

Diplomarbeit

Pilzinfektionen und Antimykotika

eingereicht von

Bernhard Pelzl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Dr.ⁱⁿ h.c. Irmgard Lippe

Graz, am 13.06.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 13.06.2024

Bernhard Pelzl eh.

Danksagungen

Ein herzliches Dankeschön geht an meinem Betreuer Herrn Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler, der mich von der Themenfindung bis zum Abschluss der Diplomarbeit mit seiner fachliche Expertise, Anleitung und konstruktiven Feedback unterstützt hat.

Des Weiteren möchte ich mich für die professionelle Unterstützung bei meiner Zweitbetreuerin Ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Dr.ⁱⁿ h.c. Irmgard Lippe bedanken.

Ein besonders großes Dankeschön geht an meine liebevolle Familie, Bernhard und Andrea, sowie meine Schwester Sarah, deren bedingungslose Unterstützung und Ermutigung mir während meiner gesamten akademischen Reise Kraft und Motivation geschenkt haben. Ihr habt mir sehr geholfen, die Herausforderungen zu meistern und meine Ziele zu erreichen.

Ein weiterer besonderer Dank geht an meine liebe Freundin Amaraa, deren Geduld, Verständnis und unermüdliche Unterstützung mich durch die Höhen und Tiefen dieser Reise begleitet haben.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch meinen Freund*innen und Studienkolleg*innen, die mich auf meinem Weg begleitet haben. Eure Ermutigung, Aufmunterung und Freundschaft haben meine Studienzeit bereichert und unvergesslich gemacht.

Zusammenfassung

Hintergrund

Pilzinfektionen spielen in der öffentlichen Wahrnehmung eine eher untergeordnete Rolle. Doch sowohl superfizielle als auch invasive Mykosen, stellen weltweit eine zunehmende Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar. Jeder Mensch ist von humanpathogenen Pilzspezies besiedelt, die bei Vorhandensein von bestimmten Risikofaktoren, wie beispielsweise einer Immunsuppression, lebensbedrohlich werden können. Die Komplexität dieser Infektionen und die ständig wachsenden Resistenzen gegenüber herkömmlichen Behandlungsmethoden machen sie zu einem wichtigen Forschungsbereich in der Medizin.

Material und Methoden

Es wurde eine methodische Vorgehensweise gewählt, die auf einem Literaturreview basiert und eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden wissenschaftliche Zeitschriftenartikel, Studien, Reviews, Meta-Analysen und Guidelines inkludiert, sorgfältig studiert und in die Diplomarbeit integriert.

Ergebnisse

Weltweit ist ein Anstieg der Resistenzen gegen Antimykotika zu verzeichnen. Besonders besorgniserregend ist die erhöhte Prävalenz von multiresistenten Pilzerregern wie *Aspergillus fumigatus*, nicht-*Candida-Albicans* spp. und *Trichophyton indotineae*. Darüber hinaus steht nur eine begrenzte Anzahl von insgesamt 11 systemischen Antimykotika zur Behandlung invasiver Mykosen zur Verfügung. Der größte Anstieg an Resistenzen wurde bei der wichtigsten und am häufigsten verwendeten Wirkstoffgruppe, den Azolen, insbesondere bei Fluconazol, berichtet. In Österreich ist die derzeitige Resistenzsituation stabil und zeigt auch keinen signifikanten Anstieg bei invasiven Mykosen.

Schlussfolgerung

Der wachsende Anteil an Infektionen durch resistente Pilzstämmen stellt ein großes Problem für die öffentliche Gesundheit dar. Die Auswahl an Antimykotika, insbesondere systemischen, ist sehr begrenzt. Besonders die steigende Resistenzrate gegenüber Azolen birgt eine Gefahr für die zukünftige Wirksamkeit dieser Substanzklasse.

Abstract

Background

In the eyes of the general public, fungus infections may seem insignificant. All the same, invasive and superficial mycoses are becoming a global public health concern. Each person carries human-pathogenic fungal species that can become fatal in certain situations due to risk factors like immunosuppression. Medical research on these infections is essential due to their complexity and the increasing resistance to traditional treatment methods.

Material and Methods

A methodological approach based on a literature review was chosen, involving comprehensive literature research. Scientific journal articles, studies, reviews, meta-analyses and guidelines, were included, carefully studied, and integrated into the thesis.

Results

Antimicrobial resistance to antifungals is observably increasing worldwide. The rise in multidrug-resistant fungal pathogens, like *Aspergillus fumigatus*, non-*Candida albicans* spp., and *Trichophyton indotineae*, is especially concerning. Furthermore, there are only 11 systemic antifungals that can be used to treat invasive mycoses. The most prominent and widely used class of drugs, the azoles, particularly fluconazole, have been shown to have the greatest rise in resistance. The resistance landscape in Austria is stable at this time, with no discernible rise in invasive mycoses.

Conclusion

The increasing proportion of infections caused by resistant fungal strains poses a significant challenge to public health. The choice of antifungals, especially systemic ones, is very limited. Particularly, the rising resistance rate to azoles poses a threat to the future effectiveness of this class of substances.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Abkürzungen und deren Erklärung	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Zielsetzung der Arbeit	5
2 Humanpathogene Pilzspezies	6
2.1 Aufbau der Pilzelle	6
2.1.1 Zellorganellen.....	6
2.1.2 Zellmembran	6
2.1.3 Zellwand.....	7
2.2 Taxonomie	8
2.3 Klinische Einteilung humanpathogener Pilze	9
2.3.1 Dermatophyten.....	9
2.3.2 Hefen (Sprosspilze)	10
2.3.3 Schimmelpilze	10
2.3.4 Dimorphe Pilze	11
2.3.5 Atypische „außergewöhnliche“ Pilze	11
2.4 WHO-Priorisierungsliste von pathogenen Pilzerregern	12
2.5 Diagnostik	13
2.5.1 Klinische und bildgebende Untersuchungsmethoden.....	14
2.5.2 Mikroskopischer Nachweis und Histopathologie.....	14
2.5.3 Kultureller Nachweis	15
2.5.4 Serologische Diagnostik	16
2.5.5 Molekulare Diagnostik.....	17
2.5.6 Resistenzbestimmung.....	17
3 Pilzinfektionen	18
3.1 Kriterien der Pathogenität von Pilzen	18
3.2 Infektionsarten	19
3.2.1 Superfizielle Mykosen.....	20
3.2.2 Mukokutane Mykosen (Candidosen).....	25
3.2.3 Subkutane Mykosen	26
3.2.4 Systemische (opportunistische) Mykosen.....	28
3.2.5 Primäre systemische (endemische) Mykosen	32
4 Material und Methoden	35
5 Antimykotika	36
5.1 Polyen-Antimykotika	36

5.1.1	Wirkstoffe	36
5.1.2	Indikationen und Dosierung	36
5.1.3	Pharmakodynamik und Spektrum	37
5.1.4	Pharmakokinetik	38
5.1.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	39
5.1.6	Kontraindikationen und Interaktionen	41
5.2	Azolantimykotika	41
5.2.1	Wirkstoffe	41
5.2.2	Indikationen und Dosierung	42
5.2.3	Pharmakodynamik und Spektrum	46
5.2.4	Pharmakokinetik	48
5.2.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	50
5.2.6	Kontraindikationen	53
5.2.7	Interaktionen	54
5.3	Echinocandine	55
5.3.1	Wirkstoffe	55
5.3.2	Indikationen und Dosierung	55
5.3.3	Pharmakodynamik und Spektrum	57
5.3.4	Pharmakokinetik	58
5.3.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	59
5.3.6	Kontraindikationen	60
5.3.7	Interaktionen	60
5.4	Flucytosin	61
5.4.1	Indikationen und Dosierung	61
5.4.2	Pharmakodynamik und Spektrum	62
5.4.3	Pharmakokinetik	63
5.4.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	63
5.4.5	Kontraindikationen	64
5.4.6	Interaktionen	65
5.5	In-vitro Wirksamkeit der systemischen Antimykotika in der Übersicht	65
5.6	Weitere Antimykotika zur Therapie von superfiziellen Mykosen	67
5.6.1	Allylamine	67
5.6.1.1	Wirkstoffe, Indikationen und Dosierung	67
5.6.1.2	Pharmakodynamik und Spektrum	68
5.6.1.3	Pharmakokinetik	68
5.6.1.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	69
5.6.1.5	Kontraindikationen und Interaktionen	69
5.6.2	Morpholine	70
5.6.3	Ciclopirox	71
5.6.4	Thiocarbamate	72
5.6.5	Griseofulvin	73
5.7	Antimykotika in Ausblick	74
5.7.1	Echinocandine oder Ähnliche	74
5.7.2	Azole	75
5.7.3	Neuartige	76
6	Resistenzen	77
6.1	Problematische Pilzspezies und deren internationale Resistenzsituation	78
6.1.1	(Pan-)Azol-Resistenz in <i>Aspergillus fumigatus</i>	78
6.1.2	<i>Candida</i> spp.	79
6.1.2.1	<i>Candida glabrata</i>	80
6.1.2.2	<i>Candida parapsilosis</i>	81

6.1.2.3	Candida tropicalis	81
6.1.2.4	Candida auris	82
6.1.3	Trichophyton indotineae.....	83
6.2	Resistenzsituation und Speziesverteilung in Österreich	83
7	Behandlungsstrategien.....	85
8	Diskussion	90
9	Schlussfolgerungen.....	93
10	Literaturverzeichnis.....	95

Abkürzungen und deren Erklärung

5-FC	5-Fluorcytosin = Flucytosin
5-FdUMP	5-Fluorodesoxyuridylat-Monosphat
5-FU	5-Fluorouracil
5-FUTP	5-Fluorouracil-Triphosphat
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AmB	Amphotericin B
AmB-D	Amphotericin B – Desoxycholat
AUC	Area under the curve (Gibt die Bioverfügbarkeit eines Pharmakons an)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAL	Broncho-alveoläre Lavage
BMSGPK	Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz
BRCP	Brustkrebsresistenzprotein
CD14	Cluster of differentiation 14 (Oberflächenprotein auf Makrophagen und Monozyten)
CDR1/2	Complementarity-determining Region (Antigenbindungsstelle)
CHIF-NET	China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net
CHMP	Committee on Medicinal Products for Human Use
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
C _{min}	minimale Plasmakonzentration
COMT	Katechol-O-Methyltransferase
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom-P450 (Enzymfamilie)
Cyp51A	Cytochrom-P450 Lanosterol-14 α -Demethylase
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHS	Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
ECOFF	Epidemiologische cut-off Werte
EMA	European Medicines Agency
Erg11	Lanosterol-14 α -Demethylase
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FCy1	Gen, welches für die Cytosin-Desaminase kodiert
FCy2	Gen, welches für die Cytosin-Permease kodiert

FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisation
FKS	Gen, welches für die Untereinheiten der Glucan-Synthase kodiert
FUR1	Gen, welches für die Uracil-Phosphoribosyltransferase kodiert
GAFFI	Global Action for Fungal Infections
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPCH	Hydroxpropyl Chitosan
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HWZ	Halbwertszeit
ITS	Internal transcribed spacer
KG	Körpergewicht
KOH	Kalilauge
LAmB	liposomales Amphotericin B
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight
MHK/MIC	Minimal hemmende (inhibitorische) Konzentration
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern
PAS	Perjodsäure-Schiff-Färbung
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PRR	Pathogen-recognition receptor
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RES	Retikuloendotheliales System
ROS	Reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffspezies)
SBECD	Sulfobutylether- β -Cyclodextrin
SENTRY	Weltweites Antimikrobielles Überwachungsprogramm
Spp	Spezies
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TLR2	Toll-like-Rezeptor 2
TR	Tandem-Repeat
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UDP	Uridindiphosphat
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung nach dem DHS-System..... 9

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – WHO-Priorisierungsliste von pathogenen Pilzerregern	13
Tabelle 2 - Superfizielle Mykosen.....	24
Tabelle 3 - Mukokutane Mykosen.....	26
Tabelle 4 - Subkutane Mykosen	27
Tabelle 5 - Systemische (opportunistische) Mykosen.....	29
Tabelle 6 - Primäre systemische (endemische) Infektionen.....	33
Tabelle 7 – Wirksamkeit systemischer Antimykotika.....	66
Tabelle 8 - Antimykotische Behandlungsstrategien.....	85

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Pilzinfektionen spielen in der öffentlichen Wahrnehmung eine eher untergeordnete Rolle. Doch sowohl superfizielle als auch invasive Mykosen stellen weltweit eine zunehmende Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar. Jeder Mensch ist von humanpathogenen Pilzspezies besiedelt, die bei Vorhandensein von bestimmten Risikofaktoren, wie einer Immunsuppression, lebensbedrohlich werden können. Die Komplexität dieser Infektionen und die ständig wachsenden Resistenzen gegenüber herkömmlichen Behandlungsmethoden machen sie zu einem wichtigen Forschungsbereich in der Medizin. Die Wirksamkeit von Antimykotika und deren Anpassung an die sich ständig verändernden Pilzspezies sind von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche Bekämpfung dieser Infektionen.

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Diplomarbeit widmet sich einer detaillierten Untersuchung dieses Themas. Sie bietet einen umfassenden Überblick über existierende und in Entwicklung befindliche Antimykotika, ihre Wirkungsweisen, pharmakologischen Eigenschaften sowie potenzielle Nebenwirkungen und Interaktionen. Darüber hinaus werden aktuelle epidemiologische Trends und Herausforderungen im Zusammenhang mit Pilzinfektionen beleuchtet, einschließlich der Resistenzentwicklung bei problematischen Pilzspezies. Zudem werden aktuelle topische und systemische antimykotische Behandlungsstrategien für eine Vielzahl von Pilzinfektionen beschrieben.

Durch die Analyse des Aufbaus der Pilzzelle, die klinische Klassifizierung humanpathogener Pilzarten und die Untersuchung von Diagnosemethoden sollen die Grundlagen von Pilzinfektionen besprochen werden.

Diese Arbeit trägt dazu bei, das Verständnis für Pilzinfektionen und deren Behandlungsmöglichkeiten zu vertiefen und bietet wichtige Einblicke für alle, die sich mit der Bekämpfung von Pilzinfektionen befassen.

2 Humanpathogene Pilzspezies

Das enorme Reich der Pilze besteht Schätzungen zufolge aus 2,2 bis 3,8 Millionen verschiedener Arten von Pilzen, wovon ca. 150 000 Arten bekannt sind (1,2). Sie können beim Menschen Allergien, Intoxikationen und, wie in dieser Arbeit näher erläutert wird, Infektionen (Mykosen) verursachen. Nur einige hundert Arten besitzen die Fähigkeit, den Menschen zu besiedeln und unter den richtigen Umständen zu infizieren. Es gibt allerdings nur eine geringe Anzahl an Pilzen, die eine Infektion bei einem immunkompetenten Menschen auslösen können. Die meisten den Menschen betreffenden Pilzarten zählen zu den Opportunisten und sind potenziell pathogen, da sie geeignete Bedingungen wie eine Immunabwehrschwäche voraussetzen, um eine fortschreitende Infektion zu verursachen. Pilzinfektionen können entweder lokal oder systemisch verlaufen und bei hochgradiger Immunsuppression für die betroffene Person sogar tödlich enden. (3)

2.1 Aufbau der Pilzzelle

2.1.1 Zellorganellen

Pilzzellen haben einen Zellkern, der von einer Membran umgeben ist und das Genom enthält. Dadurch gehören sie zu den höher entwickelten Zellen und werden den Eukaryoten zugeordnet – ebenso wie Tier- und Pflanzenzellen. Im Vergleich dazu haben Prokaryoten, wie Bakterien, keinen definierten Zellkern und das Erbmateriale liegt frei im Zytoplasma. Die eukaryotischen Zellen weisen eine Vielzahl an Zellorganellen auf, wie Mitochondrien, Ribosomen, Peroxisomen, Golgi-Apparat und endoplasmatisches Retikulum. Die ribosomalen Strukturen der Pilze unterscheiden sich stark von den bakteriellen, sodass Antibiotika mit diesem Angriffsziel keinerlei Wirkung auf die Ribosomen der Pilze zeigen. (3,4)

2.1.2 Zellmembran

Die äußere Schicht der eukaryotischen Zellen besteht aus der Zellwand und der Zellmembran. Die Zellmembran liegt innen, umschließt das Zytoplasma mit den darin liegenden Zellorganellen und ist aus einer Phospholipid-Doppelschicht aufgebaut. Zudem befinden sich verschiedene Lipide in der Membran, die zur strukturellen Integrität

Das Immunsystem hat eine Vielzahl an PRR (pattern-recognition receptors), um fast alle Hauptbestandteile der Pilzzellwand zu erkennen. Die Strukturen, die von den PRR erkannt werden, werden als PAMPs (pathogen-associated molecular pattern) bezeichnet. Sobald diese vom Immunsystem erkannt werden, wird die Pilzzelle von Phagozyten aufgenommen und getötet sowie das angeborene und erworbene Immunsystem aktiviert. So spielt die Erkennung von β -(1,3)-D-Glukan über den Dectin-1-Rezeptor eine große Rolle in der Infektabwehr von Pilzen. Dieses Glukan wird jedoch oft von den äußeren Schichten der Zellwand geschützt. Daher können Pilzspezies, die dieses effektiv abschirmen, vom Immunsystem schwerer erkannt werden. (5)

2.2 Taxonomie

Bevor die klinische Einteilung der humanpathogenen Pilze behandelt wird, wird zunächst die taxonomische Klassifikation erläutert. Die Taxonomie der Pilze hat sich in den letzten Jahrzehnten durch verbesserte Analysemethoden, insbesondere durch genetische Untersuchungen, immer wieder verändert. Heute erfolgt die Einteilung phylogenetisch anhand der genetischen Verwandtschaft mittels Genom-Sequenzierung, anstatt wie früher nach Morphologie und Vermehrung. Somit wird das Reich der Pilze derzeit in 8 Stämme (Phyla), 12 Substämme (Subphyla) und 46 Klassen unterteilt. Die ersten vier Phyla, Cryptomycota, Mikrosporidien, Blastocladiomycota und Chytridiomycota umfassen zoosporenbildende Pilze sowie die zu den Pilzen zählenden Parasiten, die Mikrosporidien. Unter diesen Stämmen verursachen nur die Mikrosporidien Krankheiten beim Menschen. Die nächsten zwei Phyla sind die Zoopagomycota und Mucormycota, welche Hyphen bilden und sich durch die Bildung von Zygosporien fortpflanzen. Sie beinhalten die filamentösen Pilze Mucorales und Entomophthorales. Die letzten zwei Phyla werden auch unter dem Namen Dikarya, dem einzigen Unterreich der Pilze, zusammengefasst und bestehen aus den Phyla Ascomycota (Schlauchpilze) und Basidiomycota (Ständerpilze). (7) Die Ascomycota bilden ihre Sporen in einem Schlauch (Ascus), während die Basidiomycota ihre Sporen in Ständern (Basidien) produzieren (3). Diese zwei Stämme, vor allem die Ascomycota mit den *Candida* spp. und den *Aspergillus* spp., beinhalten den klinisch wichtigsten Großteil der humanpathogenen Pilzarten.

2.3 Klinische Einteilung humanpathogener Pilze

Die Einteilung medizinisch relevanter Pilze kann auf verschiedene Arten erfolgen. Klinisch werden sie häufig nach dem DHS-System in Dermatophyten (Fadenpilze), Hefen (Sprosspilze) und Schimmelpilze (Fadenpilze) eingeteilt, wie in Abbildung 1 schematisch dargestellt ist. Es gibt jedoch auch Pilze, die je nach Umgebungsbedingungen entweder als Hefen oder als Schimmelpilze vorliegen können. Diese werden als dimorphe Pilze bezeichnet und nicht in die zuvor genannten Gruppen eingeteilt. (3) Das Gleiche gilt für atypische oder „außergewöhnliche“ Pilze, die aufgrund ihrer Eigenschaften ebenso keinen Platz in dem System finden.

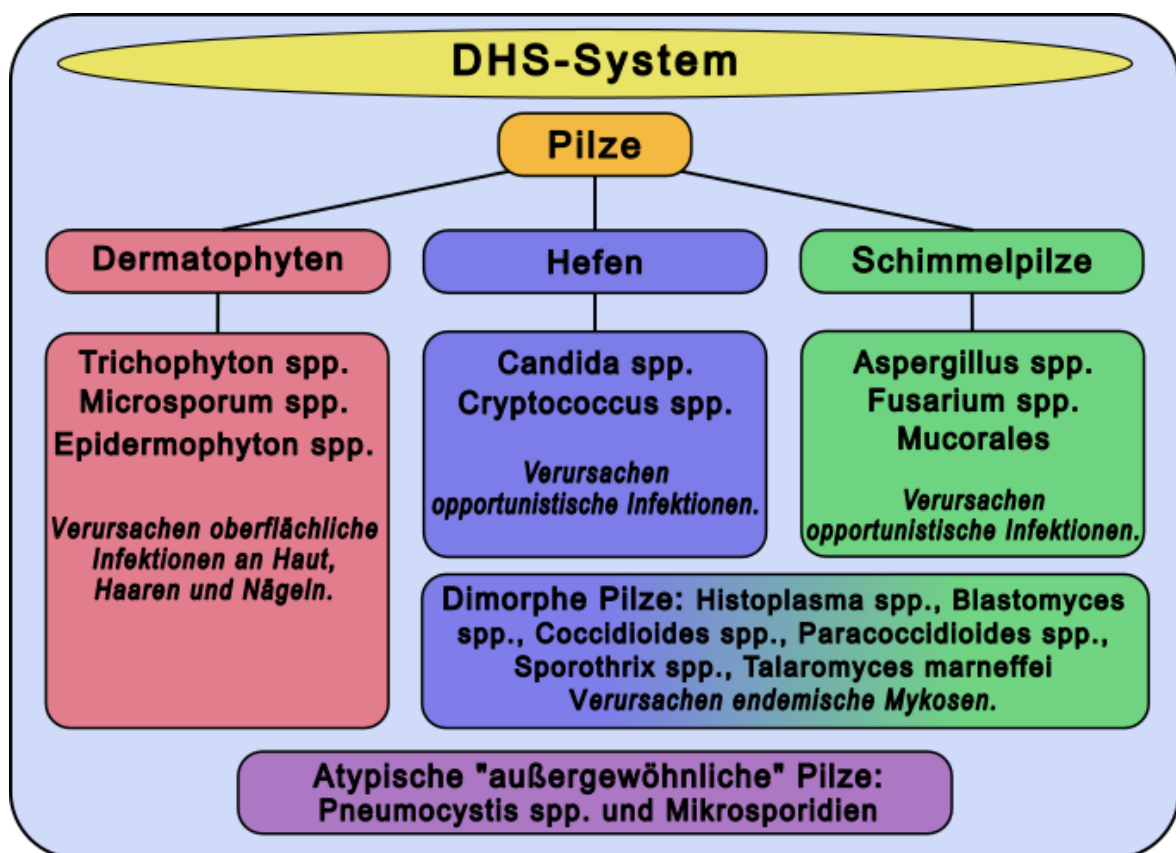


Abbildung 1: Einteilung nach dem DHS-System, eigene Darstellung

2.3.1 Dermatophyten

Dermatophyten ernähren sich von Keratin und verursachen oberflächliche Infektionen an Haut, Haaren und Nägeln, die in der Dermatologie unter dem gemeinsamen Begriff „Tinea“ zusammengefasst werden. Weiters wird bei der Bezeichnung die Lokalisation der Infektion angegeben. Zu den klinisch relevantesten Dermatophyten zählen Trichophyton

spp., *Microsporum* spp. und *Epidermophyton* spp. Dabei können *Trichophyton* spp. die Haut, Haare und Nägel befallen sowie Infektionen tieferer Hautschichten verursachen. *Microsporum* spp. infizieren die Haare und die Haut, während *Epidermophyton* spp. nur die Nägel und die unbehaarte, glatte Haut betreffen. (3) Weitere seltene Dermatophyten-Spezies sind *Nannizzia*, *Paraphyton*, *Lophophyton* und *Arthroderma* (8).

2.3.2 Hefen (Sprosspilze)

Sprosspilze, auch Hefen genannt, sind einzellige Pilze und vermehren sich durch die Bildung einer Knospe. Diese entsteht durch Ausstülpung der Zellwand der Mutterzelle und wächst anschließend, bis sie sich von der Ausgangszelle trennt. Wenn die Trennung der Tochterzelle unvollständig bleibt, zeigt sich eine langgestreckte Zelle ohne Septierung, die als Pseudohyphe bezeichnet wird. Zu dieser Gruppe zählen *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Malassezia* spp., *Geotrichum* spp., *Trichosporon* spp. und *Rhodotorula* spp. (3)

2.3.3 Schimmelpilze

Schimmelpilze bilden ein Myzel, das aus mehr oder weniger septierten fadenartigen Zellverbänden besteht. Diese werden Hyphen genannt und können bei manchen Arten pigmentiert sein, weshalb Schimmelpilze in Hyalohyphomyzeten und Phäohyphomyzeten eingeteilt werden können. Bei der ersten Gruppe zeigen die Hyphen keine Färbung (hyalin), sondern nur die Sporen, welche innerhalb des Myzels zur Fortpflanzung gebildet werden. Zu dieser Gruppe zählen *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. sowie die selten vorkommenden *Paecilomyces* spp., *Purpureocillium* spp., *Acremonium* spp., *Scopulariopsis* spp., *Trichoderma* spp. und, mit klinisch untergeordneter Rolle, *Penicillium* spp. (4,9)

Die Phäohyphomyzeten, auch Schwärzepilze (Dematiaceen) genannt, weisen pigmentierte Hyphen auf und unterscheiden sich somit morphologisch von den Hyalohyphomyzeten. Diese Gruppe verursacht selten Infektionen und beinhaltet die *Scedosporium* spp., mit dem klinisch relevantesten Vertreter *Scedosporium apiospermum*, sowie *Lomentospora prolificans*, *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Exserohilum* spp., *Cladosporium* spp., *Exophiala* spp., *Madurella* spp. und *Curvularia* spp (3,4,9).

Weiters wird die Gruppe der Mucorales mit *Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp. und den *Lichtheimia* spp. sowie die Gruppe der Entomophthorales mit den medizinisch

wichtigen *Conidiobolus* spp. und den *Basidiobolus* spp. zu den Schimmelpilzen gezählt. (3,4)

2.3.4 Dimorphe Pilze

Diese Gruppe von Pilzen verursacht vor allem außerhalb Europas Systemmykosen (endemische Mykosen). Sie können auch Menschen mit einem intakten Immunsystem infizieren und gelangen durch Inhalation von Pilzbestandteilen in den Körper. Sie zählen zu den obligaten „echten“ pathogenen Pilzerregern und verursachen die klassischen invasiven Mykosen. Weiters zeichnen sich die dimorphen Pilze durch eine Änderung ihres Wachstums bei unterschiedlichen Temperaturen aus. Der temperaturabhängige Dimorphismus erfolgt in der Regel bei 37 °C, wobei sich das vorherige Wachstumsmuster als Schimmelpilz, in die Hefepilzform ändert. (3,4) Es gibt jedoch zwei seltene Spezies, die eine andere Morphologie bilden: *Blastomyces parvus* und *Emergomyces crescens*, welche früher taxonomisch zu den *Emmonsia* spp. gehörten. Bei 37 °C bilden sie sphärische, sich nicht teilende Zellen mit geschwollenen, dicken Zellwänden, die Adiasporen genannt werden und eine granulomatöse Reaktion hervorrufen (10,11).

Zu den dimorphen Pilzspezies zählen *Histoplasma* spp., *Blastomyces* spp., *Coccidioides* spp., *Paracoccidioides* spp., *Sporothrix* spp., *Talaromyces marneffeii* sowie die sehr seltenen *Emergomyces* spp (4,9–11).

2.3.5 Atypische „außergewöhnliche“ Pilze

Diese Gruppe wird von den *Pneumocystis* spp. und den Mikrosporidien gebildet. Das Besondere ist, dass sie Eigenschaften von Protozoen aufweisen, obwohl sie genetisch gesehen zu den Pilzen gehören. Dies zeigt sich auch durch die gute therapeutische Wirkung von antiparasitären Arzneimitteln bei Infektionen mit diesen Erregern. Die Mikrosporidien sind obligat intrazelluläre parasitische Pilze ohne Mitochondrien und wurden deshalb früher aufgrund dieser Ähnlichkeit zu den Protozoen gezählt. Sie besitzen jedoch für Pilze typische Sporen und Chitin in der Zellwand. *Pneumocystis* spp. bilden für Protozoen typische Trophoziten und Zysten in bestimmten Lebensstadien. Jedoch fehlt das pilzspezifische Ergosterol in der Zellmembran, weshalb Antimykotika mit dem Angriffspunkt auf das Ergosterol nicht wirksam sind. (3)

2.4 WHO-Priorisierungsliste von pathogenen Pilzerregern

Im Oktober 2022 wurde von der WHO die erste Priorisierungsliste von pathogenen Pilzerregern veröffentlicht, die akute und subakute invasive systemische Mykosen verursachen. Der Grund ist die wachsende Besorgnis vor den steigenden invasiven Pilzinfektionen und den Resistenzen gegenüber den verfügbaren Antimykotika. Zudem zeigt der Mangel an qualitativ hochwertigen Studien zur Verbreitung von Pilzinfektionen und Resistenzmustern, dass bisher zu wenig Aufmerksamkeit und Ressourcen darauf gelenkt wurden. Die Veröffentlichung der Priorisierung hat das Ziel, die Entwicklung und Forschung sowie politische Interventionen zu fokussieren und weiter voranzutreiben. Es wird vorgeschlagen, an drei Hauptbereichen zu arbeiten: erstens Laborkapazitäten und Überwachung zu stärken, zweitens in Entwicklung und Forschung zu investieren und drittens Interventionen im Bereich der öffentlichen Gesundheit zu setzen. (12)

Tabelle 1 zeigt die WHO-Priorisierungsliste der 19 pathogenen Pilzerreger, die in drei Prioritätskategorien (kritisch, hoch und mittel) eingeteilt wurden. Die Reihung wurde durch die Kombination aus zwei Rängen erstellt. Der erste und von der Gewichtung her stärkere Rang ist die Bedeutung des Erregers für die öffentliche Gesundheit, und der zweite Rang ist der Forschungs- und Entwicklungsbedarf. Zur Erstellung des zweiten Ranges wurden insgesamt zehn Kriterien mit unterschiedlicher Wertigkeit bewertet. Die fünf Kriterien mit der größten Wertigkeit sind Resistenz gegenüber Antimykotika, durchschnittliche Todeszahlen, evidenzbasierte Behandlungsmöglichkeiten, Zugang zu Diagnosemöglichkeiten, jährliche Inzidenz sowie Komplikationen und Folgen. Die Resistenzsituation hatte mit einer Gewichtung von 38,5 % die weitaus größte Bedeutung unter den zehn Kriterien. (12)

Tabelle 1 – WHO-Priorisierungsliste von pathogenen Pilzerregern, in Anlehnung an (12)

Kritische Priorität	Hohe Priorität	Mittlere Priorität
Cryptococcus neoformans Candida auris Aspergillus fumigatus Candida albicans	Candida glabrata Histoplasma spp. Erreger des Eumycetom* Mucorales Fusarium spp. Candida tropicalis Candida parapsilosis	Scedosporium spp. Lomentospora prolificans Coccidioides spp. Candida krusei Cryptococcus gattii Talaromyces marneffeii Pneumocystis jirovecii Paracoccidioides spp.

* *Madurella* spp., *Falciformispora* (*Leptosphaeria*) *senegalensis*, *Curvularia lunata*, *Scedosporium* spp., *Zopfia* (*Neotestudina*) *rosatii*, *Acremonium* spp. und *Fusarium* spp. (alle den Schimmelpilzen zugehörig)

2.5 Diagnostik

Eine rasche und sichere Diagnostik von Pilzinfektionen ist von besonders großer Bedeutung. Denn bei invasiven Mykosen steigen die Mortalität und die Krankenhauskosten, je länger die Diagnosestellung und der Beginn der Behandlung dauern (13,14).

Durch Pilze verursachte oberflächliche Infektionen sind in der Regel Blickdiagnosen und werden in der klinischen Untersuchung oft schnell erkannt. Dagegen gestaltet sich die präzise und schnelle Diagnostik von invasiven Pilzinfektionen komplexer. Bei der Diagnose wird eine Kombination aus klinischer Untersuchung, mikrobiologischen Nachweisverfahren und radiologischer Bildgebung eingesetzt. (4)

In der Diagnostik von invasiven Mykosen kann zwischen „gesicherter“, „wahrscheinlicher“ und „möglicher“ Infektion unterschieden werden. Die „gesicherte“ Klassifikation kann auf betroffene Personen angewendet werden, wohingegen die Kriterien einer „wahrscheinlichen“ oder „möglichen“ Infektion nur für Personen mit beeinträchtigtem Immunsystem entworfen sind. Eine „gesicherte“ invasive Pilzinfektion besteht, wenn der Erreger mittels Histologie oder Kultur aus sterilem Material im betroffenen Gewebe nachgewiesen wurde. Zudem fällt der serologische Nachweis von

Cryptococcus neoformans in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) in diese Kategorie. Eine „wahrscheinliche“ oder „mögliche“ invasive Mykose liegt unter Berücksichtigung von drei Hauptvariablen vor. Die erste der Variablen sind Patientenfaktoren, die das Risiko einer invasiven Infektion erhöhen, wie die Einnahme von Immunsuppressiva, Neutropenie, allogene Stammzelltransplantation, Organtransplantation oder maligne hämatologische Erkrankungen. Als zweite Variable wurden klinische Merkmale definiert, die mit dem Vorhandensein der Infektion korrelieren, welche unter anderem radiologische Kriterien für invasive Mykosen in der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) beinhalten. Die dritte und letzte Variable besteht aus mykologischen Beweisen, basierend auf positiven Ergebnissen von konventionellen oder molekularen Tests. Eine invasive Pilzinfektion gilt als „wahrscheinlich“, wenn alle drei Variablen vorhanden sind. Dagegen wird sie als „möglich“ eingestuft, wenn nur Patientenfaktoren und klinische Merkmale darauf hinweisen und keine mykologischen Beweise vorhanden sind. (15–17)

2.5.1 Klinische und bildgebende Untersuchungsmethoden

Durch klinische Untersuchung und Anamnese lassen sich vor allem Pilzinfektionen der Haut und Schleimhäute vorläufig diagnostizieren. Bei invasiven Mykosen ist die Diagnose komplizierter und es sind häufig bildgebende Untersuchungsverfahren notwendig. (3) Dabei kommen Thoraxröntgen, CT, MRT und Positronen-Emissions-Tomografie (PET) zum Einsatz, wobei die CT und die MRT den größten Stellenwert haben (15,18).

2.5.2 Mikroskopischer Nachweis und Histopathologie

In der Mikroskopie und Histopathologie werden verschiedene Färbungen und Techniken angewendet, um Pilze und deren Morphologie im Gewebe abzugrenzen und darzustellen (15). Dazu gehört die Behandlung von Gewebeproben mit 30%iger Kalilauge (KOH) zur Aufhellung des Gewebes, was in der Diagnostik von Hautpilzinfektionen angewendet wird. Zur Differenzierung in Gewebeschnitten kann die Perjodsäure-Schiff-Färbung (PAS-Reaktion) oder optische Aufheller wie beispielsweise Calcofluor bei der fluoreszenzmikroskopischen Darstellung zum Einsatz kommen. Versilberungstechniken werden genutzt, um Pilze im Gewebe schwarz darzustellen, wie es bei der Grocott-Gomori-Färbung der Fall ist. Darüber hinaus kann aus einer Kultur ein

Klebestreifenabklatsch durchgeführt werden, der durch Farbstoffbehandlung in der Mikroskopie von Schimmelpilzen hilfreich ist. Auch kann bei flüssigen Proben Tusche hinzugefügt werden, um Pilze mit einer Kapsel besser identifizieren zu können, wie es bei *Cryptococcus*-Spezies der Fall ist. (3,4) Als Alternative kann auch eine „Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation“ (FISH) von CSF-Proben zur Bestimmung von *Cryptococcus* spp. genutzt werden (15).

2.5.3 Kultureller Nachweis

Der kulturelle Nachweis von Pilzen wird als Goldstandard gesehen, obwohl die Zeit zum Anzichten mehrere Tage bis Wochen dauern kann und die Sensitivität gering ist (15,19). Für *Candida* spp. beträgt die Sensitivität für Blutkulturen in Fällen von disseminierter Candidiasis < 50 % und bei intraabdominaler Candidiasis sogar nur 5–20 % (20). Doch der Vorteil von Kulturmethoden liegt darin, dass nach der Anzuchtung die genaue Spezies-Identifizierung möglich ist und Resistenzbestimmungen gegenüber Antimykotika durchgeführt werden können (15).

