

G. Dyckhoff<sup>1</sup> · T. Hoppe-Tichy<sup>2</sup> · R. Kappe<sup>3</sup> · A. Dietz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitäts-HNO-Klinik Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Weidauer)

<sup>2</sup> Apotheke der Universität Heidelberg

<sup>3</sup> Hygiene-Institut der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H.-G. Sonntag)

# Antimykotische Therapie bei Otomykose mit Trommelfellddefekt\*

## Zusammenfassung

Die Entstehung einer Otomykose, insbesondere nach lokaler antibiotischer Therapie, ist nicht selten. Eine Verschleppung von Pilzen in das Mittelohr kann jedoch schwerwiegende Komplikationen nach sich ziehen. Insbesondere präoperativ ist daher eine Sanierung des äußeren Gehörgangs unbedingt erforderlich. Neben der gründlichen mechanischen Reinigung werden antimykotische Ohrentropfen empfohlen. Alle derzeit auf dem Markt erhältlichen antimykotischen Ohrentropfen enthalten aber ototoxische Substanzen. Bei Trommelfellddefekten besteht daher die Gefahr einer Innenohrschädigung. Als Alternative empfehlen wir eine 0,5%ige wässrige Miconazol-Lösung.

## Schlüsselwörter

Otomykose · Trommelfellddefekt · Antimykotika · Ohrentropfen

Nicht selten findet man bei der routinemäßigen Ohrmikroskopie Pilzfäden auf Zerumen. Der Patient gibt weder Juckreiz noch Schmerzen an. Nach Entfernung des Zerumens findet sich darunter eine reizlose Gehörgangshaut. Hier ist nach der Reinigung des Gehörgangs keine weitere spezifische Therapie erforderlich.

Zeigt sich dagegen bei einem Patienten mit Immunmangelsyndrom eine Otomykose mit deutlicher entzündlicher Affektion der Gehörgangshaut, und klagt der Patient über extremen Juckreiz, Schmerzen, Otorrhoe und ein Völlegefühl im Ohr, dann besteht dringender Therapiebedarf. Hier stehen nach entsprechender Gehörgangreinigung verschiedene kommerzielle antimykotische Ohrentropfen zur Verfügung. Ein Risiko stellt allenfalls bei wiederholter Anwendung die Entwicklung einer Kontaktdermatitis dar, die zu einer Chronifizierung der Otitis externa führen kann [14].

Ein Problemfall ergibt sich dann, wenn neben der Otomykose ein Trommelfellddefekt vorliegt. Diese Situation kann besonders dann entstehen, wenn bei chronisch purulenter Otitis media über längere Zeit mit lokalen Antibiotika vorbehandelt wurde. Da eine iatrogene Verschleppung der Pilzinfektion in das Mittelohr jedoch sowohl zu einer Schädigung der Gehörknöchelchenkette wie auch des Innenohrs führen kann [7], ist es wesentlich, die Otomykose präoperativ vollständig zu sanieren. Sämtliche im Handel erhältlichen Ohrentropfen enthalten jedoch Alkohole oder Lösungsmittel wie Propylengly-

kol, deren Ototoxizität experimentell nachgewiesen wurde.

Unser Ziel ist es, für diesen Fall einer Otomykose bei Trommelfellddefekt eine Therapieempfehlung zu erarbeiten.

## Ätiologie und Pathogenese

Eine endogene Prädisposition für Außenohrentzündungen haben Patienten mit Psoriasis sowie seborrhoischem oder atopischem Ekzem. Bei der Kontaktdermatitis erfolgt eine Sensibilisierung in erster Linie durch topische Arzneimittel gefolgt von Chemikalien oder Harzen aus Ohrpaßstücken [14]. Ein sehr enger äußerer Gehörgang kann durch die Retention von Keratindetritus sowie durch ein chronisch feuchtes Mikroklima ebenso zur Entstehung einer Gehörgangsentzündung beitragen wie ein Austrocknen des Stratum corneum durch Mangel an Zerumen.

