

Fungal Highlights ECCMID 2023

Epidemiologie | Diagnostiek | Behandeling



Door: Karin van Dijk

Arts-microbioloog met aandachtsgebied Mycologie in het AmsterdamUMC. Vakgroepvoorzitter van de Vakgroep Mycologie en Hoofd van het Laboratorium Mycologie.

www.ifihub.nl

Invasive
Fungal Infections
Knowledge Hub

 **GILEAD**
Creating Possible

Fungal Highlights ECCMID 2023

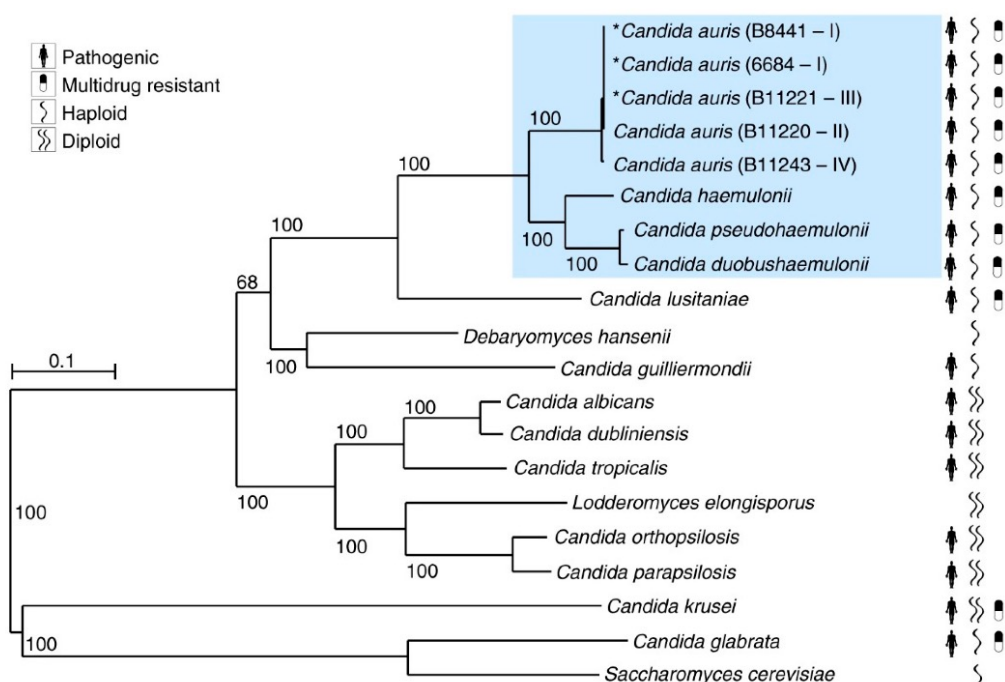
Tijdens het European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (www.eccmid.org), dat dit jaar zowel in Kopenhagen, als online gevolgd kon worden was er volop aandacht voor diverse aspecten van de mycologie. Zo waren er zowel updates over epidemiologie, diagnostiek als therapie.

Epidemiologie

Multiresistente *Candida*

Naast de opkomst van *C. auris*, was er veel aandacht voor de opkomst van andere multiresistente *Candida* spp. Door Arnaldo Colombo werd een definitie voor deze multiresistente *Candida* soorten voorgesteld: een *Candida* soort, die niet gevoelig is of een hoge kans heeft op ongevoeligheid voor tenminste 1 middel uit tenminste 2 verschillende klassen van antifungale middelen.¹ De gisten, die daar nu al regelmatig onder vallen zijn: *C. auris*, *C. haemulonii* spp complex, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, maar ook *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* en *C. keyfir*.^{1,2} In India is 25% van de *C. auris* isolaten multiresistent. In New York werden getallen gevonden van 99,6% fluconazol resistentie, 61,3% amfotericine B resistentie en 0% echinocandine resistentie bij *C. auris*.^{3,4}

C. auris, *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii* en *C. pseudohaemulonii* zijn moleculair zeer verwant en zijn geassocieerd met multiresistentie. (Figuur 1)⁵



Figuur 1: moleculaire verwantschap *C. auris*, *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii* en *C. pseudohaemulonii*.⁵

C. auris verspreidt zich over de wereld en wordt nu al uit meer dan 45 landen gerapporteerd. In de VS was een verdrievoudiging van de prevalentie van *C. auris* gezien naar 1500 cases in de periode van 2019 tot 2021. In Europa komen in de UK, Spanje, Italië en Griekenland uitbraken voor met *C. auris*, waarbij verspreiding gezien wordt tussen gezondheidszorginstellingen of *C. auris* endemisch is. In Denemarken, Duitsland en Frankrijk worden sporadisch uitbraken gezien met minimale verspreiding. Sporadische cases zijn beschreven in Nederland, Ierland, Noorwegen, Zweden, Oostenrijk en Polen. Figuur 2⁶



Figuur 2: verspreiding *C. auris* over Europa. In rood de landen met uitbraken en verspreiding tussen gezondheidszorginstellingen of waar *C. auris* endemisch is; lichtgeel: sporadische uitbraken met of zonder minimale verspreiding tussen gezondheidszorginstellingen; blauw: landen met sporadische cases.⁶

Het probleem met *C. auris* is, dat het patiënten koloniseert, met name op de huid, waardoor het ook mede de omgeving makkelijk koloniseert. En daarom pleitte Schelenz ervoor om voor *C. auris* ook een “search and destroy”-beleid te adviseren, vergelijkbaar als bij *S. aureus*. Als je te laat bent, heb je een groot probleem, omdat *C. auris* moeilijk uit je ziekenhuis te elimineren is.

