

2.3 Pilze

2.3.3 Schimmelpilze

von <Pietro Nennoff>

Übersicht Pilzinfektionen

2.3 Einleitung (v. P.Mayser)

2.3.1 Dermatophyten (v. P.Mayser)

2.3.2 Hefen (v. P.Mayser)

2.3.2.1 Candida-Mykosen: Ausgewählte Erkrankungen: Candida Intertrigo
Windeldermatitis
Vulvovaginale Candida-
Infektion
Darmbehandlung

2.3.2.2 Malassezia-Infektionen

2.3.3 Schimmelpilze (von P. Nennoff)

Beim kulturellen Nachweis von Schimmelpilzen u.a. aus Hautabstrichen, Hautschuppen, Nagelspänen oder Haaren handelt es sich nahezu immer um eine Kontamination (Abb. 1). Kutane und subkutane Infektionen durch Schimmelpilze kommen dagegen nur sehr selten vor. Immunsupprimierte Patienten sind jedoch durchaus gefährdet, an einer opportunistischen Infektion durch Schimmelpilze, die heute als „emerging pathogens“ angesehen werden, zu erkranken (Nennoff&Herrmann 2005).

Diese Infektionen können primär als sog. Inokulationsmykosen auftreten, daneben ist der endogene Infektionsweg im Rahmen einer von der Lunge oder anderen Organen ausgehenden disseminierten Mykose mit sekundärer hämatogener Streuung in die Haut möglich (Mays 2006). Nicht zu vergessen sind Nagelinfektionen durch Schimmelpilze sowie Otomykosen.

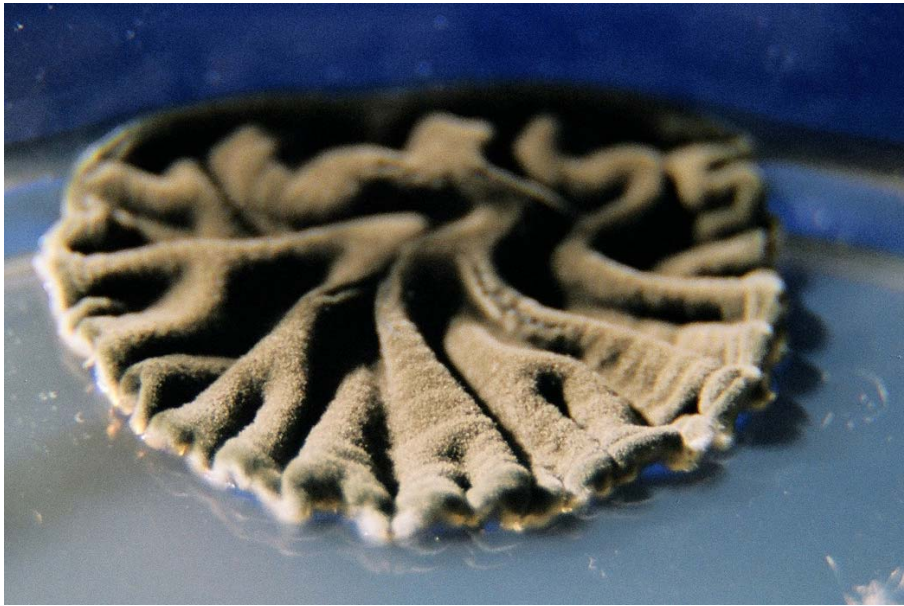


Abb. 1: *Cladosporium* cf.: Kontamination/Anflugkeim, auf Sabouraud 4% Glukose-Agar

Klinik

Aspergillus-Infektionen der Haut

Primäre kutane Aspergillosen manifestieren sich meist bei immunsupprimierten Patienten, z.B. mit AIDS, selten auch bei septischer chronischer Granulomatose (Murakawa 2000). Der verursachende Schimmelpilz gelangt dabei im Sinne einer Inokulationsmykose von außen auf bzw. in die ggf. vorab geschädigte Haut. Nicht selten ist ein zentraler Venenkatheter die Eintrittspforte. Daneben sind sekundäre, durch hämatogene Streuung entstandene kutane Aspergillosen möglich (Singh&Paterson 2005).

Erreger ist nicht immer *Aspergillus (A.) fumigatus* (Abb. 2 a und b), wahrscheinlich sogar häufiger *A. flavus* (Nenoff 2002). Letztere Spezies ist vor allem deshalb problematisch, weil das Ansprechen in vitro, möglicherweise auch in vivo, gegenüber Amphotericin B aufgrund einer verminderten Empfindlichkeit wesentlich schlechter ist. Beschrieben wurde auch die seltene Aspergillus-Art *A. ustus* als Erreger einer primären kutanen Aspergillose.

Bei 10% der non-HIV-Patienten mit disseminierter Aspergillose bzw. 4% der hämatologischen Patienten mit invasiver pulmonaler Aspergillose und sekundärer hämatogener Streuung kommt es zu einer Aspergillose der Haut.



Abb. 2a: Subkultur von *Aspergillus fumigatus* („rauchfarbener Gießkannenschimmel“) auf Malz-Extrakt-Agar (Difco) unter Zugabe einer Spurenelementelösung (mit Zn, Mn)



Abb. 2b: Subkultur von *Aspergillus fumigatus* auf Sabouraud 4% Glukose-Agar

Primäre kutane Aspergillosen

Primäre kutane Aspergillosen entstehen als traumatische Inokulation oder Infektionen von Verbrennungswunden bzw. auch nach chirurgischen Eingriffen. Livid-rote Infiltrationen markieren die Eintrittsstelle, dazu kommen Erosionen und Ulzerationen. Scheinbar disponieren Klebeverbände (u.a. Tegaderm), die man zur Fixierung von zentralen Venenkathetern, insbesondere Hickman-Kathetern, oder Flexülen verwendet, zu kutanen Aspergillosen. Eintrittspforte in die Haut sind die beim wiederholten Abreißen der Klebeverbände auftretenden Mikrotraumen.

