

State of the Art: Mykologie

Prof. Dr. Pietro Nenoff, Mölbis

*Die Dermatomykologie ist in steter Weiterentwicklung. Sichtbar wird das an neuen diagnostischen Möglichkeiten, insbesondere auf dem molekularbiologischen Gebiet, am Wechsel des Erregerspektrums mit dem Wiederauftreten von hierzulande längst vergessenen Pilzen (*Microsporum audouinii*, *Trichophyton violaceum*) und dem Erscheinen von neuen Dermatophytenarten (*Trichophyton Spezies von Arthroderma benhamiae*, *Trichophyton onychocola*), jedoch auch an immer neuen Ansätzen in der Therapie der Onychomykose.*

Die Einheit von Labordiagnostik und topischer bzw. systemischer antimykotischer Behandlung in der Dermatologie steht im Moment im Fokus der Aufmerksamkeit bzw. ist sogar bedroht. Grund ist die in der Übergangsphase bereits geltende Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK). Jeder mykologisch labordiagnostisch tätige Dermatologe in Deutschland muss sich mit den Forderungen befassen und diese umsetzen. Nur so kann die langjährig erworbene Expertise der dermatomykologischen Labordiagnostik weiter im Fachgebiet verankert bleiben. Diese Qualitätssicherung ist auch Voraussetzung für die Abrechnung der Laboruntersuchungen gegenüber den Krankenkassen.

■ Qualitätssicherung

Der am 1. April 2013 in Kraft getretene Teil B 3 der Rili-BÄK regelt unter der Überschrift „Direkter Nachweis und Charakterisierung von Infektionserregern“ die qualitätsgerechte mykologische Diagnostik. Für die Einführung der internen und externen Qualitätssicherung in der Mikrobiologie und damit auch in die medizinische Mykologie, d.h. in die Dermatomykologie – endet die Übergangsfrist von 2 Jahren am 31. März 2015, dann müssen die im Folgenden aufgeführten Maßnahmen

in Hautarztpraxis und Labor umgesetzt sein [4]. Die interne Qualitätssicherung in der mykologischen Diagnostik betrifft das Nativpräparat und die Pilzkultur. Konkret muss gewährleistet werden, dass die mikroskopischen Verfahren (KOH- und fluoreszenzoptisches Blankophor-/Calcofluor-Präparat) 1-mal pro Jahr einem sog. Konsensus-Training unterzogen werden. Ziel ist, dass 80% der vorgelegten mikroskopischen Präparate vom Untersucher (durchführende MTA, Sprechstundenschwester, Hautärztin/Hautarzt) richtig beurteilt werden. Außerdem ist 1-mal pro Jahr eine Schulung zum Erkennen charakteristischer Erregerstrukturen mit Hilfe von Dauerpräparaten oder Anschauungsmaterial (Bildtafeln, Atlanten) durchzuführen. Die Qualitätssicherung der kulturellen mykologischen Verfahren betrifft die Nährmedienkontrolle. So soll eine visuelle Kontrolle fester Kulturmedien erfolgen, um Transport- bzw. Lagerschäden, Verunreinigung und Austrocknung aufzudecken. Kontrolliert wird jede Verpackungseinheit jeder neuen Charge der Nährmedien. Alle Medien müssen zudem bei jedem Chargenwechsel auf Sterilität geprüft werden, was jedoch bei Vorliegen von Chargenzertifikaten der Hersteller entfallen kann. Zur Wachstumskontrolle werden die Nährmedien auch bei jedem Chargenwechsel mit Kontrollstäm-

