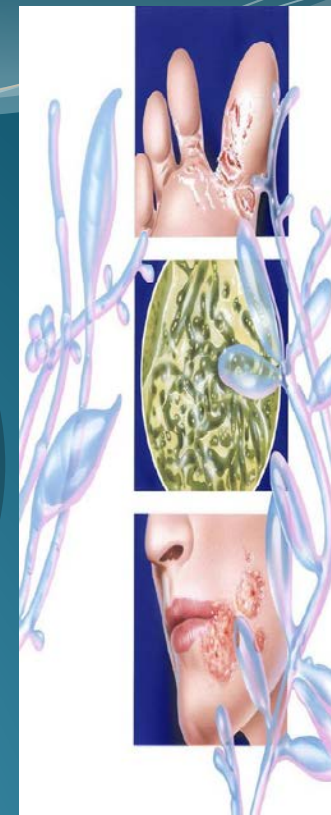
Δερματοφυτίες

➤ Συχνότερη μορφή μυκητιάσεων

Μετακίνηση πληθυσμών
Κλιματικές και κοινωνικοοικονομικές αλλαγές
Αλόγιστη χρήση τοπικών αντιμυκητικών φαρμάκων



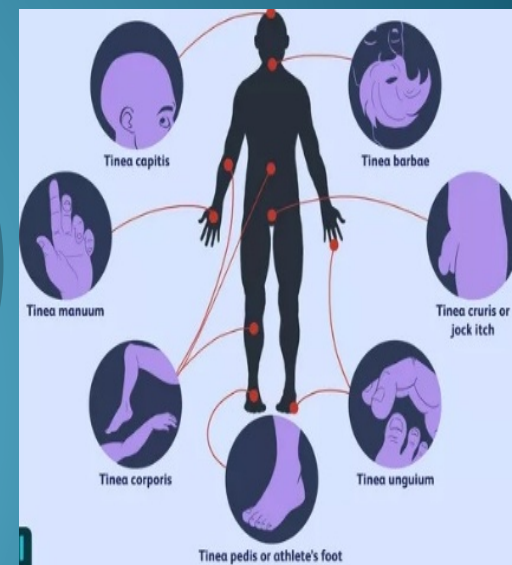
Αύξηση της επίπτωσης παγκοσμίως: **20-25%** πληθυσμού
(Havlickova et al. 2008 *Mycoses*, Zhan et al. 2016 *Mycopathologia*)



➤ Σημαντική οικονομική επιβάρυνση για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης

✓ Η.Π.Α.: **>800.000.000 \$/έτος** για στοχευμένη θεραπεία (Benedict et al. 2018 *Clin. Infect. Dis.*)

✓ **Υποτίμηση** πραγματικού κόστους (Fiammenghi et al. 2015 *Farmeconomia. Health economics&therapeutic pathways*)



Δερματοφυτίες

➤ Αναδυόμενη αντοχή σε θεραπείες πρώτης γραμμής

Journal de Mycologie Médicale 29 (2019) 283-284

Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

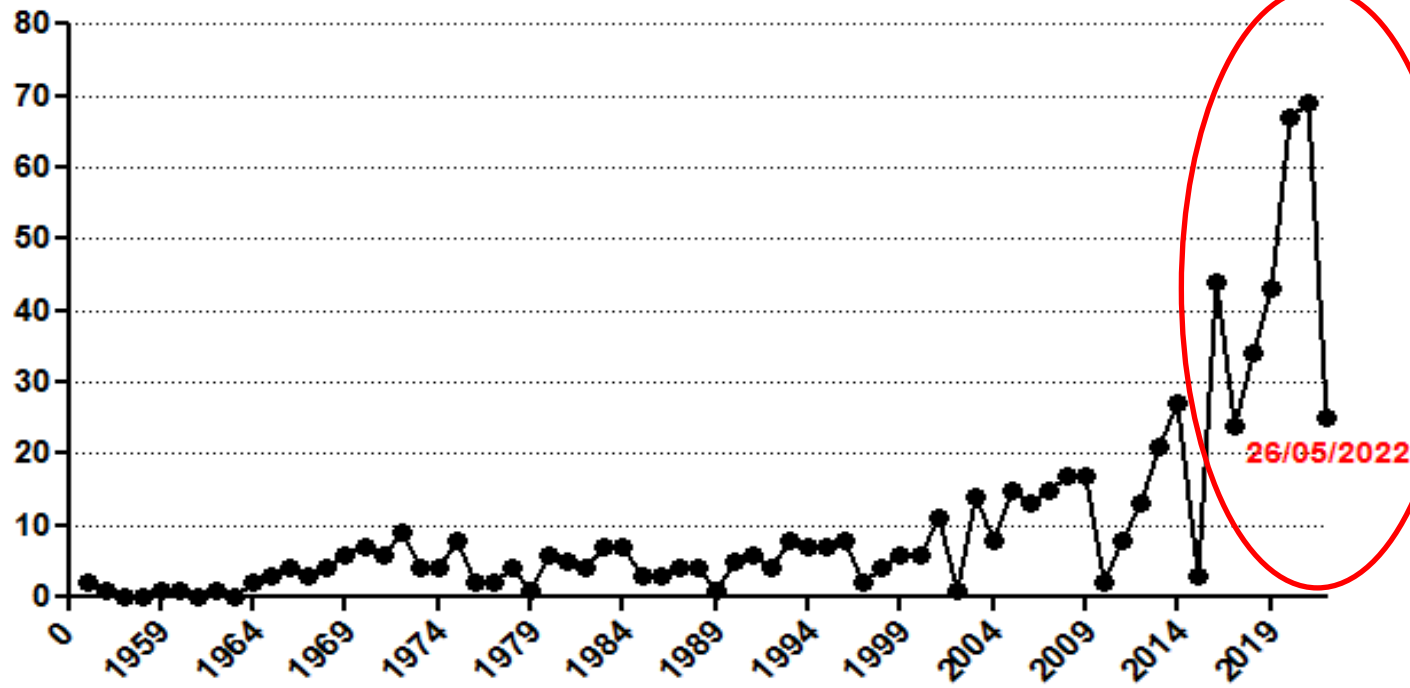
Journal de Mycologie Médicale
Journal of Medical Mycology

Editorial
Antifungal resistance in dermatophytes: Emerging problem and challenge for the medical community

Check for updates

Αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed με τους όρους "dermatophyte" και "resistance"

Αριθμός δημοσιεύσεων ανά έτος



Ταχεία
αύξηση στη
συχνότητα
εμφάνισης
αντοχής

Αντιμυκητική Θεραπεία δερματοφυτιών

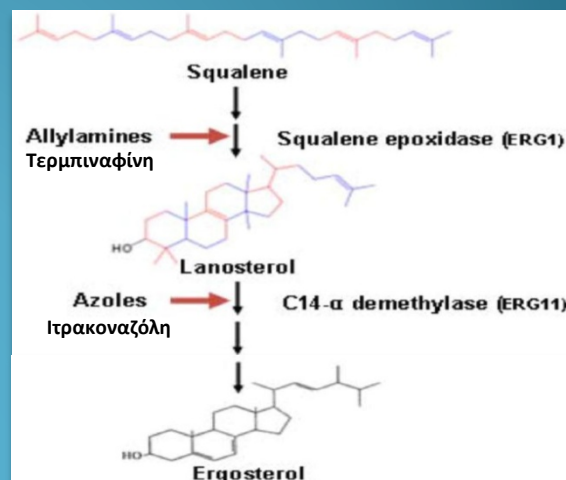
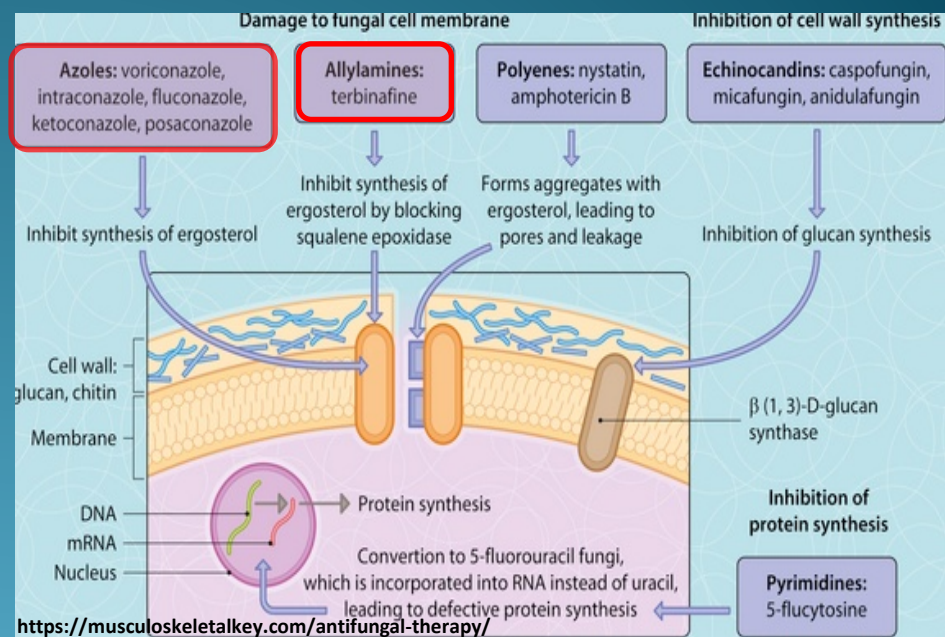
Συστηματική Θεραπεία ή/και χρήση τοπικών σκευασμάτων

Table 1. Systemic treatment for dermatophyte infections (summary).

	First line	Alternative
Tinea pedis (dry type)	Terbinafine 250 mg/day for 2 weeks Itraconazole 200–400 mg/day for 1 week	Fluconazole 6 mg/kg/week for 4–6 weeks
Tinea corporis (extensive)	Terbinafine 250 mg/day for 1 week Itraconazole 200 mg/day for 1 week	Fluconazole 150–200 mg/week for 2–4 weeks
Onychomycosis due to dermatophytes *	Terbinafine 250 mg/day for 12 weeks (toe nails) or 6 weeks (fingernails) Itraconazole 200 mg bid for 1 week/month for 3 months (toe nails) or 2 months (finger nails)	Fluconazole 150–200 mg/week for 6–9 months (toe nails) or 3–4 months (finger nails)
Tinea capitis (children)	Terbinafine 125 mg (<25 kg), 187.5 mg (25–35 kg) or 250 mg (>35 kg) daily for 3–4 weeks Mainly <i>Trichophyton</i> infections Griseofulvin 10–15 mg/kg/day for 6–8 weeks Mainly <i>Microsporum</i> infections	Itraconazole 5 mg/kg/day (maximum 500 mg) × 4–8 weeks

* In extensive infections, including those involving the nail matrix combination with an oral and topical antifungal, e.g., amorolfine or ciclopirox, is useful. This may have to be combined with surgical removal e.g., after 40% urea or laser ablation—but there are few clinical trials.

Hay 2018 J Fungi (Basel)



Αναδυόμενη αντοχή στην τερπιναφίνη

- ✓ **2003-2006:** **πρώτες** αναφορές ανθεκτικών στην τερπιναφίνη κλινικών στελεχών *T. rubrum* (MIC >4 mg/L)

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2003, p. 82-86
0066-4804/03/508.00+0 DOI: 10.1128/AAC.47.1.82-86.2003
Copyright © 2003, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 47, No. 1

Clinical *Trichophyton rubrum* Strain Exhibiting Primary Resistance to Terbinafine

Pranab K. Mukherjee,¹ Steven D. Leidich,¹ Nancy Isham,¹ Ingrid Leitner,²
Neil S. Ryder,² and Mahmoud A. Ghannoum^{1*}

The in vitro antifungal susceptibilities of six clinical *Trichophyton rubrum* isolates obtained sequentially from a single onychomycosis patient who failed oral terbinafine therapy (250 mg/day for 24 weeks) were determined by broth microdilution and macrodilution methodologies. Strain relatedness was examined by random amplified polymorphic DNA (RAPD) analyses. Data obtained from both broth micro- and macrodilution assays were in agreement and revealed that the six clinical isolates had greatly reduced susceptibilities to terbinafine. The MICs of terbinafine for these strains were >4 µg/ml, whereas they were <0.0002 µg/ml for the susceptible and tolciclate, suggesting a target-specific mechanism of resistance. This is the first confirmed report of terbinafine resistance in dermatophytes.

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2006, p. 2234-2236
0066-4804/06/508.00+0 doi:10.1128/AAC.01600-05
Copyright © 2006, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 50, No. 6

Biological, Biochemical, and Molecular Characterization of a New Clinical *Trichophyton rubrum* Isolate Resistant to Terbinafine

Colin S. Osborne,* Ingrid Leitner, Bettina Hofbauer, Ceri A. Fielding,†
Bertrand Favre,‡ and Neil S. Ryder§

Infectious Diseases, Novartis Institutes for BioMedical Research, 1235 Vienna, Austria

Received 16 December 2005/Returned for modification 24 January 2006/Accepted 26 March 2006

We have characterized a new clinical strain of *Trichophyton rubrum* highly resistant to terbinafine but exhibiting normal susceptibility to drugs with other mechanisms of action. Resistance to terbinafine in this strain is caused by a missense mutation in the squalene epoxidase gene leading to the amino acid substitution F397L.