Ein Nachweis von Pilzen aus Materialien, die primär steril sind, wie Liquor und Biopsien, beweist somit eine Infektion. Wohingegen bei Wachstum von Pilzen in nicht primär sterilen Proben im Einzelfall geklärt werden muss, wie hoch die klinische Bedeutung ist. So gelangen vor allem Schimmelpilze in klinisches Material von Atemwegsproben, oberflächlichen Wunden und Stuhlproben, weil sie ubiquitär in der Umwelt verbreitet sind. Zusätzlich kommen viele Hefepilze beim Gesunden als Teil des Mykobioms als potenziell pathogene Erreger vor und können in Atemwegssekreten oder Proben aus dem Gastrointestinaltrakt vorhanden sein. (4)

Damit Pilze in der Kultur angezchtet werden können, stehen im mikrobiologischen Labor verschiedene Nährmedien zur Verfügung. Unter den humanpathogenen Pilzspezies stellt die Mehrheit keine besonderen Ansprüche an die Bedingungen des Nährbodens und ist anpassungsfähig. Jedoch weisen sie gegenüber den Bakterien ein langsames Wachstum auf. Es kann beispielsweise bei Dermatophyten mehrere Wochen dauern, bis sie in der Kultur sichtbar werden. Das Malzextraktagar bietet einen optimalen Nährboden für das Wachstum einer Vielzahl von Pilzen, beeinträchtigt jedoch das Bakterienwachstum nur minimal. Alternativ stehen das Sabouraud-Glukose-Agar und das Kimmig-Agar zur

Verfügung, die durch einen niedrigen pH-Wert das bakterielle Wachstum hemmen. Um das Wachstum von Bakterien noch stärker zu inhibieren, können die Bedingungen des Nährmediums weiter angepasst werden. Dies kann durch Zugabe von Antibiotika erreicht werden, die die Selektivität des Mediums zusätzlich erhöhen. Es gibt aber noch eine Vielzahl weiterer Selektiv-, Spezial- und Indikatornährböden zum diagnostischen Nachweis von Pilzen. (3,4)

Die ersten Hinweise auf die Pilzart werden durch mikromorphologische Merkmale erlangt (3). Für die genaue Identifizierung der Pilzspezies werden anschließend die MALDI-TOF-Massenspektrometrie, chromogene Media, biochemische phänotypische Identifizierungssysteme, FISH und PCR-basierte Methoden genutzt (15).

2.5.4 Serologische Diagnostik

In der serologischen Diagnostik erfolgt der Nachweis einer Pilzinfektion entweder über die Bestimmung von spezifischen Antigenen, Metaboliten oder Antikörpern im Serum, Urin oder in der bronchoalveolären Lavage (BAL) (15). Die Bestimmung von pilzspezifischen Antikörpern spielt in der Diagnostik außereuropäischer Systemmykosen, wie beispielsweise der Histoplasmose und Coccidioidomykose, sowie bei Erkrankungen allergischer Genese und bestimmten Formen der Aspergillose eine Rolle. Über Verfahren wie Enzymimmunoassays oder Immundiffusion können die zirkulierenden Antikörper bestimmt werden. Dabei muss eine klinische Beurteilung des Ergebnisses erfolgen, um festzustellen, ob die Antikörper von einer aktuellen invasiven Mykose, einer zurückliegenden Infektion oder von einer Besiedelung stammen. Zudem ist der Nachweis von Antikörpern bei Immunsupprimierten aufgrund einer verminderten Antikörper-Produktion limitiert. (3,4)

Zur Bestimmung pilzspezifischer Antigene werden Bestandteile der Zellwand von Pilzen im Blut oder in der BAL nachgewiesen (3). Ein besonders wichtiger Zellwandbestandteil ist das β -(1,3)-D-Glukan (4). Es kann bei den meisten Pilzinfektionen nachgewiesen werden, ausgenommen bei Infektionen durch *Cryptococcus*-Spezies und der Gruppe der Mucorales (3). Neben der schnellen Erzielung der Resultate ist der Test auf β -(1,3)-D-Glukan unspezifisch und liefert in bis zu 75 % der Fälle falsch-positive Ergebnisse (15,21). Man nimmt an, dass Antigene mancher Bakterienstämme bei einer Bakteriämie mit dem Test reagieren können (21). Ebenso können antimikrobielle Substanzen, Hämodialyse sowie die

intravenöse Gabe von Immunglobulinen und Albumin zu erhöhten Werten von β -(1,3)-D-Glukan führen (21,22). Deshalb sollte der Test vorrangig zur Ausschlussdiagnostik einer invasiven Pilzinfektion verwendet werden (15).

Für den Nachweis einer Kryptokokkose sind Kapselbestandteile wie Glucuronoxylomannan im Liquor oder Serum nachweisbar und für die Diagnose einer invasiven Aspergillose der Zellwandbaustein Galactomannan. Zum diagnostischen Nachweis von einigen Candida-Spezies werden Mannanantigene bestimmt. Nachteilig ist, dass der Nachweis von Antigenen oftmals erst bei fortgeschrittener Infektion möglich ist, da vor allem bei intaktem Immunsystem die Phagozyten die zirkulierenden Antigene schnell entfernen. (3,4)

2.5.5 Molekulare Diagnostik

Die Standardisierung molekularbiologischer Verfahren zum Nachweis von Pilzinfektionen ist im Vergleich zu anderen Nachweisverfahren geringer. Sie werden jedoch immer häufiger zur exakten Artbestimmung nach Anzucht in der Kultur eingesetzt. Dabei erfolgt die Amplifizierung und Sequenzierung unterschiedlicher Genregionen mittels PCR. (3,4)

2.5.6 Resistenzbestimmung

Um eine Resistenztestung durchführen und die klinische Relevanz des Ergebnisses bewerten zu können, müssen sogenannte Breakpoints und standardisierte Tests für die entsprechenden Pilzspezies erstellt werden. Zwei Organisationen sind maßgeblich daran beteiligt. International ist dies die amerikanische Non-Profit-Organisation „The Clinical Laboratory Standards Institute“ (CLSI) und in Europa das „European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing“ (EUCAST). Im österreichischen Resistenzbericht AURES 2022 werden die Grenzwerte (Breakpoints), nach denen die Sensibilität der Pilzspezies bewertet wird, von EUCAST verwendet (23). EUCAST hat jedoch nur Breakpoints für *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. erstellt, wobei nicht für jede Spezies-Antimykotikum-Kombination aufgrund fehlender Evidenz der Daten ein Grenzwert festgelegt wurde (24). Zudem werden epidemiologische Cut-off-Werte (ECOFF) für die jeweiligen Pilzspezies erstellt, um Wild-Typen von Nicht-Wild-Typen mit erworbener Resistenz zu unterscheiden (24).

Nach den derzeitigen Leitlinien für Aspergillus- und Candida-Infektionen werden eine genaue Speziesidentifizierung und eine Resistenztestung empfohlen. Durch die Identifizierung der Spezies können intrinsisch resistente Arten, wie beispielsweise *C. krusei* gegen Fluconazol, erkannt werden. Über die Resistenztestung können sekundäre Resistenzen gegen Azole oder Echinocandine identifiziert werden. (25,26)

3 Pilzinfektionen

Schätzungen zufolge sind jährlich über eine Milliarde Menschen von Pilzinfektionen betroffen. Am häufigsten kommen superfizielle Infektionen der Haut, der Nägel und der Haare vor, die für eine weltweite Krankheitsbelastung von ungefähr einer Milliarde Menschen verantwortlich sind. Lebensbedrohliche Infektionen betreffen pro Jahr mehrere Millionen Menschen, von denen schätzungsweise mehr als 1,6 Millionen sterben. Damit ist die Mortalität von Pilzinfektionen vergleichbar mit der von Tuberkulose und sogar mehr als das dreimal so hoch wie die von Malaria. Die hauptpathogenen Pilzspezies, die die Mehrheit der ernstesten und schwersten Pilzinfektionen verursachen, sind *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Mucormyzet*en und endemische dimorphe Pilze wie *Histoplasma capsulatum*. Genaue Hochrechnungen zur internationalen und nationalen Inzidenz und Prävalenz für jede Art der Pilzinfektion können aufgrund mangelhafter Daten, vor allem in den Entwicklungsländern, nicht durchgeführt werden. (27)

Pilzinfektionen spielen im Gegensatz zu Infektionen durch Viren und Bakterien in der öffentlichen Wahrnehmung eine untergeordnete Rolle. Dies hängt vor allem mit der Übertragung zusammen, denn Pilze werden häufig über die Umwelt, Aerosole oder Inokulation aufgenommen. Jedoch können kutane Pilzinfektionen und *Pneumocystis* spp. von Mensch zu Mensch übertragen werden. Hautpilzinfektionen sind meistens harmlos und störend, aber selten lebensbedrohlich. (28)

3.1 Kriterien der Pathogenität von Pilzen

Unter den mehreren Millionen geschätzten Pilzarten sind nur wenige hundert Arten fähig, eine Infektion beim Menschen zu verursachen. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von unter 0,01 % und von diesen Arten sind nur eine Handvoll imstande, gesunde

Menschen mit einem intakten Immunsystem zu infizieren. Pilze, die diese Fähigkeit besitzen, werden zu den primären Pathogenen gezählt, wozu beispielsweise die dimorphen Pilze und die Dermatophyten zählen. Die anderen humanpathogenen Pilze sind opportunistische Erreger und setzen eine Immunabwehrschwäche voraus, um eine Infektion verursachen zu können. Wichtige Vertreter der opportunistischen humanpathogenen Pilzerreger sind *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* sowie die Mucorales und *Pneumocystis jirovecii*. (29,30)

Um eine Infektion beim Menschen auslösen zu können, müssen Pilze vier Kriterien erfüllen:

1. Thermischer Widerstand: die Fähigkeit, bei einer Temperatur ≥ 37 °C zu wachsen.
2. Fortbewegung um oder durch Wirtsbarrieren: durch Penetration von Gewebe oder Inhalation.
3. Zersetzung und Verdauung von menschlichem Gewebe und
4. Widerstandsfähigkeit gegen das Immunsystem. (29,30)

3.2 Infektionsarten

Akute und chronische (> 6 Monate) Mykosen können in vier Klassen eingeteilt werden:

1. Primäre systemische Mykosen (z. B. Blastomykose und Histoplasmose)
2. Opportunistische (systemische) Infektionen (z. B. durch *Candida*-, *Aspergillus*- oder *Cryptococcus*-Spezies)
3. Subkutane Mykosen (Sporotrichose, Chromo(blasto)mykose, Myzetom) und
4. Kutane Mykosen (Dermatomykosen). (31)

Den weltweit größten Stellenwert nehmen opportunistische Infektionen durch *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. sowie kutane Mykosen ein. Primäre und subkutane Mykosen werden vor allem von endemischen Pilzspezies verursacht, welche in Mitteleuropa aufgrund ihrer geringen Inzidenz eine geringe klinische Bedeutung haben. (31)

3.2.1 Superfizielle Mykosen

Superfizielle Mykosen machen den Großteil der Pilzinfektionen mit einer globalen Krankheitslast von ungefähr einer Milliarde Menschen aus (27). Weltweit, aber vor allem in Entwicklungsländern, steigt die Prävalenz dieser Infektionen seit Jahren an (32,33). In Ländern wie Indien und Afrika, die eine hohe Prävalenz von Infektionen durch Dermatophyten aufweisen, kann die Inzidenz in manchen Regionen bis zu 40–60 % ausmachen (32–34). Indien hat vor allem mit einer erhöhten Prävalenz von chronischen und rezidivierenden Dermatophytosen zu kämpfen, welche ungefähr 28 % aller Infektionen durch Dermatophyten ausmachen (32,35).

Die Häufigkeit der verschiedenen Dermatomykosen ist je nach Entwicklungsstand des Landes und der Urbanisierung der Region unterschiedlich (36). So kommen *Tinea capitis*, *Tinea corporis* und *Tinea cruris* häufiger in Entwicklungsländern und urbanen Regionen vor (32,33,35). Im Gegensatz dazu zeigen *Tinea pedis* sowie *Tinea unguium* eine höhere Prävalenz in Industriestaaten und Gebieten mit höherer Urbanisierung (36–38). Infektionen an Haut und ihren Anhangsgebilden werden vorwiegend von Dermatophyten verursacht, jedoch können auch Hefen und Schimmelpilze verantwortlich sein (39).

Dermatophyteninfektionen (Tinea)

Infektionen durch Dermatophyten werden auch Dermatophytosen genannt. Dermatophyten können auf drei Weisen auf den Menschen übertragen werden: von Mensch zu Mensch (anthropophil), von Tier zu Mensch (zoophil) und von Erdreich zu Mensch (geophil). Dabei lösen zoophile und geophile Dermatophyten stärkere entzündliche Veränderungen an der Haut aus, die zum Teil irreversibel sein können, als anthropophile Erreger, die eher leichte superfizielle Reaktionen hervorrufen. Von Infektionen durch zoophile Dermatophyten sind häufig Kinder betroffen, die in der Regel mit asymptomatischen pelztragenden Haus- oder Nutztieren engen Kontakt haben. (39)

Klinisch relevante Dermatophyten sind *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp. und *Epidermophyton* spp. (39), wovon der anthropophile Erreger *T. rubrum* der weltweit häufigste Verursacher von Dermatophytosen ist und *T. mentagrophytes* der zweithäufigste (40). In Indien ist die Inzidenz von Dermatomykosen im letzten Jahrzehnt stark angestiegen und der dort früher dominierende Erreger *T. rubrum* wurde von einem neuen Genotyp aus dem *T. mentagrophytes/interdigitale*-Komplex abgelöst (32,41,42). Man

vermutet, dass sich der neue indische Genotyp, aufgrund der starken und schnellen Verbreitung, an den menschlichen Wirt und die Übertragung zwischen Mensch zu Mensch angepasst hat (43). Die Nomenklatur des neuen hoch virulenten und multiresistenten indischen Genotyps ist aufgrund seiner Eigenschaften nicht vollständig geklärt, in der Literatur wird von *T. mentagrophytes*/*T. interdigitale*-Komplex, *T. mentagrophytes* ITS-Genotyp VIII oder auch *T. indotineae* gesprochen (43–45).

Sehr selten kann es dazu kommen, dass eine Infektion durch Dermatophyten invasiv wird. In einem systematischen Literaturreview aus dem Jahr 2021 wurden 160 Fälle zwischen den Jahren 2000 und 2020 identifiziert. Dabei war für über 50 % der Fälle der Erreger *T. rubrum* verantwortlich, gefolgt von *T. mentagrophytes*, *M. canis* und *T. tonsurans*. Die häufigsten Risikofaktoren waren das Vorhandensein einer superfiziellen Dermatophytose, Organtransplantation, Verwendung von topischen Immunsuppressiva, genetische Mutationen, Diabetes und Trauma. Die Gesamt-Mortalitätsrate betrug 7,9 % und war unter den Patient*Innen mit genetischen Mutationen dreimal höher. (46)

Es gibt einige prädisponierende Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Infektion durch Dermatophyten erhöhen können (32,35,39,47–52):

- Feuchte und warme Umweltbedingungen: Subtropische und tropische Länder, Umkleidekabinen, Saunen, Duschen, Schwimmbäder, das Tragen enger Kleidung aus synthetischen Stoffen, enges und wenig atmungsaktives Schuhwerk, exzessives Schwitzen
- Alter und Geschlecht: höheres Lebensalter, Männer sind häufiger als Frauen betroffen
- Störung der Hautbarrierefunktion/Nageltraumata: Verletzungen, Hautkrankheiten (Intertrigo, Psoriasis vulgaris und Ichthyosis vulgaris), Reibtraumen/intertriginöse Areale
- Immunsuppression: angeboren oder erworben; krankheitsbedingt (Diabetes mellitus, Lymphome, chronische Erkrankungen, Tumore, HIV/AIDS) oder therapiebedingt (durch Immunsuppressiva, Zytostatika oder Glukokortikoide)
- Teilen von persönlichen Hygieneutensilien (Handtücher, Rasierer, Nagelklipper) oder Sportausrüstung
- Enger Kontakt mit infizierten Tieren (z. B. Katzen und Hunde) oder infizierten Menschen

- Niedriger sozioökonomischer Status
- Missbräuchliche Verwendung von topischen Steroiden allein oder in Kombination
- Genetische Faktoren

Faktoren, die zu einer Chronifizierung beitragen können, sind die Einnahme von Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva, Immundefizienz, Diabetes mellitus, Atopie, schlechte Hygiene und Dermatophyten-Infektionen in der Familie (35).

Die klinische Einteilung der superfiziellen Infektionen kann nach Hautregion oder Hautstruktur erfolgen. Letztere wird in Epidermomykose (Haut), Onychomykose (Nagel) und Trichomykose (Haare) eingeteilt (39). Im Folgenden werden die Dermatomykosen näher beschrieben.

Epidermomykosen

Bei Epidermomykosen ist die Hornschicht der Epidermis betroffen. Zu diesen zählen Tinea pedis, Tinea manus, Tinea inguinalis/cruris und Tinea corporis. In der Klinik zeigen sich charakteristisch randbetonte entzündliche Plaques mit zentraler Abblassung, welche sich zentrifugal ausbreiten und scheibenförmig oder polyzyklisch sein können. Dabei können eine leichte Schuppung und Juckreiz auftreten. Die entzündlichen Hautläsionen können konfluieren und sich satellitenartig ausbreiten. (39) Unter den Epidermomykosen sind die Tinea pedis, Tinea inguinalis/cruris und die Tinea corporis am häufigsten (34).

Wenn die Tinea corporis, oder auch andere Tinea-Erkrankungen unangemessen mit topischen Steroiden oder anderen immunsuppressiven Arzneien behandelt werden, kann sich die klassische Morphologie ändern. Dieser Vorgang führt zum Krankheitsbild Tinea inkognito, welches sich klinisch variabel präsentiert und Krankheitsbildern wie atopischer Dermatitis, diskoidem Ekzem, kutanem Lupus erythemathodes oder Pityriasis rosea ähneln kann. (53,54)

Die Tinea corporis weist unterschiedliche Manifestationsformen auf, zu denen beispielsweise die Tinea gladiatorum zählt, die am häufigsten bei Athleten im Kontaktsport und bei Wrestlern vorkommt, (34,53,55) sowie die von T. concentricum ausgelöste Tinea imbricata, die endemisch in Zentral- und Südamerika, Südostasien und im Südwestpazifik vorkommt (34,53).

Trichomykosen

Die Trichomykosen zeichnen sich durch den Befall der Haarschäfte und -follikel aus, der sich auf die Epidermis ausbreiten kann. Dazu zählen die *Tinea capitis* und *Tinea faciei/barbae*. Dabei wird zwischen einem oberflächlichen Befall des Haarschaftes (ektotrich) und einem tiefen Infiltrat (endotrich) unterschieden. Letzteres ist gekennzeichnet durch Follikulitis bis hin zur Abszessbildung mit der Gefahr eines irreversiblen Haarausfalls. Massivere Krankheitsbilder der *Tinea capitis* sind *Kerion celsi* und *Favus*, die eine ausgeprägtere Klinik aufweisen und häufig zu narbiger Abheilung mit irreversibler Alopezie führen. (39) Die *Tinea capitis* zählt zu den häufig vorkommenden Dermatomykosen, die überwiegend von dem zoophilen Erreger *Microsporum canis* und den anthropophilen Erregern *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. soudanense* und *M. audouinii* verursacht wird (33,56–58). Die *Tinea capitis* ist hochinfektiös und multifaktoriell bedingt (57). Der Haupterreger des selten vorkommenden Infektionstyps *Favus* ist *T. schoenleinii* (58).

Die *Tinea faciei* und die seltenere Form *Tinea barbae* weisen eine geringere Prävalenz unter den Dermatomykosen auf (8,34).

Onychomykosen

Die Onychomykose (*Tinea unguium*) ist gekennzeichnet durch langsam progrediente Struktur- und Farbveränderungen der Nagelplatte, die häufig distolateral beginnen (39). Sie ist die häufigste Erscheinung unter den Dermatophytosen mit einer globalen Prävalenz von 5,5 % und betrifft in der Regel, genau wie die *Tinea pedis*, Erwachsene mit steigender Prävalenz im zunehmenden Alter (34,37,38,51). Dermatophyten verursachen 60–70 % dieser Infektionen, ungefähr 20 % der Onychomykosen fallen auf Schimmelpilze, die nicht zu den Dermatophyten gehören, und 10–20 % auf Hefepilze (51).

Hefepilzinfektionen der Haut

Infektionen durch Hefen stellen lediglich einen geringen Anteil der Dermatomykosen dar. Wichtige Vertreter sind *Candida* spp. und *Malassezia* spp. (39). Akute Hautkandidosen manifestieren sich in Hautfalten mit feucht-warmem Milieu als intertriginöse Kandidose und können auch als Windeldermatitis auf irritierter Haut auftreten. Die Kandidose in Hautfalten ist dabei häufig das erste Zeichen eines noch nicht diagnostizierten Diabetes

mellitus. Zudem können sie Onychomykosen auslösen, die oft als Folge einer Candida-Paronychie, einer Infektion der Nagelfalzregion, auftreten. (39)

Malassezia spp. sind lipophile Hefen, die für die Dermatomykose Tinea versicolor, auch Pityriasis versicolor genannt, verantwortlich sind. Die Malassezia spp. sind ein normaler Teil der Hautflora und nahezu 100 % der Erwachsenen weisen eine Kolonisierung auf. Der talgdrüsenreiche Stamm ist für gewöhnlich die Prädilektionsstelle der Erkrankung. Dabei treten Hypo- oder Hyperpigmentierungen der Haut auf, die kosmetisch störend sind und einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität ausüben. (59)

Schimmelpilzinfektionen der Haut

Die Mehrheit der Schimmelpilze, die nicht Teil der Dermatophyten sind, sind fakultativ-pathogene Erreger, die ubiquitär als Saprophyten in der Erde und der Umwelt verbreitet sind (9,34,39). Sie sind für ca. 20 % der Onychomykosen verantwortlich (51) und können auch Dermatomykosen wie Tinea pedis und Tinea manus verursachen (34). Dabei sind die häufigsten Erreger der nicht zu den Dermatophyten gehörenden Schimmelpilze Scopulariopsis brevicaulis, Aspergillus spp., Fusarium spp., Acremonium spp., Alternaria spp. und Neosectalidium dimidiatum (34,51).

Die verschiedenen Dermatomykosen, die geschätzte Epidemiologie, das Vorkommen und die Hauptpathogene sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 - Superfizielle Mykosen, in Anlehnung an (60)

Krankheit	Epidemiologie	Vorkommen	Hauptpathogene
Superfizielle Mykosen (Globale Krankheitslast von 1 Milliarden (27))			
Tinea capitis (33,58)	Betrifft 10–80 % der Kinder in Afrika; häufiger bei Kindern	Weltweit	Microsporum canis, Trichophyton tonsurans, T. violaceum, T. soudanense, M. audouinii; Favus: T. schoenleinii
Tinea faciei (34)	Geschätzte Prävalenz unter den Dermatophyten zwischen 0,4 % und 4,2 %		T. rubrum , T. mentagrophytes/T. interdigitale-Komplex, M. canis

Tinea corporis (34)	Geschätzte Prävalenz unter den Dermatophyten zwischen 2 % und 41 %	Weltweit	T. rubrum , <i>T. mentagrophytes</i> / <i>T. interdigitale</i> -Komplex, <i>M. canis</i>
Tinea cruris/inguinalis (34)	Geschätzte Prävalenz unter den Dermatophyten zwischen 0,3 % und 53 %		
Tinea manuum (34)	Geschätzte Prävalenz unter den Dermatophyten zwischen 0,8 % und 12,6 %		
Tinea pedis (61)	Weltweite Prävalenz von 3 % mit einem Lebenszeitrisiko bis zu 70 %; häufiger bei Jugendlichen (≥ 16 Jahren) und Erwachsenen; m > f		
Tinea unguium/ Onychomykose (51)	weltweite Prävalenz von 5,5 %, häufiger in der älteren Bevölkerungsgruppe		
Tinea versicolor (59)	Häufig, Prävalenz von bis zu 50 % unter Erwachsenen in tropischen Ländern	Weltweit; häufiger in tropischen und subtropischen Ländern	Malassezia globosa , <i>M. furfur</i> , <i>M. sympodialis</i>

3.2.2 Mukokutane Mykosen (Candidosen)

Mukokutane Mykosen werden fast ausschließlich von Hefen der Gattung *Candida* verursacht (27,62). Das Spektrum von *Candida*-Infektionen ist vielfältig und reicht von Haut- und Schleimhautmykosen bis hin zu systemischen bzw. viszeralen Mykosen. Als Erreger opportunistischer Mykosen sind vor allem sehr alte, sehr junge oder immungeschwächte Patientengruppen betroffen. Die fakultativ-pathogenen Sprosspilze sind ubiquitär verbreitet und können die Haut und Schleimhäute als Transient- oder Permanentflora besiedeln. Der bedeutendste Vertreter der Gattung *Candida* ist *Candida albicans*, der für die Mehrheit der Fälle verantwortlich ist. (39)

Dass kommensale *Candida* spp. pathogen werden, kann durch verschiedene lokale oder systemische Prädispositionsfaktoren zustande kommen. Zu den lokale Faktoren zählen das Tragen einer Zahnprothese, inhalative Kortikosteroide und Xerostomie, sowie als systemische Risikofaktoren eine Immunsuppression, die zum Beispiel durch das Humane

Immundefizienz-Virus (HIV) bedingt ist, oder Leukämie, endokrine Dysfunktion aufgrund eines Diabetes mellitus, Mangelernährung und sekundäre altersbedingte Immundefizienz. Zudem zählen Chemotherapie, Strahlentherapie, Breitspektrum-Antibiotikatherapie und die Einnahme von systemischen Kortikosteroiden und immunmodulatorischen Arzneimitteln zu den Risikofaktoren. (63)

Die oropharyngeale und ösophageale Candidiasis betrifft am häufigsten Menschen, die an HIV/AIDS erkrankt sind (64). Hingegen betrifft die vulvovaginale Candidiasis häufiger gesunde prämenopausale Frauen (62,65). Die geschätzte Epidemiologie, das Vorkommen und die Hauptpathogene der oben genannten mukokutanen Candidosen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 - Mukokutane Mykosen, in Anlehnung an (60)

Krankheit	Epidemiologie*	Vorkommen	Hauptpathogene
Oropharyngeale Candidiasis (63,64)	Jährliche globale Inzidenz bei HIV: ~ 2 000 000	Weltweit	Candida albicans
Ösophageale Candidiasis (64)	Jährliche globale Inzidenz bei HIV: ~ 1 300 000		
Vulvovaginale Candidiasis Episode (65)	70 % der Frauen sind in ihrer Lebenszeit davon betroffen		Candida albicans, Candida glabrata
Wiederkehrende vulvovaginale Candidiasis (65)	Jährliche globale Prävalenz: ~ 134 000 000 und 500 Millionen Frauen sind in ihrer Lebenszeit davon betroffen		

*Quelle: (27) wenn keine andere angegeben wird

3.2.3 Subkutane Mykosen

Das Eumyzetom, die Sporotrichose und die Chromoblastomykose zählen zu den subkutanen Mykosen, die weltweit vertreten sind, jedoch mehrheitlich in subtropischen und tropischen Ländern vorkommen (66–69). Die pathogenen Pilze dringen über Verletzungen durch Pflanzenteile oder Tiere in die Haut ein und verursachen dort eine Infektion, die gewöhnlich auf die Dermis, Subkutis, regionale Lymphbahnen und Lymphknoten beschränkt bleibt (69). In der Regel sind Menschen betroffen, die im Freien arbeiten und keine schützende Kleidung, wie Schuhe oder Handschuhe, tragen (66–68). In

einer Metaanalyse von Eumyzetom-Fällen hat sich dementsprechend gezeigt, dass der Fuß mit 70 % die am häufigsten betroffene Körperstelle war (70). Die Sporotrichose wird als einzige subkutane Mykose auch von Tieren, insbesondere von Katzen, übertragen (66). Eine einzige Katze, die an Sporotrichose erkrankt ist, kann eine ganze Epidemie in einer neuen Region auslösen (66). Das Eumyzetom und die Chromoblastomykose verlaufen im Gegenteil zur Sporotrichose langsam und progredient über Jahre (67–69). Sie können von einer Vielzahl an Phäohyphomyzeten verursacht werden, wobei auch Hyalohyphomyzeten zu den Erregern des Eumyzetoms gehören (67,68,70). Ebenso zählen Bakterien zu den Erregern des Myzetom, was dann Actinomyzetom genannt wird (68). Dagegen sind die Erreger der Sporotrichose dimorphe Pilze der Gattung *Sporothrix* (66). Erreger des Eumyzetoms wurden von der WHO in der Priorisierungsliste pathogener Pilzerreger als hoch eingestuft, da noch zu wenige Informationen über Epidemiologie, Morbidität, wirtschaftlichen Auswirkungen, mikrobiologische Daten und Guidelines verfügbar sind (12). Die geschätzte Epidemiologie, das Vorkommen und die Hauptpathogene der subkutanen Mykosen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 - Subkutane Mykosen, in Anlehnung an (60)

Krankheit	Epidemiologie*	Vorkommen	Hauptpathogene
Eumyzetom (68,70)	Schlechte und inkonsistente Datenlage. 19 494 Fälle aus 102 Ländern über 143 Jahre (1876–2019), ca. 135 globale Fälle von Myzetome pro Jahr (68)	Weltweit; häufiger in (sub-)tropischen (Entwicklungs-)Ländern mit den höchsten Zahlen in Mexiko, Sudan und Indien	Madurella mycetomatis und Schwesterspezies , <i>Scedosporium</i> spp., <i>Madurella (Trematosphaeria) grisea</i>
Sporotrichose (66)	Jährliche globale Inzidenz: > 40 000	Weltweit, besonders Zentral- und Südamerika und China	<i>Sporothrix brasiliensis</i> (Brasilien), <i>S. schenckii</i> (Australien, Südafrika, westliches Süd- und Mittelamerika und Nordamerika), <i>S. globosa</i> (Asien)

Chromo(blasto)mykose (67)	Globale Krankheitslast: > 10 000	Weltweit; häufiger in (sub-)tropischen Ländern	Fonsecaea spp. (F. pedrosi, F. monophora und F. nubica), Cladophialophora spp. (C. Carrionii)
-------------------------------------	-------------------------------------	--	---

*Quelle: (27) wenn keine andere angegeben wird

3.2.4 Systemische (opportunistische) Mykosen

Systemische opportunistische Mykosen nehmen den größten Stellenwert unter den Mykosen ein, weil sie in der Regel lebensbedrohliche Erkrankungen sind und eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität in der immungeschwächten Patient*innenpopulation darstellen (71). In der Priorisierungsliste pathogener Pilzerreger der WHO sind 14 Erreger dieser Infektionen gelistet und machen somit ca. 74 % der gesamten Liste aus (12), was den Stellenwert dieser Erkrankungen nochmals unterstreicht. Populationen mit dem höchsten Risiko sind Menschen mit hämatologischen Malignitäten, Organtransplantationen und chronisch respiratorischen Erkrankungen (72). Menschen, die an HIV/AIDS erkrankt sind und noch nicht diagnostiziert wurden oder schlecht behandelt sind, haben das größte Risiko für eine Kryptokokken-Meningitis und Pneumocystis-Pneumonie (73). Die Inzidenz der invasiven Mykosen stieg im letzten Jahrzehnt an, ebenso wurde in der Corona-Pandemie ein Anstieg verzeichnet, vor allem bei der Mukormykose in Indien, aber auch bei der Candidiasis und Aspergillose in Europa (72,74). Das klinische Spektrum der Erkrankungen ist breit und reicht von asymptomatischer Kolonisierung und lokalen Infektionen bis zu invasiven und disseminierten Formen, die häufiger immungeschwächte Menschen betreffen (72,75–78). Die Aufnahme der Erreger erfolgt häufig über Inhalation von Sporen, weil sie ubiquitär in der Umwelt verbreitet sind (75–77,79). Der Erreger *Pneumocystis jirovecii* stellt jedoch in seiner Verbreitung eine Ausnahme dar, weil er kein Reservoir in der Umwelt hat, sondern seine infektiöse Zystenform bisher nur von Luftproben von nahestehenden Infizierten und Trägern gewonnen wurde (80). In Tabelle 5 werden die geschätzte Epidemiologie, das Vorkommen und die Hauptpathogene der wichtigsten opportunistischen Systemmykosen dargestellt.

Tabelle 5 - Systemische (opportunistische) Mykosen, in Anlehnung an (60)

Krankheit	Epidemiologie*	Vorkommen	Hauptpathogene
Invasive Candidiasis (81)	Jährliche globale Inzidenz: ~ 750 000	Weltweit	C. albicans , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i> ; Nennenswert: <i>C. auris</i>
Invasive Aspergillose (76)	Jährliche globale Inzidenz: > 300 000 Chronische pulmonale Aspergillose: Globale Krankheitslast: ~ 3 000 000 Allergische bronchopulmonale Aspergillose: Globale Krankheitslast: ~ 4 800 000	Weltweit	Aspergillus fumigatus , <i>A. flavus</i> , <i>A. nidulans</i> , <i>A. terreus</i> und <i>A. niger</i>
Kryptokokken- Meningitis in HIV/AIDS (82)	Jährliche globale Inzidenz: ~ 223 000, 73 % davon in Subsahara-Afrika (83)	Weltweit	Cryptococcus neoformans , <i>C. gattii</i>
Pneumocystis- Pneumonie (77)	Jährliche globale Inzidenz: ~ 500 000	Weltweit	Pneumocystis jirovecii
Mukormykose (79,84)	Jährliche globale Inzidenz: > 10 000 ohne Indien; mit indischen Daten 910 000	Weltweit	Rhizops spp. (R. arrhizus, R. microsporus) , <i>Mucor</i> spp., <i>Lichtheimia</i> spp.
Fusariose (85–87)	Keine globalen Angaben möglich, selten, höchste Inzidenz in Brasilien (85,88)	Weltweit, besonders Brasilien	Fusarium solani spp. Komplex, Fusarium oxysporum spp. Komplex
Scedosporiose/ Lomentosporiose (75,89)	Keine genauen Angaben möglich, sehr selten (88)	Weltweit	Scedosporium apiospermum , <i>S. boydii</i> , <i>S. aurantiacum</i> , L. prolificans

*Quelle: (27) wenn keine andere angegeben wird

Im Folgenden werden die jeweiligen opportunistischen Mykosen etwas genauer beschrieben.

Invasive Hefepilzinfektionen

Die Candidiasis und die Kryptokokkose sind die häufigsten invasiven opportunistischen Hefepilzinfektionen (27). Invasive Candida-Infektionen sind die wichtigsten systemischen Mykosen mit der weltweit höchsten Inzidenz (siehe Tabelle 5) (27,81). Aufgrund der häufigen Kolonisierung von Haut- und Schleimhäuten entstehen die Infektionen meist endogen, können aber auch exogen über zentralvenöse Katheter oder nosokomial über die Hände des Krankenhauspersonals übertragen werden (26). Wichtige Risikofaktoren sind die systemische Gabe von Glukokortikoiden, Kolonisation, parenterale Ernährung, Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika, langer Aufenthalt auf der Intensivstation, abdominalchirurgische Eingriffe, Diabetes mellitus, Hämodialyse sowie sehr niedriges und hohes Alter (26,72). Die Mortalität ist je nach Erreger etwas unterschiedlich, liegt aber in einem Bereich von 35–80 % (72).

Cryptococcus-Spezies werden durch Inhalation über die Lungen in den Körper aufgenommen und können dort als latente Infektion verbleiben (90). Wenn das Immunsystem infolge einer Erkrankung oder iatrogen unterdrückt wird, kann der Pilz disseminieren (90). Dabei wird das Zentralnervensystem bevorzugt, was zu der schweren Erkrankung einer Kryptokokken-Meningitis führen kann (78,90). Vor allem Menschen, die an HIV/AIDS erkrankt sind, sind davon betroffen (78,90). Weitere Risikofaktoren sind iatrogene Immunsuppression, Autoimmunkrankheiten und eine dekompensierte chronische Lebererkrankung (12,90). Die Kryptokokken-Meningitis ist die häufigste Ursache einer Entzündung der Meningen in HIV-Patient*innen und weist die meisten Fälle in Subsahara-Afrika auf (83). Die geschätzte 1-Jahres-Mortalität der Kryptokokken-Meningitis beträgt in Ländern mit niedrigem Einkommen 70 % und, wenn unbehandelt, bis zu 100 % (83). Für Länder mit mittleren Einkommen 40 % bzw. 60 % und für Nordamerika und Europa 20–30 % bzw. 30–45 % unbehandelt (83).