Mikrotraumen (Wattestäbchen) und ein Aufweichen des Stratum corneum durch Badewasser („Badeotitis“) erleichtern das Eindringen von Mikroorganismen. Dabei sind akute Außenohrentzündungen meist bakteriell bedingt (hauptsächlich *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*). Pilze dagegen sind häufiger Erreger von chronischen Gehörgangsentzündungen. Die Inzidenz einer Ohrmykose liegt bei etwa

\* Herrn Prof. Dr. H. Weidauer zum 60. Geburtstag gewidmet

Dr. G. Dyckhoff  
Universitäts-HNO-Klinik, Im Neuenheimer Feld 400,  
D-69120 Heidelberg

## Antimycotic therapy in otomycosis with tympanic membrane perforation

### Summary

Especially after prolonged antibiotic ototoxic therapy otomycosis is not rare. An inoculation of fungi into the tympanic cavity however may have serious sequelae. Therefore an eradication of fungi from the external auditory canal is imperative before surgery. In addition to thorough cleaning of the outer ear canal antimycotic preparations are recommended in treating otomycosis. However, all of the commercially available ear drops contain ototoxic agents. In the case of defects of the tympanic membrane a damage of the inner ear may result. Alternatively, we suggest an aqueous solution of Miconazol 0,5%.

### Key words

Otomycosis · Tympanic membrane perforation · Antimycotics · Ear drops

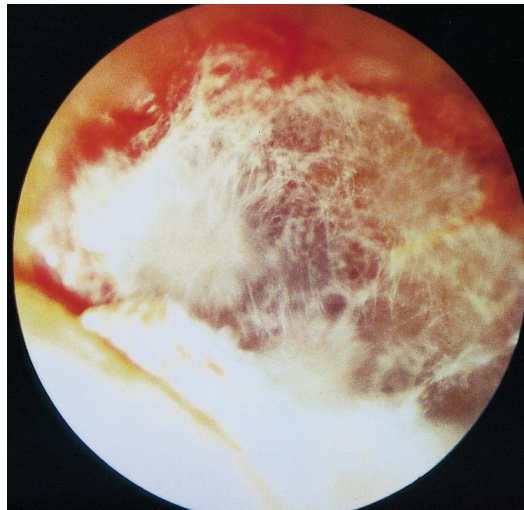


Abb. 1 ◀ **Otomykose: die Ohrmikroskopie zeigt einen filzartigen Befall der entzündlich geröteten Gehörgangshaut**

6–9% der Otitides externae [13]. Schimmelpilze als häufigste Erreger (s. unten) sind in der Regel saprophytäre Anflugkeime. Nach dem Prinzip des „Nosoparasitismus“ entwickeln sie ihre pathogene Potenz nur bei allgemeiner oder lokaler Abwehrschwäche des Organismus. Für eine Radiatio im Kopf-Hals-Bereich wurde eine Besiedlung mit potentiell pathogenen Keimen in 1/3 der Fälle nachgewiesen [10].

Eine Immunsuppression durch Steroide oder Chemotherapie kann ebenso eine Otomykose begünstigen wie eine Immunschwäche z.B. bei Diabetes mellitus oder Immunmangelsyndromen. Prädisponierend für eine Pilzinfektion des äußeren Gehörgangs ist aber vor allem eine Störung der bakteriellen Standortflora durch Langzeitantibiose, insbesondere nach topischer Anwendung von Breitspektrumantibiotika etwa bei chronischer Otitis media.

Häufigste Erreger einer Otomykose sind Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus* (zwischen 55 und 95%, davon etwa 2/3 *A. niger* und 1/3 *A. flavus*, selten *A. fumigatus*, dem Erreger des *Aspergilloms*) [3, 18]. Unter den Hefen sind *Candida*-Spezies die wichtigsten Verursacher einer Gehörgangsmykose (zu 5–40%, davon der überwiegende Anteil *C. albicans* und *C. parapsilosis*). Als seltenere Erreger (zwischen 1 und 5%) isoliert wurden verschiedene weitere *Aspergillus*-arten, *Penicillium*, *Mucor*, *Fusarium*, *Alternaria* u.a. Diesen selteneren saprophytären Keimen dürfte jedoch außer bei immungeschwächten Patienten eher eine untergeordnete klinische Relevanz zukommen. Zu differenzieren

wäre, inwieweit hier nicht auch Mischinfektionen mit Bakterien vorlagen. In einer Kasuistik beschrieben wurden 2 Fälle von Otomykose durch den obligat humanpathogenen Keim *Coccidioides immitis*. Hier handelte es sich jedoch offenbar um eine Reaktivierung von hämatogen disseminierten Foci [9]. Keratinophile Dermatophyten wie die Trichophyten spielen für die Verursachung von Otomykosen keine Rolle.