- ✓ **2017-σήμερα:** **πολυάριθμες** αναφορές σε ανθεκτικά στην τερπιναφίνη κλινικά στελέχη *T. rubrum* ή *T. mentagrophytes/T. interdigitale* παγκοσμίως

- ✓ Αντοχή σε *Microsporium* spp. έχει αναφερθεί περιστασιακά, αλλά όχι σε *Epidermophyton* spp.

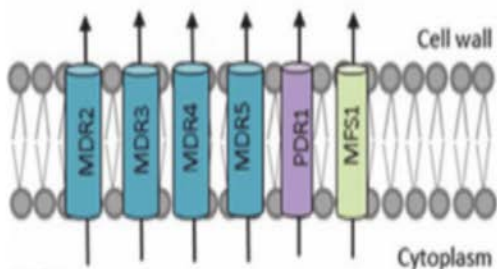
Ανάπτυξη αντοχής

Η προέλευση της ανάπτυξης ανθεκτικών στα αντιμυκητικά *Trichophyton* spp. παραμένει σχετικά **ασαφής**

- **Επίκτητη αντοχή:** συνέπεια της μακροχρόνιας θεραπείας με αντιμυκητικά φάρμακα
 - ❖ Ασθενείς που πάσχουν από δερματική νόσο που σχετίζεται με διαταραχές της κερατινοποίησης και λαμβάνουν τερμπιναφίνη για **παρατεταμένο** χρονικό διάστημα (Schøsler et al. 2018 *Pediatr Dermatol.*, Digby et al. 2017 *Acta Derm Venereol.*)
 - ❖ **Ευρεία διαθεσιμότητα και αλόγιστη χρήση** μη συνταγογραφούμενων τοπικών στεροειδών που συχνά περιέχουν πολλαπλούς αντιμυκητικούς παράγοντες (Verma 2018 *Lancet Infect Dis.*, Bishnoi 2018 *Lancet Infect Dis.*)
- **Εγγενής αντοχή?:** απομόνωση ανθεκτικών στην τερμπιναφίνη στελεχών *T. mentagrophytes* (MICs 16-32 mg/L) από **ασυμπτωματικά** ζώα (Łagowski et al. 2020 *Infection*)

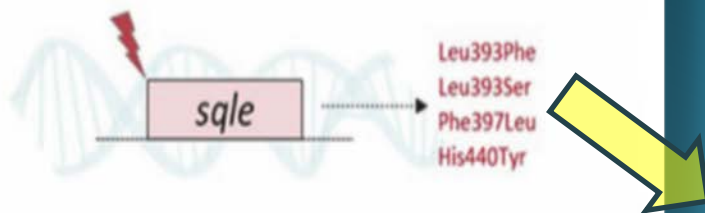
Μηχανισμοί αντοχής

1. Drug efflux

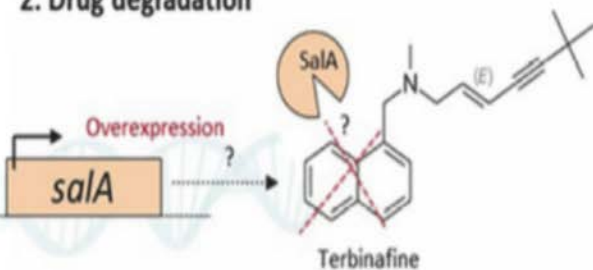


Azoles
Allylamines
Griseofulvin

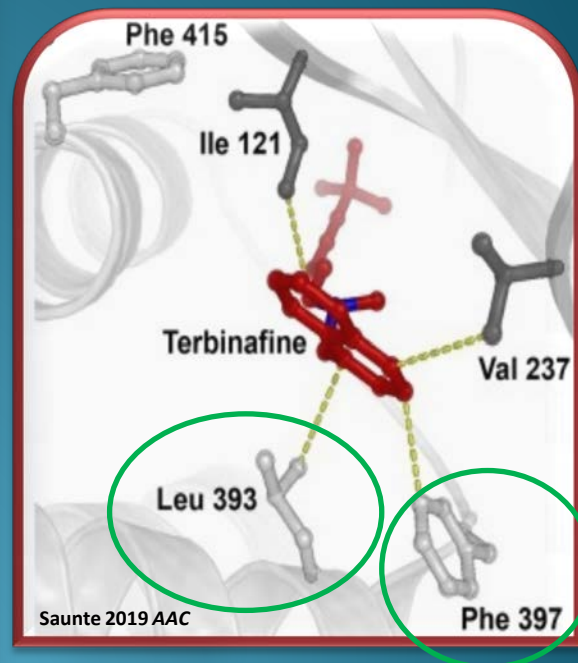
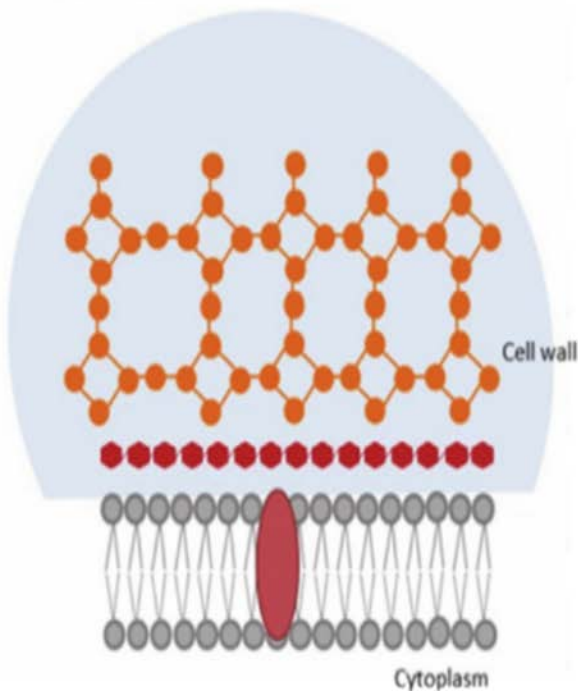
4. Target mutation



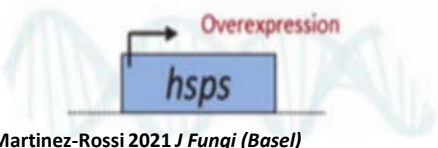
2. Drug degradation



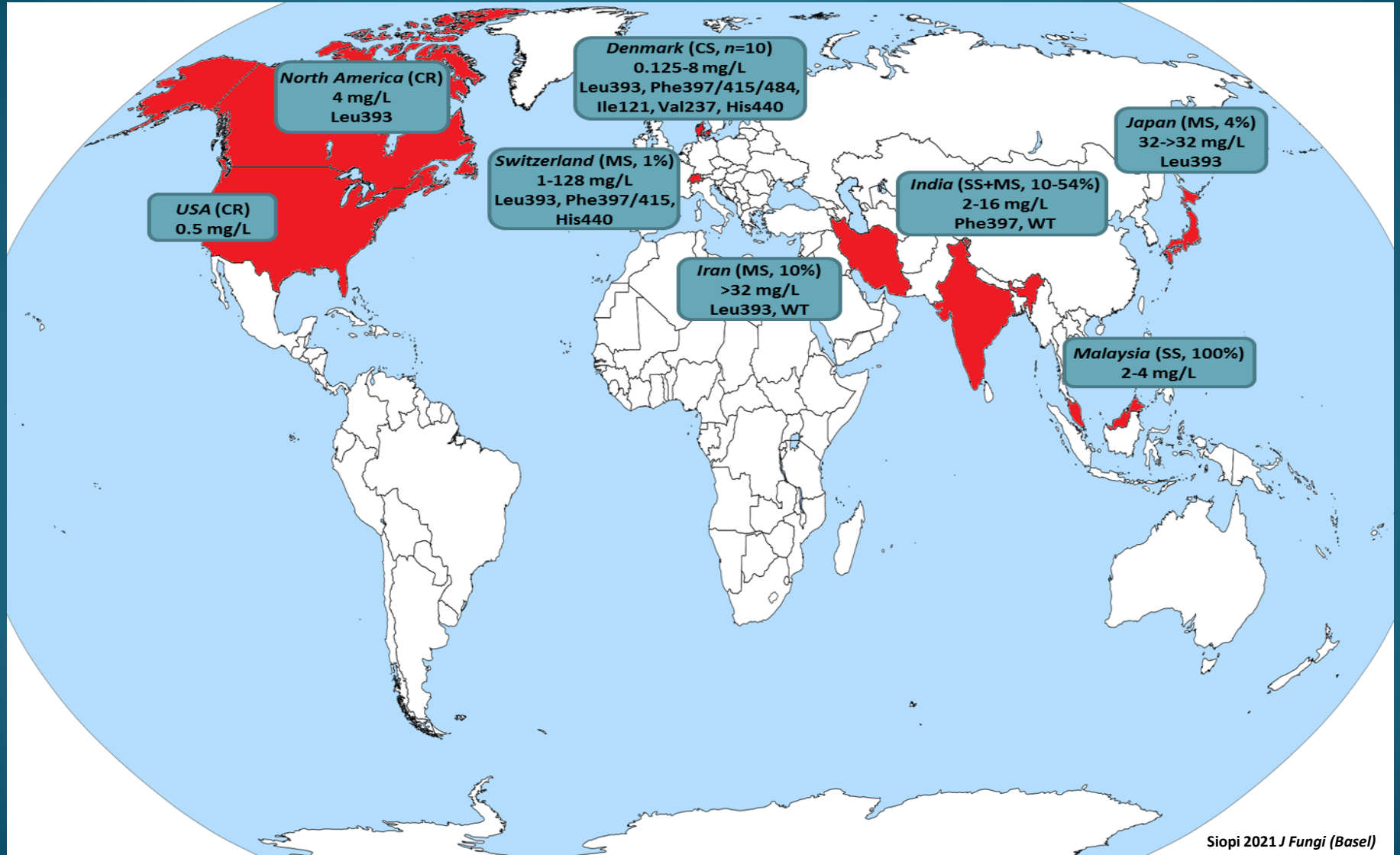
5. Biofilm formation



3. Overexpression of chaperones



Αντοχή στην τερμπιναφίνη *T. rubrum*



Αντοχή στην τερμπιναφίνη *T. rubrum*

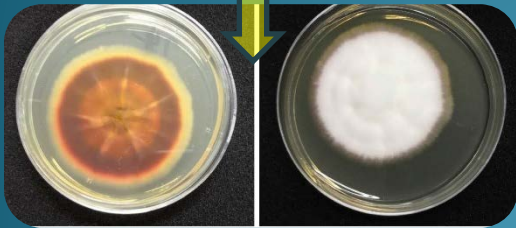


4μνη τοπική θεραπεία
(αντιμυκητικά,
κορτικοστεροειδή)
+
2μνη συστηματική
θεραπεία με **τερμπιναφίνη**
(250mg άπαξ)

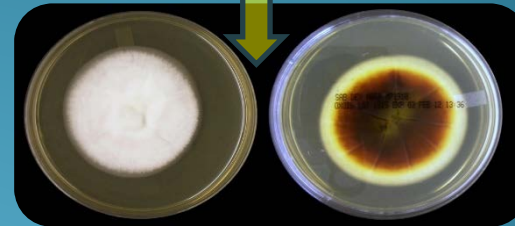


Προέλευση στο
ιατρείο

9μνη συστηματική
θεραπεία με
τερμπιναφίνη



EUCAST MICs
TRB >4 mg/L
ITZ 0.03 mg/L



CLSI MICs
TRB 16 mg/L
ITZ 0,06 mg/L
RVZ ≤ 0.03 mg/L

αλληλούχιση
SQLE → Phe397Leu



15ήμερη συστηματική
θεραπεία με **ιτρακοναζόλη**
(100mg x 2)



6μνη συστηματική
θεραπεία με
φωσραβουκοναζόλη

Digby et al. 2017 Acta Derm Venereol.

Noguchi et al. 2019 J Dermatol.

Αντοχή στην τερμπιναφίνη

T. mentagrophytes/T. interdigitale complex

> Mycoses. 2018 Jul;61(7):477-484. doi: 10.1111/myc.12772. Epub 2018 Apr 27.

High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene

Ashutosh Singh¹, Aradhana Masih¹, Ananta Khurana², Pradeep Kumar Singh¹, Meenakshi Gupta¹, Ferry Hagen^{3 4}, Jacques F Meis^{4 5}, Anuradha Chowdhary¹

Μελέτη 3 κέντρων

20/63 (**32%**) στελέχη *T. interdigitale* ανθεκτικά στην τερμπιναφίνη (MICs 4-≥32 mg/L)

“Tinea has become an Indian Frankenstein’s monster...”