Pneumocystis-Pneumonie

Die Pneumocystis-Pneumonie ist ebenso eine häufige opportunistische Mykose, die bei Menschen nur durch den Erreger *Pneumocystis jirovecii* verursacht wird (80). Der Erreger

wird über die Luft von Mensch zu Mensch übertragen und löst fast nur in der Lunge eine Infektion aus (91). Zudem kann es, aufgrund des Übertragungsweges, zu Ausbrüchen in Krankenhäusern kommen, wo am häufigsten organtransplantierte Menschen betroffen sind (80). Nachdem kein Reservoir des Erregers in der Umwelt identifiziert wurde, nimmt man an, dass kolonisierte oder infizierte Erwachsene oder Kleinkinder als Reservoir dienen (77,80). Denn bereits bei Kleinkindern wurde eine hohe Prävalenz einer Kolonisation von 32 % bis 100 % verzeichnet (77).

Die Erkrankung betrifft vor allem immunsupprimierte Menschen und ist die häufigste Ursache für eine respiratorische Infektion bei Menschen, die an HIV/AIDS erkrankt sind (73). Während früher die meisten Fälle unter den HIV-infizierten Menschen vorgekommen sind, werden nun der Großteil der Pneumocystis-Pneumonie-Fälle bei anderen immunsupprimierten Patient*innenpopulationen nachgewiesen (77,80,92). Zudem wird ein ansteigender Trend in dieser nicht-HIV-infizierten Population verzeichnet (77,93). Zu den Risikofaktoren unter den nicht-HIV-infizierten Patient*innen zählen hämatologische Malignität, immunsuppressive Therapie, Autoimmun- und inflammatorische Erkrankungen, Organtransplantation, Stammzelltransplantation sowie primäre und kongenitale Immundefizienz (77). Die Mortalität der Pneumocystis-Pneumonie wird mit 10–30 % angegeben und ist höher unter den nicht-HIV-Patient*innen (27,92,93). Im Gegensatz zu den anderen Mykosen wird diese Pilzinfektion nicht mit Antimykotika behandelt, sondern mit Antibiotika, die sich als wirksam erwiesen haben (94).

Häufige invasive Schimmelpilzinfektionen

Die Aspergillose ist die häufigste invasive Schimmelpilzinfektion, gefolgt von der Mukormykose (27,92). Die Aspergillose ist eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität unter immungeschwächten Patient*innen und betrifft am häufigsten die Lungen (72). In der Regel sind Patient*innen mit hämatologischen Malignitäten oder diejenigen, die sich einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) oder Organtransplantation unterzogen haben, von der invasiven pulmonalen Aspergillose betroffen (72,76). Weitere Risikofaktoren sind chronische Lungenerkrankungen, wie cystische Fibrose oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), sowie virale Infekte (Covid-19 und Influenza) (72,76). Das Spektrum der Erkrankung ist sehr breit und reicht von allergischen Reaktionen und semi-invasiven Erkrankungen bis zu akuten oder chronischen invasiven Infektionen, die in andere Organe disseminieren können (72,76,95).

Die Mortalität dieser Erkrankung ist mit 30–90 % sehr hoch und kann bei Azol-resistenten Stämmen bis zu 100 % betragen (12,71,72).

Die Mukormykose wird von den Mucorales-Pilzen verursacht und weist ein breites Spektrum an klinischen Manifestationsformen auf. Am häufigsten präsentiert sie sich als rhino-orbitale-zerebrale Mukormykose und betrifft gewöhnlich Patient*innen mit Diabetes mellitus. Die kutane Form kommt am häufigsten bei Traumapatient*innen vor und die pulmonale Mukormykose trifft in der Regel die gleichen Risikopopulationen wie die invasive pulmonale Aspergillose. Dabei kann es auch zu disseminierten Infektionen kommen, die mitunter die höchste Mortalität aufweisen. Die Mortalität der Mukormykose beträgt je nach klinischer Form 30–70 %. (84)

Seltene invasive Schimmelpilzinfektionen

Die Fusariose und Scedosporiose/Lomentosporiose zählen zu den seltenen invasiven opportunistischen Mykosen (88). In Frankreich macht die Fusariose ca. 2 % der invasiven Pilzinfektionen aus (92) und in Brasilien unter den Risikopatient*innen sogar 18 % (96). Schwere invasive und disseminierte Formen der Erkrankungen treten in der Regel bei immungeschwächten Menschen auf, die unter hämatologischen Malignitäten leiden oder sich einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) oder Organtransplantation unterzogen haben (75,85,86,96). Die Mortalität dieser Erkrankungen ist mit 40–70 % in immungeschwächten Patient*innen sehr hoch und die Behandlung ist aufgrund der hohen Rate an Antimykotika-Resistenzen schwierig (12,75,97). Zudem kann es selten vorkommen, dass auch immunkompetente Menschen infiziert werden (75,85). *Scedosporium* spp. können unter anderem die subkutane Erkrankung Eumyzetom hervorrufen und zu zerebralen Infektionen nach einem Beinahe-Ertrinken führen (75). *Fusarium* spp. sind ebenso in der Lage ein Eumyzetom zu verursachen und präsentieren sich in Immunkompetenten häufig als lokalisierte Infektion (85).

3.2.5 Primäre systemische (endemische) Mykosen

Primäre Mykosen werden von dimorphen Pilzen verursacht, kommen hauptsächlich außerhalb Europas vor und zeigen eine unterschiedliche geographische Verteilung (98). Wenn solche Mykosen in Europa vorkommen, wurden sie in der Regel aus endemischen Gebieten importiert (99–102). Sie können nicht nur immunsupprimierte Menschen

infizieren, sondern sind auch in der Lage eine schwere Infektion beim Gesunden auszulösen (98). Unter den endemischen Mykosen kommt die Histoplasmose am häufigsten vor und ist am weitesten verbreitet (98,103). Die verschiedenen Erkrankungen, die geschätzte Epidemiologie, endemischen Gebiete und Hauptpathogene sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Sporotrichose wird ebenso zu den endemischen Mykosen gezählt (98), jedoch aufgrund ihrer klinischen Merkmale unter den subkutanen Mykosen gelistet.

Tabelle 6 - Primäre systemische (endemische) Infektionen, in Anlehnung an (60)

Krankheit	Epidemiologie*	Vorkommen	Hauptpathogene
Blastomykose (104)	Globale Krankheitslast: ~ 3 000	Im mittlere Westen, Süden und Südostern der USA; einige Fälle auch in Afrika und im mittleren Osten beschrieben	Blastomyces dermatitidis
Coccidioidomykose („Valley Fieber“) (105)	Globale Krankheitslast: ~ 25 000	Südwesten der USA, Zentral- und Südamerika	Coccidioides immitis und C. posadasii
Paracoccidioidomykose (106)	Globale Krankheitslast: ~ 4 000	Zentral- und Südamerika (besonders Brasilien mit 80 % aller gemeldeten Infektionen)	Paracoccidioides brasiliensis und P. lutzii
Histoplasmose (98,102)	Globale Krankheitslast: ~ 25 000; jährliche globale Inzidenz ~ 500 000 (inkl. asymptomatischer Infektionen)	Weltweit, besonders in den USA (Osten & Zentral), Südamerika, Afrika (Zentral & Westen), Indien und China	Histoplasma capsulatum
Disseminierte Histoplasmose (98,102)	Jährliche globale Inzidenz: ~ 100 000		
Talaromykose (99)	Jährliche Inzidenz in Südost Asien: ~ 17 300	Tropische und subtropische Regionen im Südosten Asiens (Höchste Fallzahlen in China, Thailand und Vietnam)	Talaromyces marneffeii

<p>Emergomycose (98,107)</p>	<p>77 global nachgewiesene publizierte Fälle zwischen 1990–2022 (107)</p>	<p>Weltweit, höchste Fallmeldung aus Süd- Afrika</p>	<p>Emergomycetes africanus (Süd- Afrika), E. pasteurianus (Europa, Asien, Indien und Afrika) und E. canadensis (Nordamerika)</p>
---	---	--	---

*Quelle: (27) wenn keine andere angegeben wird

Von den sechs verschiedenen endemischen Mykosen wurden vier der Erregerspezies in der Priorisierungsliste pathogener Pilzerreger der WHO gelistet. Mit Ausnahme von *Histoplasma* spp., die mit Rang 6 in der hohen Kategorie eingestuft wurden, sind die *Coccidioides* spp., *Talaromyces marneffe* und *Paracoccidioides* spp. in der mittleren Gruppe aufgeführt. Letztere haben unter allen Erregern den letzten Gesamtrang ermittelt bekommen, weil unter anderem deren Vorkommen auf wenige geographische Gebiete beschränkt ist und somit global von geringerer Bedeutung sind. (12)

4 Material und Methoden

Für die vorliegende Diplomarbeit wurde eine methodische Vorgehensweise gewählt, die auf einem Literaturreview basiert. Zur Durchführung des Literaturreviews erfolgte eine umfassende Literaturrecherche. Dabei wurden verschiedene Datenbanken, insbesondere PubMed, genutzt. Es wurden wissenschaftliche Zeitschriftenartikel, Studien, Reviews, Meta-Analysen, Leitlinien und Guidelines inkludiert, sorgfältig studiert und in die Diplomarbeit integriert. Zudem wurden weitere Quellen berücksichtigt, die beim Durchlesen der in PubMed und Google Scholar gefundenen Literaturstellen zitiert wurden und sich als relevant herausgestellt haben. Die Auswahl der hier einbezogenen Studien erfolgte anhand vordefinierter Kriterien, wie unter anderem der Relevanz der Studie für das vorliegende Thema, der Qualität der Methodik und der Aktualität der Veröffentlichung. Die ausgewählten Artikel wurden sorgfältig gelesen, analysiert und die relevanten Informationen extrahiert. Dabei wurden sowohl englischsprachige als auch deutschsprachige Quellen berücksichtigt. Aktuelle Fachliteratur und Guidelines dienen der Erklärung von pharmakologischen und mykologischen Grundlagen. Die Abbildung in dieser Diplomarbeit wurden mit dem Programm „Inkscape“ erstellt. Für die Erstellung der Zitierungen und des Literaturverzeichnisses wurde das Zitier- und Literaturverwaltungsprogramm „Zotero“ verwendet.

5 Antimykotika

Die Einteilung der Antimykotika erfolgt nach der Ähnlichkeit ihrer chemischen Struktur und ihrem Wirkmechanismus. Die drei wichtigsten Substanzklassen sind die Polyene, Azole und Echinocandine. Antimykotika, welche zur systemischen Behandlung genutzt werden können, haben die größte klinische Bedeutung, da invasive Mykosen eine hohe Mortalität aufweisen (108). Dafür steht neben den drei oben genannten Klassen auch Flucytosin mit sehr eingeschränktem Nutzen als weitere Substanz zur Verfügung (109). Zur Therapie von lokalen Mykosen gibt es eine weitere Auswahl an Antimykotika, die in Punkt 5.6 näher behandelt werden.

5.1 Polyen-Antimykotika

5.1.1 Wirkstoffe

Zu den Polyenen gehören das Amphotericin B (AmB), das als einziges dieser Gruppe intravenös verabreichbar ist, sowie die ausschließlich lokal anwendbaren Antimykotika Nystatin und Natamycin (108). Sie haben einen natürlichen Ursprung und werden von dem Actinobakterium *Streptomyces nodosus* produziert und extrahiert (110). Die Einsatzmöglichkeiten von AmB sind jedoch aufgrund der teils erheblichen Nebenwirkungen, wie der schweren renalen Toxizität beschränkt (111). Um die Toxizität zu reduzieren und die Verträglichkeit zu verbessern, wurden verschiedene lipid-basierte Zubereitungen entwickelt, darunter der AmB-lipid-Komplex, die AmB-kolloidale Dispersion und am weitesten verbreitet das liposomale AmB (AmBisome®) (112). In den folgenden Unterpunkten werden genauer die herkömmliche Zubereitung von AmB und das liposomale AmB (LAmB) besprochen.

5.1.2 Indikationen und Dosierung

AmB stellt mit seinem sehr breiten Wirkspektrum und der seltenen Entwicklung von Resistenzen seit über 60 Jahren weiterhin eine effektive Behandlungsmethode für die meisten schweren systemischen oder tiefen Mykosen dar (113). Die Substanz hat zudem auch einen antiparasitären Effekt und wird zur Behandlung der Leishmaniose vor allem auf dem indischen Subkontinent verwendet (114).

Als konventionelle Zubereitung beträgt die Erhaltungsdosierung von AmB-Na-Desoxycholat (AmB-D) 0,6–1,0 mg/kg pro Tag. Es sollte ein einschleichender Beginn der Dosis erfolgen mit 0,25–0,3 mg/kg pro Tag und einer schrittweisen täglichen Erhöhung von 5–10 mg, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist. Zudem kann eine Testdosis von 1 mg vor Start der Therapie erfolgen, um eine Intoleranz gegenüber dem Arzneimittel feststellen zu können. Die maximale Tagesdosis beträgt für AmB-D 1,5 mg/kg. (115)

Die Dosierung für das LAmB liegt im Bereich von 3 bis 6 mg/kg Körpergewicht pro Tag (116). Dosierungen bis 15 mg/kg pro Tag gelten als tolerabel, wobei die höchsten Plasmakonzentrationen bei 10 mg/kg pro Tag erreicht werden (117).

Zur oralen und topischen antimykotischen Therapie werden die Polyene AmB (Ampho-Moronal®), Nystatin und Natamycin verwendet. Natamycin wird zur Behandlung von Pilzkeratitiden (118) eingesetzt und ist in Österreich laut dem Arzneyspezialitätenregister nicht erhältlich. Das Einsatzgebiet für Nystatin sind Candida-assoziierte kutane, mukokutane, gastrointestinale und vulvovaginale Mykosen (119,120). Topische AmB-Darreichungsformen finden bei einer Vielzahl an kutanen und mukokutanen Pilzinfektionen Einsatz (121).

5.1.3 Pharmakodynamik und Spektrum

Die Wirkung und die Toxizität von Polyenen beruht auf der Bindung und Interaktion mit Sterolen, wobei der exakte Wirkmechanismus von Amphotericin B sich als komplex darstellt und noch nicht vollständig erklärt werden konnte. Nach dem aktuellen Sterol-Sponge-Modell beruht der Haupteffekt der fungiziden Wirkung auf der Bildung von extramembranösen AmB-Aggregaten, die das Ergosterol aus der Pilzzellmembran extrahieren und damit zum Tod der Pilzzelle führen (122,123). Weitere antimykotische Effekte von AmB sind die Bildung von Poren und reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) (124).

In der Spektroskopie wurde nachgewiesen, dass AmB stärker an Membranen, die Ergosterol enthalten, bindet als an Membranen mit Cholesterin (125), was zu einem stärkeren Effekt auf Pilzzellen als auf humane Zellen führt. Dennoch ist die Wirkung von AmB auf humane Zellen groß genug, dass unerwünschte Nebenwirkungen auftreten (124).

Die meisten Erreger von tiefen Organmykosen reagieren sensibel auf AmB, einschließlich einheimische Erreger wie *Candida albicans*, *Candida*- und *Torulopsis*-Arten, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* und die *Mucor*-Spezies, sowie außereuropäischen Erreger wie *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii* (in der Hefephase) und die *Blastomyces*-Arten (108,120).

Die Entwicklung von Resistenzen gegenüber AmB ist äußerst selten und wird durch eine verringerte Ergosterolmenge in der Pilzzellmembran oder durch Mutationen in der Biosynthese von Ergosterol verursacht, wodurch die Bindung von AmB vermindert wird (126,127). Nach dem European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sprechen jedoch *Aspergillus terreus*, *A. flavus*, und *A. nidulans* schlecht auf AmB an (24). Des Weiteren zeigt sich bei *Candida lusitanae* eine höhere Mutationsrate, was häufiger zu einem Therapieversagen bei Verabreichung von AmB führt (128).

5.1.4 Pharmakokinetik

Alle AmB-Zubereitungen werden intravenös verabreicht, weil nach oraler Gabe keine Resorption des Wirkstoffes erfolgt (115). Zudem erfolgt die intravenöse Gabe langsam über ≥ 4 Stunden, um das Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen zu verringern und die Tolerabilität zu erhöhen (115). Nachdem es eine amphotere Struktur besitzt und somit hydrophile und hydrophobe Eigenschaften aufweist, ist es nur schlecht wasserlöslich (129). Darum wird es an Desoxycholat oder verschiedene Lipidträgern gebunden, um es im Wasser lösen zu können (129). Während der AmB-Na-Desoxycholat-Komplex intravenös verabreicht wird, zerfällt er sofort nach Eintritt in den Blutkreislauf und bindet sich stark an Proteine im Plasma (130). Dabei sind konzentrationsabhängig 95–99 % von AmB im Plasma an Proteine (Lipoproteine, humanes Serumalbumin und α -1-saures Glykoprotein) gebunden (131).

Die Serumkonzentration beträgt nach einer Infusion mit 1 mg/kg AmB ungefähr 1,5–2 mg/L (132). Die höchsten Gewebekonzentrationen werden in der Leber und der Milz erreicht, gefolgt von der Lunge und den Nieren (133). Es erfolgt keine Metabolisierung von AmB, sondern es wird unverändert über den Harn und den Stuhl ausgeschieden (134). In der Literatur wird angegeben, dass die initiale Halbwertszeit (HWZ) im Plasma ca. 24 Stunden und die terminale HWZ ungefähr 15 Tage beträgt (113,135). In einer neueren Studie wurde die Halbwertszeit bei gesunden Probanden*innen nach einmaliger Gabe von

2 mg/kg LAmB und 0,6 mg/kg AmB-D untersucht und kam auf eine kürzere terminale Halbwertszeit von 152 ± 116 Stunden für LAmB und 127 ± 30 Stunden für AmB-D (134).

Das liposomale AmB (Ambisome®) weist ein niedrigeres Verteilungsvolumen auf und führt nach Applikation zu höheren Konzentrationen im Blutplasma im Vergleich zur herkömmlichen Darreichungsform (AmB-Desoxycholat) (132,134). Die höchste Plasmakonzentration wird bei 10 mg/kg pro Tag erreicht und zeigt über die Dosierungen von 7,5–15 mg/kg pro Tag eine nicht lineare Pharmakokinetik im Plasma (117). Weiterhin ist die Ausscheidung über die Nieren und den Stuhl weitaus geringer im Vergleich zum AmB-Desoxycholat, was zu einer verringerten renalen Toxizität führt (134). Da die Elimination über die Ausscheidung nur sehr gering ist und die Konzentration im Blut weitaus mehr sinkt als über die Ausscheidung verloren geht, geht man von einem weiteren konzentrationsabhängigen Abbau über das retikuloendotheliale System (RES) aus (134,136). Das AmB-Depot, das sich im RES angelagert hat, wird nur langsam wieder in den Blutkreislauf freigesetzt, weshalb eine verlängerte Ausscheidung bis zu 4 Wochen nach der Infusion nachweisbar war (136). Die initiale Halbwertszeit ist vergleichsweise kürzer und wird mit 6–10 Stunden angegeben (136).

5.1.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Allgemeine Nebenwirkungen

Die infusionsbedingten Nebenwirkungen von AmB werden auf eine Immunreaktion durch Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (Interleukin 1 β , Tumornekrose-Faktor- α , Interleukin 6 und das Interleukin 1ra) sowie Chemokinen von angeborenen Immunzellen zurückgeführt, welche das AmB als mikrobielles Produkt über den Toll-like-Rezeptor 2 (TLR2) und das Oberflächenprotein CD14 erkennen (130,137,138).

Zu den infusionsbedingten Nebenwirkungen von AmB zählen Fieber, Schüttelfrost/Zittern, Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Hypotension oder Hypertension, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Hypoxie, Flushing, Thrombophlebitis und Blutbildveränderungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) (139,140).

In einer großen Studie hat sich gezeigt, dass das Risiko für infusionsbedingte Nebenwirkungen bei LAmB viel geringer ist im Vergleich zu AmB-D (139). Dennoch wird es im Vergleich zu den Azolen und Echinocandinen am schlechtesten vertragen (141).

Bei der Verwendung von AmB und seinen lipiden Zubereitungen werden häufig (Prä-) Medikationen (antipyretisch wirksame Medikamente, Antihistaminika, Antiemetika, Glucocorticoide) eingesetzt, um infusionsbedingte Nebenwirkungen zu behandeln oder zu verhindern und zur Verbesserung der Verträglichkeit. In einem Literaturreview (142) wurden 39 Studien analysiert, um zu prüfen, ob eine Prämedikation (Kombinationen aus Paracetamol, Diphenhydramin, Heparin, Antiemetika, einem Kortikosteroid oder Meperidin) das Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen von AmB und seinen lipiden Zubereitungen reduziert. Die Analyse kam zu dem Schluss, dass ein routinemäßiger Einsatz einer Prämedikation nicht notwendig ist, weil keine signifikante Änderung beim Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen besteht.

Spezifische Nebenwirkungen

- Nephrotoxizität: Nephrotoxische Effekte sind häufig, jedoch geringer bei Verabreichung von LAmB (139). AmB führt zu einer Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen und damit zu einem verminderten renalen Blutfluss und verminderter glomerulärer Filtrationsrate (137). Weiterhin zeigt es eine direkte tubuläre Toxizität durch Interaktion mit Cholesterol, was in weiterer Folge durch die tubuläre Dysfunktion zu einem Verlust von Kalium und Magnesium, renal tubulärer Azidose, Polyurie und Azotämie führt (137,143). Deshalb sollten Blutbild, Nierenfunktion und Elektrolyte während einer Therapie mit AmB regelmäßig kontrolliert werden (137). Die Nephrotoxizität kann durch eine adäquate Hydratation und täglicher Gabe von 1 Liter physiologischer Kochsalzlösung, beginnend einen Tag vor Therapiebeginn mit AmB, vermindert werden (137,144,145).
- Hämatotoxizität: Anämie tritt häufig auf und ist auf eine AmB-induzierte Unterdrückung der Produktion von Erythropoetin zurückzuführen (146).
- Hepatotoxizität: Häufig kommt es zu Erhöhungen der Leberenzyme, jedoch sind Leberfunktionsstörungen, die zu einem Stopp der Therapie führen, selten (147).

- Neurotoxische Reaktionen: Diese können selten auftreten und Verwirrung, Delirium, Tremor, Krämpfe und weitere Symptome umfassen (137).
- Kardiotoxizität: Sehr selten kann es bei zu schneller intravenöser Gabe (≤ 2 Stunden) von AmB-D oder LAmB zu einer schweren Hyperkaliämie mit ventrikulären Arrhythmien kommen, die unter Umständen zu einem Herzstillstand führen können (148).

5.1.6 Kontraindikationen und Interaktionen

Die Kontraindikationen sind eine übermäßige Empfindlichkeit gegenüber AmB sowie eine schwere Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion (108,115).

Das Risiko für nephrotoxische Effekte von AmB kann steigen, wenn es gleichzeitig mit anderen nephrotoxischen Medikamenten eingenommen wird, wie beispielsweise Aminoglykosiden, Cyclosporin und ähnlichen Arzneimitteln (111,139).

5.2 Azolantimykotika

Die Gruppe der Azole umfasst die meisten Substanzen und stellt somit die größte unter den Antimykotika dar (108). Sie unterteilt sich in Imidazole, die zur lokalen antimykotischen Behandlung verwendet werden, sowie in Triazole, die für die systemische Therapie zur Verfügung stehen (108). Imidazole weisen in ihrer Grundstruktur einen heterozyklischen Fünfring mit zwei Stickstoffatomen auf, während Triazole ein drittes Stickstoffatom besitzen (115). Diese Fünfringe spielen eine wichtige Rolle in der antimykotischen Aktivität der Azole und sitzen an unterschiedlichen Positionen der Substanzen (108).

5.2.1 Wirkstoffe

Die synthetische Entwicklung der Substanzklasse erfolgte in den 1960er Jahren mit der Einführung der topisch anwendbaren Imidazole Clotrimazol, Miconazol und Econazol (108,149). Zu den Imidazolen zählen einige weitere Substanzen, darunter auch Bifonazol, Fenticonazol, Sertaconazol, Isoconazol, Oxiconazol und Ketoconazol (108,120). Ketoconazol kann jedoch im Vergleich zu den anderen Imidazolen auch systemisch verabreicht werden (115). Im Jahr 1981 wurde das Imidazol-Derivat Ketoconazol erstmals zur systemischen Behandlung von Pilzinfektionen zugelassen, das jedoch aufgrund der Toxizität und schlechten Ansprechrate zur Entwicklung der Triazole führte (149). Die erste

Generation der Triazole wurde erst Anfang der 1990er Jahre in den Markt eingeführt, bestehend aus Fluconazol und Itraconazol, die ein breiteres Wirkspektrum und eine geringere Toxizität demonstrierten (149). Um das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil zu verbessern, wurde die zweite Generation der Triazole entwickelt, bestehend aus Voriconazol, Posaconazol und Isavuconazol, die zwischen 2002 und 2015 eingeführt wurden (120). Im April 2022 wurde erstmals das oral einzunehmende Tetrazol Oteseconazol (Vivjoa®) zur Behandlung der wiederkehrenden vulvovaginalen Candidiasis bei nicht gebärfähigen Frauen in den USA von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (150). In Europa kam es jedoch bisher zu keiner Marktzulassung.

5.2.2 Indikationen und Dosierung

Imidazole

Es gibt eine Vielzahl an ausschließlich lokal anwendbaren Imidazol-Derivaten, die zur Behandlung von oberflächlichen Pilzinfektionen wie Dermatomykosen, Tinea versicolor sowie kutaner und vaginaler Candidiasis eingesetzt werden (120). Sie stehen in zahlreichen Zubereitungen und Dosierungsstärken zur Verfügung (108), wodurch ein breiter Einsatz in der Therapie von superfiziellen Mykosen gewährleistet ist. Zu den Imidazolen, die lediglich lokal angewendet werden können, zählen beispielsweise Econazol, Bifonazol, Clotrimazol, Sertaconazol, Fenticonazol und viele mehr (108).

Ketoconazol (Fungoral®, Nizoral®, Ketoconazol HRA®)

Ketoconazol verlor im Jahr 2013 seine Zulassung zur systemischen Behandlung von Pilzinfektionen, weil das Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA zu dem Entschluss gekommen war, dass der Nutzen dem hohen Risiko der Hepatotoxizität unterlegen ist (120). Deshalb wird hier auch nur kurz das neue Anwendungsgebiet und die Dosierung erläutert, aber in den späteren Kapiteln nicht mehr auf die systemisch verabreichbare Darreichungsform eingegangen.

Heutzutage wird das Imidazol als Shampoo oder Creme zur Behandlung superfizieller Mykosen und als Ketoconazol HRA® zur systemischen Behandlung eines endogenen Cushing-Syndroms bei Jugendlichen und Erwachsenen über 12 Jahren eingesetzt (115). Die empfohlene orale Dosierung bei Morbus Cushing ist 400–1200 mg pro Tag, die auf zwei oder drei Einzeldosen aufgeteilt wird (115).

Fluconazol (Diflucan®, Flucosept®, Fungata®):

Fluconazol hat ein sehr breites Anwendungsgebiet und kann bei allen Altersklassen zur Behandlung von Schleimhaut-Candidosen, System-Candidosen und Kryptokokken-Meningitis eingesetzt werden. Zudem wird es auch zur Prävention bei Patient*innen mit hohem Rezidivrisiko einer Kryptokokken-Meningitis als Erhaltungstherapie und als Prophylaxe von Candida-Infektionen bei anhaltender Neutropenie verwendet. Bei Erwachsenen kann Fluconazol zusätzlich noch zur Therapie von Kokzidioidomykosen, Dermatomykosen und Genital-Candidosen angewendet werden. Weitere Indikationen bei Erwachsenen sind die Rezidivprophylaxe von Schleimhaut-Candidosen bei HIV-Patienten*innen mit hohem Rückfallrisiko und die Prophylaxe von rezidivierenden Vaginal-Candidosen. Die Behandlung von oberflächlichen Mykosen erfolgt dabei nur, wenn eine lokale Therapie nicht geeignet ist oder nicht ausreicht. (26,151–155)

Die empfohlene Dosierung bei Erwachsenen richtet sich nach der jeweiligen Indikation und deren Schweregrad. Bei Systemmykosen erfolgt eine Initialdosis von 400 mg bis 800 mg am ersten Tag, gefolgt von 200 mg bis 400 mg einmal täglich oral oder als Kurzinfusion. Zur Behandlung von Schleimhaut-Candidosen erfolgt das gleiche Dosierungsschema wie bei den Systemmykosen, jedoch immer mit der halben Dosis. Chronische Candidosen der Schleimhaut und Dermatomykosen werden in der Regel mit 50 mg einmal täglich behandelt und akute Genital-Candidosen mit einer Einzeldosis von 150 mg. Die Rezidivprophylaxe der Schleimhaut-Candidosen erfolgt mit 100 mg bis 200 mg täglich oder dreimal wöchentlich, außer bei rezidivierenden Vaginal-Candidosen, bei der die Erhaltungsdosis 150 mg einmal wöchentlich ist. In der Prophylaxe von Candida-Infektionen unter Neutropenie beträgt die Dosierung 200 mg bis 400 mg pro Tag. (26,151,153)

Bei Kindern betragen die Dosierungen 3–12 mg pro Kilogramm Körpergewicht (156,157). Neugeborene weisen eine langsamere Ausscheidung von Fluconazol auf, weshalb die oben genannten Dosierungen in den ersten vier Lebenswochen nur alle 48–72 Stunden verabreicht werden sollen (156). Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 50 ml/min soll die empfohlene Dosierung halbiert werden (115).

Itraconazol (Itrabene®, Sporanox®, Mytra®):

Itraconazol hat ebenso wie Fluconazol ein breites Anwendungsgebiet und wird bei Erwachsenen zur Behandlung von superfiziellen Mykosen wie mukokutanen Mykosen,

vulvovaginalen Mykosen und oralen Candidosen, sowie bei systemischen Mykosen wie Aspergillose, Candidose, Kryptokokkose und systemischen endemischen Mykoseformen eingesetzt. Die Anwendung von Itraconazol bei Kindern und Jugendlichen sollte aufgrund von begrenzten Daten nur unter sorgfältigem Abwägen des Nutzens und des Risikos erwogen werden (157).

Die empfohlene Dosierung ist 100–200 mg/Tag bis 200 mg zweimal täglich oral. Bei vulvovaginalen Candidosen kann eine eintägige Therapie mit 200 mg 2x/Tag erwogen werden und bei Onychomykosen eine Pulstherapie (26,158). Die Pulstherapie besteht aus der Gabe von 2x200 mg Itraconazol täglich über eine Woche und anschließend drei Wochen Pause (158). In der Regel werden zwei bis drei Pulse durchgeführt und bei schweren Fällen ein vierter Puls (158).

Bei einer Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung notwendig sein (115), jedoch werden aufgrund weniger Daten keine spezifischen Empfehlungen in den Fachinformationen der oralen Darreichungsform ausgesprochen.

Voriconazol (Vfend®):

Voriconazol kann ab einem Alter von 2 Jahren gegeben werden und wird in erster Linie nur bei fortschreitenden, lebensbedrohlichen Pilzinfektionen eingesetzt. Die Anwendungsgebiete nach den Fachinformationen sind die Behandlung einer invasiven Aspergillose, Candidämie bei nicht neutropenischen Patient*innen, schwere invasive Fluconazol-resistente Candida-Infektion sowie durch *Scedosporium* spp. und *Fusarium* spp. verursachte schwere Pilzinfektionen. Zudem kann es auch bei Hochrisikopatient*innen mit allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) zur Prophylaxe invasiver Pilzinfektionen verwendet werden.

Die empfohlene orale Dosierung ist initial 400 mg zweimal täglich gefolgt von 200 mg zweimal pro Tag als Erhaltungsdosis, die auf 2x300 mg gesteigert werden kann. Bei Patient*innen unter 40 kg Körpergewicht müssen die oben genannten Dosierungen halbiert werden. Die entsprechende intravenöse Anfangsdosis ist 6 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich und die Erhaltungsdosis 4 mg/kg Körpergewicht 2x/Tag. Für Kinder von 2 bis < 12 Jahren und Jugendliche von 12 bis 14 Jahren und einem Körpergewicht < 50 kg beträgt die initiale Dosis 9 mg/kg 2x/Tag und die Erhaltungsdosis 8 mg/kg 2x/Tag. Die Anfangsdosis muss bei dieser Patientengruppe intravenös gegeben werden und beträgt in der nachfolgenden oralen Dosierung 9 mg/kg Körpergewicht.

Eine Dosisanpassung aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion ist nicht erforderlich, jedoch sollte bei einer Kreatinin-Clearance von ≤ 50 ml/min eine orale Darreichungsform bevorzugt werden. Bei einer leichten bis mäßigen Leberzirrhose wird empfohlen, die Erhaltungsdosis zu halbieren. (115)

Posaconazol (Noxafil®):

Posaconazol wird ab 2 Jahren und bei Erwachsenen zur Behandlung einer invasiven Aspergillose, Fusariose, Chromoblastomykose, Myzetom und Kokzidioidomykose angewendet, wenn vorher eingeleitete Standardarzneimittel nicht angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen besteht. Zudem kann es auch bei Immunsupprimierten als First-line-Therapie bei einer schweren oropharyngealen Candidose bei erwartetem Nichtansprechen der topischen Therapie eingesetzt werden und bei Erwachsenen auch zur Primärbehandlung einer invasiven Aspergillose. Weiters findet es auch als Prophylaxe für invasive Pilzinfektionen bei Patient*innen mit Immunsuppressionstherapie nach HSZT oder bei anhaltender Neutropenie Anwendung. (115,159,160)

Die empfohlene Dosierung bei einer Suspension zur oralen Applikation für Erwachsene zur Behandlung von therapierefraktären invasiven Pilzinfektionen beträgt 200 mg 4x/Tag auf nüchternen Magen. Wenn die Suspension zu oder unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden kann, können 400 mg 2x/Tag gegeben werden. Bei oropharyngealer Candidose werden am ersten Tag einmal 200 mg als Initialdosis und ab dem darauffolgenden Tag 100 mg 1x/Tag für 13 Tage verabreicht. Die Einnahme sollte immer zu oder kurz nach einer Mahlzeit/Nahrungsergänzungsmittelzufuhr erfolgen. Das gleiche gilt für die Prophylaxe invasiver Pilzerkrankungen, bei der die Dosis 200 mg 3x/Tag beträgt. Bei Verwendung von magensaftresistenten Tabletten oder der Infusionslösung kann die Dosis unabhängig von der Nahrungsmittelaufnahme erfolgen. Die beiden Darreichungsformen können Patient*innen ab 2 Jahren mit über 40 kg Körpergewicht und Erwachsenen gegeben werden, sind aber nicht zur Behandlung der oropharyngealen Candidose geeignet. Für alle anderen Anwendungsgebiete liegt hierbei die Dosierung der Initialdosis am ersten Tag bei 300 mg 2x/Tag und für die anschließende Therapiedauer bei 300 mg 1x/Tag. (115,160)

Für das Alter von 2 bis unter 18 Jahren ist die entsprechende Dosierung 6 mg/kg 2x/Tag und 6 mg/kg 1x/Tag mit 300 mg als Obergrenze (161). Für 2 bis < 18-jährige, die ein

Körpergewicht von 10–40 kg aufweisen, gibt es eine eigene Suspension zum Einnehmen, die ein magensaftresistentes Pulver beinhaltet sowie ein eigenes Dosierungsschema.

Bei Posaconazol ist keine Dosisanpassung aufgrund von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen notwendig (115). Es sollte jedoch bei einer Kreatinin-Clearance von ≤ 50 ml/min eine orale Darreichungsform bevorzugt werden (115).

Isavuconazol (Cresemba®):

Das Anwendungsgebiet von Isavuconazol ist im Vergleich zu den anderen Triazolen begrenzter. Es wird bei Erwachsenen zur Behandlung der invasiven Aspergillose und der Mukormykose, die nicht mit Amphotericin B behandelt werden kann, eingesetzt (162,163). Die empfohlene Dosierung beginnt mit einer Aufsättigungsdosis für die ersten 48 Stunden, die 200 mg alle 8 Stunden beträgt (115). Anschließend folgt die Erhaltungsdosis mit einmal täglich 200 mg (115).

Es ist keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion oder leichter bis mäßiggradiger Leberfunktionsstörung notwendig (164,165).

