

# Mykologie – State of the Art

Prof. Pietro Nenoff, Mölbis

*Die Mykologie als wesentliches Teilgebiet der Dermatologie umfasst Labordiagnostik und Therapie von Dermatomykosen. Der lokalen und systemischen antimykotischen Behandlung sollte immer eine mikroskopische und kulturelle Sicherung der Diagnose vorausgehen. Letztlich geht es um die differenzialdiagnostische Abgrenzung anderer entzündlicher Dermatosen und damit um die unbestrittene Expertise des Dermatologen auf diesem Gebiet. Neue molekulare Methoden erlauben eine empfindliche und schnelle Identifizierung der ursächlichen Dermatophyten. Die Therapie der Onychomykose (OM), insbesondere auch bei Risikopatienten mit Diabetes mellitus, wird oft nur mit systemischen Antimykotika erfolgreich sein. Bewährte Therapieschemata werden hinterfragt, für schonende – intermittierende – Applikationsformen von Terbinafin gibt es neue Daten aus Studien, die besagen, dass intermittierende und kontinuierliche Gaben hinsichtlich der Wirksamkeit scheinbar gleichwertig sind.*

## Mykologische Labordiagnostik

Die dermatomykologische Diagnostik beruht auf dem mikroskopischen und kulturellen Erregernachweis. Eine Regel besagt, dass erst nach dem Vorliegen eines positiven mikroskopischen Präparats lokal antimykotisch behandelt werden sollte, und nachdem die kulturelle Untersuchung einen Erreger ergeben hat, beginnt die systemische antimykotische Therapie. Eine europäische Studie hat gezeigt, dass lediglich 3,4% der Allgemeinmediziner und 39,6% der Dermatologen vor der lokalen und systemischen antimykotischen Behandlung eine mykologische Diagnostik durchführen [1]. Eine Studie aus Frankreich wies nach, dass Dermatologen bei 53% der Patienten mit OM vor Beginn der antimykotischen Therapie keine mykologische Untersuchung des Nagelmaterials durchgeführt haben [2].

## Ungenügende Empfindlichkeit des „alten“ Kalilaugenpräparats

Die konventionelle Diagnostik mittels Kalilaugenpräparat weist eine ungenügende diagnostische Empfindlichkeit auf (40–68%) [3]. Der kultu-

relle Pilznachweis versagt relativ häufig (Empfindlichkeit ca. 70% bei OM). Neue molekulare Methoden können diese diagnostische Lücke schließen und die Effektivität der mykologischen Diagnostik erhöhen.

## Dermatophyten-PCR: essenzielle Methode der dermatomykologischen Routinediagnostik?

Zum Direktnachweis von Dermatophyten aus Nagelmaterial und Hautschuppen ist ein PCR-Elisa-Assay verfügbar. Als spezifische Sequenz für die Primer wird das Topoisomerase-II-Gen genutzt [4]. Der Uniplex-PCR-Elisa-Test erfasst separat *Trichophyton (T.) rubrum*, *T. interdigitale*, *Epidermophyton floccosum* und *Microsporum (M.) canis*, neuerdings auch *T. violaceum* und die teleomorphe und zoophile Form von *T. interdigitale*, *Arthroderma benhamiae*. In einer Pilotstudie betrug die diagnostische Empfindlichkeit des Calcofluor-Präparats im Vergleich zur Kultur 80,1%, die Spezifität 80,6%. Die diagnostische Sensitivität der Kultur auf Dermatophyten lag bei 82,1%. Mit 85,8% war die Sensitivität der PCR im Vergleich zur Kultur höher [5].

Die PCR auf Dermatophyten erhöht den Anteil positiver Ergebnisse, die Zeit bis zur Diagnosestellung wird verkürzt (24-Stunden-Diagnostik). Die Methode ist wirtschaftlich, lediglich der Personalaufwand ist hoch [6]. Mittelfristig wird die konventionelle dermatomykologische Diagnostik durch molekulare Techniken ergänzt werden. Denkbar sind z.B. einfache Analysensysteme auf PCR-Basis, die in der Hautarztpraxis eine Dermatophyten-Sofort-Diagnostik erlauben [7].

### **Arthroderma benhamiae – ein übersehener zoophiler Dermatophyt im Aufwind**

Dermatophyten gehören taxonomisch zur Familie Arthrodermataceae. Man unterscheidet die 3 bekannten Gattungen Trichophyton, Microsporum und Epidermophyton. Die dazugehörigen Spezies sind anamorphe Formen der Dermatophyten („imperfekte“ Pilze) [8].

