



Pilzinfektionen der Haut und Nägel

P. Nenoff¹ · P. Mayser² · S. Uhrlaß¹

¹ Partnerschaft Prof. Dr. Pietro Nenoff & Dr. Constanze Krüger, Labor für medizinische Mikrobiologie, Rötha OT Mölbis, Deutschland

² Biebertal, Deutschland

Oberflächliche Pilzinfektionen – Dermatomykosen und Onychomykosen sowie Schleimhautmykosen – werden für Deutschland auf 6.721.000 Patienten pro Jahr geschätzt [9]. Betroffen sind sowohl der ambulante Bereich als auch nicht unwesentlich Patienten mit intertriginösen und Schleimhautkandidosen in Krankenhäusern. Die Betreuung der vielen Patienten und Patientinnen mit oberflächlichen Hautpilzinfektionen nur durch Dermatologinnen und Dermatologen ist schon allein zahlenmäßig nicht möglich, es sind auch Ärztinnen und Ärzte anderer Fachrichtungen gefragt, diese Dermatomykosen zu diagnostizieren und zu behandeln.

Tinea corporis et capitis gladiatorum

Die Tinea corporis et capitis gladiatorum ist eine solche „interdisziplinäre“ Dermatomykose, die sowohl in der Dermatologie bekannt ist, mit welcher jedoch auch Kinderärztinnen und Kinderärzte vertraut sein sollten. Sport und Mykosen, nicht nur die Tinea pedis und Onychomykose bei Fußballern und Leichtathleten, sondern insbesondere die Tinea gladiatorum bei Ringern, sind ein wichtiges medizinisches Thema in Deutschland. Superfizielle Pilzinfektionen der Haut und des Kapillitiums bei Ringkämpfern sind bereits seit Jahrzehnten bekannt. Aktuell muss hierzulande – wie Jasmin Schießl et al. es in ihrer Studie aus Leipzig zeigen – bei Tinea capitis und Tinea corporis bei Ringkämpfern wieder vermehrt an diese spezielle Form der Dermatophytose gedacht werden. Betroffen sind Kinder und Jugendliche, die Dermatomykose findet sich jedoch auch bei er-

wachsenen Kampfsportlern einschließlich bei Trainern. Erreger ist nach wie vor fast immer der als Emerging-Pathogen angesehene anthropophile Dermatophyt *Trichophyton (T.) tonsurans*. Zu den Faktoren, die einen Ausbruch der Tinea gladiatorum befördern, zählen an erster Stelle nationale, aber auch internationale Wettkämpfe und Trainingscamps. Die Tinea gladiatorum hat überall dort, wo Kampf- und Ringsport sehr populär sind, beispielsweise in den USA, Japan, Frankreich, im Iran und in der Türkei, eine hohe Prävalenz. *T. tonsurans* wird über Grenzen hinweg übertragen. Auch in Deutschland kommt die Tinea gladiatorum häufiger vor, als vermutet. Entscheidend zur Bewältigung eines Ausbruchs der Tinea gladiatorum sind die Kenntnis und das Wissen der Betreuungspersonen in den Ringerclubs über diese Dermatomykose und deren Übertragungswege („Mattenpilz“). Konsequente tägliche, evtl. sogar noch häufigere Oberflächendesinfektion der Matten nach jedem Training ist eine essenzielle und wirksame prophylaktische Maßnahme. Eine orale antimykotische Therapie mit Terbinafin oder Itraconazol – beide Antimykotika bei Kindern in Deutschland im Off-label-Use – ist bei Tinea capitis gladiatorum indiziert. Resistenzen gegenüber Terbinafin sind für *T. tonsurans* bisher nicht nachgewiesen worden, auch nicht in der aktuellen Studie aus Leipzig.