5.2.3 Pharmakodynamik und Spektrum

Alle Azole greifen in die Synthese des essenziellen Zellmembranlipids Ergosterol der Pilze, durch Hemmung der pilzspezifischen 14α -Demethylase ein. Das Enzym ist Teil der pilzeigenen Cytochrom-P450-Enzyme und für die oxidative Demethylierungsreaktion von Lanosterol, einem wichtigen Schritt in der Ergosterolsynthese, verantwortlich. Durch die Inhibierung des Syntheseschritts verringert sich die Ergosterolmenge in der Zellmembran und 14α -methylierte Vorläuferproteine reichern sich an, wodurch die Funktion der Pilzmembran beeinträchtigt wird. Dadurch wird Einfluss auf die Permeabilität und die Fließfähigkeit der Membran genommen. Zudem wirkt sich das auch auf membrangebundene Enzyme aus, die unter anderem für die Zellwandsynthese wichtig sind. Die Konsequenz ist eine Hemmung der Replikation und des Pilzwachstums. (166,167)

Der Wirkmechanismus der Azole ist jedoch nicht nur auf Pilzzellen beschränkt, sondern führt auch zur Hemmung von Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen in menschlichen Zellen. Dies führt zu einer Vielzahl an Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen. (166)

Azole weisen ein sehr breites Wirkspektrum auf, das Hefepilze wie *Candida* spp. und *Cryptococcus neoformans*, Schimmelpilze wie *Aspergillus* spp., Dermatophyten sowie endemische dimorphe Pilze umfasst (108). Jedoch bestehen je nach Substanz Lücken im Spektrum, die in der Therapie beachtet werden müssen (108). So weist Fluconazol eine eingeschränkte Wirksamkeit gegen *C. glabrata* auf (24). Zudem ist *C. krusei* intrinsisch resistent gegenüber Fluconazol, was in der Behandlung mit dem Arzneimittel beachtet werden muss (24). Weiterhin sind im Spektrum von Fluconazol keine Schimmelpilze wie *Aspergillus* spp. enthalten (24,168).

Es gibt viele molekulare Mechanismen, die zu der Entwicklung einer Resistenz gegen Azole führen können. Häufig erfolgt dies durch eine Überexpression oder Mutation des Enzyms Lanosterol-14 α -Demethylase, das in Hefen auch unter Erg11 und in Schimmelpilze unter Cyp51A bekannt ist. Die Mutationen im Zielprotein beeinträchtigen die Bindung der Azole an das Eisenmolekül der Häm-Bindungsstelle und durch die Überexpression des Enzyms wird eine höhere Arzneimittelkonzentration für die Inhibition benötigt sowie die Empfindlichkeit reduziert. Ein weiterer wichtiger und häufig vorkommender Mechanismus ist ein erhöhter Arzneimitteltransport aus der Zelle. Dieser erfolgt bei *Candida albicans* über eine Hochregulierung der Gene CDR1 und CDR2, die die Aktivität der membran-assoziierten Efflux-Pumpen erhöhen und so zu einer reduzierten Akkumulation von Azolen in der Zelle führen. Weitere Resistenzmechanismen sind Veränderungen in der Arzneimittelaufnahme, chromosomale Anomalien, Mitochondriendefekte, Biofilm-Bildung und eine erhöhte mRNA-Stabilität. Ebenso spielt der zelluläre Stress-Response-Regulator Hsp90 eine wichtige Rolle in der Azol-Toleranz- und Resistenzbildung. (169)

Oft entsteht eine Azol-Resistenz schrittweise durch die Kombination von verschiedenen Resistenzmechanismen. Die Entwicklung solcher Resistenzen ist komplex und von vielen Faktoren abhängig. Neben der Reaktion auf eine Therapie mit Azolen spielt auch die Nutzung dieser Antimykotika-Klasse in der Landwirtschaft eine bedeutende Rolle bei der Resistenzentwicklung. (169)

5.2.4 Pharmakokinetik

Alle Triazole können oral oder intravenös verabreicht werden, wobei die intravenöse Darreichungsform von Itraconazol laut dem Arzneyespezialitätenregister in Österreich nicht verfügbar ist. Unter den anderen intravenös verabreichbaren Triazolen wird Isavuconazol in Form von Isavuconazoniumsulfat, einem wasserlöslichen Prodrug, verabreicht (170,171). Dieser zunächst inaktive Wirkstoff wird nach der Anwendung rasch über Esterasen im Plasma hydrolysiert und damit in die aktive Substanz Isavuconazol umgewandelt (170,171). Damit die Arzneimittel Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol in Lösung gebracht werden können, wird ihnen als Vehikel der Zusatzstoff Sulfobutylether- β -Cyclodextrin (SBECD) hinzugefügt (172–175). Dieser kann bei den intravenösen Darreichungsformen bei einer mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min akkumulieren, weshalb bei diesen Patienten*innen die orale Darreichungsform des Arzneimittels verwendet werden sollte (115,176). Fluconazol ist im Gegensatz zu den anderen Triazolen sehr gut wasserlöslich (115) und benötigt kein Vehikel.

Fluconazol, Voriconazol und Isavuconazol weisen alle eine gute orale Bioverfügbarkeit von > 90 % auf, werden schnell resorbiert und erreichen nach 1–3 Stunden ihre maximale Plasmakonzentration (115,170,177–179). Es hat sich jedoch gezeigt, dass sich die maximale Konzentration von Voriconazol im Plasma und die Area under the Curve (AUC) bei mehrfacher Gabe in Verbindung mit sehr fettreichen Mahlzeiten um ca. 22 % gesenkt haben (177). Deshalb sollte Voriconazol nicht gemeinsam mit fettreicher Nahrung eingenommen werden (177).

Im Gegensatz dazu haben Itraconazol und Posaconazol eine weitaus niedrigere Bioverfügbarkeit von ungefähr 50 % und sollten zur Maximierung der Absorption unmittelbar nach einer vollständigen Mahlzeit eingenommen werden (115,176,180). Insbesondere Posaconazol weist in seinen oralen Darreichungsformen, besonders als Suspension, eine sehr variable Absorption auf und benötigt vor allem das Zuführen einer sehr fettreichen Mahlzeit kurz vor der Einnahme (176,181). Zudem wird das Arzneimittel sehr langsam aufgenommen und seine mediane Resorptionszeit liegt bei 3–5 Stunden (181). Itraconazol weist eine ähnliche Resorptionszeit von 2–5 Stunden zum Erreichen der maximalen Plasmaspiegel auf (115,120).

Das hochlipophile Itraconazol, sowie Posaconazol und Isavuconazol weisen eine hohe Proteinbindung von ca. 99 % auf, penetrieren gut in die meisten Körpergewebe und haben

ein hohes Verteilungsvolumen (178,182,183). Voriconazol zeigt ebenso eine gute Gewebepenetration, mit einem etwas kleineren Verteilungsvolumen und einer geringeren Proteinbindung im Plasma von 58 % (183). Fluconazol weist die geringste Proteinbindung von 12 % sowie die beste Wasserlöslichkeit auf (115,183). Das Verteilungsvolumen entspricht ungefähr dem des Körperwassers mit guter Penetration in die Körperflüssigkeiten und ins Stratum corneum der Epidermis/Dermis (183). Fluconazol und Voriconazol penetrieren zudem gut in das Zentralnervensystem (ZNS) und in die Augen, wobei Fluconazol die höchsten Konzentrationen in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) erreicht (183). Laut Tierstudien erzielen auch Isavuconazol und Itraconazol gute Wirkstoffspiegel im ZNS (182–184). Itraconazol hat bereits seine Wirksamkeit gegen die Kryptokokkose beim Menschen auch bei sehr niedrigen Konzentrationen in der CSF bewiesen (183,185). Posaconazol penetriert am schlechtesten ins ZNS und in die CSF (183).

Die Metabolisierung von Itraconazol, Voriconazol und Isavuconazol erfolgt über Cytochrom-P450-Isoenzyme in der Leber (115,186,187). Itraconazol wird extensiv vor allem über CYP3A4 metabolisiert, wobei der antimykotisch aktive Hauptmetabolit Hydroxy-Itraconazol entsteht (115). Voriconazol wird durch CYP2C9, CYP3A4 und vor allem durch CYP2C19 biotransformiert und zeichnet sich durch eine große interindividuelle Variabilität in der Metabolisierung aus (179,186). Denn das Enzym CYP2C19, das wesentlich an der Biotransformation beteiligt ist, weist einen genetischen Polymorphismus auf, der dazu führt, dass Voriconazol je nach genetischer Varianz sehr langsam bis sehr schnell verstoffwechselt werden kann (179,188). So hat sich gezeigt, dass 15–20 % der asiatischen Bevölkerung die Substanz langsam verstoffwechseln und infolgedessen höhere Wirkstoffspiegel erreichen (189). Bei der Verstoffwechslung entsteht der Hauptmetabolit N-Oxid, der aber nicht zum antimykotischen Effekt beiträgt (179,186). Isavuconazol wird vorwiegend über CYP3A4 und zu kleineren Anteilen über CYP3A5 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT) metabolisiert (187,190). Posaconazol hat ebenso keinen Hauptmetaboliten und wird zu 17 % in der Leber über UGT glucuronidiert (191). Fluconazol wird im Gegensatz zu den anderen Azolen nur gering zu ca. 10 % verstoffwechselt (192).

Die Halbwertszeit (HWZ) von Fluconazol, Itraconazol und Posaconazol beträgt ungefähr $30\text{h} \pm 5\text{h}$ (115). Voriconazol hat eine dosisabhängige HWZ, die weitaus geringer ist und bei 200 mg 6–9 Stunden beträgt (177,193). Die längste HWZ hat Isavuconazol, dessen

Mittelwert nach oraler Gabe 85 Stunden und bis zu 117 Stunden nach intravenöser Verabreichung beträgt (170).

Die Ausscheidung von Itraconazol, Voriconazol und Isavuconazol erfolgt als inaktive Metabolite über den Harn und Stuhl (115,179,194). Posaconazol wird zu zwei Dritteln unverändert über den Stuhl ausgeschieden und nur zu geringen Teilen über den Harn (191). Die Fluconazol-Dosis wird ca. zu 80 % unverändert renal ausgeschieden, weshalb sich bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 20 ml/min) die Halbwertszeit verdreifachen kann und deshalb die Dosis dementsprechend reduziert werden muss (115,195).

5.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemisch verabreichte Azole weisen in der Regel eine gute Verträglichkeit auf (196). In einem systematischen Literaturreview aus dem Jahr 2021 wurden LAmB, Triazole und Echinocandine untereinander in Tolerabilität und Auftreten von Nebenwirkungen nach Organsystem verglichen. Laut dieser Studie wird unter den Triazolen nach Bewertung der Abbruchquote Posaconazol am besten vertragen und Itraconazol sowie Voriconazol am schlechtesten (141).

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Triazole zählen (197–204):

- Gastrointestinale Störungen: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Hepatotoxische Effekte: ansteigende Leberfunktionsparameter (höchste Inzidenz bei Voriconazol), Cholestase, Hepatitis
- Neurologische Störungen: Kopfschmerzen, Benommenheit, Müdigkeit
- Kutane Nebenwirkungen: Hautausschlag
- Zusätzlich am häufigsten bei Voriconazol: Fieber, Schüttelfrost, visuelle Halluzinationen (4–8 %), (transiente) Sehstörungen in bis zu 45 % der Fälle!
- Zusätzlich am häufigsten bei Posaconazol: Fieber, Störung des Elektrolythaushalts (insbesondere Hypokaliämie), Neutropenie
- Zusätzlich am häufigsten bei Isavuconazol: Störung des Elektrolythaushalts (insbesondere Hypokaliämie), Fieber, Konstipation, Hypotension

In dem systematischen Literaturreview von 2021 wurde zudem festgestellt, dass Triazole das höchste Risiko für erhöhte Leberwerte im Vergleich zu den Echinocandinen und LAmB besitzen. Weiterhin wiesen Voriconazol und Isavuconazol die höchsten Inzidenzen für Störungen des Zentralnervensystems auf und Isavuconazol und Voriconazol ein höheres Risiko für allgemeine Nebenwirkungen als Echinocandine. Das Risiko für Störungen des Gastrointestinaltrakts ist höher bei Itraconazol im Vergleich zu den anderen Substanzen und für kardiale Nebenwirkungen hat Posaconazol das höchste Risiko. (141)

Das seltene Auftreten von kardialen Nebenwirkungen wurde ebenso bei allen Azolen beschrieben (205–211). Dabei können Fluconazol, Posaconazol und Voriconazol zu einer Verlängerung und Isavuconazol zu einer Verkürzung des QTc-Intervalls führen (206–210). Itraconazol wirkt negativ inotrop und kann selten schwerwiegende Nebenwirkungen wie Herzversagen, Herzinsuffizienz und Lungenödem verursachen (205).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Langzeitanwendung

Einige potenziell schwere Nebenwirkungen werden auch mit einer Langzeitanwendung (> 4 Wochen) von Azolen assoziiert. In der Regel sind die UAW nach Dosisreduktion oder Absetzen des Azols reversibel. (212)

Folgende Nebenwirkungen werden mit einer Langzeitanwendung von Azolen assoziiert (212):

- Fluorid-Überschuss und Periostitis: Voriconazol, eventuell auch bei Fluconazol und Posaconazol möglich
- Myositis und periphere Neuropathien: Itraconazol und Voriconazol > Fluconazol und Posaconazol
 - Größtes Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von Vinca-Alkaloiden und Calcineurin-Inhibitoren
- Alopezie: Fluconazol und Voriconazol > Posaconazol
- Xerosis: Fluconazol
- Hormonbedingte Nebenwirkungen (Gynäkomastie, adrenale Insuffizienz, Brustspannen, Hyponatriämie, Hypokaliämie): Alle
- Phototoxizität und Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen: Voriconazol

- Höheres Risiko bei Patient*innen, die eine HSZT oder eine Organtransplantation erhalten haben
- Während der Behandlung mit Voriconazol: Meidung von Sonnenlicht, Auftragen von Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor und Tragen entsprechender Kleidung
- (Irreversible) Hepatotoxizität: Alle
 - Hepatische Nekrosen bis akutes Leberversagen möglich
 - Überwachung der Leberfunktionsparameter!
- (Sehr selten) Pankreatitis: Itraconazol und Voriconazol

Für Isavuconazol stehen nur begrenzt Daten zur Langzeitanwendung zur Verfügung, weshalb es in der obenstehenden Aufzählung nicht gelistet ist (212). Bekannt ist die Hepatotoxizität von Isavuconazol und dass es zu einer Verkürzung des QT-Intervalls führt (206,212).

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Fluconazol und Isavuconazol benötigen kein routinemäßiges TDM. Für Voriconazol wird ein routinemäßiges TDM für die meisten Patient*innen empfohlen. Voriconazol weist eine hochvariable intra- und interindividuelle Pharmakokinetik auf, aufgrund einer veränderten Resorption bei mehrfacher Gabe in Verbindung mit sehr fettreichen Mahlzeiten, Arzneimittelinteraktionen und des genetischen Polymorphismus von CYP2C19. Die minimale Wirkstoffkonzentration (C_{\min}) im Blut soll 1–6 mg/L betragen. Da man annimmt, dass der inaktive Hauptmetabolit N-Oxid an der Entwicklung der Phototoxizität beiträgt, kann die Bestimmung des Verhältnisses von N-Oxid zu Voriconazol Hinweise auf den metabolischen Phänotypen geben. (112,120)

Für Itraconazol und besonders für die orale Suspension von Posaconazol wird, aufgrund der variablen gastrointestinalen Resorption und der Arzneimittelinteraktionen, ein TDM empfohlen. Für das TDM von Itraconazol soll die Konzentration seines aktiven Hauptmetaboliten Hydroxy-Itaconazol gemessen werden. Beide Substanzen sollten eine C_{\min} von > 0,5 mg/L aufweisen, um einen Durchbruch der Infektion zu verhindern und die arzneimittelbedingte Toxizität von Itraconazol zu minimieren. (112,120)

5.2.6 Kontraindikationen

Azole sind mäßige bis starke Inhibitoren der Cytochrom-P-450-Isoenzyme, insbesondere CYP3A4 (115,192). Deshalb bestehen eine Vielzahl an Kontraindikationen für die gleichzeitige Anwendung von Triazolen mit bestimmten Arzneimitteln (213).

Dazu zählen eine Reihe von CYP3A4-Substraten, wie Vinca-Alkaloide, Sirolimus und HMG-CoA-Reduktasehemmer (z. B. Atorvastatin), sowie CYP450-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) und Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und langwirksame Barbiturate) (180,192,197,210). So ist es ebenso kontraindiziert Medikamente, die das QT-Intervall verlängern können und über das CYP3A4 metabolisiert werden, wie beispielsweise Terfenadin, gleichzeitig mit Triazolen, mit Ausnahme von Isavuconazol, einzunehmen (210,214). Denn bei gleichzeitiger Anwendung kann deren Plasmakonzentration ansteigen und so zu potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie QT-Verlängerungen, ventrikulären Tachyarrhythmien und Torsade de pointes führen (210,214).

Itraconazol hat als zusätzliche Kontraindikation, dass es bei Patient*innen mit bestehender oder anamnestischer dekompensierter Herzinsuffizienz nur bei sehr schwerer oder lebensbedrohlicher Infektion angewendet werden darf, weil es negativ inotrop wirkt und Herzinsuffizienz auslösen kann (205). Isavuconazol weist als Besonderheit eine konzentrationsabhängige Verkürzung des QTc-Intervalls auf, weshalb es bei Patient*innen mit familiärem Short-QT-Syndrom nicht verabreicht werden darf (206).

Alle Triazole weisen ein teratogenes und embryotoxisches Potenzial in Tierstudien auf, weshalb sie während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden dürfen. Jedoch kann die Anwendung erfolgen, wenn eine sehr schwere und lebensbedrohliche Pilzinfektion vorliegt und der Nutzen für den Fetus größer ist als das mögliche Risiko. Weiterhin zeigten Tierstudien, dass Triazole in die Muttermilch übergehen und deshalb vor der Therapie abgestellt werden muss. Es hat sich jedoch gezeigt, dass eine einzelne Anwendung von 150 mg Fluconazol zur Behandlung einer vaginalen Candidose kein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen darstellt und deshalb während des Stillens und der Schwangerschaft einmalig gegeben werden darf. (215–217)

Eine Behandlung mit Triazolen darf ebenso nicht erfolgen, wenn eine Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe besteht (108).

5.2.7 Interaktionen

Antimykotika der Azol-Gruppe weisen ein hohes Potenzial für Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf, das sich unter den Azolen in der Ausprägung unterscheidet und eine Überprüfung der Fachinformationen notwendig macht (108). Sie sind Inhibitoren und Substrate bestimmter Cytochrom-P-450-Monooxygenasen, insbesondere des wichtigsten Enzyms CYP3A4 des Menschen, und verändern damit die Pharmakokinetik der Substanzen, die über die betroffenen Isoenzyme metabolisiert werden (192). Eine Ausnahme bildet Posaconazol, das über UGT metabolisiert wird und infolgedessen die Konzentration im Plasma durch Substanzen, die dieses Enzym verstärken oder hemmen, verändert wird (176). Zusätzlich haben manche Azole, wie Itraconazol, Posaconazol und Isavuconazol, ebenso eine inhibitorische Wirkung auf die membranassoziierten Transportproteine wie das P-Glykoprotein und das Brustkrebsresistenzprotein (BRCP) (218). Durch die Inhibition dieser Membranproteine kann die Plasmakonzentration entsprechender Substrate steigen und so Arzneimittel-Interaktionen begünstigen (218).

Für eine bessere Übersicht werden im Folgenden alle Triazole sowie die entsprechenden Enzyme und Transportproteine, die durch sie gehemmt werden und für welche Enzyme sie als Substrat dienen, aufgeführt:

- Fluconazol (192): Mäßiger Inhibitor von CYP3A4 und starker Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C19
- Itraconazol (115,218): Starker Inhibitor und Substrat von CYP3A4, Inhibitor von P-Glykoprotein und des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP)
- Voriconazol (115): Starker Inhibitor von CYP2C9 und CYP2C19 und mäßiger Inhibitor von CYP3A4, sowie Substrat dieser Enzyme
- Posaconazol (115,218): Starker Inhibitor von CYP3A4, Substrat für P-Glykoprotein und UGT, Inhibitor von P-Glykoprotein und BCRP
- Isavuconazol (115,218): Substrat für CYP3A4/5, mittelstarker Inhibitor von CYP3A4/5 und Inhibitor von P-Glykoprotein sowie BCRP

Die Anzahl der möglichen Arzneimittelinteraktionen ist groß und in den Fachinformationen nicht vollständig gelistet. Deshalb sollten die Fachinformationen jedes gleichzeitig eingenommenen Arzneimittels vor Beginn jeder Therapie und Änderung der Begleitmedikation sorgfältig geprüft werden, um schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen zu verhindern (108).

5.3 Echinocandine

Die neueste Substanzgruppe zur Behandlung von systemischen Mykosen sind die Echinocandine. Ihre Grundstruktur ist zyklisch, sie sind Lipopeptide und werden semi-synthetisch durch Modifikation aus natürlichen Produkten hergestellt. Die Entwicklung begann 1974 mit der Entdeckung Echinocandin B, das von Fadenpilzen produziert wurde. Neben seinen antimykotischen Eigenschaften wies es eine ausgeprägte hämolytische Wirkung auf. Einige Zeit später wurde Pneumocandin B0 entdeckt, welches zur Synthetisierung von Caspofungin führte. Caspofungin, als erster Vertreter der Echinocandine, wurde erstmals 2001 von der FDA zugelassen. (219)

5.3.1 Wirkstoffe

Die Gruppe der Echinocandine besteht derzeit aus vier Substanzen: Caspofungin (Cancidas®), Micafungin (Mycamine®), Anidulafungin (Ecalta®) und der neueste Vertreter Rezafungin (Rezzayo®) (219). Letzterer erhielt eine Marktzulassung im März 2023 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) und Ende Dezember 2023 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Behandlung einer invasiven Candidiasis (220,221).

5.3.2 Indikationen und Dosierung

Caspofungin (Cancidas®):

Caspofungin wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten*innen mit invasiver Candidiasis, invasiver Aspergillose und als empirische Therapie bei Fieber und Neutropenie verwendet, wenn der Verdacht auf eine Infektion mit Candida oder Aspergillus besteht. Die Anwendung bei invasiver Aspergillose soll dabei nur erfolgen,

wenn eine vorherige Therapie mit AmB, seinen Lipidformulierungen und/oder Itraconazol nicht vertragen wurde oder nicht angesprochen hat. (115,222)

Die Dosierung für Erwachsene erfolgt täglich mit 70 mg intravenös, wobei bei einem Körpergewicht < 80 kg ab dem zweiten Tag 50 mg pro Tag verabreicht werden soll (115). Bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 Monaten und 17 Jahren erfolgt die Dosierung entsprechend der Körperoberfläche mit einer Initialdosis von 70 mg/m² am ersten Tag und ab dem zweiten Tag mit 50 mg/m², wobei bei fehlendem Ansprechen und guter Verträglichkeit auf 70 mg/m² pro Tag erhöht werden kann (157). Die Datenlage für das Alter < 12 Monaten ist nicht ausreichend und die Therapie muss sorgsam abgewogen werden (157). Jedoch können für Neugeborene und Säuglinge unter 3 Monaten 25 mg/m² und für 3 bis 11 Monate 50 mg/m² in Betracht gezogen werden (157). Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig, jedoch muss die Dosierung ab der zweiten Gabe bei Erwachsenen mit einer mäßiggradigen Leberinsuffizienz entsprechend dem Child-Pugh-Score 7–9 auf 35 mg pro Tag reduziert werden (115,222).

Micafungin (Mycamine®):

Micafungin ist bei allen Altersklassen zur Behandlung von invasiven Candidosen und zur Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patientengruppen, die eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation durchlaufen oder bei Erwartung einer Neutropenie, indiziert. Eine weitere Indikation ist die Behandlung einer ösophagealen Candidose. (115)

Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht und beträgt bei > 40 kg zur Prophylaxe 50 mg/Tag, zur Behandlung von invasiver/ösophagealer Candidose 100/150 mg/Tag (115). Bei einem Körpergewicht ≤ 40 kg der oben genannten Reihenfolge entsprechend 1 mg/kg/Tag, 2 mg/kg/Tag und 3 mg/kg/Tag (115). Wenn das Alter < 4 Monaten beträgt, wird zur Behandlung von invasiven Candidosen 4–15 mg/kg/Tag verabreicht (156). Bei Niereninsuffizienz und leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (115,223).

Anidulafungin (Ecalta®):

Anidulafungin kann nach den europäischen Fachinformationen ab einem Alter von 1 Monat zur Behandlung der invasiven Candidiasis eingesetzt werden.

Die Dosierung beträgt für Erwachsene 200 mg als Initialdosis am ersten Tag und darauffolgend 100 mg pro Tag, welche über einen Zeitraum von 180 und 90 Minuten infundiert werden (115). Für die Altersklasse 1 Monat bis < 18 Jahren wird eine initiale Dosierung von 3 mg/kg am ersten Tag empfohlen, die aber 200 mg nicht überschreiten darf und ab dem zweiten Tag 1,5 mg/kg pro Tag, die 100 mg nicht übersteigen darf (224–226). Eine Dosisanpassung bei Nieren- oder Leberinsuffizienz ist nicht notwendig (227).

Rezafungin (Rezzayo®):

Rezafungin ist zur Behandlung der invasiven Candidiasis bei Erwachsenen zugelassen. Es wird empfohlen, das Medikament einmal pro Woche innerhalb einer Stunde zu verabreichen, beginnend mit einer Initialdosis von 400 mg in der ersten Woche und ab der zweiten Woche 200 mg wöchentlich. Das Sicherheitsprofil wurde über vier wöchentliche Gaben hinaus noch nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik wird nicht durch eine Nieren- oder Leberinsuffizienz beeinflusst, weshalb keine Dosisanpassung notwendig ist. (220)

5.3.3 Pharmakodynamik und Spektrum

Der Wirkmechanismus aller Echinocandine ist gleich, sie inhibieren die Produktion von β -(1,3)-D-Glucan durch nicht-kompetitive Bindung an die Untereinheit Fks1p der β -(1,3)-D-Glucan-Synthase und unterscheiden sich somit von anderen Antimykotika mit Ergosterol als Angriffspunkt. Dadurch fällt ein wichtiger Bestandteil der Zellwand aus, was in weiterer Folge zu einer Hemmung des Wachstums der Pilze führt oder zum Tod der Pilzzelle durch die gestörte strukturelle Integrität und die daraus entstehende osmotische Instabilität. (219)

Das Spektrum umfasst vor allem Candida-Spezies, bei denen ein fungizider Effekt beschrieben wird, und Aspergillus-Spezies, bei denen die Echinocandine fungistatisch wirken. Der Unterschied im Effekt ist auf eine variable Zusammensetzung von Glucanen in der Zellwand zurückzuführen. (222,228)

Pilze haben verschiedene adaptive Mechanismen, um den Angriff der Echinocandine auf die Zellwand und den damit einhergehenden Stress zu kompensieren. Durch die verminderte Produktion von β -(1,3)-D-Glucan erhöhen sie über Protein Kinase C, Calcineurin, mitogen-aktivierte Kinase und durch hoch-osmolarische Glycerol-Antwort die

Synthese und den Gehalt von Chitin in der Zellwand, um die Integrität beizubehalten. Weiters können Mutationen in den FKS1-, FKS2- und FKS3-Genen entstehen, welche für die Untereinheiten der Glucan-Synthase kodieren und ihre Sensitivität gegenüber Echinocandinen verringern. Dies führt zu einer β -(1,3)-D-Glucan Produktion trotz Anwesenheit des Antimykotikums. (219,229)

Des Weiteren wird für Echinocandine ein paradoxischer Effekt oder auch „eagle-like“ Effekt beschrieben. Dabei wird bei Konzentrationen über der minimal hemmenden Konzentration (MIC) ein erneutes Wachsen der Pilze beobachtet, das bei weiterer Erhöhung der Konzentration wieder zur Reduktion des Wachstums führt. Der Effekt zeigt sich bei Caspofungin am stärksten, ist jedoch auch bei Micafungin und Anidulafungin nachzuweisen. Er betrifft je nach Echinocandin unterschiedliche *Candida* spp. und wurde auch bei *Aspergillus* spp. beobachtet. Man geht davon aus, dass der Effekt eine Stressreaktion der Pilze darstellt und den Calcineurin-Signalweg, der zur Erhöhung der Chitin-Konzentration in der Zellwand beiträgt, beeinflusst. Die klinische Relevanz ist jedoch umstritten. (222,230)

5.3.4 Pharmakokinetik

Alle vier Vertreter der Echinocandine werden über eine Stunde intravenös verabreicht, da sie ein hohes Molekulargewicht aufweisen und in der Folge die orale Bioverfügbarkeit sehr gering ist. Zudem weisen sie eine Proteinbindung von 97–99 % auf, was zusammen mit dem hohen Molekulargewicht eine Penetration in das Zentralnervensystem und in die Augen verhindert. Die höchsten Gewebekonzentrationen werden in der Leber, Niere, Lunge, Milz und im Darm erreicht, wobei die Gewebepenetration und Konzentration je nach Echinocandin variiert. Die Halbwertszeiten sind für Caspofungin 9–11 Stunden, für Micafungin 11–17 Stunden, für Anidulafungin 24–26 Stunden und für Rezafungin 129–133 Stunden. Demnach werden alle Echinocandine einmal täglich verabreicht, bis auf Rezafungin, das einmal wöchentlich gegeben wird. (183,219,222)

Caspofungin und Micafungin werden in der Leber metabolisiert. Caspofungin wird über Peptid-Hydrolyse und N-Acetylierung und Micafungin über Arylsulfatase und den Katechol-O-Methyltransferase (COMT) Enzymweg in der Leber verstoffwechselt. Anidulafungin hingegen wird nicht in der Leber abgebaut, sondern langsam im Blutplasma unter physiologischen Bedingungen zu einer nicht aktiven offenen Ringstruktur

biotransformiert. Rezafungin wird ebenfalls nicht in der Leber metabolisiert. Die Ausscheidung der Echinocandine erfolgt anschließend überwiegend über biliäre Exkretion über den Kot und in geringerer Menge über den Harn, außer Caspofungin, das in größeren Anteilen über den Harn ausgeschieden wird. Dadurch, dass diese Gruppe der Antimykotika nicht renal metabolisiert wird, muss keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erfolgen. Weiters bestehen nur sehr schwache bis keine Interaktionen mit den Glykoprotein-P-Transportern oder der Cytochrom-P450-Enzymfamilie. (219,220,222)

5.3.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Echinocandine weisen unter den systemisch verabreichbaren Antimykotika die beste Verträglichkeit auf (141), weil sie nicht in den metabolischen Signalweg der humanen Zellen eingreifen. Denn menschliche Zellen haben keine β -(1,3)-D-Glucan-Synthase und kein β -(1,3)-D-Glucan, weshalb Nebenwirkungen seltener als bei anderen Antimykotika auftreten und eher unspezifisch sind.

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zählen (220,222,223,231–234):

- Infusionsbedingt (vermutlich Histamin-vermittelt): Exanthem, Flushing, Dyspnoe, Hypotension, Juckreiz, Gesichtsschwellung, Bronchospasmus und Urtikaria. Diese können durch eine langsamere intravenöse Verabreichung vermindert werden. Weiters wurden anaphylaktische Reaktionen bis zum Schock beschrieben.
- Lokal: Phlebitis/Thrombophlebitis
- Allgemein: Kopfschmerzen, Fieber, Photosensitivität (Rezafungin)
- Gastrointestinale Störungen: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Bauchschmerzen
- Elektrolytstörungen: Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie
- Hepatische Nebenwirkungen (Kontrollen der Leberfunktion notwendig): Erhöhte Leberwerte, selten Hepatitis und Leberversagen
- Hämatologische Störungen: Anämie, Thrombozytopenie

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Es besteht derzeit keine routinemäßige Empfehlung zur TDM für Echinocandine. Es wird jedoch die Durchführung einer TDM für Patienten*innen mit Adipositas (> 120 kg

Körpergewicht), kritisch kranke und pädiatrische Patienten*innen empfohlen. Diese Patientengruppen haben ein erhöhtes Risiko für eine suboptimale Wirkstoffkonzentration und eine damit einhergehende Resistenzbildung. (112,235)

5.3.6 Kontraindikationen

Die einzige Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegenüber Echinocandinen. Eine Verabreichung muss jedoch bei Schwangerschaft und Stillzeit sorgfältig abgewogen werden, da embryotoxische und teratogene Effekte bei Nagetieren und Hasen beobachtet wurden, sowie ein Übergang in die Muttermilch bei Ratten. Daten an Menschen sind nicht vorhanden. (215,217)

Weiters warnt die EMA vor der Anwendung von Micafungin, vor allem bei Patienten*innen mit schwerer Leberinsuffizienz oder chronischen Lebererkrankungen. Denn bei Ratten kam es zur Entwicklung von hepatozellulären Tumoren nach einer Behandlungsdauer von ≥ 3 Monaten, weshalb der Einsatz sorgfältig abgewogen werden muss. (115)

5.3.7 Interaktionen

Das Interaktionspotential von Echinocandinen mit anderen Arzneimitteln ist, aufgrund der so gut wie nicht vorhandenen Metabolisierung über die Cytochrom-P450-Isoenzyme, gering (235).

Mit Caspofungin bestehen die meisten Interaktionen, verglichen mit den anderen Echinocandinen. Bei Kombination mit Rifampicin wird am ersten Tag die minimale Plasmakonzentration (C_{\min}) und die Area under the curve (AUC) von Caspofungin erhöht und nach Erreichen des Gleichgewichtszustandes die C_{\min} um 30 % gesenkt. Das wird dadurch erklärt, dass Rifampicin anfangs Transportproteine und Stoffwechsellenzyme hemmt und anschließend induziert. Deshalb geht man davon aus, dass auch andere Arzneimittel über diesen Interaktionsmechanismus zu verminderten Wirkstoffspiegeln von Caspofungin führen können. Es wird angegeben, dass dies ebenso bei Carbamazepin, Dexamethason, Efavirenz, Phenytoin und Nevirapin zu erwarten ist. Cyclosporin A hingegen erhöht die AUC um 35 % von Caspofungin aufgrund einer reduzierten Aufnahme in die Leber. Ein weiterer Effekt ist dabei ein Anstieg der Lebertransaminasen, weshalb die Leberwerte engmaschig überwacht werden sollten. Des Weiteren kann die C_{\min} von

Tacrolimus um 26 % reduziert werden, wenn es gleichzeitig mit Caspofungin verabreicht wird, wodurch Kontrollen der Wirkstoffspiegel und eine Dosisanpassung von Tacrolimus notwendig sind. (235)

Micafungin wird sehr gering über CYP3A metabolisiert, was zu einer Erhöhung der AUC von Itraconazol, Sirolimus und Nifedipin um ca. 20 % führt. Deshalb müssen toxische Wirkungen der Substanzen überwacht werden und falls notwendig eine Dosisanpassung erfolgen. Von Amphotericin B kann Micafungin die AUC sogar um 30 % erhöhen, weshalb eine Nutzen-Risiko-Abwägung und ein Monitoring der Toxizität von AmB erforderlich sind. (235)

Für Anidulafungin und Rezafungin sind bisher keine klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen bekannt (220,235).

5.4 Flucytosin

Flucytosin, auch 5-Fluorcytosin (5-FC) genannt, ist eine synthetische Substanz, die 1957 ursprünglich als ein Antitumormedikament (236) entwickelt wurde und zur Gruppe der Pyrimidinanaloga gehört. Es ist das einzige Antimykotikum in dieser Gruppe und wird seit 1968 beim Menschen zur Behandlung von Pilzinfektionen eingesetzt (237).

5.4.1 Indikationen und Dosierung

5-FC wird heutzutage aufgrund der geringen therapeutischen Breite, der erheblichen Nebenwirkungen, einer Primärresistenzrate von etwa 5 % für alle *Candida* spp. (238) und der häufig auftretenden Resistenzentwicklung während der Therapie kaum noch verwendet. Es wird fast nur mehr in Kombination mit AmB oder Azolen eingesetzt, um das Auftreten von sekundären Resistenzen zu verringern (239). Kombinationstherapien finden Anwendung zur Induktionsbehandlung der Kryptokokken-Meningitis sowie bei einigen *Candida*-assoziierten Infektionen, wie z. B. Endokarditis, Endophthalmitis und Meningitis (26,151). Weiterhin kann 5-FC zur Behandlung der Chromoblastomykose und Phäohyphomykose verwendet werden (239,240). Die laut dem Hersteller empfohlene intravenöse Dosierung beträgt 100–150 mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf vier Einzeldosen, als Kurzzeitinfusion mit Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz. Jedoch wird Flucytosin (Ancotil®) als Infusionslösung in Österreich laut dem

Arzneispezialitätenregister nicht mehr in Verkehr gebracht. In Deutschland ist es jedoch nach dem Arzneimittelinformationssystem im Handel.