### Klinik und Diagnostik

Leitsymptom der Otomykose ist der Juckreiz. Ohrsekretion, Schmerzen (besonders bei bakterieller Begleitinfektion), Völlegefühl im Ohr und Hörminderung ergänzen das Beschwerdebild [11]. Im äußeren Gehörgang finden sich weiße, graue, schwarze oder cremefarbene käsige Massen, auf denen sich bei der Ohrmikroskopie härchenförmige oder filzartige Myzelien nachweisen lassen (Abb. 1). Die daruntergelegene Gehörgangshaut imponiert mehr oder weniger entzündlich gerötet. Häufig fallen die typischen Härchen aber noch ohne jede Begleitsymptomatik bei der Kontrolle einer topisch anbehandelten Otitis media chronica auf.

Der kulturelle Nachweis erfolgt auf speziellen Nährböden (Sabouraud-Glukoseagar, pH 3,5–5,6, Antibiotikazusatz, je nach Erreger Inkubation bei 22–28 oder 37°C). Es fällt auf, daß selbst in jüngeren Studien in einem Prozentsatz von 30 bis 50% bei klinisch als Pilzinfektion imponierenden Gehörgangsentzündungen der kulturelle Erregernachweis nicht gelingt [3, 18]. Als Alter-

native wurde der wesentlich schnellere immunfluoreszenzmikroskopische Nachweis der Erreger aus dem Abstrich mit pilzspezifischen monoklonalen Antikörpern empfohlen [8]. Klinisch hat sich dieses Verfahren jedoch noch nicht durchgesetzt. Immunbiologische Testmethoden kommen mehr bei Systemmykosen zur Anwendung. Der direktmikroskopische Nachweis im Nativpräparat (nach Erhitzen in 15% Kalilauge) hat größere Bedeutung für die Dermatophyten. Jedoch soll der mikroskopische Nachweis von Oxalatkristallen hinweisend auf *Aspergillus niger* als dem häufigsten Erreger sein.

### Ototoxizität durch Ohrentropfen

Schon 1976 wurde sowohl elektrophysiologisch als auch histologisch nachgewiesen, daß antibiotische Ohrentropfen bei Anwendung am offenen Mittelohr die Cochlea von Meerschweinchen, Katzen und Kaninchen schädigen. Es kommt sowohl zu einem Haarzellverlust als auch zu Veränderungen in der Stria vascularis [2]. Diese Schädigung erfolgt konzentrationsabhängig. So ist Neomycin in der größten Konzentration in der Perilymphe nachweisbar und verursacht die größte Schädigung. Ein entsprechender Konzentrationseffekt dürfte die Ursache für die überwiegende Schädigung im Bereich der basalen Schneckenwindung sein [4]. Fairbanks sah die Ototoxizität von Otologika 1980 noch als „eher eine theoretische Möglichkeit als ein praktisches Problem“ an. Allein wegen der Schmerzhaftigkeit empfahl er bei Trommelfellperforationen anstelle von Ohrentropfen, die als unspezifisches Antiseptikum meist Alkohol oder eine schwache Säure enthalten, die Anwendung von Augentropfen [6]. Allerdings stehen auf dem deutschen Markt keine antimykotischen Augentropfen zur Verfügung.

Mit Hilfe der Hirnstammaudiometrie wies Marsh dann aber bei Meerschweinchen nach, daß Otologika, die Essigsäure oder Propylenglykol enthalten, auf dem Wege der Diffusion durch die Rundfenstermembran eine erhebliche cochleäre Schädigung verursachen [12]. Spandow zeigte, daß Isopropylalkohol und Propylenglykol innerhalb von kürzester Zeit durch die Rundfenstermembran diffundieren, während

alle weiteren Bestandteile von Otologika erst nach 2 h im Innenohr nachweisbar sind. Mit der Hirnstammaudiometrie wies er bei Ratten nach, daß 1%ige Gentiana-violett-Lösung, 2%ige Essigsäure und andere Antiseptika einen schweren Innenohrschaden verursachen. Wurden 50%iges Propylenglykol oder 70%iger Isopropylalkohol nicht unmittelbar nach der Instillation wieder abgesaugt, kam es auch hier zu dauerhaften Defekten. Lediglich die ototoxische Wirkung der Antibiotika zeigte nach entsprechender Karenz eine Rückbildungstendenz [15].