Zij beschreef de kosten van het uitbraakmanagement in Kings College. Daar was een uitbraak van 34 cases met *C. auris*, waarbij het meer dan 1 miljoen pond heeft gekost om deze onder controle te krijgen.^{2,7}

Daarnaast is in sommige landen, zoals Brazilië en delen van de VS een hogere prevalentie van “multidrug resistent” (MDR) *C. haemulonii* dan van *C. auris* en is deze *C. haemulonii* intrinsiek fluconazol resistent en vaak ook resistent tegen amfotericine B.^{1,7} Verder zijn er grote geografische verschillen in de prevalentie van fluconazolresistente *C. parapsilosis*.⁸ Deze gist zorgt in Zuid-Afrika bijvoorbeeld voor uitbraken en komt al endemisch voor. In China en Turkije komen uitbraken voor met panresistente *C. parapsilosis*.^{1,9,10} Over het algemeen is er een “loss of fitness”, als een micro-organisme resistenter wordt. Dit is zo bij *C. albicans*, maar *C. parapsilosis* wordt dan juist virulenter. Door mutaties in PDR1 is er overexpressie van efflux pompen, maar tegelijkertijd is er een verhoogde adherentie aan epitheelcellen en een verlaagde adherentie aan macrofagen. Hierdoor kan deze gist makkelijker plakken aan epitheel en kan het minder goed worden opgeruimd. Fluconazol resistente *C. parapsilosis* gedraagt zich hiermee een beetje zoals *C. auris*. Het koloniseert ook vaak de huid en kan daardoor makkelijk overgedragen worden tussen patiënten, met nosocomiale uitbraken en

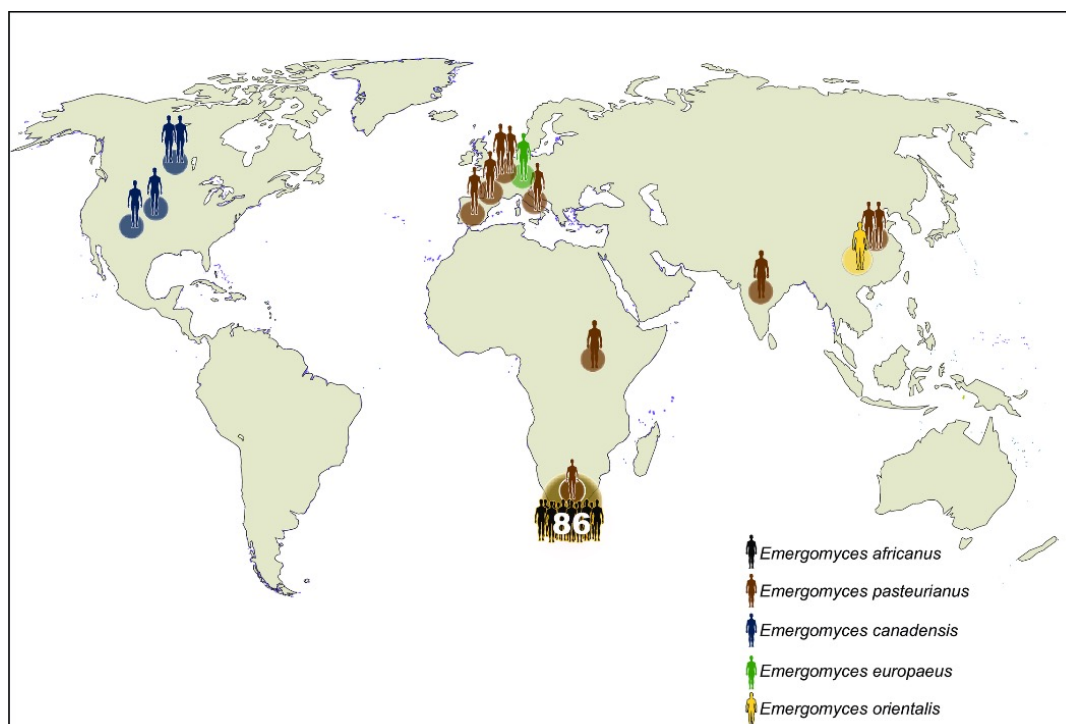
verspreiding over de wereld tot gevolg. En zou daarom ook op dezelfde manier aangepakt moeten worden als *C. auris* op het gebied van infectiepreventie.¹

Terbinafine resistentie

Maiken Arendrup liet zien, dat resistentie tegen terbinafine toeneemt. In India is tot 30% van de *Trichophyton* isolaten resistent tegen terbinafine. Dit lijkt geassocieerd te zijn met het gebruik van een “over de counter” verkrijgbare “wonder-crème”, die zowel corticosteroiden, antibiotica en terbinafine bevat, waarmee het werkt tegen allerlei huidproblemen.¹¹ Daarnaast is er een toename van de incidentie van *T. indotinae*. In de VS was een toename van terbinafine resistente isolaten van 1,6% in de periode van 2001 tot en met 2020 naar 13,1% in de periode van 2021 tot 2022. Dit betreft zowel *T. indotinae*, als *T. rubrum* en *T. interdigitale*.¹¹ Vaak zullen we dit echter niet opmerken, omdat we niet routinematig een gevoeligheidstest doen bij dermatofyten. Toch is het belangrijk om aan terbinafine resistentie te denken als een dermatomycose niet reageert op deze therapie en laagdrempelig materiaal op te sturen voor kweek en resistentiebepaling bij persisterende dermatomycosen.