5.4.2 Pharmakodynamik und Spektrum

Flucytosin ist in seiner chemischen Form inaktiv und muss erst in der Zielzelle in seine aktive Form 5-Fluorouracil (5-FU) umgewandelt werden, um seine antimykotische Wirkung zu entfalten. Dafür sind zwei Enzyme erforderlich, die Cytosin-Permease, die für den Transport von 5-FC in die Zelle verantwortlich ist, und die Cytosin-Desaminase, die 5-FC zu 5-FU umwandelt. Die Cytosin-Desaminase ist in Säugetierzellen nicht vorhanden, sondern kommt nur in bestimmten Pilzen (wie Hefepilzen) und Bakterien (z. B. *Escherichia coli*) vor (241). Daher sind Pilzarten, die dieses Enzym nicht besitzen, nicht empfindlich gegenüber 5-FC. (240)

Sobald der Antimetabolit 5-FU in der Zielzelle entstanden ist, entfaltet sich der antimykotische Effekt über zwei Mechanismen. Im ersten Mechanismus wird 5-FU zu 5-FU-Triphosphat (5-FUTP) phosphoryliert und anstelle von Uridylsäure in die Pilz-RNA eingebaut, wodurch die Synthese von Proteinen blockiert wird. Im zweiten Mechanismus wird 5-FU durch die Uracil-Phosphoribosyltransferase zu 5-Fluorodesoxyuridylat-Monophosphat (5-FdUMP) phosphoryliert und blockiert somit die Thymidylat-Synthase. Die Hemmung der Thymidylat-Synthase führt in weiterer Folge zur Blockierung der DNA-Biosynthese. Diese Wirkmechanismen von 5-FC sind für die fungistatischen bis fungiziden Effekte verantwortlich. (240,242)

Das Wirkungsspektrum ist beschränkt und umfasst *Candida*-Spezies, *Cryptococcus neoformans* und Pilze, die Chromoblastomykosen oder Phäohyphomykosen verursachen (239). Resistenzen können entstehen (sekundär) oder bereits bestehen (primär), wenn entweder eines der zuvor erwähnten Enzyme fehlt oder durch Mutationen in den Genen *FCY2* (Cytosin-Permease), *FCY1* (Cytosin-Desaminase) oder *FUR1* (Uracil-Phosphoribosyltransferase) (243). Ein weiterer Mechanismus, der zu Resistenzen führt, ist die vermehrte Synthese von Pyrimidinen, welche mit den Antimetaboliten von 5-FC konkurrieren (240). In vitro konnte gezeigt werden, dass bei *Candida albicans* niedrige Konzentrationen < 25 mg/L von 5-FC oder eine langandauernde Exposition gegenüber dem Pyrimidin-Derivat zur Bildung von sekundären Resistenzen geführt haben (244). Unter den *Candida*-Arten werden im Allgemeinen bis zu ca. 5 % Primärresistenzen

beschrieben, mit der Ausnahme von *Candida krusei*, welcher in ungefähr 95 % der Fälle resistent ist (238) und *Candida auris*, der in einer kleineren Studie zu 60 % Resistenzen zeigte (245).

Anmerkung: 5-FU ist ebenso als eigenständiges Medikament verfügbar. Es gehört zu den Zytostatika und wird zur intravenösen oder oralen Therapie von malignen Tumoren (z. B. gastrointestinale Tumore, Mammakarzinome und HNO-Tumore) sowie auch in der Dermatologie als topische Therapie gegen aktinische Keratosen eingesetzt (149,246,247).

5.4.3 Pharmakokinetik

Die Verabreichung von Flucytosin kann oral oder intravenös erfolgen. Es hat eine hohe Wasserlöslichkeit und eine geringe Proteinbindung. Nach oraler Gabe wird 5-FC schnell vom Körper aufgenommen und erreicht dabei eine Bioverfügbarkeit von bis zu 89 %. Aufgrund der kleinen Molekülgröße, der hohen Wasserlöslichkeit und der geringen Proteinbindung kann es sich gut in die meisten Körpergewebe verteilen. Es erreicht bereits nach 1–2 Stunden bei nierengesunden Patienten*innen die höchsten Plasma- und Gewebekonzentrationen. Dabei werden auch hohe Konzentrationen im CSF erzielt (248), die für die effektive Behandlung von Candida- oder Kryptokokken-Meningitis notwendig sind. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal (90–95 %) über glomeruläre Filtration und sehr geringer Metabolisierung in der Leber. Die Halbwertszeit beträgt bei nierengesunden Menschen 3–4 Stunden, die je nach Grad bei Patienten*innen mit Niereninsuffizienz stark verlängert sein kann. Zudem zeigt sich bei Patienten*innen mit vorgeschädigter Niere eine verlängerte Absorption der Substanz. (240)

5.4.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- Gastrointestinale Störungen (6 %): Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und diffuse Bauchschmerzen. Vereinzelt kann es auch zu ulzeröser Enteritis/Kolitis und Darmperforation kommen. (240)
- Hepatotoxizität (0–25 %): Es können ein reversibler Transaminasenanstieg und vereinzelt auch schwere Leberzellnekrosen und Hepatitis auftreten. (240,249)
- Hämatologische Störungen/Knochenmarksdepression: Es kann zu Anämie, Leukozytopenie/Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und/oder Panzytopenie kommen. Die Schwere und Form der Depression des Knochenmarks

kann sich unterschiedlich präsentieren und tritt häufiger bei Konzentrationen > 100 mg/L und längerer Therapiedauer auf. Weiterhin sind vereinzelt Fälle beschrieben, in denen die Schwere der Knochenmarksdepression einen tödlichen Ausgang genommen hat. (240,250)

Bei Serumplasmakonzentrationen > 100 mg/L treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) häufiger und stärker auf (249). Für das Entstehen der toxischen UAW spielt hauptsächlich der Metabolit 5-FU eine Rolle, welcher unter anderem über das intestinale Mikrobiom aus 5-FC entstehen kann (240,248,251–254). Weiterhin konnte in Studien mit Mäusen gezeigt werden, dass die Kombination aus 5-FC und Amphotericin B dosisabhängig zu einer erhöhten Hepatotoxizität und Nephrotoxizität führt (255,256).

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM):

Es wird empfohlen, eine 5-FC-Plasmakonzentration zwischen < 100 mg/L und \geq 25 mg/L anzustreben, um toxisch bedingte Nebenwirkungen (Knochenmarksdepression und Hepatotoxizität) und die Bildung von Resistenzen zu verringern (112,249,257). Laut dem Literatur-Review der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) (112) sollte die 5-FC-Konzentration im Blut 72 Stunden nach dem Start der Therapie, nach Anpassung der Dosierung, bei Verdacht auf Non-Compliance bei oraler Therapie oder bei Zeichen von toxischen Nebenwirkungen gemessen werden.

5.4.5 Kontraindikationen

- Schwangerschaft
 - Insbesondere im ersten Trimester darf 5-FC aufgrund seiner Teratogenität und Embryotoxizität nicht verabreicht werden. Im zweiten oder dritten Trimester kann es unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in lebensbedrohlichen Situationen in Betracht gezogen werden. (217)
- Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff (108)
- Bekannter (vollständiger) Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) Mangel (258)
 - DPD deaktiviert 5-FU, weshalb ein partieller oder vollständiger Mangel ein erhöhtes Risiko für eine schwere Arzneimitteltoxizität bedeutet (259).

- Eine Inhibition der DPD kann auch durch Arzneimittel (z. B. durch die antiviralen Medikamente Brivudin, Sorivudin und ihren Analoga) erfolgen, weshalb diese 4 Wochen vor der Therapie mit 5-FC abzusetzen sind (115).

5.4.6 Interaktionen

Medikamenteninteraktionen

- Bei gleichzeitiger Einnahme von Cytarabin wird die antimykotische Aktivität von 5-FC gehemmt (240).
- Immunsuppressiva, Zytostatika und myelosuppressive Substanzen können die myelotoxischen Effekte von 5-FC erhöhen und verstärken (115,240).
- Nephrotoxische Substanzen wie Amphotericin B oder Cyclosporin A haben einen Einfluss auf die Halbwertszeit von 5-FC, weshalb die Nierenfunktion bei gleichzeitiger Anwendung besonders überwacht werden muss (115,240).
- Aluminiumhydroxid oder Magnesiumhydroxid haben einen kleinen Einfluss auf die totale Bioverfügbarkeit von 5-FC, durch die Verlängerung der Absorptionsdauer (240).

5.5 In-vitro Wirksamkeit der systemischen Antimykotika in der Übersicht

In einer übersichtlichen Darstellung sieht man in Tabelle 7 die in vitro Wirksamkeit der systemischen Antimykotika, die zur Therapie von invasiven Mykosen eingesetzt werden. Die Pilzspezies wurden auf die am häufigsten vorkommenden Hefen und Schimmelpilze, die klinisch relevant sind, begrenzt. Abhängig von Land oder Kontinent können Resistenzen in der Häufigkeit variieren und so auch die Wirksamkeit des entsprechenden Antimykotikums. Daher wurde bei der Erstellung der Tabelle, soweit möglich, darauf geachtet, Literatur zu verwenden, die die Wirksamkeit durch Testung einer großen Anzahl an Pilzspezies aus verschiedenen Ländern und Kontinenten bestimmt haben.

Tabelle 7 – Wirksamkeit systemischer Antimykotika, eigene Darstellung

		Amphotericin B (24,168,260–262)	Fluconazol (168,261,263)	Itraconazol (260,261,263–265)	Voriconazol (260,261,263,266)	Posaconazol (260,261,263,266)	Isavuconazol (260,261,263,267)	Anidulafungin (260,261,265,268–270)	Micafungin (260,261,265,266,268–270)	Caspofungin (260,261,269,271–273)	Rezafungin (261,274)	Flucytosin (238,275,276)
Grün = gute Wirksamkeit, Orange = mäßige/eingeschränkte Wirksamkeit, Rot = kaum/keine Wirksamkeit, Grau = keine/ungenügende Daten vorhanden												
Hefen	Candida											
	° albicans	Grün	Grün	Grün	Grün	Grün	*	Grün	Grün	Grün	Grün	Grün
	° glabrata	Grün	Orange	Grün	Grün	Grün	*	Grün	Grün	Grün	Grün	Grün
	° parapsilosis	Grün	Grün	Grün	Grün	Grün	*	Orange	Orange	Orange	Orange	Grün
	° tropicalis	Grün	Grün	Grün	Grün	Grün	*	Grün	Grün	Grün	Grün	Grün
	° dubliniensis	Grün	Grün	Grün	Grün	Grün	*	Grün	Grün	Grün	Grün	Grün
	° krusei	Grün	Rot	Grün	Grün	Grün	*	Grün	Grün	Grün	Grün	Rot
	Cryptococcus neoformans	Grün	Grün	Grün	*	*	*	Rot	Rot	Rot	Rot	Rot
Schimmelpilze	Aspergillus											
	° fumigatus	Grün	Rot	Grün	Grün	Grün	Grün	*	*	Grün	*	* #
	° flavus	Orange	Rot	Grün	Grün	Grün	Grün	*	*	Grün	*	* #
	° nidulans	Orange	Rot	Grün	Grün	Grün	Grün	*	*	Grün	Grün	Grün
	° niger	Grün	Rot	Grün	Grün	Grün	Grün	*	*	Grün	Grün	Grün
	° terreus	Rot	Rot	Grün	Grün	Grün	Grün	*	*	Grün	Grün	* #
	Mucorales	Grün	Rot	* *	Rot	* *	Grün	Rot	Rot	Rot	Grün	Grün
	Fusarium spp.	Orange	Rot	Rot	Orange	Orange	*	Rot	Rot	Rot	Grün	Grün
	Scedosporium spp.	Orange	Rot	Rot	Grün	* *	Rot	*	* *	*	Grün	Grün
	Lomentospora prolificans	Rot	Rot	Rot	Orange	Rot	Rot	*	*	*	Grün	Grün

*Nicht zur Therapie einer Infektion mit der Pilzspezies zugelassen

¹ Therapie nur in Kombination mit AmB oder Azolen (151)

nur bei einem pH-Wert von 5 sensibel

Wie in Tabelle 7 zu sehen ist, ist Fluconazol unwirksam gegen Schimmelpilze und gegen *C. krusei* (168). Gegen *Fusarium* spp. und *Lomentospora prolificans* weisen alle Antimykotika eine eingeschränkte Wirksamkeit auf (168,260,270). Isavuconazol ist das einzige Antimykotikum, das nicht zur Therapie von Candida-Infektionen zugelassen ist, obwohl es gegen *Candida* spp. wirksam ist (263). Es gilt zu beachten, dass einige Resistenzmechanismen für die systemischen Antimykotika beschrieben wurden, vor allem bei den Azolen und Echinocandinen (169). In diesem Sinne soll bedacht werden, dass besonders bei *Candida* spp., *Aspergillus* spp. und *Cryptococcus* spp. Resistenzen auftreten können (169) und die Tabelle nur eine allgemeine Darstellung der in vitro Wirksamkeit aufzeigt.

5.6 Weitere Antimykotika zur Therapie von superfiziellen Mykosen

5.6.1 Allylamine

5.6.1.1 Wirkstoffe, Indikationen und Dosierung

In den 1980er Jahren wurden Allylamine erstmals zur Therapie von lokalen Pilzinfektionen zugelassen (277). Die einzigen beiden klinisch wichtigen Vertreter sind Naftifin (Exoderil®), das in den 1980er auf den Markt kam und Terbinafin (Amykal®, Lamisil®, Myconormin®, Terbiderm®), das erstmals Anfang der 1990er Jahre zugelassen wurde (108).

Beide stehen in topischen Darreichungsformen als 1–2%ige Creme, Lösung und Gel zur Behandlung von Dermatomykosen und *Tinea versicolor* zur Verfügung (278). In Österreich werden nur 1%ige Cremes und Lösungen der beiden Arzneimittel vertrieben.

Terbinafin gibt es zusätzlich auch als 250 mg Tablette zur systemischen Verabreichung und Behandlung von Dermatophyosen (278,279). Die Dosierung beträgt 250 mg einmal pro Tag für 4–6 Wochen, außer bei der Onychomykose der Zehennägel, bei der die Behandlungsdauer durchschnittlich 3 Monate beträgt (278,279).

5.6.1.2 Pharmakodynamik und Spektrum

Wie auch einige andere Antimykotika-Klassen greifen sie in die Biosynthese von Ergosterol ein. Im Vergleich mit den Azolen und Morpholinen geschieht dies jedoch in einem früheren Syntheseschritt. Sie hemmen das Enzym Squalenepoxidase, das für die Umwandlung von Squalen in Squalenepoxid, einer Vorstufe von Lanosterol, verantwortlich ist. In weiterer Folge führt dies zu einer Anreicherung von Squalen und einem Mangel von Ergosterol in der Plasmamembran, wodurch deren Funktion gestört wird und im Tod der Pilzzelle resultiert. (108,278)

In diesem Sinne üben Allylamine eine fungizide Wirkung gegen Dermatophyten, Schimmelpilze und wenigen dimorphen Pilzen aus. Bei Hefen wurden, abhängig von der Spezies, fungistatische bis fungizide Effekte beobachtet. Obwohl diese Gruppe von Antimykotika ein breites Wirkspektrum aufweist, werden sie vorwiegend zur Behandlung von Dermatophyteninfektionen eingesetzt. Denn gegenüber *Trichophyton* spp, *Microsporum canis* und *Epidermophyton floccosum* zeigen sie die stärkste Wirksamkeit. (277,280)

Resistenzen können sich durch verschiedene Mutationen in Genen, die für die Squalenepoxidase zuständig sind, entwickeln (281). Der multiresistente indische Genotyp *T. indotineae* weist eine besonders hohe Resistenz gegenüber Terbinafin und Naftifin auf (281). Etwas mehr als die Hälfte der untersuchten Isolate des indischen Genotyps wiesen in einer Studie von 2021 einen MIC von > 16 mg/L auf (281). In einer multizentrischen Studie von 2020 wurden sogar bis zu 71 % der Isolate aus Indien als resistent gegenüber Terbinafin gewertet (42).

In einer dänischen Studie (282) wurde die Terbinafin-Resistenz aus *Trichophyton*-Isolaten von 2019–2020 erhoben und mit den Daten von 2013–2018 verglichen. Sie zeigten im Vergleich mit den Vorjahren einen Anstieg der Resistenzen gegenüber Terbinafin. *T. rubrum* machte 80 % der Isolate aus und wies in etwas mehr als der Hälfte der Fälle eine Terbinafin-Resistenz auf. Der hochresistente indische Genotyp *T. indotineae* ist dort bereits seit 2018 präsent und trägt zum Anstieg der Resistenzen bei. (282)

5.6.1.3 Pharmakokinetik

Die Resorption von oralem Terbinafin ist mit > 70 % gut, jedoch führt ein First-Pass-Metabolismus zu einer absoluten Bioverfügbarkeit von nur ca. 40 % (108,283).

Maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht und betragen dabei ungefähr 1,0 mg/L (284). Dabei ist es zu 99 % an Proteine gebunden und weist ein hohes Verteilungsvolumen auf (108,284). Da es hoch lipophil und keratophil ist, konzentriert es sich am stärksten in der Haut (Stratum corneum und Talg) und im Fettgewebe (283,284).

Die Metabolisierung erfolgt intensiv über eine Reihe von Enzymen aus den CYP450-Isoenzymen (108). Die größte Beteiligung zeigen die Isoenzyme CYP3A4 und CYP2C9, die für 80 % der Verstoffwechslung verantwortlich sind (285). Weitere metabolisierende Enzyme sind CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2B6 und CYP2D6 (285).

Die aus der Metabolisierung entstandenen antimykotisch unwirksamen Metabolite werden vorwiegend über den Harn und zu einem Fünftel über den Stuhl ausgeschieden (279,286).

Die angegebene initiale Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 17 Stunden und die terminale Halbwertszeit ungefähr 2–3 Wochen (108,287). Die Terbinafin-Clearance reduziert sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und Leberfunktionsstörung, wodurch eine Dosisreduktion erforderlich sein kann (283).

5.6.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die topischen Darreichungsformen der Allylamine können zu leichten lokalen Reaktionen wie Pruritus, Trockenheit, Reizungen, Schmerzen, brennendem/stechendem Gefühl und Erythem am Applikationsort führen. Zudem erfolgt nur eine minimale systemische Absorption. (278)

Die orale Gabe von Terbinafin kann milde bis mäßige Nebenwirkungen verursachen, die in der Regel vorübergehend sind. Zu den häufigen UAW zählen gastrointestinale Beschwerden und kutane Reaktionen wie Dermatitis. Als weitere Nebenwirkungen können Müdigkeit, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Geschmacksstörungen und erhöhte Leberenzymwerte vorhanden sein. Sehr selten können schwere UAW auftreten, zu denen schwere Hautreaktionen, Leberversagen und thrombotische Mikroangiopathie zählen. (278,279,283)

5.6.1.5 Kontraindikationen und Interaktionen

Eine Kontraindikation besteht bei Überempfindlichkeit gegenüber Terbinafin sowie bei chronischen oder akuten Lebererkrankungen (108).

Bei Anwendung in der Schwangerschaft liegen nur ungenügend Daten vor, weshalb der Einsatz streng abgewogen werden muss. In der Stillzeit gilt es vor der Anwendung oraler Gaben abzustillen, da es in die Muttermilch übergeht. (217)

Obwohl die Verstoffwechslung von Terbinafin nur $< 5\%$ der CYP450-Enzyme beansprucht und damit ein niedriges Interaktionspotential aufweist, bestehen einige Arzneimittelinteraktionen, die bei einer Therapie beachtet werden müssen (279). So erhöhte Rifampicin bei gleichzeitiger Anwendung die Terbinafin-Clearance um 100% und Cimetidin sowie Terfenadin führten zu einer Steigerung der Plasmakonzentration von Terbinafin um 33% bzw 16% (283). Zusätzlich hemmt Terbinafin das Enzym CYP2D6 und kann dadurch einige weitere Interaktionen verursachen (278).

5.6.2 Morpholine

Amorolfin (Exorolfin®, Loceryl®, Amorocutan®) ist ein Morpholin-Derivat und wurde 1981 erstmals eingeführt (288). Es ist der einzige Wirkstoff aus dieser Gruppe, der klinisch genutzt wird, und auch nur zur lokalen Therapie geeignet ist (289). Die Substanz steht in Österreich und Deutschland als antimykotischer Nagellack zur Therapie der Onychomykose zur Verfügung.

Der Wirkmechanismus ähnelt dem der Allylamine, Azole und Thiocarbamate, indem es in die Biosynthese von Ergosterol eingreift. Das erfolgt jedoch an späterer Stelle der Synthese als bei den anderen Antimykotika durch Inhibierung der Delta-14-Reduktase und der Delta-7-8-Isomerase. Durch die Hemmung der beiden Enzyme verringert sich die Ergosterolmenge und untypische Sterole akkumulieren in der Plasmamembran, wodurch deren Funktion beeinträchtigt wird. Daraus resultiert ein fungistatischer bis fungizider Effekt. (108,288)

Das Wirkspektrum ist breit und umfasst Dermatophyten, Hefen, einige Schimmelpilze und auch andere pathogene Pilze (288). Bei den Bakterien reagieren nur die Actinomyces sensibel (288). Resistenzen können sich im Vergleich zu den anderen Antimykotika mit demselben Angriffspunkt schwerer entwickeln, weil die Pilzzelle Gene für zwei verschiedene Enzyme mutieren muss (289).

Die alkoholhaltigen antimykotischen Nagellacke enthalten 5% Amorolfin, dessen Konzentration nach Verdunstung des Lösungsmittels auf 27% ansteigt. Es penetriert gut in den Nagel und das Nagelbett, wird nur sehr gering systemisch absorbiert und akkumuliert

nicht im Körper. Der Nagellack wird 1–2 Mal pro Woche aufgetragen und muss vor der nächsten Anwendung mittels Nagelfeile entfernt werden. (288)

Zu den lokalen Nebenwirkungen zählen Nagelverfärbungen, Onycholyse, brennendes Gefühl auf der Haut und Erytheme (288).

5.6.3 Ciclopirox

Ciclopirox, ein Hydroxy-Pyridon-Derivat, wird nur lokal angewandt, und das schon seit den 1990ern in Form eines antimykotischen Nagellacks (288). Nach Überprüfung des österreichischen Arzneyspezialitätenregisters im März 2024 wird Ciclopirox nur mehr unter den Markennamen Kitonail® und Ciclocutan® als wirkstoffhaltiger Nagellack in Verkehr gebracht. Aber es steht auch in anderen Darreichungsformen unter dem Markennamen Batrafen® als (Vaginal-)Creme und Lösung zum äußerlichen Auftragen in Deutschland zur Verfügung.

So wird es neben der Behandlung einer milden bis mäßigen Onychomykose ebenso zur Behandlung aller Dermatomykosen der Haut sowie gegen die vaginale Candidiasis, seborrhoische Dermatitis und Pityriasis versicolor eingesetzt (288).

Der Wirkmechanismus ist komplex und unterscheidet sich von den anderen lokal anwendbaren Antimykotika (290). Er beruht auf einer Komplexbildung mit trivalenten Metallionen, insbesondere Fe^{3+} , was zu einer Störung des Eisenmetabolismus der Pilzzelle führt und metallabhängige Enzyme, wie Cytochrome, Katalasen und Peroxidasen, inhibiert (288,290). Daraus resultieren, je nach Konzentration und Kontaktzeit mit der Pilzzelle, fungistatische bis fungizide Effekte (290). Der vielschichtige Mechanismus führt zu einem sehr geringen Risiko für Resistenzbildungen, welche bisher nur in Einzelfällen gemeldet wurden (290).

Das Wirkspektrum von Ciclopirox ist sehr breit und umfasst fast alle klinisch relevanten Dermatophyten, Hefepilze und Schimmelpilze (290). Zusätzlich hat es auch eine antibakterielle Wirkung auf einige gramnegative und grampositive Bakterien und ist deshalb auch gut für gemischte Infektionen einsetzbar (288). Weiters wurde ein antiinflammatorischer Effekt beschrieben, der über die Hemmung der Arachidonsäure-Kaskade und der damit einhergehenden Inhibition der Synthese von Prostaglandinen und Leukotrienen stattfindet (288,291).

Der Wirkstoffgehalt von Ciclopirox beträgt in Cremes und Lösungen 1 % und in Nagellacken 8 %. Über die Haut werden ungefähr 1,3–2,4 % systemisch absorbiert und vaginal 7–9 %. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit von Ciclopirox wird es in Form des etwas besser löslichen Salzes Ciclopirox-Olamin in Cremes beigemischt. In Nagellacken ist es als freie Säure in niederen Alkanolen gelöst. Als Arzneimittelabgabesysteme werden entweder wasserunlösliche Polymere beigemischt oder in der neueren Generation das Vehikel Hydroxypropyl-Chitosan (HPCH). Das HPCH ist ein wasserlösliches, semisynthetisches Biopolymer und wird in einer wässrig-alkoholischen Lösung appliziert. Gegenüber der wasserunlöslichen Variante hat es den Vorteil, dass es durch Wasser leicht abwaschbar ist und keine abrasiven Prozeduren oder Nagellackentferner benötigt werden. Zudem zeigt es eine stärkere Affinität zu Keratin und eine verbesserte Nagelpenetration, was die Effektivität gegenüber dem herkömmlichen Vehikelsystem erhöht. (290)

Der Arzneistoff wird sehr gut vertragen und kann selten milde lokale Nebenwirkungen verursachen, die bei weniger als 5 % der Patient*innen auftreten (290). Dazu gehören Brennen, Juckreiz, Schmerzen, Irritation und Rötung an der behandelten Stelle (290).

5.6.4 Thiocarbamate

Zu den Thiocarbamaten zählen Tolnaftat (Tinatox®) und Tolciclat (292), welche beide in Österreich laut dem Arzneispezialitätenregister im März 2024 nicht im Handel sind. Von den beiden Substanzen wird nach dem deutschen Arzneimittelinformationssystem nur Tolnaftat in Deutschland unter dem Markennamen Tinatox® vertrieben.

Tolnaftat steht als 1%ige Creme und Lösung zur Anwendung auf der Haut zur Verfügung und wird zur lokalen Behandlung von Dermatomykosen eingesetzt, die durch Dermatophyten verursacht werden (292).

Thiocarbamate haben einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Allylamine und hemmen die Squalenepoxidase, die ein essenzielles Enzym für die Biosynthese von Ergosterol darstellt. Dadurch kommt es zur Akkumulation von Squalen und einem Mangel an Ergosterol. Eine ausreichende Wirksamkeit wird nur bei Dermatophyten erreicht. (292)

5.6.5 Griseofulvin

Griseofulvin gehört zu den ältesten Antimykotika und wurde 1959 von der FDA erstmals zur Therapie von Dermatophyosen zugelassen. Es wird oral verabreicht und wirkt spezifisch gegen die Dermatophyten *Microsporum*, *Trichophyton* und *Epidermophyton*. Zu den weiteren Einsatzgebieten zählt die Therapie der Onychomykose und anderer superfizieller Pilzinfektionen, die eine Resistenz gegenüber topischen Antimykotika aufweisen. (120,293)

Der Wirkmechanismus von Griseofulvin beruht auf der Bindung an Tubulin, was in weiterer Folge zur Störung des Zusammenbaus der Mikrotubuli und der Formation des Spindelapparats führt. Dadurch wird die mitotische Zellteilung inhibiert und ein fungistatischer Effekt erzielt, der nur gegen die drei oben genannten Dermatophytenspezies wirkt. (120)

Die gastrointestinale Resorption von Griseofulvin ist aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit sehr variabel und wird durch die Einnahme einer sehr fettreichen Mahlzeit verbessert (293,294). Innerhalb von 4 Stunden erreicht die Substanz die Keratinschicht, wo das Ansprechen auf die Therapie von der Stärke der Schicht und der Wachstumsgeschwindigkeit abhängt, die bekanntermaßen bei den Zehennägeln am dicksten bzw. am langsamsten ist (293). Griseofulvin hat eine Halbwertszeit von 9–24 Stunden, wird fast vollständig in der Leber metabolisiert und seine Metabolite über den Harn und den Stuhl ausgeschieden (120,293).

Häufig kommen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sowie allergische Hautreaktionen wie Hautausschlag, Urtikaria und Juckreiz vor. Zusätzlich kann es Photosensitivität auslösen und den Effekt von Alkohol verstärken. Zudem zählt Griseofulvin zu den CYP450-Induktoren und verursacht viele Arzneimittelinteraktionen, die beachtet werden müssen. Die Substanz ist kontraindiziert bei Porphyria cutanea tarda und Schwangerschaft. (120,217)

Aufgrund der vielen Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen wird Griseofulvin in vielen Fällen durch Azole und Terbinafin ersetzt (120). In Deutschland und Österreich ist es laut den Arzneimittelregistern im Jahr 2024 nicht mehr im Handel.

5.7 Antimykotika in Ausblick

Es gibt einige potenziell zukünftige Antimykotika, die derzeit entwickelt werden und sich in fortgeschrittenen Studienphasen befinden oder bisher nur von der FDA in den Vereinigten Staaten zugelassen wurden. Die meisten besitzen einen ähnlichen Wirkmechanismus wie die Azole (Eingriff in die Ergosterolbiosynthese) und die Echinocandine (Eingriff in die 1,3- β -Glukansynthese) (109). Darunter befinden sich die Tetrazole, eine neue Generation von Azolen, die entwickelt wurde, um selektiver an die pilzliche 14 α -Demethylase zu binden und damit ein verbessertes Effektivitäts- und Sicherheitsprofil aufweisen sollen (109,120). In diesem Kapitel werden nur Antimykotika behandelt, die systemisch verabreicht werden.

5.7.1 Echinocandine oder Ähnliche

Rezafungin (Rezzayo®) ist das neueste Antimykotikum, das von der EMA Ende Dezember 2023 die Marktzulassung erhielt und bereits zuvor im Jänner 2021 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Medikament“) festgelegt wurde (221). Es wird zur Behandlung der invasiven Candidiasis bei Erwachsenen eingesetzt und weist eine besonders lange Halbwertszeit auf, weshalb es nur einmal wöchentlich verabreicht werden muss (220). Im Kapitel 5.3 „Echinocandine“ wurde Näheres über den 4. Vertreter dieser Antimykotika-Klasse beschrieben.

Ibrexafungerp (Brexafemme®) wurde im Juni 2021 von der FDA zur Behandlung der vulvovaginalen Candidiasis bei erwachsenen Frauen zugelassen (295). Im gleichen Jahr im November bekam es den Orphan-Arzneimittel-Status von der EMA, aber eine Marktzulassung stand 03/2024 bisher noch nicht. Seit über 20 Jahren ist es die erste neuartige Antimykotika-Klasse, die von der FDA genehmigt wurde (295). Die Substanz ist ein Triterpenoid-Antimykotikum, wird oral als Tablette verabreicht und ist, wie die Echinocandine, ein Glucan-Synthase-Hemmer (295). Der Unterschied zu den Echinocandinen liegt in der chemischen Struktur und in der Bindungsstelle an der Glucan-Synthase, die noch nicht vollständig festgestellt wurde (295). In vitro zeigt es eine gute Aktivität gegen *Candida* spp. inklusive Fluconazol- und Echinocandin-resistenten Stämmen, wie *C. glabrata* und *C. auris*, sowie *Aspergillus* spp. (295). Derzeit wird noch die Effektivität in der Behandlung einer invasiven Candidiasis und invasiven Aspergillose untersucht (295,296).

5.7.2 Azole

Oteseconazol (Vivjoa®) ist ein orales Tetrazol, das zu der Gruppe der Azolantimykotika gehört (150). Der Wirkmechanismus ist gleich wie bei den anderen Azolen, nur dass es als Tetrazol eine stärkere Affinität zur Pilz-14 α -Demethylase aufweist (150). Demnach werden CYP-Enzyme des Menschen schwächer beeinflusst, als es bei den anderen Azolen der Fall ist und Nebenwirkungen reduziert (150). Sein Wirkspektrum umfasst *Candida* spp., inklusive Fluconazol-resistente Stämme sowie *Cryptococcus neoformans* (150). Im April 2022 wurde es von der FDA zur Behandlung der wiederkehrenden vulvovaginalen Candidiasis bei nicht gebärfähigen Frauen erstmals zugelassen (150). In Europa kam es jedoch zu keiner Marktzulassung, weil die EMA zur Qualität und Wirksamkeit der Substanz Bedenken hatte und das Unternehmen vor der letzten Fragerunde zum Arzneimittel den Antrag zurückzog (297).

Quilseconazol und **VT-1598** sind weitere orale Tetrazole in Entwicklung mit unterschiedlichem Wirkspektrum *in vitro*. Quilseconazol wirkt *in vitro* gegen *Cryptococcus* spp. und VT-1598 gegen *Coccidioides* spp., *Candida auris*, *Aspergillus* und *Rhizopus arrhizus*. (120)

Opelconazol ist ein inhalatives Triazol, das zur Behandlung der pulmonalen Aspergillose entwickelt wird. Durch die Inhalation erreicht es hohe lokale Konzentrationen, die sich lange in der Lunge halten. Es wird nur gering ins Blut aufgenommen, was die systemischen Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen reduziert. Derzeit findet eine Phase-II-Studie zur Prävention und eine Phase-III-Studie zur Effektivität statt. (120,296) Es bekam im Jänner 2023 den Orphan-Arzneimittel-Status von der EMA zur Behandlung der invasiven Aspergillose, aber eine Marktzulassung stand 03/2024 bisher noch nicht.

TFF Voriconazol ist eine neue Darreichungsform von Voriconazol, die entwickelt wird. Es stellt ein Pulver zum Inhalieren dar und soll ebenso die gleichen Vorteile wie Opelconazol besitzen und auch zur Behandlung einer pulmonalen Aspergillose eingesetzt werden. Derzeit werden Phase-II-Studien dazu durchgeführt. (296)

5.7.3 Neuartige

Fosmanogepix ist ein neuartiges Antimykotikum, das über systemische Phosphatasen in die aktive Substanz Manogepix umgewandelt wird und oral oder intravenös verabreicht werden kann. Es unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus gänzlich von den anderen Antimykotika, indem es über die Hemmung des Enzyms Gwt1 (Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-verankerte Wandproteintransfer 1) die Integrität der Zellwand beeinflusst und das Wachstum der Pilze inhibiert. Durch die Hemmung der GPI-verankerten Proteinbiosynthese wird die Bildung von Mannoproteinen gestört, die einen wichtigen Beitrag für die Zellwand leisten. Es hat ein breites Wirkspektrum zu dem viele Hefen und Schimmelpilze zählen. Unter den *Candida* spp. wird *C. krusei* nicht im Spektrum erfasst, jedoch einige Fluconazol- und Echinocandin-resistente Stämme. Auch unter den *Aspergillus* spp. werden resistente Stämme erfasst. Derzeit wird seine Rolle in der Behandlung von *Candida*-, *Aspergillus*- und *Cryptococcus*-Infektionen untersucht. Phase-II-Studien stehen noch aus. (120,296,298)

Die Substanz bekam im Juli 2022 den Orphan-Arzneimittel-Status der EMA zur Behandlung der invasiven Candidiasis, aber eine Marktzulassung stand 03/2024 bisher noch nicht.

Olorofim ist eine vielversprechende Substanz der Orotomid-Gruppe, einer neuartigen Antimykotika-Klasse, die oral oder intravenös verabreicht werden kann. Es hemmt das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase und greift damit in die Pyrimidin-Biosynthese ein. Dadurch wird die Formation von UDP-Zuckern und Substraten für die 1,3- β -D-Glukansynthase gehemmt und fungistatische bis fungizide Effekte erzielt. Seine antimykotische Aktivität richtet sich gegen *Aspergillus* spp. inklusive resistenter Stämme und Biofilme, sowie einigen anderen Hyalohyphomyzeten, Phäohyphomyzeten und *Coccidioides* spp. Doch *Candida* spp. und Mucorales werden nicht im Spektrum erfasst. Es befindet sich derzeit in Phase-III-Studien und seine Rolle in der Behandlung von invasiven Pilzinfektionen, wie Aspergillose, Scedosporiose und Lomentosporiose, wird derzeit noch untersucht. (120,296,298)

Die Substanz bekam im Jänner 2022 den Orphan-Arzneimittel-Status der EMA zur Behandlung der invasiven Scopulariopsis, aber eine Marktzulassung stand 03/2024 bisher noch nicht.

Es gibt noch einige weitere Antimykotika, die in der Entwicklung und in Studien noch nicht so weit sind wie die bisher genannten. Darunter sind beispielsweise zyklische Hexapeptide und Encocleated-AmB in einer Lipid-Nanokristall-Formulierung zur oralen Gabe (296,298). Zudem wird an neuen Therapie-Strategien wie magnetischen Nanopartikeln geforscht (299).