Verschiedentlich wurde eingewandt, daß die experimentell nachgewiesene Ototoxizität in einem Mißverhältnis stehe zu den klinisch dokumentierten Innenohrschädigungen durch Ohrentropfen. Clarysse erwägt als Ursache die eher versteckte Lage des runden Fensters beim Menschen gegenüber den Versuchstieren, auch die Permeabilitätscharakteristiken seien unterschiedlich [4]. Wesentlich scheint auch zu sein, daß eine beginnende Schädigung im Hochtongbereich vom Patienten nicht frühzeitig bemerkt wird. Bei späteren Untersuchungen kann der audiographische Befund demjenigen bei Presbyakusis entsprechen, so daß die Dunkelziffer der Innenohrschädigung durch Ohrentropfen größer sein kann, als es die vorliegende Literatur vermuten läßt. Jedoch sprechen 39 von Federspil dokumentierte Fälle von ototoxischen Schäden in den Jahren 1978 und 1979 für sich. Hier handelte es sich in der Mehrzahl um Ertaubungen nach lokaler Anwendung von Antibiotika und Antiseptika [5].

Die lokale Applikation von Streptomycin in die Pauke bei chronisch eitriger Otitis media zeigte bei tierexperimentellen Untersuchungen durch Spoendlin keinerlei toxischen Effekt auf das Innenohr, während die Instillation in die gesunde Pauke einen Untergang der Typ-I-Haarzellen bewirkte [16]. Eine mögliche Erklärung ist eine Verdickung der Basalmembran der Rundfenstermembran durch die chronische Entzündung. Da in den von Federspil dokumentierten Fällen jedoch auch Patienten durch lokal eingebrachte Ohrentropfen erlaubten, die an einer Otitis media chronica litten, bietet eine chronische Mittelohrentzündung offenbar allenfalls einen relativen Schutz vor Innenohrschädigungen.

## Antimykotika

### Therapieempfehlung

Ohrentropfen haben den Vorteil, daß sie das aktive therapeutische Agens in bis zu 100fach höherer Konzentration an den gewünschten Wirkort bringen als dies bei systemischer Applikation möglich ist. Dadurch kann das Verhältnis von Wirksamkeit zu Inzidenz unerwünschter Wirkungen günstig beeinflusst werden. Eine systemische Applikation von Antimykotika wird insbesondere seit den Berichten von lebensgefährlichen ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei der gleichzeitigen peroralen Anwendung von Antimykotika und  $H_1$ -Rezeptorantagonisten wie Terfenadin und Astemizol nur noch zurückhaltend gestellt. Normalerweise ist jedoch eine lokale Therapie ausreichend. Nur in schweren Fällen von AIDS kann sowohl eine chirurgische Sanierung als auch eine systemische Antimykose (z.B. mit Amphotericin B oder Itraconazol) erforderlich werden.

Wesentliche Voraussetzung und Bestandteil jeder Behandlung einer Otomykose ist eine minutiöse Reinigung des äußeren Gehörgangs von sichtbaren Pilzplaques und Zerumen unter dem Untersuchungsmikroskop. Die Einbringung von antimykotischen Salben hat ihre Grenze am Trommelfell, so daß weiter eingedrungene Pilze nicht erreicht werden. Gelangen Salbenbestandteile hingegen in das Mittelohr, so kann es zu entzündlichen Granulationen kommen. Am sinnvollsten ist daher der Einsatz von antimykotischen Ohrentropfen.

Bei der Wahl des passenden Antimykotikums für die Behandlung einer Otomykose bei Trommelfellddefekt sind folgende Anforderungen zu stellen:

- Breitspektrumantimykotikum mit guter Wirksamkeit gegen *Aspergillus* und *Candida*,
- Wasserlöslichkeit,
- niedriges Allergisierungspotential,
- keine Ototoxizität,
- im Handel in entsprechender Form erhältlich.

