

Mykosen: Vorkommen, Diagnose und Therapie



Pilzinfektionen der Haut werden weltweit am häufigsten durch Dermatophyten verursacht. Dabei ist in den Industrienationen die Tinea pedis die häufigste Pilzinfektion gefolgt von Tinea unguium (Onychomykose) und Tinea corporis. Seltener sind die Tinea faciei, die Tinea capitis sowie die Tinea inguinalis. Die Tinea capitis ist eine mittlerweile wieder aktuell gewordene Infektion bei Kindern und Jugendlichen und kann sich als eitrig-abszedierende, tiefe Haarwurzelninfektion (Kerion Celsi), aber auch als hartnäckige hyperkeratotische Form präsentieren.

Von a.o. Univ.-Prof. Dr. Birgit Willinger

Vertreter der Dermatophyten sind *Trichophyton*-Arten, *Microsporum*-Arten und *Epidermophyton* (*E.*) *floccosum* (Abbildung 1). Anhand des klinischen Bildes kann nicht auf den Erreger rückgeschlossen werden, dafür ist eine exakte mykologische Diagnostik erforderlich, die dann auch Grundlage für die gezielte Therapie ist, die in Abhängigkeit vom Erreger unterschiedlich sein kann. Zu den wichtigsten Vertretern zählen die anthropophilen Vertreter *Trichophyton* (*T.*) *rubrum*, *T. interdigitale* und *T. tonsurans*. Bei den zoophilen Vertretern handelt es sich in erster Linie um *Microsporum* (*M.*) *canis* (Abbildung 2). In letzter Zeit werden vermehrt Infektionen durch den

zoophilen Dermatophyten *Trichophyton*-Spezies von *Arthroderma benhamiae* berichtet. Das Reservoir für diesen neuen Erreger ist vielfach das Meerschweinchen. *Arthroderma benhamiae* verursacht eine entzündliche Tinea bei Kindern und Jugendlichen. Neben der Tinea capitis werden Tinea corporis und Tinea manus verursacht, vor allem jedoch die Tinea faciei. Die Identifizierung der Isolate mit gelb gefärbten Kolonien ist anhand makro- und mikroskopischer Merkmale möglich. Einige Stämme sind morphologisch *T. interdigitale* sehr ähnlich und lassen sich nur mittels molekularer Methoden identifizieren.



Abbildung 1: Drillingskolonie von *Epidermophyton floccosum*



Abbildung 2: Kolonie von *Microsporum canis*

Neben den Dermatophyten (=oberflächliche Infektionen durch Dermatophyten) der Haut und Nägel können auch Sprosspilze, meist Candida-Vertreter, Infektionen der Haut und ihrer Anhangsgebilde verursachen. Dabei sind meist die intertriginösen Hautareale betroffen. Zusätzlich zeigen sich Candida-Infektionen als Soor, Kolpitis, Balanitis und Infektionen der Haut, seltener ist z.B. die durch *Malassezia furfur* bedingte Pityriasis versicolor.

Im Folgenden sollen kurz die einzelnen klinischen Manifestationen vorgestellt sowie Diagnose und Therapie besprochen werden.

Dermatophyten

Die **Tinea pedis** beginnt meist im Zehenzwischenraum mit hyperkeratotischen, trockenen, schuppigen und später mazerierten, nässenden und erosiven Läsionen. Das Erregerspektrum besteht in erster Linie aus anthropophilen Dermatophyten wie *T. rubrum*, *T. interdigitale* (vormals *T. mentagrophytes*) und *E. floccosum*.

Tinea corporis. Diese Form imponiert an der freien Haut als zentrifugal wachsende, erythrosquamöse schuppige Plaques. Ursache der Tinea corporis ist bei Erwachsenen vielfach *T. rubrum*, aber auch *T. interdigitale*. Bei Kindern und Jugendlichen stellen zoophile Dermatophyten, wie z.B. *M. canis*, das Erregerreservoir dar. Infektionsquelle sind meist kleine Felltiere, die entweder selbst infiziert oder asymptomatische Träger sind.

Tinea inguinalis und **Tinea glutealis** sind meist Folge einer Autoinokulation bei bestehender Tinea pedis et unguium. Zu den häufigsten Erregern zählen *T. rubrum*, *T. interdigitale* und *E. floccosum*. Frauen sind seltener davon betroffen als Männer. Klinisch fallen Randbetonung der schuppigen und auch mazerierten zyklischen oder auch polyzyklischen Läsionen auf. Die Tinea glutealis wird häufig als Analekzem angesehen.

Unter dem Begriff „**pubogenitale Tinea**“ wird eine Infektion des Mons pubis, der Leistenbeugen, der Perigenitalregion sowie der angrenzenden Oberschenkel definiert. Hier sind vor allem Jugendliche und Erwachsene mittleren Alters betroffen, wobei eine Präferenz des weiblichen Geschlechts besteht. Häufig besteht ein Zusammenhang mit kosmetischer Schamhaarrasur, aber auch Sexualkontakte und die Haltung von Haustieren können im Zusammenhang mit der Erkrankung bestehen.

