

Persönliche PDF-Datei für Pietro Nenoff

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

State of the Art: Mykologie

Kompendium Dermatologie
2015, 1: 40–43

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:
© 2015 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 1860-0565

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

State of the Art: Mykologie

Prof. Dr. Pietro Nenoff, Mölbis

Das Jahr 2015 ist eine Zäsur für den Fortbestand der Dermatomykologie, insbesondere der dermatomykologischen Diagnostik, in Hautarztpraxen und -kliniken. Egal wie man dazu steht – ob man sie für sinnvoll oder unsinnig hält – die interne und externe Qualitätssicherung in der mykologischen Diagnostik hat jeden mykologisch tätigen Hautarzt in Deutschland zu interessieren. Die interne Qualitätssicherung mit Kontrollen der Nährmedien und die externe mit ab sofort 2 mykologischen Ringversuchen pro Jahr sollte in jeder Praxis und Klinik etabliert sein, um weitere mykologische Laborleistungen über den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) und die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) abrechnen zu können. Inzwischen haben schon erfreulich viele Kollegen gezeigt, dass es durchaus möglich ist, das mykologische Labormanagement zu etablieren – der Aufwand dafür hält sich in Grenzen.

Bild: Dr. Lucille K. Georg / CDC

Mikroorganismen sind zwar Krankheitserreger und verursachen Infektionen, viele Bakterien werden jedoch auch zur physiologischen Hautflora gezählt und haben symbiotische und – wie man neuerdings weiß – sogar mutualistische Funktionen. Mensch und Mikroorganismen profitieren möglicherweise voneinander.

■ Pilze auf der Haut

Neue Untersuchungen haben gezeigt, dass neben Bakterien auch Pilze in ungeahntem Ausmaß auf der Haut nachweisbar sind [1]. Die Wissenschaftler haben eine Vielzahl von Schimmel- und Hefepilzen, selten auch Dermatophyten, nachgewiesen. An der Ferse fanden sich mit 80 verschiedenen Arten die meisten Pilze. Im Zehenzwischenraum und an den Zehennägeln waren es immerhin noch 40–60 Arten. Es handelt sich dabei vorzugsweise um Schimmelpilze, jedoch auch um Hefen und nur vereinzelt um Trichophyton-Arten. Diese Pilze sind oft nur anhand ihrer DNA auf der Haut bzw. in Hautschuppen nachweisbar und bilden das Mykobiom an der Hautoberfläche. Ob dem Mykobiom eine Bedeutung, z. B. für die Abwehr von Krankheitserregern zukommt, ist bislang nicht bekannt. Es kann nur spekuliert werden, dass Pilze etwa antimikrobiell wirksame Peptide bilden, die evtl. eine protektive Wirkung gegen parasitäre Mikroorganismen entfalten.

Malassezia. Bisher galt, dass Malassezia der einzige Pilz ist, der zur physiologischen und residenten Mikroflora auf der Haut gerechnet wird. Dass dem nicht so ist, wurde im vorangehenden Textabschnitt dargestellt. Zum Vorkommen von Malassezia-Arten und deren Sprosszellichte gibt es eine Vielzahl älterer und aktueller Studien, die meist das Vorkommen der lipophilen Hefe bei bestimmten Dermatosen im Visier haben.

Bei gesunden Probanden findet sich die größte Dichte von Malassezia-Sprosszellen und die größte Diversität verschiedener Arten im Kopf-Oberkörper-Bereich [1]. Malassezia war in der Studie [1] insgesamt der am häufigsten kulturell nachgewiesene Pilz, vor Aspergillus- und Penicillium-Arten. Malassezia-Arten fanden sich kaum an den Füßen und im unteren Körperbereich. Die dominierenden Malassezia-Arten waren: *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. dermatis*, *M. yamatoensis*, *M. obtusa*, *M. japonica* und *M. nana*. Die lipophilen Hefepilze konzentrierten sich auf die Retroaurikulär-Region, den Naseneingang und den Hinterkopf.

■ Qualitätssicherung in der Dermatomykologie

Zum 1. April 2015, nach Beendigung einer 2-jährigen Übergangsfrist, trat die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchun-

gen (Rili-BÄK) verbindlich in Kraft. Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte jeder Hautarzt in Deutschland die mykologische Diagnostik in der eigenen Praxis oder Hautklinik qualitätsgesichert durchführen. Die Regelungen der Rili-BÄK betreffen die mykologischen Laborleistungen entsprechend dem EBM, jedoch auch der GOÄ [2].

Die für die interne Qualitätssicherung notwendigen Arbeitsanleitungen zur Durchführung der mykologischen Untersuchungen (Standard Operation Procedure, SOP) und Arbeitsblätter (zur Dokumentation der regelmäßigen Kontrollen der Nährmedien) können über die Website des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen BVDD (www.upto-derm.de) im Bereich Hautarzt-News heruntergeladen oder, noch ausführlicher als auf der Website hinterlegt, direkt beim Verfasser dieses Artikels angefordert werden.

