



Mykosen

ANGRIFF AUF HAARE, HAUT UND NÄGEL

Von Peter Mayser

Dermatomykosen sind Erkrankungen, die durch Besiedelung der Haut und ihrer Anhangsgebilde mit Pilzen hervorgerufen werden. Der folgende Beitrag gibt eine Übersicht über die verschiedenen Pilzinfektionen, Diagnostik, Therapiemöglichkeiten und insbesondere Wirkweise einzelner Antimykotika und geht auf spezifische Krankheitsbilder ein.

Das Reich der Pilze umfasst etwa 100 000 Arten, von denen jedoch nur einige Hundert als Erreger von Mykosen bekannt sind. Die bedeutsamen Mykoseerreger werden nach klinisch-therapeutischen Aspekten den drei formtaxonomischen Gruppen Dermatophyten, Hefen und Schimmel (DHS-System) zugeordnet. Vertreter dieser drei Gruppen sind in der Lage, Infektionen bei Menschen und Tieren hervorzurufen. Dermatomykosen umfassen dabei Erkrankungen, die durch Besiedelung der Haut und ihrer Anhangsgebilde, also Haare und Nägel, mit Pilzen hervorgerufen werden. Als Erreger finden sich überwiegend Dermatophyten, die als keratinophile Pilze oberflächliche Mykosen im Stratum corneum sowie in den keratinisierten Anhangsge-

bilden verursachen. Auch die streng genommen opportunistischen Infektionen der Haut, Schleimhäute und Nägel mit Candida-Hefen werden zu den Dermatomykosen gerechnet. Schimmelpilze infizieren meist sekundär bereits krankhaft veränderte Haut oder Nägel.

Infektionen durch Dermatophyten

Durch Dermatophyten verursachte Infektionen der Haut und der Hautanhangsgebilde werden unter dem Begriff «Dermatophytosen» zusammengefasst. Zu den Dermatophyten zählen obligat pathogene Hyphomyzeten (Fadenpilze), die direkt und indirekt übertragen werden können.

Trichophyton, Microsporum und Epidermophyton: Es werden drei anamorphe Genera mit etwa 40 Arten unterschieden. Davon haben allerdings in Mitteleuropa nur wenige Spezies eine grössere klinische Bedeutung. Die einzelnen Erreger zeichnen sich durch eine charakteristische geografische Verbreitung, den Grad der Anpassung an ihren Wirt und die Präferenz für bestimmte Befallslokalisationen aus. Bei klinischem Verdacht einer Hautpilzerkrankung gehören deshalb sowohl Fragen nach Tieren in der Umgebung des Erkrankten als auch Fragen zur Abstammungsnationalität und nach Auslandsaufenthalten zur Anamnese.

Häufigste Erreger einer Dermatophytose in Mitteleuropa sind Trichophyton (T.) rubrum, T. interdigitale und T. mentagrophytes. Im Allgemeinen verursachen zoophile im Gegensatz zu anthropophilen Dermatophyten beim Menschen oft stärker inflammatorische Krankheitsbilder.

Eine *Tinea*, also eine durch Dermatophyten verursachte Hautmykose, entsteht durch Eindringen und Ausbreitung der Pilze in keratinisierte Gewebe wie die Hornschicht (Epidermomykose), die Nagelplatte (*Tinea unguium* beziehungsweise Onychomykose) oder das Haar (*Tinea capitis*). Diese Mykosen werden durch Mikroläsionen ermöglicht und durch Keratinasen der Erreger erleichtert. Aufgrund klinischer, diagnostischer und therapeutischer Besonderheiten erfolgt die Untergliederung der Epidermomykosen je nach Lokalisation.

So ist die *Tinea corporis* eine entzündliche Dermatophytose der flaumbehaarten Haut einschliesslich des Gesichts. Sie ist gekennzeichnet durch meist scheibenartige, erythematöse, juckende Herde mit randständiger Schuppung. Auch vesikulöse und hyperkeratotisch-verruköse Formen und Verläufe werden beobachtet, sind jedoch nicht erregerspezifisch.

Die *Tinea manus* ist überwiegend einseitig lokalisiert und greift erst bei längerem Bestehen auf die andere Hand über. Die dyshidrosiforme Variante kann einem chronischen Kontaktekzem gleichen und beginnt mit juckenden Bläschen an Handflächen, Handkanten und/oder Fingerseitenflächen. Häufiger ist die hyperkeratotisch-squamöse Form mit einer zunächst mehlstaub- oder halskrausenartigen (Collarett-) Schuppung in den Handtellern. Im weiteren Verlauf kann der gesamte Handteller mit dicken Schuppen bedeckt und von zahlreichen Rhagaden durchzogen sein. Eine Sonderform ist die «One-Hand/Two-Foot-Mykose» mit Befall einer Handfläche und beider Fusssohlen.