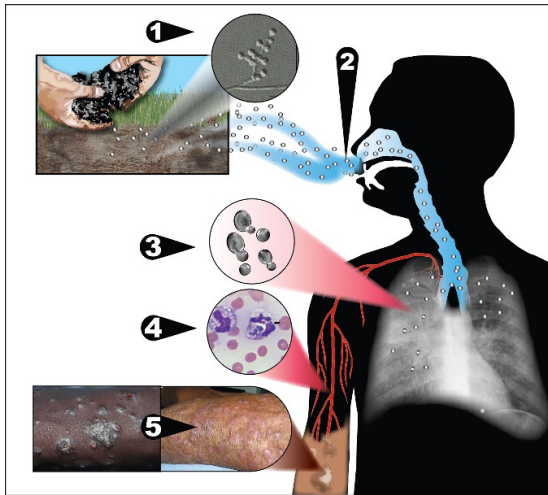
Emerging mycoses

Er zijn een aantal emerging mycoses, waarvan de incidentie toeneemt of waarvan we eerder niet op de hoogte waren door verbeterde diagnostiek. Er was aandacht voor *Emergomyces* en *Sporothrix*. Er worden van *Emergomyces* meerdere soorten beschreven over de wereld. *E. africanus* wordt in Zuid-Afrika gevonden, *E. pasteurianus* in Afrika, Europa en Azië, *E. canadensis* in Canada, *E. europaeus* in Europa en *E. orientalis* in Azië. Figuur 3^{12,13}



Figuur 3: verspreiding van de verschillende *Emergomyces* soorten over de wereld.¹¹

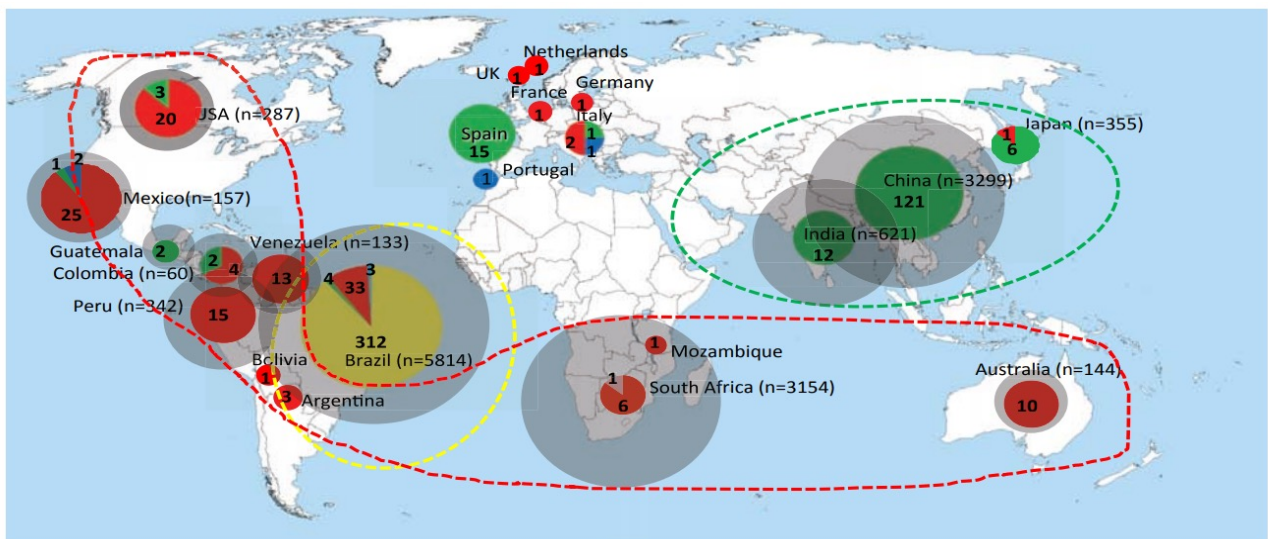
Emergomyces komt in de omgeving voor als conidiën. Deze conidiën worden losgelaten en vormen aerosolen. Deze kunnen geïnhaled worden, waarna ze in de long een temperatuurafhankelijke transformatie ondergaan naar de gistfase. Dan repliceren ze door budding en geven pulmonale ziekte. Vanuit de long kan hematogene verspreiding plaatsvinden door gisten in macrofagen, wat kan leiden tot extrapulmonale ziekte. Figuur 4^{12,13}



Figuur 4: besmettingsroute van *Emergomyces*.¹¹

Meestal is dat in de vorm van huidafwijkingen, maar het kan door het hele lichaam afwijkingen geven. Het groeit in de kweek op standaard gistplaten, zoals Sabouraud en Malt platen bij 24-30 graden en kan van gist naar schimmel transformeren na afenten en kweken bij 35 graden.^{13,14} Ook is moleculaire detectie mogelijk door ITS sequencing. Het kan behandeld worden met liposomaal amfotericine B 10 tot 14 dagen, gevolgd door 12 maanden itraconazol.

Van *Sporothrix* zijn ook meerdere soorten gevonden. Naast de *S. schenkii* worden ook *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. luriei*, *S. pallida* en *S. chilensis* onderscheiden.¹⁵ *S. schenkii* komt over de hele wereld voor. *S. globosa* met name in Azië, maar ook in Europa en Midden- en Zuid-Amerika. *S. brasiliensis* komt voor in Zuid-Amerika, met name in Brazilië, maar ook in Argentinië, Paraguay en Chili.^{15,16} Figuur 5.



Figuur 5: verspreiding van *Sporothrix* soorten over de wereld.¹⁶

Katten kunnen besmet worden en vervolgens mensen infecteren door krabben of bijten. De hoeveelheid schimmel in de kat is dermate hoog, dat dit zelfs door niezen kan worden overgedragen.¹⁷ Het komt vooral voor bij vrouwen van 40-60 jaar. *S. brasiliensis* geeft in 66% van de gevallen lymfocutane ziekte en is dan relatief makkelijk te herkennen en te behandelen. Bij 25% van de gevallen geeft het een gelokaliseerde vorm en daarnaast kan het ook atypische vormen geven, zoals bv dacryocystitis, conjunctivitis en ooglidinfecties. Deze atypische vormen zijn geassocieerd met *S. brasiliensis* en kunnen gedissemineerde ziekte geven. Daarnaast is *S. brasiliensis* geassocieerd met hypersensitiviteit, zoals erythema nodosum, erythema multiforme, reactieve artritis en Sweet syndroom. Net als de andere dimorfe schimmels kan *S. brasiliensis* gedissemineerde ziekte geven met haarden in bot, long en hersenen. *S. brasiliensis* groeit bij 25-30 graden als schimmel en bij 35-37 graden als gist. De behandeling bestaat uit itraconazol gedurende 6 maanden.