Interne Qualitätssicherung

Konsensus-Training. Konkret muss gewährleistet sein, dass die mikroskopischen Verfahren (KOH- und fluoreszenzoptisches Blankophor-/Calcofluor-Präparat) innerhalb der Praxis 1-mal pro Jahr einem sog. Konsensus-Training unterzogen werden. Dabei sind 80% der mikroskopischen Präparate vom Untersucher richtig zu beurteilen. Außerdem ist 1-mal pro Jahr – ebenfalls praxisintern – eine Schulung zum Erkennen charakteristischer Erregerstrukturen mit Hilfe von Dauerpräparaten oder Anschauungsmaterial (Bildtafeln, Atlanten) durchzuführen und zu dokumentieren.

Nährmedienkontrolle. Für die kulturellen mykologischen Verfahren ist die Nährmedienkontrolle durchzuführen. Bei jedem Chargenwechsel erfolgt die visuelle Kontrolle fester Kulturmedien, die Kontrolle auf Sterilität (wenn Chargenzertifikate der Hersteller vorliegen, entfällt dieser Teil) sowie eine Wachstumskontrolle.

Externe Qualitätssicherung

Ringversuch Mykologie. Die externe Qualitätssicherung erfolgt durch Ringversuche. Der Ringversuch Mykologie 2 (Nr. 491) des INSTAND e.V., der Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V., muss ab 2015 2-mal pro Jahr durchgeführt und das Ergebnis der Kassenärztlichen Vereinigung übermittelt werden [3]. Nach wie vor werden die dermatomykologischen Ringversuche durch Prof. Hans-Jürgen Tietz, Berlin, dem vom INSTAND e.V. bestellten Ringversuchsleiter, durchgeführt. Die Anmeldung erfolgt individuell unter www.instandev.de.

Erhalt der mykologischen Diagnostik

Ein wesentlicher Teil der Dermatologen steht der Einführung der internen und externen Qualitätssicherung für die mykologischen Laborleistungen sehr ablehnend gegenüber, nicht zuletzt wegen des erheblichen personellen und finanziellen Aufwands. Die Konsequenz scheint für viele Kollegen zu sein, die mykologische Diagnostik nicht mehr durchzuführen. Das ist mehr als schade, da dadurch ein wesentliches Teilgebiet der Dermatologie verloren geht. Es ist auch nicht zu erwarten, dass die Diagnostik dann anderen Einrichtungen übergeben wird, zumindest nicht in dem Umfang, in dem bislang mykologische Laboruntersuchungen durchgeführt wurden. Ein Verzicht auf die mykologische Diagnostik ist für die Expertise des Dermatologen und seine Abgrenzung gegenüber der Allgemeinmedizin allerdings mehr als problematisch.

Nicht zu vergessen ist, dass in der aktuellen Fachinformation zu Terbinafin sogar eindeutig gefordert wird, vor Beginn der Therapie mit Terbinafin die Diagnose einer Onychomykose oder Dermatomykose mykologisch zu sichern [4].

Onychomykose Diagnostik und Therapie ohne den Hautarzt?

Die durchaus reelle Gefahr besteht, dass in absehbarer Zukunft sowohl die mykologische Diagnostik, als letztlich auch die Behandlung von Dermatomykosen, insbesondere der Tinea pedis und Tinea unguium, am Hautarzt vorbei erfolgt. Die Therapie ist, weil die topischen antimykotischen Präparate seit Jahren frei käuflich in der Apotheke erworben werden können, zu einem hohen Prozentsatz schon nicht mehr eine hautärztliche Leistung. Der neueste Trend sind jedoch Angebote des „Direct-To-Consumer-Testings“ [5]. Dem Patienten wird der Test zum Nachweis von Nagelpilz von Labormedizin-, aber auch Diagnostikfirmen, direkt per Werbung angeboten. Mittler dabei sind z.B. Apotheken, kosmetisch-ästhetische Institute und podologische Praxen. Mit Blick auf die Onychomykose- und Dermatomykose-Diagnostik werden diese Tests bereits angeboten. Es handelt sich durchaus um innovative molekularbiologische Techniken, z.B. die Polymerasekettenreaktion (PCR) zum Direktnachweis von Pilz-DNA aus Hautschuppen oder Nagelspänen [6]. Der Patient kauft ein Abnahmesystem für Nagelspäne, diese gehen per Post an das diagnostische Institut, welches das Ergebnis dem Patienten zeitnah übermittelt.

