

Persönliche PDF-Datei für Pietro Nenoff

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

State of the Art: Mykologie

Kompendium Dermatologie
2016, 1: 26–29

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

Verlag und Copyright:
© 2016 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

Die Dermatomykologie ist mit Blick auf die Anzahl der Patienten mit diesbezüglichen Erkrankungen der Haut, Haare und Nägel – zumindest quantitativ gesehen – ein Hauptthema in der Dermatologie in Praxis und Klinik. Aber auch qualitativ sind dermatomykologische Themen eine Herausforderung mit Blick auf moderne molekulare diagnostische Verfahren und die oft therapieresistenten Mykosen.

■ Antidepressivatherapie: Ist Terbinafin kontraindiziert?

Als wesentlicher Vorteil von Terbinafin gilt, dass im Vergleich zu Azolantimykotika nur wenige Medikamenten-Wechselwirkungen zu berücksichtigen sind. Das bietet insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten, die täglich mehrere Medikamente einnehmen, Vorteile. Dennoch weist Terbinafin potenzielle Interaktionen mit einigen Arzneistoffen auf. Aus der Fachinformation geht nicht direkt hervor, welche Wertigkeit diese Interaktionen haben. Terbinafin hemmt den durch das Isoenzym CYP2D6 vermittelten Metabolismus. Diese Tatsache ist für solche Arzneistoffe relevant, die überwiegend durch CYP2D6 verstoffwechselt werden, insbesondere wenn sie zusätzlich ein enges therapeutisches Fenster bzw. keine alternativen Abbauwege besitzen. Bei gleichzeitiger Einnahme von trizyklischen Antidepressiva (wie Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin) kann die Plasmakonzentration erhöht sein und damit die pharmakologischen Wirkungen/Nebenwirkungen der Arzneimittel verstärkt werden. Einige Arzneistoffe aus der Gruppe

der selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI) werden ebenfalls hauptsächlich über den CYP2D6-vermittelten Metabolismus abgebaut. Das betrifft vorrangig Fluoxetin, Paroxetin und Venlafaxin. Bei Kombination ist das klinische Ansprechen bzw. das verstärkte Auftreten von Nebenwirkungen zu monitorieren, da bspw. die Area Under the Curve (AUC) von Venlafaxin durch gleichzeitige Terbinafin-Therapie 2,67-fach erhöht werden kann. Andererseits kann die Therapie mit Fluoxetin oder Fluvoxamin auch die Plasmaspiegel von Terbinafin erhöhen, indem sie um die für den oxidativen Abbau verantwortlichen CYP-Enzyme konkurrieren und somit zu einer gegenseitigen Abbauehemmung führen.

■ Onychomykose und Schizophrenie

Eine kürzlich beschriebene Patientin mit total dystrophischer Onychomykose beider Großzehennägel mit Matrixbeteiligung erhielt wegen ihrer gleichzeitig bestehenden Schizophrenie 3 Psychopharmaka: Escitalopram, Paliperidon und Quetiapin [11]. Escitalopram ist ein Antidepressi-

Bild: Uwe Schoßig

vum und gehört zu der erwähnten Gruppe der SSRIs. Bei gleichzeitiger Einnahme von Escitalopram und Terbinafin kann es zu einem erhöhten Spiegel von Escitalopram kommen, wobei diese Wechselwirkung jedoch klinisch eher als nicht bedeutungsvoll angesehen wird. Das Neuroleptikum Paliperidon inhibiert selektive monoaminerge Effekte. Eine Wechselwirkung von Paliperidon und Terbinafin ist klinisch eher nicht bedeutsam. Quetiapin ist ebenfalls ein Neuroleptikum. Der Arzneistoff wird extensiv in der Leber metabolisiert und sollte deshalb bei Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Quetiapin wird über das Cytochrom-P-450(CYP)-System metabolisiert, vorzugsweise über das Enzym CYP3A4.