Zoophile Dermatophyten auf dem Vormarsch

Dermatophytosen durch zoophile Erreger sind im Ansteigen begriffen [14]. Während der COVID-19-Pandemie und des Lockdowns wurden in Deutschland signifikant



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Autoren



Prof. Dr. P. Nenoff



Prof. Dr. P. Mayser



S. Uhrlaß

mehr Haustiere gekauft, darunter ist ein beträchtlicher Anteil von Meerschweinchen [15]. Diese Nagetiere tragen den für Deutschland erst seit 2008 bekannten zoophilen Dermatophyten *T. benhamiae* zu etwa 50% im Fell [1]. In der Folge werden momentan deutlich mehr Kinder und Jugendliche, jedoch auch Erwachsene mit Tinea corporis, Tinea faciei und Tinea capitis durch *T. benhamiae* und andere zoophile Dermatophyten in den Hautarztpraxen behandelt.

Zeitgleich mit dem Aufkommen von COVID-19, jedoch eher zufällig assoziiert, ist der seit 2016 in Deutschland zu beobachtende Anstieg von Infektionen durch den ebenfalls zoophilen Dermatophyten *T. quinckeanum*. Es handelt sich um den Erreger des sog. Mäusefavus. Infektionsquelle sind demzufolge Mäuse, welche sich in Jahren der Trockenheit extrem vermehren und dadurch auch viele direkte und v. a. indirekte Kontaktmöglichkeiten zum Menschen bestehen. Übertragen wird der Pilz sehr häufig mittelbar über Katzen (und Hunde) auf

den Menschen. Die Herausforderung für die mykologisch tätigen Dermatologinnen und Dermatologen besteht in der richtigen Identifizierung. *T. quinckeanum* kann morphologisch leicht mit *T. mentagrophytes* verwechselt werden. Mit einiger Erfahrung und bei Kenntnis des Patienten und seiner Anamnese sollten die zentral flauschigen, peripher ausstrahlenden und rückseitig braunrot gefärbten schnell wachsenden Kolonien jedoch erkannt werden. Hilfreich ist der Einsatz von modernen molekularen Diagnostikmethoden wie PCR („polymerase chain reaction“)-Microarray zum Dermatophyten-DNA-Nachweis. Die epidemiologische Untersuchung zur steigenden Prävalenz von *T. quinckeanum* von Deborah Maria Gregersen et al. aus der Hautklinik in Jena fokussiert genau auf diese Spezies und zeigt den Wert der kombinierten morphologisch-kulturellen und molekularen Diagnostik.

Microsporum canis – ebenfalls ein zoophiler Dermatophyt – verursacht normalerweise eine hyperkeratotische Tinea capitis bei Kindern. A. Chiriac et al. von der Hautklinik im Nicolina Medical Center und der Apollonia Universität in Iași, Rumänien, behandelten ein Kind mit exsudativer Tinea capitis profunda im Sinne eines Kerion Celsi. Bei der pustulösen und abszedierenden Tinea capitis ließ sich *Microsporum canis* kulturell isolieren. Die Behandlung mit Griseofulvin war erfolgreich. Griseofulvin ist nach wie vor das Mittel der Wahl zur oralen Behandlung einer Tinea capitis durch *Microsporum*-Arten [7]. In Deutschland ist Griseofulvin jedoch seit 2018 nicht mehr verfügbar. Die wirksame Alternative hierzulande stellt Itraconazol (in Deutschland bei Kindern im Off-label-Use) dar.

Terbinafin-resistente Dermatophyten: *Trichophyton indotineae* und *Trichophyton rubrum*

Weltweit und auch in Europa wird eine zunehmende Resistenzentwicklung von Dermatophyten gegenüber Antimykotika beobachtet [10]. Es handelt sich dabei um eine klinische Resistenz, erkennbar daran, dass eine Dermatomykose oder Onychomykose trotz adäquater oraler antimykotischer Therapie offensichtlich nicht mehr auf die Behandlung anspricht und es zu

einer Verschlechterung kommt. Dem entspricht, nicht in allen Fällen, eine In-vitro-Resistenz oder zumindest eine verminderte In-vitro-Empfindlichkeit der jeweiligen Dermatophyten [11]. Beobachtet wurde das in vielen europäischen Ländern bei unterschiedlichen Dermatophyten und verschiedenen Dermatophyten.