Schnelltest auf Nagelpilz

Inzwischen ist in Japan ein einfacher Schnelltest auf Nagelpilz entwickelt worden. Der Streifentest beruht auf dem Prinzip des immun-chromatografischen Nachweises von Dermatophyten aus Nagelmaterial. Die diagnostische Empfindlichkeit des Schnelltests, der bislang noch nicht auf dem deutschen Markt erhältlich ist, beträgt 97,8%, die Spezifität 78,4% [7]. Wenn derartige einfache diagnostische Tests verfügbar werden – und damit ist in naher Zukunft zu rechnen – stellt sich die Frage, welchen Stellenwert die konventio-

nelle mykologische Diagnostik mit Nativpräparat und Kultur, mit material- und personalintensiven molekularbiologischen Methoden noch haben wird.

Mit diesen Entwicklungen, die unser Fachgebiet direkt betreffen, sollte sich der Berufsverband der Deutschen Dermatologen und die Deutsche Dermatologische Gesellschaft auseinandersetzen und sich dazu positionieren.

Assoziation mit Arteriosklerose

Zu den Dispositionsfaktoren für Tinea pedis und Tinea unguium zählen Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten – die chronisch venöse Insuffizienz und die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Aber auch Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus erhöhen die Disposition für eine Onychomykose. Im Umkehrschluss scheint jedoch die Onychomykose insbesondere bei Diabetikern ein positiver Prädiktor für das Auftreten einer Arteriosklerose zu sein. So zeigen neue Studien, dass die Onychomykose bei Diabetikern mit subklinischen Zeichen einer Arteriosklerose assoziiert ist [8]. Zum gleichen Ergebnis kam eine Studie aus Japan, die zeigte, dass Patienten (in dieser Untersuchung waren das keine Diabetiker) mit Onychomykose im Vergleich zu Kontrollen ohne Onychomykose ein höheres Risiko für eine periphere arterielle Erkrankung haben [9]. Letztlich scheint die Onychomykose ein praktikabler Prädiktor für die arterielle Gefäßerkrankung zu sein, einfach nutzbar anhand des klinischen Bildes in jedem Krankenhaus. Heute muss die Onychomykose demnach sowohl bei Diabetikern, als auch bei Patienten ohne Diabetes mellitus als Marker für die Arteriosklerose angesehen werden.

Wechselwirkungen von Arzneimitteln

Terbinafin ist das Mittel der Wahl zur systemischen Behandlung der Onychomykose, jedoch auch von zoophilen Infektionen der Kopfhaut

durch Trichophyton-Arten, und wird demzufolge sehr häufig, nahezu täglich in der Hautarztpraxis verschrieben. Ein wesentlicher Vorteil dieses Allylamins ist, dass es im Vergleich zu Azolantimykotika relativ wenige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten aufweist, was insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten, die diverse Medikamente einnehmen müssen, von Vorteil ist. Trotzdem sind bestimmte Wechselwirkungen zu beachten.

Betablocker. Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die das Cytochrom-P450(CYP)-Enzymsystem hemmen, kann eine Interaktion resultieren [4]. Antiarrhythmika der Klasse 1C und β -Rezeptorblocker sind Substanzen, die hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert werden, woraus bei Kombination mit Terbinafin eine verminderte Clearance durch die Leber resultieren kann. Eine Rücksprache mit dem Hausarzt zur Vermeidung von Nebenwirkungen ist hierbei anzuraten, alternativ kann auf ein anderes Antimykotikum ausgewichen werden.

Antidepressiva. Vor dem Beginn einer Terbinafin-Therapie ist unbedingt zu erfragen, ob der Patient Antidepressiva einnimmt. Wechselwirkungen von Terbinafin mit trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern sind zu erwarten. Da Terbinafin den durch das Isoenzym CYP2D6 vermittelten Metabolismus hemmt, besteht auch für selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer und Monoaminoxidase-Inhibitoren vom Typ B ein enges therapeutisches Fenster. Hier sollte auf die Terbinafin-Gabe verzichtet und eine Alternative gesucht werden.

Laborkontrollen unter Terbinafin

Vor Therapiebeginn mit Terbinafin ist die Kontrolle der Leberenzyme, der Transaminasen (Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT], Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT]) und

ggf. der Gamma-Glutamyltransferase (GGT), aus forensischen und medizinischen Gründen zwingend. Laut aktueller Fachinformation von Terbinafin wird zudem eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktionswerte nach 4–6 Behandlungswochen empfohlen [4].

Tinea capitis

Häufigste Erreger

In Deutschland sind zoophile Dermatophyten – *Microsporum (M.) canis* (Abb.1) und *Trichophyton(T)*-Spezies von *Arthroderma benhamiae* – die häufigsten Erreger der Tinea capitis. Europaweit erlebt die Tinea capitis heute jedoch einen Erregerwechsel hin zu anthropophilen Dermatophyten: an 1. Stelle ist mit *T. violaceum* zu rechnen, neuerdings auch vermehrt hierzulande.