Athlete's Foot

Die *Tinea pedis* (Synonym: «athlete's foot») mit hoher Prävalenz (> 10%) wird meist von *T. rubrum* sowie von *T. interdigitale* und seltener von anderen Dermatophyten verursacht. Ansteckungsmöglichkeiten sind überall dort gegeben, wo durch barfussgehende Personen infektiöse Hautschüppchen auf den Boden und von dort an die Füße anderer Personen gelangen können. Ferner spielen bei der Entstehung individuelle Faktoren wie familiäre Disposition, Fussfehlstellungen, Traumen/Sport, periphere Neuropathie, Diabetes mellitus und Durchblutungsstörungen eine wesentliche Rolle.

Klinisch werden mit der am häufigsten auftretenden interdigitalen Form, der squamös-hyperkeratotischen Form («Mokassin-Mykose»), sowie der vesikulös-dyshidrotischen Form bei oft starkem Juckreiz und ekzemartigen Streureaktionen, sogenannten Id-Reaktionen, drei Erscheinungsformen unterschieden.

Onycho- und Trichomykosen

Häufig assoziiert mit den Mykosen der Leistenhaut, der von Leisten unterteilten Haut der Hohlhand und der Fusssohle, ist die *Tinea unguium* oder *Onychomykose* (O.), deren klinische Symptomatik von leicht gelblicher Verfärbung bis zum vollständigen krümeligen Zerfall der Nagelplatte reicht.

Unter therapeutischem Aspekt wird die distolaterale subunguale Onychomykose (DLSO) als häufigste Form, bei der der Pilz über die Keimschicht der Haut unter der Nagelplatte in die Unterseite der Nagelplatte eindringt und sich von distal langsam nach proximal zur Matrix ausbreitet, von der selteneren proximalen subungualen Onychomykose (PSO) mit Eindringen des Pilzes über den Nagelfalz unterschieden. Bekannt sind des Weiteren die weisse superficielle Onychomykose (WSO) mit Pilzelementen in den oberen Schichten des Nagelkeratins und die total dystrophische Onychomykose (TDO) mit weitgehender Zerstörung der Nagelplatte.

Trichomykosen entstehen durch Ausbreitung der Erreger entlang der Haarfollikel in die Subkutis. Man unterscheidet ektotriches Wachstum, bei dem die Pilze das Haar von aussen durchdringen und den Haarkortex umschneiden, von endotrichem Wachstum, bei dem die gesamte Haarmedulla durchsetzt wird, die Kutikula aber intakt bleibt.

Die *Tinea capitis* ist die häufigste Dermatophytose im Kindesalter. Das klinische Bild kann sehr vielgestaltig sein, erlaubt jedoch keine sichere Zuordnung zum Erreger. Die tiefe Trichophytie (*Tinea profunda*) wird in nicht entzündliche und entzündliche Verlaufsformen unterteilt, wie sie zum Beispiel bei der *Tinea barbae*, der tiefen Bartflechte, beobachtet wird. Von dieser sind vor allem Landwirte, Tierärzte und -pfleger sowie Schlachthofarbeiter betroffen.

Exakte Diagnostik notwendig

Die klinische Verdachtsdiagnose einer Dermatophytose wird durch den direkten mikroskopischen und kulturellen oder molekularbiologischen Nachweis von Pilzelementen gesichert. Das Nativ- oder Direktpräparat erlaubt im Allgemeinen keine Aussagen über die Art des Erregers oder seine Vitalität. Nach ausreichender Haut-, Haar- und Nageldesinfektion zur Verringerung der Anflugflora mit 70-prozentigem Alkohol wird Material vom Rand der mykoseverdächtigen Herde gewonnen. (Es wird kein handelsübliches Desinfektionsmittel verwendet, da dieses das Kulturwachstum hemmt.) Bei Nagelinfektionen sollten insbesondere auch die stärker erregerehaltigen tiefen Nagelplattenbereiche zur Materialgewinnung herangezogen werden.



Mykologische Kulturdiagnostik:
Microsporum canis

www.meduni-graz.at/dermatologie/ambulanzen/mykologieambulanz.html

Bei Tinea capitis reicht ein Abschneiden der Haare zum Erregernachweis nicht aus. Die Erreger befinden sich zumeist innerhalb des Haarfollikels, daher sollten Haarstümpfe steril epiliiert oder, bei Endothrix-Infektionen, Schuppenmaterial entnommen beziehungsweise ein Bürstenabstrich der Kopfhaut durchgeführt werden.

