

Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft

AWMF-Leitlinien-Register

Nr. 013/003

Entwicklungsstufe:

1

Onychomykose

ICD-10 Ziffer B35.1

Die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sind medizinisch notwendig und entsprechen dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft.

1. Definition

Chronische, langsam die Nagelplatte zerstörende Pilz-Infektion der Finger- und/oder Zehennägel. Die Onychomykose weist keine Selbstheilungstendenz auf und kann zum Ausgangspunkt weiterer Mykoseherde der Haut werden. Sie ist eine Infektionskrankheit und sollte schon deshalb, sofern keine Kontraindikationen bestehen, behandelt werden. Der häufigste Erreger ist *Trichophyton rubrum*, er macht etwa 84 % der Dermatophytenisolate aus, gefolgt von *Trichophyton interdigitale* (mentagrophytes). Sehr vereinzelt treten *Epidermophyton floccosum* und *Microsporum*-Arten auf. Nur die von Dermatophyten verursachten Formen werden auch *Tinea unguium* genannt. Neben Sprosspilzen können auch Schimmelpilze wie z. B. *Scopulariopsis brevicaulis* oder *Aspergillus*-spp. eine Nagelpilzerkrankung verursachen.

Zum Entstehen einer Onychomykose sind prädisponierende Faktoren erforderlich. Am häufigsten werden, neben einer erblichen Anlage, Angiopathien, periphere Neuropathien, zu enge Schuhe, Fußfehlstellungen, wiederholte Traumen (z. B. beim Sport) und Diabetes mellitus sowie andere Stoffwechselstörungen genannt. Unter Therapie-Aspekten sollten nicht zuletzt die verschiedenen Onychomykoseformen unterschieden werden.

- **Distolaterale subunguale Onychomykose:**
sie ist bei weitem die häufigste Form. Von einer Infektion der umgebenden Haut ausgehend, dringt der Pilz via Hyponychium in die Unterseite der Nagelplatte ein und breitet sich von distal langsam nach proximal zur Matrix aus. Durch die sich langsam entwickelnde subunguale Hyperkeratose wird die Nagelplatte angehoben und verfärbt sich gelblich;
- **Proximale subunguale Onychomykose:**
sie ist wesentlich seltener. Die Infektion erfolgt über die Haut des proximalen Nagelwalles auf die Kutikula übergreifend, dann entlang des Eponychiums (Epithel der Unterseite des proximalen Nagelwalles). Von der Nagelmatrix aus dringen die Pilze in die Nagelplatte ein und wachsen in der Nagelplatte nach distal weiter aus;
- **Leukonychia trichophytica:**
die weiße superfizielle Onychomykose der Zehennägel wird überwiegend von *Trichophyton interdigitale* (mentagrophytes) hervorgerufen. Hier befinden sich die Pilzelemente in den oberen Schichten des Nagelkeratins;
- **Dystrophische Onychomykose:**
das klassische Bild der dystrophischen Onychomykose wird bei der chronisch mukokutanen Candidose gesehen, einer Krankheit, die mit einem angeborenen Immundefekt einhergeht. Hier ist das gesamte Nagelorgan in seiner Anatomie erheblich gestört. Sie kann aber auch der Endzustand einer lang bestehenden Onychomykose sein;
- **Onychia et Paronychia candidosa:**
diese Form der Nagelveränderungen wird praktisch immer durch *Candida*-Arten, überwiegend

durch *Candida albicans*, aber auch durch weitere *Candida*-Arten wie z. B. *Candida parapsilosis* und *Candida tropicalis* verursacht. Klinisch wird sie durch eine chronische Entzündung des proximalen und lateralen Nagelwalles charakterisiert. Bei längerer Bestandsdauer kommt es in Folge einer Matrixschädigung zu einer unregelmäßigen Struktur der Nagelplatte, die dann oft Querrillen aufweist und mitunter durch eine zusätzliche Bakterienbesiedlung verfärbt wird. Grünlich-bräunliche Verfärbungen eines schmalen Streifens der Nagelplatte können bereits initial im Bereich des entzündeten Nagelwalles beobachtet werden.

2. Differenzialdiagnosen

Die Onychomykose muss differenzialdiagnostisch von einer isolierten Nagelpsoriasis, von sogenannten Ekzernägeln und gelegentlich auch einmal von einem Lichen ruber des Nagelorgans abgegrenzt werden. Daneben müssen in die Differenzialdiagnosen angeborene oder erworbene chronische Nageldystrophien mit einbezogen werden. Ohne Pilzuntersuchung kann die Diagnose Onychomykose nicht mit hinreichender Sicherheit gestellt werden.