Es mehren sich Berichte über HIV-assoziierte primär kutane Aspergillosen (Roilides 2000). Risikofaktor ist eine verminderte CD4⁺-Zellzahl von <50/μl. Eine Neutropenie, wie bei Aspergillose sonst typisch, besteht meist nicht. Allenfalls kann eine

Ganciclovir-induzierte Neutropenie, bei gleichzeitiger Behandlung einer CMV-Infektion, vorhanden sein.

Sekundäre kutane Aspergillosen

Klinisch imponieren vereinzelte livid-rote kutane Infiltrationen, teils nodulär, teils hämorrhagisch infarziert (Brasch 2004). Meist von der Lunge ausgehend, kann es zur kontinuierlichen Ausbreitung in die thorakale Haut kommen. Der wesentliche Infektionsweg ist jedoch die hämatogene Aussaat, die in der Regel ebenfalls von einer pulmonalen Aspergillose ausgeht (Abb. 3a und 3b). In der Haut imponieren septische Infarzierungen in Form von schmerzlosen Knoten an Extremitäten und Stamm.

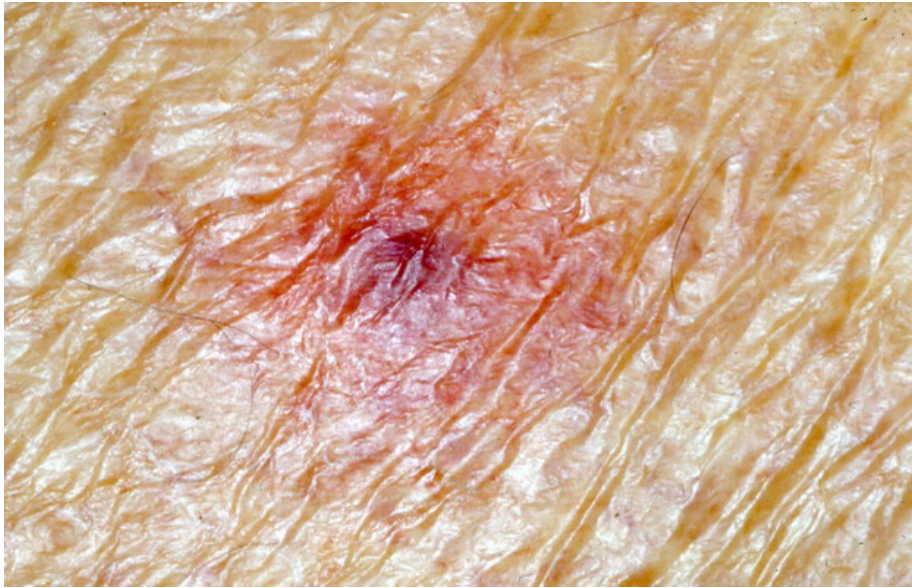


Abb. 3a: Sekundäre kutane Aspergillose durch *Aspergillus flavus*. Knotige livid-rote Infiltration am Stamm. Pat. mit akuter myeloischer Leukämie. Nach Stammzelltransplantation primäre Lungeninfektion, in Herzmuskel und Haut streuend.

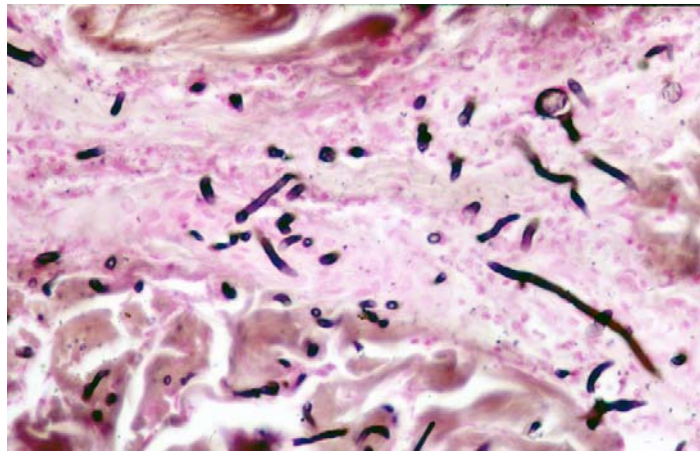


Abb 3b: Sekundäre kutane Aspergillose durch *Aspergillus flavus*. Hautbiopsie: Histopathologischer Nachweis von septierten Pilzhypen. Grocott-Gomori-Versilberung.

Phaeohyphomykosen

Zwar selten, aufgrund der immer aggressiveren immunsuppressiven Therapie diverser Tumorleiden jedoch zunehmend, muss bei Risikopatienten auch an primäre oder sekundäre Hautinfektionen durch andere Schimmelpilze außer *Aspergillus* spp. gedacht werden. Hier sind vor allem die sog. Phaeohyphomykosen durch pigmentierte Fadenpilze (früher „dematiaceous fungi“) zu nennen. Unter diesem Begriff fasst man verschiedene Pilze mit dunkel gefärbten Hyphen zusammen, an erster Stelle *Scedosporium apiospermum* (Abb. 4) (neuerdings auch die *in vitro* hochresistente Spezies *Scedosporium prolificans*), aber auch seltener wie *Paecilomyces lilacinus*, *Bipolaris* spp., *Curvularia* spp., *Exophiala* spp. (kürzlich erst beschrieben *Exophiala salmonis*), *Phialophora* spp., *Wangiella* spp., *Phaeoacremonium parasiticum* (Marques 2006) oder *Veronaeae botryosa* (Chen 2006). Zunehmend sind vor allem kutane *Alternaria*-Infektionen. Das in der Zellwand der Phaeohyphomyceten enthaltene Melanin gilt als ein wesentlicher Virulenzfaktor dieser opportunistischen Erreger.