Mehrere, mindestens 15 bis 20 Partikel des Untersuchungsmaterials werden auf einen Objektträger mit ein bis zwei Tropfen einer 20- bis 30-prozentigen Kaliumhydroxid-Lösung (KOH) über 20 Minuten (Nagelmaterial mindestens eine Stunde) in einer feuchten Kammer inkubiert und dann 100- bis 150-fach, zur Bestätigung 400- bis 600-fach mikroskopiert. Pilzfäden sind in Längsausrichtung überall gleich breit und zumeist durch Septen unterteilt. Bei höherer Vergrößerung können Zellkerne sichtbar werden.

Der Kontrast kann durch Farbstoffe wie Chlorazol-Black verbessert, die Inkubationszeit durch Zugabe von Tetraethylammoniumhydroxid (TEAH) verkürzt werden. Die Sensitivität wird durch Verwendung chitinfärbender Fluoreszenzfarbstoffe beziehungsweise optischer Aufheller wie Calcofluor-White sowie Fluoreszenzmikroskopie deutlich erhöht.

Eine endgültige Artdiagnose liefert aber erst das zum Teil recht langwierige, zwei bis sechs Wochen bei 22 bis 25°C dauernde Kulturverfahren. Die exakte Speziesdiagnose ist besonders für die systemische Therapie und Aufdeckung von Infektionsketten bedeutsam.

Für die Dermatophytenanzucht besonders geeignet sind Nährböden mit Zusätzen wie Cycloheximid oder Antibiotika, die das Wachstum von sich schnell vermehrenden Pilzen oder auch Bakterien unterdrücken. Die Pilzkulturen werden nach makroskopischen, mikroskopischen und in Sonderfällen nach physiologischen Kriterien beurteilt. Für die molekularbiologische Differenzierung der Dermatophyten eignen sich am besten die Sequenzdaten des «Internal Transcribed Spacer» (ITS) der ribosomalen DNA.

Lokale und systemische Therapie

Die erfolgreiche lokale und systemische Therapie einer Dermatophytose setzt eine exakte Diagnostik möglichst mit Pilznachweis im Nativpräparat und kulturell voraus. Diese Diagnostik ist entscheidend für die Wahl des Antimykotikums, die Art der Verabreichung sowie Dosis und Dauer. Bei einer systemischen Therapie sollten das Alter des Patienten, bei Kindern gegebenenfalls das Körpergewicht sowie mögliche Wechselwirkungen mit weiteren Medikamenten in die Therapieplanung eingehen.

Beim Nachweis einer zoophilen Art ist das Tier, das ein kranker oder aber asymptomatischer Überträger sein kann, zu eruieren und tierärztlich zu behandeln. Für die Therapie der Tinea capitis, der Tinea der freien Haut und der Onychomykose existieren aktuelle Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Berlin, und der Deutschen Mykologischen Gesellschaft (DmykG), Essen (www.awmf-online.de).

Zentraler Angriffspunkt von Antimykotika wie Allylaminen, Amorolfiin, Polyenen und Azolen ist die Ergosterol-Biosynthese der Pilze. Ergosterol ist ein wichtiger Bestandteil der zytoplasmatischen Membran. Durch Hemmung der Ergosterol-Biosynthese wird die Membran in ihrer Funktion erheblich gestört. Antimykotika wie Griseofulvin, Ciclopiroxolamin und Flucytosin, deren Wirkung ausserhalb der Ergosterol-Synthese ansetzt, können synergistische Effekte zu Ergosterol-Synthesehemmern entfalten. Polyene sind bei Dermatophyosen nicht wirksam.

Griseofulvin und Azole

Griseofulvin steht seit 1959 zur antimykotischen Therapie zur Verfügung. Es wirkt ausschliesslich gegen Dermatophyten. Das Benzofuranderivat führt zu einer gestörten Funktion der Mikrotubuli und damit zur Hemmung der Mitose und des zellulären Stofftransports. Folge ist eine Störung der Zellwandsynthese. Griseofulvin ist indiziert bei Dermatophyteninfektionen der Haut und ihrer Anhangsgebilde.

Zur Therapie der Tinea corporis und der Tinea capitis bei Kindern ist Griseofulvin in Deutschland derzeit das einzige zugelassene Medikament. Zur Therapie der Onychomykose wird es heute seltener verwendet, da Substanzen wie Terbinafin oder Itraconazol bessere Therapieerfolge zeigen.

Griseofulvin kann oral und lokal verabreicht werden. Als Nebenwirkungen wurden ZNS- und gastrointestinale Störungen, allergische Reaktionen und Hautveränderungen beobachtet. Es kann zu Inter-

aktionen mit oralen Antikoagulanzen, Ciclosporin oder oralen Kontrazeptiva mit Senkung der Plasmaspiegel und Minderung der Effekte der genannten Wirkstoffe kommen. Schwere Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft, Kollagenosen und Porphyrurie gelten als Kontraindikation.