Bild: © Studio Nordbahnhof/Thieme Verlagsgruppe

men oder paralleler Testung im Vergleich mit früheren Chargen überprüft. Dementsprechend werden alle in der jeweiligen Praxis eingesetzten Pilznährmedien, z.B. Sabouraud-Glukose- oder Kimmig-Agar zum Nachweis von Dermatophyten, Hefe- und Schimmelpilzen, kontrolliert. Einerseits wird der Nachweis ausreichender Feuchtigkeit durch Vorinkubation (bei 25–30°C wird ohne Beimpfung 3 Tage vorinkubiert) geführt. Danach wird beurteilt, ob ein subkultivierter Kontrollstamm die charakteristischen makro- und mikromorphologischen Strukturen auf diesem Agar ausbildet. Auch Selektivmedien (Dermatophyten-Selektiv-Agar, Taplin-Agar), Differenzierungsmedien (Chromagar zur Hefepilz- bzw. Candida-Identifizierung, Reis-Agar) und Indikatormedien (Harnstoff-Agar) sind bei Chargenwechsel zu kontrollieren.

Die externe Qualitätssicherung betrifft die Ringversuche. Der Ringversuch Mykologie 2 (Ringversuch Nr. 491 des INSTAND e.V./Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V., Düsseldorf, zur Identifikation von

Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilzen; Erreger von Dermatomykosen und Pilzinfektionen der Schleimhäute) ist ab 2015 2-mal pro Jahr durchzuführen [13]. Für die Anmeldung ist jeder teilnehmende Hautarzt selbst verantwortlich, diese kann online unter www.instandev.de erfolgen.

Alle mykologisch tätigen Hautärzte sollten sich von der bürokratisch und kompliziert erscheinenden Rili-BÄK nicht abhalten lassen, die Leistungen der mykologischen Labordiagnostik weiter durchzuführen.

Die Umsetzung der Forderungen der Rili-BÄK in die tägliche Arbeit im Praxislabor bis zum 31. März 2015 ist relativ einfach möglich. Letztlich geht es – und das sollte jedem Dermatologen klar sein – um nicht mehr und nicht weniger, als die Mykologie in der Dermatologie zu erhalten.

■ Neuer Dermatophyt

In Tschechien wurde eine bisher nicht bekannte, neue Dermatophyten-Art – *Trichophyton onychocola* sp. nov. – von einem 33-jährigen Mann aus Prag mit Onychomykose isoliert und beschrieben [3]. Die Identifizierung des wahrscheinlich geophilen Dermatophyten basierte auf einer phylogenetischen Analyse, die eine enge Verwandtschaft mit *Trichophyton thuringiense*, *Arthroderma ciferrii* (Anamorph *Trichophyton georgiae*) und *Arthroderma melis* erkennen ließ. Morphologisch wies *Trichophyton onychocola* gelb gefärbte Kolonien mit roter Unterseite auf, der Test auf Harnstoff-Spaltung war positiv, die Haarperforation negativ. Makrokonidien waren nicht erkennbar, dafür einzellige keulenförmige Mikrokonidien und Spiralhyphen, wie bei *Trichophyton interdigitale* (früher: *Trichophyton mentagrophytes*).

■ Prävalenz der Onychomykose

Für Deutschland wird die sog. Punktprävalenz der Onychomykose in Haut- und allgemeinärztlichen Praxen – nicht in der Allgemeinbevölke-

rung – schon lange mit 12,4% angegeben [10]. Die immer wieder zitierte Häufigkeit der Onychomykose von 20% in Deutschland ist eher nicht nachvollziehbar und überzogen. Dagegen wies eine aktuelle retrospektive Auswertung für Europa und Amerika in 11 bevölkerungsbasierten Studien eine Prävalenz der Onychomykose von 4,3% auf. In 21 krankenhausbasierten Studien betrug die Prävalenz immerhin 8,9% [11]. Eine Prävalenz der Onychomykose unter 10% scheint plausibel zu sein.