Das Azolantimykotikum Ketoconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor, bewirkt bei gleichzeitiger Anwendung mit Quetiapin eine 5- bis 8-fache Zunahme der AUC für Quetiapin. Deshalb besteht eine absolute Kontraindikation für die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und starken CYP3A4-Inhibitoren, zu denen auch Fluconazol und Itraconazol zählen. Aus diesem Grunde verbot sich bei der hier beschriebenen Patientin die Gabe dieser Azolantimykotika. Terbinafin, obwohl aufgrund der Schwere der Onychomykose mit Matrixbeteiligung (bei der Patientin waren sog. Yellow Streaks beider Großzehennägel erkennbar) durchaus indiziert, wurde jedoch ebenfalls nicht eingesetzt. Der Grund dafür waren hier jedoch nicht die wahrscheinlich sowieso nicht relevanten Interaktionen von Terbinafin mit den Psychopharmaka Escitalopram, Paliperidon und Quetiapin. Der Grund war die potenzielle Leberschädigung der Antipsychotika, welche durch die Antimykotika noch verstärkt werden kann. Die Patientin wies, wahrscheinlich durch die intensive Psychopharmakotherapie, bereits eine Erhöhung des Leberenzym GPT auf.

Trotzdem hätte man – unter engmaschiger Kontrolle der Leberenzyme und Aufklärung des Patienten – mit Terbinafin behandeln können. Zusätzlich zu bedenken war bei der psychotischen Patientin eine bereits seit 2006 bekannte unerwünschte Wirkung von Terbinafin: Es kann psychiatrische Reaktionen auslösen [2]. Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurden damals mehrere Fälle berichtet, in denen es unter der Therapie mit Terbinafin zu psychischen Reaktionen kam. Es sollte im konkreten Fall nicht riskiert werden, die sehr gut mit Psychopharmaka und Psychotherapie eingestellte Schizophrenie durch die Terbinafin-Gabe möglicherweise zu aktivieren. Letztlich wurde erfolgreich rein topisch mit amorolfinhaltigem Nagellack behandelt, in Kombination mit Fräsen der Nägel in einer podologischen Einrichtung.

Amorolfin – In vitro-Aktivität

In einer gerade publizierten In vitro-Studie [14] wurde der Frage nachgegangen, inwieweit die bei Onychomykose gebräuchlichen topischen und auch systemisch einsetzbaren Antimykotika nicht nur fungistatische und fungizide, sondern auch Sporen abtötende (sporozide) Wirkungen aufweisen. Untersucht wurden Amorolfin und 4 weitere Antimykotika: Ciclopiroxolamin, Bifonazol, Terbinafin und Fluconazol. Zielstrukturen für die antimykotische Wirksamkeitsuntersuchung waren Mikrokonidien von *Trichophyton (T.) rubrum*, Chlamydosporen von *Epidermophyton floccosum* und Blastosporen von *Candida albicans*. Bei all diesen Pilzen handelt es sich um potenzielle Erreger einer Onychomykose. Die Autoren um den Mykologen Dr. Seidl aus München konnten nachweisen, dass die Antimykotika bei Konzentrationen, die 10- bis 1000-fach höher lagen als die bekannten minimalen Hemmkonzentrationen, sporozid wirkten. Amorolfin und

Ciclopiroxolamin wiesen dieselbe sporozide Wirksamkeit gegen alle 3 aufgeführten Pilzsporen auf. Sie waren beide stärker wirksam gegenüber Mikrokonidien und Chlamydosporen als Fluconazol und Bifonazol; gegenüber Terbinafin bestand nur eine leichte Überlegenheit der beiden topischen Substanzen in ihrer Wirkung gegen Chlamydosporen und Blastosporen.

Antimykotische Nagellackpräparationen

In einer fragebogenbasierten vergleichenden intraindividuellen und offenen Studie verglich man Amorolfin- und den wasserlöslichen Ciclopiroxolamin-Nagellack hinsichtlich der Patientenzufriedenheit und Anwenderfreundlichkeit [13]. Von den 8 eingeschlossenen Patienten bevorzugten 7 Amorolfin vor Ciclopiroxolamin. Amorolfin wurde signifikant als preiswerter und zeitsparender in der Anwendung angesehen und reichte für eine längere Behandlungsdauer.