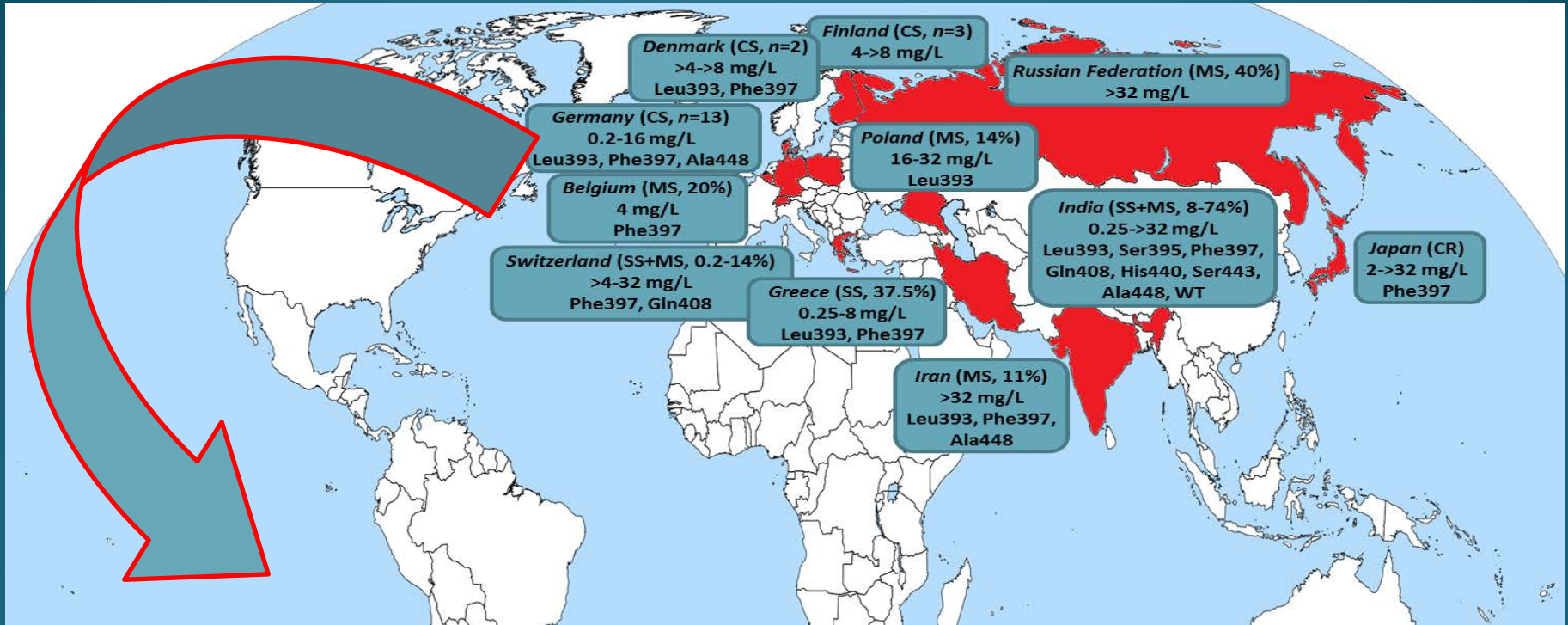
(Verma 2018 *Lancet Infect Dis.*)

“The tip of the iceberg?” (Nenoff 2020 *J Fungi (Basel)*)



Ευρεία διαθεσιμότητα και αλόγιστη χρήση μη συνταγογραφούμενων τοπικών στεροειδών που συχνά περιέχουν πολλαπλούς αντιμυκητικούς παράγοντες (Verma 2018 *Lancet Infect Dis.*, Bishnoi 2018 *Lancet Infect Dis.*)

Αντοχή στην τερμπιναφίνη *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale* complex



different name of the species, owing to the classification at that time. There has been a significant increase in the frequency of detecting *T. mentagrophytes* Type VIII in the past two years in Germany and we regularly see a strain of *T. mentagrophytes* type VIII in routine diagnostics about every two to three weeks, which appears significant. The isolates of *T. mentagrophytes* Type VIII originate from being increasingly isolated. In Germany, transmission of *T. mentagrophytes* Type VIII from the Indian subcontinent to Europe should be viewed as a significant public health issue.

Αντοχή στην τερμπιναφίνη *T. mentagrophytes* ITS type VIII

> Fungal Genet Biol. 2019 Dec;133:103266. doi: 10.1016/j.fgb.2019.103266. Epub 2019 Sep 3.

A unique multidrug-resistant clonal Trichophyton population distinct from Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile

Ashutosh Singh¹, Aradhana Masih¹, Juan Morroy-Nieto², Pradeep Kumar Singh¹, Jolene Bowers², Jason Travis², Ananta Khurana³, David M Engelthaler², Jacques F Meis², Anuradha Chowdhary⁵

Review > Mycoses. 2019 Jan;62(1):6-10. doi: 10.1111/myc.12848. Epub 2018 Oct 1.

A clarion call for preventing taxonomical errors of dermatophytes using the example of the novel Trichophyton mentagrophytes genotype VIII uniformly isolated in the Indian epidemic of superficial dermatophytosis

Pietro Nenoff¹, Shyam B Verma², Silke Uhrlaß¹, Anke Burmester³, Yvonne Gräser⁴

Review > Mycoses. 2019 Jan;62(1):11-15. doi: 10.1111/myc.12865. Epub 2018 Nov 15.

Perspectives on misidentification of Trichophyton interdigitale/Trichophyton mentagrophytes using internal transcribed spacer region sequencing: Urgent need to update the sequence database

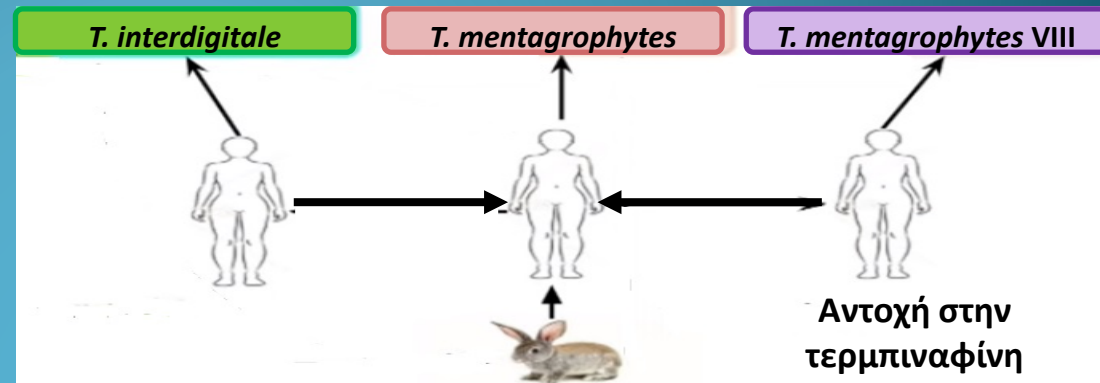
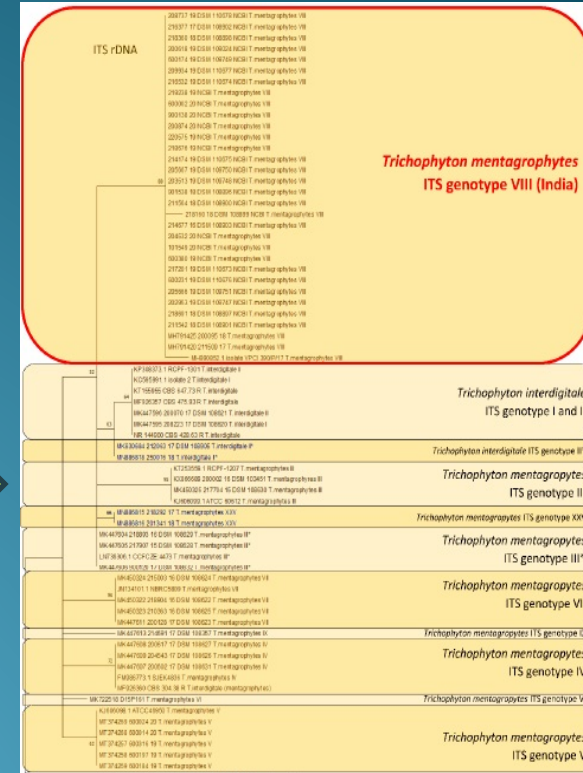
Anuradha Chowdhary¹, Ashutosh Singh¹, Pradeep K Singh¹, Ananta Khurana², Jacques F Meis^{3,4}

Received: 19 November 2018 | Revised: 9 December 2018 | Accepted: 12 December 2018
DOI: 10.1111/myc.12878

ORIGINAL ARTICLE

The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to *Trichophyton mentagrophytes*—A molecular study

Pietro Nenoff¹ | Shyam B. Verma² | Resham Vasani³ | Anke Burmester⁴ | Uta-Christina Hipler⁴ | Franziska Wittig¹ | Constanze Krüger¹ | Kolja Nenoff¹ | Cornelia Wiegand⁴ | Abir Saraswat⁵ | Rengarajan Madhu⁶ | Saumya Panda⁷ | Anupam Das⁷ | Mahendra Kura⁸ | Akshay Jain⁹ | Daniela Koch¹ | Yvonne Gräser¹⁰ | Silke Uhrlaß¹



Αντοχή στην τερμπιναφίνη *T. mentagrophytes* ITS type VIII

Mycopathologia **2020** Dec;185(6):947-958

<https://doi.org/10.1007/s11046-020-00455-8>

ORIGINAL ARTICLE

Το *T. mentagrophytes* τύπου VIII είναι μόνο μια ποικιλία ενός μεγάλου αριθμού γονοτύπων του *T. mentagrophytes/T. interdigitale* complex



Δε φαίνεται να δικαιολογείται η καταχώρηση του ως νέο είδος Nenoff 2020 J Fungi (Basel)

Trichophyton indotineae sp. nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species

Rui Kano · Utako Kimura · Maki Kakurai · Junichiro Hiruma · Hiroshi Kamata · Yasushi Suga · Kazutoshi Harada

2 στελέχη *T. mentagrophytes* τύπου VIII προερχόμενα από την Ινδία και το Νεπάλ, τα οποία απομονώθηκαν στην Ιαπωνία

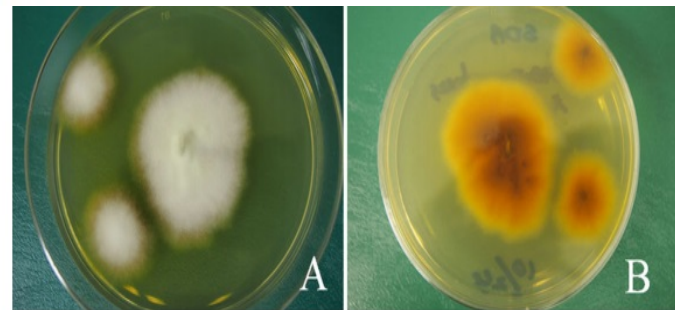


Fig. 1 Colonies of NUBS19006 were flat, white in color, with a suede-like surface, (a) and yellowish to brown reverse pigment (b) on SDA at 24C for 2 weeks

Αντοχή στην τερμπιναφίνη

T. indotinea

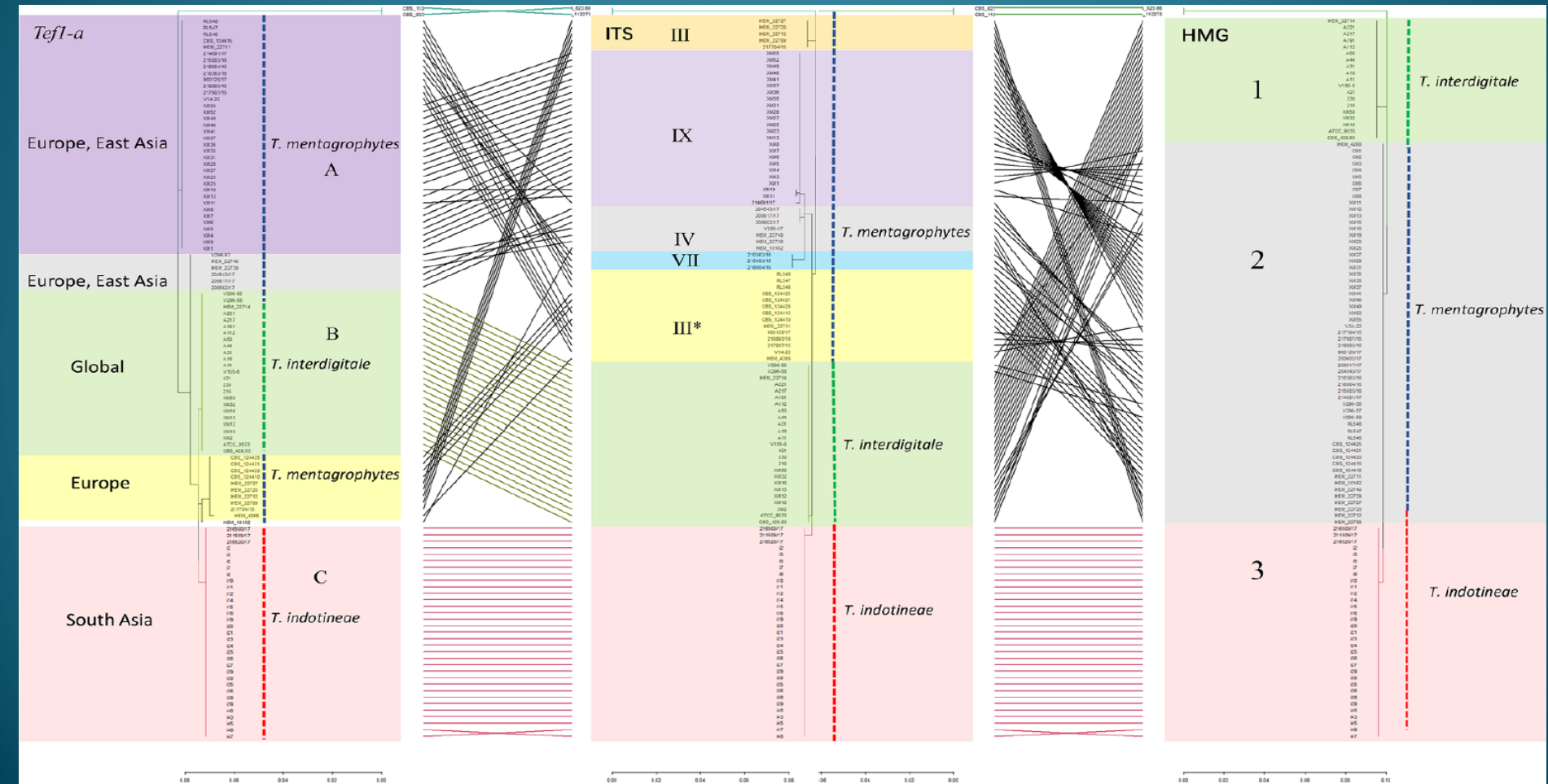
Αλληλούχιση πολλαπλών γενετικών τύπων 142 κλινικών στελεχών