Als Symptome werden ausgeprägter Juckreiz und von Schmerzen begleitete entzündliche Veränderungen beschrieben. Als Erreger werden in erster Linie hochvirulente zoophile Pilze nachgewiesen, ev. können aber auch anthropophile Dermatophyten eine kausale Rolle spielen, besonders wenn eine anderweitige Tinea insbesondere eine Onychomykose vorliegt. Die klinischen Erscheinungsbilder können dabei von einer superfiziellen Tinea (sog. Tinea circinata) bis zu tiefen Formen im Sinne einer Tinea profunda (Kerion Celsi) infolge einer Infektion des Haarfollikels reichen.

Als Erreger kommen zoophile Dermatophyten – in erster Linie *T. interdigitale* sowie *M. canis* – vor, jedoch auch *T. rubrum* kann bei zugrunde liegender Tinea pedis und Onychomykose eine Genitalmykose als sog. Autoinokulationsphänomen verursachen. Die diagnostische Fehlerquote ist hoch, die klinischen Erscheinungsbilder wer-

Tabelle 1

Abnahme und Transport von Untersuchungsmaterial

- Desinfektion mit 70 Prozent Alkohol (kann man unterlassen, wenn Selektivmedien verwendet werden)
- Abnahme von der aktiven Randzone (Abkratzen mit einem sterilen Skalpell)
- Bei bullösen oder eitrigten Läsionen ev. mit Tupfer abnehmen (Eiterkrusten mit Pinzette vorsichtig entfernen)
- Haare: epilieren (nicht abschneiden) oder abgebrochene Haare oder Anteile mit Schuppen verwenden
- Nägel: aus dem Nagelbett mittels Fräse (zahlreiche kleine Nagelpartikel)
- Transport in sterilem Gefäß, ev. schwarzes Papier
- KEINE Transportmedien verwenden
- Lagerung bei Zimmertemperatur

Tabelle 2

Mikrobiologische Untersuchung

Nativpräparat

- Untersuchungsmaterial auf Objektträger mit Kalilauge (zehn bis 20 Prozent) überschichten, mit Deckglas abdecken
- Ein bis zwei Stunden in feuchter Kammer inkubieren, um das Material transparent zu machen
- Präparat unter dem Lichtmikroskop mäanderförmig durchmustern
- Der Nachweis von Hyphen und ev. Sporen im Nativpräparat zeigt die Pilzinfektion an, kann aber keine Auskunft über die Art oder Gattung des Erregers geben.

Kultur

- Aus kleinen Schuppen, Nagelteilen, kurzen Haarteilen (KEINE Abstriche)
- Ansetzen in mindestens zwei Medien
- Inkubation bei 25° bis 30°C für vier (bis sechs) Wochen

den häufig als bakterielle Infektionen interpretiert. Ein Nativpräparat sowie Kulturverfahren, gegebenenfalls mit einer histopathologischen Untersuchung kombiniert, ermöglichen den Erregernachweis und damit die richtige Zuordnung. Zur Heilung ist in fast allen Fällen einer pubogenitalen Tinea eine systemische Therapie angezeigt. Der Einsatz von Terbinafin wird vor allem bei Infektionen durch *Trichophyton*-Spezies empfohlen, bei Infektionen durch *M. canis* haben sich Triazole wie z.B. Itraconazol bewährt.

Die **Tinea faciei** findet sich im Gesicht, oft an den Wangen, auch an den Augenlidern, manchmal submandibulär. Dabei entwickeln sich erythematöse, randbetonte, zentrifugal wachsende Herde mit diskreter Schuppung. Bei juckenden schuppigen, randbetonten Herden im Gesicht ist immer differenzialdiagnostisch an eine Mykose zu denken und eine entsprechende mykologische Diagnostik durchzuführen.

Bei der **Tinea capitis** handelt es sich um eine Tinea der behaarten Kopfhaut, die die wichtigste Dermatophyten-Infektion bei Kindern zwischen drei und acht Jahren darstellt. Das Spektrum der Erreger ist ähnlich wie bei Tinea corporis und Tinea faciei. *M. canis* und *M. gypseum* waren in den 1950er Jahren sehr häufige Erreger, sind dann aber wieder seltener geworden. *M. audouinii* als anthropophiler Pilz wird in Frankreich wieder vermehrt beschrieben, 2015 kam es zu Ausbrüchen in deutschen Kindergärten und Schulen. Erwachsene sind eher selten von einer Tinea capitis betroffen.