Diagnostiek

De diagnostiek van invasieve candidiasis kent meerdere problemen. De bloedkweek heeft als voordelen, dat het species identificatie en gevoeligheidsbepaling mogelijk maakt, maar is traag met een detectietijd van 2-3 dagen en een suboptimale gevoeligheid, met name als de flessen niet goed gevuld zijn met bloed. De kweek van weefsel en steriele materialen heeft dezelfde voordelen, en ook het nadeel van 2-3 dagen tijd tot een uitslag. Microscopie van liquor, weefsel en steriel materiaal heeft een hoge sensitiviteit als een fluorescerende kleuring gebruikt wordt, maar species identificatie is hiermee niet mogelijk. Ditzelfde geldt voor histopathologie, waarbij dit ook nog weefselinvasie en inflammatie kan laten zien. Mannan antigeen en antimannan antistof in serum, plasma en liquor hebben een hoge sensitiviteit als beide worden aangetoond. Bij neonaten is dit al goed, als één van beide positief is en bij liquor is alleen antigeendetectie al voldoende. Het nadeel van deze testen is de hoge fout-positiviteit. Hoge kolonisatie van niet steriele plaatsen van het lichaam kan fout-positieve testuitslag geven. Het voordeel van de beta-D-glucaan test is dat het een panfungale marker is. Helaas is deze test ook regelmatig fout-positief en maakt deze test geen onderscheid tussen *Candida* soorten en andere fungi. De PCR is snel, maar duur en detecteert niet alle soorten *Candida*.²

Naast deze problemen in de diagnostiek, zijn er ook nog valkuilen. Zo kunnen Vitek en API misidentificatie geven van bv *C. auris*, net als de Maldi-ToF, indien de database niet up-to-date is. En bij de Sepsityper Maldi-ToF kunnen gemengde *Candida* infecties gemist worden. Voor het aantonen van *C. auris* bij gemengde infecties, is een chromogene plaat erg handig.² Bij het aflezen van gevoeligheidsbepalingen zoals de E-test is het soms lastig om trailing te onderscheiden van heteroresistentie en geeft de Vitek problemen bij het aflezen van *C. glabrata* en caspofungin. Bij de microdilutiesystemen is het belangrijk om je te realiseren, dat de Sensititer Yeast One met CLSI breekpunten moet worden afgelezen en de Micronaut met EUCAST breekpunten. Om al deze redenen

is het belangrijk om goed getraind personeel te hebben, zodat de interpretatie van de testen door experts wordt gedaan. Wat betreft de moleculaire testen voor resistentie, is er nog geen assay die triazol resistentie of resistentie tegen amfotericine B bij *Candida* aan kan tonen. Om echinocandine resistentie aan te tonen is er een in-house PCR, waarbij het FKS gen wordt gesequenced om mutaties in de hotspots van *FKS1* en *FKS2* te vinden bij *C. glabrata*.² Helaas liggen er ook mutaties buiten deze hotspots.¹¹

Door de werkgroep van de European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, die zich bezighoudt met moleculaire diagnostiek, worden diverse aanbevelingen gedaan over de *Aspergillus* PCR op bloed. Zo wordt aangeraden om een minimale hoeveelheid materiaal te gebruiken, alle reagentia te screenen op fungaal DNA, een positieve en negatieve extractie controle en interne controle mee te nemen en de PCR testen in duplo uit te voeren. De klinische performance van de *Aspergillus* PCR op serum geeft bij 1 positieve test een sensitiviteit van 79% en een specificiteit van 79,6%, maar als er twee of meer PCRs positief zijn, is de sensitiviteit 59,6%, maar stijgt de specificiteit naar 95,1%.¹⁸⁻²²

Bij *Aspergillus* diagnostiek op BAL is het belangrijk om je te realiseren, dat het effect van antifungale behandeling op de diagnostiek aanzienlijk is. Zowel de sensitiviteit van galactomannan, beta-D-glucaan en lateral flow assay dalen en ook de specificiteit daalt onafhankelijk van de cut-off, indien deze afgenomen worden nadat antifungale therapie gestart is. Daarnaast is bij de *Aspergillus* PCR op BAL het samplevolume erg belangrijk. Een volume van minder dan 0,5 ml geeft een reductie in de sensitiviteit van 13%. Daarnaast geeft een grens van 36 tot 37 cycli een specificiteit van 100%. (20). Omdat uit een meta-analyse van BAL PCRs bleek, dat de sensitiviteit van deze test 75% was en de specificiteit 94%, werd geconcludeerd dat deze test goed was om ziekte uit te sluiten en werd dit opgenomen in de herziene EORTC/MSG criteria van 2019.(23) Uit een studie naar de impact van deze revisie op de classificatie van patiënten, bleek dat met name dat door *Aspergillus* PCR op BAL aan de criteria toe te voegen, 11.1% meer probable IPA diagnoses gesteld werden.(24) Ook werd met de EORTC 2008 criteria een verschil in mortaliteit tussen patiënten met possible IPA en probable IPA gezien. Dit verschil in mortaliteit tussen beide groepen verdween bij toepassen van de EORTC 2019 criteria. Een studie uit Rotterdam bevestigde, dat de waarde van een positieve PCR op BAL zonder positieve kweek of galactomannan beperkt is en dat er mogelijk aanvullende PCR criteria nodig zijn.²⁵

Er waren drie presentaties over microbial cell free DNA sequencing. Dit kan op plasma of EDTA worden gedaan en toont circulerende DNA-fragmenten aan. Hierbij geeft plasma betere resultaten dan serum. Bij een Nederlandse groep werd *Aspergillus* met een Karius test aangetoond met een sensitiviteit van 40% en een specificiteit van 96%. Bij *Mucor* en PJP was de sensitiviteit hoger. Bij testen van plasma bij een studie in Stanford werden goede resultaten gehaald met inputvolume van 4 ml. Dat gaf een hogere sensitiviteit dan een lager input volume. Microbial cell free DNA sequencing lijkt een veelbelovende techniek voor de diagnostiek van invasieve aspergillose.²⁶