Abb. 4: *Scedosporium apiospermum*: Imperfekte bzw. asexuelle Form des Schwärzschimmelpilzes auf Sabouraud 4% Glukose-Agar

Kutane Alternariose

Alternariosen der Haut manifestieren sich als ekzematoide, tumoröse und auch sporotrichoide Läsionen, gelegentlich wurde über makulopapulöse und pustulöse Hauterscheinungen berichtet. Die rötlichen, nodulären, indolenten Tumoren bilden Ulzerationen mit fibrinösen Belägen (Abb. 5a und 5b). Neben der Spezies *Alternaria alternata* wird seltener auch *Alternaria infectoria* als auslösendes Agens isoliert (Noack-Wiemers 2003).



Abb. 5a: Kutane Alternariose. Noduläre indolente Tumoren und Ulkus mit fibrinösen Belägen am Fuß-Fersenbereich. Immunsupprimierter Patient nach kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation.

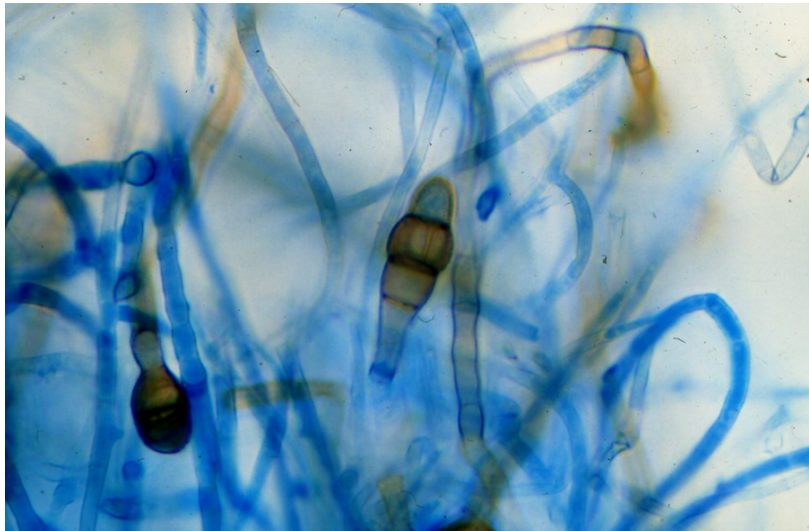


Abb. 5b: Kutane Alternariose durch *Alternaria alternata*: Große, keulenförmige, gekammerte und septierte, z. T. hyaline, teils braun pigmentierte Makrokonidien. Lactophenol-Baumwollblau-Präparat einer *Alternaria*-Kolonie.

Fusarium

Fusarium (*F.*) *spp.* sind ubiquitär vorkommende Schimmelpilze und gehören zur Mykoflora von z.B. Staub, Reis, Bohnen, Sojabohnen und anderen Körnern. *F.* ist ein, wenn nicht sogar das wesentliche Pflanzenpathogen, nicht zuletzt aufgrund seiner Fähigkeit, Mykotoxine zu bilden. Wichtige Arten sind *F. solani*, *F. verticilloides*, *F. dimerum* und *F. proliferatum* sowie *F. oxysporum*. Als „emerging pathogens“ verursachen *F. spp.* kutane Infektionen insbesondere bei immunsupprimierten Patienten. Neben invasiven Mykosen innerer Organe, vor allem der Lunge, kommen prozentual häufiger oberflächliche Infektionen vor (Branscomb 2003a). Zu letzteren zählt man auch die mit *F. spp.* infizierte Verbrennungswunde und die diabetische Gangrän. Von *Fusarium*-Infektionen sind vor allem Patienten mit chronischem Nierenversagen bzw. Hämodialyse, hämatologisch-onkologischen Erkrankungen, Verbrennungen, peripheren Gefäßerkrankungen, Diabetes mellitus und ischämischer Herzerkrankung betroffen (Nir-Paz 2004).

Darüber hinaus wurde über *F.*-Infektionen bei HIV-positiven bzw. AIDS-Patienten berichtet. Der wesentliche Risikofaktor für disseminierte Fusariosen ist eine Neutropenie.

Zygomycosen

Mucor- oder Zygomycosen durch schnell wachsende Schimmelpilze der Klasse der Zygomyceten betreffen nahezu immer immunsupprimierte Patienten. Neuerdings muss nach Knochenmark- oder Stammzelltransplantationen mehr und mehr mit diesen oft fatal verlaufenden Infektionen gerechnet werden. Erreger sind *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor* und *Rhizopus* (Abb. 6 und 7). Neben der Lunge und den Nasennebenhöhlen bzw. dem Zentralnervensystem wird auch über den Befall des Gastrointestinaltraktes sowie der Haut berichtet (Abb. 8).

Apophysomyces elegans zählt zu den sog. „emerging pathogens“ und kann primäre, invasive kutane Zygomycosen auch bei immunkompetenten Menschen verursachen, oft posttraumatisch, aber auch nach Insektenstichen.