Mycopathologia (2021) 186:315–326
https://doi.org/10.1007/s11046-021-00544-2

ORIGINAL ARTICLE

Taxonomy of the *Trichophyton mentagrophytes*/*T. interdigitale* Species Complex Harboring the Highly Virulent, Multiresistant Genotype *T. indotinea*

Chao Tang · Xue Kong · Sarah A. Ahmed · Rameshwari Thakur · Anuradha Chowdhary · Pietro Nenoff · Silke Uhrlass · Shyam B. Verma · Jacques F. Meis · Hazal Kandemir · Yingqian Kang · G. Sybren de Hoog



Αντοχή στην τερμπιναφίνη *T. indotineae*

Mycopathologia (2021) 186:315–326
https://doi.org/10.1007/s11046-021-00544-2

ORIGINAL ARTICLE

Taxonomy of the *Trichophyton mentagrophytes*/*T. interdigitale* Species Complex Harboring the Highly Virulent, Multiresistant Genotype *T. indotineae*

Chao Tang · Xue Kong · Sarah A. Ahmed · Rameshwari Thakur · Anuradha Chowdhary · Pietro Nenoff · Silke Uhrlass · Shyam B. Verma · Jacques F. Meis · Hazal Kandemir · Yingqian Kang · G. Sybren de Hoog

Κλινική
εμφάνιση
($P < 0.01$)

T. interdigitale

Tinea pedis



Tinea unguium



T. mentagrophytes

Tinea faciei



Tinea capitis



T. indotineae

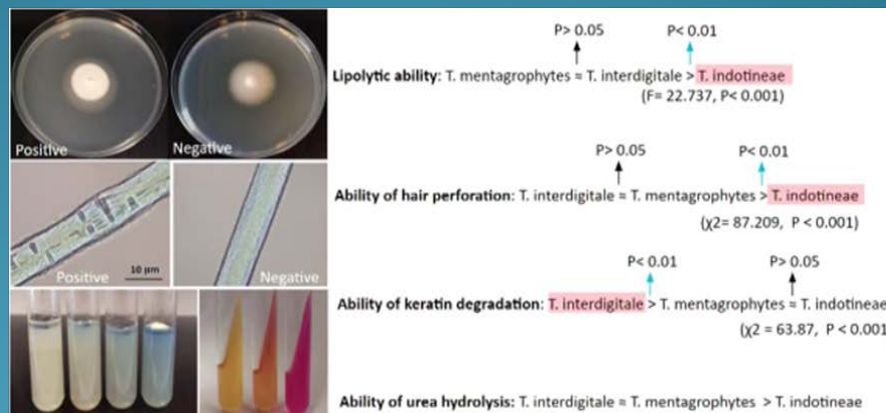
Tinea cruris



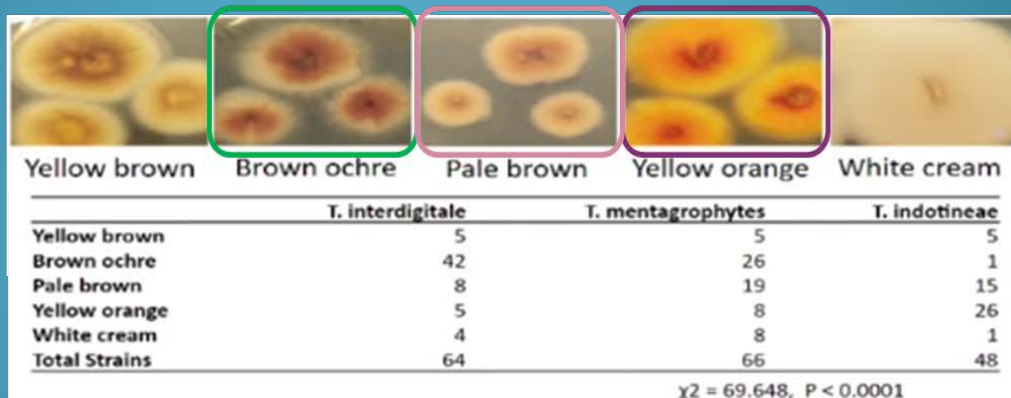
Tinea corporis



Φυσιολογία



Μακροσκοπική
εμφάνιση
(χρώμα οπίσθιας
επιφάνειας)



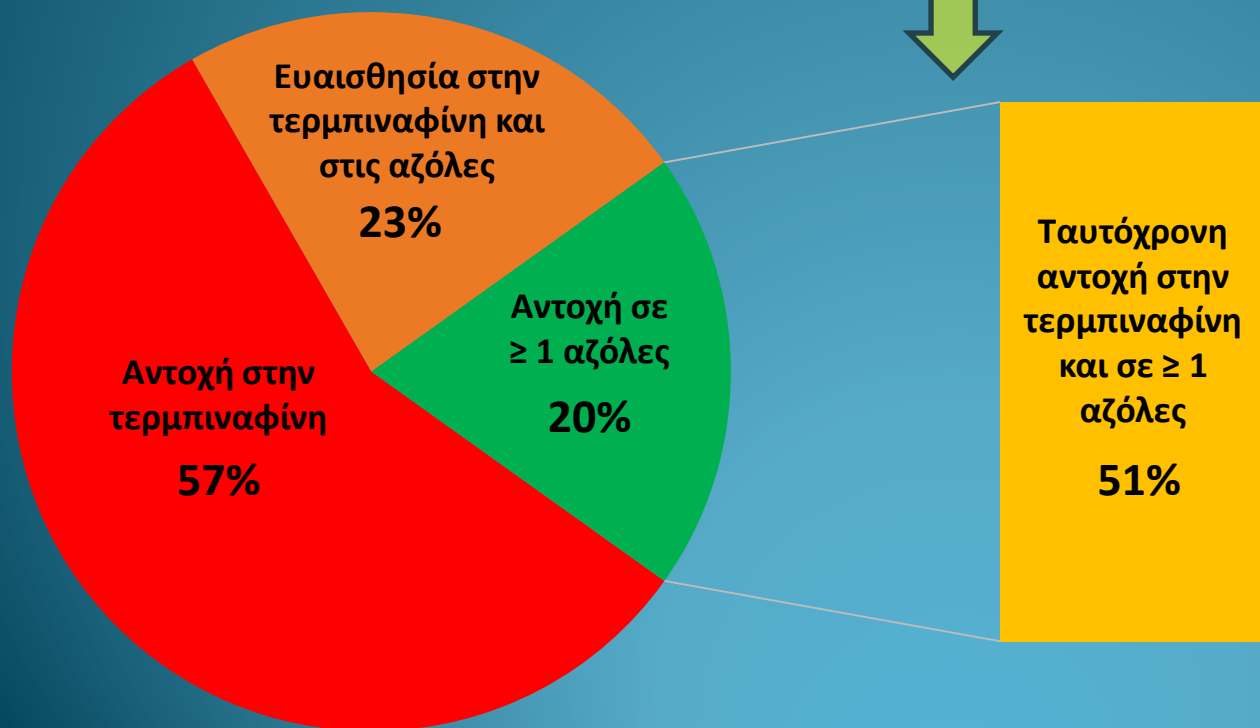
Αντοχή *Trichophyton* spp. στις αζόλες

- ✓ **2019: πρώτη** αναφορά κλινικού στελέχους *T. rubrum* με μειωμένη ευαισθησία στις αζόλες και περιγραφή μηχανισμού αντοχής

(Monod et al. 2019 AAC)

- ✓ *T. mentagrophytes* ITS type VIII: **20%** αντοχή στις αζόλες

(Ebert et al. 2020 *Mycoses*)



77% αντοχή σε θεραπείες 1ης γραμμής σε σύνολο 264 στελεχών

Αναδυόμενη αντοχή δερματοφύτων

DOI: 10.1111/jdv.17241

JEADV

2021; 35: 1582-1586

SHORT REPORT

Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe: take care or it may become endemic

D.M.L. Saunte,^{1,2,3,*} M. Pereiro-Ferreirós,^{1,4} C. Rodríguez-Cerdeira,^{1,5} A.Y. Sergeev,^{1,6} M. Arabatzis,^{1,7} A. Prohić,^{1,8} B.M. Piraccini,^{1,9} P. Lecerf,^{1,10} P. Nenoff,^{1,11} L.P. Kotrekova,¹² P.P. Bosshard,¹³ V. Padovese,¹⁴ J.C. Szepletowski,^{1,15} B. Sigurgeirsson,^{1,16} R.J. Nowicki,^{1,17} P. Schmid-Grendelmeier,^{1,18} R.J. Hay^{1,19}

39 δερματολόγοι - 23 ευρωπαϊκές χώρες
01-11/2020

EADV
European Academy of
Dermatology and Venereology

December 2019

Your name:
City:
Country:

Please answer or circle the answer provided

Have you seen patients with either linea capitis, tinea corporis or tinea cruris who have failed to respond to oral antifungals at doses and treatment durations which would normally clear the infection or who have relapsed within 4 weeks of stopping treatment?

- Have you had a patient with this type of antifungal treatment failure
 - No
 - Yes
 - Please state number of cases and site affected

- Terbinafine Number failing on treatment:
- Fluconazole Number failing on treatment:
- Itraconazole Number failing on treatment:
- Other antifungal - please give name Number failing on treatment:

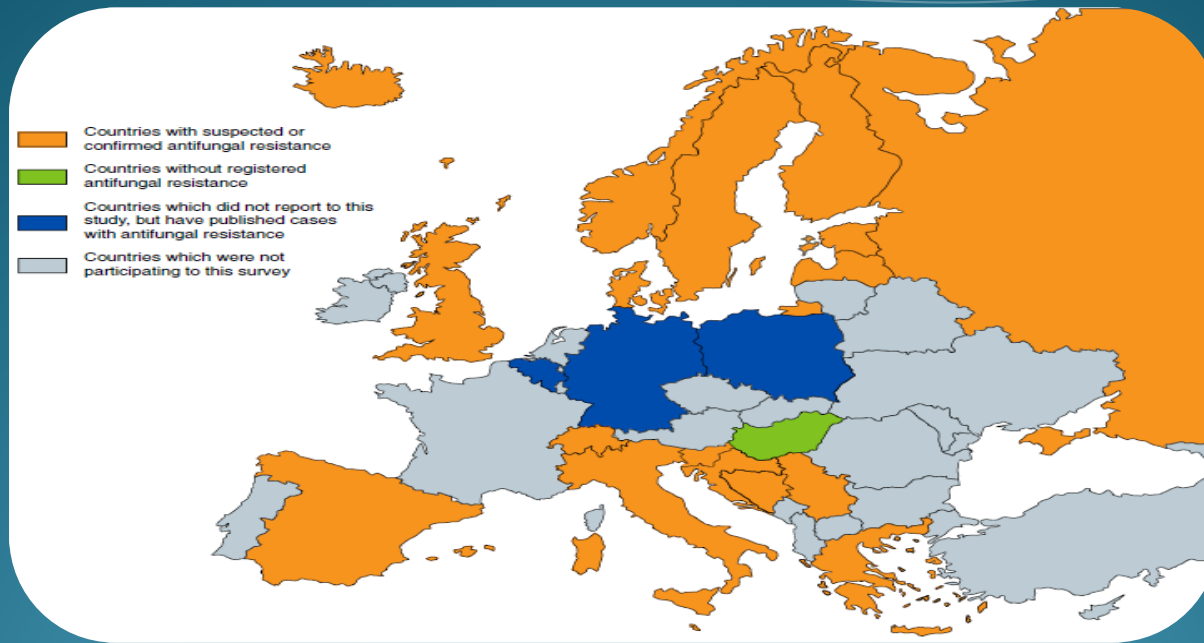
- What alternative treatments have you used to treat such patients eg combinations of antifungals:

