

Mykologie – State of the Art

Prof. Pietro Nenoff, Mölbis

Diagnostik und Therapie von Dermatomykosen sind nach wie vor eine Domäne der hautfachärztlichen Expertise. Pilzinfektionen der Haut und Nägel sollten nach mikrobiologischer Diagnosestellung gezielt antimykotisch behandelt werden. Neben etablierten Behandlungsmöglichkeiten werden neue Therapieoptionen diskutiert. Das betrifft sowohl neue topische Applikationsformen bewährter Antimykotika als auch die Anwendung systemischer Antimykotika in der Dermatologie, die erst kürzlich in der inneren Medizin eingeführt worden sind. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob diese Therapieformen den Weg in die Routineanwendung finden werden.

■ **Trichophyton verrucosum** Der Erreger der Kälberflechte ist wieder da!

Trichophyton (T.) verrucosum ist ein Dermatophyt, der schon fast vergessen war, jedoch in den letzten Jahren wieder als Infektionserreger in Erscheinung getreten ist. Dieser Erreger trat früher fast ausschließlich bei Beschäftigten in der Landwirtschaft auf. Heute wird in der Viehwirtschaft aus Kostengründen oft auf die Prophylaxe der T.-verrucosum-Infektion durch Impfung des Viehbestands verzichtet. So bilden Kälber und Rinder die direkte Infektionsquelle für die Beschäftigten in der Viehwirtschaft. Der Verdacht auf eine beruflich erworbene T.-verrucosum-Infektion ist übrigens entsprechend Nr. 3102 der Berufskrankheitenverordnung (BeKV) anzeigepflichtig (Hautarztbericht). Aber auch für Kinder und Jugendliche, die sich z. B. während der Ferien auf einem Bauernhof infizieren, ist T. verrucosum wieder ein relevanter Dermatophyt (1).

Trichophyton verrucosum und cMRSA

Kürzlich wurde erstmals über eine Tinea capitis profunda durch T.

verrucosum berichtet, bei der gleichzeitig eine sekundäre abszedierende kutane Infektion mit cMRSA (community acquired methicillinresistenter Staphylococcus aureus) als Komplikation auftrat (2). Infektionsquelle waren Kälber auf dem häuslichen Bauernhof. Erst durch neue molekularbiologische Methoden – Dermatophyten-PCR-Elisa-Assay (PCR: Polymerase-Kettenreaktion) und Sequenzierung der ITS-Region (ITS: internal transcribed spacer) der ribosomalen DNA – ließ sich bei dem 2 Jahre und 4 Monate alten Kind die richtige Diagnose stellen. Zur systemischen Therapie einer Tinea capitis durch Trichophyton-Arten kommen die Triazole Fluconazol und Itraconazol, aber auch Terbinafin, beim Kind als individueller Heilversuch, in Betracht. Hier wurde Fluconazol erfolgreich eingesetzt.

■ **Verbesserte Nagelpilz-Diagnostik mit molekularbiologischen Methoden**

Mittlerweile werden mehr und mehr diagnostische Ansätze zum Nachweis der Erreger einer Tinea unguium und Tinea pedis auf molekularer Ebene publiziert. Aktuell



Abb. 1 Trichophyton interdigitale. Anthropophiler Stamm, isoliert aus Hautschuppen bei Tinea pedis und Tinea unguium einer 48-jährigen Patientin. Auf Sabouraud-4%-Glukose-Agar sieht man sowohl flauschiges, weißes Luftmyzel als auch eine granulär-körnige Oberfläche des Thallus.

sind etliche Hautkliniken und sogar Hautarztpraxen in Deutschland dabei, molekularbiologische Methoden des DNA-Nachweises von Dermatophyten aus Nagelmaterial und Hautschuppen zu etablieren (3, 4).

Verrier et al. (5) nutzten einen PCR-TRFLP-Assay (PCR-TRFLP: Polymerase-Chain-Reaction-Terminal-Restriction-Fragment-Length-Poly-morphismus) zum direkten Nachweis von Dermatophyten und sogenannten Nicht-Dermatophyten-Schimmelpilzen (NDM: Non-Dermatophyte Moulds) aus Nagelmaterial. Die Pilz-DNA wurde mit einem kommerziellen Kit nach Auflösung in Na_2S -Lösung extrahiert. Mit diesem Multiplex-PCR-Ansatz ließen sich neben Trichophyton spp. gleichzeitig noch 12 weitere NDM nachweisen, was besonders bei Mischinfektionen bedeutsam ist. Bei 74% der Patienten fand sich mit der PCR ein Erreger, während die Kultur negativ blieb.