Behandeling

Wat zit er in de pijplijn? Er komen een aantal nieuwe middelen aan en sommige daarvan zijn al voor enkele indicaties FDA goedgekeurd.^{27,28}

Olorofim

Dit middel was eerder bekend als F901318 of F2G en is een nieuwe klasse antifungale middelen, de orotomides. Het target is didhydroorotaat dehydrogenase (DHODH) in de de novo pyrimidine synthese. Het kan oraal worden toegediend en komt goed in het centraal zenuwstelsel.^{28,29} Het werkt tegen *Aspergillus* spp, inclusief azoolresistente stammen, *Scedosporium* spp en *Lomentospora prolificans*. Het heeft een variabele en species afhankelijke werking tegen *Fusarium*; het werkt goed tegen *F. oxysporum*, maar nauwelijks tegen *F. solani*. Het werkt tegen dimorfe schimmels, zoals *Histoplasma*, *Coccidioides* en *Histoplasma* en ook tegen *Microascus* en *Scopulariopsis* spp. Daarnaast ook tegen *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Purpurecillium*, *Talaromyces* en *Madurella*. Niet tegen gisten en Mucorales. Het is FDA approved voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties met beperkte of geen behandelopties, inclusief infecties met azoolresistente *Aspergillus*, *Lomentospora prolificans*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis* en *Fusarium*. Er werden resultaten getoond van een fase IIb studie bij *L. prolificans*. Bij 47% van de 17 patiënten, was er op dag 48 een succesvolle respons. Als bijwerkingen werden verhoogde leverwaarden gezien, die reversibel waren, en milde gastro-intestinale klachten. Er werden geen nieuwe bijwerkingen bij langdurig gebruik tot 1 jaar gezien.²⁸ Er was wel een zwakke remming van Cyp3A4, waardoor het invloed heeft op de spiegels van onder andere tacrolimus en everolimus.³⁰ En is ook te gebruiken in het kader van “compassionate use” bij kinderen vanaf 30 kg.³¹ Op dit moment loopt de OASIS studie, een fase III studie open voor resistente pulmonale aspergillose, waarbij olorofim versus liposomaal amfotericine B vergeleken wordt.

Rezafungin

Rezafungin is een analoog van anidulafungin en remt dus ook het 1,3-beta-D-glucaan synthase. Het kan alleen intraveneus (iv) gegeven worden, maar heeft een lange halfwaardetijd, waardoor het eenmaal per week toegediend hoeft te worden (400 mg oplaad, daarna 200 mg).³² De resultaten van de ReSTORE trial werden getoond.³³ Hierin werden caspofungin en rezafungin vergeleken. Het EMA primary endpoint was “global cure” op dag 14 en het FDA primary endpoint was “all cause mortality” op dag 30. Leeftijd, geslacht en APACHE score waren gelijk over beide groepen en de “global cure” op dag 14 was 59% in de rezafungin groep en 61% in de caspofungin groep en de “all cause mortality” op dag 30 was 24% in de rezafungin groep en 21% in de caspofungin groep. Voor zowel “global cure” als “all cause mortality” was dit verschil niet statistisch significant. Het aantal patiënten met de eerste negatieve bloedkweek op 24 en 48 uur (exploratory endpoint) leek groter

bij de rezafungin groep, dan bij de caspofungin groep. Bij de rezafungin groep werden vaker koorts en hypokaliemie gezien. Ter discussie bij deze industrie-gesponsorde trial staan nog wel de non-inferiority margin van 20%, hetgeen hoger is dan gebruikelijk en de keuze voor caspofungin in plaats van bijvoorbeeld anidulafungin in de vergelijkende arm.

Ibrexafungerp

Dit is een triterpenoid en remt 1-3-beta-D-glucaan synthase. Het werkt als een echinocandine en komt niet goed in de hersenen. Het is per os (en iv) beschikbaar en wordt uitgescheiden via de faeces. Het is goedgekeurd voor vulvovaginale candidiasis bij refractaire infectie. Het werkt tegen *Aspergillus* spp., *Candida* spp., inclusief de multiresistente *C. auris* en *Pneumocystis*. Het heeft een concentratie-afhankelijke fungicide activiteit tegen *Candida* spp. en activiteit tegen fluconazol resistente *Candida* spp., *Candida FKS1* of *FKS2* mutanten en beperkte kruisresistentie tegen echinocandines. In vitro is activiteit gezien tegen wildtype en azoolresistente *Aspergillus* spp en tegen *Paecilomyces variotii* en enige activiteit tegen *L. prolificans*. Slechte activiteit tegen *Mucor* en *Fusarium* spp.

Er is geen dosisaanpassing in de bijsluiter voor leeftijd, nierfunctie of leverfunctie. Sterke Cyp3A4 remmers verhogen de ibrexafungerp exposure, terwijl Cyp3A4 induceerders de exposure kunnen verlagen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn diarree, misselijkheid en braken. Het verhoogt de QTc tijd niet. Er is wel een waarschuwing voor gebruik tijdens de zwangerschap. In verband met toxiciteit voor de foetus is gebruik tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.²

Fosmanogepix

Fosmanogepix is een voorloper van manogepix. Manogepix remt Gwt1, en zorgt daarmee voor remming van vervoer en van verankeren van mannoproteïnes. Het is geschikt voor iv en oraal gebruik en wordt via de lever geëlimineerd. Het heeft een goede leverdoordringing. Het is geschikt voor azool- en echinocandineresistente *C. albicans*, *C. glabrata* en *C. auris*. Minder actief is het in vivo tegen *C. kefir*, *C. krusei* en *C. inconspicua*.^{2,34,35}