Infektionsquelle und gleichzeitig betroffen sind Immigranten aus afrikanischen Ländern (Äthiopien, Eritrea) und Asien (Pakistan). In West-Schottland und Großbritannien, bspw. ist *T. violaceum* häufigster Dermatophyt bei Tinea capitis, gefolgt von *T. tonsurans* [10]. Bemerkenswert ist, dass auch in Göteborg, Schweden, *T. violaceum* inzwischen häufigster Erreger der Tinea capitis ist. Betroffen sind Kinder aus Immigrantenfamilien aus Ostafrika – in Schweden gibt es traditionell sehr viele Einwanderer aus Somalia [11].

Dem entsprechen auch die Ergebnisse einer aktuellen epidemiologischen Untersuchung zur Tinea capitis aus

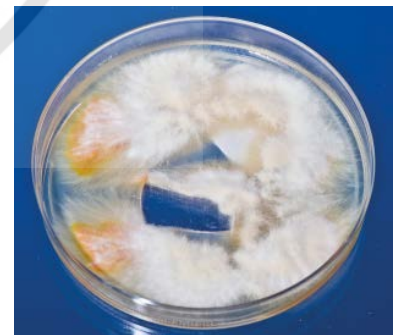


Abb. 1 *Microsporum canis*: Subkultur auf Sabouraud 4%-Glukose-Schrägagar. Weiße, ausstrahlende Kolonien mit gelbleuchtender Unterseite.

Bild: Uwe Schoßig

der Schweiz. In Zürich fanden sich bei *Tinea capitis* vorzugsweise anthropophile Dermatophyten (76%), an 1. Stelle *T. violaceum* und *M. audouinii*. Betroffen waren hauptsächlich Kinder bzw. Familien mit Immigrationshintergrund aus afrikanischen Ländern. Dagegen wurden zoophile Dermatophyten – an 1. Stelle *T. interdigitale* – bei 73% der Patienten mit *Tinea faciei* isoliert [12]. Der Altersgipfel lag bei Kindern zwischen 4 und 8 Jahren.

Management der *Tinea capitis*

Die aktualisierte britische Leitlinie „Diagnostik und Therapie der *Tinea capitis* 2014“ der British Association of Dermatologists ist gerade publiziert worden [13]. Hierin wird einmal mehr das seit 2010 etablierte Vorgehen der speziesspezifischen Therapie der *Tinea capitis* mit systemischen Antimykotika propagiert

[14]. Mittel der Wahl bei *Tinea capitis* durch *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. soudanense* und andere Trichophyton-Arten ist Terbinafin. Dagegen sollte beim Nachweis von *M. canis* oder *M. audouinii* Griseofulvin oder Itraconazol zur Anwendung kommen.

Falls nach Ende der Behandlung kulturell immer noch der ursächliche Dermatophyt nachweisbar ist, sich das klinische Bild jedoch schon deutlich gebessert hat, sollte für weitere 2–4 Wochen mit demselben Mittel systemisch antimykotisch behandelt werden. Wenn jedoch keine Besserung unter der systemischen Therapie eintritt, hemmt das ausgewählte Mittel den nachgewiesenen Erreger wahrscheinlich nicht ausreichend oder möglicherweise war die Spezies-Identifizierung nicht korrekt. Ein erneuter Erregernachweis und die Spezies-Identifizierung sind

dann durchaus sinnvoll. Um bei ausbleibendem klinischen Effekt doch noch eine Wirkung zu erzielen, kann die Dosierung und Dauer der Antimykotikumgabe erhöht werden. Der Wechsel zu einem alternativen Antimykotikum ist zu erwägen. Beim Nachweis von *M. canis* kann von Griseofulvin zu Itraconazol gewechselt werden, bei *T. tonsurans* von Terbinafin zu Itraconazol oder umgekehrt.

Literatur beim Autor.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Pietro Nenoff
Labor für medizinische Mikrobiologie
Straße des Friedens 8
04579 Mölbitz
nenoff@mykologie-experten.de

Prof. Dr. P. Nenoff hat Vortragshonorare erhalten von: Almirall Hermal, MSD, Biogen Idec sowie Galderma und besitzt Aktien von Pfizer.

Beste Kasuistik 2015 gesucht!

Jetzt einreichen und 1000 € gewinnen.

Zum 8. Mal prämiert der Georg Thieme Verlag und die Herausgeber der *Aktuellen Dermatologie* die beste Kasuistik des Jahres. Die Auszeichnung ist mit einem Preisgeld von 1000 € dotiert und wird im Rahmen der Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie 2016 in München verliehen.

Teilnahmebedingungen unter: www.thieme.de/derma/kasuistikpreis.html