Ähnliche Resultate erzielten Luk et al. (6) aus Hongkong mit einer Dermatophyten-PCR zum Nachweis von *T. rubrum* und *T. interdigitale* (Abb. 1) bei 120 Patienten mit Ony-

chomykose. Folgende Ergebnisse wurden erzielt: KOH-Präparat (KOH: Kaliumhydroxid), Kultur und PCR hatten Positivraten von 29,2%, 10% bzw. 40%. Nur 2 kulturpositive Proben wurden mittels PCR nicht identifiziert, wohingegen die PCR in 38 Nagelproben, die kulturell negativ waren, einen Erreger nachweisen konnte. Die Autoren dieser Studie ziehen den Schluss, dass die PCR im Vergleich zum KOH-Präparat und zur Kultur eine höhere Positiv- und eine niedrigere Negativrate hat. Die Dermatophyten-PCR wird als zusätzliche diagnostische Methode zum Erregernachweis bei Onychomykose empfohlen.

■ Onychomykosen

Rezidive und Therapieversagen

Nach wie vor stellt die Behandlung der Onychomykosen ein Problem dar. Mit einem Therapieversagen oder Rezidiv ist bei ca. 25% der Patienten zu rechnen (7). Möglichkeiten, diese Patienten trotzdem erfolgreich zu behandeln, sind u. a. die konsequente Kombination systemischer und lokaler Behandlungsme-

thoden, wodurch eine deutlich höhere klinische Heilungsrate erreicht werden kann. Aus Studien weiß man, dass die Pulstherapie mit Terbinafin 500 mg/d für eine Woche im Monat zu einer höheren Heilungsrate führt. Aber auch die sogenannte intermittierende Behandlung mit täglich 250 mg Terbinafin über 7 Tage, nur alle 3 Monate verabreicht, ist sehr gut wirksam.

Terbinafin als Nagellösung in Entwicklung

Das Allylamin Terbinafin wurde in einer neuen topischen Applikationsform, als Nagellösung, bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Onychomykose (25 bis $\leq 75\%$ Nagelbefall, ohne Matrixbeteiligung) eingesetzt. Verglichen wurde Terbinafin-Nagellösung gegen das Vehikel sowie gegen Amorolfing-5%-Nagellack (8). Primärer Endpunkt war die komplette Heilung in Woche 52. Die komplette Heilung unterschied sich nicht zwischen Terbinafin-Nagellösung gegen Vehikel und Amorolfing-Nagellack. Die mykologische Heilung und die klinische Wirksamkeit waren bei Terbinafin höher gegenüber Vehikel. Terbinafin und Amorolfin waren gleich in Bezug auf den sekundären Endpunkt (negative Mykologie, d.h. negatives Präparat und Kultur, außerdem klinische Wirksamkeit mit $\leq 10\%$ restlicher Nagelbefall in Woche 52).

Die Nageldicke erwies sich als bedeutsamer prognostischer Faktor. Die Zeitdauer der Therapie ist ebenfalls entscheidend. So erreichten die Patienten nach 6 Monaten Anwendung der Nagellösung eine mykologische Heilung, wohingegen 10 Monate Therapiedauer notwendig waren, um eine komplette Heilung zu erzielen.

Topische Applikation von Amphotericin B

Das Polyen-Antimykotikum Amphotericin B wird vorzugsweise zur Behandlung von Kandidosen der orointestinalen Schleimhaut einge-

setzt. Es wirkt in vitro und in vivo jedoch auch gegen Schimmelpilze. So lag es nahe, zu testen, inwieweit dieses Antimykotikum auch bei hartnäckigen Nagelinfektionen durch NDM – insbesondere Fusarium-Arten – Verwendung finden kann. Lurati et al. (9) haben in einer Pilotstudie 8 Patienten, bei denen verschiedene topische und systemische Behandlungen keinen Erfolg lieferten, eine Amphotericin-B-Lösung täglich auf die Nägel applizieren lassen. Eine mechanische Nagelabrasion war nicht erlaubt, allenfalls durfte keratolytisch mit Harnstoffcreme behandelt werden.

Nach 12 Monaten Behandlung mit topischem Amphotericin B waren die Nägel aller Patienten klinisch geheilt. Mykologisch geheilt waren 7 von 8 Patienten. Letztlich kommt diese Therapieoption bei wiederholtem Nachweis von Schimmelpilzen, evtl. auch Hefen, im Nagelmaterial und bei Versagen der herkömmlichen Therapie infrage. Einschränkend sei erwähnt, dass kein Fertigpräparat verfügbar ist – der Apotheker muss eine individuelle Rezeptur anfertigen.