Eine gute Wirksamkeit gegen *Aspergillus* und *Candida* haben das Triazol Itraconazol sowie die Polyene Amphotericin B, Nystatin und Natamycin. Sie sind jedoch sämtlich schwer oder sogar wasserunlöslich. Den Imidazolen Bifonazol, Econa-

Tabelle 1  
Wässrige Miconazol-Lösung

Miconazol-Base	50,0 mg
Cremophor EL	1,2132 g
Methyl-4-Hydroxybenzoat	5 mg
Propyl-4-Hydroxybenzoat	0,5 mg
Aqua ad inj.	ad 10 ml

zol, Clotrimazol und Miconazol wird in jeweils einer kleinen Anzahl von Studien eine gute klinische Wirksamkeit bescheinigt (z.B. [1, 17]). Für alle vier ist eine gute Wirksamkeit gegen Candidaspezies, jedoch ausschließlich für Miconazol zusätzlich eine entsprechende Wirksamkeit gegen *Aspergillus niger*, *flavus* und *fumigatus* dokumentiert. Insofern kommt Miconazol als Antimykotikum der Wahl in Frage. Es ist zudem unter den genannten Imidazolen das einzige, welches auch zur i.v.-Gabe zugelassen ist.

Wie Miconazol sind auch die anderen 3 zwar als Lösungen zur topischen Anwendung auf dem Markt, enthalten in dieser Form aber verschiedene ototoxische Alkohole und/oder Propylenglykol. Deshalb sollte in der Rezeptur Miconazol als wässrige Lösung zur Anwendung kommen. Es liegen ausreichende Erfahrungen mit einer 1%igen Miconazol-Lösung vor, die bis 1998 im Handel erhältlich war. Sie enthielt als Lösungsvermittler Poly-(oxyethylen)-Rizinusöl (Cremophor EL). Dies dürfte für die beobachtete Venenwandreizung bei der i.v.-Applikation verantwortlich sein.

Auch für die zugelassene intrathekale Applikation der unverdünnten Lösung ist eine meningeale Reizung beschrieben worden. In einer Verdünnung von 1:4 mit NaCl 0,9% ist sie jedoch sogar zur Instillation in das Bronchialsystem zugelassen und wurde nach eigenen Erfahrungen mit sehr gutem Heilungserfolg problemlos getragen. Im Gegensatz etwa zu Aminoglykosiden, für die sowohl bei systemischer wie auch bei lokaler Applikation eine ototoxische Wirkung beschrieben wurde, ist bislang in keiner einzigen Studie von einer Ototoxizität von Miconazol berichtet worden.

Insbesondere an Betracht der Tatsache, daß alle z.Z. verfügbaren antimykotischen Lösungen Zusätze enthalten, die nachgewiesenermaßen ototoxisch

sind, erscheint uns daher die lokale Anwendung einer wässrigen Miconazol-Lösung gerechtfertigt, die frei von solchen Zusätzen ist. Eine allgemeine Empfehlung der Lösung als Therapie der Wahl wird vom klinischen Nachweis der fehlenden Ototoxizität abhängen. Die Lösung läßt sich wie in Tabelle 1 aufgeführt verschreiben.

Die Konzentration wurde im Vergleich zur früher im Handel erhältlichen Lösung halbiert, um ein Ausfallen der Miconazolbase sicher zu vermeiden.

Hinzuweisen ist auf die Gefahr der Allergisierung durch die in der Lösung enthaltenen Konservierungsmittel. Die Sensibilisierungsraten steigen bekanntlich mit der Häufigkeit und Dauer der Anwendung. Aus unserer Sicht ist daher präoperativ eine Therapie mit wässriger Miconazol-Lösung zur Eradikation einer Otomykose zu empfehlen. Wenn nach erfolgreichem Trommelverschluß aufgrund einer nicht zu verbessernden Grunderkrankung oder unumgänglicher Langzeitantibiose weiterhin rezidivierende Otomykosen auftreten, empfehlen wir die Anwendung von Clotrimazol 1% in Erdnußöl ohne Zusatz von Konservierungsstoffen sowie die regelmäßige gründliche fachgerechte Reinigung des äußeren Gehörgangs.