An erster Stelle, wahrscheinlich auch zahlenmäßig, betreffen die Terbinafin-Resistenz und das Therapieversagen von Terbinafin jedoch Indien [18]. Dort hat sich inzwischen ein neuer Genotyp der Spezies *T. mentagrophytes* gegen die bisher vorkommenden Dermatophyten durchgesetzt und diese verdrängt. Es handelt sich um *T. mentagrophytes* Genotyp VIII. Der ursprünglich molekularbiologisch als zoophiler Dermatophyt angesehene Erreger hat sich durch eine sog. obligate Anthropisierung an die Bedingungen an der Körperoberfläche der Menschen adaptiert und wird in Indien und darüber hinaus in weiteren Ländern der Region offenbar nur von Mensch zu Mensch übertragen. Die aktuelle Bezeichnung von *T. mentagrophytes* Genotyp VIII hat sich geändert [3, 17]. Entsprechend der neuen Klassifikation der Dermatophyten ordnet man ihn jetzt als *T. indotineae* ein [13]. Über arabische Länder, u. a. das Emirat Dubai oder Bahrain [12], breitet sich *T. indotineae* in Richtung Europa aus. Ein Großteil der Isolate von *T. indotineae* ist in vitro resistent gegenüber Terbinafin [5] und spricht auch nicht mehr auf eine topische oder orale Behandlung mit diesem Allylamin an [16].

In Deutschland muss ebenfalls mit therapieresistenter Tinea cruris und Tinea corporis durch *T. mentagrophytes* VIII bzw. *T. indotineae* gerechnet werden. Die Herausforderung besteht, wie von Andrea Gawaz et al. von der Universitätshautklinik in Tübingen gezeigt wird, in der richtigen Identifizierung des Isolates mit molekularen Methoden, der Resistenztestung gegen Terbinafin und der konsequenten topischen und v. a. oralen Behandlung. Mittel der Wahl ist Itraconazol. Beim hier beschriebenen Patienten kam jedoch das besser bioverfügbare SUBA (Super Bioavailability)-Itraconazol erfolgreich zur Anwendung.

Wenn man in Deutschland Dermatophyten aus der Routinediagnostik in Praxis oder Hautklinik auf Antimykotikaresistenz

testet, sind fast alle Spezies und Isolate in vitro empfindlich und die Behandlung mit Terbinafin ist wirksam. Hat man jedoch den Fokus auf einzelne Patienten und Patientinnen, bei denen insbesondere die orale Behandlung mit Terbinafin keine Wirksamkeit zeigt und eine ausgeprägte Dermatomykose rezidivierend auftritt, ist an eine Terbinafin-Resistenz zu denken. Linda Apfelt et al. aus Dresden beschreiben erstmals in Deutschland eine Serie von 4 Patientinnen und Patienten mit Terbinafin-Resistenz von *T. rubrum*. Hauptfaktor für die Entstehung einer solchen in vitro und auch genetisch nachweisbaren Resistenz des Dermatophyten ist die teils langjährige und wiederholte, oft auch langfristige orale Anwendung von Terbinafin.

Die In-vitro-Empfindlichkeitstestung von *T. rubrum* basiert auf einem einfachen Breakpoint-Agardilutionstest. Besser ist der Einsatz einer standardisierten Mikrodilutionsmethode entsprechend dem European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Die Terbinafin-Resistenz lässt sich zudem durch Bestimmung von bestimmten Punktmutationen im Gen der Squalenepoxidase von *Trichophyton*-Arten bestätigen. Am häufigsten findet sich die Punktmutation TTC → CTC mit nachfolgender Phe397Leu(F397L)-Aminosäuresubstitution der Squalenepoxidase. Es besteht eine signifikante Assoziation zur In-vitro- und In-vivo-Terbinafin-Resistenz. Diese neuen In-vitro- und molekularen Antimykotikatestmethoden sollten in ausgewählten Laboren und Hautkliniken in Deutschland etabliert werden [2]. Auch bei Terbinafin-Resistenz von *T. rubrum* ist die therapeutische Option Itraconazol. Alternativ zum konventionellen Itraconazol wird auch SUBA(Super Bioavailability)-Itraconazol eingesetzt.