3. Untersuchungen

- **Klinische Inspektion**

- **Materialgewinnung für weitergehende Laboratoriumsdiagnostik**

Vor der Materialgewinnung wird empfohlen, den Nagel mit 70 %igem Alkohol zu desinfizieren. Eine antimykotische Lokalbehandlung, insbesondere mit antimykotischen Lacken, sollte mindestens zwei, besser vier Wochen vor der Untersuchung ausgesetzt worden sein, da sonst die Pilzkultur falsch negativ befundet werden kann. Lebende Pilze sind vorzugsweise an der Grenze zwischen der mykotischen Veränderung und der gesunden Restnagelplatte zu finden, das trifft vor allem auf die distolaterale subunguale Onychomykose zu. Der Nagel wird so weit es geht zurückgeschnitten und das Material zur Pilzuntersuchung möglichst weit proximal entnommen. Die zur Untersuchung gelangenden Nagelpartikel sollten klein aber zahlreich sein. Als günstig hat sich die Materialentnahme mit einer Fräse erwiesen.

- **Nativpräparat**

Das Untersuchungsmaterial wird auf einem Objektträger mit 10 bis 20%iger KOH-Lauge bzw. mit 20%iger Tetraethylammoniumhydroxid (TEAH)-Lösung überschichtet. Auf das Untersuchungsmaterial wird ein Deckglas gegeben und das Präparat in einer feuchten Kammer für 1 - 2 Stunden aufbewahrt. Die Inkubationszeit muss eingehalten werden, um das Untersuchungsmaterial transparent zu machen. Bei ca. 10- (Übersicht) und 40facher Objektiv- und 10facher Okularvergrößerung wird das Präparat unter dem Mikroskop mäanderförmig durchgemustert. Der Nachweis von Hyphen und evtl. auch von Sporen im Nativpräparat zeigt die Pilzinfektion an, kann aber keine Auskunft über die Art, auch nicht über die Gattung des Erregers geben. Wesentlich besser als im üblichen Nativpräparat erkennt man Pilzelemente, wenn der Kalilauge ein optischer Aufheller zugesetzt wird und die Inspektion unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgt (10 µl Blankophor-P flüssig® - Bayer Leverkusen - zu 100 ml 15 %ige Kalilauge geben, UV-Inspektion bei 360 bis 390 nm Wellenlänge)

- **Pilzkultur**

Zur Anzucht von Pilzen aus Nagelmaterial sind folgende Nährböden geeignet: Sabouraud-Glucose-Agar mit 2 oder 4 % Glucose, Kimmig-Agar und Mykosel-Agar. Von jeder Materialprobe sollten zwei unterschiedliche Nährböden beimpft werden, wovon ein Nährmedium Cycloheximid zur Unterdrückung des Schimmelpilzwachstums und Antibiotika zur Verhinderung einer bakteriellen Überwucherung enthalten sollte. Die Pilzkultur wird bei Raumtemperatur über drei bis vier Wochen aufbewahrt und wöchentlich makroskopisch auf das Pilzwachstum hin kontrolliert. Die Beurteilung gewachsener Pilzkolonien erfolgt unter Beurteilung des makroskopischen Wachstumsbildes, der Farbstoffbildung und mikroskopisch der Ausbildung von Makro- und Mikrokonidien bzw. anderer typischer Wachstumsformen. Zur sicheren Unterscheidung von *Trichophyton rubrum* und *Trichophyton interdigitale* (mentagrophytes), aber auch zur Bestimmung seltener Dermatophyten können zusätzliche Spezialnährböden erforderlich werden, z. B. Kartoffel-Glucose-Agar, oder Harnstoff-Agar, zum Nachweis der Harnstoffspaltung von *Trichophyton interdigitale* (mentagrophytes) [beachte Haase, G. et al. MiQ 14 und 15].

- **Histologie**

Bei klinischem Verdacht auf eine Nagelmykose, aber negativem Nativpräparat und negativer Kultur, sollte eine histologische Untersuchung des veränderten Nagelmaterials mit einer PAS-Färbung erfolgen. Bei negativem Nativpräparat und absehbaren Problemen mit der kulturellen Anzucht des Erregers (z.B. durch Vorbehandlung) sollte die histologische Untersuchung sofort veranlasst werden.

◦ **Ergänzende Untersuchungen**

Bei besonderen Fragestellungen und nicht ausreichenden Kulturergebnissen können zum Pilznachweis Methoden zum Nachweis von Gensequenzen oder Biomolekülen (z.B. PCR bzw. MALDI-TOF) eingesetzt werden. Dies sind derzeit jedoch noch keine Routineverfahren.