Azole (Imidazole, Triazole) wirken fungistatisch, bei höherer Dosierung durch Hemmung der Ergosterol-Biosynthese auch fungizid. Angriffspunkt ist die Lanosterol-14-Demethylase als Zytochrom-P450-abhängiges Enzym. Die Affinität zu Zytochrom-P450 (insbesondere zu Isoenzym CYP3A4) erklärt die relativ häufigen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls über dieses Enzymsystem metabolisiert werden.

So kann es zu Komplikationen durch Steigerung der Plasmaspiegel bei Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen (Hypoglykämie), bei Benzodiazepinen (Zunahme der Sedation), Kalziumantagonisten (periphere Ödeme), Ciclosporin (Nephrotoxizität), Cisaprid (ventrikuläre Herzrhythmusstörungen), Digoxin, H₁-Antagonisten (Gefahr ventrikulärer Herzrhythmusstörungen), Statinen (Myopathie) oder oralen Antikoagulanzen (Blutung) kommen. Wegen möglicher Nebenwirkungen ist bei gleichzeitiger Gabe von Substraten dieses Enzyms dringend Aufmerksamkeit geboten.

Als Breitbandantimykotika sind Azole bei Haut-, Schleimhaut- und Systemmykosen durch Dermatophyten, Hefen und Schimmel indiziert. Sie können, abhängig von Indikation und Wirkstoff, lokal, oral und intravenös verabreicht werden. Häufigste lokale und systemische Nebenwirkungen sind Reizungen der Haut (Brennen, Juckreiz, Rötung) sowie allergische Reaktionen, gastrointestinale Beschwerden, Hepatotoxizität (Transaminasenerhöhung) und Leuko-/Thrombopenie. Als Kontraindikation gelten Lebererkrankungen, Gravidität und Stillzeit.

Die Resorption der Azole ist pH-abhängig. Eine Therapie mit Antazida, Anticholinergika und H₂-Blockern führt zu einer verminderten Resorption der Azole. Gegebenenfalls sollte von Itraconazol-Kapseln alternativ auf Itraconazol-Saft umgestellt werden. Die Resorption des Saftes ist mit 70 Prozent versus 25 bis 55 Prozent bei Kapseleinnahme besser und unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Ketoconazol als erste Substanz der Gruppe der Azole findet aufgrund seiner hohen Hepatotoxizität (Erhöhung der Transaminasen in 2 bis 10 % der Fälle) sowie des günstigeren Nebenwirkungsprofils der neueren Substanzen kaum noch Anwendung in der systemischen Therapie von Dermatomykosen. In Deutschland ist es seit 2006 zur systemischen Therapie nicht mehr verfügbar. Lokal wird *Ketoconazol* beispielsweise zur Therapie des seborrhoischen

Ekzems oder der Pityriasis versicolor weiterhin eingesetzt.

Itraconazol hat eine hohe Affinität zu Keratin und reichert sich gut im Stratum corneum und vor allem im Nagelmaterial an. Effektive Konzentrationen des Wirkstoffs können noch nach Monaten im Nagelmaterial gefunden werden, sodass sich bei der Therapie der Onychomykose eine Pulstherapie in maximal drei Zyklen mit einwöchiger Einnahme und dreiwöchiger Einnahmepause anbietet. Die Hepatotoxizität ist bei *Itraconazol* geringer ausgeprägt als bei *Ketoconazol*; eine Transaminasenerhöhung findet sich nur in 0,5 bis 3 Prozent der Fälle.

Fluconazol wird zu über 80 Prozent unverändert renal eliminiert (*Ketoconazol*: 2 Prozent; *Itraconazol*: < 1%). Die Plasmaproteinbindung ist mit 11 Prozent deutlich geringer als bei *Ketoconazol* (99%) und *Itraconazol* (90%). Hinsichtlich der Hepatotoxizität hat *Fluconazol* wie *Itraconazol* ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als *Ketoconazol*. Bei Kindern ist *Fluconazol* zur Therapie der *Tinea capitis* und *corporis* eingeschränkt, jedoch bei Fehlen einer Alternative auch unter 16 Jahren zugelassen. Eine Zulassung besteht für die Onychomykosen-therapie (1 x 150 mg/Woche bis zu mehreren Monaten).

Amorolfin, Terbinafin & Co.

Allylamine wie *Terbinafin* und *Naftifin* zeigen als Squalenepoxidasehemmer Effekte auf Dermatophyten, haben jedoch nur eine eingeschränkte Wirkung auf Hefen und Schimmelpilze. Durch Hemmung der Squalenepoxidase wirken sie fungistatisch. Bei Dermatophyten und einigen Hefen (*Candida parapsilosis*) zeigen sie durch Squalenakkumulation auch fungizide Wirkung.