MAT 2203

Dit is een oraal lipide nanocrystal amfotericine B, dat nog in ontwikkeling is. Intracellulaire release zorgt voor minder systemische exposure en minder toxiciteit in vergelijking met amfotericine B. Het wordt door de darm opgenomen en heeft een goede biologische beschikbaarheid, ook in het centraal zenuwstelsel. Het is toegepast in fase I en II studies bij HIV positieve patiënten met cryptococce menigitis in Uganda (EnAct I en II) en werd behoudens milde gastro-intestinale klachten goed verdragen. Er waren bij lipide nanocrystal amfotericine B minder laboratorium adverse events dan bij amfotericine B intraveneus en het aantal klinische adverse events was vergelijkbaar. Ook was er een case report van een patiënt met *Rhodotorula* osteomyelitis, waarbij wekelijks MAT 2203 werd

toegediend gedurende 6 maanden. Dit werd goed verdragen, had een goede klinische respons en geen adverse events. Nu volgt een fase III RCT gepowerd voor mortaliteit.³⁶

Inhalatie liposomaal amfotericine B

Inhalatie van liposomaal amfotericine B is niet geregistreerd.* In een pilot klinische trial werd inhalatie van liposomaal amfotericine B geëvalueerd als therapie voor invasieve aspergillose. Door COVID-19 waren er slechts 7 patiënten in de behandelde groep en 7 patiënten in de controle groep. Het manuscript van deze studie volgt binnenkort.³⁷

*Zie voor de volledige geregistreerde indicatie van liposomale amfotericine B de AmBisome® SmPC.

PEGHS15

Gepegyleerd amfotericine B is nog in ontwikkeling en werkt met nanopartikels. Hierdoor werkt het als een soort Trojaans paard en brengt het de amfotericine B in de fungale cel. Het accumuleert in de Cryptococ en eerste experimenten laten zien dat amfotericine geladen nanopartikels een lagere MIC hebben, dan amfotericine B oplossing bij klinische isolaten van *C. neoformans*. Maar MIC is niet altijd gecorreleerd met een hogere effectiviteit. In Time-Kill experimenten was er een meer uitgesproken killing bij de nanopartikels.^{38,39}

CAR-T cellen

Aspergillus specifieke CD-4 cellen kunnen mortaliteit bij infectie met *Aspergillus* verlagen, maar helaas zijn er erg weinig *Aspergillus* specifieke CD4 cellen in donor-bloed. CAR-T cellen zijn genetisch gemodificeerd en goedgekeurd door de FDA en de Europese Commissie voor behandeling van lymfomen. Er zijn pre-klinische testen voor CAR-T cellen, die infectieziekten targetten. *Aspergillus fumigatus* specifieke CAR-T cellen verhogen de overall survival van muizen met invasieve aspergillose (80% survival). CD8 positieve *Aspergillus fumigatus* specifieke CAR-T cellen hebben directe antifungale activiteit en verbeteren de antifungale activiteit van innate immuuncellen.⁴⁰ Daarom kunnen CD8 positieve *Aspergillus fumigatus* specifieke CAR-T cellen veelbelovend zijn bij kwetsbare neutropene patiënten met een invasieve aspergillose.

SF001

SF001 is een derde generatie polyeen. Er is lang gedacht, dat de werking van polyenen komt door het vormen van kanalen in de celmembraan, waardoor lekkage ontstaat en de cel sterft. Onderzoek van de laatste 10 jaar laat zien, dat het ook zorgt voor extractie van sterolen uit de celmembraan als een soort spons. De gedachte die daaruit is ontstaan, is dat de bijwerkingen van polyenen komen door extractie van cholesterol uit humane celmembraan.⁴¹⁻⁴⁶ SF001 is een afgeleide van amfotericine B met twee verschillen. De C2'carbinol groep is omgedraaid, waardoor er minder binding is van cholesterol, wat niersparend zou werken. En de carboxylzuur op C16 is veranderd in een ongeladen serinol amide,

wat voor verhoogde ergosterol extractie zou zorgen en daardoor voor verhoogde werkzaamheid zou kunnen zorgen. SF001 is alleen intraveneus beschikbaar en kent geen lipide formulering. Bij muizen, ratten en honden waren er weinig tot geen histopathologische veranderingen in de nier, en minder dan bij liposomaal amfotericine B.⁴⁷ In vitro studies laten zien, dat de MICs voor gisten en schimmels meestal lager liggen dan bij liposomaal amfotericine B, ook bij *Mucor* en *A. terreus* en dimorfe schimmels (m.u.v. *Sporothrix*).

Isavuconazol voor cerebrale aspergillose

In een ECMM / ESFISG studie zijn de resultaten van isavuconazol vergeleken met voriconazol. In deze studie werden 40 patiënten geïncubeerd met cerebrale aspergillose. Concentraties van isavuconazol in bloed waren gemiddeld 3.7 mg/L (2.7-4.2) bij 23 patiënten en in CSF was dit <0.5 mg/L bij 4 patiënten. In hersenweefsel was dit gemeten bij twee patiënten en werden concentraties gemeten van 1.46 mg/L en 5 mg/L. Het werd goed verdragen, behalve bij één patiënt, die stopte in verband met hepatotoxiciteit. De mortaliteit bij 6 weken was in beide groepen 16%, maar door de kleine groepen is het lastig om hier een conclusie uit te trekken.⁴⁸

Combinatietherapie?

Dan werd er nog gezocht naar mogelijke opties voor combinatietherapie, als de standaard therapeutische opties ons in de steek laten bij infecties met multiresistente fungi. Hier is nauwelijks informatie over te vinden in de literatuur of in richtlijnen. Er werd alleen gevonden, dat bij candidemieën met azool- en echinocandine resistente *Candida* liposomaal amfotericine B 3-5 mg/kg/d een optie zou kunnen zijn. En bij chorioretinitis door azool resistente *Candida* zou liposomaal amfotericine B met of zonder flucytisine een optie kunnen zijn en bij pyelonefritis door fluconazol resistente *Candida glabrata* zou amfotericine B deoxycholaat met of zonder flucytisine nog een optie kunnen zijn.^{2,49,50}

Referenties naar literatuur en sessies tijdens de 33e ECCMID in Kopenhagen van 15-18 april 2023

1 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 17/4 11-12 u Hall C Managing multidrug resistant *Candida* infections: Colombo

2 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 17/4 11-12 u Hall C Managing multidrug resistant *Candida* infections: Schelenz

3 Chowdhary A, Prakash A, Sharma C, Kordalewska M, Kumar A, Sarma S, Tarai B, Singh A, Upadhyaya G, Upadhyay S, Yadav P, Singh PK, Khillan V, Sachdeva N, Perlin DS, Meis JF. 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 Apr 1;73(4):891-899.