•••

... Die **Onychomykose** zeigt sich bei mindestens zwei bis drei Prozent der weltweiten Bevölkerung. Durch die immer älter werdende Gesellschaft in den Industrienationen steigt die Inzidenz der Onychomykose. Erreger sind Dermatophyten, Spross- oder Schimmelpilze. Auch eine Kombination aus zwei oder mehr Pilzen aus diesen Gruppen ist möglich.

Tinea unguium bezeichnet eine Onychomykose, die durch Dermatophyten verursacht ist (meist *T. rubrum*), nicht jedoch durch Spross- oder Schimmelpilze. Eine Nagelpilzinfektion beginnt überwiegend am distalen, freien Rand der Zehennägel. Der Erreger wandert vom Hyponychium an der Unterseite der Nagelplatte von distal langsam nach proximal zur Matrix. Daraus entsteht im weiteren Verlauf eine laterale oder distolaterale subunguale Onychomykose. Der Nagel ist hyperkeratotisch verdickt und gelbbraun verfärbt. Im Verlauf kommt es zur Onycholyse. Die Tinea unguium tritt in verschiedenen Erscheinungsformen auf, deren Beschreibung den Rahmen dieses Artikels sprengen würde. Kinder sind seltener von Onychomykosen betroffen, eine Zunahme ist in geringem Ausmaß zu beobachten.

Infektionen durch Candida-Arten

Haut und Schleimhäute können bei gesunden Menschen mit Sprosspilzen, besonders *Candida spp.*, besiedelt sein. So weisen mehr als 70 Prozent aller gesunden Mitteleuropäer eine Besiedelung des Kolons mit *Candida spp.* auf, bei ca. 30 Prozent aller gesunden Frauen sind Candida-Arten in der Vaginalschleimhaut nachweisbar, ohne dass eine Infektion vorliegt. Ein Nachweis von *Candida spp.* von nicht sterilen Körperkompartimenten ist daher bei Immunkompetenten stets kritisch zu beurteilen. Nur bei Vorliegen typischer Symptome und Veränderungen ist eine Therapie gerechtfertigt; bei immunkompetenten Patienten soll eine reine Besiedelung ohne klinische Symptomatik nicht behandelt werden. Auch eine sogenannte „Antipilzdiät“ ist in diesen Fällen weder indiziert noch zielführend.

Orale Candidose. Candidosen der Mundschleimhaut (**Soor**) betreffen meist immunsupprimierte Patienten. Lokale Faktoren wie z.B. Zahnprothesen bei älteren Menschen, Zahnsparren bei Kindern und Jugendlichen begünstigen das Entstehen dieser Infektion. Klinisch unterscheidet man zwischen der chronisch-atrophischen Candidose (Zunge und Mundschleimhaut sind hochrot), der hyperplastischen Schleimhautinfektion und der pseudomembranösen Infektion (=Soor). Symptome sind Brennen und gelegentlich Schmerzen. Die Candida-Leukoplakie betrifft Zunge und bukkale Schleimhaut. **Perlèche** oder **Angulus infectiosus** sind charakteristisch für Zahnprothesenträger. An die **Soor-Ösophagitis** muss man bei retrosternalem Brennen und massiven Schluckbeschwerden denken. Zu beachten ist, dass ausgeprägter Soor ein erster Hinweis auf eine HIV-Infektion sein kann. Weitere Untersuchungen sollten zur Abklärung begonnen werden.

Hautinfektionen durch Candida-Arten. Hier sind überwiegend intertriginöse Areale (Bauchfalten, submammäre Haut, Finger- und Zehenzwischenräume) betroffen. Eine Sonderform der kutanen Candidose ist die **Windeldermatitis**. Hier stehen vor allem Mazeration und Erosion sowie die weißen Beläge und Schuppung im Vordergrund. Prädisponierend sind das feucht-warme Milieu sowie der irritierende Faktor des Harns. Auch bei älteren, bettlägrigen

und inkontinenten Patienten finden sich ähnliche Erscheinungen. Candida-Infektionen können durch eine Vielzahl von Candida-Arten verursacht werden, deren Empfindlichkeit gegenüber Antimykotika unterschiedlich sein kann. Hier bedarf es einer eindeutigen Erregeridentifikation, um das richtige Antimykotikum auszuwählen.

Candida-Kolpitis. Hauptverursacher ist *Candida (C.) albicans*, die bei gesunden Menschen Schleimhäute besiedeln kann, so auch die Schleimhaut der Vagina. *C. albicans* braucht den Einfluss der Eierstockhormone, um in der Vagina gute Lebensbedingungen vorzufinden. Bei ca. 30 Prozent aller gesunden Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind in der Vagina Candida-Arten im Sinne einer Transientflora nachweisbar. Das ist nicht behandlungsbedürftig, solange nicht eine besondere Abwehrschwäche bzw. Erkrankungen hinzukommen.