Allylamine sind bei Dermatophytosen der Haut und Schleimhäute angezeigt. Sie können lokal (*Terbinafin*, *Naftifin*) und oral (*Terbinafin*) verabreicht werden. Häufigste Nebenwirkungen sind gastrointestinale Effekte, Hautreaktionen, Geschmacksstörungen und Kopfschmerzen.

Die gleichzeitige Gabe von *Rifampicin* und *Phenobarbital* reduziert, die parallele Einnahme von *Cimetidin* erhöht die Plasmakonzentration von *Terbinafin*. Die Affinität von *Terbinafin* zu Zytochrom P450 (vorrangig CYP2D6) ist deutlich geringer als bei den Azolen, daher treten deutlich seltener Interaktionen mit anderen Arzneimitteln wie *Ciclosporin* (Senkung des Plasmaspiegels und Minderung der Wirkung) auf. Ein Alter unter 18 Jahren und Schwangerschaft gelten als Kontraindikationen.

Morpholinderivate wie *Amorolfin* wirken fungistatisch durch Hemmung der Ergosterol-Biosynthese

(Angriffspunkt: $\Delta 14$ -Reduktase, $\Delta 8$ - $\Delta 7$ -Isomerase). Sie sind indiziert bei Haut- und Nagelmykosen durch Dermatophyten und Hefen und werden ausschliesslich lokal als Lack beziehungsweise Creme angewandt. Als Nebenwirkungen wurden lokale Reizungen wie Erythem, Pruritus oder Brennen der Haut beobachtet.

Hydroxypyridone wie Ciclopiroxolamin sind Breitbandantimykotika mit Wirkung auf Dermatophyten, Hefen und Schimmel. Sie zeigen In-vitro-Aktivität gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie antiinflammatorische Effekte. Ciclopiroxolamin wirkt sowohl fungizid als auch fungistatisch, ferner sporozid.

Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch nicht bekannt. Als Ursache für die Wirkung wird unter anderem die Bildung von Eisen-(Fe^{3+})-Chelat-Ionen mit Effekten auf verschiedene Enzyme der Pilzzelle vermutet. Ferner scheint Ciclopiroxolamin an der Zellmembran anzugreifen und dort zu einem Integritätsverlust zu führen.

Ciclopiroxolamin wird zur Lokaltherapie von Mykosen der Haut und ihrer Anhangsgebilde durch Dermatophyten, Hefen und Schimmel als Creme, Gel, Lösung, Puder, Shampoo oder Nagellack eingesetzt. Als Nebenwirkungen werden sehr selten lokale Reizerscheinungen sowie Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Lokal geringe Tiefenwirkung

Stehen zur topischen Therapie wirksame Breitbandantimykotika wie *Imidazolderivate* (Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Bifonazol, Sertaconazol und Oxiconazol), das fungistatische Morpholinderivat Amorolfing, fungizide Allylaminderivate wie Terbinafin sowie das fungi- und sporozide Pyridonderivat Ciclopiroxolamin zur Verfügung, so ist das fungizide Tolnaftat, das zur Gruppe der Thiocarbamate zählt, nur gegen Dermatophyten wirksam. Das Externum wird zweimal täglich auf die erkrankte Stelle und den angrenzenden Bereich (1 cm Randzone) bis zur vollständigen Heilung aufgetragen.

Bifonazol und *Terbinafin* haben eine lange Persistenz auf der Haut und werden nur einmal täglich aufgetragen. Ciclopiroxolamin und Amorolfing zeigen ein vergleichsweise gutes Penetrationsvermögen und werden deshalb in Form von Nagellack zur Behandlung distaler Onychomykosen (befallene Nagelfläche $\leq 50\%$) eingesetzt.

Topisch anwendbare Antimykotika haben nur eine geringe Tiefenwirkung. Sie sind daher bei hyperkeratotischen Mykosen der Leistenhaut, pustulösen, follikulären Mykosen besonders durch zoophile Erreger und stark infiltrierten Formen der Dermato-

mykosen (insbesondere der *Tinea capitis*) sowie bei Onychomykosen (wenn $> 50\%$ des Nagels und/oder die Nagelmatrix befallen sind) allein nicht ausreichend wirksam. Sie sollten jedoch in diesen Fällen zusätzlich zur oralen Therapie eingesetzt werden, um die Kontagiosität zu vermindern, ehe der orale Therapieeffekt greift.

Therapie der Onychomykose

Eine topische Monotherapie ist indiziert bei der Leukonychia trichophytica (weisse superfizielle Onychomykose, WSO) und der distolateralen subungualen Onychomykose bis zu einem Befallsgrad < 50 Prozent ohne Matrixbefall.