■ Behandlung der Onychomykose

Terbinafin ist das systemische Antimykotikum mit der besten Aussicht auf eine Heilung der Onychomykose. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse hat gezeigt, dass die kontinuierliche Therapie verglichen mit der intermittierenden Gabe bzw. der Pulstherapie zu höheren mykologischen Heilungsraten führt [1]. Die klinische Heilung, auf die es letztlich ankommt, ist jedoch nahezu gleich, wenn man die verschiedenen Applikationsformen für die systemische Behandlung der Onychomykose betrachtet. Einige Pulstherapieformen sind zumindest gleich effektiv wie die kontinuierliche Gabe. Das betrifft z.B. die Pulstherapie mit 250 mg Terbinafin täglich für 4 Wochen, gefolgt von 4 Wochen Pause. Lediglich 2 solche „Pulse“ können ausreichend für einen Therapieerfolg bei distaler subunguärer Onychomykose sein. Eine Metaanalyse zur langfristigen Rezidivrate nach erfolgreicher Behandlung einer Zehennagel-Onychomykose hat Studienprotokolle von Terbinafin mit kontinuierlicher Applikation und Itraconazol mit intermittierender oder kontinuierlicher Gabe verglichen [14]. Die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven war unter Itraconazol doppelt so hoch wie unter Terbinafin. Als Ursache wurde die fungizide Wirkung von Terbinafin angesehen, wohingegen Itraconazol lediglich fungistatisch wirkt.



Bild: ©Uwe Scholzig

Abb. 1 *Trichophyton violaceum*: Primärkultur auf Sabouraud-4%-Glukose-Schrägagar-Röhrchen mit Cycloheximid. Typische violett gefärbte, kleine, langsam gewachsene Kolonien mit kurzem, samtartigen Luftmyzel. Isolat von einem 4-jährigen Jungen mit *Tinea capitis*. Der Dermatophyt wurde über ein adoptiertes Kind aus Äthiopien nach Sachsen „importiert“ und auf das deutsche Geschwisterkind übertragen.

Die Wirksamkeit von 40% Harnstoff + Pflaster vs. ein Bifonazol/Harnstoff-Präparat bei täglicher Applikation über 3 Wochen wurde in einer randomisierten Studie untersucht. Eine komplette Entfernung des befallenen Nagelanteils wurde unter 40% Harnstoff + Pflaster bei 61,2% der Patienten erreicht, unter Bifonazol/Harnstoff bei 39,2%. Die komplette Heilung am Tag 105 für 40% Harnstoff + Pflaster betrug lediglich 27,7%, unter Bifonazol/Harnstoff lag die Heilung bei 20,8%, es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen [5]. Die atraumatische Nagelabtragung bei Onychomykose ist folglich zwar kurzfristig wirksam, wahrscheinlich ist die Wirkung jedoch nur in Kombination mit einer (systemischen) antimykotischen Therapie anhaltend. Eine Pilotstudie hat kürzlich die Wirkung der Terbinafin-Gabe mit gleichzeitiger atraumatischer Nagelabtragung untersucht [12]. Gruppe 1 erhielt Terbinafin 250 mg/d, 7 Tage/Monat, Gruppe 2 Terbinafin 500 mg/d, 7 Tage, alle 2 Monate. Die Therapiedauer betrug 6 Monate. Die mykologische Heilung nach 12 bzw. 18 Monaten in Gruppe 1 betrug 77 bzw. 88,8%, dagegen 83,3 bzw. 77,7% in Gruppe 2. Die komplette Heilung war mit ca. 60% und die partielle Heilung mit ca. 20% in beiden Gruppen vergleichbar.

■ Lasertherapie

Das Interesse an der Lasertherapie der Onychomykose steigt rapide. Mittlerweile sind mehrere klinische Studien zum Einsatz von Laser zur Onychomykose-Therapie publiziert worden. Es sollte allerdings zur Kenntnis genommen werden, dass die vorliegenden Studien oft nur an wenigen Patienten durchgeführt worden sind, nicht immer wurde mit einer relevanten Patientengruppe, die eine andere Therapie erhalten hat, verglichen. In einer Pilot-Studie von Hees et al. [2] wurden 10 Patienten mit Onychomykose des Großzehennagels mittels