Eine Vaginalcandidose äußert sich typischerweise durch Juckreiz im Scheideneingang, Rötung, Schwellung und verändertem Ausfluss. Die Vaginalcandidose ist eine häufige Erkrankung, ca. 75 Prozent aller gesunden Frauen machen mindestens einmal in ihrem Leben eine solche Episode durch. Man spricht von einer chronisch rezidivierenden Vulvovaginalcandidose, wenn mindestens vier Attacken pro Jahr bei einer Frau auftreten und die Erkrankung durch eine Pilzkultur mit Artbestimmung gesichert ist.

Chronisch mukokutane Candidose. Die chronische mukokutane Candidose ist ein Oberbegriff für verschiedene seltene Erkrankungen, denen gemeinsam ist, dass die Patienten an wiederkehrenden oder bleibenden (chronischen) Infektionen von Haut, Nägeln und Schleimhäuten durch Candida leiden. Zugrunde liegt den Pilzinfektionen eine Unfähigkeit des Immunsystems der Patienten, die Candida-Infektionen effektiv zu bekämpfen. Neben der Pilzinfektion treten bei den meisten Patienten verschiedene andere Störungen auf, v.a. Fehlfunktionen des endokrinen Systems, aber z.T. auch Fehlbildungen von Hautanhangsorganen wie Wimpern, Augenbrauen, Nägeln und Schweißdrüsen. Auch Leberentzündungen kommen vor. Die Infektion bleibt meist auf Haut und Schleimhäute begrenzt, invasive Pilzinfektionen kommen in der Regel nicht vor. Typisch sind weißliche, ablösbare Beläge auf Lippen, Zunge und Mundhöhle, die durch die Pilze verursacht werden.

Pytiriasis versicolor. Prädilektionsstellen sind oberer Stamm, Rücken, Brust, Dekolleté, Schultern und Oberarme, in seltenen Fällen auch Leisten und Oberschenkel. Typisch sind anfänglich braunrote, makulöse, ovale und kreisrunde, konfluierende, flache, nicht offensichtlich schuppige Läsionen. Meist besteht kein Juckreiz. Die makulösen Areale sind hellbraun gefärbt und breiten sich unregelmäßig begrenzt aus. Bei Europäern besteht ein auffälliger Kontrast zwischen braunen Hautarealen und den blassen hypopigmentierten Läsionen.

Infektionen durch Schimmelpilze

Auch durch Schimmelpilze können Infektionen der Haut und ihrer Anhangsgebilde hervorgerufen werden. Hier kann es sich einerseits um Inokulationsmykosen handeln oder um Hautmanifestationen im Rahmen einer systemischen, meist disseminierten Infektion, wobei sich die Pilze auf hämatogenem Weg verbreiten. Bei hospitalisierten

Patienten können dabei zentrale Venenkatheter die Eintrittspforte sein.

Zu den möglichen Erregern zählen dabei unter anderem *Aspergillus spp.*, sog. Schwärzepilze (*Dematiaceae*) wie Vertreter von *Scedosporium spp.*, *Alternaria spp.*, *Fusarium spp.* und andere. *Fusarium* wird zu den sogenannten „emerging pathogens“ gezählt, kommt ubiquitär vor und gehört zur Mykoflora von Staub, Reis, Bohnen, Sojabohnen und anderen Körnern. *Fusarium sp.* ist bekannt als Erreger von Hornhautinfektionen des Auges, kann aber auch kutane Infektionen bei immunsupprimierten Patienten verursachen.

Mucor- oder Zygomycosen werden durch Mucorales verursacht. Dazu zählen Pilze der Genera *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Lichtheimia* und andere. Dabei handelt es sich um rasch wachsende Schimmelpilze, die schwere und meist lebensgefährliche Infektionen bei immunsupprimierten Patienten, wie z.B. nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, auslösen können.

Schimmelpilze können auch Onychomykosen auslösen. Die infrage kommenden Erreger sind wiederum *Aspergillus*-Arten und *Scopulariopsis brevicaulis*. Aber auch *Scytalidium hyalinum* und *Scytalidium dimidiatum*, Schwärzepilze, werden gelegentlich in unseren Regionen als Erreger von Onychomykosen beschrieben. Hier ist vielfach eine braune bis schwarze Verfärbung der Nägel zu beobachten. Ansonsten präsentieren sich diese Onychomykosen genauso wie die durch Dermatophyten ausgelösten Erkrankungen. Klinisch ist die durch Schimmelpilze verursachte Onychomykose nicht von denen durch Dermatophyten ausgelöste Erkrankungsbilder zu unterscheiden. Eine mykologische Diagnostik ist daher von großer Wichtigkeit.