Onychomykose und Tinea pedis

Zur Selbstmedikation steht in der Schweiz Amorolfing-Nagellack zur Verfügung. Die Heilungsraten werden durch atraumatische Entfernung mit 20- bis 40-prozentiger Urea-Salbe oder hochtourigem Fräsen erkrankter Nagelanteile deutlich erhöht («Zweischlagtherapie»). Die chirurgische Nagelextraktion ist heute obsolet.

Bei allen anderen Onychomykoseformen ist eine zusätzliche systemische Therapie indiziert («Dreischlagtherapie»). Voraussetzungen dafür sind ein noch vorhandenes Nagelwachstum ($> 0,5$ mm/Woche) sowie eine gute Compliance und Ausschluss möglicher Kontraindikationen/Wechselwirkungen. So oder so: Dem Patienten ist unbedingt zur ärztlichen Konsultation zu raten.

Für die systemische Therapie der Onychomykose stehen Griseofulvin (Tabletten zu 125 und 500 mg; 500 mg/Tag für sechs bis zwölf Monate), Terbinafin (Tabletten zu 250 mg; 250 mg/Tag für drei bis vier Monate, bei Befall des Grosszehennagels auch für mehr als sechs Monate), Itraconazol (Kapseln zu 100 mg; 2 x 200 mg/Tag für sieben Tage, drei Wochen Pause, drei Zyklen) sowie Fluconazol (Kapseln zu 50 mg; 150 oder 300 mg einmal wöchentlich für sechs bis

zwölf Monate) zur Verfügung. Zur Vermeidung von Rezidiven sollten regelmässig Schuhe, Strümpfe und Stiefel zum Beispiel mit Aldekol (Glutaraldehyd und quarternäre Ammoniumverbindungen, QAV) oder P3 Incidin 01 (Aldehyde) desinfiziert werden.

Nicht für Kleider und Schuhe sind alkoholische Desinfektionsmittel, phenolische Mittel sowie Per- und Halogen-Verbindungen (Jod, Chlor) sowie Oxidationsmittel oder Ethylenoxid geeignet, die nur zur Desinfektion in speziellen Einrichtungen wie zum Beispiel Krankenhäusern zugelassen sind. Chlorhexidin-haltige Sprays und QAV sind ungeeignet, da sie je nach Konzentration nur fungistatisch wirken. Grundsätzlich ist auf den Ausschluss lokal disponierender Faktoren wie chronischer Nageltraumen zum Beispiel beim Laufsport, bei Fussfehlstellungen oder bei ungeeignetem Schuhwerk zu achten.

Tinea capitis

Diese muss systemisch und adjuvant topisch behandelt werden. Für die orale Behandlung Erwachsener, die selten an einer Tinea capitis erkranken, kommen neben Griseofulvin die Antimykotika Terbinafin, Itraconazol oder Fluconazol infrage. Zur Behandlung von Kindern älter als ein Jahr ist in Deutschland derzeit nur Griseofulvin bei Fehlen einer Alternative zugelassen.

Auch Fluconazol ist für Kinder zugelassen, sofern eine therapeutische Alternative fehlt. Somit erfolgt der Einsatz der neuen Antimykotika bei Kindern zurzeit immer im Rahmen eines individuellen Heilversuchs. Das schriftliche Einverständnis der Erziehungsberechtigten sollte vorliegen, eine Leistungspflicht der Kassen besteht grundsätzlich nicht.

Prinzipiell sprechen alle systemischen Antimykotika bei Vorliegen einer endotrichen Infektion deut-



Tinea capitis

lich besser als bei Vorliegen eines ektotrichen Befallmusters an, was die Bedeutung des kulturellen Erregernachweises unterstreicht.

Die Lokalbehandlung darf sich nicht nur auf den umschriebenen befallenen Herd beschränken, vielmehr sollte das gesamte Kopfhaar in seiner vollen Länge für etwa eine Woche einmal täglich mit dem Antimykotikum behandelt werden. Zweimal pro Woche sollte eine Haarwäsche mit einem antimykotischen Shampoo erfolgen.

Ein Zurückschneiden beziehungsweise die Rasur der Haare kann die Behandlungsdauer mit einem systemischen Antimykotikum erheblich verkürzen. Diese sollte zu Beginn der systemischen Behandlung und nochmals nach drei bis vier Wochen erfolgen. Eine Befreiung vom Kindergarten/Schulunterricht wird für etwa zwei Wochen nach Einleitung der topischen und systemischen Therapie empfohlen. Eine Sportbefreiung sollte aber bis zum Erlöschen der Infektiosität ausgesprochen werden.

Die Untersuchung der Familienmitglieder mit entsprechender kultureller Abklärung (Bürstenmethode) ist dringend zu empfehlen. Insbesondere Haustiere sollten sehr intensiv durch mykologisch versierte Tierärzte untersucht und bei Vorliegen einer Pilzinfektion auch konsequent behandelt werden.