4. Therapie

Durch das Auslaufen des Patentschutzes sind viele Generika auf dem Markt eingeführt worden, die deutliche Preissenkungen gebracht haben. In der Tabelle sind die zur Behandlung der Onychomykose zugelassenen Präparate, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, aufgeführt.

Präparate zur Behandlung der Onychomykose (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Präparat	Wirkstoff (Darreichungsform)	Bemerkungen
Canesten® Extra Nagelset	Bifonazol 1 %, Harnstoff 40 % (Salbe)	atraumatische Nagelablösung
Onychomal®	Harnstoff 20 % (Creme)	atraumatische Nagelablösung
Nagel Batrafen®	Ciclopirox 8 % (Nagellack)	distale Onychomykose, Kombinationsbehandlung
Loceryl® Nagellack	Amorolfin 5 % (Nagellack)	distale Onychomykose, Kombinationsbehandlung
Likuden® M, griseo von ct	Griseofulvin mikrofein, Tabletten zu 125 und 500 mg	500 mg/d für 6-12 Monate, Tabletteneinnahme nach dem Essen
Lamisil®, Amiada®, Dermatin®, Myconormin®, Onymax®, Terbiderm®, TerbiGALEN®, Terbinafin 1A Pharma, - AbZ, - AL, - beta, - CT, - dura, - HEXAL, - ISIS, - Kwizda, - ratiopharm, - Sandoz, - STADA, - Winthrop	Terbinafin, Tabletten zu 250 mg	250 mg/d für 3-4 Monate, bei Befall des Großzehennagels auch für = 6 Monate
Sempera®, Canifug® Itraconazol HEXAL®, Itraconazol AL, - Sandoz®, -STADA®	Itraconazol, Kapseln zu 100 mg	2x200 mg/d für 7 Tage, 3 Wochen Pause; 3 Zyklen. Einnahme unzerkaut nach einer Mahlzeit Aus toxikologischen Gründen nicht länger als 3 Monate behandeln.
Diflucan® Derm, Flucobeta® Derm, Flucoderm, FlucoLich, Fluconazol Derm 50 - 1A Pharma, - AbZ, - AL, - BASICS, - GRY, - HEXAL Derm, - ISIS - ratiopharm, - Sandoz, - STADA, fluconazol von ct, Funazol derm	Fluconazol, Kapseln zu 50 mg	150 oder 300 mg einmal wöchentlich für 6-12 Monate

◦ **Lokalbehandlung**

Indiziert bei der Leukonychia trichophytica und der distolateralen subungualen Onychomykose, sofern ein Mitbefall der Nagelmatrix ausgeschlossen ist. Zur Auswahl stehen: Ciclopirox-Nagellack (Nagel Batrafen®), Amorolfin-Nagellack (Loceryl®) und Canesten® Nagelset [in Österreich nicht erhältlich]. Beim Auftragen des Nagellackes müssen die seitlichen Nagelanteile sorgfältig bestrichen werden, da der Wirkstoff senkrecht in des Keratin

diffundiert.

Im Rahmen einer internationalen Konsensus-Konferenz empfehlen Lecha et al. (2005), die topische Monotherapie bei einem Befallsgrad < 50% ohne Matrixbefall anzuwenden.

◦ **Systemische Behandlung**

Indiziert bei allen anderen Onychomykoseformen. Vor Beginn einer systemischen Behandlung sollte vor allem bei betagten Patienten geprüft werden, ob ein Nagelwachstum überhaupt registriert wird. Kontraindikationen sind für das gewählte Präparat auszuschließen. Die Wahl des Präparates richtet sich auch nach dem durch Kultur nachgewiesenen Erreger.

Zur Auswahl stehen folgende Antimykotika: Griseofulvin mikronisiert [Griseofulvin ist **in Österreich** nicht mehr kassenzulässig (d.h. es ist privat noch erhältlich - auf eigene Kosten)]; die Behandlung muss kontinuierlich fortgeführt werden, bis alle Nägel gesund nachgewachsen sind. Bei Zehennagelmykosen werden oft 12 und mehr Monate benötigt. Die Dosierung beträgt 500 mg/die (ggf. auch 1000 mg) des mikronisierten Präparates, wobei es sich als günstig erwiesen hat, die halbe Dosis 2 x am Tage nach den Mahlzeiten zu verabreichen. Als Monotherapie verordnet, hat Griseofulvin bei Onychomykosen der Zehen eine sehr hohe Versagerquote. Die initiale atraumatische Entfernung der kranken Nägel verbessert deutlich die Behandlungsergebnisse.