Diagnose

Die Beurteilung des klinischen Befundes ist der erste Diagnoseschritt bei Dermatomykosen. Neben den typischen Mykosen der Haut wurden in letzter Zeit in Deutschland vermehrt blasige Tineaformen beobachtet, die nicht immer sofort auf eine Pilzinfektion zurückgeführt werden. Erreger sind v.a. die zoophilen Dermatophyten *Arthroderma benhamiae* und *T. erinacei*, und Infektionsquellen sind meist Meerschweinchen bzw. Igel. Die dermatomykologische Diagnostik beruht auf dem mikroskopischen und kulturellen Erregernachweis. Bei positivem mikroskopischem Nachweis kann topisch behandelt werden. Erst bei Vorliegen eines positiven Kulturergebnisses sollte bei entsprechender Indikation mit einer systemischen Therapie gestartet werden.

Materialentnahme. Geeignetes Material sind Hautschuppen, Haarwurzeln bei Tinea capitis und Nagelspäne bei Onychomykosen. Neben dem Abschaben von Kopfschuppen kann auch die Haarbürstenmethode eingesetzt werden. Hierbei wird die Bürste unmittelbar nach dem Durchbürsten der Kopfhaut und -haare mit leichtem Druck direkt auf die Pilznährmedien aufgedrückt. Bei dieser Methode ist nur der kulturelle Nachweis möglich, zeigt aber bei Infektionen

durch *T. tonsurans* und *M. audouinii* bessere Ergebnisse, da bei diesen Formen die Kopfschuppung im Vordergrund steht. Diese Methode eignet sich besonders gut zum Screening. Für das einzelne Kind ist die Entnahme von Kopfschuppen und Haarwurzeln mit Skalpell und Pinzette vorzuziehen. Bei Infektionen durch Candida, verwendet man meist einen Abstrichtupfer. Wichtig ist dabei, ein gutes Transportmedium zu verwenden, damit das Untersuchungsmaterial nicht eintrocknet.

Mikroskopischer Nachweis. Der mikroskopische Nachweis erfolgt mittels Kalilaugenpräparat mit 20-prozentiger Kalilauge, Alternativ wird auch die Fluoreszenzfärbung mit optischen Aufhellern aus der Gruppe der Diaminostilbene (z.B. Calcofluor White) eingesetzt, diese Methode zeigt eine höhere Nachweisrate als das Kalilaugenpräparat und stellt die empfindlichste Technik zum mikroskopischen Pilznachweis dar. Der kulturelle Nachweis hingegen versagt relativ häufig.

Kultureller Erregernachweis. Von jeder Materialprobe sollten zwei unterschiedliche Nährmedien beimpft werden. Eines davon enthält Cycloheximid zur Unterdrückung des Schimmelpilzwachstums, um Dermatophyten besser anzüchten zu können. Die Platten werden bei 26 bis 32°C (am besten 28°C) über drei Wochen inkubiert und zweimal wöchentlich visuell auf Pilzwachstum kontrolliert. Bei Verdacht auf langsam wachsende Dermatophyten wie z.B. *T. verrucosum* oder *T. violaceum* sollten die Kulturen mindestens vier Wochen, besser noch fünf bis sechs Wochen bebrütet werden. Candida-Infektionen können durch eine Vielzahl von Candida-Arten verursacht werden, deren Empfindlichkeit gegenüber Antimykotika unterschiedlich sein kann. Hier bedarf es einer eindeutigen Erregeridentifikation, um das richtige Antimykotikum auszuwählen.

Die Identifizierung erfolgt bei Dermatophyten und Schimmelpilzen anhand von makro- und mikromorphologischen Merkmalen, Sprosspilze werden mittels bio- ...



Tabelle 3

Antimikrobielle Wirksamkeit topisch anwendbarer Substanzen

Wirkstoffgruppe	Substanz	Antimikrobielle Wirksamkeit gegenüber		
		Dermatophyten	Sprosspilze	Schimmelpilze
Allylamine	Terbinafin	x	x	
Imidazole	Bifonazol	x	x	x
	Clotrimazol	x	x	x
	Econazol	x	x	x
	Fenticonazolnitrat	x	x	x
	Ketoconazol	x	x	x
	Niconazol	x	x	x
	Sertaconazol	x	x	x
	Flutrimazol	x	x	x
Morpholin-Derivat	Amorolfin	x	x	x
Polyene	Nystatin	x (wirksam in vitro)		x (wirksam in vitro)
	Amphotericin B		x	x
	Natamycin	x	x	x
Pyridon Derivat	Ciclopiroxolamin	x	x	x
Thiocarbamate	Tolnaftat	x		