6 Resistenzen

Die Definition von Resistenz im klinisch-mikrobiologischen Labor ist, wenn die minimal hemmende Konzentration (MHK) einer Spezies über dem festgelegten Breakpoint (Grenzwert) liegt. Der Breakpoint für jede Spezies in Bezug auf die Substanz wird durch standardisierte Assays erhoben. Resistenz kann auch im weiteren Sinne als erhöhte MHK-Werte im Vergleich zu anderen Spezies gesehen werden. (300,301)

Bei Resistenzen unterscheidet man intrinsische (primäre) von erworbenen (sekundären) Resistenzen (302). Bei intrinsisch resistenten Pilzen weisen alle Isolate einer Spezies eine primäre angeborene Resistenz gegenüber dem betreffenden Antimykotikum auf (302). Dies trifft zum Beispiel auf *Candida krusei* bei Fluconazol, *Cryptococcus* spp. gegen Echinocandine und *Aspergillus terreus* gegen AmB zu (261,262,303). Erworbene Resistenzen entstehen sekundär, infolge einer längeren Exposition gegenüber Antimykotika, wie es vor allem bei Azolen und Echinocandinen gegenüber *Candida* spp. und *Aspergillus* spp. der Fall ist (81,304,305). Gegen AmB wird in der Regel viel seltener von Resistenzen berichtet, obwohl die Substanz seit über 60 Jahren eingesetzt wird (127,306). Deshalb dient es häufig als Reserve-Antimykotikum, wenn eine Pilzinfektion mit anderen Substanzen nicht zu therapieren ist (25,26,127). Eine Vielzahl an Resistenzmechanismen gegen Antimykotika ist bekannt (300,302,304,307), wovon einige allgemeine Mechanismen bereits in den jeweiligen Kapiteln der Antimykotika unter dem Punkt „Pharmakodynamik und Spektrum“ besprochen wurden.

In diesem Kapitel werden klinisch relevante problematische Pilzerreger wie *Aspergillus fumigatus* und einige *Candida* spp. sowie deren Resistenzsituation international und national (Österreich) erörtert. Zudem wird der neue multiresistente indische Genotyp *T. indotineae* erläutert, der derzeit in Indien für eine erhöhte Prävalenz von Dermatomykosen verantwortlich ist (32,41).

6.1 Problematische Pilzspezies und deren internationale Resistenzsituation

6.1.1 (Pan-)Azol-Resistenz in *Aspergillus fumigatus*

Aspergillus fumigatus, die am häufigsten isolierte *Aspergillus*-Spezies (23,168,268) und von der WHO in der Priorisierungsliste pathogener Pilzerreger 2022 als kritisch eingestuft (12), weist die klinisch relevantesten Mutationen auf (305,307). Sie ist zudem die einzige Spezies unter den *Aspergillus* spp., die in der Priorisierungsliste der WHO gelistet wird und erhielt dort den 3. Rang sowie die Einstufung in der kritischen Kategorie (12).

Eine Multiresistenz gegenüber Azolen in klinischen Isolaten wird am häufigsten mit den Punktmutationen und Tandem-repeat (TR) Kombinationen TR₃₄/L89H und TR₄₆/Y121F/T289A im *cyp51A*-Promoter in Verbindung gebracht (307–312). Dadurch wird die Bindung von Azolen am Zielprotein gehemmt und das Enzym überexprimiert (307,313). *Aspergillus*-Isolate, die eine TR₃₄/L89H Mutation aufweisen, führen zu einer drastischen Erhöhung der Mortalitätsrate bis zu 88 % im Vergleich zu 30–50 % bei Wildtypen (314). Weltweit werden in der Klinik sowie in der Landwirtschaft immer öfter von diesen panresistenten Stämmen des Erregers berichtet (307–309,313,315). Denn neben der Entwicklung von Resistenzen während oder nach einer langandauernden Therapie mit Azolen (305,307,316) geht man davon aus, dass die Nutzung von Azol-Antimykotika in der Landwirtschaft zum vermehrten Auftreten von resistenten Stämmen beiträgt oder sogar den Ursprung pan-azol-resistenter *A. fumigatus* Erreger darstellt (315). Eine der ersten Vermutungen kam zustande, als in einem Bericht aus dem Jahr 2007 aus den Niederlanden *A. fumigatus*-Isolate mit TR₃₄/L89H-Mutationen bei Patient*innen nachgewiesen wurden, die bisher keine Therapie mit Azolen erhielten (317). In weiterer Folge konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass *Aspergillus fumigatus*-Spezies, die aus landwirtschaftlichen Umgebungen isoliert wurden, diese Mutationen gehäuft aufweisen und zudem gegen häufig eingesetzte Fungizide zum Schutz der Pflanzen resistent sind (312,313,315).

Im Jahr 2021 wurde eine Studie veröffentlicht, die 52 Studien zusammenfasste, welche azol-resistente *A. fumigatus*-Isolate in der Umwelt untersuchten. Von den 1 200 azol-resistenten Isolaten stammten 57 % aus Europa, gefolgt vom Nahen Osten mit 12 % und Ostasien mit 10 %. Afrika, Südamerika, Indien und Nordamerika trugen jeweils zwischen 4 und 6 % bei. Europa wies mit 71 % die meisten Isolate mit der TR₃₄/L89H-Mutation auf

und Südamerika mit 0,4 % die wenigsten. In der landwirtschaftlichen Umgebung wurden die meisten resistenten Isolate im Erdreich (76 %), gefolgt von Pflanzenresten (12 %) und Kompost (9 %) gefunden. (312)

Mittlerweile sind die pan-resistenten Isolate fast auf der ganzen Welt verbreitet (303,311,312) und wiesen in einer 2015 publizierten multizentrischen Studie eine klinische Gesamtprävalenz von 3,2 % (Spannbreite unter den 22 Zentren von 19 Ländern 0 % bis 26 %) auf, wovon 50 % die TR₃₄/L89H-Mutation besaßen (310). In einer weiteren multizentrischen Studie, welche 2017 veröffentlicht wurde, sind ca. 2 000 *A. fumigatus*-Isolate aus der Klinik und der Umwelt aus 13 Ländern und vier Kontinenten analysiert worden (318). Dabei wurde eine Gesamtresistenzrate von 6 % gegenüber Triazolen erhoben, wobei eine große Variabilität je nach geographischer Lage und Patientenpopulation bestand (318). Der aktuelle Trend kann jedoch aufgrund von zu wenigen Studiendaten nicht erhoben werden.

Als Konsequenz wird in der Therapie der invasiven Aspergillose, wenn die Azol-Resistenzrate der *A. fumigatus*-Erreger in der Umwelt in der jeweiligen Region > 10 % beträgt, die Kombination aus Voriconazol und einem Echinocandin oder LAmB als Erstlinientherapie empfohlen (25).

6.1.2 Candida spp.

Unter den *Candida* spp. ist *Candida albicans* die häufigste isolierte Art (81,319). Jedoch wurde über die letzten Jahrzehnte ein Shift in Richtung Non-*albicans*-Spezies, besonders *C. glabrata*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*, beobachtet (81,319,320). Die epidemiologische Verteilung der *Candida* spp. sowie deren Empfindlichkeit wird über die Verwendung von Antimykotika beeinflusst (321). Sekundäre Resistenzen werden durch einen Selektionsdruck während einer antimykotischen Therapie verursacht (321). Unter den Non-*albicans*-Spezies besteht schon seit Jahrzehnten ein Trend zu einer erhöhten Resistenzrate gegenüber Azolen, insbesondere Fluconazol (81,322). Obwohl bereits Echinocandine als Erstlinientherapie einer Candidämie empfohlen werden, spielt Fluconazol nach aktuellen Leitlinien weiterhin eine wichtige Rolle in der Behandlung von *Candida*-Infektionen (26,153).

Sechs *Candida* spp. finden sich in der Priorisierungsliste pathogener Pilzerreger 2022 von der WHO und machen damit fast ein Drittel aller gelisteten Pilzerreger aus. *Candida albicans* (Rang 4) und *C. auris* (Rang 2) wurden als kritisch eingestuft. Die Einstufung von *C. glabrata* (Rang 5), *C. parapsilosis* (Rang 10) und *C. tropicalis* (Rang 11), den zweit- bis vierthäufigsten *Candida*-Erregern, erfolgte in die Gruppe der hohen Priorität. *C. krusei* (Rang 15), der fünfhäufigste Erreger unter den *Candida* spp., findet sich in der Gruppe der mittleren Priorität. (12)

In der groß angelegten Studie aus dem Antimykotika-Überwachungsprogramm SENTRY, die ca. 21 000 globale *Candida*-Isolate aus dem Zeitraum von 1997–2016 untersucht hat, weist *C. albicans* generell eine sehr stabile Resistenzlage und die niedrigste Häufigkeit an Resistenzen auf. Im Zeitraum 2006–2016 liegt sie bei 0,3 % gegenüber Fluconazol und 0,0–0,1 % gegenüber Echinocandinen. *C. krusei* ist intrinsisch resistent gegen Fluconazol und weist ebenso eine niedrige Echinocandin-Resistenz von 0,0 bis 1,7 % auf. (81)

Es gilt zu beachten, dass eine variable Kreuzresistenz zwischen Fluconazol und Voriconazol unter den *Candida* spp. besteht (81).

Im Folgenden werden die häufigsten problematischen *Candida* spp. sowie der multiresistenten Erreger *C. auris* genauer erörtert.

6.1.2.1 *Candida glabrata*

Candida glabrata ist mit Ausnahme der lateinamerikanischen Region die zweithäufigste isolierte *Candida*-Spezies (81). Sie weist, nach der SENTRY-Studie für den Zeitraum von 2006–2016, unter den vier häufigsten *Candida* spp. die höchste Fluconazol-Resistenz mit 8,1 % und die höchste Echinocandin-Resistenz von 1,7 bis 3,5 % auf (81). Zudem zeigte sie die höchste Rate an Multiresistenzen mit 5,5–7,6 % (81). Eine Studie aus Japan, die 58 *C. glabrata*-Isolate aus dem Zeitraum 1997–2019 untersuchte, zeigte ähnliche Werte in Bezug auf die Azol-Resistenz mit 2,3–9,3 % und bei der Multiresistenz mit 4,7 % (323). Jedoch wiesen ein Drittel der Isolate eine Resistenz gegenüber Caspofungin auf, obwohl nur 4,7 % resistent gegen Micafungin waren (323). Es ist bekannt, dass Caspofungin eine große Variabilität in der MHK-Verteilung unter den Laboratorien aufweist (24,324). Stattdessen sollten zur Beurteilung der Resistenzen die Breakpoints von Anidulafungin

oder Micafungin herangezogen werden (24). Laut der WHO scheint jedoch ein steigender Trend bei der Echinocandin-Resistenz vorzuliegen (12).

6.1.2.2 Candida parapsilosis

In einem systematischen Literatur-Review und Meta-Analyse aus dem Jahr 2022 wurde von einer steigenden Resistenzlage gegenüber Fluconazol und Voriconazol berichtet. Es wurden 79 Studien von 1995–2022 aus Amerika, Asien, Europa und Afrika analysiert. Die Resistenzen gegenüber Fluconazol sind von 12 % vor 2016 auf 37 % von 2016 bis 2022 gestiegen. Die gepoolte Prävalenz über alle Studien betrug 15 % für Fluconazol-resistente *C. parapsilosis*-Isolate. Für Resistenzen gegen Voriconazol wurde dasselbe erhoben. Dabei war die Resistenzrate vor 2016 bei 3 % und stieg auf 18 % für den Zeitraum danach an. Unter allen Studien wurde eine gepoolte Prävalenz von 5 % für Voriconazol-Resistenzen errechnet. Ein gegenteiliger Trend fand sich jedoch bei AmB, bei dem sich die Resistenzen von 1,6 % vor 2016 auf 0 % für den Zeitraum von 2016–2022 gesenkt haben. Die gepoolte Prävalenz für AmB-Resistenzen betrug 1,3 %. Die höchste Rate an Resistenzen wies der Kontinent Afrika und die niedrigste der Kontinent Asien auf. (325)

Eine Echinocandin-Resistenz wird nach der groß angelegten SENTRY-Studie für den Zeitraum von 2006–2016 mit 0,0 bis 0,1 % angegeben (81).

Seit 2018 wurden bereits mehrere Ausbrüche von Fluconazol-resistenten *C. parapsilosis*-Erregern verzeichnet (326). Im Jahr 2020 und 2022 wurde zudem schon von multiresistenten *C. parapsilosis*-Isolaten berichtet, die neben einer Azol-Resistenz auch eine Resistenz gegenüber Echinocandinen besitzen (327,328).

Aus Brasilien wurde 2022 ein großer Ausbruch von Fluconazol-resistenten und Echinocandin-toleranten *C. parapsilosis*-Erregern unter intensivpflichtigen Covid-19-Patient*innen aus den Jahren 2020/2021 beschrieben (329). Von 57 Patient*innen wiesen 90 % den resistenten Erreger auf und die 30-Tage-Gesamtletalitätsrate betrug 60 % (329).

6.1.2.3 Candida tropicalis

Candida tropicalis weist in der lateinamerikanischen und der asiatisch-pazifischen Region eine höhere Prävalenz auf als in Europa und Nordamerika (81). Eine aktuelle chinesische Studie aus dem Überwachungsprogramm für klinisch pathogene *Candida* spp. CHIF-NET

der Jahre 2015–2017 berichtet von einer Verdreifachung der Resistenzrate von *C. tropicalis* gegenüber Fluconazol und Voriconazol von < 10 % auf > 30 % im Vergleich zur Vorstudie der Jahre 2010–2014 (322). Hingegen bestehen Resistenzen gegen AmB, Flucytosin und Echinocandine nur in < 2 % und zeigen damit eine gute Wirksamkeit (322). Nach der globalen SENTRY-Studie wurde für *C. tropicalis* eine globale Gesamtresistenzrate gegen Fluconazol von 3,2 % und gegen Echinocandine von 0,5–0,7 % für den Zeitraum 2006–2016 beschrieben (81). Bei Betrachtung der geographischen Region wies die asiatisch-pazifische Region die höchste Fluconazol-Resistenzrate mit 9,2 % auf (81). Somit kann von einem steigenden Trend der Resistenzrate, vor allem in der asiatisch-pazifischen Region, ausgegangen werden.

6.1.2.4 Candida auris

Candida auris ist ein aufkommender multiresistenter Erreger, von dem erstmals 2009 aus Japan berichtet wurde (330), und der sich mittlerweile in über 30 Ländern auf der ganzen Welt ausgebreitet hat (331). In Europa wurde im Jahr 2016 erstmals von ihm berichtet, als er einen Ausbruch mit über 50 Fällen von 2015–2016 in London verursacht hat (332). Als Hauptrisikofaktor wird ein langer Aufenthalt auf einer Intensivstation gesehen und es werden ebenso invasive Prozeduren mit einer Infektion in Verbindung gebracht (331). Die intrahospitale Mortalitätsrate für *C. auris*-Infektionen wird zwischen 30 % und 72 % geschätzt (331).

Der Erreger zeichnet sich durch eine hohe Rate an Resistenzen sowie eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Polyenen, Azolen und Echinocandinen aus (331). Ein systematisches Literatur-Review berichtete über Resistenzen gegen Fluconazol (44,3 %), AmB (15,5 %), Voriconazol (12,7 %), Caspofungin (3,5 %) sowie gegen Flucytosin, Itraconazol, Isavuconazol, Posaconazol, Anidulafungin und Micafungin (jeweils zwischen 1,3 % und 2 %) (333). Oft traten Resistenzen gegen mindestens zwei der Substanzen gleichzeitig auf (333). Die Resistenzrate kann jedoch stark variieren und so zeigte eine Bericht aus den Vereinigten Staaten von Amerika, dass 100 % der *C. auris*-Isolate resistent gegen Fluconazol waren sowie 63 % gegen AmB, 4 % gegen Echinocandine und 1 % wiesen eine Pan-Resistenz auf (334).

Aufgrund von immer wieder auftretenden Ausbrüchen (335,336) kann von einem steigenden Trend von *C. auris*-Infektionen ausgegangen werden (12).

6.1.3 Trichophyton indotineae

Trichophyton indotineae ist ein neuer multiresistenter Genotyp aus dem T. mentagrophytes/T. interdigitale-Komplex und wird auch als T. mentagrophytes Genotyp VIII bezeichnet (43). Im Jahr 2018 wurde erstmals der neue Genotyp in einer molekularen Studie aus Indien beschrieben (337). Ein Jahr später erfolgte ein Bericht aus Japan, in dem erstmals der Name T. indotineae verwendet wurde (338). In Indien wird seit fast 10 Jahren eine Epidemie an Dermatophytosen verzeichnet, die vermutlich auf eine weitläufige missbräuchliche Anwendung von topischen Steroiden allein oder in Kombination mit Antimykotika zurückzuführen ist (32,35). Besonders scheint die Inzidenz von chronischen, rezidivierenden und schlecht behandelbaren Dermatophytosen zugenommen zu haben (32,35).

Es hat sich gezeigt, dass T. indotineae der häufigste Erreger für Dermatophytosen in Indien ist und regional unterschiedlich hohe Terbinafin-Resistenzen von 16 % in Südindien und 75–77 % in Nord-, West- und Ostindien aufweist (42). Im Vergleich zeigten 44 % der T. rubrum-Isolate eine Resistenz gegenüber Terbinafin (42). Insgesamt 18 % der Terbinafin-resistenten Trichophyton-Isolate wiesen auch eine Resistenz gegen Itraconazol und Voriconazol auf, wobei es bei den Terbinafin-sensitiven Isolaten mit 42 % ein größerer Anteil ist (42). Am häufigsten ist eine Mutation im Squalenepoxidase-Gen mit der Aminosäuresubstitution Phe³⁹⁷Leu für eine Terbinafin-Resistenz verantwortlich (42,281). Erhöhte MHK-Werte finden sich ebenso bei Griseofulvin, Naftifin und Fluconazol (281). Derzeit wird zur Behandlung einer Infektion mit T. indotineae Itraconazol 2x100 mg pro Tag für 4 bis 8 Wochen und in manchen Fällen bis zu 12 Wochen empfohlen (339–341). Mittlerweile wurde schon weltweit von dem Erreger berichtet, und die meisten nicht-indischen Patient*innen sind bisher in Deutschland gemeldet worden (339,341).

6.2 Resistenzsituation und Speziesverteilung in Österreich

In Österreich wird seit 2004 jährlich vom Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK), der sogenannte AURES-Bericht erstellt, der die aktuelle Resistenzlage gegenüber antimikrobiellen Substanzen beschreibt. Zudem wird auch der Verbrauch dieser Substanzen in verschiedenen Bereichen wie in der Humanmedizin, Veterinärmedizin und im Lebensmittelsektor dargestellt. Der Bericht dient der Überwachung der Resistenzlage in Österreich, aufgrund dessen Maßnahmen zur

Resistenzeindämmung getroffen werden können. Weiters kann ein Vergleich mit internationalen Daten erfolgen, um die Situation in Österreich besser einschätzen zu können, insbesondere in welche Richtung sich die Lage entwickeln könnte. Der neueste Bericht ist der AURES-Resistenzbericht 2022, aus dem die Daten zur Resistenzlage von invasiven Pilzen folgend beschrieben werden. (23)

Von 263 untersuchten Schimmelpilz-Isolaten machten *Aspergillus* spp. mit 59 % den größten Anteil aus. Die Gattung wurde vom *Aspergillus fumigatus*-Komplex angeführt, der mit 74 % aller *Aspergillus*-Proben den häufigsten Erreger dargestellt hat. Nach den *Aspergillus* spp. waren die *Penicillium* spp. mit 11 % die zweithäufigste Gattung, gefolgt von *Fusarium* spp. (4 %) und den Mucormyzeten (4 %). (23)

Verglichen mit den Vorjahren zeigte sich kein Anstieg der Resistenzen gegenüber den Azolantimykotika unter den *Aspergillus* spp. Die derzeitige Resistenzsituation der untersuchten Schimmelpilze wird als überaus zufriedenstellend bewertet. (23)

Es wurden insgesamt 363 Hefe-Isolate verzeichnet, von denen 53 % *Candida albicans* ausmachten und somit weiterhin der häufigste Erreger unter den Hefepilzen und *Candida* spp. geblieben ist. In absteigender Reihenfolge folgten *C. glabrata* (24 %), *C. parapsilosis* (8 %) und *C. tropicalis* (5 %) in der Häufigkeit. (23)

Es besteht eine geringe Rate an Resistenzen unter den getesteten Hefepilzen und *Candida* spp. aus dem Jahr 2022. Wenn man auf eine Nachkommastelle rundet, bestehen die höchsten Resistenzen für Fluconazol mit 4,6% der überprüften Isolate. Der prozentuelle Anteil der Resistenzen der anderen Azole liegt in einem Bereich zwischen 0,0 % und 4,1 %. Für die Echinocandine liegen sie ebenso unter 5 %, wobei die untersuchten Stämme gegen Anidulafungin mit 4,5 % die höchste Resistenzrate aufwiesen. Gegen Amphotericin B reagieren, wie auch schon in den Vorjahren, alle Hefepilze empfindlich. Ein Trend zu einer höheren Resistenzrate besteht in Österreich laut dem aktuellen AURES-Bericht nicht. (23)

7 Behandlungsstrategien

Nachdem Pilzinfektionen, Resistenzen und Antimykotika besprochen wurden, werden in Tabelle 8 die aktuellen antimykotischen Behandlungsstrategien für Dermatomykosen, mukokutane Mykosen, opportunistische Systemmykosen, subkutane Mykosen und endemische Mykosen bei Erwachsenen erläutert. Die Pneumocystis-Pneumonie wird hier nicht behandelt, weil sie mit Antibiotika (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) therapiert wird (94).

Zur Erstellung der Tabelle wurden aktuelle europäische oder deutschsprachige Guidelines von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) verwendet. Für die Therapie der endemischen Mykosen wurden globale Guidelines herangezogen. Da für Dermatomykosen, außer für Onychomykosen, keine aktuell gültigen europäischen Guidelines gefunden worden sind, wurden die im Jahr 2019 publizierten japanischen Guidelines berücksichtigt.

Tabelle 8 - Antimykotische Behandlungsstrategien, eigene Darstellung

Indikation/Infektion	Antimykotische Therapie
Dermatomykosen	
Tinea capitis (342)	Orale Therapie mit Terbinafin oder Itraconazol <u>Bei Microsporum-Infektionen: Itraconazol</u> > Terbinafin
Tinea corporis/cruris (342)	<u>1. Wahl: Topische Antimykotika</u> (Kein spezielles empfohlen.) <u>Wiederkehrende</u> oder <u>ausgedehnte Infektionen</u> oder <u>schwer zugängliche Lokalisationen</u> : Orale Therapie (Itraconazol oder Terbinafin) <u>T. tonsurans-Infektionen</u> : Kombination aus topischer und oraler antimykotischer Therapie

<p>Tinea manuum und Tinea pedis (342)</p>	<p><u>1. Wahl:</u> Topische Antimykotika (Kein spezielles empfohlen.) 1x/Tag für 2–6 Monate je nach Dicke der Hornhautschicht</p> <p><u>Beim refraktären hyperkeratotischen Typ oder wenn sich eine Kontaktdermatitis entwickelt:</u> Orale Therapie (Itraconazol oder Terbinafin)</p>
<p>Tinea versicolor (342)</p>	<p><u>1. Wahl:</u> Topische Azole oder als Alternative topischen Allylamine</p> <p>Bei rezidivierenden oder ausgedehnten Läsionen: Orale Therapie mit Itraconazol 100 mg/Tag für 2 Wochen</p>
<p>Onychomykose/Tinea unguium (158)</p>	<p><u>Alle Erreger bei leichtem bis mäßigem Befall:</u> Lokaltherapie mit Amorolfin Nagellack 1x wöchentlich oder Ciclopiroxolamin Nagellack 3x wöchentlich oder täglich</p> <p><u>Alle Erreger bei mittelschwerem bis schwerem Befall:</u> Topische + systemische Therapie <u>Systemische Therapie:</u> I. d. R. erste Wahl Terbinafin 250 mg 1x/Tag; andere Optionen: Fluconazol 150 mg 1x/Woche, Itraconazol 400 mg für eine Woche und dann 3 Wochen Pause = 1 Puls (Intervalltherapie 2–3 Pulse) oder 200 mg täglich als kontinuierliche Therapie</p> <p><u>Zusätzliches zu Schimmelpilzen:</u> - Zur topischen Therapie ggf. AmB als Suspension Off-Label-Use, zudem atraumatische Nagelentfernung mit 40 % Urea-Paste <u>Systemisch:</u> oft kein Ansprechen, mit Ausnahme von Aspergillus spp.</p> <p><u>Zusätzlich zu Hefen:</u> - Zur topischen Therapie ggf. zusätzlich systemisch Fluconazol p.o. (kontinuierlich oder Intervalltherapie) oder Itraconazol; bei C. parapsilosis ist auch Terbinafin möglich</p>
<p>Candida-Infektionen der Haut/Nägel (26)</p>	<p><u>Haut:</u> Topische Azole oder Polyene; bei schwerer Ausprägung oder refraktären Infektionen: Fluconazol oder Itraconazol</p> <p><u>Nägel:</u> Siehe Onychomykose</p>

Mukokutane Mykosen	
Oropharyngeale Candidose (26)	<p>Polyene als Suspension p.o. oder topische Azole oder Fluconazol 100–200 mg/Tag oder Itraconazol 100 mg/Tag als Lösung über 7–14 Tage</p> <p>Bei unzureichendem Ansprechen von Fluconazol – andere Azole oder Echinocandine systemisch verabreichen bzw. als letzte Option AmB i.v.</p>
Candida-Ösophagitis (26)	<p><u>1. Wahl:</u> Fluconazol 200–400 mg/Tag systemisch für 14–21 Tage</p> <p><u>Alternativ:</u> Itraconazol als Lösung, Voriconazol, Posaconazol, Echinocandine oder LAmB</p>
Vulvovaginale Candidose (26)	<p>Topische Azole oder Polyene</p> <p><u>Alternativ:</u> Fluconazol oder Itraconazol oral über 1–3 Tage</p>
Opportunistische (System-)Mykosen	
Invasive Aspergillose (25,343)	<p><u>1. Wahl:</u> Isavuconazol 3x200 mg/Tag am Tag 1–2 und 1x200 mg/Tag ab Tag 3 i.v. oder oral</p> <p><u>oder</u> Voriconazol 2x6 mg/kg i.v. (oral 2x400 mg) am Tag 1 und 2–4 mg/kg i.v. (oral 2x200–300 mg) ab Tag 2</p> <p><u>oder</u> LAmB 3mg/kg (wenn eine intrinsisch hohe Azol-MHK besteht)</p> <p><u>Alternativ:</u> Voriconazol + Anidulafungin (200/100 mg)</p> <p>Bei einer Azol-Resistenz in der Umwelt von > 10 % <u>1. Wahl:</u> Voriconazol + Echinocandin oder LAmB Monotherapie</p> <p><u>Zweitlinien-/Salvage-Therapie:</u> LAmB, Caspofungin, Posaconazol und Voriconazol</p>

<p>Candidämie (26)</p>	<p><u>1. Wahl - Echinocandine:</u> Anidulafungin 200 mg am ersten Tag und 100 mg/Tag i.v. ab Tag 2 <u>oder</u> Caspofungin 70 mg am ersten Tag und 50 mg/Tag i.v. ab Tag 2 <u>oder</u> Micafungin 100 mg/Tag i.v. (Ab Tag +5 kann ein Wechsel auf ein Azol erwogen werden)</p> <p><u>Alternativ:</u> LAmB 3–5 mg/kg KG 1x pro Tag i.v. <u>oder</u> Voriconazol 2x6 mg/kg/Tag am ersten Tag und 2x4 mg/kg/Tag i.v. ab Tag 2</p> <p>- Immer Entfernung/Wechsel des zentralen Venenkatheters</p>
<p>Kryptokokken-Meningitis (151)</p>	<p><u>Induktionstherapie (2 Wochen):</u> LAmB 3 mg/kg KG/Tag + Flucytosin 100 mg/kg KG/Tag auf 4 Einzelgaben verteilt</p> <p><u>Alternativ:</u> AmB 0,7–1,0 mg/kg KG/Tag <u>plus</u> Flucytosin 100 mg/kg KG/Tag <u>oder</u> AmB + Fluconazol, Fluconazol + Flucytosin, Fluconazol allein oder Itraconazol allein</p> <p><u>Anschließend Konsolidierungsphase (8 Wochen):</u> Fluconazol 400 mg/Tag p.o. <u>Dann Erhaltungstherapie (mind. 1 Jahr):</u> Fluconazol 200 mg/Tag p.o.</p>
<p>Mukormykose (344)</p>	<p><u>1. Wahl:</u> Systemische Therapie mit LAmB 5–10 mg/kg KG/Tag</p> <p><u>Alternativen:</u> Isavuconazol 3x200 mg/Tag am Tag 1–2 und 1x200 mg/Tag ab Tag 3 i.v. oder p.o. <u>oder</u> Posaconazol 2x300 mg am Tag 1 und 1x300 mg/Tag ab Tag 2 i.v. oder p.o. (als magensaftresistente Tablette)</p> <p>- Chirurgisches Debridement des Fokus der Mykose sollte immer parallel zur systemischen Therapie erfolgen.</p>

Fusariose (88)	<u>1. Wahl:</u> Voriconazol oder Voriconazol + LAmB <u>Alternativ:</u> LAmB
Scedosporiose (88)	<u>1. Wahl:</u> Voriconazol
Lomentosporiose (88)	<u>1. Wahl:</u> Voriconazol + Terbinafin
Subkutane Mykosen	
Eumyzetom (345)	Itraconazol 400 mg/Tag für mehrere Monate bis Jahre + Operation <u>Alternativ:</u> Voriconazol, Posaconazol oder Terbinafin + Operation
Sporotrichose (98)	Itraconazol 200–400 mg/Tag für mehrere Monate <u>Alternativ:</u> Terbinafin
Chromoblastomykose (345)	Itraconazol 400 mg/Tag mehrere Monate bis Jahre + Operation <u>Alternativ:</u> Posaconazol oder Terbinafin + Operation
Endemische (System-)Mykosen	
Blastomykose, Histoplasmose, Coccidioidomykose, Paracoccidioidomykose, Talaromykose und Emergomykose (98)	Die Therapie von endemischen Mykosen erfolgt in der Regel mit LAmB 3–5 mg/kg KG/Tag i.v. <u>oder</u> anderen AmB-Formulierungen, <u>gefolgt</u> von Itraconazol 200–400 mg/Tag . Bei leichteren Infektionen kann auch nur Itraconazol verabreicht werden. Die Behandlungsdauer ist sehr lang und beträgt häufig über <u>1 Jahr</u> .

8 Diskussion

Die Inzidenz von superfiziellen und invasiven Pilzinfektionen nimmt weltweit zu und stellt somit ein globales Gesundheitsproblem dar (33,92,308,322,340). Zudem wird auch immer häufiger von Resistenzentwicklungen, vor allem gegen Azole, berichtet (81,322). Zu den problematischen Pilzerregern zählen vor allem *Aspergillus fumigatus*, Nicht-*Candida albicans* spp. und *Trichophyton indotineae*. Im Jahr 2022 wurde von der WHO die erste Priorisierungsliste pathogener Pilzerreger erstellt, um Forschung, Entwicklung und die öffentliche Gesundheit auf die wachsende Rate an Resistenzen und Infektionen dieser Erreger aufmerksam zu machen (12). Zum Vergleich wurde 2017 die erste Priorisierungsliste bakterieller Pathogene veröffentlicht (346). Das zeigt, dass das wachsende Problem der Pilzinfektionen und Resistenzen aktuell mehr Aufmerksamkeit erhält.

Pan-resistente *Aspergillus fumigatus*-Stämme sind weltweit verbreitet und finden sich in der Klinik sowie in der Umwelt, besonders in der Landwirtschaft, wieder (312), wo Azole als Fungizide eingesetzt werden. Die Umweltbelastung dieser resistenten Stämme variiert je nach geographischer Lage. Die Spannbreite der pan-resistenten Stämme beträgt in der Klinik zwischen 0 % und 26 % mit einer Gesamtprävalenz von 3,2 %, nach einer im Jahr 2015 publizierten multizentrischen Studie (310). Eine weitere multizentrische Studie aus dem Jahr 2017 hat eine Gesamtprävalenz multiresistenter *Aspergillus fumigatus*-Stämme aus der Umwelt und der Klinik von 6 % angegeben (318).

Unter den *Candida* spp. ist in den letzten Jahrzehnten ein Shift in Richtung Non-*albicans*-Spezies beobachtet worden (81,322). So nehmen *C. glabrata*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* in ihrer Prävalenz weltweit zu. Zudem ist ein Anstieg der Fluconazol-Resistenz zu verzeichnen und beträgt für den Zeitraum 2006–2016 zwischen 0,3 % für *Candida albicans* und 8,1 % für *Candida glabrata* (81). Die Echinocandin-Resistenz zeigt sich jedoch noch mit 0–3,5 % gering, aber steigt ebenso langsam an (81). Am höchsten ist sie bei *C. glabrata* mit 1,7–3,5 % (81).

Der neue multiresistente indische Genotyp *Trichophyton indotineae* weist besonders hohe Terbinafin-Resistenzen zwischen 16 % und 77 % auf (42) und ebenso erhöhte MHK-Werte bei Griseofulvin, Naftifin und Fluconazol (281). Er ist der Haupterreger für

Dermatophytosen in Indien und führt vor allem zu chronischen und rezidivierenden Mykosen (42). Mittlerweile wurde schon weltweit von Fällen mit diesem Erreger berichtet (339,341). Der Erreger hat sich zwar in Europa noch nicht ausgebreitet, jedoch empfiehlt es sich bei Nichtansprechen der topischen Therapie oder bei chronischen bzw. rezidivierenden Infektionen an diesen Erreger zu denken.

Dermatomykosen machen eine globale Krankheitslast von 1 Milliarde Menschen aus (27). Sie sind häufig störend, aber in der Regel harmlos. Die Behandlung erfolgt mit topischen Azolen, topischen Polyenen, Allylaminen, Ciclopirox und Amorolfiin. Letztere beide sind in Österreich nur als antimykotischer Nagellack zur Behandlung der Onychomykose verfügbar.

Invasive Pilzinfektionen sind lebensbedrohliche, komplizierte Erkrankungen, an denen weltweit jährlich > 1,6 Millionen Menschen sterben (27). Die Auswahl an systemischen Antimykotika zur Behandlung dieser Infektionen ist sehr begrenzt. Derzeit existieren 11 systemische Antimykotika, die zur Therapie von invasiven Mykosen eingesetzt werden können. Das neueste Antimykotikum, Rezafungin, wurde erst Ende Dezember 2023 zugelassen (221). Es ist das erste systemische Antimykotikum seit 9 Jahren, das von der EMA in Europa eine Marktzulassung erhielt.

Die wichtigsten Substanzklassen zur Behandlung der invasiven Pilzinfektionen sind Polyene, Azole und Echinocandine. Der wichtigste Vertreter der Polyene ist Amphotericin B, das unter den Antimykotika das breiteste Wirkspektrum aufweist. Obwohl es eines der ältesten Antimykotika ist, zeigt es nach wie vor eine geringe Rate an Resistenzbildungen (127,306), weshalb es immer noch eine wichtige Substanz in der Therapie der Pilzinfektionen darstellt. Jedoch ist es besonders nephrotoxisch und weist viele Nebenwirkungen auf, weshalb es nicht von allen Patient*innen vertragen wird und häufig als Reserveantimykotikum eingesetzt wird, wenn Resistenzen vorliegen oder andere Substanzen nicht wirken (25,26,127). Als Erstlinientherapie findet es vor allem in der Behandlung der Kryptokokken-Meningitis zusammen mit Flucytosin sowie in der Mukormykose und bei endemischen Mykosen Anwendung.

Die Gruppe der Azole (Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Isavuconazol) hat ebenso ein breites Wirkspektrum und viele Einsatzgebiete. Sie sind die einzige Substanzklasse, die zur längerfristigen prophylaktischen Therapie von invasiven Pilzinfektionen von immunsupprimierten Risikopopulationen eingesetzt werden kann. Deren Nebenwirkungen sind in der Regel mild bis moderat und zeigen somit im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit. Der größte Nachteil dieser Substanzgruppe sind die Vielzahl an Arzneimittelinteraktionen, die durch die Inhibition der Cytochrom-P-450-Isoenzyme, insbesondere CYP3A4, verursacht werden. Deshalb sollten die Fachinformationen jedes gleichzeitig eingenommenen Arzneimittels vor Beginn jeder Therapie und Änderung der Begleitmedikation sorgfältig geprüft werden, um schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen zu verhindern. Ein weiterer großer Nachteil stellt die steigende Rate an Resistenzen, insbesondere gegen Fluconazol, unter *Candida* spp. und *Aspergillus fumigatus* dar (81,318,322). Deshalb wird in der antimykotischen Therapie Fluconazol in der Erstlinientherapie der invasiven Candidiasis nicht mehr empfohlen und zur Behandlung der invasiven Aspergillose stellen Triazole der zweiten Generation die erste Wahl dar. Die zweite Generation spielt ebenso eine Rolle als alternative Behandlungsmöglichkeit der Mukormykose und Voriconazol insbesondere in der Therapie der seltenen invasiven Schimmelpilzinfektionen. Itraconazol hat sein Einsatzgebiet in der Behandlung von mukokutanen, subkutanen und endemischen Mykosen und Fluconazol in der Konsolidierungs- und Erhaltungsphase der Kryptokokken-Meningitis sowie der mukokutanen Mykosen.