Die teleomorphe („perfekte“) Spezies *Arthroderma benhamiae* [9] hat dasselbe Erregerreservoir wie *T. interdigitale*, also kleine Nagetiere, und verursacht entzündliche Tinea-Formen bei Kindern und Jugendlichen sowie immunsupprimierten Patienten [10, 11]. Die morphologische Differenzierung ist trotz der meist leuchtend gelben Kolonierückseite nicht möglich, es besteht Verwechslungsgefahr mit *M. canis* (Abb. 1). Die Dermatophyten-PCR ist durchaus in der Lage, *A. benhamiae* direkt aus Hautschuppen zu identifizieren. In der Pilzkultur isolierte *A. benhamiae*-Kolonien können aktuell nur mit molekularen Techniken, z.B. der Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight-Massenspektrometrie (MALDI-TOF-MS) als Kulturbestätigungstest zuverlässig differenziert werden.

Bei der MALDI-TOF-MS erhält man ein eindeutiges Fingerprint-Massenspektrum des Mikroorganismus. Dieser Fingerprint ist individuell und kann zur Identifizierung von Spezies, Subspezies bis hin zum

Stamm herangezogen werden. Diese Technik steht in einigen mikrobiologischen Laboren heute bereits zur Verfügung.

### **MALDI-TOF-MS zum Direktnachweis einer Onychomykose**

Eine Pilotstudie der Hautklinik in Homburg/Saar zum Einsatz der MALDI-TOF-MS bei Nagelmaterial von OM-Patienten zum Vergleich mit Psoriasis unguium, Onychodystrophie und Ekzennägeln hat gezeigt, dass die MALDI-TOF-MS in der Lage ist, zwischen OM und sonstigen Onychodystrophien zu diskriminieren [12].

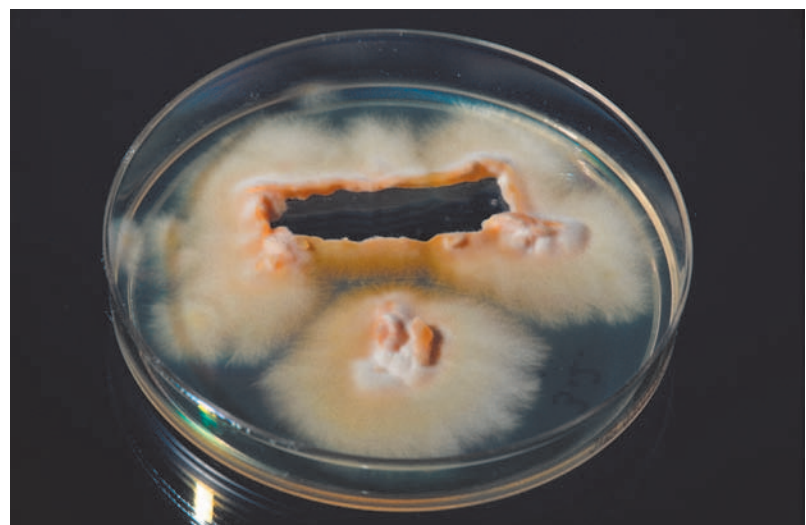
### **Diabetes mellitus und Onychomykosen**

Die Häufigkeit und medizinische Bedeutung von Pilzinfektionen der Füße und Zehennägel bei Diabetikern sind in den letzten Jahren in den Fokus der ärztlichen Aufmerksamkeit gerückt [13, 14]. Diabetiker haben im Vergleich zu Patienten mit z.B. gastroösophagealem Reflux ein deutlich höheres Risiko für bakterielle und mykotische Infektionen (Odds Ratio 5,95 bzw. 2,66). Im Vergleich mit Hypertonikern liegt die Odds Ratio für diese Infektionen bei Diabetikern um 5,15 bzw. 1,99 höher [15].

Im Umkehrschluss wird die OM heute als unabhängiger und wichtiger Prädiktor eines diabetischen Fußsyndroms angesehen [16]. Diabetiker mit OM haben ein 1,6-fach höheres Risiko für die Entwicklung eines diabetischen Fußulkus [17]. Maysers & Ulbricht [13] fanden bei 174 Diabetikern während eines regionalen Diabetikertages eine Prävalenz der klinisch und mykologisch nachgewiesenen OM von 34%.

### **Komplikationen der Onychomykose**

OM stellen für die Betroffenen nicht nur ein kosmetisches, sondern auch ein medizinisch relevantes Problem dar. Oft sind sie Ausgangspunkt für sekundäre bakterielle Infektionen. Kürzlich haben Bristow & Spruce [18] insgesamt 16 Studien zum Zusammenhang von Fußpilz, OM und Erysipel der unteren Extremitäten analysiert. Die Studienautoren schlussfolgern, dass mit einiger Evidenz davon auszugehen ist, dass Pilzinfektionen der Füße einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Erysipels des Unterschenkels darstellen. Inwieweit sich diese Assoziation auch auf Patienten mit diabetischem Fußsyndrom bezieht, könne man anhand der bislang vorliegenden Daten noch nicht eindeutig sagen.



**Abb. 1** *Arthroderma benhamiae*: charakteristische weiße, ausstrahlende Kolonien auf Sabouraud-Glukose-Agar. Rückseite des Thallus ist leuchtend gelb, sodass Verwechslungen mit *Microsporum canis* möglich sind.