4 Ostrowsky MMWR Jan 10 2020(69)1: *Candida auris* Isolates Resistant to Three Classes of Antifungal Medications — New York, 2019 | MMWR (cdc.gov)

5 Muñoz, J.F., Gade, L., Chow, N.A. et al. Genomic insights into multidrug-resistance, mating and virulence in *Candida auris* and related emerging species. *Nat Commun* 9, 5346 (2018).

6 Geremia, N.; Brugnarò, P.; Solinas, M.; Scarparo, C.; Panese, S. *Candida auris* as an Emergent Public Health Problem: A Current Update on European Outbreaks and Cases. *Healthcare* 2023, 11, 425. <https://doi.org/10.3390/healthcare11030425>

7 Taori SK, Khonyongwa K, Hayden I, Athukorala GDA, Letters A, Fife A, Desai N, Borman AM. *Candida auris* outbreak: Mortality, interventions and cost of sustaining control. *J Infect.* 2019 Dec;79(6):601-611.

8 Escribano P and Guinea J (2022) Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: A new emerging threat in the fungi arena. *Front. Fungal Bio.* 3:1010782

9 Chen X, Jia X, Bing J, Zhang H, Hong N, Liu Y, et al. Clonal Dissemination of Antifungal-Resistant *Candida haemulonii*, China. *Emerg Infect Dis.* 2023;29(3):576-584.

10 Yamin, D.; Akanmu, M.H.; Al Mutair, A.; Alhumaid, S.; Rabaan, A.A.; Hajjisa, K. Global Prevalence of Antifungal-Resistant *Candida parapsilosis*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022, 7, 188.

11 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 15/4 8:30-10:30 Hall G; Arendrup

12 Schwartz IS, Govender NP, Sigler L, Jiang Y, Maphanga TG, Toplis B, et al. (2019) *Emergomyces*: The global rise of new dimorphic fungal pathogens. *PLoS Pathog* 15(9): e1007977.

13 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 13:30-14:30 Hall G Why the fuss about fungi? Fayemiwo

14 Schwartz IS, Sanche S, Wiederhold NP, Patterson TF, Sigler L. *Emergomyces canadensis*, a Dimorphic Fungus Causing Fatal Systemic Human Disease in North America. *Emerg Infect Dis.* 2018 Apr;24(4):758-761.

15 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 13:30-14:30 Hall G Why the fuss about fungi? Freitas

16 Zhang Y, Hagen F, Stielow B, Rodrigues AM, Samerpitak K, Zhou X, Feng P, Yang L, Chen M, Deng S, Li S, Liao W, Li R, Li F, Meis JF, Guarro J, Teixeira M, Al-Zahrani HS, Pires de Camargo Z, Zhang L, de Hoog GS. Phylogeography and evolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14 000 human and animal case reports. *Persoonia.* 2015 Dec;35:1-20.

17 de Andrade Galliano Daros Bastos F, Raimundo Cognialli RC, Rodrigues de Farias M, Dos Santos Monti F, Wu K, Queiroz-Telles F. Spread of *Sporothrix* spp. through respiratory droplets from infected cats: A potential route of transmission. *Med Mycol.* 2022 Nov 12;60(11):myac079.

18 White PL, Bretagne S, Klingspor L, Melchers WJ, McCulloch E, Schulz B, Finnstrom N, Mengoli C, Barnes RA, Donnelly JP, Loeffler J; European *Aspergillus* PCR Initiative. *Aspergillus* PCR: one step closer to standardization. *J Clin Microbiol.* 2010 Apr;48(4):1231-40.

19 White PL, Perry MD, Loeffler J, Melchers W, Klingspor L, Bretagne S, McCulloch E, Cuenca-Estrella M, Finnstrom N, Donnelly JP, Barnes RA; European *Aspergillus* PCR Initiative. Critical stages of extracting DNA from *Aspergillus fumigatus* in whole-blood specimens. *J Clin Microbiol.* 2010 Oct;48(10):3753-5.

20 White PL, Mengoli C, Bretagne S, Cuenca-Estrella M, Finnstrom N, Klingspor L, Melchers WJ, McCulloch E, Barnes RA, Donnelly JP, Loeffler J; European *Aspergillus* PCR Initiative (EAPCRI). Evaluation of *Aspergillus* PCR protocols for testing serum specimens. *J Clin*