Ciclopiroxolamin-Nagellack vs. Amorolfin-Nagellack

In einer gerade publizierten randomisierten, kontrollierten Parallelgruppenstudie mit verblindetem Prüfer wurde der wasserlösliche ciclopiroxolaminhaltige Nagellack mit amorolfinhaltigem Nagellack bei Onychomykose verglichen. Nach 48 Wochen Anwendung bei jeweils 60 Patienten mit milder bis mäßig ausgeprägter Onychomykose wurde der sog. Treatment Success (definiert als negatives Kaliumhydroxid/KOH-Präparat und negative Pilzkultur sowie $\leq 10\%$ Restbefall des Zehennagels) in der Ciclopiroxolamin-Gruppe bei 58,3% gefunden. Demgegenüber wies die Amorolfin-Gruppe 26,7% Heilungsrate auf. Der Unterschied war statistisch signifikant [6]. Komplette Heilung (definiert als negatives KOH-Präparat und negative Pilzkultur sowie keinerlei Restbefall der behandelten Zehennägel) fand sich für Ciclopiroxolamin bei 35%, für

Amorolfin bei 11,7% der Patienten. Ciclopiroxolaminhaltiger wasserlöslicher Nagellack war damit in dieser klinischen Studie dem amorolfinhalten Nagellack deutlich überlegen.

Pityriasis versicolor – systemische Behandlung

Bei ausgeprägter großflächiger Pityriasis versicolor (Abb. 1) und wenn die übliche topische Therapie keinen ausreichenden Effekt zeigt, ist Itraconazol, 2-mal 100 mg über 7 Tage, das Mittel der Wahl [9]. Eine Alternative sind 50 mg Fluconazol, 1-mal täglich über 14 Tage appliziert. Terbinafin wirkt dagegen systemisch appliziert nicht bei der Pityriasis versicolor und sollte nicht eingesetzt werden.

Ketoconazol, welches früher das Mittel der Wahl war, soll heute nicht mehr oral eingesetzt werden [10]. Im Jahr 2013 hat das FDA eine Warnung für die Anwendung von oralem Ketoconazol ausgesprochen. Ketoconazol soll demzufolge nicht mehr zur First-Line-Therapie bei Pilzinfektionen jeglicher Art eingesetzt werden. Grund sind die potenziellen Nebenwirkungen in Bezug auf die Nebennieren und eine möglicherweise fatale Leberschädigung. Außerdem besteht das Risiko von Herzrhythmusstörungen wegen Arznei-

mittel-Wechselwirkungen u. a. mit Dofetilid, Chinidin, Pimozid und Cisaprid.

Prophylaxe mit Itraconazol oder Fluconazol

Zur Prophylaxe bei chronisch-rezidivierender bzw. therapieresistenter Pityriasis versicolor kann Itraconazol 1-mal 400 mg pro Monat als Dauersuppressionstherapie eingesetzt werden. Eine Alternative ist die Gabe von Fluconazol, ebenfalls nur 1-mal 400 mg pro Monat [7].

Pityriasis versicolor in der Schwangerschaft

Die Pityriasis versicolor wird in der Schwangerschaft nur topisch behandelt. An 1. Stelle kommt Ketoconazol (als Creme oder Lösung) in Betracht, außerdem Clotrimazol (nach dem 1. Trimenon). Eine Alternative ist Miconazol, welches wegen der geringen Resorption nach topischer Gabe der 2%igen Creme während der Schwangerschaft angewendet werden darf. Eine weitere Alternative für die topische Therapie ist der in der Schwangerschaft als unbedenklich geltende antiseborrhoische Wirkstoff Pyrithion-Zink, ggf. auch Selen-disulfid (Nutzen-Risiko-Abwägung). Die bei ausgeprägter Pityriasis versicolor sonst notwendige Gabe von

systemisch wirksamen Antimykotika (Fluconazol oder Itraconazol) verbietet sich in der Schwangerschaft.

Behandlung des seborrhoischen Ekzems

Das seborrhoische Ekzem – eine Malassezia-assoziierte entzündliche Dermatose – ist eine Domäne der Lokalthherapie mit topischen Glukokortikoiden und Antimykotika (Ketoconazol, Ciclopiroxolamin, Selen-disulfid und Pyrithion-Zink). Unabhängig davon gibt es jedoch auch die Möglichkeit der Behandlung von ausgeprägten und schweren Verlaufsformen des seborrhoischen Ekzems mit oral applizierbaren Mitteln. Eingesetzt werden können Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol und Terbinafin. Ketoconazol wird heute, wegen der oben bereits erwähnten FDA-Warnung zur Sicherheit der Substanz trotz guter Erfahrungen beim seborrhoischen Ekzem, nicht mehr eingesetzt. Die meisten Erfahrungen gibt es beim seborrhoischen Ekzem mit Itraconazol. Zunächst werden in der ersten Woche 200 mg Itraconazol pro Tag gegeben, gefolgt von 200 mg pro Tag in den ersten 2 Tagen eines jeden Monats für 2–11 Monate [5]. Terbinafin ist ebenfalls eine wirksame und sichere Therapieoption beim seborrhoischen Ekzem, in der Dosierung von 250 mg pro Tag kontinuierlich über 4–6 Wochen, oder intermittierend 12 Tage pro Monat für 3 Monate. Fluconazol kam beim seborrhoischen Ekzem täglich 50 mg pro Tag für 2 Wochen zur Anwendung, alternativ wöchentlich 1-mal 200–300 mg für 2–4 Wochen [9]. Eine randomisierte Untersuchung zeigte, dass Terbinafin zu einer signifikant besseren Reduktion der Intensität des seborrhoischen Ekzems führte als Fluconazol [1].