Tabelle 4

Dosierungsschemata für die Behandlung von Tinea capitis

Substanz	Dosierung	Behandlungsdauer	Alternative
Griseofulvin	15–25mg/kg/d	6–12 Wochen, ev. länger, bis Pilzkulturen negativ sind; bei Microsporum-Arten empfohlen	
Terbafin	Kontinuierliche Therapie 10–20kg: 62,5mg/d 21–40kg: 125mg/d >40kg: 200mg/d	Trichophyton: 2–4 Wochen Microsporum: 6–8 Wochen	>4,5mg/kg/d oder mehr aus einigen Studien empfohlen
Itraconazol	Kontinuierliche Therapie 10–20kg: 50mg/d >20kg: 100mg/d	2–6 Wochen; bei <i>Trichophyton spp.</i> und <i>M. audouinii</i>	Pulstherapie 1–3 Pulse Dosierung siehe kontinuierliche Therapie
Fluconazol	6mg/kg/d	3–6 Wochen; bei Trichophyton spp. und <i>M. audouinii</i>	8mg/kg 1x/ Woche 8–12 Wochen

Tabelle 5

Dosierungsschemata für die Behandlung von Tinea corporis, inguinalis, pedis und manuum

Substanz	Dosierung	Behandlungsdauer	Alternative
Griseofulvin	500mg/d Kinder: 10mg/kg (1–3x)		4x 125mg/d
Ketoconazol	200mg 1x/d	Max. 2 Monate	
Itraconazol	100mg/d	2 Wochen	200mg/d für eine Woche
Fluconazol	50mg/d	2–7 Wochen Tinea pedis mind. 6 Wochen	
Terbinafin	250mg/d	4–6 Wochen	

... chemischer Methoden identifiziert. Seit Kurzem stehen auch moderne Methoden wie das MALDI-TOF oder Sequenzanalyse zur Verfügung, die eine rasche und in der Regel verlässliche Identifizierung ermöglichen. MALDI-TOF steht für „matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight“. Aus einer Reinkultur des Pilzes wird eine Probe entnommen, dann werden durch Laserbeschuss die organischen Substanzen daraus freigesetzt und anschließend automatisiert massenspektrometrisch analysiert. Für die Identifikation von Sprosspilzen wird dieses System bereits flächendeckend eingesetzt, für die Schimmelpilz- und Dermatophyten differenzierung gibt es ebenfalls vielversprechende Daten, die für einen Einsatz dieser Methode sprechen.

Molekularbiologischer Pilznachweis. Neue molekulare Methoden sollen die diagnostische Lücke, die mikroskopisches Präparat und Kultur lassen, schließen und Sensitivität wie Spezifität der mykologischen Diagnostik verbessern. Mittlerweile gibt es PCR-Assays zum Nachweis von Dermatophyten aus Nagel- und Hautmaterial, ebenso zum Nach-

weis bestimmter Spross- und Schimmelpilze. Die PCR kann den Anteil positiver Ergebnisse erhöhen und verkürzt die Zeit bis zur Diagnosestellung drastisch, da die meisten molekularbiologischen Ergebnisse innerhalb eines Tages vorliegen. Besonders sensitiv ist dabei die Real-Time-PCR. Mit dieser Methode können quantitative Ergebnisse erzielt und mehrere Erreger gleichzeitig nachgewiesen werden, trotzdem muss man PCR-Ergebnisse kritisch prüfen. Falsch negative Ergebnisse sind möglich, vor allem infolge einer inhomogenen Verteilung der DNA im Untersuchungsmaterial, das gilt besonders für Dermatophyten-DNA in Haut- oder Nagelmaterial. Es werden auch bereits mehrfach kommerzielle Kits angeboten, die zur Unterstützung der Diagnostik herangezogen werden können.

Therapie

Zur Behandlung von Dermatomykosen kann einerseits eine Lokalthherapie, andererseits eine systemische Therapie durchgeführt werden. Ein großer Teil der verfügbaren antimykotischen Substanzen hat eine gute Aktivität gegenüber Dermatophyten und ist auch gegen Spross- und Schimmelpilze einsetzbar.

Topisch. In Tabelle 3 sind die zur topischen Therapie verfügbaren Substanzklassen dargestellt. Die Lokalbehandlung sollte, vor allem bei der Tinea pedis, etwa drei bis vier Wochen über die klinische Heilung hinaus fortgesetzt werden, bis die ruhenden Arthrosporen durch den physiologischen Erneuerungsprozess der Haut mit den oberen Schichten des Stratum corneum eliminiert sind, um Rezidive zu verhindern. Gupta et al. zeigten, dass eine 0,01-prozentige Terbinafinlösung Arthrokonidien von *T. mentagrophytes* und *T. raubitschekii* innerhalb von 15 Minuten zu 100 Prozent abtötet. Eine neuere Entwicklung nutzt diesen auch gegen ruhende Pilzelemente fungizid wirkenden Effekt von Terbinafin. In randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien konnte die hohe Wirksamkeit und Sicherheit einer einmaligen Applikation einer einprozentigen filmbildenden Terbinafin-Lösung nachgewiesen werden.