lang- und kurzgepulstem Nd:YAG-Laser im Seitenvergleich behandelt. Die von Pilz befallene Nagelplatte wurde zuvor nicht entfernt. Links kam ein langgepulster Nd:YAG-Laser (Wellenlänge 1064 nm) zum Einsatz, rechts ein kurzgepulster Nd:YAG-Laser (1064 nm). Bei 2 Sitzungen im Abstand von 4 Wochen wurden jeweils 4 Zyklen unter Einbeziehung der Matrixregion des Nagels durchgeführt. Der Onychomycosis Severity Index (OSI) als Gradmesser des Schweregrades der Onychomykose verringerte sich zu den Kontrollterminen nach 3, 6 und 9 Monaten um 3,8 (15%; $p=0,006$), 4,8 (19%; $p=0,0002$) und 2,9 (12%; $p=0,04$) Punkte. Auch die Anzahl der positiven Pilznachweise verringerte sich deutlich. Der klinische Schweregrad der Onychomykose besserte sich nicht signifikant und es bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen den Lasertypen.

Die Autoren der Pilotstudie resümierten, dass die Lasertherapie ohne vorheriges Abtragen der Nagelplatte lediglich zu einer vorübergehenden klinischen Besserung und einer Verringerung positiver Pilzkulturen führt. Inwieweit die Kombination der Lasertherapie mit lokalen Maßnahmen, wie der atraumatischen Nagelabtragung oder einer begleitenden topischen und vielleicht auch systemischen antimykotischen Therapie zu besseren und anhaltenden klinischen Ergebnissen führt, müssen weitere Studien zeigen.

Gerade haben Moon et al. [7] 13 Patienten mit Zehen- und Fingernagel-Onychomykose ebenfalls mit einem 1064 nm langgepulsten Nd:YAG-Laser behandelt. Die 5 Sitzungen erfolgten im Abstand von 4 Wochen. Von 43 einbezogenen Nägeln wurden 4 (9,3%) komplett geheilt, 8 (18,6%) wiesen ein exzellentes und 31 (72%) ein gutes Therapieergebnis auf. Die Nebenwirkungen waren gering, lediglich ein leichtes Brennen wurde angegeben.

In Korea wurden 24 Patienten mittels fraktioniertem CO₂-Laser, kom-

biniert mit einer antimykotischen Creme, behandelt [6]. Der Laser kam 3-mal im Abstand von 4 Wochen zur Anwendung. 92% der Patienten zeigten ein klinisches Ansprechen der Behandlung, 50% wiesen eine komplette Remission mit negativem mikroskopischem Präparat auf. Innerhalb des sehr kurzen Nachbeobachtungszeitraums von 3 Monaten kam es zu keinem Rezidiv.

■ Risiken

Die Lasertherapie der Onychomykose gehört in qualifizierte Hände, die Laseranwendung am Patienten sollte, auch mit Blick auf potentielle Nebenwirkungen, eine ärztliche Leistung sein. Gerade wurde im Libanon eine schwere Nebenwirkung und Komplikation nach Laser-Behandlung einer Onychomykose bei einer 64-jährigen Diabetikerin mit Neuropathie (und bekannter Retinopathie) beschrieben [8]. Zwei Wochen nach der Therapie mit einem kurzgepulsten 1064 nm Nd:YAG-Laser entwickelte sich an den Zehen, dem Nagelbett und im Zehenzwischenraum eine ausgeprägte Entzündung mit nässenden, sekundär infizierten, zyanotischen und nekrotischen Läsionen. Wegen der diabetischen Neuropathie und daraus folgender fehlender Schmerzangabe der Patientin, kamen 2 zusätzliche Zyklen mit dem Laser zur Anwendung. Diese haben dann zu der „Verbrennung“ geführt. Behandelt wurde die Komplikation unter stationären Bedingungen intravenös antibiotisch. Trotz anfänglicher Besserung mussten jedoch einen Monat später beide Großzehen amputiert werden.

Literatur beim Autor.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Pietro Nenoff
Labor für medizinische Mikrobiologie
Straße des Friedens 8
04579 Mölbis
pietro.nenoff@gmx.de

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.