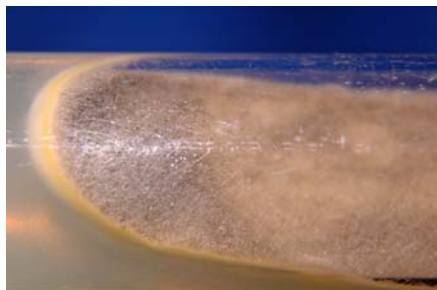


Abb. 6: *Mucor spp.*: Typische, schnell wachsende, braun gefärbte Kolonien auf Sabouraud 4% Glukose-Agar. 17jährige Pat. nach Polytrauma, Sprunggelenkfraktur, Wundabstrich bei Infektion eines Mash graft-Transplantates. Retrospektiv als Kontamination eingeordnet, da kein Anhalt für eine invasive Mucor-Mykose.



Abb. 7: *Rhizopus spp.*: Charakteristischer grau-brauner Thallus mit bereits makroskopisch erkennbaren schwärzlichen Konidienköpfchen auf Sabouraud 4%-Glukose-Agar. Schimmelpilzkontamination eines Hautschuppenpräparates ohne entsprechendem Krankheitskorrelat, evtl. Laborkontamination.



Abb. 8:

Zygomycose der Zentrozialregion nach Trauma und Operation der Nase. Kultureller Nachweis von Zygomyceten Pat. in Colombo/Sri Lanka.

*Typisches Merkmal: Joch-(zygo) förmiges Verschmelzen der Pilzsporen nach Kontakt mit Sporangien

Eumyzetome

Myzetome, allgemein auch als „Madura-Fuß“ (Madura: Provinz in Indien) bezeichnet, sind langsam progrediente, histologisch granulomatös erscheinende, chronische, meist schmerzlose Infektionen des subkutanen Gewebes infolge einer Inokulation durch Schimmelpilze. Diese Verletzungsmykosen finden sich fast ausschließlich in subtropischen und tropischen Regionen der Erde („Myzetomgürtel“ in Äquatornähe zwischen 15° südlicher und 30° nördlicher Breite mit einem trockenem und relativ heißen Klima), sehr selten auch in den süd(ost-)europäischen Ländern. Von Eumyzetomen abzugrenzen sind durch Strahlenbakterien (Actinomycetales) hervorgerufene Aktinomyzetome (Branscomb 2003 b).

Eumyzetome werden immer durch Schimmel verursacht; dazu zählen u.a. *Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Neotestudina rosatii*, *Leptosphaeria senegalensis*, *Acremonium* spp. (*Acremonium kiliense*, *Acremonium falciparum*), *Cylindrocarpon* spp., *Fusarium solani*, die Schwärzeschimmelpilze *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) und *Exophiala jeanselmei* sowie *Aspergillus* spp.. Sehr selten sind auch Dermatophyten, u.a. *Trichophyton tonsurans*, Erreger eines Eumyzetoms (Manz 2001).

Neben fortgeschrittenen Eumyzetomen gibt es solche mit einem gering- und mäßiggradigen Befall. 80% der Patienten leiden an einem Eumyzetom des dorsalen

Fußes (Abb.9). Weitere Lokalisationen sind Hände, Knie, Arme, Beine, Kopf und Nacken.



Abb. 9: Eumyzetom („Madurafuß“, Pat. in Colombo/Sri Lanka)

Chromoblastomykosen

Chromoblastomykosen oder Chromomykosen sind chronische kutane und subkutane Mykosen durch Schwärzeschimmelpilze („dematiaceous pigmented fungi“), die vorzugsweise in tropischen und subtropischen Regionen auftreten. Die Infektion betrifft in der Regel die Unterschenkel, dort sieht man noduläre und verruköse Plaques, die ulzerieren können, Hyperkeratosen sowie histologisch Akanthosen der Epidermis aufweisen. Histologisch imponieren der Nachweis von muriformen Zellen, von pseudoepitheliomatösen Hyperplasien mit Mikroabszessen in der Epidermis sowie eine Granulombildung in der Dermis. Komplikationen sind sekundäre bakterielle Infektionen, Lymphödem, Elephanthiasis und nach jahrelangem Verlauf Plattenepithelkarzinome.

Chromoblastomykosen sind schwierig zu behandeln, so dass es häufig zu Rezidiven kommt. Als Erreger treten u.a. *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa*, *Phialophora europaea* oder *Cladophialophora carrionii* auf.

Onychomykosen durch Schimmelpilze

Onychomykosen werden nicht nur durch Dermatophyten oder gelegentlich durch Hefen bzw. Sprosspilze hervorgerufen. Bei 1,1-13% der Patienten liegt ein Schimmelpilz zugrunde.

In einer eigenen retrospektiven Untersuchung wurden 5077 Nagelproben von 4177 Patienten - 2240 Frauen und 1937 Männer -, die von 1990 bis 2001 ambulant oder

stationär in der Universitätshautklinik und anderen Kliniken des Universitätsklinikums Leipzig wegen Nagelveränderungen und Verdacht auf Onychomykose behandelt wurden, untersucht. 75% des Nagelmaterials entfiel auf Zehennägel und 23% auf Fingernägel. In 2% der Fälle wurden sowohl Proben von Fingernägeln als auch Zehennägeln eines Patienten gewonnen. Bei 54% aller Nagelmaterialien gelang der mikroskopische und/oder kulturelle Nachweis von Pilzen (Dermatophyten, Spross- und Schimmelpilze). Von dem Nagelmaterial mit positiven Kulturen entfielen 68% auf die Dermatophyten, 29% auf Sprosspilze und 3% auf Schimmelpilze (Mügge 2006).