Die Antimykotikaresistenz ist ein neues Phänomen in der Dermatologie. Es sind aktuell jedoch nur einzelne, ausgewählte Patienten, bei denen tatsächlich eine Terbinafin-Resistenz nachweisbar ist. In Deutschland wurde Terbinafin-Resistenz bislang nur bei *T. mentagrophytes* VIII und bei *T. rubrum* nachgewiesen [8]. Bisher nicht betroffen von Terbinafin-Resistenz sind andere Dermatophyten-Spezies, auch nicht die üblicherweise vorkommenden zoophi-

len Stämme von *T. mentagrophytes* oder *T. benhamiae*.

Malassezia – Teil des Mykobioms der Haut und Trigger von Dermatosen

Andererseits sind Pilze und hier insbesondere die *Malassezia*-Hefen auch ein bedeutsamer Bestandteil der residenten menschlichen Hautflora. Als Kohlenstoffquelle dienen ihnen Lipide, sie sind nicht auf Kohlenhydrate angewiesen. Mittels sezernierter Exo-Hydrolasen und -Lipasen werden Lipidester wie Triglyzeride hydrolysiert. Die dabei entstehenden Fettsäuren dienen auch zur Regulation des Hautoberflächen-pH und der Steuerung und Stabilisierung der kutanen Mikroflora. Neben einer solchen kommensalen bzw. mutualistischen Interaktion mit dem Wirt können *Malassezia*-Hefen auch Erkrankungen verursachen, deren Ursachen jedoch noch nicht vollständig geklärt sind. Dichte auf der Haut und auch Häufigkeit einzelner Erkrankungen, wie beispielsweise der Pityriasis versicolor, korrelieren aber auch mit dem Lipidangebot. Hier spielt zum einen die körpereigene Talgdrüsenaktivität eine Rolle. Ein weiterer bisher wenig untersuchter Faktor sind extern aufgetragene Lipide, die in der topischen Therapie eine große Rolle spielen. Der Übersichtsartikel von Peter Mayser und Christin Koch stellt die hierzu bislang verfügbaren Daten zusammen und gibt auch Aussicht auf neue Therapieoptionen, die auf einem gezielten Design von synthetischen Fettsäureestern beruhen [4, 6]. So werden aus Fettsäuremonoestern wie 3-Hydroxypropylcaprylat mittelkettige Fettsäuren generiert, die in einem „Self-kill“ die Zahl der *Malassezia*-Zellen reduzieren und eine neue Therapieoption z. B. bei Kopfschuppen darstellen.

Prof. Dr. Pietro Nenoff, Prof. Dr. Peter Mayser, Silke Uhrlaß

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Nenoff

Partnerschaft Prof. Dr. Pietro Nenoff & Dr. Constanze Krüger, Labor für medizinische Mikrobiologie
Mölbiser Hauptstr. 8, 04571 Rötha OT Mölbis, Deutschland
nenoff@mykologie-experten.de

Prof. Dr. P. Mayser

Hofmannstr. 11, 35444 Biebertal, Deutschland
p.mayser@t-online.de

S. Uhrlaß

Partnerschaft Prof. Dr. Pietro Nenoff & Dr. Constanze Krüger, Labor für medizinische Mikrobiologie
Mölbiser Hauptstr. 8, 04571 Rötha OT Mölbis, Deutschland
uhrlass@mykologie-experten.de