Systemisch. Bei Versagen einer topischen Therapie oder begründetem Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit ist eine systemische Behandlung erforderlich, z.B. bei Tinea profunda bei großer Ausdehnung, bei multiplen Herden einer Tinea corporis durch *M. canis*, hyperkeratotischer Tinea manuum oder hyperkeratotischer Tinea pedis. Für die systemische Therapie stehen Griseofulvin mikrofein (in Österreich nicht erhältlich), Itraconazol und das Allylamin Terbinafin zur Verfügung. Die möglichen Dosierungsschemata finden sich in Tabelle 4 und 5.

Therapie von Onychomykosen (Tabelle 6)

Die Lokalbehandlung ist indiziert bei der Leukonychia trichophytica und der distolateralen subungualen Onychomykose, sofern ein Mitbefall der Nagelmatrix ausgeschlossen ist. Zur Auswahl stehen in Österreich Ciclopirox und Amorolfin als Nagellack zur Verfügung. Beim Auftragen des Nagellackes müssen die seitlichen Nagelanteile sorgfältig bestrichen werden, da der Wirkstoff senkrecht in des Keratin diffundiert.

Im Rahmen einer internationalen Konsensus-Konferenz wurde empfohlen, die topische Monotherapie bei einem Befallsgrad <50 Prozent ohne Matrixbefall anzuwenden.

Die **systemische Behandlung** ist bei allen anderen Onychomykoseformen indiziert. Dabei können die im Folgenden angeführten Substanzen eingesetzt werden: Griseofulvin mikronisiert, das in Österreich nicht mehr kassenzulässig ist (privat auf eigene Kosten erhältlich), die Behandlung muss kontinuierlich fortgeführt werden, bis alle Nägel gesund nachgewachsen sind. Bei Zehennagelmykosen werden oft zwölf und mehr Monate benötigt. Als Monotherapie verordnet, hat Griseofulvin bei Onychomykosen der Zehen eine sehr hohe Versagerquote. Die initiale atraumatische Entfernung der kranken Nägel (siehe unten) verbessert deutlich die Behandlungsergebnisse. Bei Itraconazol hat sich die Pulstherapie in der Form durchgesetzt, dass eine Woche lang tgl. 2x 200mg gegeben werden, gefolgt von drei Wochen Therapiepause. Dieses Regime wird dreimal durchgeführt, wobei die Behandlungsdauer drei Monate nicht überschreiten sollte. Weiters ist Terbinafin zur Behandlung der Onychomykose gut geeignet. Die Behandlung dauert in der Regel drei Monate, bei Befall des Großzehennagels kann eine längere Therapiedauer (mindestens sechs Monate) erforderlich sein. Bei Mischinfektionen mit Hefen ist die Fortsetzung der Therapie mit Terbinafin nur bei einem Ansprechen in den ersten zwei bis drei Wochen indiziert. Fluconazol wird nur einmal pro Woche mit 150 oder 300mg, entsprechend drei oder sechs Kapseln, dosiert. Die Behandlung muss bis zur Heilung fortgesetzt werden. Die in Studien ermittelten Behandlungszeiten lagen zwischen fünf und zwölf, im Mittel bei 9,25 Monaten. Die Onychia et Paronychia candidosa muss mit hefewirksamen Substanzen behandelt werden, z.B. Fluconazol oder Itraconazol, allerdings nicht als Pulstherapie, sondern kontinuierlich 100mg/die bis zur Heilung. Zur Therapie der von *Scopulariopsis brevicaulis* verursachten Onychomykose haben sich Itraconazol und Terbinafin als gut, Fluconazol als etwas geringer wirksam erwiesen. Für die Behandlung der seltenen Onychomykose im Kindesalter ist bislang nur Griseofulvin zugelassen. Bei Fehlen einer Alternative (z.B. Sprosspilz) kann ab dem ersten Lebensjahr Fluconazol eingesetzt werden. Adjuvante Maßnahmen in Form von atraumatischer Nagelentfernung haben sich bewährt. Besonders gut etabliert ist die Keratolyse mit hochprozentigen (20 und 40 Prozent) Harnstoffzubereitungen unter Okklusion. Die chirurgische Nagelextraktion ist zur Behandlung der Tinea unguium nicht mehr indiziert.

Kombinationsbehandlung

In einer randomisierten klinischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Kombinationsbehandlung zwölf Wochen Terbinafin plus Amorolfing-Nagellack signifikant mehr Heilungen brachte als eine zwölfwöchige Monotherapie mit Terbinafin (72,3 vs. 37,5 Prozent; Baran et al. 2000). Avner et al. (2005) verglichen in einer randomisierten Studie eine 16-wöchige Terbinafin-Monotherapie (250mg/Tag) mit der Kombination Terbinafin täglich 250mg für 16 Wochen plus Ciclopirox Nagellack einmal täglich für neun Monate. Die mykologische Heilungsraten betragen 64,7 vs. 88,2 Prozent für die Kombination. Ein Therapieversagen beruht unter Umständen darauf, dass die Onychomykose nicht durch einen Dermatophyten verursacht ist. Schimmelpilze wie *Fusarium*, *Acremonium* oder *Aspergillen* können ebenso wie Dermatophyten Onychomykosen verursachen. Diese Schimmelpilze sprechen aber auf die herkömmlichen Therapieschemata nicht an.