## Fazit für die Praxis

Bei der lokalen antibiotischen Therapie einer Otitis media chronica ist durch regelmäßige ohrmikroskopische Kontrollen eine Pilzinfektion auszuschließen. Präoperativ sollte jede Otomykose vollständig saniert werden, da durch die Verschleppung von Pilzen ins Mittelohr schwere Mittel- und Innenohrschäden resultieren können. Im Falle einer Otomykose mit Trommelfelldefekt empfehlen wir die Rezeptur einer 0,5%igen wässrigen Miconazol-Lösung (s. oben), bei rezidivierenden Otomykosen und geschlossenem Trommelfell Clotrimazol 1% in Erdnußöl ohne Konservierungsstoffe.

## Literatur

1. Bassiouny A, Kamel T, Moawad M, Hindawy DS (1986) **Broad spectrum antifungal agents in otomycosis.** J Laryngol Otol 100:867–873
2. Brummet T (1976) **Detection of ototoxicity from drugs applied topically to the middle ear space.** Laryngoscope 86:867–873

3. Chander J, Maini S, Subrahmanyam S, Handa A (1996) **Otomycosis – a clinico-mycological study and efficacy of mercurochrome in its treatment.** Mycopathologia 135:9–12
4. Clarysse Ph, Ampe W, Depondt M, D'Hont G (1989) **Ototopic agents.** Acta Otorhinolaryngol Belg 43:251–265
5. Federspil P (1984) **Lokal bedingte Ototoxizität.** HNO 32:81–83
6. Fairbanks DN (1980) **Otic topical agents.** Otolaryngol Head Neck Surg 88:327–331
7. Falser N (1984) **Fungal infection of the ear. Etiology and therapy with bifonazole cream or solution.** Dermatologica 169:135–140
8. Gurr PA, Evans K, Dewey FM, Gurr SJ (1997) **Otomycosis: the detection of fungi in ears by immunofluorescence microscopy.** Clin Otolaryngol 22:275–283
9. Harvey RP, Pappagianis D, Cochran J, Stevens DA (1978) **Otomycosis due to coccidioidomycosis.** Arch Intern Med 138:1434–1435
10. Juan KH (1989) **Effect of radiation on the fungal flora of the external ear canal.** Kao-Hsiung-I-Hsueh-Ko-Hsueh-Tsa-Chih 5:430–435
11. Kombila M, Gomez-de-Diaz M, de-Bievre C, Crepet G, Debrie JC, Belembaogo E, Richard-Lenoble D (1989) **Fungal otitis in Libreville. Study of 83 cases.** Bull Soc Pathol Exot Filiales 82:201–207
12. Marsh RR, Tom LW (1989) **Ototoxicity of antimycotics.** Otolaryngol Head Neck Surg 100:134–136
13. Molina-Utrilla R, Lao-Luque J, Perello-Scherdel E, Companyo-Hermo C, Casamitjana-Claramunt F (1994) **Otomycosis. Case reports of 18 months in the General University Hospital of the Valle de Hebron in Barcelona.** An Otorrinolaringol Ibero Am 21:255–263
14. Pigatto PD, Bigardi A, Legori A, Altomare G, Troiano L (1991) **Allergic contact dermatitis prevalence in patients with otitis externa.** Acta Derm Venereol 71:162–165
15. Spandow O, Anniko M, Moller AR (1988) **The round window as access route for agents injurious to the inner ear.** Am J Otolaryngol 9:327–335
16. Spoendlin H (1966) **Zur Ototoxizität des Streptomizins.** Pract Oto Rhino Laryngol 28:305–322
17. Stern JC, Shah MK, Lucente FE (1988) **In vitro effectiveness of 13 agents in otomycosis and review of the literature.** Laryngoscope 98:1173–1177
18. Tisner J, Millan J, Rivas P, Adiego I, Castellote A, Valles H (1995) **Otomycosis and topical application of thimerosal: study of 152 cases.** Acta Otorrinolaringol Esp 46:85–89

Eingegangen am 17. Februar 1999

Angenommen am 6. August 1999