Die in Frage kommenden Erreger sind wiederum Aspergillus-Arten, daneben vor allem der Penicillium-ähnliche Schimmel *Scopulariopsis brevicaulis* (Abb. 10), aber auch *Cephalosporium acremonium*, *Chrysosporium pannorum* und *Microascus desmosporus*. Unter den Aspergillus-Arten wurden als Erreger von Nagelpilzinfektionen u.a. *A. candidus*, *A. restrictus*, *A. sydowi*, *A. terreus*, *A. unguis* und *A. versicolor* beschrieben (Schönborn 1970).

Torres-Rodríguez et al. wiesen auf die steigende Prävalenz von *A. versicolor* als Erreger der Onychomykose hin (Abb. 11). Mit 5,8% aller Erreger war die Isolierungshäufigkeit dieser Aspergillus-Art in dieser Untersuchung aus Spanien erstaunlich hoch. Möglicherweise ist die Häufigkeit von Schimmeln als Onychomykose-Erreger auch abhängig von der geographischen Region. So wurden in Indien unter 100 Patienten bei erstaunlichen 22% Schimmel als Ursache der Onychomykose nachgewiesen. Das waren *A. niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus* sowie *Fusarium oxysporum*, *Curvularia species* und *Penicillium species*.



Abb. 10: *Scopulariopsis brevicaulis*: Zimtbraune Kolonien auf Sabouraud 4% Glukose-Agar. Isolat aus Nagelspänen bei Onychomykose.

Neuerdings muss zunehmend mit *Hendersonula toruloidea* und *Scytalidium hyalinum* bzw. *Scytalidium dimidiatum* als potenzielle Pathogene bei Onychomykosen gerechnet werden, insbesondere dann, wenn die Nägel braun-schwarz verfärbt sind.

Ein „emerging pathogen“ bei Onychomykosen ist der langsam wachsende Schimmelpilz *Onychocola canadensis*, der bei Patienten vorzugsweise aus dem nordamerikanischen Raum, speziell aus Kanada, gefunden wurde.

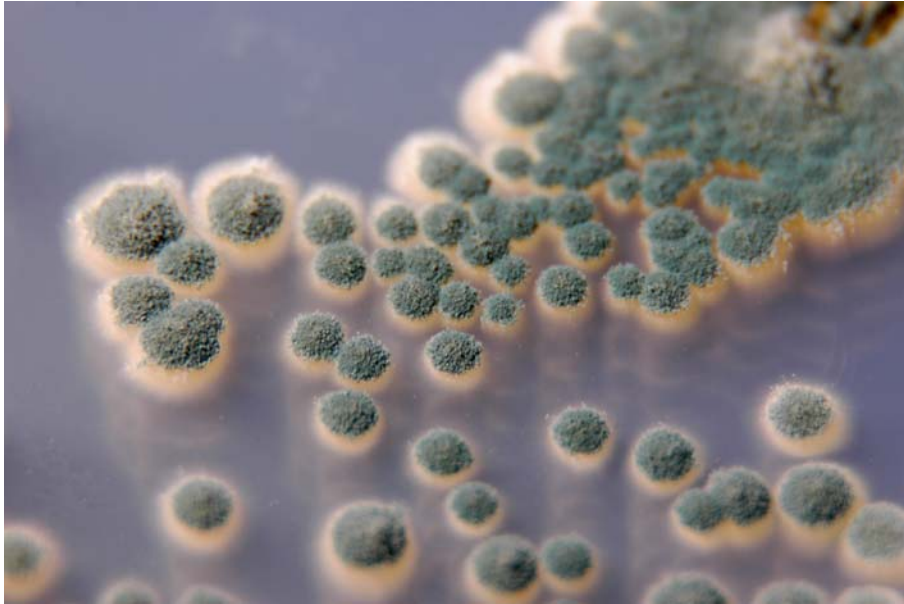


Abbildung 11: Subkultur von *Aspergillus versicolor* auf Malz-Extrakt-Agar (Difco) unter Zugabe einer Spurenelementlösung (mit Zn, Mn).

Otomykosen des äußeren Gehörganges durch Schimmelpilze

Bekannt ist, dass eine Otitis externa mit einer starken Besiedlung durch *A. niger*, manchmal auch *A. flavus*, vergesellschaftet sein kann (Abb. 12). Obwohl es sich eher nicht um eine klassische Infektion durch einen Schimmelpilz handelt, sondern wahrscheinlich nur um saprophytäres Wachstum auf ekzematös veränderter Haut bzw. dem Zerumen als Nährsubstrat, ist eine antimykotische Lokaltherapie oft sehr hilfreich.

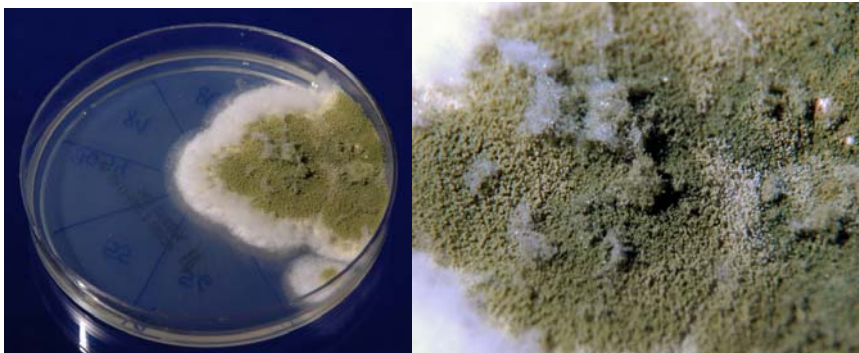


Abbildung 12: *Aspergillus flavus*: Links : Grünlich-gelber Thallus auf Sabouraud 4% Glukose-Agar, rechts: Nahaufnahme mit bereits makroskopisch sichtbaren Konidienköpfchen. Primärisolat vom Gehörgangsabstrich bei Otitis externa.