Onychomykose der Zehennägel: Terbinafin vs. Itraconazol

Yin et al. (10) untersuchten in einer Metaanalyse die langfristigen Rezidivraten nach erfolgreicher Behandlung einer Zehennagel-Onychomykose mit Terbinafin (kontinuierliche Applikation) im Vergleich zu Itraconazol (intermittierend oder kontinuierlich).

Quintessenz der Metaanalyse: Die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven unter Itraconazol war mehr als doppelt so groß wie unter Terbinafin. Eine mögliche Ursache dafür wurde in der fungiziden Wirkung von Terbinafin gesehen, im Gegensatz dazu wirkt Itraconazol fungistatisch.

Neue systemische Therapieoption: Posaconazol?

Neue systemisch zu applizierende Antimykotika, welche bisher nur in der inneren Medizin zur Behandlung von Organmykosen eingesetzt wurden, finden jetzt auch in der Behandlung der Onychomykose Verwendung. Elewski et al. (11) haben eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-IIb-Multicenterstudie zum Einsatz von Posaconazol bei Onychomykose durchgeführt. Posaconazol ist ein relativ neues Triazol-Antimykotikum, welches bisher nur für die Therapie invasiver Mykosen – invasive Aspergillose, Fusarium-Infektionen, Chromoblastomykose, Myzetom, Kokzidioidomykose sowie oropharyngeale Kandidose – zugelassen ist, außerdem zur Prophylaxe invasiver Mykosen bei immunsupprimierten Patienten.

Insgesamt 218 Patienten von 18–75 Jahren erhielten entweder 100, 200 oder 400 mg Posaconazol pro Tag als orale Suspension für 24 Wochen, Posaconazol 400 mg für 12 Wochen oder Terbinafin-Tabletten 250 mg für 12 Wochen bzw. Placebo (24 Wochen). Therapieziele waren negative Mykologie und 0% Nagelbefall in Woche 48. Posaconazol erwies sich als statistisch signifikant besser im Vergleich zu Placebo.

Eine komplette Heilung ließ sich für Posaconazol 200 mg/24 Wochen (54,1%) und 400 mg/24 Wochen (45,5%) erzielen, bei 200 mg/12 Wochen nur bei 20% der Patienten. Terbinafin heilte 37% der Patienten komplett, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Obwohl sie die Behandlung gut vertrugen, mussten 7 Patienten diese wegen eines asymptotischen Leberenzymanstiegs abbrechen. Posaconazol stellt, so die Studienautoren, eine potenzielle neue Therapieoption bei Onychomykose dar – insbesondere

für Patienten, die Terbinafin nicht vertragen oder wegen Nebenwirkungen nicht nehmen können, aber auch bei therapierefraktären Verläufen oder beim Nachweis von NDM. Dagegen spricht jedoch der Kostenfaktor, da Terbinafin deutlich preiswerter ist als Posaconazol.

Onychomykosen durch Nicht-Dermatophyten-Schimmelpilze

Onychomykosen durch NDM kommen wahrscheinlich häufiger vor als gedacht. Gerade haben Gupta et al. (12) 6 Hauptkriterien für die Diagnosestellung einer Onychomykose durch NDM definiert:

- mikroskopischer Nachweis des NDM im Nagel (KOH-Präparat),
- kulturelle Isolierung des Erregers,
- wiederholter kultureller Nachweis,
- Keimdichte,
- fehlender Nachweis eines Dermatophyten
- und Histologie.

Die Autoren empfehlen, dass mindestens 3 dieser Kriterien vorliegen sollten, darunter unbedingt der mikroskopische Nachweis von Pilzen im KOH-Präparat und die kulturelle Isolierung des Erregers, um eine bloße Kontamination mit einem Schimmelpilz auszuschließen. Terbinafin ist das Mittel mit der höchsten Evidenz für die Behandlung einer Onychomykose durch *Scopulariopsis brevicaulis* und *Aspergillus* spp. Topische Mittel sind auch effektiv, v.a. Ciclopirox-Nagellack bei Infektionen durch *Scopulariopsis brevicaulis* und *Acremonium* spp., am besten in Kombination mit einer chemischen Keratolyse des Nagels, z.B. mit 40% Harnstoff.

Literatur unter www.thieme.de/specials/kompderma12/mykologie.pdf