- What dermatophyte species have been involved

- Were any of these cases confirmed as resistant to antifungals *in vitro* , please state which susceptibility test was used:

- Did any of these patients come from another country? Please state the country or countries:

Αναδυόμενη αντοχή δερματοφύτων



Reported clinically and/or mycologically confirmed antifungal-resistant dermatophytes according to species

Dermatophyte species	Number of cases	Country	Comments
Trichophyton species	65		
<i>T. rubrum</i>	33 51%	DK [§] , FIN [§] , GR [§] , IS, RUS [§] , SLO, E [§] , UK [§]	Terbinafine (22 cases) Fluconazole (7 cases) Itraconazole (16 cases) Griseofulvin (1 case) Terbinafine (6 cases) Fluconazole (1 cases) Itraconazole (3 cases) Terbinafine (11 cases) Fluconazole (1 cases) Terbinafine (5 cases) Fluconazole (1 case) Terbinafine (3 cases) Fluconazole (2 cases) Itraconazole (3 cases) Terbinafine (1 case) Terbinafine (1 case)
<i>T. mentagrophytes</i>	6	DK [§] , FIN [§] , I, RUS [§] , SER, E [§] , UK [§]	
<i>T. mentagrophytes</i> genotype VIII	11 17%	CH [§] , EST [§] , FIN [§] , GR [§]	
<i>T. interdigitale</i>	6	DK [§] , M, SLO, S	
<i>T. tonsurans</i>	7	LT, E [§] , RUS [§]	
<i>T. verrucosum</i>	1	E [§]	
<i>T. violaceum</i>	1	FIN [§]	

TRB-R
74%
ITZ-R
34%

Ο έλεγχος ευαισθησίας ήταν διαθέσιμος **κατόπιν αιτήματος** σε **11/22 χώρες**

- ✓ Μη συμμόρφωση ασθενών
- ✓ Επαναλοίμωξη
- ✓ Μειωμένη απορρόφηση/
Υψηλός μεταβολισμός φαρμάκου

Αναδυόμενη αντοχή δερματοφύτων



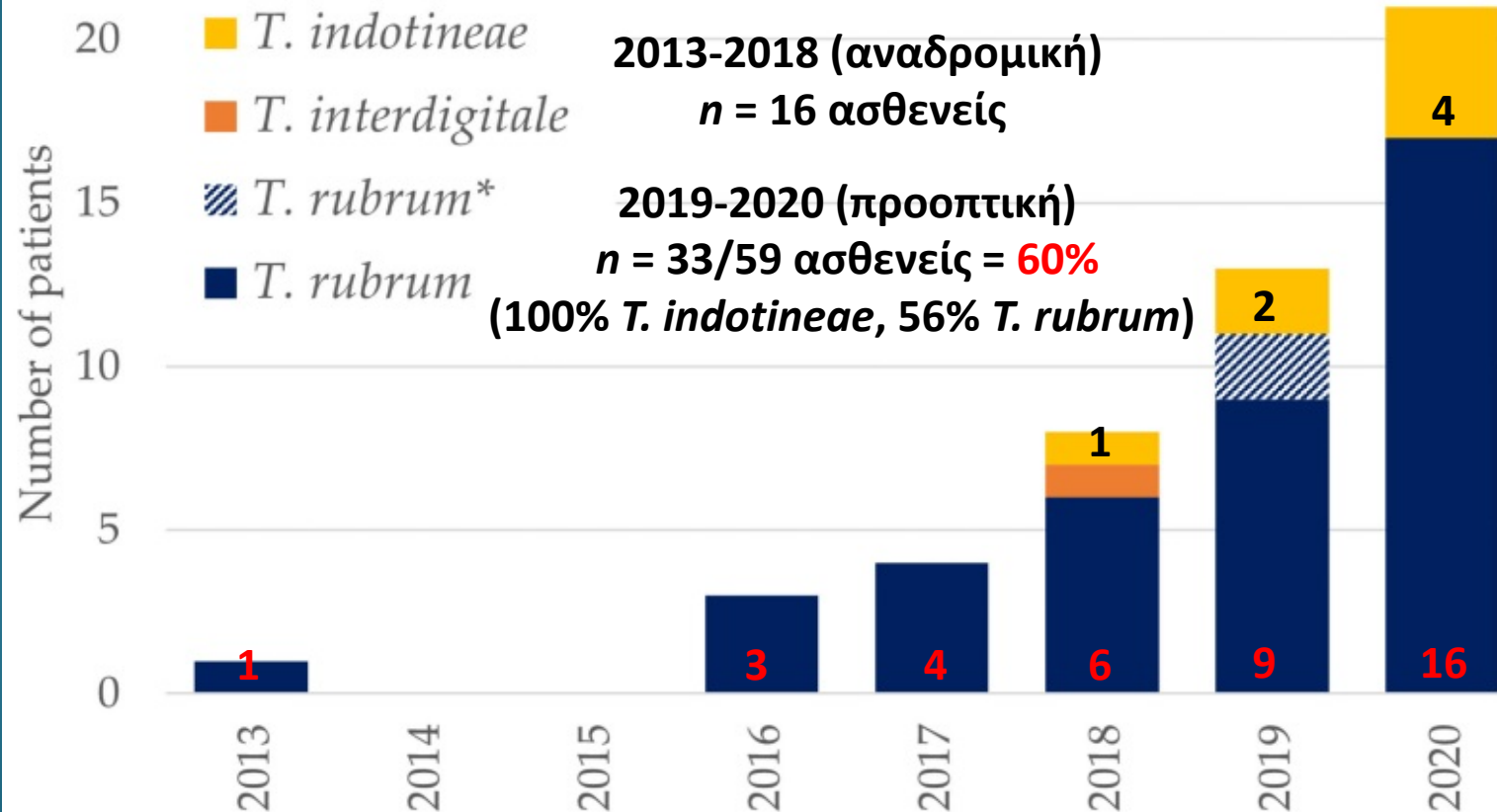
Journal of
Fungi

2022; 8: 150

Article

Increasing Terbinafine Resistance in Danish *Trichophyton* Isolates 2019–2020

Karen Marie Thyssen Astvad ^{1,*}, Rasmus Krøger Hare ¹, Karin Meinike Jørgensen ¹, Ditte Marie Lindhardt Saunte ^{1,2,3}, Philip Kjettinge Thomsen ⁴ and Maiken Cavling Arendrup ^{1,3,5}



Αναδυόμενη αντοχή δερματοφύτων

Article

Terbinafine Resistance in Dermatophytes: A French Multicenter Prospective Study

Alicia Moreno-Sabater ^{1,2,*}, Anne-Cécile Normand ³, Anne-Laure Bidaud ⁴, Geneviève Cremer ⁵, Françoise Foulet ^{6,7}, Sophie Brun ^{8,9}, Christine Bonnal ¹⁰, Nawel Aït-Ammar ^{6,7}, Arnaud Jabet ^{1,3}, Aymen Ayachi ¹⁰, Renaud Piarroux ^{3,11}, Françoise Botterel ^{6,7}, Sandrine Houzé ^{10,12}, Guillaume Desoubeaux ¹³, Christophe Hennequin ^{1,14} and Eric Dannaoui ^{4,7,15,*}

Προοπτική πολυκεντρική (6 νοσοκομεία)
01-09/2021 - Παρίσι

Αντοχή στην τερμπιναφίνη: 0.5% (3/580 στελέχη)
Αντοχή στην ιτρακοναζόλη/βορικοναζόλη: 0%

Identification		Antifungal Susceptibility MIC (μg/mL)				Patient Information	
Classical Methods ¹	Molecular Methods ²	TRB ³	ITR	VRZ	AMO	Patient Origin/Travel	Clinical Form
<i>T. mentagrophytes</i>	<i>T. indotineae</i> 1/6: 17%	2	0.016	0.06	0.125	India	Tinea corporis
<i>T. rubrum</i>	<i>T. rubrum</i> 1/390: 0.3%	4	0.063	0.063	0.031	India	Tinea pedis
<i>T. interdigitale</i>	<i>T. interdigitale- genotype I</i> 1/94: 1%	8	0.06	0.125	0.125	France	Onychomycosis

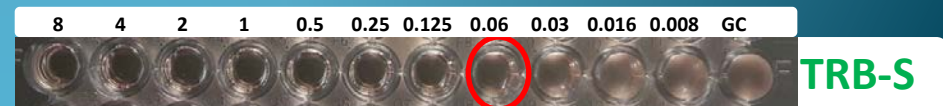
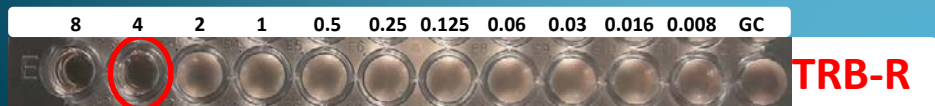
Αναδυόμενη αντοχή δερματοφύτων

Πρώτα δεδομένα και περιγραφή αντοχής στην τερπιναφίνη σε ελληνικά κλινικά στελέχη *Trichophyton* spp.

114 μοριακά ταυτοποιημένα στελέχη *Trichophyton* spp. (2010-2019, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»)

Species (No of isolates)	Antifungal agent	Number of isolates with MIC (mg/L) of:											MIC ₅₀ /MIC ₉₀	GM MIC	% non-WT phenotype
		≤0.008	0.016	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8			
<i>T. rubrum</i> (n = 70)	TRB	2	29	<u>39</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	0.03/0.03	0.022	0%
	VRC	-	3	16	<u>31</u>	20	-	-	-	-	-	-	0.06/0.125	0.060	0%
	ITC	-	1	20	<u>21</u>	<u>21</u>	7	-	-	-	-	-	0.06/0.25	0.069	0%
	AMO	-	7	24	<u>31</u>	8	-	-	-	-	-	-	0.06/0.125	0.045	0%
<i>T. interdigitate</i> (n = 12)	TRB	<u>6</u>	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	≤0.008/0.03	0.013	0%
	VRC	-	2	3	<u>5</u>	2	-	-	-	-	-	-	0.06/0.125	0.046	0%
	ITC	1	1	<u>6</u>	4	-	-	-	-	-	-	-	0.03/0.06	0.032	0%
	AMO	-	-	3	<u>5</u>	4	-	-	-	-	-	-	0.06/0.125	0.064	0%
<i>T. mentagrophytes</i> (n = 24)	TRB	1	4	<u>7</u>	3	-	<u>2^a</u>	-	-	<u>4^a</u>	<u>2^a</u>	<u>1^a</u>	0.03/4	0.127	37.5%
	VRC	-	1	1	6	<u>9</u>	4	3	-	-	-	-	0.125/0.5	0.120	0%
	ITC	-	2	5	7	<u>9</u>	1	-	-	-	-	-	0.06/0.125	0.065	0%
	AMO	-	-	1	1	8	<u>13</u>	1	-	-	-	-	0.25/0.25	0.176	0%
<i>T. tonsurans</i> (n = 6)	TRB	-	<u>6</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.016/0.016	0.016	0%
	VRC	-	-	1	2	1	2	-	-	-	-	-	0.06/0.25	0.097	0%
	ITC	-	-	3	3	-	-	-	-	-	-	-	0.03/0.06	0.042	0%
	AMO	-	<u>3</u>	1	-	2	-	-	-	-	-	-	0.016/0.125	0.035	0%

Non-WT isolates are shaded and modal MICs are indicated with underlined numbers. ^a: *T. mentagrophytes* ITS Type VIII



Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

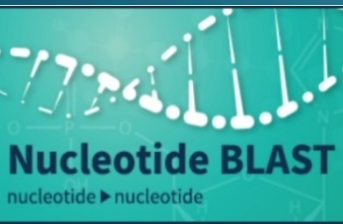
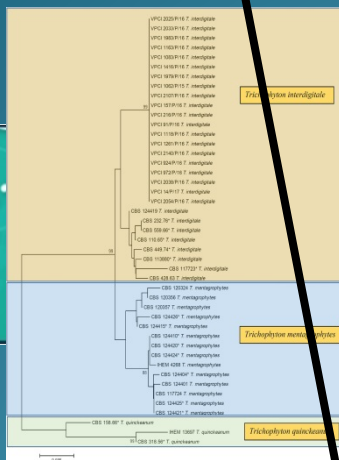
Isolate	Gender/ Age (Years)	Tinea Infection	Nationality; Additional Remarks	Sampling Date	Antifungals MICs (mg/L); Interpretation				Amino Acid Substitution within the SQLE (Codon Change)
					TRB	VRC	ITC	AMO	
AUH1273	M/67	Tinea cruris	Greek Prior use of ointments of azoles	05/2018	8	0.06 WT	0.03 WT	0.25 WT	Phe397Leu (TTC→TTA)
AUH1357	F/42	Tinea cruris	Greek Resident of a Roma camp Prior use of ointments of azoles and systemic/topical treatment with TRB	08/2018	2	0.06 WT	0.03 WT	0.25 WT	Leu393Ser (TTA→TCA)
AUH1665	F/42 (Same as AUH1357)	Tinea cruris and tinea corporis	No improvement after use of ointments of azoles and systemic treatment with TRB	13/11/2019	2	0.06 WT	0.03 WT	0.25 WT	Leu393Ser (TTA→TCA)
AUH1678	F/42 (Same as AUH1357)			28/11/2019	2	0.125 WT	0.06 WT	0.25 WT	Leu393Ser (TTA→TCA)
AUH1598	M/33	Tinea cruris	Iranian Prior use of ointments of azoles	08/2019	0.25	0.25 WT	0.125 WT	0.125 WT	Leu393Ser (TTA→TCA)
AUH1621	M/69	Tinea cruris and tinea corporis	Greek No prior use of antifungals— improvement after use of ointments of azoles and systemic treatment with ITC	10/2019	2	0.125 WT	0.06 WT	0.125 WT	Phe397Leu (TTC→TTA)
AUH1650	M/0.8	Tinea cruris	Syrian Resident of a refugee camp Prior use of ointments of azoles	10/2019	0.25	0.5 WT	0.125 WT	0.25 WT	Leu393Ser (TTA→TCA)
AUH1687	M/24	Tinea cruris	Greek Prior use of ointments of azoles and systemic treatment with TRB	11/2019	4	0.03 WT	0.016 WT	0.125 WT	Phe397Leu (TTC→TTA)
AUH1745	F/90	Tinea corporis	Greek Prior systemic treatment with FLC	12/2019	4	0.5 WT	0.06 WT	0.25 WT	Phe397Leu (TTC→TTA)

- ✓ 9 στελέχη *Tm VIII*
- ✓ Ξέσματα δέρματος (2018-2019)
- ✓ 7 ασθενείς
- ❖ 5 Έλληνες (1 κάτοικος καταυλισμού Ρομά), 1 Σύριος (κάτοικος καταυλισμού προσφύγων) και 1 Ιρανός
- ❖ 2/7 προηγούμενη συστηματική θεραπεία με TRB
- ❖ 1/7 χωρίς προηγούμενη χρήση αντιμυκητικών

Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

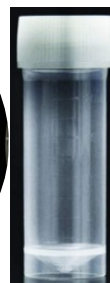
Μοριακή ανάλυση (αλληλούχιση DNA)

Ταυτοποίηση (ITS)



Μηχανισμός αντοχής (SQLE)

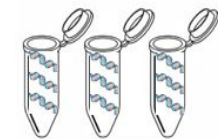
```
361 DLSDTRLVLKQLSKFHWQRKSLISVINILAQSLYSIFLAGDPNLKVLQRGCFRYPQLGLI 420
361 DLSDTRLVLKQLSKFHWQRKSLISVINILAQSLYSIFLAGDPNLKVLQRGCFRYPQLGLI 420
```



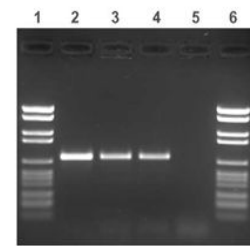
Απομόνωση DNA



PCR



Ηλεκτροφόρηση



Αλληλούχιση

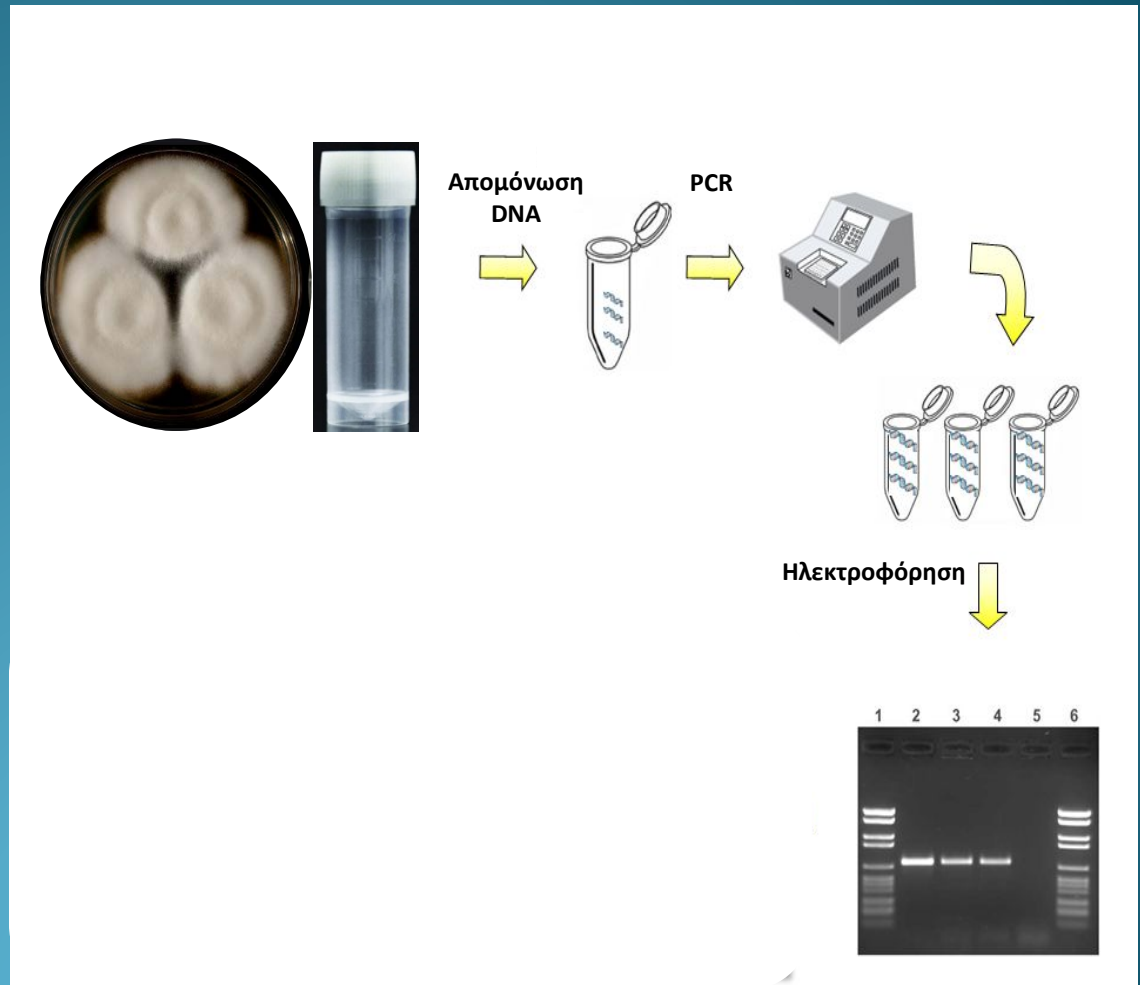
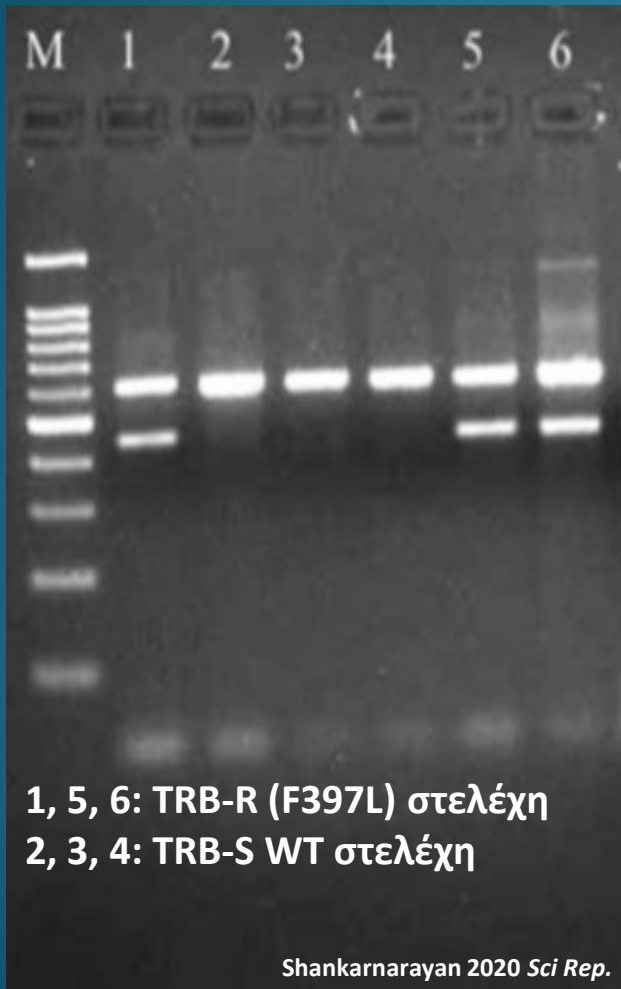
```
ACAGATGTC TTGTAATCCGGC
CGTTGGTGGCATAGGGAAG
GACATTTAGTGAAGAAATTG
ATGCGATGGGTGGATCGATG
GCTTATGCTATCGATCAATCA
GGAATTC AATTAGAGTACTT
AATA GTA GCA AAG GAG CT GC
TGTTA GA GCAACACGTGCTCA
GGCA GATAAAATA TTATATCG
TCAAGCAATACGTA GATTTCT
TGAATATCAAAAATTTTGTG
GTTATTCA
```



- + : Απευθείας εφαρμογή σε κλινικά δείγματα
- : Πολυπλοκότητα και υψηλό κόστος

Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

Μοριακή ανάλυση (ARMS-PCR)



Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

Μοριακή ανάλυση

(melting curve analysis - DermaGenius® Resistance real-time PCR assay, PathoNostics)

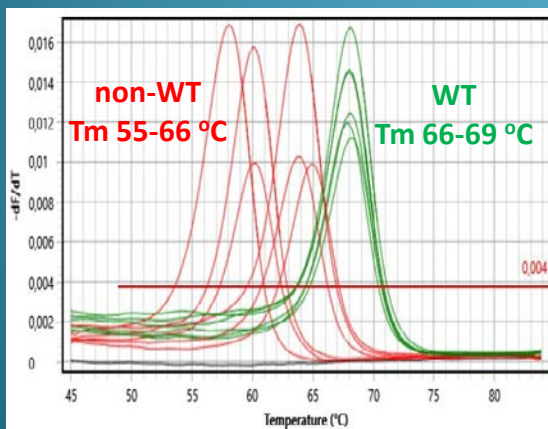
Trichophyton spp.

- ✓ *T. mentagrophytes/T. interdigitale (T. indotineae)*
- ✓ *T. mentagrophytes* (ITS type IV)
- ✓ *T. rubrum/T. soudanense*
- ✓ *T. tonsurans*
- ✓ *T. violaceum*
- ✓ *T. quinckeanum/T. schoenleinii*

SQLE μεταλλάξεις

Phe397Leu
Leu393Phe

Leu393Ser
Phe397Ile
Phe397Val



DOI: 10.1111/myc.13271

2021 Jul;64(7):721-726

mycoses WILEY

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of DermaGenius® resistance real-time polymerase chain reaction for rapid detection of terbinafine-resistant *Trichophyton* species

Ashutosh Singh¹ | Perna Singh¹ | Gijs Dingemans² | Jacques F. Meis^{3,4} | Anuradha Chowdhary¹

Diagnostic and mutation parameters	<i>Trichophyton</i> species (n = 97)			
DG ^a Identification	<i>T. interdigitale/mentagrophytes</i> (n = 90)	<i>T. rubrum/soudanense</i> (n = 3)	<i>T. mentagrophytes</i> (type IV) (n = 2)	<i>T. tonsurans</i> (n = 2)
ITS sequencing Identification	<i>T. indotineae</i> ^b (n = 90)	<i>T. rubrum/soudanense</i> (n = 3)	<i>T. mentagrophytes</i> (n = 2)	<i>T. tonsurans</i> (n = 2)
DG SQLE analysis	Wild type/mutant WT (n = 50)/mutant (n = 40)	WT (n = 2)/mutant (n = 1)	WT (n = 2)	WT (n = 2)
Amino acid substitutions in SQLEp by sequencing	Wild type WT (n = 50)	WT (n = 2)	WT (n = 2)	WT (n = 2)
Mutant	(Phe397Leu, n = 34; Leu393Phe, n = 6)	(Phe397Leu, n = 1)	-	-

→TRB CLSI MICs: 16-≥32 mg/L

+ : διάρκεια ανάλυσης 3h

- : εξαρτώμενη από την καλλιέργεια

Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

Μικροαραιώσεις σε ζυμό (CLSI M38-A2, 2008)

Table 3: Review of antifungal susceptibility testing techniques (CLSI) for dermatophytes