Itraconazol-Pulstherapie beim seborrhoischen Ekzem

In einer randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studie erhielten in Phase 1 68 Patienten mit seborrhoischem Ekzem 1-mal täg-

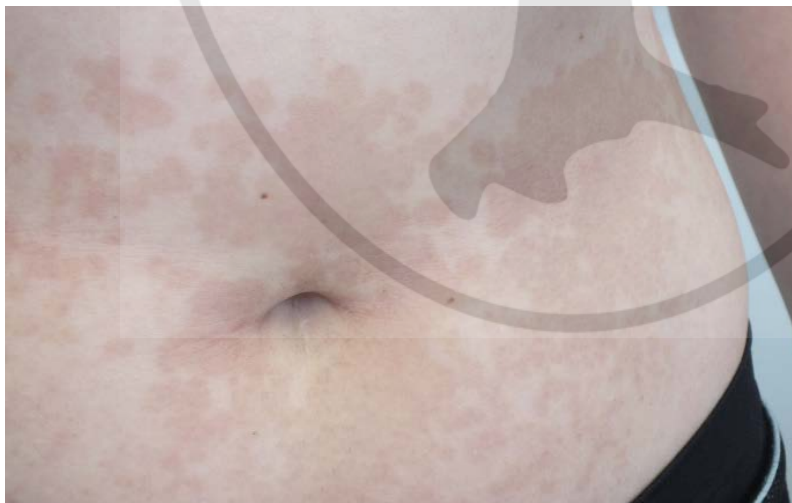


Abb. 1 Pityriasis versicolor: hypopigmentierte und hyperpigmentierte kreisrunde und konfluierende Läsionen mit diskreter, kleinförmigen Schuppung. Betroffen war bei der 37-jährigen Patientin der gesamte Körperstamm bis zum Unterbauch und Mons pubis sowie bis zu den Oberschenkelinnenseiten.

lich Hydrocortison 1% Creme und 2-mal täglich Ketoconazol 2% Creme. Dazu wurden entweder 200mg Itraconazol pro Tag oder Placebo (1-mal pro Tag) für eine Woche verabreicht. Obwohl sich bei 88% der Patienten eine deutliche Besserung der entzündlichen Dermatose einstellte, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen [4]. Einen Monat später erhielten die Patienten entweder 200mg Itraconazol pro Tag oder Placebo, jeweils die ersten beiden Tagen eines Monats (400mg pro Monat) für insgesamt 3 Monate. Medizinische Shampoos sollten nicht verwendet werden. Nach 3 Monaten wiesen alle Patienten der Itraconazol-Gruppe einen signifikant verbesserten Score (Seborrhoeic Dermatitis Area Severity Index [SDASI]) im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf. Alle Rezidive während der Studie entwickelten sich bei Patienten, die Placebo erhalten hatten. Die Autoren der Studie schlussfolgerten, dass die Puls-Therapie des moderaten bis schweren seborrhoischen Ekzems mit 200mg Itraconazol pro Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen eines Monats wirksam ist und zu anhaltender Remission der Dermatose führt. Das keratinophile und lipophile Itraconazol reichert sich an der Hautoberfläche im Talg an und bildet ein antimykotisch und antientzündlich wirksames Reservoir auf der Haut. Das Antimykotikum verweilt über Wochen in der (Ober-)Haut, womit der langanhaltende Effekt beim seborrhoischen Ekzem zu erklären ist.