- Microbiol. 2011 Nov;49(11):3842-8.
- 21 Loeffler J, Mengoli C, Springer J, Bretagne S, Cuenca-Estrella M, Klingspor L, Lagrou K, Melchers WJ, Morton CO, Barnes RA, Donnelly JP, White PL; European *Aspergillus* PCR Initiative. Analytical Comparison of In Vitro-Spiked Human Serum and Plasma for PCR-Based Detection of *Aspergillus fumigatus* DNA: a Study by the European *Aspergillus* PCR Initiative. J Clin Microbiol. 2015 Sep;53(9):2838-45.
- 22 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 17/4 8:30-10:30 Understanding molecular diagnostics in mycology: from standardisation to guidelines; White
- 23 White PL, Wingard JR, Bretagne S, Loeffler J, Patterson TF, Slavin MA, Barnes RA, Pappas PG, Donnelly JP. *Aspergillus* Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. Clin Infect Dis. 2015 Oct 15;61(8):1293-303.
- 24 Lamberink H, Wagemakers A, Sigaloff KCE, van Houdt R, de Jonge NA, van Dijk K. The impact of the updated EORTC/MSG criteria on the classification of hematological patients with suspected invasive pulmonary aspergillosis. Clin Microbiol Infect. 2022 Aug;28(8):1120-1125.
- 25 Huygens S, Dunbar A, Buil JB, Klaassen CHW, Verweij PE, van Dijk K, de Jonge N, Janssen JJWM, van der Velden WJFM, Biemond BJ, Bart A, Bruns AHW, Haas PA, Demandt AMP, Oudhuis G, van dem Borne P, van der Beek MT, Klein SK, Godschalk P, Span LFR, Postma DF, Kampinga GA, Maertens J, Lagrou K, Mercier T, Moors I, Boelens J, Selleslag D, Reynders M, Zandijk W, Doorduyn JK, Cornelissen JJ, Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA. Clinical impact of PCR-based *Aspergillus* and azole resistance detection in invasive aspergillosis. A prospective multicenter study. Clin Infect Dis. 2023 Mar 11:ciad141.
- 26 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 16/4 14:45 Hall O: Innovative diagnostic approaches for fungal infections
- 27 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 8:30-10:30 Hall O New weapons against fungi: from clinical trials to innovative therapies
- 28 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 11-12 Using new antifungals for complex infections
- 29 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 8:30-10:30 Hall O New weapons against fungi: from clinical trials to innovative therapies – Slavin
- 30 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 11-12 Using new antifungals for complex infections – Warris
- 31 Wiederhold, N.P. Review of the Novel Investigational Antifungal Olorofim. J. Fungi 2020, 6, 122. <https://doi.org/10.3390/jof6030122>
- 32 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 8:30-10:30 Hall O New weapons against fungi: from clinical trials to innovative therapies – Thompson III
- 33 Thompson GR 3rd, Soriano A, Cornely OA, Kullberg BJ, Kollef M, Vazquez J, Honore PM, Bassetti M, Pullman J, Chayakulkeeree M, Poromanski I, Dignani C, Das AF, Sandison T, Pappas PG; ReSTORE trial investigators. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. Lancet. 2023 Jan 7;401(10370):49-59.
- 34 Front. Cell. Infect. Microbiol, 2021 Sec. Fungal Pathogenesis 11
- 35 Hoenigl M, Sprute R, Arastehfar A, Perfect JR, Lass-Flörl C, Bellmann R, Prattes J, Thompson GR 3rd, Wiederhold NP, Al Obaidi MM, Willinger B, Arendrup MC, Koehler P, Oliverio M, Egger M, Schwartz IS, Cornely OA, Pappas PG, Krause R. Invasive candidiasis: investigational drugs in the clinical development pipeline and mechanisms of action. Expert Opin Investig Drugs. 2022 Aug;31(8):795-812.
- 36 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 8:30-10:30 Hall O New weapons against fungi: from clinical trials to innovative therapies - Boulware
- 37 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 8:30-10:30 Hall O New weapons against fungi: from clinical trials to innovative therapies – Fortun Abete
- 38 Córdoba S, Afeltra J, Vitale RG. Evaluation of the in vitro activity of amphotericin B by time–kill curve methodology against large and small capsule C. neoformans isolates. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2011;71 (3): 260-262.
- 39 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 8:30-10:30 Hall O New weapons against fungi: from clinical trials to innovative therapies – Tewes
- 40 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 8:30-10:30 Hall O New weapons against fungi: from clinical trials to innovative therapies – Seif
- 41 Daniel S. Palacios, Thomas M. Anderson, Martin D. Burke. A Post-PKS Oxidation of the Amphotericin B Skeleton Predicted to be Critical for Channel Formation Is Not Required for Potent Antifungal Activity. J Am Chem Soc 2007; 129:13804
- 42 Daniel S. Palacios, Ian Dailey, David M. Siebert, Brandon C. Wilcock, and Martin D. Burke. Synthesis-enabled functional group deletions reveal key underpinnings of amphotericin B ionchannel

and antifungal activities. 2011. Proc Nat Acad Sci USA;108:6733.

43 Kaitlyn C. Gray, Daniel S. Palacios, Ian Dailey, Matthew M. Endo, Brice E. Uno, Brandon C. Wilcock, and Martin D. Burke. Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol. 2012. Proc Nat Acad Sci USA;109:2234.

44 Anderson, Thomas M., et al. "Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge." Nature chemical biology 10.5 (2014): 400-406.

45 Lewandowska, Agnieszka, et al. "Fungicidal amphotericin B sponges are assemblies of staggered asymmetric homodimers encasing large void volumes." Nature structural & molecular biology 28.12 (2021): 972-981.

46 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 8:30-10:30 Hall O New weapons against fungi: from clinical trials to innovative therapies – Marr

47 Burke et al MSGERG 2022

48 ECCMID (33rd ECCMID, Copenhagen, 15-18 April 2023) sessie 18/4 8:30-10:30 Hall O New weapons against fungi: from clinical trials to innovative therapies – Serris

49 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50.

50 Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37.



Door: Karin van Dijk

Arts-microbioloog met aandachtsgebied Mycologie in het AmsterdamUMC. Vakgroepvoorzitter van de Vakgroep Mycologie en Hoofd van het Laboratorium Mycologie.

Dit verslag bevat educatieve informatie over een ziektebeeld en/ of medische aandoening en is uitsluitend bedoeld voor beroepsbeoefenaren. Gilead beoogt geen behandeladvies te geven.

Het betreft ook informatie over nog niet geregistreerde geneesmiddelen en/ of indicaties waarvan de werkzaamheid, veiligheid en effectiviteit op dit moment in studieverband worden onderzocht.

Het bevat vertrouwelijke en beschermde informatie van Gilead en mag niet geheel of gedeeltelijk worden gekopieerd, gebruikt of verspreid voor welk doel dan ook, behalve voor uw eigen persoonlijk educatief gebruik, zonder de voorafgaande schriftelijke toestemming van Gilead.