Reference	Technique	Total no. of antifungals	Antifungal agents	Dermatophytes tested	Total no isolates	Inoculum size	Incubation temperature	Duration of incubation	End point criteria	Result/Remarks
Rudramurthy <i>et al.</i> , 2018 ^[25]	Micro broth dilution [#]	12	F, K, Cl, Ci, L, N, V, A, I, T, S, G	Ti, Tr, Tt	127	1-3 × 10 ³ CFU/ml	28°C	4-5 days	80% inhibition compared to growth control	20 isolates showed higher MIC to T; 45 isolates showed higher MIC to F
Baghi <i>et al.</i> , 2016 ^[48]	Micro broth dilution [#]	12	F, I, T, G, L, La, To, Ec, M, Cas, Ani, Bu	Ti, Tr, Tt, Ef, Mc	100	0.5-3 × 10 ³ CFU/ml	35°C	96 h ^k	Read visually to determine MICs and MECs value by comparison with growth control	MIC values of all dermatophyte isolates showed susceptibility to antifungal agents, except for fluconazole
Ansari <i>et al.</i> , 2016 ^[68]	Micro broth dilution [#]	4	F, I, T, G	Ti, Tr, Tt, Ef, Mc, Ab	316	1-3 × 10 ³ CFU/ml	35°C	48-72 h ^k	Read visually to determine MICs and MECs value by comparison with growth control	T had the highest in vitro activity against all strains except Ab
Adimi <i>et al.</i> , 2013 ^[67]	Micro broth dilution [#]	10	F, I, T, G, K, Cl, V, A, N, Ci	Tr, Tt, Ts, Te, Ter, Tm, Tv, Tve, Ef, Ab, Mc, Mg, Mf, Mfe, Mr	370	1-3 × 10 ³ CFU/ml	28°C	7 days	For F and G 50% inhibition; other antifungals 100% inhibition	I and T showed lowest and F showed highest MIC value
Silva <i>et al.</i> , 2014 ^[68]	Micro broth dilution [#]	6	F, I, T, G, K, V	Ti, Tr, Tt, Ts, Tve, Mc, Mg, Ef	70	2-4 × 10 ⁴ CFU/ml	28°C	4-7 days	For azoles 50%, G 80% and T 100% inhibition	T is most potent followed by V, I; F and G least active drug
Zalacain <i>et al.</i> , 2011 ^[69]	Micro broth dilution [#]	5	F, I, T, Ci, Eb	Tr, Tm, Ef, Mc	70	0.5 × 10 ⁵ -5 × 10 ⁵ spores/ml	30°C	3-5 days	50% inhibition	The activity of both T and Eb significantly higher than other drugs
Barros <i>et al.</i> , 2007 ^[70]	Micro broth dilution [#]	4	F, I, T, G	Tr, Tm	100	0.5 × 10 ⁶ -5 × 10 ⁶	28°C	7 days	F, I, G 80% inhibition and T- 100% inhibition	Activities of T and I higher than F and G
Chadeganipour <i>et al.</i> , 2004 ^[71]	Micro broth dilution [#]	1	G	Tm, Tve, Ef, Mc	50	0.5 McFarland	35°C	14 days	100% inhibition compared to growth control	12% - higher MIC values for G

Dogra 2019 *Indian Dermatol Online J.*

Έλλειψη συναίνεσης για τον καθορισμό των βέλτιστων συνθηκών

Συγκέντρωση εναιωρήματος: 10³-10⁶ cfu/mL

Είδος εναιωρήματος: κατακερματισμένο μυκήλιο, κονίδια

Θερμοκρασία επώασης: 28-35°C

Χρόνος επώασης: 2-7 d

Κριτήριο ανάγνωσης: 50-100% αναστολή ανάπτυξης

Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

Μικροαραιώσεις σε ζυμό (EUCAST E.Def 11.0, 2020)

Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε προτυποποιημένη μεθοδολογία

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkaa111

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Multicentre validation of a EUCAST method for the antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes

Maiken Cavling Arendrup^{1-3*}, Karin Meinike Jørgensen¹, Jesus Guinea^{4,5}, Katrien Lagrou^{6,7}, Erja Chryssanthou⁸, Marie-Pierre Hayette⁹, Francesco Barchiesi^{10,11}, Cornelia Lass-Flörl¹², Petr Hamal¹³, Eric Dannaoui¹⁴, Anuradha Chowdhary¹⁵ and Joseph Meletiadis¹⁶

Contents lists available at ScienceDirect

 Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

 CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

 ESCMID

Narrative review

How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E.Def 11.0, exemplified by *Trichophyton*^{*}

Maiken C. Arendrup^{1,2,3,*}, Gunnar Kahlmeter⁴, Jesus Guinea^{5,6,7,†}, Joseph Meletiadis^{8,9,†}, the Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Version 2.0, valid from 2020-09-24

Species	Drug	ECOFF (mg/L)
		WT ≤
<i>T. interdigitale</i>	Amorolfin	[0.5] ¹
	Amphotericin B	ND
	Anidulafungin	ND
	Micafungin	ND
	Fluconazole	ND
	Isavuconazole	ND
	Itraconazole	[0.25]
	Posaconazole	ND
	Terbinafine	[0.125]
	Voriconazole	[1]
<i>T. rubrum</i>	Amorolfin	[0.125]
	Amphotericin B	ND
	Anidulafungin	ND
	Micafungin	ND
	Fluconazole	ND
	Isavuconazole	ND
	Itraconazole	[(0.25)] ²
	Posaconazole	ND
	Terbinafine	[0.03]
Voriconazole	[0.125]	

Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

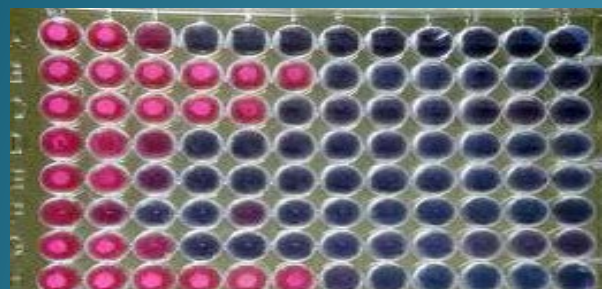
Μικροαραιώσεις σε ζυμό

(χρωματομετρική δοκιμασία Sensititre YeastOne[®], Thermo Fisher Scientific)

> Mycoses. 2021 Jul;64(7):734-741. doi: 10.1111/myc.13272. Epub 2021 May 18.

Comparison of the Sensititre YeastOne[®] and CLSI M38-A2 microdilution methods in determining the activity of nine antifungal agents against dermatophytes

Wenqian Chang^{1,2}, Fangfang Bao², Zhenzhen Wang², Hong Liu², Furen Zhang²



20 *T. rubrum* (*Tr*)

25 *T. mentagrophytes/interdigitale* (*Tm/Ti*)

- ✓ Μη ικανοποιητική συσχέτιση
- ✓ Υψηλότερες τιμές CLSI MIC/MEC
- ✓ Τα υψηλά ποσοστά αποκλίσεων υποδεικνύουν ότι η βέλτιστη συγκέντρωση εναιωρήματος/χρωμογόνου και οι συνθήκες επώασης χρήζουν διερεύνησης

Διαφορές MIC/MEC (υποδιπλάσιες αραιώσεις)
Sensititre YO vs CLSI M38-A2

	3-4		> 4	
	<i>Tr</i>	<i>Tm/Ti</i>	<i>Tr</i>	<i>Tm/Ti</i>
ANID	60%	44%	5%	24%
MCF	5%	4%	10%	0%
CAS	55%	32%	45%	68%
5FC	0%	0%	0%	0%
PCZ	15%	16%	0%	4%
VCZ	60%	36%	0%	0%
ITZ	40%	20%	40%	44%
FLZ	25%	44%	0%	4%
AMB	35%	12%	15%	0%

Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

Διάχυση δισκίων και ταινιών διαβαθμισμένης συγκέντρωσης σε άγαρ

Δε συνιστώνται για τον έλεγχο ευαισθησίας δερματοφύτων (CLSI M38-A2)

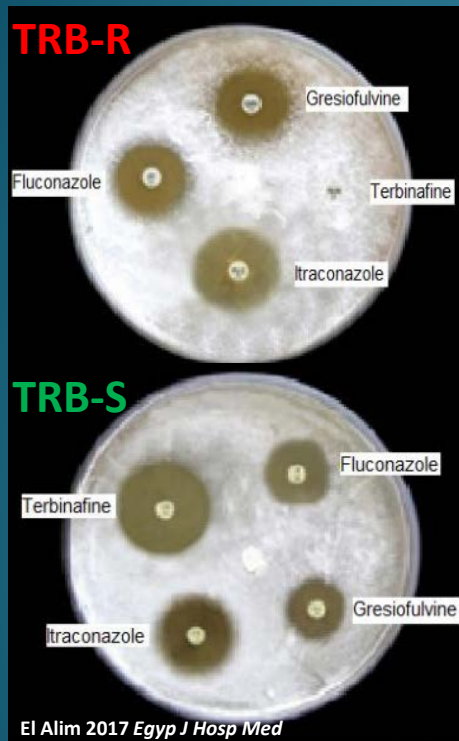


Table 3: Review of antifungal susceptibility testing techniques (CLSI) for dermatophytes

Reference	Technique	Total no. of antifungals	Antifungal agents	Dermatophytes tested	Total no isolates	Inoculum size	Incubation temperature	Duration of incubation	End point criteria	Result/Remarks
Eba <i>et al.</i> , 2016 ⁽⁷²⁾	Disk diffusion method [®]	5	I, G, K, M, Amp	Tr, Tt, Tm	58	0.5 McFarland	27°C	24-48 h	Zones of inhibition measured	Isolates were most sensitive to M, Amp, K and least sensitive to G and I
Nweze <i>et al.</i> , 2010 ⁽⁷³⁾	Micro broth dilution [*] and Disk diffusion [§]	8	F, I, T, G, K, M, V, Ci	Tr, Tt, Tm, Ef, Mc	47	1.0 × 10 ⁶ conidia/ml	30°C	4-7 days	Zones of inhibition measured	Disk diffusion results similar to microbroth dilution methods
Aktas <i>et al.</i> , 2014 ⁽⁴⁰⁾	E-test [%]	5	F, I, K, Cas, Amp	Tr, Tt, Tm, Tv, Ef, Mc	66	10 ⁵ -10 ⁶ CFU/mL-1	28°C	72-69 hour	Border of the elliptical inhibition zone intercepted the MIC scale on the E-test strip	Most active agent were Cas, I and F least active
Moti <i>et al.</i> , 2009 ⁽⁶⁰⁾	Micro broth dilution [*] and disk diffusion [§]	5	F, I, T, G, K	Tr, Tm, Mc	60	0.4-5 × 10 ⁴ cells/ml.	28°C	72-120 h	Terbinafine 100% inhibition rest all 80%; reading made at every 24 hour until growth in growth control	100% agreement for Tm isolates evaluated with K and G
Singh <i>et al.</i> , 2007 ⁽⁶¹⁾	Micro broth dilution [*] and disk diffusion [†]	6	I, T, G, Po, Ra, Ci	Tr, Tt, Tm, Tv, Ef, Mc	63	0.5 × 10 ⁴ -4 × 10 ⁴	30°C	4 days	For fluconazole 50% inhibition and rest all 100% 1, measure zone of diameter 2	MICs obtained by the microdilution method did not correlate disk diffusion assays
Esteban <i>et al.</i> , 2005 ⁽⁷⁴⁾	Micro broth dilution [*] and disk diffusion [®]	3	I, T, Cl	Tr, Tt, Tm, Ef, Mc, Mg	59	1 × 10 ³ -10 ⁴	28°C	3-7 days	Clotrimazole 50% inhibition and rest two 100% inhibition 1, measure zone of diameter 2	Both methods detect T as a most potent antifungal
Méndez <i>et al.</i> , 2008 ⁽⁶⁵⁾	Micro broth dilution [*] , disk diffusion [%] and E-Test [%]	3	F, I, V	Tr, Tm, Mg	46	0.5 × 10 ⁴ -0.5 × 10 ⁵	35°C	42-72 h 1 and 48 h 2	100% inhibition 1 and measure zone of diameter 2	Agreement between E-test and microbroth was 45.6% for F, 19.5% for I and 52.1% for V but low correlation with disk diffusion

Dogra 2019 Indian Dermatol Online J.



Αντικρουόμενα αποτελέσματα

Συγκέντρωση εναιωρήματος: 10³-10⁶ cfu/mL

Θερμοκρασία επώασης: 27-35°C

Χρόνος επώασης: 1-7 d

Κριτήριο ανάγνωσης: 50-100% αναστολή ανάπτυξης

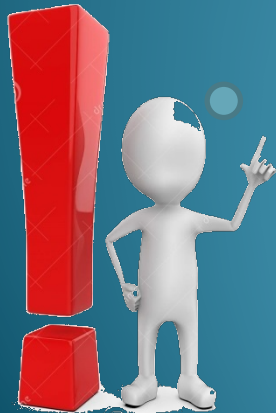
Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

Μέθοδος διαλογής βασισμένη στην ανάπτυξη σε άγαρ για τον έλεγχο ευαισθησίας *Trichophyton spp.* στην τερπιναφίνη, ιτρακοναζόλη και αμορολφίνη

Η πρότυπη μέθοδος μικροαραιώσεων σε ζυμό απαιτεί **πολύπλοκους/χρονοβόρους** χειρισμούς και **ειδικό** εργαστηριακό εξοπλισμό



Δυσκολία στην ενσωμάτωση της στην καθημερινή εργαστηριακή πράξη



Μέθοδος διαλογής
ως προστάδιο

Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

TIMM
Trends in Medical Mycology

2021

Development and single-centre validation of an agar-based screening method for terbinafine, itraconazole and amorolfine susceptibility testing of Trichophyton spp.