Tabelle 6

Systemische Therapie von Onychomykosen

Substanz	Dosierung	Therapiedauer
Terbinafin	250mg/d	4 Monate
Itraconazol Puls	400mg/d	1 Woche, 3 Wochen Pause; 3 Zyklen
Itraconazol Regulär	200mg/d	4 Monate
Fluconazol	150–300mg/Woche	1x/Woche; 3–12 Monate
Griseofulvin	500–1.000mg/d	6–12 Monate

Therapie der Vulvovaginalcandidose

Die akute Vulvovaginalcandidose kann lokal mit Polyenen (Nystatin, Amphotericin B) oder Imidazolen (z.B. Clotrimazol, Miconazol-Nitrat, Econazol-Nitrat, Fenticonazol-Nitrat) oder mit Ciclopiroxolamin behandelt werden. Dafür gibt es Vaginalsuppositorien oder Vaginalcremes. Es ist aber auch die orale Behandlung mit den Triazolen Fluconazol oder Itraconazol möglich.

Die mykologischen und klinischen Heilungsergebnisse nach den verschiedenen geprüften Therapieverfahren sind außerhalb der Schwangerschaft gleich gut und bewegen sich zwischen ungefähr 85 Prozent ein bis zwei Wochen und 75 Prozent vier bis sechs Wochen nach Behandlungsende. Während der Schwangerschaft sind die Heilungsergebnisse mit Imidazolen signifikant besser als mit Polyenen.

Falls die Candidose die Region der Vulva außerhalb des Introitus vaginae oder die Inguinalregion mit einschließt, ist eine antimykotische Hautcreme, z.B. Clotrimazol, für eine Behandlungsdauer von etwa einer Woche 2x täglich empfehlenswert. Die kombinierte Behandlung der akuten Vulvovaginalcandidose intravaginal und zusätzlich mit Creme für die Vulva scheint günstigere Heilungsergebnisse zu erzielen als die intravaginale Therapie alleine.

In den letzten Jahren häufen sich Berichte über Infektionen durch „Non-Candida-albicans-Arten“ wie z.B. *C. glabrata*. Hier kann entweder über 14 Tage Ciclopiroxolamin, das in Österreich nur über die internationale Apotheke erhältlich ist, oder Nystatin verabreicht werden. Bei Versagen kann höher dosiertes Fluconazol oder Posaconazol gemeinsam mit einer Lokalthherapie zum Erfolg führen. Ist *C. krusei* der Erreger, dann dürfen aufgrund der intrinsischen Resistenz gegenüber Fluconazol keine Triazole verabreicht werden. Empfohlen wird in diesen Fällen die intravaginale Applikation von Ciclopiroxolamin oder Clotrimazol über sieben bis 14 Tage. Bei Nachweis von *Sacharomyces cerevisiae* wird die intravaginale Applikation von Clotrimazol für mindestens 14 Tage empfohlen.

Leitlinien

AWMF online, Leitlinie Onychomykose, Nr. 013/003

AWMF online, Leitlinie Tinea der freien Haut, Nr. 013/002

AWMF online, Leitlinie Die Vulvovaginalcandidose, Nr. 015/072

Leitlinien zur Therapie der klassischen Geschlechtskrankheiten und Sexually Transmitted Infections, Arbeitsgruppe der ÖGDV, 11/2009

Literatur

Nenoff & Krüger, Akt Dermatol 2012; 38:432–441; Nenoff et al., JDDG 2014; Ginter-Hanselmayer et al., Hautarzt 2016; 67:689–99; Gupta et al., Med Mycology 2001; 39:321–328; Ortonne et al., JEADV 2006, 20:1307–1313; Rigopoulos et al., Mycoses 2007, 50:193–195

Lecture Board:
Univ.-Prof. Dr. Michael Binder,
Dr. Claudia Heller-Vitouch,
Prim. Univ.-Doz. Dr. Robert Müllegger

Ärztlicher Fortbildungsanbieter:
Österreichische Akademie für Dermatologische Fortbildung (OEAADF)



a.o. Univ.-Prof. Dr. Birgit Willinger
Klinische Abteilung für Klinische Mikrobiologie, Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien

Offenlegung von Interessenkonflikten:
Forschungsunterstützung von der Firma Pfizer GmbH, Reiseunterstützung von Astellas GmbH sowie Honorare für Vortragstätigkeit von Astellas GmbH, Basilea, Gilead Sciences GmbH, MSD und Pfizer GmbH