Mit Insol® Dermatophyton steht ein Impfstoff zur aktiven Immunisierung von Pferden, Hunden und Katzen gegen alle relevanten Dermatophytosen (unter anderem Mikrosporie und Trichophytosen) zur Verfügung. Die Grundimmunisierung erfolgt durch zwei intramuskuläre Injektionen in 14-tägigem Abstand mit Nachimmunisierung alle neun Monate durch jeweils zwei weitere Injektionen. Der Impfstoff kann auch zusätzlich als therapeutische Massnahme zur Beschleunigung der Abheilung klinisch sichtbarer Hautveränderungen bei an einer Dermatophytose erkrankten Tieren eingesetzt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Ohne Einschränkung kann zur Lokalthherapie von Dermatophytosen in der Schwangerschaft der Wirkstoff Clotrimazol eingesetzt werden. Andere lokal anwendbare Antimykotika sind in Schwangerschaft und Stillzeit eher zu meiden, da umfangreiche Beobachtungen und Studien fehlen. Falls ein anderer Wirkstoff in der Stillzeit zwingend indiziert ist, sollte die Therapie möglichst nur vorübergehend und nur auf kleinen Flächen erfolgen.

Eine systemische antimykotische Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit sollte nur bei zwingender, das heisst lebensbedrohlicher Indikation erfolgen. Die Verwendung von Azolen, Griseofulvin und Terbinafin in der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Die Indikation zur Gabe von systemischen Antimykotika in der Stillzeit sollte ebenfalls sehr streng gestellt werden. Von Azolen ist ein Übertritt in die Muttermilch bekannt.

Falls eine systemische antimykotische Therapie in der Stillzeit unumgänglich ist, sollte Fluconazol aufgrund des im Vergleich günstigsten Nebenwirkungsspektrums gewählt werden. Die übrigen systemischen Antimykotika sind aufgrund ungenügender Erfahrungen in der Stillzeit zu meiden.

Infektionen durch Hefepilze

«Very young, very old, very sick»: Von Hefepilzinfektionen sind vor allem abwehrgeschwächte Menschen betroffen. Bedeutsame Erreger für den Menschen sind Mitglieder der Gattungen *Candida* und hier insbesondere *C. albicans*, ferner der Gattungen *Malassezia*, *Trichosporon* und *Cryptococcus*. Die Therapie der opportunistischen Infektionen durch Hefen

der Gattung *Candida* stützt sich auf das Ausschalten von Prädispositionsfaktoren, die topische antimykotische Therapie sowie gegebenenfalls eine systemische antimykotische Therapie. *Candida*-Infektionen der Haut können in den meisten Fällen topisch erfolgreich behandelt werden. Als wirksame Substanzklassen bei *Candida*-Infektionen kommen die Polyene (Nystatin) sowie Azole, weiterhin Pyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Terbinafin, Naftifin) und Morpholine (Amorolfin) infrage. Griseofulvin sowie Tolnaftat sind bei Hefen nicht wirksam. Entsprechend der Lokalisation werden als geeignete Grundlage Cremes und Salben vor allem zur Therapie von Mykosen an Körperstamm und Extremitäten, Pasten (Intertrigines), Lacke (Nägel), Suppositorien (Vaginalbereich), Lutschtabletten und Suspensionen (Mundschleimhaut) gewählt. Bei stark entzündlichen Verläufen kann eine kurzfristige Kombinationstherapie mit topischen Steroiden in Erwägung gezogen werden. Während bei den durch Dermatophyten bedingten Mykosen eine Resistenzproblematik praktisch nicht beobachtet wird, kann sie bei den Candidosen bedeutsam werden. Dies soll am Beispiel der genitalen Candidosen der Frau erläutert werden, da die zunehmende OTC-Medikation gefährliche Konsequenzen für das Erregerspektrum haben kann und nur nach sorgfältiger Indikationsstellung durch den Facharzt erfolgen sollte.

Genitale Candidose der Frau

Es wird geschätzt, dass drei von vier Frauen wenigstens einmal im Leben an einer Vulvovaginalcandidose erkranken. Die Spezies *Candida albicans* stellt dabei etwa 80 Prozent aller Isolate. Die Kolonisation erfolgt meistens über den eigenen Orointestinaltrakt oder den des Partners, der auch im Sperma mit dem gleichen Hefepilzstamm kolonisiert sein kann. Etwa 5 Prozent der Erkrankten leiden an einer chronisch-rezidivierenden Vulvovaginalcandidose, die mit mindestens vier Rezidiven innerhalb eines Jahres definiert ist. Problematisch hierbei ist ein Anstieg sogenannter Non-*albicans*-Erreger wie *Candida glabrata* und *Candida krusei*, die eine eingeschränkte Empfindlichkeit gegenüber Azolen aufweisen können.