Interessenkonflikt. P. Nenoff gibt folgende Interessenkonflikte an: Honorare für Vorträge von Almirall Hermal, bioMérieux, Beiersdorf, Galderma, MSD, Dr. Pfleger, Pfizer, Sanofi Genzyme und UCB Pharma. Im Advisory Board von Galderma und Dr. Pfleger. Aktienbesitz von Pfizer und Sanofi SA. P. Mayser und S. Uhrlaß geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Berlin M, Kupsch C, Ritter L et al (2020) German-wide analysis of the prevalence and the propagation factors of the zoonotic dermatophyte *Trichophyton benhamiae*. *J Fungi (Basel)* 6(3):161
- Gräser Y, Saunte DML (2020) A hundred years of diagnosing superficial fungal infections: Where do we come from, where are we now and where would we like to go? *Acta Derm Venereol* 100(9):adv111
- Kano R, Kimura U, Kakurai M et al (2020) *Trichophyton indotineae* sp. nov.: a new highly terbinafine-resistant anthropophilic dermatophyte species. *Mycopathologia* 185(6):947–958
- Koch C, Pesaro M, Schmaus G et al (2020) Medium-chain fatty acid esters—optimising their efficacy as anti-*Malassezia* agents. *Mycoses* 63(7):704–710
- Kong X, Tang C, Singh A et al (2021) Antifungal susceptibility and mutations in the squalene epoxidase gene in dermatophytes of the *Trichophyton mentagrophytes* species complex. *Antimicrob Agents Chemother* 65(8):e5621
- Mayser P (2015) Medium chain fatty acid ethyl esters—activation of antimicrobial effects by *Malassezia* enzymes. *Mycoses* 58(4):215–219
- Mayser P, Nenoff P, Reinelt D et al (2020) S1-Leitlinie: Tinea capitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 18(2):161–180
- Nenoff P, Verma SB, Ebert A et al (2020) Spread of terbinafine-resistant *Trichophyton mentagrophytes* type VIII (India) in Germany—„the tip of the iceberg?”. *J Fungi (Basel)* 6(4):207
- Ruhnke M, Groll AH, Mayser P et al (2015) Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses* 58(Suppl 5):22–28
- Saunte DML, Pereiro-Ferreirós M, Rodríguez-Cerdeira C et al (2021) Emerging antifungal treatment failure of dermatophytosis in Europe:

- take care or it may become endemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35(7):1582–1586
11. Shen JJ, Arendrup MC, Verma S et al (2021) The emerging terbinafine-resistant *Trichophyton* epidemic: What is the role of antifungal susceptibility testing? *Dermatology*. <https://doi.org/10.1159/000515290>
 12. Süß A, Uhrlaß S, Ludes A et al (2019) Ausgeprägte *Tinea corporis* durch ein Terbinafin-resistentes *Trichophyton-mentagrophytes*-Isolat vom indischen Genotyp bei einem Säugling aus Bahrain in Deutschland. *Hautarzt* 70(11):888–896
 13. Tang C, Kong X, Ahmed SA et al (2021) Taxonomy of the *Trichophyton mentagrophytes*/*T. interdigitale* species complex harboring the highly virulent, multiresistant genotype *T. indotinea*. *Mycopathologia* 186(3):315–326
 14. Tietz H-J, Gunkel U (2021) Pilzinfektionen in Zeiten von COVID-19: Schwerpunktthema Mykosen bei Kindern. *Derm Prakt Dermatol* 27:236–242
 15. Tietz H-J, Gunkel U (2021) Pilzinfektionen in Zeiten von COVID-19: *Tinea capitis* bei Kindern. *Derm Prakt Dermatol* 27:244–249
 16. Verma SB, Panda S, Nenoff P et al (2021) The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I. Epidemiology, risk factors and clinical features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 87(2):154–175
 17. Verma SB, Panda S, Nenoff P et al (2021) The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: II. Diagnostic methods and taxonomical aspects. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 87(3):326–332
 18. Verma SB, Panda S, Nenoff P et al (2021) The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: III. Antifungal resistance and treatment options. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 87(4):468–482

Ausgabe verpasst?

Jetzt als ePaper lesen!



Lesen Sie die Zeitschrift *Der Hautarzt* jetzt auch digital auf Ihrem Tablet oder Smartphone – jederzeit und überall. Springer-Medizin.de hält für Sie alle Ausgaben der letzten drei Jahre als ePaper bereit, auf die Sie kostenfrei zugreifen können.

Highlights der Septemberausgabe zum Thema **Allergen-Immuntherapie (AIT)**:

- Bedeutung der molekularen Diagnostik die Allergen-Immuntherapie
- Facts und FAQs
- Welche Rolle spielt die AIT bei IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergie?
- Der Weg ist das Ziel - neue Applikationsverfahren der AIT
- Zugelassene Systemtherapien in der Dermatologie
- *Anthrenus*-Dermatitis
- CME: Akne