Zoophiler Dermatophytose-Erreger in Deutschland

Die früheren anthropophilen und zoophilen Varietäten von *T. mentagrophytes* umfassten *T. mentagrophytes* var. *granulosum* (entspricht *T. mentagrophytes* var. *asteroides*) mit dem Reservoir Nager, u.a. Zwergkaninchen, Meerschweinchen, Ratten; außerdem *T. mentagrophytes* var.

erinacei (Igel) und *T. mentagrophytes* var. *quinckeanum* (Mäuse und Kamele). Die meisten dieser Varietäten werden heute aufgrund der genotypischen Übereinstimmung vereinfacht in der neuen Spezies *T. interdigitale* (anthropophile und zoophile Stämme) zusammengefasst [8].

Daneben gibt es nach wie vor jedoch entsprechend der aktuell gültigen Nomenklatur der Pilze nach De Hoog [3] die Spezies *T. mentagrophytes sensu stricto* (Abb. 2). Diese früher als *T. mentagrophytes* var. *quinckeanum* bekannte zoophile Dermatophyten-Art ist der Erreger des sog. Mäuse-Favus und wurde selten von Mäusen und auch Kamelen auf den Menschen übertragen. Neben der neu definierten Spezies *T. interdigitale* kam *T. mentagrophytes sensu stricto* in den letzten Jahren in Deutschland auch weiter sporadisch vor. Mit den konventionellen Mitteln (kulturelle mykologische Verfahren) sind die beiden sich sehr ähnelnden Spezies nur schwer und nicht sicher voneinander zu unterscheiden. Möglich ist das jedoch mit molekularbiologischen Methoden der PCR und Sequenzierung der ITS-Region der Pilz-DNA, so wie sie heute in spezialisierten Laboren bereits als Routinemethode durchgeführt wird [12, 15]. Dabei fiel auf, dass aktuell ein deutlicher Anstieg der Häufigkeit der Isolierung von *T. mentagrophytes sensu stricto* in Deutschland zu verzeichnen ist [16]. Die Stämme von *T. mentagrophytes sensu stricto* stammen von Kindern und Erwachsenen mit Dermatomykosen und *Tinea capitis*. Bei Letzterer ist bei dieser Spezies mit der abszedierenden Form, dem Kerion Celsi, zu rechnen. Infektionsquellen von *T. mentagrophytes sensu stricto* sind kleine Nagetiere (wie Mäuse), Pferde, jedoch auffällig häufig auch Katzen. Die von Katzen erworbenen Infektionen betreffen sowohl Deutschland als auch Südeuropa, insbesondere Mallorca. Der Infektionsweg geht dabei sicher von



Abb. 2 *Trichophyton mentagrophytes sensu stricto*: weiße, zentral erhabene, gefaltete und gefurchte, samtartige, peripher ausstrahlende Kolonien mit braun-rot pigmentierter Unterseite. Sabouraud 4% Glukose-Agar, ca. 10 Tage alte Pilzkultur (Subkultur) bei 28 °C. Isolat von einem 7-jährigen Jungen mit *Tinea capitis* (Kerion Celsi) nach Kontakt mit einer fellkranken Katze auf Mallorca.

Nagetieren (Mäusen) aus, um über Katzen den Menschen zu erreichen. Für den Dermatologen wichtig ist damit, dass nicht alle Dermatophyten-Infektionen, die in Südeuropa erworben werden, automatisch *Microsporum canis*-Infektionen sein müssen. Es ist, wahrscheinlich nicht selten, auch mit *T. mentagrophytes sensu stricto* zu rechnen.

Danksagung

Für die exzellente Nahaufnahme der Pilzkultur danke ich dem Leipziger Fotografen Uwe Schoßig.

Literatur beim Autor.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Pietro Nenoff
Labor für medizinische Mikrobiologie
Partnerschaft Prof. Dr. med. Pietro Nenoff &
Dr. med. Constanze Krüger
Mölbiser Hauptstraße 8
04571 Rötha/OT Mölbis
nenoff@mykologie-experten.de

Der Autor hat Vortragshonorare erhalten von Almirall Hermal, Biogen, Galderma und MSD. Außerdem besitzt er Aktien von Pfizer und Sanofi-Pasteur. Er hat im Advisory Board der Firma Galderma mitgearbeitet und Honorare für CME-Artikel für DER HAUTARZT (Springer-Verlag) und JDDG (Blackwell-Verlag) erhalten.