Bild: P. Nenoff



### Onychomykose: kontinuierliche Terbinafin- Gabe immer noch Standard

Die kontinuierliche Behandlung der OM mit Terbinafin in der üblichen Dosierung 250 mg/d über 12 Wochen wird von vielen Kollegen bei den oft älteren, multimorbiden Patienten, die in der Regel eine Vielzahl weiterer Medikamente einnehmen, adaptiert und z.B. als intermittierende Gabe alle 2 Tage, 250 mg 1-mal pro Woche nach einer initialen Aufsättigung, als Pulstherapie oder mit der halbierten Dosis verabreicht. Die Datenlage der zunehmend zu diesen Fragen durchgeführten Studien ist nicht eindeutig, einiges spricht jedoch dafür.

Gupta et al. [19] verglichen in einer randomisierten Studie die Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden Terbinafin-Gabe mit dem Standard-Applikationsschema von Terbinafin sowie Itraconazol bei OM der Zehennägel:

1. Terbinafin 250 mg/d für 4 Wochen gefolgt von 4 Wochen Pause und dann eine nochmalige 4-wöchige tägliche Terbinafin-Gabe
2. kontinuierliche Behandlung mit Terbinafin 250 mg/d über 12 Wochen
3. Itraconazol 2×200 mg über 7 Tage, 21 Tage Pause, insgesamt 3 Pulse

Die mykologischen Heilungsraten betragen nach 72 Wochen 83,7%, 78,1% und 56,7%, in den Gruppen 1–3. Ein deutlicher Vorteil fand sich

für die Terbinafin-Pulstherapie gegenüber Itraconazol. Die effektive Heilungsrate (mykologische Heilung und  $\leq 10\%$  Nagelplattenbefall) betrug 79,1%, 65,6% und 36,7% in den 3 Gruppen, wobei die Pulstherapie mit Terbinafin statistisch signifikant besser als Itraconazol war, das Gleiche trifft zu für die kontinuierliche Terbinafin-Gabe gegenüber Itraconazol.

Es fand sich jedoch kein deutlicher Unterschied hinsichtlich der mykologischen und klinischen Heilung zwischen den beiden Terbinafin-Gruppen. Nebenwirkungen (Diarrhö, Ausschlag, Kopfschmerzen) waren in allen Gruppen leicht bis moderat. Die Autoren dieser Studie schlussfolgern, dass die Terbinafin-Pulstherapie ähnlich wirksam und sicher war, wie die kontinuierliche Terbinafin-Gabe. Im Vergleich zur Itraconazol-Pulstherapie war sie klinisch besser wirksam, d.h. die 4-wöchige Pause hatte keinen negativen Einfluss auf die Effektivität der Behandlung. Zusätzlich könnte die Verminderung der Wirkstoffmenge 33% Kosten sparen. Die Hoffnung, dass die reduzierte Terbinafin-Dosis auch das Potenzial für Wirkstoffinteraktionen vermindern könnte, wurde hingegen in dieser Studie nicht bestätigt: Die meisten Nebenwirkungen wurden in der Terbinafin-Pulstherapie-Gruppe beobachtet, d.h. es besteht hinsichtlich der Nebenwirkungen kein Vorteil der intermittierenden Verabreichung.

### Prognostische Faktoren der Behandlung der Onychomykose

Erstmals untersuchte Sigurgeirsson [20], inwieweit Wirtsfaktoren zu Beginn der Behandlung bzw. das Ergebnis der mykologischen Untersuchung in Woche 24 nach Therapiebeginn Einfluss auf mykologische und klinische Heilung nach 72 Wochen haben. Folgende Faktoren beeinflussten den Therapieerfolg negativ:

1. Patienten mit Matrixbeteiligung der OM,
2. langsames Nagelwachstum,
3. lateraler Nagelbefall,
4. subunguale Dermatophytome,
5. Vorinfektion der Nägel,
6. ältere Patienten und eine positive Pilzkultur in Woche 24 nach Therapiebeginn.

Ein Therapieversagen beruht unter Umständen darauf, dass die OM nicht durch einen Dermatophyten verursacht ist. Baudraz-Rosselet et al. [21] beschrieben Patienten mit OM ohne Besserung durch Terbinafin bzw. Itraconazol. Durch Extraktion ribosomaler DNA aus Nagelmaterial und PCR mit anschließendem RFLP (Restriktionsfragmentlängen-Polymorphismus) ließen sich *Fusarium*, *Acremonium* bzw. *Aspergillus* als alleinige Erreger nachweisen. Diese Schimmelpilze sprechen auf herkömmliche Therapieschemata nicht an.

**Literatur unter**  
[www.thieme.de/specials/kompderma10/mykologie.pdf](http://www.thieme.de/specials/kompderma10/mykologie.pdf)