Bei Itraconazol (Originalpräparat Sempera[®]), [**in Österreich** Sporanox[®]] hat sich die Pulstherapie in der Form durchgesetzt, dass eine Woche lang tgl. 2 x 2 Kps. (2 x 200 mg) gegeben werden, gefolgt von drei Wochen Therapiepause (Ginter und De Doncker 1998). Dieses Regime wird dreimal durchgeführt. **Die Fachinformation vom Mai 2005 enthält folgende Hinweise:** "Bei der Therapie von Onychomykosen sollte aus toxikologischen Gründen (s. Abschnitt 5.3) die Behandlungsdauer 3 Monate nicht überschreiten. Hinweis: Um ein gutes Ergebnis zu erreichen, sollte der erkrankte Nagelbereich vor Behandlungsbeginn möglichst wenig traumatisierend (z.B. mit Harnstoffsalben) entfernt werden".

Weiter ist Terbinafin (Originalpräparat Lamisil[®]) zur Behandlung der Onychomykose gut geeignet, kontinuierlich tgl. eine Tablette (250 mg). Die Behandlung dauert in der Regel drei Monate (Bräutigam et al. 1995), bei Befall des Großzehennagels kann eine längere Therapiedauer (=6 Monate) erforderlich sein. Bei Mischinfektionen mit Hefen ist die Fortsetzung der Therapie mit Terbinafin nur bei einem Ansprechen in den ersten 2-3 Wochen indiziert.

Fluconazol (Originalpräparat Diflucan[®] Derm) wird nur einmal pro Woche mit 150 oder 300 mg, entsprechend 3 oder 6 Kapseln, dosiert. Die Behandlung muss bis zur Heilung fortgesetzt werden. Die in Studien ermittelten Behandlungszeiten lagen zwischen 5 und 12, im Mittel bei 9,25 Monaten (Montero-Gei et al. 1996, Drake et al. 1998, Scher et al. 1998). [**In Österreich** ist Diflucan[®] als OP mit 4 Kapseln zu je 150 mg konfektioniert. Bei der Indikation Onychomykose wird Diflucan[®] als Wochendosis von 150mg bei der Fingernagel-Onychomykose für die Dauer von 3 Monaten, bei der Zehennagel-Onychomykose für die Dauer von 4 Monaten von der Kasse übernommen. Bei der Grosszehennagel-Onychomykose zahlt die Kasse die Diflucan[®]-Therapie für 6/oder > Monate].

Sollte das Herauswachsen des gesunden Nagelanteils sistieren oder gar der pathologische Prozess sich wieder nach proximal ausdehnen, ist eine sofortige Weiterbehandlung, entweder mit dem jeweiligen Präparat (beachte Zeitbegrenzung bei Itraconazol), oder besser mit einem chemisch anderen Präparat zu empfehlen. Der neuerliche Behandlungszyklus sollte mindestens 4 Wochen bzw. solange, bis ein Nachwachsen gesunden Nagelkeratins beobachtet wird, währen.

Die Onychia et Paronychia candidosa muss mit hefewirksamen Präparaten behandelt werden, z. B. Fluconazol (Diflucan[®] Derm) tägl. 50 mg (Amichai und Shiri 1999) oder Itraconazol (Sempera[®]) allerdings nicht als Pulstherapie, sondern kontinuierlich 100 mg/die bis zur Heilung.

Zur Behandlung der von Scopulariopsis brevicaulis verursachten Onychomykose haben sich Itraconazol und Terbinafin als gut, Fluconazol als etwas geringer wirksam erwiesen (Gupta und Gregurek-Novak 2000).

Für die Behandlung der seltenen Onychomykose im Kindesalter ist bislang nur Griseofulvin zugelassen. Bei Fehlen einer Alternative (z. B. Sprosspilz) kann ab 1. Lebensjahr Fluconazol eingesetzt werden.