Echinocandine (Micafungin, Anidulafungin, Caspofungin, Rezafungin) weisen die beste Verträglichkeit auf und haben zudem fast keine Wechselwirkungen. Sie werden als Erstlinientherapie der invasiven Candidiasis eingesetzt und finden als alternative antimykotische Substanzen Anwendung in der Kombinationstherapie der invasiven Aspergillose. Ein Nachteil dieser Substanzklasse ist, dass die Wirkstoffe nur intravenös verabreicht werden können und so ihr Einsatzgebiet auf empfindliche Erreger invasiver Pilzinfektionen beschränkt ist. Die Rate an Resistenzen ist derzeit noch gering, aber zeigt einen steigenden Trend unter *Candida* spp. und *Aspergillus fumigatus* (81,322).

Flucytosin, als einziger antimykotischer Vertreter der Pyrimidinanaloga, weist nur ein sehr eingeschränktes Einsatzgebiet und eine geringe therapeutische Breite auf. Sein Einsatz ist größtenteils auf die Therapie der Kryptokokken-Meningitis in Kombination mit

Amphotericin B oder Azolen beschränkt. Die Substanz hat nämlich einige Nachteile, wie die häufige Entwicklung von Resistenzen unter Monotherapie (239) und erhebliche Nebenwirkungen, zu denen Hepatotoxizität und hämatologische Störungen sowie Knochenmarksdepression zählen.

Es sind derzeit einige vielversprechende zukünftige Antimykotika in Entwicklung. Neben inhalativen Azolen, wie Opelconazol und TFF Voriconazol, die sich in Phase-III- bzw. Phase-II-Studien zur Therapie der pulmonalen Aspergillose befinden, sind auch Substanzen mit neuartigen Wirkmechanismen dabei. Dazu zählen Fosmanogepix (Phase II) und Olorofim (Phase III), die beide auf unterschiedliche Weise die Integrität der Zellwand stören. Fosmanogepix, ein Glycosylphosphatidylinositol-Inhibitor (GPI), verursacht dies durch Hemmung des Enzyms Gwt1 und weist ein breites Wirkspektrum gegen einige Hefen und Schimmelpilze sowie auch gegen Azol- und Echinocandin-resistente Stämme auf. Olorofim bildet die neue Substanzgruppe der Orotomide und hemmt die Pyrimidin-Biosynthese, wodurch in weiterer Folge Substrate für die 1,3- β -D-Glukansynthase gehemmt werden. Es wirkt nur gegen Schimmelpilze, inklusive azol-resistenter Stämme. (296,298)

Die synergistische Wirkung verschiedener Antimykotika-Kombinationen ist außerdem ein interessantes Thema in der Behandlung von invasiven Pilzinfektionen und wurde in der bereits sehr umfangreichen Arbeit ausgelassen. Am bekanntesten ist die Kombination von Amphotericin B und Flucytosin in der Behandlung der Kryptokokken-Meningitis.

9 Schlussfolgerungen

Global ist ein Anstieg von klinischen Pilzinfektionen und Resistenzen gegen Antimykotika zu verzeichnen. Besonders besorgniserregend ist die erhöhte Prävalenz multiresistenter Pilzerreger wie *Aspergillus fumigatus*, nicht-*Candida albicans* spp. und *Trichophyton indotineae*. Darüber hinaus steht nur eine begrenzte Anzahl von insgesamt 11 systemischen Antimykotika zur Behandlung invasiver Mykosen zur Verfügung. Die etablierten Antimykotika wirken hauptsächlich durch die Beeinflussung spezifischer Stoffwechselwege, die die Struktur der Pilzzellmembranen verändern. Die in letzter Zeit entwickelten neuen Triazole und Tetrazole agieren in dieser Hinsicht wesentlich spezifischer und lassen geringere und beherrschbarere Nebenwirkungen erwarten.

Der größte Anstieg an Resistenzen wurde bei der wichtigsten und am häufigsten verwendeten Wirkstoffgruppe, den Azolen, insbesondere bei Fluconazol, berichtet. In Österreich ist die derzeitige Resistenzsituation stabil und zeigt keinen signifikanten Anstieg bei invasiven Mykosen. Aber es bleibt abzuwarten, wie sich dies insbesondere in Hinblick auf internationale Berichte der letzten Jahre im nächsten Jahrzehnt entwickeln wird. Besonders die steigenden Resistenzen gegenüber den Azolen bergen eine Gefahr für die zukünftige Wirksamkeit dieser Substanzklasse. Letztendlich ist ein kontinuierliches Bestreben erforderlich, neue Medikamente zu entwickeln, da sich Pilze weiterentwickeln und sich der Umwelt (und Therapien) anpassen – wenn auch zum Glück nur in langsamem Tempo.

10 Literaturverzeichnis

1. Hawksworth DL, Lücking R. Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species. *Microbiology Spectrum*. 2017 Jul 28;5(4):10.1128/microbiolspec.funk-0052–2016.
2. Hyde KD. The numbers of fungi. *Fungal Diversity*. 2022 May 1;114(1):1–1.
3. Bruder D, Cornely OA, Dörries R, Geginat G, Reischl U, Schnitzler P, et al. *Medizinische Mikrobiologie*. 8th ed. Hof H, Schlüter D, editors. Stuttgart: Thieme; 2022. (Duale Reihe / Thieme).
4. Suerbaum S, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 9th ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020.
5. Gow NAR, Latge JP, Munro CA. The Fungal Cell Wall: Structure, Biosynthesis, and Function. *Microbiol Spectr*. 2017 May;5(3).
6. Garcia-Rubio R, de Oliveira HC, Rivera J, Trevijano-Contador N. The Fungal Cell Wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* Species. *Front Microbiol*. 2020 Jan 9;10:2993.
7. Spatafora JW, Aime MC, Grigoriev IV, Martin F, Stajich JE, Blackwell M. The Fungal Tree of Life: from Molecular Systematics to Genome-Scale Phylogenies. *Microbiology Spectrum*. 2017 Sep 15;5(5):10.1128/microbiolspec.funk-0053–2016.
8. Moskaluk AE, VandeWoude S. Current Topics in Dermatophyte Classification and Clinical Diagnosis. *Pathogens*. 2022 Aug 23;11(9):957.
9. Powers-Fletcher MV, Kendall BA, Griffin AT, Hanson KE. Filamentous Fungi. *Microbiology Spectrum*. 2016 Jun 3;4(3):10.1128/microbiolspec.dmih2-0002–2015.
10. Jiang Y, Tsui CKM, Ahmed SA, Hagen F, Shang Z, Gerrits van den Ende AHG, et al. Intraspecific Diversity and Taxonomy of *Emmonsia crescens*. *Mycopathologia*. 2020 Aug 1;185(4):613–27.
11. Jiang Y, Dukik K, Muñoz JF, Sigler L, Schwartz IS, Govender NP, et al. Phylogeny, ecology and taxonomy of systemic pathogens and their relatives in Ajellomycetaceae (Onygenales): *Blastomyces*, *Emergomyces*, *Emmonsia*, *Emmonsiiellosis*. *Fungal Diversity*. 2018 May 1;90(1):245–91.
12. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2023 Nov 29]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240060241>
13. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the Empiric Treatment of *Candida* Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep;49(9):3640–5.

14. Fang W, Wu J, Cheng M, Zhu X, Du M, Chen C, et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *J Biomed Sci.* 2023 Jun 19;30:42.
15. Mendonça A, Santos H, Franco-Duarte R, Sampaio P. Fungal infections diagnosis – Past, present and future. *Res Microbiol.* 2022;173(3):103915.
16. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 15;46(12):1813–21.
17. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2019 Dec 5;71(6):1367–76.
18. Alexander BD, Lamoth F, Heussel CP, Prokop CS, Desai SR, Morrissey CO, et al. Guidance on Imaging for Invasive Pulmonary Aspergillosis and Mucormycosis: From the Imaging Working Group for the Revision and Update of the Consensus Definitions of Fungal Disease from the EORTC/MSG/ERC. *Clinical Infectious Diseases.* 2021 Mar 15;72(Supplement_2):S79–88.
19. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E. Molecular and Nonmolecular Diagnostic Methods for Invasive Fungal Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jul;27(3):490–526.
20. Clancy CJ, Nguyen MH. Non-Culture Diagnostics for Invasive Candidiasis: Promise and Unintended Consequences. *J Fungi (Basel).* 2018 Feb 19;4(1):27.
21. Racil Z, Kocmanova I, Lengerova M, Weinbergerova B, Buresova L, Toskova M, et al. Difficulties in using 1,3-β-d-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies – high frequency of false-positive results and their analysis. *J Med Microbiol.* 2010 Sep;59(9):1016–22.
22. Koo S, Bryar JM, Page JH, Baden LR, Marty FM. Diagnostic Performance of the (1→3)-β-d-Glucan Assay for Invasive Fungal Disease. *Clinical Infectious Diseases.* 2009 Dec 1;49(11):1650–9.
23. Hain C. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.); Resistenzbericht Österreich AURES 2022 [Internet]. 2024 [cited 2024 Mar 20]. Available from: [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Antimikrobielle-Resistenzen/Ma%C3%9Fnahmen-im-Bereich-antimikrobieller-Resistenzen-\(AMR\)-/Aktionspl%C3%A4ne-und-Bericht-.html](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Antimikrobielle-Resistenzen/Ma%C3%9Fnahmen-im-Bereich-antimikrobieller-Resistenzen-(AMR)-/Aktionspl%C3%A4ne-und-Bericht-.html)
24. Arendrup MC, Friberg N, Mares M, Kahlmeter G, Meletiadis J, Guinea J, et al. How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised clinical

- breakpoints v. 10.0 European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 Nov 1;26(11):1464–72.
25. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018 May 1;24:e1–38.
 26. Groll AH, Buchheidt D, Heinz W, Bellmann R, Cornely O, Höhl R, et al. S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von Candida Infektionen (AWMF-Register-Nr. 082 - 005) [Internet]. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG), Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V. (DMyG), editors. 2020 [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/082-005>
 27. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *Journal of Fungi*. 2017 Dec;3(4):57.
 28. Denning DW. Calling upon all public health mycologists. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Jun 1;36(6):923–4.
 29. Köhler JR, Hube B, Puccia R, Casadevall A, Perfect JR. Fungi that Infect Humans. *Microbiol Spectr*. 2017 Jun;5(3).
 30. Köhler JR, Casadevall A, Perfect J. The Spectrum of Fungi That Infects Humans. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jan;5(1):a019273.
 31. Hube B, Albrecht A, Bader O, Beinhauer S, Felk A, Fradin C, et al. Pathogenitätsfaktoren bei Pilzinfektionen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2002 Feb 1;45(2):159–65.
 32. Verma SB, Panda S, Nenoff P, Singal A, Rudramurthy SM, Uhrlass S, et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I. Epidemiology, risk factors and clinical features. *IJDVL*. 2021 Mar 23;87(2):154–75.
 33. Coulibaly O, L'Ollivier C, Piarroux R, Ranque S. Epidemiology of human dermatophytoses in Africa. *Medical Mycology*. 2018 Feb 1;56(2):145–61.
 34. Chanyachailert P, Leeyaphan C, Bunyaratavej S. Cutaneous Fungal Infections Caused by Dermatophytes and Non-Dermatophytes: An Updated Comprehensive Review of Epidemiology, Clinical Presentations, and Diagnostic Testing. *Journal of Fungi*. 2023 Jun;9(6):669.
 35. Shenoy MM, Rengasamy M, Dogra S, Kaur T, Asokan N, Sarveswari KN, et al. A multicentric clinical and epidemiological study of chronic and recurrent dermatophytosis in India. *Mycoses*. 2022 Jan;65(1):13–23.
 36. Achterman RR, White TC. A Foot in the Door for Dermatophyte Research. *PLoS Pathog*. 2012 Mar 29;8(3):e1002564.

37. Kromer C, Celis D, Hipler UC, Zampeli VA, Mößner R, Lippert U. Dermatophyte infections in children compared to adults in Germany: a retrospective multicenter study in Germany. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021;19(7):993–1001.
38. Shimoyama H, Sei Y. 2016 Epidemiological Survey of Dermatomyces in Japan. *Medical Mycology Journal*. 2019;60(3):75–82.
39. Sterry W, Czaika VA, Drecoll U, Hadshiew I, Kiecker F, Papakostas D, et al., editors. *Kurzlehrbuch Dermatologie*. 3., unveränderte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2023. 351 p. (Kurzlehrbuch).
40. Deng R, Wang X, Li R. Dermatophyte infection: from fungal pathogenicity to host immune responses. *Front Immunol*. 2023 Nov 2;14:1285887.
41. Kumar P, Ramachandran S, Das S, Bhattacharya SN, Taneja B. Insights into Changing Dermatophyte Spectrum in India Through Analysis of Cumulative 161,245 Cases Between 1939 and 2021. *Mycopathologia*. 2023;188(3):183–202.
42. Ebert A, Monod M, Salamin K, Burmester A, Uhrlaß S, Wiegand C, et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. *Mycoses*. 2020;63(7):717–28.
43. Tang C, Kong X, Ahmed SA, Thakur R, Chowdhary A, Nenoff P, et al. Taxonomy of the Trichophyton mentagrophytes/T. interdigitale Species Complex Harboring the Highly Virulent, Multiresistant Genotype T. indotineae. *Mycopathologia*. 2021;186(3):315–26.
44. Brasch J, Gräser Y, Beck-Jendroscheck V, Voss K, Torz K, Walther G, et al. „Indische“ Trichophyton mentagrophytes-Stämme mit reduzierter Itraconazol-Empfindlichkeit in Deutschland. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021;19(12):1723–8.
45. Shaw D, Shankarnarayan SA, Abhishek, Narang T, Kaur H, Dogra S, et al. P096 Comprehensive analysis of Trichophyton mentagrophytes/interdigitale complex from human and animal origin. *Medical Mycology*. 2022 Sep 1;60(Supplement_1):myac072P096.
46. Wang R, Huang C, Zhang Y, Li R. Invasive dermatophyte infection: A systematic review. *Mycoses*. 2021 Apr;64(4):340–8.
47. Gnat S, Nowakiewicz A, Łagowski D, Zięba P. Host- and pathogen-dependent susceptibility and predisposition to dermatophytosis. *Journal of Medical Microbiology*. 2019;68(6):823–36.
48. Jartarkar SR, Patil A, Goldust Y, Cockerell CJ, Schwartz RA, Grabbe S, et al. Pathogenesis, Immunology and Management of Dermatophytosis. *J Fungi (Basel)*. 2021 Dec 31;8(1):39.

49. Nenoff P, Krüger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology – an update. Part 1: Dermatophytes: Causative agents, epidemiology and pathogenesis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2014;12(3):188–210.
50. Jazdarehee A, Malekafzali L, Lee J, Lewis R, Mukovozov I. Transmission of Onychomycosis and Dermatophytosis between Household Members: A Scoping Review. *J Fungi (Basel)*. 2022 Jan 6;8(1):60.
51. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019 Apr 1;80(4):835–51.
52. Gnat S, Łagowski D, Nowakiewicz A. Genetic Predisposition and its Heredity in the Context of Increased Prevalence of Dermatophytoses. *Mycopathologia*. 2021;186(2):163–76.
53. Leung AK, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea corporis: an updated review. *Drugs Context*. 2020 Jul 20;9:2020-5–6.
54. Kruithoff C, Gamal A, McCormick TS, Ghannoum MA. Dermatophyte Infections Worldwide: Increase in Incidence and Associated Antifungal Resistance. *Life*. 2024 Jan;14(1):1.
55. Kermani F, Moosazadeh M, Hosseini SA, Bandalizadeh Z, Barzegari S, Shokohi T. Tinea Gladiatorum and Dermatophyte Contamination Among Wrestlers and in Wrestling Halls: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Microbiol*. 2020 Apr 1;77(4):602–11.
56. Charpantidis S, Siopi M, Pappas G, Theodoridou K, Tsiamis C, Samonis G, et al. Changing Epidemiology of Tinea Capitis in Athens, Greece: The Impact of Immigration and Review of Literature. *J Fungi (Basel)*. 2023 Jun 27;9(7):703.
57. Dascalu J, Zaaroura H, Renert-Yuval Y, Khamaysi Z, Avitan-Hersh E, Friedland R. Pediatric Tinea Capitis: A Retrospective Cohort Study from 2010 to 2021. *J Fungi (Basel)*. 2023 Mar 17;9(3):366.
58. Hay RJ. Tinea Capitis: Current Status. *Mycopathologia*. 2017;182(1):87–93.
59. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea versicolor: an updated review. *Drugs Context*. 2022 Nov 14;11:2022-9–2.
60. Rokas A. Evolution of the Human Pathogenic Lifestyle in Fungi. *Nat Microbiol*. 2022 May;7(5):607–19.
61. Leung AK, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea pedis: an updated review. *Drugs Context*. 2023 Jun 29;12:2023-5–1.
62. Achkar JM, Fries BC. Candida Infections of the Genitourinary Tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Apr;23(2):253–73.
63. Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clinics in Dermatology*. 2016 Jul 1;34(4):487–94.

64. Anwar KP, Malik A, Subhan KH. Profile of candidiasis in HIV infected patients. *Iran J Microbiol.* 2012 Dec;4(4):204–9.
65. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, ten Oever J, Netea MG. Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective. *Microorganisms.* 2020 Jan 21;8(2):144.
66. Rodrigues AM, Gonçalves SS, de Carvalho JA, Borba-Santos LP, Rozental S, de Camargo ZP. Current Progress on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Sporotrichosis and Their Future Trends. *J Fungi (Basel).* 2022 Jul 26;8(8):776.
67. Passero LFD, Cavallone IN, Belda W. Reviewing the Etiologic Agents, Microbe-Host Relationship, Immune Response, Diagnosis, and Treatment in Chromoblastomycosis. *J Immunol Res.* 2021 Nov 1;2021:9742832.
68. Emery D, Denning DW. The global distribution of actinomycetoma and eumycetoma. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 Sep 24;14(9):e0008397.
69. Schmid-Grendelmeier P. Infektionen aus den Tropen: subkutane Mykosen. *Haut.* 2012;(5):187–90.
70. van de Sande WWJ. Global Burden of Human Mycetoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Nov 7;7(11):e2550.
71. Rybak JM, Fortwendel JR, Rogers PD. Emerging threat of triazole-resistant *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Apr;74(4):835–42.
72. Lass-Flörl C, Steixner S. The changing epidemiology of fungal infections. *Molecular Aspects of Medicine.* 2023 Dec 1;94:101215.
73. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis.* 2017 Nov;17(11):e334–43.
74. Muthu V, Rudramurthy SM, Chakrabarti A, Agarwal R. Epidemiology and Pathophysiology of COVID-19-Associated Mucormycosis: India Versus the Rest of the World. *Mycopathologia.* 2021;186(6):739–54.
75. Ramirez-Garcia A, Pellon A, Rementería A, Buldain I, Barreto-Bergter E, Rollin-Pinheiro R, et al. *Scedosporium* and *Lomentospora*: an updated overview of underrated opportunists. *Medical Mycology.* 2018 Apr 1;56(suppl_1):S102–25.
76. Ledoux MP, Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Fungi (Basel).* 2023 Jan 17;9(2):131.
77. Xue T, Kong X, Ma L. Trends in the Epidemiology of *Pneumocystis Pneumonia* in Immunocompromised Patients without HIV Infection. *J Fungi (Basel).* 2023 Jul 31;9(8):812.
78. Chen Y, Shi ZW, Strickland AB, Shi M. *Cryptococcus neoformans* Infection in the Central Nervous System: The Battle between Host and Pathogen. *J Fungi (Basel).* 2022 Oct 12;8(10):1069.

79. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2019 Mar 21;5(1):26.
80. Dellière S, Gits-Muselli M, Bretagne S, Alanio A. Outbreak-Causing Fungi: *Pneumocystis jirovecii*. *Mycopathologia*. 2020 Oct 1;185(5):783–800.
81. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for *Candida* Species From 1997–2016. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019 Mar 15;6(Supplement_1):S79–94.
82. Montoya MC, Magwene PM, Perfect JR. Associations between *Cryptococcus* Genotypes, Phenotypes, and Clinical Parameters of Human Disease: A Review. *J Fungi (Basel)*. 2021 Mar 30;7(4):260.
83. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug;17(8):873–81.
84. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019 Jan 1;25(1):26–34.
85. Nucci M, Anaissie E. Invasive fusariosis. *Clin Microbiol Rev*. 2023 Nov 8;36(4):e00159-22.
86. Nucci M, Barreiros G, Akiti T, Anaissie E, Nouér SA. Invasive Fusariosis in Patients with Hematologic Diseases. *J Fungi (Basel)*. 2021 Sep 28;7(10):815.
87. Nucci M, Marr KA, Vehreschild MJGT, Souza CA de, Velasco E, Cappellano P, et al. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Jun 1;20(6):580–5.
88. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021 Aug 1;21(8):e246–57.
89. Bronnimann D, Garcia-Hermoso D, Dromer F, Lanternier F, The French Mycoses Study Group, Characterization of the isolates at the NRCMA. Scedosporiosis/lomentosporiosis observational study (SOS): Clinical significance of *Scedosporium* species identification. *Medical Mycology*. 2021 May 1;59(5):486–97.
90. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Mar;30(1):179–206.
91. Apostolopoulou A, Fishman JA. The Pathogenesis and Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *J Fungi (Basel)*. 2022 Nov 5;8(11):1167.

92. Bretagne S, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Letscher-Bru V, Cassaing S, et al. Active Surveillance Program to Increase Awareness on Invasive Fungal Diseases: the French RESSIF Network (2012 to 2018). *mBio*. 13(3):e00920-22.
93. Kolbrink B, Scheikholeslami-Sabzewari J, Borzikowsky C, von Samson-Himmelstjerna FA, Ullmann AJ, Kunzendorf U, et al. Evolving epidemiology of pneumocystis pneumonia: Findings from a longitudinal population-based study and a retrospective multi-center study in Germany. *Lancet Reg Health Eur*. 2022 May 15;18:100400.
94. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, Robin C, Cordonnier C, Schellongowski P, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016 Sep 1;71(9):2405–13.
95. Latgé JP, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Nov 13;33(1):e00140-18.
96. Bergamasco MD, Pereira CAP, Arrais-Rodrigues C, Ferreira DB, Baiocchi O, Kerbauy F, et al. Epidemiology of Invasive Fungal Diseases in Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients Managed with an Antifungal Diagnostic Driven Approach. *J Fungi (Basel)*. 2021 Jul 23;7(8):588.
97. Demonchy J, Biard L, Clere-Jehl R, Wallet F, Mokart D, Moreau AS, et al. Multicenter Retrospective Study of Invasive Fusariosis in Intensive Care Units, France. *Emerg Infect Dis*. 2024 Feb;30(2):215–24.
98. Thompson GR, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec;21(12):e364–74.
99. Wang F, Han R, Chen S. An Overlooked and Underrated Endemic Mycosis—Talaromyces and the Pathogenic Fungus *Talaromyces marneffeii*. *Clin Microbiol Rev*. 36(1):e00051-22.
100. Peçanha PM, Peçanha-Pietrobon PM, Grão-Velloso TR, Rosa Júnior M, Falqueto A, Gonçalves SS. Paracoccidioidomycosis: What We Know and What Is New in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *J Fungi (Basel)*. 2022 Oct 18;8(10):1098.
101. Bahr NC, Antinori S, Wheat LJ, Sarosi GA. Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River valley. *Curr Trop Med Rep*. 2015 Jun 1;2(2):70–80.
102. Zida A, Guiguemdé TK, Sawadogo MP, Tchekounou C, Sangaré I, Bamba S. Epidemiological, clinical, diagnostic, and therapeutic features of histoplasmosis: A systematic review. *Journal of Medical Mycology*. 2024 Jun 1;34(2):101474.

103. Salzer HJF, Stoney RJ, Angelo KM, Rolling T, Grobusch MP, Libman M, et al. Epidemiological aspects of travel-related systemic endemic mycoses: a GeoSentinel analysis, 1997–2017. *J Travel Med.* 2018 Aug 1;25(1):10.1093/jtm/tay055.
104. Linder KA, Kauffman CA, Miceli MH. Blastomycosis: A Review of Mycological and Clinical Aspects. *J Fungi (Basel).* 2023 Jan 14;9(1):117.
105. Boro R, Iyer PC, Walczak MA. Current Landscape of Coccidioidomycosis. *J Fungi (Basel).* 2022 Apr 17;8(4):413.
106. Martinez R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. *J Fungi (Basel).* 2017 Jan 3;3(1):1.
107. Vinayagamoorthy K, Gangavaram DR, Skiada A, Prakash H. Emergomycosis, an Emerging Thermally Dimorphic Fungal Infection: A Systematic Review. *J Fungi (Basel).* 2023 Oct 23;9(10):1039.
108. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Flockerzi V, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel.* 13th ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2022. 831–840 p.
109. Wall G, Lopez-Ribot JL. Current Antimycotics, New Prospects, and Future Approaches to Antifungal Therapy. *Antibiotics (Basel).* 2020 Jul 25;9(8):445.
110. Caffrey P, Lynch S, Flood E, Finnan S, Oliynyk M. Amphotericin biosynthesis in *Streptomyces nodosus*: deductions from analysis of polyketide synthase and late genes. *Chemistry & Biology.* 2001 Jul 1;8(7):713–23.
111. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Louise W, et al. Clinical Significance of Nephrotoxicity in Patients Treated with Amphotericin B for Suspected or Proven Aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases.* 1999 Dec 1;29(6):1402–7.
112. Gómez-López A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020 Nov 1;26(11):1481–7.
113. Cavassin FB, Baú-Carneiro JL, Vilas-Boas RR, Queiroz-Telles F. Sixty years of Amphotericin B: An Overview of the Main Antifungal Agent Used to Treat Invasive Fungal Infections. *Infect Dis Ther.* 2021 Mar;10(1):115–47.
114. Daga MK, Rohatgi I, Mishra R. Leishmaniasis. *Indian J Crit Care Med.* 2021 May;25(Suppl 2):S166–70.
115. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 2017;45(6):737–79.
116. Stone NR, Bicanic T, Salim R, Hope W. Liposomal Amphotericin B (AmBisome®): A review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions. *Drugs.* 2016 Mar;76(4):485–500.

117. Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M, et al. Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of High-Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome) in Patients Infected with *Aspergillus* Species and Other Filamentous Fungi: Maximum Tolerated Dose Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Dec;45(12):3487–96.
118. Mascarenhas M, Chaudhari P, Lewis SA. Natamycin Ocular Delivery: Challenges and Advancements in Ocular Therapeutics. *Adv Ther*. 2023;40(8):3332–59.
119. Haro-Reyes T, Díaz-Peralta L, Galván-Hernández A, Rodríguez-López A, Rodríguez-Fragoso L, Ortega-Blake I. Polyene Antibiotics Physical Chemistry and Their Effect on Lipid Membranes; Impacting Biological Processes and Medical Applications. *Membranes (Basel)*. 2022 Jun 30;12(7):681.
120. Carmo A, Rocha M, Pereirinha P, Tomé R, Costa E. Antifungals: From Pharmacokinetics to Clinical Practice. *Antibiotics (Basel)*. 2023 May 9;12(5):884.
121. Obayes al-Khikani FH. Amphotericin B, the Wonder of Today's Pharmacology Science: Persisting Usage for More Than Seven Decades. *Pharmaceutical and Biomedical Research*. 2020 Nov 17;6(3):173–80.
122. Anderson TM, Clay MC, Cioffi AG, Diaz KA, Hisao GS, Tuttle MD, et al. Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge. *Nat Chem Biol*. 2014 May;10(5):400–6.
123. Lewandowska A, Soutar CP, Greenwood AI, Nimerovsky E, De Lio AM, Holler JT, et al. Fungicidal amphotericin B sponges are assemblies of staggered asymmetric homodimers encasing large void volumes. *Nat Struct Mol Biol*. 2021 Dec;28(12):972–81.
124. Kamiński DM. Recent progress in the study of the interactions of amphotericin B with cholesterol and ergosterol in lipid environments. *Eur Biophys J*. 2014 Nov 1;43(10):453–67.
125. Gabrielska J, Gagoś M, Gubernator J, Gruszecki WI. Binding of antibiotic amphotericin B to lipid membranes: a 1H NMR study. *FEBS Lett*. 2006 May 15;580(11):2677–85.
126. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002 Jan 1;49(suppl_1):7–10.
127. Vincent BM, Lancaster AK, Scherz-Shouval R, Whitesell L, Lindquist S. Fitness Trade-offs Restrict the Evolution of Resistance to Amphotericin B. *PLoS Biol*. 2013 Oct 29;11(10):e1001692.
128. Atkinson BJ, Lewis RE, Kontoyiannis DP. *Candida lusitanae* fungemia in cancer patients: risk factors for amphotericin B failure and outcome. *Medical Mycology*. 2008 Sep 1;46(6):541–6.
129. Lestner JM, Howard SJ, Goodwin J, Gregson L, Majithiya J, Walsh TJ, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Amphotericin B Deoxycholate, Liposomal

- Amphotericin B, and Amphotericin B Lipid Complex in an In Vitro Model of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Aug;54(8):3432–41.
130. Hamill RJ. Amphotericin B Formulations: A Comparative Review of Efficacy and Toxicity. *Drugs.* 2013 Jun 1;73(9):919–34.
131. Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. Plasma Protein Binding of Amphotericin B and Pharmacokinetics of Bound versus Unbound Amphotericin B after Administration of Intravenous Liposomal Amphotericin B (AmBisome) and Amphotericin B Deoxycholate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Mar;46(3):834–40.
132. Heinemann V, Bosse D, Jehn U, Kähny B, Wachholz K, Debus A, et al. Pharmacokinetics of liposomal amphotericin B (Ambisome) in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Jun;41(6):1275–80.
133. Vogelsinger H, Weiler S, Djanani A, Kountchev J, Bellmann-Weiler R, Wiedermann CJ, et al. Amphotericin B tissue distribution in autopsy material after treatment with liposomal amphotericin B and amphotericin B colloidal dispersion. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2006 Jun 1;57(6):1153–60.
134. Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. Pharmacokinetics, Excretion, and Mass Balance of Liposomal Amphotericin B (AmBisome) and Amphotericin B Deoxycholate in Humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Mar;46(3):828–33.
135. Atkinson AJ, Bennett JE. Amphotericin B Pharmacokinetics in Humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978 Feb;13(2):271–6.
136. Walsh TJ, Yeldandi V, McEvoy M, Gonzalez C, Chanock S, Freifeld A, et al. Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of a Small Unilamellar Liposomal Formulation of Amphotericin B (AmBisome) in Neutropenic Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Sep;42(9):2391–8.
137. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología.* 2009 Oct 1;26(4):223–7.
138. The Antifungal Drug Amphotericin B Promotes Inflammatory Cytokine Release by a Toll-like Receptor- and CD14-dependent Mechanism. *Journal of Biological Chemistry.* 2003 Sep 26;278(39):37561–8.
139. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *New England Journal of Medicine.* 1999 Mar 11;340(10):764–71.
140. Goodwin SD, Cleary JD, Walawander CA, Taylor JW, Grasela TH. Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. *Clin Infect Dis.* 1995 Apr;20(4):755–61.

141. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC, Xiang RL. Adverse Effects Associated With Currently Commonly Used Antifungal Agents: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 29;12:697330.
142. Amphotericin-Associated Infusion-Related Reactions: A Narrative Review of Pre-Medications. *Clinical Therapeutics*. 2021 Oct 1;43(10):1689–704.
143. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002 Jan 1;49(suppl_1):37–41.
144. Girmenia C, Cimino G, Di Cristofano F, Micozzi A, Gentile G, Martino P. Effects of hydration with salt repletion on renal toxicity of conventional amphotericin B empirical therapy: a prospective study in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer*. 2005 Dec 1;13(12):987–92.
145. Anderson CM. Sodium chloride treatment of amphotericin B nephrotoxicity. Standard of care? *West J Med*. 1995 Apr;162(4):313–7.
146. Yeo EJ, Ryu JH, Cho YS, Chun YS, Huang LE, Kim MS, et al. Amphotericin B blunts erythropoietin response to hypoxia by reinforcing FIH-mediated repression of HIF-1. *Blood*. 2006 Feb 1;107(3):916–23.
147. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic Review and Meta-Analysis of the Tolerability and Hepatotoxicity of Antifungals in Empirical and Definitive Therapy for Invasive Fungal Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jun;54(6):2409–19.
148. Groot OA, Trof R, Girbes A, Swart E, Beishuizen A. Acute refractory hyperkalaemia and fatal cardiac arrest related to administration of liposomal amphotericin B. *The Netherlands journal of medicine*. 2008 Dec 1;66:433–7.
149. Tanaka F, Fukuse T, Wada H, Fukushima M. The history, mechanism and clinical use of oral 5-fluorouracil derivative chemotherapeutic agents. *Curr Pharm Biotechnol*. 2000 Sep;1(2):137–64.
150. Hoy SM. Oteseconazole: First Approval. *Drugs*. 2022 Jun 1;82(9):1017–23.
151. Hahn K, Maschke M, et al. Diagnostik und Therapie HIV1-assoziierter neurologischer Erkrankungen, S1-Leitlinie [Internet]. in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.; 2020 [cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-044>
152. Robati Anaraki M, Nouri-Vaskeh M, Abdoli Oskoei S. Fluconazole prophylaxis against invasive candidiasis in very low and extremely low birth weight preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2020 May 14;64(4):172–9.
153. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by

- the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Feb 15;62(4):e1–50.
154. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Geertsma F, Hoover SE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of *Coccidioidomycosis*. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 15;63(6):e112-146.
155. Kotogyan A, Harmanyeri Y, Tahsin Gunes A, Erboz S, Palali Z, Sabuncu I, et al. Efficacy and safety of oral fluconazole in the treatment of patients with tinea corporis, cruris or pedis or cutaneous candidosis : a multicentre, open, noncomparative study. *Clin Drug Investig*. 1996 Aug;12(2):59–66.
156. Bersani I, Piersigilli F, Goffredo BM, Santisi A, Cairoli S, Ronchetti MP, et al. Antifungal Drugs for Invasive *Candida* Infections (ICI) in Neonates: Future Perspectives. *Front Pediatr*. 2019 Sep 20;7:375.
157. Lestner JM, Smith PB, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK, Hope WW. Antifungal agents and therapy for infants and children with invasive fungal infections: a pharmacological perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jun;75(6):1381–95.
158. Nenoff P, et al. S1-Leitlinie Onychomykose (AWMF-Register-Nr. 013003) [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-003>
159. Kim JH, Williams K. Posaconazole salvage treatment for invasive fungal infection. *Mycopathologia*. 2014 Oct;178(3–4):259–65.
160. Leung S, Poulakos MN, Machin J. Posaconazole: An Update of Its Clinical Use. *Pharmacy (Basel)*. 2015 Oct 21;3(4):210–68.
161. Winchell G, de Greef R, Ouerdani A, Fauchet F, Wrishko RE, Mangin E, et al. A population pharmacokinetic model for posaconazole intravenous solution and oral powder for suspension formulations in pediatric patients with neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 68(4):e01197-23.
162. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):760–9.
163. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):828–37.
164. Desai A, Schmitt-Hoffmann AH, Mujais S, Townsend R. Population Pharmacokinetics of Isavuconazole in Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Apr 22;60(5):3025–31.
165. Townsend RW, Akhtar S, Alcorn H, Berg JK, Kowalski DL, Mujais S, et al. Phase I trial to investigate the effect of renal impairment on isavuconazole pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):669–78.

166. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004;10(s1):1–10.
167. Odds FC, Brown AJP, Gow NAR. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in Microbiology*. 2003 Jun 1;11(6):272–9.
168. Sabatelli F, Patel R, Mann PA, Mendrick CA, Norris CC, Hare R, et al. In Vitro Activities of Posaconazole, Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, and Amphotericin B against a Large Collection of Clinically Important Molds and Yeasts. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jun;50(6):2009–15.
169. Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. Mechanisms of Antifungal Drug Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Nov 10;5(7):a019752.
170. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Maares J, Heep M, Spickerman J, Weidekamm E, et al. Multiple-Dose Pharmacokinetics and Safety of the New Antifungal Triazole BAL4815 after Intravenous Infusion and Oral Administration of Its Prodrug, BAL8557, in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jan;50(1):286–93.
171. Warn PA, Sharp A, Parmar A, Majithiya J, Denning DW, Hope WW. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Novel Triazole, Isavuconazole: Mathematical Modeling, Importance of Tissue Concentrations, and Impact of Immune Status on Antifungal Effect. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Aug;53(8):3453–61.
172. Maertens J, Cornely OA, Ullmann AJ, Heinz WJ, Krishna G, Patino H, et al. Phase 1B Study of the Pharmacokinetics and Safety of Posaconazole Intravenous Solution in Patients at Risk for Invasive Fungal Disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul;58(7):3610–7.
173. Mouton JW, van Peer A, de Beule K, Van Vliet A, Donnelly JP, Soons PA. Pharmacokinetics of itraconazole and hydroxyitraconazole in healthy subjects after single and multiple doses of a novel formulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Dec;50(12):4096–102.
174. Hafner V, Czock D, Burhenne J, Riedel KD, Bommer J, Mikus G, et al. Pharmacokinetics of Sulfobutylether-Beta-Cyclodextrin and Voriconazole in Patients with End-Stage Renal Failure during Treatment with Two Hemodialysis Systems and Hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jun;54(6):2596–602.
175. Barone JA, Moskovitz BL, Guarnieri J, Hassell AE, Colaizzi JL, Bierman RH, et al. Enhanced Bioavailability of Itraconazole in Hydroxypropyl β -Cyclodextrin Solution versus Capsules in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Jul;42(7):1862–5.
176. Chen L, Krekels EHJ, Verweij PaulE, Buil JB, Knibbe CAJ, Brüggemann RJM. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Posaconazole. *Drugs*. 2020;80(7):671–95.
177. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Greenhalgh K, Nichols D. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Dec;56(Suppl 1):17–23.

178. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Heep M, Schleimer M, Weidekamm E, Brown T, et al. Single-Ascending-Dose Pharmacokinetics and Safety of the Novel Broad-Spectrum Antifungal Triazole BAL4815 after Intravenous Infusions (50, 100, and 200 Milligrams) and Oral Administrations (100, 200, and 400 Milligrams) of Its Prodrug, BAL8557, in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jan;50(1):279–85.
179. Scholz I, Oberwittler H, Riedel KD, Burhenne J, Weiss J, Haefeli WE, et al. Pharmacokinetics, metabolism and bioavailability of the triazole antifungal agent voriconazole in relation to CYP2C19 genotype. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Dec;68(6):906–15.
180. Czyski A, Resztak M, Świdorski P, Brylak J, Główska FK. The Overview on the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions of Triazoles. *Pharmaceutics.* 2021 Nov 19;13(11):1961.
181. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Feb;57(2):218–22.
182. Schmitt-Hoffmann AH, Kato K, Townsend R, Potchoiba MJ, Hope WW, Andes D, et al. Tissue Distribution and Elimination of Isavuconazole following Single and Repeat Oral-Dose Administration of Isavuconazonium Sulfate to Rats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2017 Nov 22;61(12):10.1128/aac.01292-17.
183. Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue Penetration of Antifungal Agents. *Clinical Microbiology Reviews.* 2014 Jan;27(1):68–88.
184. Lee A, Prideaux B, Lee MH, Zimmerman M, Dolgov E, Perlin DS, et al. Tissue Distribution and Penetration of Isavuconazole at the Site of Infection in Experimental Invasive Aspergillosis in Mice with Underlying Chronic Granulomatous Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 May 23;63(6):e00524-19.
185. Lalla F de, Pellizzer G, Manfrin V, Benedetti P, Franzetti M, Nicolin R, et al. Maintenance therapy for cryptococcosis in patients with AIDS after successful primary therapy: oral fluconazole (300 mg daily) versus oral itraconazole (300 mg daily). *Clinical Microbiology and Infection.* 1999 Sep 1;5(9):567–70.
186. Zhong X, Tong X, Ju Y, Du X, Li Y. Interpersonal Factors in the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Voriconazole: Are CYP2C19 Genotypes Enough for Us to Make a Clinical Decision? *Curr Drug Metab.* 2018 Dec;19(14):1152–8.
187. Townsend R, Dietz A, Hale C, Akhtar S, Kowalski D, Lademacher C, et al. Pharmacokinetic Evaluation of CYP3A4-Mediated Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With Rifampin, Ketoconazole, Midazolam, and Ethinyl Estradiol/Norethindrone in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2017;6(1):44–53.
188. Chung H, Lee H, Han H, An H, Lim KS, Lee YJ, et al. A pharmacokinetic comparison of two voriconazole formulations and the effect of CYP2C19 polymorphism on their pharmacokinetic profiles. *Drug Des Devel Ther.* 2015 May 13;9:2609–16.

189. Shimizu T, Ochiai H, Åsell F, Shimizu H, Saitoh R, Hama Y, et al. Bioinformatics Research on Inter-racial Difference in Drug Metabolism I. Analysis on Frequencies of Mutant Alleles and Poor Metabolizers on CYP2D6 and CYP2C19. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2003;18(1):48–70.
190. Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017;6(1):76–85.
191. Krieter P, Flannery B, Musick T, Gohdes M, Martinho M, Courtney R. Disposition of Posaconazole following Single-Dose Oral Administration in Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Sep;48(9):3543–51.
192. Brüggemann RJM, Alffenaar JWC, Blijlevens NMA, Billaud EM, Kosterink JGW, Verweij PE, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis*. 2009 May 15;48(10):1441–58.
193. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinermans D. Pharmacokinetics and Safety of Voriconazole following Intravenous- to Oral-Dose Escalation Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Aug;46(8):2546–53.
194. Townsend R, Kato K, Hale C, Kowalski D, Lademacher C, Yamazaki T, et al. Two Phase 1, Open-Label, Mass Balance Studies to Determine the Pharmacokinetics of ¹⁴C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018 Feb;7(2):207–16.
195. Toon S, Ross CE, Gokal R, Rowland M. An assessment of the effects of impaired renal function and haemodialysis on the pharmacokinetics of fluconazole. *Br J Clin Pharmacol*. 1990 Feb;29(2):221–6.
196. Wang JF, Xue Y, Zhu XB, Fan H. Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(4):651–9.
197. Neofytos D, Avdic E, Magiorakos AP. Clinical safety and tolerability issues in use of triazole derivatives in management of fungal infections. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010 Apr 20;2:27–38.
198. Cornely OA, Duarte RF, Haider S, Chandrasekar P, Helfgott D, Jiménez JL, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Mar;71(3):718–26.
199. Wu D, Mi Y, Weng J, Zhuang J, Ke X, Wang C, et al. Phase 1b/3 Pharmacokinetics and Safety Study of Intravenous Posaconazole in Adult Asian Participants at High Risk for Invasive Fungal Infections. *Adv Ther*. 2022;39(4):1697–710.
200. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other

- Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis*. 2019 May 30;68(12):1981–9.
201. Silva JT, Husain S, Aguado JM. Isavuconazole for Treating Invasive Mould Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Transpl Int*. 2023 Dec 15;36:11845.
202. Moore JN, Healy JR, Kraft WK. Pharmacologic and clinical evaluation of posaconazole. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 May;8(3):321–34.
203. Zhang J, Liu Y, Nie X, Yu Y, Gu J, Zhao L. Trough concentration of itraconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2018 Aug 22;11:1283–97.
204. Jin H, Wang T, Falcione BA, Olsen KM, Chen K, Tang H, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Jul;71(7):1772–85.
205. Teaford HR, Abu Saleh OM, Villarraga HR, Enzler MJ, Rivera CG. The Many Faces of Itraconazole Cardiac Toxicity. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020 Aug 15;4(5):588–94.
206. Keirns J, Desai A, Kowalski D, Lademacher C, Mujais S, Parker B, et al. QT Interval Shortening With Isavuconazole: In Vitro and In Vivo Effects on Cardiac Repolarization. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Jun;101(6):782–90.
207. Alkan Y, Haefeli WE, Burhenne J, Stein J, Yaniv I, Shalit I. Voriconazole-induced QT interval prolongation and ventricular tachycardia: a non-concentration-dependent adverse effect. *Clin Infect Dis*. 2004 Sep 15;39(6):e49-52.
208. Tholakanahalli VN, Potti A, Hanley JF, Merliss AD. Fluconazole-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother*. 2001 Apr;35(4):432–4.
209. Panos G, Velissaris D, Karamouzos V, Matzaroglou C, Tyllianakis M. Long QT Syndrome Leading to Multiple Cardiac Arrests After Posaconazole Administration in an Immune-Compromised Patient with Sepsis: An Unusual Case Report. *Am J Case Rep*. 2016 Apr 29;17:295–300.
210. Azanza JR, Mensa J, Barberán J, Vázquez L, de Oteyza JP, Kwon M, et al. Recommendations on the use of azole antifungals in hematology-oncology patients. *Rev Esp Quimioter*. 2023;36(3):236–58.
211. Zhou J, Wei Z, Xu B, Liu M, Xu R, Wu X. Pharmacovigilance of triazole antifungal agents: Analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) database. *Front Pharmacol*. 2022 Dec 15;13:1039867.
212. Benitez LL, Carver PL. Adverse Effects Associated with Long-Term Administration of Azole Antifungal Agents. *Drugs*. 2019 Jun 1;79(8):833–53.
213. Jenks JD, Mehta SR, Hoenigl M. Broad spectrum triazoles for invasive mould infections in adults: Which drug and when? *Medical Mycology*. 2019 Apr 1;57(Supplement_2):S168–78.

214. Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, Neuvonen P. Itraconazole prevents terfenadine metabolism and increases risk of torsades de pointes ventricular tachycardia. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45(2):191–3.
215. Njoku JC, Gumeel D, Hermsen ED. Antifungal Therapy in Pregnancy and Breastfeeding. *Curr Fungal Infect Rep.* 2010 Jun 1;4(2):62–9.
216. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, Serafini MA, Finardi A, Caramelli L, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Dec;175(6):1645–50.
217. Pilmis B, Jullien V, Sobel J, Lecuit M, Lortholary O, Charlier C. Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2015 Jan 1;70(1):14–22.
218. Lempers VJC, van den Heuvel JJMW, Russel FGM, Aarnoutse RE, Burger DM, Brüggemann RJ, et al. Inhibitory Potential of Antifungal Drugs on ATP-Binding Cassette Transporters P-Glycoprotein, MRP1 to MRP5, BCRP, and BSEP. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 May 23;60(6):3372–9.
219. Szymański M, Chmielewska S, Czyżewska U, Malinowska M, Tylicki A. Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2022 Dec;37(1):876–94.
220. Syed YY. Rezafungin: First Approval. *Drugs.* 2023 Jun 1;83(9):833–40.
221. Rezzayo : Orphan maintenance assessment report [Internet]. European Medicines Agency; 2023 [cited 2024 Apr 29]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rezzayo>
222. Patil A, Majumdar S. Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. *J Pharm Pharmacol.* 2017 Dec;69(12):1635–60.
223. Wasmann RE, Muilwijk EW, Burger DM, Verweij PE, Knibbe CA, Brüggemann RJ. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Micafungin. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(3):267–86.
224. Xie R, McFadyen L, Raber S, Swanson R, Tawadrous M, Leister-Tebbe H, et al. Population Analysis of Anidulafungin in Infants to Older Adults With Confirmed or Suspected Invasive Candidiasis. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Aug;108(2):316–25.
225. Roilides E, Carlesse F, Leister-Tebbe H, Conte U, Yan JL, Liu P, et al. A Prospective, Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Anidulafungin in the Treatment of Invasive Candidiasis in Children 2 to <18 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Mar;38(3):275–9.
226. Roilides E, Carlesse F, Tawadrous M, Leister-Tebbe H, Conte U, Raber S, et al. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Anidulafungin in Patients 1 Month to <2 Years of Age With Invasive Candidiasis, Including Candidemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Apr;39(4):305–9.

227. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Damle B. Anidulafungin does not require dosage adjustment in subjects with varying degrees of hepatic or renal impairment. *J Clin Pharmacol.* 2007 Apr;47(4):461–70.
228. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Sipsas NV. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies: Emergence of Resistant Pathogens and New Antifungal Therapies. *Turk J Haematol.* 2018 Mar;35(1):1–11.
229. Suwunnakorn S, Wakabayashi H, Kordalewska M, Perlin DS, Rustchenko E. FKS2 and FKS3 Genes of Opportunistic Human Pathogen *Candida albicans* Influence Echinocandin Susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Mar 27;62(4):e02299-17.
230. Chamilos G, Lewis RE, Albert N, Kontoyiannis DP. Paradoxical Effect of Echinocandins across *Candida* Species In Vitro: Evidence for Echinocandin-Specific and *Candida* Species-Related Differences. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Jun;51(6):2257–9.
231. Thompson GR, Soriano A, Skoutelis A, Vazquez JA, Honore PM, Horcajada JP, et al. Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial. *Clin Infect Dis.* 2020 Sep 21;73(11):e3647–55.
232. Kuti EL, Kuti JL. Pharmacokinetics, antifungal activity and clinical efficacy of anidulafungin in the treatment of fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010 Oct;6(10):1287–300.
233. Suh JW, Kim SB, Yoon YK, Sohn JW, Kim MJ, Kim JH. Anidulafungin Versus Micafungin in the Treatment of Candidemia in Adult Patients. *Mycopathologia.* 2020;185(4):653–64.
234. de la Torre P, Reboli AC. Micafungin: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2014 Feb 25;9:27–39.
235. Kim HY, Baldelli S, Märtsen AG, Stocker S, Alffenaar JW, Cattaneo D, et al. Therapeutic Drug Monitoring of the Echinocandin Antifungal Agents: Is There a Role in Clinical Practice? A Position Statement of the Anti-Infective Drugs Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2022 Feb;44(1):198.
236. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature.* 1957 Mar 30;179(4561):663–6.
237. Tassel D, Madoff MA. Treatment of *Candida* sepsis and *Cryptococcus meningitis* with 5-fluorocytosine. A new antifungal agent. *JAMA.* 1968 Oct 21;206(4):830–2.
238. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Huynh H, Hollis RJ, Diekema DJ. In Vitro Activities of 5-Fluorocytosine against 8,803 Clinical Isolates of *Candida* spp.: Global Assessment of Primary Resistance Using National Committee for Clinical Laboratory

- Standards Susceptibility Testing Methods. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002 Nov;46(11):3518–21.
239. Sigeru LSM, Denning DW. Flucytosine and its clinical usage. *Ther Adv Infect Dis*. 2023 Apr 5;10:20499361231161387.
240. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000 Aug 1;46(2):171–9.
241. O'Donovan GA, Neuhaed J. Pyrimidine metabolism in microorganisms. *Bacteriol Rev*. 1970 Sep;34(3):278–343.
242. Waldorf AR, Polak A. Mechanisms of action of 5-fluorocytosine. *Antimicrob Agents Chemother*. 1983 Jan;23(1):79–85.
243. Espinel-Ingroff A. Mechanisms of resistance to antifungal agents: yeasts and filamentous fungi. *Rev Iberoam Micol*. 2008 Jun;25(2):101–6.
244. Normark S, Schönebeck J. In Vitro Studies of 5-Fluorocytosine Resistance in *Candida albicans* and *Torulopsis glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1972 Sep;2(3):114–21.
245. Chowdhary A, Tarai B, Singh A, Sharma A. Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Nov;26(11):2694–6.
246. Wigmore PM, Mustafa S, El-Beltagy M, Lyons L, Umka J, Bennett G. Effects of 5-FU. *Adv Exp Med Biol*. 2010;678:157–64.
247. Ceilley RI. Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: review and implications for the treatment of dermatological disorders. *J Dermatolog Treat*. 2012 Apr;23(2):83–9.
248. Brouwer AE, van Kan HJM, Johnson E, Rajanuwong A, Teparrukkul P, Wuthiekanun V, et al. Oral versus Intravenous Flucytosine in Patients with Human Immunodeficiency Virus-Associated Cryptococcal Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Mar;51(3):1038–42.
249. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, et al. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med*. 1987 Aug 6;317(6):334–41.
250. Stott KE, Ahmadu A, Kajanga C, Moyo M, Gondwe E, Chimang'anga W, et al. Population pharmacokinetics and CSF penetration of flucytosine in adults with HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis. *J Antimicrob Chemother*. 2023 Mar 1;78(4):1015–22.
251. Vermes A, Kuijper EJ, Guchelaar HJ, Dankert J. An in vitro study on the active conversion of flucytosine to fluorouracil by microorganisms in the human intestinal microflora. *Chemotherapy*. 2003 May;49(1–2):17–23.

252. Harris BE, Manning BW, Federle TW, Diasio RB. Conversion of 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil by human intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 Jan;29(1):44–8.
253. Malet-Martino MC, Martino R, de Forni M, Andremont A, Hartmann O, Armand JP. Flucytosine conversion to fluorouracil in humans: does a correlation with gut flora status exist? A report of two cases using fluorine-19 magnetic resonance spectroscopy. *Infection.* 1991;19(3):178–80.
254. Diasio RB, Lakings DE, Bennett JE. Evidence for Conversion of 5-Fluorocytosine to 5-Fluorouracil in Humans: Possible Factor in 5-Fluorocytosine Clinical Toxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978 Dec;14(6):903–8.
255. Folk A, Cotoraci C, Balta C, Suci M, Herman H, Boldura OM, et al. Evaluation of Hepatotoxicity with Treatment Doses of Flucytosine and Amphotericin B for Invasive Fungal Infections. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5398730.
256. Folk A, Balta C, Herman H, Ivan A, Boldura OM, Paiusan L, et al. Flucytosine and Amphotericin B Coadministration Induces Dose-Related Renal Injury. *Dose Response.* 2017 Jun 5;15(2):1559325817703461.
257. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127–53.
258. Direct healthcare professional communication (DHPC): Flucytosine: Updated recommendations for the use in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency [Internet]. European Medicines Agency; 2020 [cited 2024 May 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/flucytosine>
259. De Metz C, Hennart B, Aymes E, Cren P, Martignène N, Penel N, et al. Complete DPYD genotyping combined with dihydropyrimidine dehydrogenase phenotyping to prevent fluoropyrimidine toxicity: A retrospective study. *Cancer Med.* 2024 Mar 25;13(6):e7066.
260. Lackner M, de Hoog GS, Verweij PE, Najafzadeh MJ, Curfs-Breuker I, Klaassen CH, et al. Species-Specific Antifungal Susceptibility Patterns of *Scedosporium* and *Pseudallescheria* Species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2012 Apr 12;56(5):2635–42.
261. Pfaller MA, Carvalhaes C, Messer SA, Rhomberg PR, Castanheira M. Activity of a Long-Acting Echinocandin, Rezafungin, and Comparator Antifungal Agents Tested against Contemporary Invasive Fungal Isolates (SENTRY Program, 2016 to 2018). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2020 Mar 24;64(4):10.1128/aac.00099-20.
262. Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, Fothergill AW, Rinaldi MG. In Vitro Amphotericin B Resistance in Clinical Isolates of *Aspergillus terreus*, with a Head-to-Head Comparison to Voriconazole. *Journal of Clinical Microbiology.* 1999 Jul;37(7):2343–5.

263. Pfaller MA, Rhomberg PR, Wiederhold NP, Gibas C, Sanders C, Fan H, et al. In Vitro Activity of Isavuconazole against Opportunistic Fungal Pathogens from Two Mycology Reference Laboratories. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018 Sep 24;62(10):10.1128/aac.01230-18.
264. Lewis RE, Wiederhold NP, Klepser ME. In Vitro Pharmacodynamics of Amphotericin B, Itraconazole, and Voriconazole against *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Scedosporium* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005 Mar;49(3):945–51.
265. Castanheira M, Duncanson FP, Diekema DJ, Guarro J, Jones RN, Pfaller MA. Activities of E1210 and Comparator Agents Tested by CLSI and EUCAST Broth Microdilution Methods against *Fusarium* and *Scedosporium* Species Identified Using Molecular Methods. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012 Dec 26;56(1):352–7.
266. Badali H, Patterson HP, Sanders CJ, Mermella B, Gibas CFC, Ibrahim AS, et al. Manogepix, the Active Moiety of the Investigational Agent Fosmanogepix, Demonstrates In Vitro Activity against Members of the *Fusarium oxysporum* and *Fusarium solani* Species Complexes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021 May 18;65(6):10.1128/aac.02343-20.
267. Broutin A, Bigot J, Senghor Y, Moreno-Sabater A, Guitard J, Hennequin C. In Vitro Susceptibility of *Fusarium* to Isavuconazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020 Jan 27;64(2):10.1128/aac.01621-19.
268. Pfaller MA, Huband MD, Rhomberg PR, Bien PA, Castanheira M. Activities of Manogepix and Comparators against 1,435 Recent Fungal Isolates Collected during an International Surveillance Program (2020). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022 Oct 26;66(11):e01028-22.
269. Lamoth F, Alexander BD. Antifungal Activities of SCY-078 (MK-3118) and Standard Antifungal Agents against Clinical Non-*Aspergillus* Mold Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015 Jun 12;59(7):4308–11.
270. Pfaller M, Huband M, Bien PA, Carvalhaes CG, Klauer A, Castanheira M. In vitro activity of manogepix and comparators against infrequently encountered yeast and mold isolates from the SENTRY Surveillance Program (2017–2022). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2024 Jan 11;68(2):e01132-23.
271. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In Vitro Susceptibility Testing Methods for Caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Jan;45(1):327–30.
272. Torres-Narbona M, Guinea J, Martínez-Alarcón J, Peláez T, Bouza E. In Vitro Activities of Amphotericin B, Caspofungin, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole against 45 Clinical Isolates of Zygomycetes: Comparison of CLSI M38-A, Sensititre YeastOne, and the Etest. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007 Mar;51(3):1126–9.

273. Bowman JC, Abruzzo GK, Flattery AM, Gill CJ, Hickey EJ, Hsu MJ, et al. Efficacy of Caspofungin against *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, and *Aspergillus nidulans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006 Dec;50(12):4202–5.
274. Wiederhold NP, Locke JB, Daruwala P, Bartizal K. Rezafungin (CD101) demonstrates potent in vitro activity against *Aspergillus*, including azole-resistant *Aspergillus fumigatus* isolates and cryptic species. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Nov 1;73(11):3063–7.
275. Te Dorsthorst DTA, Mouton JW, van den Beukel CJP, van der Lee HAL, Meis JFGM, Verweij PE. Effect of pH on the In Vitro Activities of Amphotericin B, Itraconazole, and Flucytosine against *Aspergillus* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Aug;48(8):3147–50.
276. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Global Trends in the Antifungal Susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *J Clin Microbiol*. 2005 May;43(5):2163–7.
277. Georgopoulos A, Petranyi G, Mieth H, Drews J. In vitro activity of naftifine, a new antifungal agent. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981 Mar;19(3):386–9.
278. Hammoudi Halat D, Younes S, Mourad N, Rahal M. Allylamines, Benzylamines, and Fungal Cell Permeability: A Review of Mechanistic Effects and Usefulness against Fungal Pathogens. *Membranes (Basel)*. 2022 Nov 22;12(12):1171.
279. McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A. Terbinafine. *Drugs*. 1999 Jul 1;58(1):179–202.
280. Petranyi G, Meingassner JG, Mieth H. Antifungal activity of the allylamine derivative terbinafine in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987 Sep;31(9):1365–8.
281. Kong X, Tang C, Singh A, Ahmed SA, Al-Hatmi AMS, Chowdhary A, et al. Antifungal Susceptibility and Mutations in the Squalene Epoxidase Gene in Dermatophytes of the Trichophyton mentagrophytes Species Complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 65(8):e00056-21.
282. Astvad KMT, Hare RK, Jørgensen KM, Saunte DML, Thomsen PK, Arendrup MC. Increasing Terbinafine Resistance in Danish Trichophyton Isolates 2019–2020. *J Fungi (Basel)*. 2022 Jan 31;8(2):150.
283. Gupta AK, Shear NH. Terbinafine: An update. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997 Dec 1;37(6):979–88.
284. Hosseini-Yeganeh M, McLachlan AJ. Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Terbinafine in Rats and Humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jul;46(7):2219–28.
285. Barnette DA, Davis MA, Flynn N, Pidugu AS, Swamidass SJ, Miller GP. Comprehensive kinetic and modeling analyses revealed CYP2C9 and 3A4 determine terbinafine metabolic clearance and bioactivation. *Biochemical Pharmacology*. 2019 Dec 1;170:113661.

286. Leyden J. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998 May 1;38(5, Supplement 2):S42–7.
287. Kovarik JM, Mueller EA, Zehender H, Denouël J, Caplain H, Millerioux L. Multiple-dose pharmacokinetics and distribution in tissue of terbinafine and metabolites. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Dec;39(12):2738–41.
288. Tabara K, Szewczyk AE, Bienias W, Wojciechowska A, Pastuszka M, Oszukowska M, et al. Amorolfine vs. ciclopirox – lacquers for the treatment of onychomycosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015 Feb;32(1):40–5.
289. Jachak GR, Ramesh R, Sant DG, Jorwekar SU, Jadhav MR, Tupe SG, et al. Silicon Incorporated Morpholine Antifungals: Design, Synthesis, and Biological Evaluation. *ACS Med Chem Lett*. 2015 Sep 22;6(11):1111–6.
290. Subissi A, Monti D, Togni G, Mailland F. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs*. 2010 Nov 12;70(16):2133–52.
291. Piraccini BM, Iorizzo M, Lencastre A, Nenoff P, Rigopoulos D. Ciclopirox Hydroxypropyl Chitosan (HPCH) Nail Lacquer: A Review of Its Use in Onychomycosis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Jul 23;10(5):917–29.
292. Ryder NS, Frank I, Dupont MC. Ergosterol biosynthesis inhibition by the thiocarbamate antifungal agents tolnaftate and tolciclate. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986 May;29(5):858–60.
293. Aris P, Wei Y, Mohamadzadeh M, Xia X. Griseofulvin: An Updated Overview of Old and Current Knowledge. *Molecules*. 2022 Oct 18;27(20):7034.
294. Ong SGM, Ming LC, Lee KS, Yuen KH. Influence of the Encapsulation Efficiency and Size of Liposome on the Oral Bioavailability of Griseofulvin-Loaded Liposomes. *Pharmaceutics*. 2016 Aug 26;8(3):25.
295. Lee A. Ibrexafungerp: First Approval. *Drugs*. 2021 Aug 1;81(12):1445–50.
296. Kriegl L, Egger M, Boyer J, Hoenigl M, Krause R. New treatment options for critically important WHO fungal priority pathogens. *Clin Microbiol Infect*. 2024 Mar 9;S1198-743X(24)00118-6.
297. Questions and answers on the withdrawal of application for the marketing authorisation of Vivjoa (oteseconazole) [Internet]. European Medicines Agency; 2023 [cited 2024 Mar 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vivjoa>
298. Jacobs SE, Zagaliotis P, Walsh TJ. Novel antifungal agents in clinical trials. *F1000Res*. 2022 Jan 12;10:507.

299. Azadi S, Azizipour E, Amani AM, Vaez A, Zareshahrabadi Z, Abbaspour A, et al. Antifungal activity of Fe₃O₄@SiO₂/Schiff-base/Cu(II) magnetic nanoparticles against pathogenic *Candida* species. *Sci Rep*. 2024 Mar 11;14:5855.
300. Lee Y, Puumala E, Robbins N, Cowen LE. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. *Chem Rev*. 2021 Mar 24;121(6):3390–411.
301. Berman J, Krysan DJ. Drug resistance and tolerance in fungi. *Nat Rev Microbiol*. 2020 Feb 11;18(6):319–31.
302. Revie NM, Iyer KR, Robbins N, Cowen LE. Antifungal Drug Resistance: Evolution, Mechanisms and Impact. *Curr Opin Microbiol*. 2018 Oct;45:70–6.
303. Denning DW. Antifungal drug resistance: an update. *Eur J Hosp Pharm*. 2022 Mar;29(2):109–12.
304. Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Jun 9;9(6):312.
305. Garcia-Rubio R, Cuenca-Estrella M, Mellado E. Triazole Resistance in *Aspergillus* Species: An Emerging Problem. *Drugs*. 2017 Apr 1;77(6):599–613.
306. Astvad KMT, Johansen HK, Røder BL, Rosenvinge FS, Knudsen JD, Lemming L, et al. Update from a 12-Year Nationwide Fungemia Surveillance: Increasing Intrinsic and Acquired Resistance Causes Concern. *J Clin Microbiol*. 2018 Mar 26;56(4):e01564-17.
307. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. Azole-Resistant Aspergillosis: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017 Aug 15;216(suppl_3):S436–44.
308. Amona FM, Oladele RO, Resendiz-Sharpe A, Denning DW, Kosmidis C, Lagrou K, et al. Triazole resistance in *Aspergillus fumigatus* isolates in Africa: a systematic review. *Medical Mycology*. 2022 Aug 1;60(8):myac059.
309. Lucio J, Alcazar-Fuoli L, Gil H, Cano-Pascual S, Hernandez-Egido S, Cuetara MS, et al. Distribution of *Aspergillus* species and prevalence of azole resistance in clinical and environmental samples from a Spanish hospital during a three-year study period. *Mycoses*. 2024;67(4):e13719.
310. van der Linden JWM, Arendrup MC, Warris A, Lagrou K, Pelloux H, Hauser PM, et al. Prospective Multicenter International Surveillance of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis*. 2015 Jun;21(6):1041–4.
311. Sewell TR, Zhu J, Rhodes J, Hagen F, Meis JF, Fisher MC, et al. Nonrandom Distribution of Azole Resistance across the Global Population of *Aspergillus fumigatus*. *mBio*. 2019 May 21;10(3):e00392-19.

312. Burks C, Darby A, Gómez Londoño L, Momany M, Brewer MT. Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the environment: Identifying key reservoirs and hotspots of antifungal resistance. *PLoS Pathog*. 2021 Jul 29;17(7):e1009711.
313. Celia-Sanchez BN, Mangum B, Gómez Londoño LF, Wang C, Shuman B, Brewer MT, et al. Pan-azole- and multi-fungicide-resistant *Aspergillus fumigatus* is widespread in the United States. *Applied and Environmental Microbiology*. 2024 Apr;0(0):e01782-23.
314. van der Linden JWM, Snelders E, Kampinga GA, Rijnders BJA, Mattsson E, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Clinical Implications of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*, the Netherlands, 2007–2009. *Emerg Infect Dis*. 2011 Oct;17(10):1846–54.
315. Kang SE, Sumabat LG, Melie T, Mangum B, Momany M, Brewer MT. Evidence for the agricultural origin of resistance to multiple antimicrobials in *Aspergillus fumigatus*, a fungal pathogen of humans. *G3 (Bethesda)*. 2021 Dec 13;12(2):jkab427.
316. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarrag A, Fisher MC, Pasqualotto AC, et al. Frequency and Evolution of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* Associated with Treatment Failure¹. *Emerg Infect Dis*. 2009 Jul;15(7):1068–76.
317. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJG. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med*. 2007 Apr 5;356(14):1481–3.
318. Ashu EE, Hagen F, Chowdhary A, Meis JF, Xu J. Global Population Genetic Analysis of *Aspergillus fumigatus*. *mSphere*. 2017 Feb 1;2(1):e00019-17.
319. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Jan 1;73(suppl_1):i4–13.
320. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Jun 1;20:5–10.
321. Bailly S, Maubon D, Fournier P, Pelloux H, Schwebel C, Chapuis C, et al. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. – Trends over 10 years. *Journal of Infection*. 2016 Jan 1;72(1):103–11.
322. Xiao M, Chen SCA, Kong F, Xu XL, Yan L, Kong HS, et al. Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Causing Candidemia in China: An Update From the CHIF-NET Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020 Mar 16;221(Supplement_2):S139–47.
323. Khalifa HO, Arai T, Majima H, Watanabe A, Kamei K. Genetic Basis of Azole and Echinocandin Resistance in Clinical *Candida glabrata* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Aug 20;64(9):e00783-20.
324. Espinel-Ingroff A, Arendrup MC, Pfaller MA, Bonfietti LX, Bustamante B, Canton E, et al. Interlaboratory Variability of Caspofungin MICs for *Candida* spp. Using CLSI and EUCAST Methods: Should the Clinical Laboratory Be Testing This Agent? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013 Nov 12;57(12):5836–42.

325. Yamin D, Akanmu MH, Al Mutair A, Alhumaid S, Rabaan AA, Hajissa K. Global Prevalence of Antifungal-Resistant *Candida parapsilosis*: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Aug 16;7(8):188.
326. Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Ilkit M, Lombardi L, Perry AM, Gao M, et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *Lancet Microbe*. 2023 Jun;4(6):e470–80.
327. Ning Y, Xiao M, Perlin DS, Zhao Y, Lu M, Li Y, et al. Decreased echinocandin susceptibility in *Candida parapsilosis* causing candidemia and emergence of a pan-echinocandin resistant case in China. *Emerg Microbes Infect*. 12(1):2153086.
328. Arastehfar A, Daneshnia F, Hilmioglu-Polat S, Ilkit M, Yasar M, Polat F, et al. Genetically related micafungin-resistant *Candida parapsilosis* blood isolates harbouring novel mutation R658G in hotspot 1 of Fks1p: a new challenge? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021 Jan 19;76(2):418–22.
329. Daneshnia F, de Almeida Júnior JN, Arastehfar A, Lombardi L, Shor E, Moreno L, et al. Determinants of fluconazole resistance and echinocandin tolerance in *C. parapsilosis* isolates causing a large clonal candidemia outbreak among COVID-19 patients in a Brazilian ICU. *Emerg Microbes Infect*. 11(1):2264–74.
330. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol*. 2009 Jan;53(1):41–4.
331. Ademe M, Girma F. *Candida auris*: From Multidrug Resistance to Pan-Resistant Strains. *Infect Drug Resist*. 2020;13:1287–94.
332. Schelenz S, Hagen F, Rhodes JL, Abdolrasouli A, Chowdhary A, Hall A, et al. First hospital outbreak of the globally emerging *Candida auris* in a European hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:35.
333. Osei Sekyere J. *Candida auris*: A systematic review and meta-analysis of current updates on an emerging multidrug-resistant pathogen. *Microbiologyopen*. 2018 Jan 18;7(4):e00578.
334. Ostrowsky B, Greenko J, Adams E, Quinn M, O'Brien B, Chaturvedi V, et al. *Candida auris* Isolates Resistant to Three Classes of Antifungal Medications — New York, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jan 10;69(1):6–9.
335. Politi L, Vrioni G, Hatzianastasiou S, Lada M, Martsoukou M, Sipsas NV, et al. *Candida auris* in Greek healthcare facilities: Active surveillance results on first cases and outbreaks from eleven hospitals within Attica region. *J Mycol Med*. 2024 Mar 26;34(2):101477.
336. Dbeibo L, Beeler C, Clark L, Zondor M, Sartino C, Relich RF, et al. *Candida auris* outbreak at a tertiary care hospital during the COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*. 2024 Mar 24;S0196-6553(24)00136-6.

337. Nenoff P, Verma SB, Vasani R, Burmester A, Hipler UC, Wittig F, et al. The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to *Trichophyton mentagrophytes*—A molecular study. *Mycoses*. 2019;62(4):336–56.
338. Kano R, Kimura U, Kakurai M, Hiruma J, Kamata H, Suga Y, et al. *Trichophyton indotineae* sp. nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species. *Mycopathologia*. 2020 Dec 1;185(6):947–58.
339. Uhrlaß S, Verma SB, Gräser Y, Rezaei-Matehkolaei A, Hatami M, Schaller M, et al. *Trichophyton indotineae*—An Emerging Pathogen Causing Recalcitrant Dermatophytoses in India and Worldwide—A Multidimensional Perspective. *J Fungi (Basel)*. 2022 Jul 21;8(7):757.
340. Verma SB, Panda S, Nenoff P, Singal A, Rudramurthy SM, Uhrlaß S, et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: III. Antifungal resistance and treatment options. *IJDVL*. 2021 Jun 30;87(4):468–82.
341. Nenoff P, Verma SB, Ebert A, Süß A, Fischer E, Auerswald E, et al. Spread of Terbinafine-Resistant *Trichophyton mentagrophytes* Type VIII (India) in Germany—“The Tip of the Iceberg?” *J Fungi (Basel)*. 2020 Oct 5;6(4):207.
342. Mochizuki T, Tsuboi R, Iozumi K, Ishizaki S, Ushigami T, Ogawa Y, et al. Guidelines for the management of dermatomycosis (2019). *The Journal of Dermatology*. 2020;47(12):1343–73.
343. Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M, Alakel N, Boell B, Buchheidt D, et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients—Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses*. 2020;63(7):653–82.
344. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405–21.
345. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, Hoog GS de, Kathuria S, Arendrup MC, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Apr 1;20:47–75.
346. Asokan GV, Ramadhan T, Ahmed E, Sanad H. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain. *Oman Med J*. 2019 May;34(3):184–93.