Differenzialdiagnosen

Kutane Schimmelpilzinfektionen

Differenzialdiagnostisch sind bei sekundären kutanen Schimmelpilzinfektionen septische Streuherde bzw. kutane Absiedelungen diverser Systemmykosen, u.a. bei invasiver Candidose, *Cryptococcus neoformans*-Infektion, Sporotrichose, letztlich auch Histoplasmose zu nennen. Darüber hinaus sind weitere granulomatöse Infektionen anderer Erregergruppen ins Kalkül zu ziehen, u.a. typische und atypische Mykobakterien der Haut, Nokardiosen/Aktinomykosen und parasitäre Erkrankungen wie z.B. die kutane Leishmaniose.

Subkutane Phaeophomykosen

Subkutane Phaeophomykosen sind sehr seltene Dermatosen und werden deshalb meist nicht erkannt bzw. fälschlicherweise als Synovial- oder Epidermoidzysten oder sogar als Tricholemmzysten angesehen.

Eumyzetom

Die Diagnose eines Myzetoms ist – trotz des typischen klinischen Bildes (Abb. 9) – nicht einfach. Zum einen gibt es differenzialdiagnostisch in Erwägung zu ziehende Dermatosen, z.B. das Kaposi-Sarkom bei AIDS, außerdem die Tuberculosis cutis colliquativa sowie atypische Mykobakterien. Zu denken ist auch an die klinisch ähnlich imponierenden Chromomykosen durch z.B. *Fonsecaea pedrosoi* oder *Cladosporium herbarum*.

Onychomykosen

Onychomykosen durch Dermatophyten (*Tinea unguium*) und Sprosspilze sind von den durch Schimmelpilze verursachten Nagelmykosen klinisch nicht zu unterscheiden. Allenfalls kann bei Schwärzeschimmelpilzen eine dunkelbraune bis schwarze Verfärbung des Nagels sowie der subungualen Hyperkeratosen resultieren.

Diagnostik

Kutane Schimmelpilzinfektionen

Idealerweise wird natives (Haut-)Gewebe zum direkten Erregernachweis eingesetzt, entweder mittels kultureller Anzucht des Pilzes und/oder auf molekularbiologischem Wege mittels einer Nukleinsäureamplifikationstechnik, z.B. der PCR und nachfolgender Sequenzierung. Erfolgreich kann jedoch auch der Erregernachweis aus Hautschuppen von trockenen Herden oder aus Abstrichen von nässenden oder ulzerierten Läsionen sein. Die Materialien werden auf Sabouraud 4% Glukose-Agar über 14 Tage bei 26-32°C sowie 37°C kultiviert.

Wertvoll ist der histopathologische Nachweis von Pilzen im Gewebe. Einschränkend muss jedoch darauf verwiesen werden, dass die Pilzelemente von *Fusarium* spp. histopathologisch nicht von denen von *Aspergillus* spp. oder *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*) zu unterscheiden sind. Demzufolge ist immer die kulturelle Anzucht anzustreben.

Eumyzetome

Der Erregernachweis mittels Abstrich von der Hautoberfläche ist kaum erfolgreich. Eher noch kann versucht werden, Drusen („Mikrokolonien“, engl. Grain) zu exprimieren und diese zur mykologischen Untersuchung zu bringen (Abb. 13). In der Regel kommt man nicht umhin, mittels tiefer Biopsie Material aus der Tiefe zu entnehmen. Dieses Gewebe sollte histologisch untersucht werden. Zum Einsatz kom-

men neben der Haematoxylin/Eosin-Färbung noch die PAS(Periodsäure-Schiff)-Färbung und die Methenamin-Versilberungstechnik nach Grocott-Gomori. Entscheidend ist jedoch die mykologische Untersuchung des Gewebes zur Kultivierung des verursachenden Schimmelpilzes. Röntgenaufnahmen der betroffenen Extremität und ggf. eine MRT-Aufnahme komplettieren - zumindest in Europa - die Diagnostik.



Abb. 13: Diagnostik des Eumyzetoms: Makroskopisch sichtbare Drusen („Grains“) aus einem Madurafuß (Material von Pat. Abb. 9)

Onychomykosen durch Schimmelpilze

Beweisend für einen Schimmelpilz als Ursache der Onychomykose ist ein positives Kalilaugen-/Calcofluor-Präparat zusammen mit der mindestens zweimaligen kulturellen Isolierung derselben Schimmelpilzspezies, vorausgesetzt, es wird kein Dermatophyt nachgewiesen. Manche Autoren fordern, dass der Schimmel drei Mal aus Nagelspänen angezüchtet werden sollte, um eine Kontamination bzw. saprophytäres Wachstum auszuschließen.

Therapie

Kutane Aspergillosen

Primär kutane Aspergillosen werden am häufigsten mit Itraconazol, neuerdings mit Voriconazol behandelt. Dem gegenüber umfasst das Management der sekundär kutanen Aspergillose die intravenöse Therapie mit Amphotericin B, evtl. auch liposomal verkapseltem Amphotericin B (AmBisome®) oder Voriconazol (Patterson 2006). Koss et al. behandelten einen Patienten mit kutaner *A. flavus*-Infektion nach Versagen von Amphotericin B-Lipid-Komplexen erfolgreich mit Caspofungin.