Vermutlich ist der Anstieg dieser Hefen auf den Gebrauch freiverkäuflicher Azolderivate zurückzuführen, die bei mehrfacher Anwendung zu einer Selektion weniger empfindlicher Spezies führen können. Frauen, die wegen einer rezidivierenden Vulvovaginalcandidose in der Apotheke nach einer entsprechenden Therapie fragen, sollten daher stets an einen Facharzt verwiesen werden, da *Candida*-Hefen mit einer Resistenzproblematik ursächlich

sein können. Eine Erregerdifferenzierung auf Speziesniveau mit einer gezielten Therapie ist bei rezidivierenden Verläufen essenziell.

Die akute Vaginalcandidose kann lokal oder systemisch behandelt werden. Für die lokale Therapie sind Polyene (Nystatin, Amphotericin B), Imidazole und Ciclopiroxolamin-Vaginalia, für die orale Therapie Triazole im Handel.

Zur Selbstmedikation der akuten Vaginalcandidose steht Clomitrazol in Form von Vaginalcreme oder -tabletten zur Verfügung.

Die Vaginaltabletten oder Ovula sind an ein und drei sowie gegebenenfalls an sechs aufeinanderfolgenden Tagen tief in die Scheide einzuführen. Bei Entzündungen der Vulva sollte die hefewirksame Clotrimazol-Salbe oder -Creme ein- bis zweimal täglich auf die betroffenen Stellen aufgetragen werden. Dehnt sich die Candidose der Haut auf den Inguinalbereich aus, sind Nystatin- oder Azolzubereitungen in einer Paste besser verträglich als Salben.

Führt die alleinige Lokalbehandlung nicht zum gewünschten Erfolg und werden immer wieder *Candida albicans* beziehungsweise andere *Candida*-Arten im Scheidensekret nachgewiesen, wird eine systemische Behandlung mit oralen Triazolen empfohlen. Infrage kommen Fluconazol und Itraconazol (150 mg Einzeithherapie beziehungsweise 2 × 200 mg Eintages-therapie). Diese haben aber gegen *Candida glabrata* und *Candida krusei* eine so schwache Wirksamkeit, dass sie in diesen Fällen in üblicher Dosierung nicht empfohlen werden können. Hier sind entsprechend höhere Dosierungen oder gegebenenfalls der Einsatz von Voriconazol zu empfehlen, auch wenn es für diese Indikation nicht zugelassen ist.

Während bislang immer die gleichzeitige Partnerbehandlung gefordert wurde, haben plazebokontrollierte Doppelblindstudien ergeben, dass die lokale Partnertherapie bei akuter Vaginalcandidose keine signifikante Verbesserung der Heilungsrate bringt. Bei chronischen Rezidiven sollten aber Penis und

Sperma des Partners untersucht werden. Bei Nachweis der gleichen Hefeart wie bei der Partnerin kann beim Mann neben der Lokalbehandlung eine orale Therapie erwogen werden. Allerdings bedarf der Hefenachweis im Sperma, unabhängig von der Partnerin, in jedem Fall der Abklärung und gegebenenfalls der Behandlung.

Normalerweise ist eine «Darmbehandlung» nicht erforderlich. Bei chronisch rezidivierender Vulvovaginalcandidose und Nachweis identischer Hefepilzarten in Vagina und Mund beziehungsweise Stuhl sollte aber ein entsprechender Therapieversuch durchgeführt werden. Die Behandlung des Orointestinaltraktes beginnt mit Amphotericin-B-Lutschtabletten für die Mundhöhle, die bei Orogenitalkontakten als Rezidivquelle beachtet werden sollte.

Sollte eine übermäßige *Candida albicans*-Besiedlung des Darmes vorliegen, die durch Stuhluntersuchungen nachgewiesen ist, kann eine kurzzeitige orale Behandlung mit Nystatin hilfreich sein. Eine «Darmsanierung» ist nicht möglich und nicht notwendig, da die *Candida albicans*-Besiedlung der Faeces in geringer Keimzahl und bei immunkompetenten Menschen einen Normalbefund darstellt. Eine sogenannte «Antipilzdiät» ist wissenschaftlich nicht als wirksam gegen eine Hefebesiedelung des Darmes belegt. ●

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Peter Mayer

Zentrum für Dermatologie der Justus-Liebig-Universität

Gaffkystrasse 14, D-35385 Giessen

E-Mail: peter.mayer@derma.med.uni-giessen.de

Interessenkonflikte: keine

Literatur beim Verfasser

Dieser Beitrag erschien zuerst in der Pharmazeutischen Zeitung 6/2007 (www.pharmazeutische-zeitung.de).

Die Übernahme erfolgte mit freundlicher Genehmigung von Autor und Verlag.