Maria Siopi¹, Ioanna Efsthathiou¹, Maiken C. Arendrup^{2,3,4}, Spyros Pournaras¹, Joseph Meletiadis¹

¹Clinical Microbiology Laboratory, "Attikon" University General Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, ²Unit of Mycology, Statens Serum Institut, ³Department of Clinical Microbiology, Rigshospitalet, ⁴Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen

Μέθοδος διαλογής (βελτιστοποίηση συνθηκών επώασης)

25°C

30°C

37°C

4d

WT WT I121M/V237I F397L L393S

WT WT I121M/V237I F397L L393S

WT WT I121M/V237I F397L L393S

1.5-2 McF



1 McF

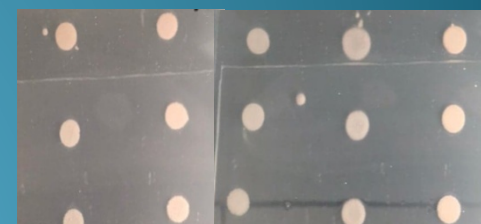
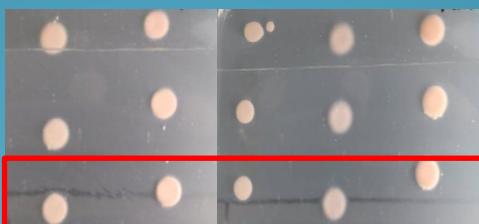
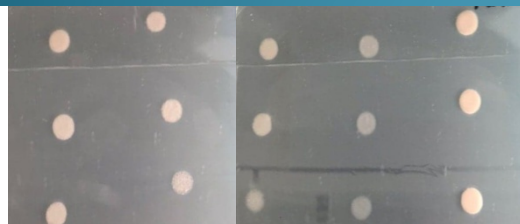
0.5 McF

5d

1.5-2 McF

1 McF

0.5 McF

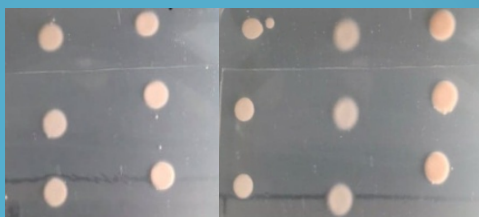


6d

1.5-2 McF

1 McF

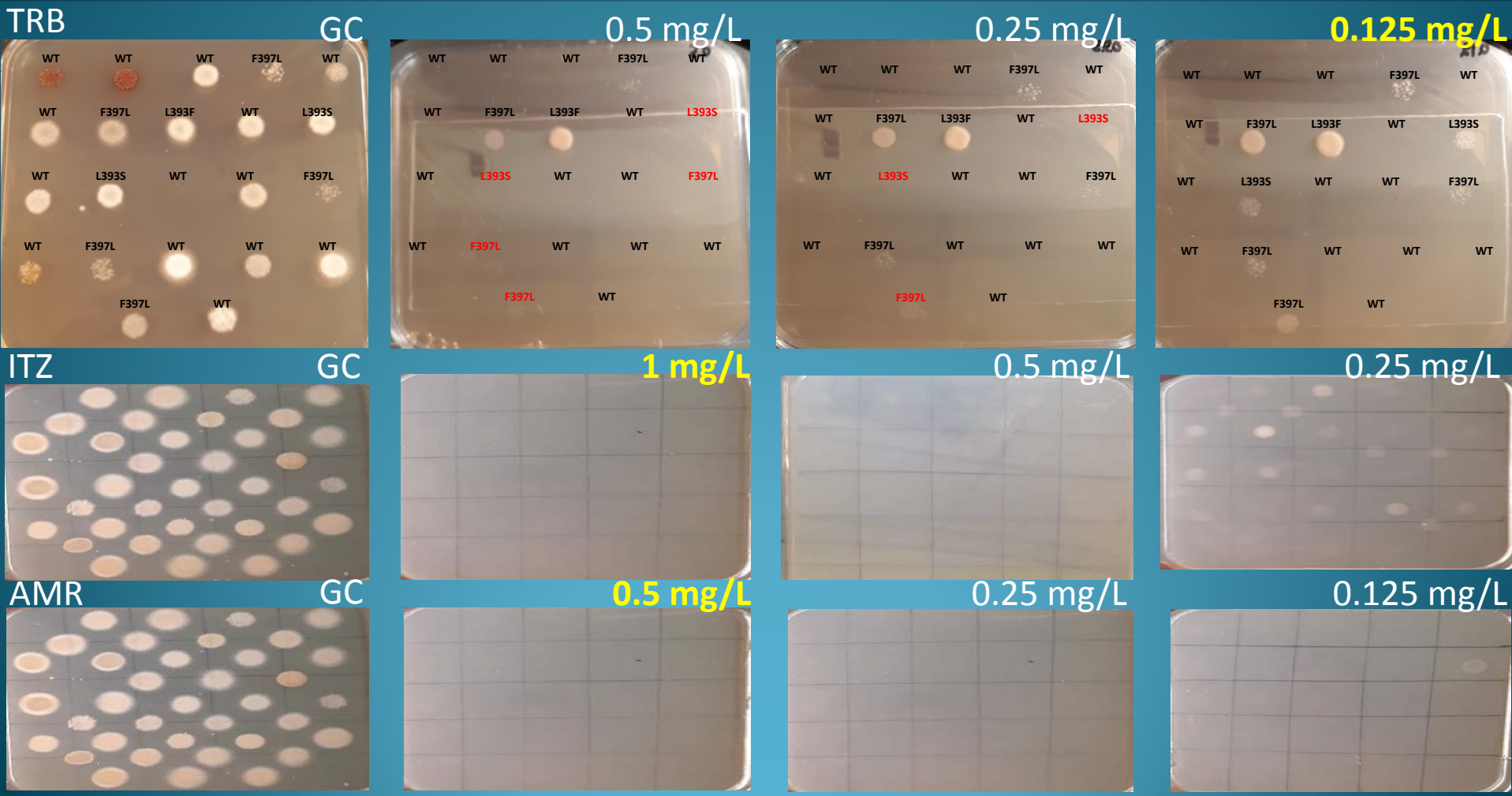
0.5 McF



Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

Μέθοδος διαλογής (βελτιστοποίηση συγκεντρώσεων φαρμάκων)

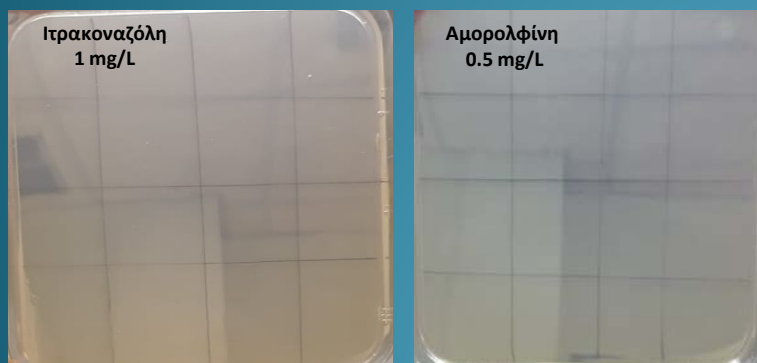
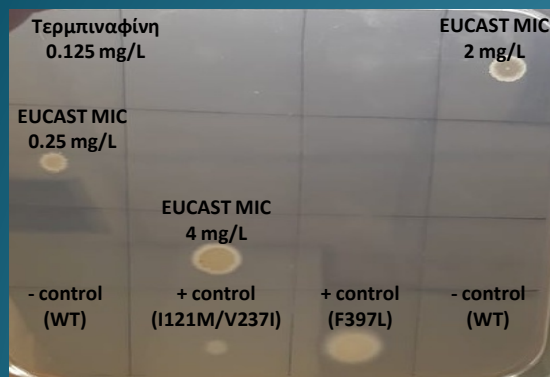
22 μοριακά ταυτοποιημένα στελέχη *T. rubrum*
παράμετρος διαχωρισμού: 100% αναστολή της ανάπτυξης



Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

Μέθοδος διαλογής

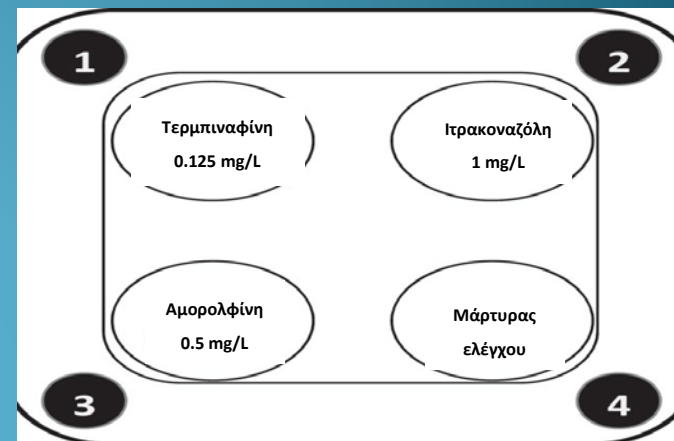
Εφαρμογή



Πλεονεκτήματα

- Αξιόπιστη
- Υψηλή διαχωριστική ικανότητα και επαναληψιμότητα
- Απλός χειρισμός
- Εύκολη ερμηνεία αποτελεσμάτων

Σε εξέλιξη



✓ 100% κατηγορική συμφωνία (EUCAST E.Def 11.0)

✓ 100% επαναληψιμότητα

(δια-πειραματική διακύμανση: έλεγχος 10 στελεχών σε 2 διαφορετικές ημέρες)

Μέθοδοι ανίχνευσης αντοχής

Μέθοδος διαλογής

32nd **ECCMID** EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

P1580

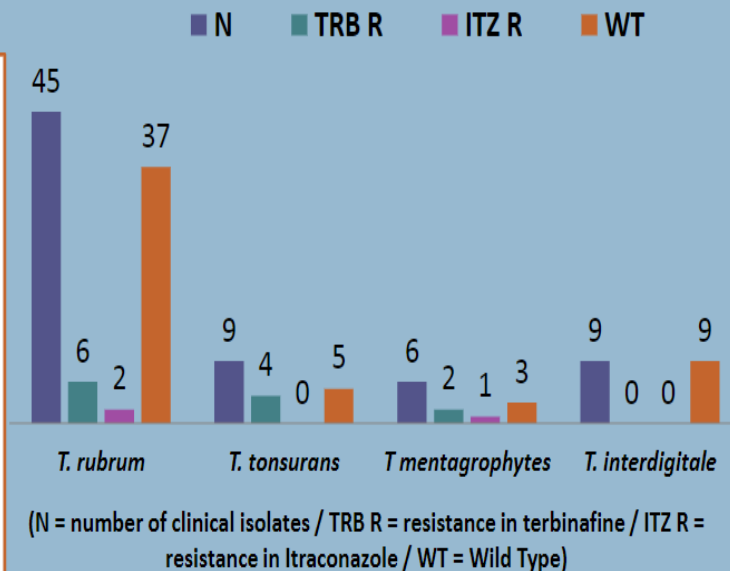
***Trichophyton* spp. susceptibility testing using an agar-based screening method for terbinafine, itraconazole and amorolfine**

S. Charpantidis¹, M. Siopi², K. Theodoridou³, I. Daniil⁴, J. Meletiadis², S. Grigoriou⁵, A. Tsakris⁶, G. Vrioni⁶

Therefore, we investigated the *in vitro* susceptibility profile of *Trichophyton* spp. recovered from patients attending the largest Dermatology Greek hospital (“Andreas Sygros”) over the past 5 years.

Results:

- ✓ *T. interdigitale* isolates appeared to be WT
- ✓ 12/69 (17.3%) *Trichophyton* spp. appeared to have reduced susceptibility to TRB
 - ✓ 6/45 (13.3%) *T. rubrum*
 - ✓ 4/9 (44.4%) *T. tonsurans*
 - ✓ 2/6 (33.3%) *T. mentagrophytes*
- ✓ 3/69 (4.3%) *Trichophyton* spp. appeared to have reduced susceptibility to ITZ
 - ✓ 2/45 (4.4%) *T. rubrum*
 - ✓ 1/6 (16.6%) *T. mentagrophytes*.



Συνοψίζοντας...

Η καταγραφή της δυναμικής των επιδημιολογικών δεδομένων εγγυάται την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών μέσων

Η αναδυόμενη αντοχή των δερματοφύτων στα αντιμυκητικά και η ταχεία διασπορά ανθεκτικών στην τερπιναφίνη στελεχών **απαιτούν εγρήγορση**

Αναγκαιότητα για **προσιτές και άμεσα διαθέσιμες μεθόδους** για την ανίχνευση αντοχής



Ευχαριστώ