Unbedingt sei darauf verwiesen, dass zusätzlich zur systemischen antimykotischen Therapie ein chirurgisches Debridement durchzuführen ist. Insbesondere bei nekrotisierender Faszitis führt ein unzureichendes Debridement zu invasiven Infektionen des subkutanen Gewebes, von Muskeln und im Einzelfall auch von inneren Organen. Klein und Blackwood behandelten erst kürzlich ein Kind mit kutaner Aspergillose erfolgreich und setzten dafür zusätzlich zur systemischen antimykotischen Therapie Voriconazol-Lösung topisch ein.

Phaeohyphomykosen

Mittel der Wahl zur Behandlung ist nach wie vor die intravenöse Gabe von Amphotericin B. Itraconazol wird sehr häufig zur Behandlung per os eingesetzt, durchaus mit gutem Erfolg. Unterstützend kann die Exzision oder Teilexzision der Läsionen hilfreich sein.

Fusarium-Infektionen

Die Behandlung von Fusarium-Infektionen ist problematisch, da ein Teil der Stämme gegenüber Amphotericin B nur gering oder gar nicht empfindlich ist. Entscheidend ist auch bei dieser Schimmelpilzinfektion der Grad der Neutropenie. Der Verlauf hängt ganz wesentlich vom Ansteigen der neutrophilen Granulozyten ab bzw. kann durch Applikation von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) günstig beeinflusst werden.

Durand-Joly et al. behandelten einen Leukämie-Patienten mit disseminierter *Fusarium*-Infektion und Hautbeteiligung erfolgreich mit dem Triazol Voriconazol kombiniert mit Amphotericin B-Lipid-Komplex. Interessant ist, dass der *F. oxysporum*-Stamm einer In vitro-Empfindlichkeitstestung mittels E-Test sowie Mikrodilutionsmethode entsprechend der NCCLS (CLSI)-Vorschrift 38-A für Fadenpilze unterzogen wurde: Die minimalen Hemmkonzentrationen von Amphotericin B lagen bei $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ und für Voriconazol bei $1 \mu\text{g/ml}$. Diese Werte sprechen für eine ausreichende In vitro-Aktivität der beiden Antimykotika gegenüber dem Fusarium-Stamm. Das neue Triazol Posaconazol, welches strukturell an Itraconazol angelehnt ist, hat ebenfalls eine gute In vitro-Aktivität gegen Fusarium spp.

Alternaria-Infektionen

Für die Behandlung gibt es keine allgemein gültigen Empfehlungen. In Einzelbeschreibungen wurde Amphotericin B, in den letzten Jahren mehr und mehr Itraconazol erfolgreich eingesetzt. Trotzdem ist ein Therapieversagen bei beiden Antimykotika möglich. Eine monatelange Therapie mit zunächst 400mg Itraconazol täglich, später dann in reduzierter Dosis, scheint zur effektiven Therapie nötig zu sein.

Scedosporium apiospermum-Infektionen

Ursprünglich galt das lange bekannte Azolderivat Miconazol als einziges wirksames Antimykotikum gegenüber *Scedosporium apiospermum*. Enshaieh et al. aus dem Iran behandelten eine 40jährige Frau mit atopischem Ekzem, die seit 20 Jahren an einer mit multiplen, purulenten subkutanen Knoten einhergehenden Infektion durch *Pseudallescheria boydii* (= perfekte Form von *Scedosporium apiospermum*) litt, erfolgreich mit Itraconazol über vier Monate, außerdem durch Inzision und Drainage.

In vitro finden sich folgende Aktivitäten gegenüber diesem Schwärzeschimmelpilz: Amphotericin B $1-16 \mu\text{g/ml}$, Itraconazol $0,25-8 \mu\text{g/ml}$, Posaconazol $0,25-2 \mu\text{g/ml}$ und Voriconazol $0,03-0,5 \mu\text{g/ml}$ (Pfaller&Diekema 2004). Daraus folgt, dass Voriconazol eine moderne Alternative zur Behandlung dieser Schwärzeschimmelpilzinfektion ist.

Zygomykosen

Chirurgisches Vorgehen im Sinne eines entschlossenen Debridements zusammen mit hoch dosierter intravenöser Behandlung mit liposomal verkapseltem Amphotericin B, neuerdings auch Posaconazol, kann im Einzelfall das Überleben der Patienten ermöglichen.

Eumyzetome und Chromoblastomykose

Für die Therapie wird zunehmend Itraconazol eingesetzt, es scheint wirksamer und besser verträglich als das ältere Ketoconazol. *Madurella* spp. ist in vitro sehr empfindlich gegenüber Ketoconazol, ebenfalls sehr niedrige MHK (minimale Hemmkonzentrations)-Werte weisen auch Itraconazol und das neue Voriconazol auf. Manchmal kann die Kombination von Itraconazol mit Terbinafin erfolgreich sein. Im Einzelfall ist ein chirurgisches Vorgehen, bei fortgeschrittenen Eumyzetomen die Amputation der betroffenen Gliedmaße, nicht zu umgehen. Die antimykotische Therapie muss ein bis zwei Jahre fortgeführt werden, abhängig von der gefundenen bakteriellen Begleitflora ergänzt durch Antibiotika.

Neuerdings gibt es zumindest kasuistische Mitteilungen über die erfolgreiche und gut tolerierte Therapie von Chromoblastomykosen mit 500mg Terbinafin pro Tag (Bonifaz 2005).

Onychomykosen durch Schimmelpilze

Entsprechend der Leitlinie Onychomykose der DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) ist abhängig vom Befallsgrad eine kombinierte lokale und systemische Behandlung erforderlich (s. Kapitel Dermatophyteninfektionen/Onychomykosen). Zur systemischen Therapie kommt entweder das breit gegen Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze wirksame Itraconazol (Pulstherapie) oder auch Terbinafin (kontinuierliche Behandlung), welches ebenfalls eine gute Aktivität gegenüber den relevanten Schimmelpilzen hat, in Betracht.

Otomykosen

Lokale Behandlung mit einer antimykotischen Lösung, z.B. mit den Wirkstoffen Clotrimazol oder Ciclopiroxolamin.

Literatur

- Bonifaz A, Saul A, Paredes-Solis V, Araiza J, Fierro-Arias L. Treatment of chromoblastomycosis with ter-binafine: experience with four cases. *J Dermatolog Treat* 2005; 16:47-51.
- Brasch J. Schmerzlose kutane Knoten bei einem 61-jährigen stammzelltransplantierten Patienten: septische kutane Aspergillose. *Hautarzt* 2004; 55:1154-7.
- Branscomb R. Three fungal opportunists. *Lab Med* 2003 a; 34:368-73.
- Branscomb R. Mycetoma: an overview. *Lab Med* 2003 b; 34:803-8.
- Burik J-A H van, Colven R, Spach DH. Cutaneous aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:3115-21.
- Chen YT, Lin HC, Huang CC, Lo YH. Cutaneous phaeohyphomycosis caused by an itraconazole and amphotericin B resistant strain of *Veronaea botryosa*. *Int J Dermatol* 2006; 45:429-32.
- Durand-Joly I, Alfandary S, Benchikh Z, Rodrigue M, Espinel-Ingroff A, Cateau B, Cordevant C, Camus D, Die-Cas E, Bauters F, Delhaes L, De Botton S. Successful outcome of disseminated *Fusarium* infection with skin localization treated with voriconazole and amphotericin B-lipid complex in a patient with acute leukemia. *J Clin Microbiol* 2003; 41:4998-5000.
- Enshaieh SH, Darougheh A, Asilian A, Iraj F, Shahmoradi Z, Yoosephi A, Davami M, Siadat AH, Vaez A. Disseminated subcutaneous nodules caused by *Pseudallescheria boydii* in an atopic patient. *Int J Dermatol* 2006; 45:289-91.
- Klein KC, Blackwood RA. Topical voriconazole solution for cutaneous aspergillosis in a pediatric patient after bone marrow transplant. *Pediatrics* 2006; 118:506-8.
- Koss T, Bagheri B, Zeana C, Romagnoli MF, Grossman ME. Amphotericin B-resistant *Aspergillus flavus* infection successfully treated with caspofungin, a novel antifungal agent. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:945-7.

- Manz B, Nenoff P, Mittag M, Rytter M, Hausteil UF. Eumyzetom (Madurafuß) durch Trichophyton tonsurans. Hautarzt 2001; 52:672-6.
- Marques SA, Camargo RMP, Summerbell RC, De Hoog GS, Ishioka P, Chambô-Cordaro LM, Marques MEA. Subcutaneous phaeohyphomycosis caused by Phaeoacremonium parasiticum in a renal transplant patient. Med Mycol 2006; 44:671-6.
- Mays SR, Bogle MA, Bodey GP. Cutaneous fungal infections in the oncology patient: recognition and management. Am J Clin Dermatol. 2006; 7:31-43.
- Mügge C, Hausteil UF, Nenoff P. Onychomykosen - eine retrospektive Studie zum Erregerspektrum. JDDG 2006; 4:218-28.
- Murakawa GJ, Harvell JD, Lubitz P, Schnoll S, Lee S, Berger T. Cutaneous aspergillosis and acquired immunodeficiency syndrome. Arch Dermatol 2000; 136:365-9.
- Nenoff P, Kliem C, Mittag M, Horn LC, Niederwieser D, Hausteil UF. Secondary cutaneous aspergillosis due to *Aspergillus flavus* in an acute myeloid leukaemia patient following stem cell transplantation. Eur J Dermatol 2002; 12:93-8.
- Nenoff P, Herrmann J. Schimmelpilzinfektionen der Haut und Nägel - ein Überblick. Akt Dermatol 2005; 31:371-8.
- Nir-Paz R, Strahilevitz J, Shapiro M, Keller N, Goldschmied-Reouven A, Yarden O, Block C, Polacheck I. Clinical and epidemiological aspects of infections caused by *Fusarium* species: a collaborative study from Israel. J Clin Microbiol 2004; 42:3456-61.
- Noack-Wiemers F, Mittag M, Heinemann K, Hartwig T, Hausteil U-F, Nenoff P. Indolente erythematöse kutan-subkutane Knoten nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation. Hautarzt 54; 2003:354-7.
- Patterson TF. Treatment of invasive aspergillosis : polyenes, echinocandins, or azoles ? Med Mycol 2006 ; 44 (Suppl 1) :S357-62.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. J Clin Microbiol 2004; 42:4419-31.
- Roilides E. Human immunodeficiency virus infection and cutaneous aspergillosis. Arch Dermatol 2000; 136:412-4.
- Schönborn C, Schmoranzler H. Untersuchungen über Schimmelpilzinfektionen der Zehennägel. Mykosen 1970; 13:253-72.
- Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. Clin Microbiol Rev 2005; 18:44-69.
- Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Siddat M, López-Jodra O, Jimenez T. *Aspergillus versicolor* as cause of onychomycosis: report of 12 cases and susceptibility testing of antifungal drugs. J Eur Acad Dermatol Venereol 1998; 11:25-31.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)