Nebenwirkungen: Alle systemischen Antimykotika können, wenn auch selten, unerwünschte Wirkungen haben, vor allem im Sinne von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die der Patient einnehmen muss. Einzelheiten sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

◦ **Adjuvante Maßnahmen**

Atraumatische Nagelentfernung - Hier haben sich Kalium iodatum 35% in Lanolin (Seebacher et al. 1973) oder Urea 20 bis 40% in einer Salbengrundlage bewährt. Das Fertigpräparat Canesten[®] Nagelset enthält eine Salbe mit Harnstoff (40%) und Bifonazol (1%),

Onychomal[®] ist eine Salbe mit 20% Harnstoff. Alternativ können befallene Nagelplatten und subunguale Hyperkeratosen auch mit einer Fräse vorsichtig entfernt werden. Die chirurgische Nagelextraktion ist zur Behandlung der Tinea unguium nicht mehr indiziert, da sie in aller Regel nicht nur schmerzhaft ist, sondern auch Arbeitsunfähigkeit bedingt. Darüber hinaus besteht die Gefahr, durch Verletzung des Nagelbettes bleibende Nagelwachstumsstörungen zu verursachen. Dass die Entfernung der pilzkranken Nagelplatte mit einer Harnstoffsalbe tatsächlich die Behandlungsergebnisse verbessern kann, zeigt die offene multizentrische Studie zur Behandlung der Onychomykose mit Fluconazol mit und ohne vorherige atraumatischer Nagelentfernung (Fräki et al. 1997). Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren 36 von 51 Patienten = 71% mit und 27 von 53 = 51% ohne Nagelentfernung geheilt. Eine Prüfung der angegebenen Zahlen mittels χ^2 Test ergibt $\chi^2 = 4,200$, d.h. $p < 0,05$.

Desinfektion - Während und vor allem nach Abschluss der antimykotischen Behandlung sollte erwogen werden, die Schuhe und Strümpfe zu desinfizieren, um eine Reinfektion zu vermeiden. Das Waschen der Strümpfe mit einem Vollwaschmittel bei 40°C reicht nicht aus, um lebende Pilzelemente abzutöten, wohl aber bei 60°C.

- **Kombinationsbehandlung**

In einer randomisierten klinischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Kombinationsbehandlung 12 Wochen Terbinafin plus Amorolfing-Nagellack signifikant mehr Heilungen brachte als eine 12wöchige Monotherapie mit Terbinafin (72,3% versus 37,5%) (Baran et al. 2000). Avner et al. (2005) verglichen in einer randomisierten Studie eine 16wöchige Terbinafinmonotherapie (250 mg/Tag) mit der Kombination Terbinafin täglich 250 mg für 16 Wochen plus Ciclopirox Nagellack einmal täglich für 9 Monate. Die mykologische Heilungsraten betragen 64,7% vs. 88,2% für die Kombination.

Die Kombinationsbehandlung wird in neueren Publikationen als effektiver und letztlich auch kostengünstiger als die Monotherapie empfohlen (Baran, Kaoukhov 2005, Frankum et al. 2005)

5. Probleme bei der Behandlung der Onychomykose

Ziel der Behandlung sind klinisch gesunde Nägel und vor allem deren Pilzfreiheit. Wenn sich auch nur einige wenige Pilzelemente in den zahlreichen Hohlräumen des subungualen Gewebes unter der Nagelplatte befinden, können diese die Ursache für ein Rezidiv sein. Wie histologische Schnitte gezeigt haben, weisen die subungualen Hyperkeratosen zahlreiche luftgefüllte Hohlräume auf, in denen Pilzsporen (Arthrosporen) viele Wochen und Monate lebensfähig liegen bleiben können (Effendy u. Strassman 1999). Da ruhende Arthrosporen keine Hyphen ausbilden, sind sie durch Antimykotika nicht angreifbar, die nicht durch Luft diffundieren können. Dass die subungualen Hyperkeratosen der Grund für die Misserfolge der Griseofulvin-Monotherapie sind, hat schon Grimmer (1962) erkannt und dieses Phänomen als Gletschernagel bezeichnet. Jetzt wieder entdeckt, wurde es mit dem Namen Dermatophytom versehen (Roberts u. Evans 1998). Das Phänomen des Gletschernagels bildet auch für die modernen Antimykotika ein bleibendes Problem. Da Pilzelemente im Zustand der Ruhe keine ergosterolhaltigen Membranen neu aufbauen, können sie auch nicht durch Antimykotika, die durch Störung der Ergosterolbiosynthese wirken (Azole, Terbinafin, Amorolfing), abgetötet werden. Es konnte gezeigt werden, dass die minimale fungizide Konzentration von Terbinafin gegen den gleichen Pilzstamm (*T. mentagrophytes* var. *interdigitale*) in der Ruhephase um das 1000fache höher ist, als in der Proliferationsphase (0,002 µg/ml zu 2,0 µg/ml) (Seebacher 1998). Mit Ciclopiroxolamin war *T. mentagrophytes* nach 5tägiger Inkubation mit 50 µg/ml dagegen sowohl in der Ruhe- als auch in der Proliferationsphase zu 100% abgetötet (Seebacher 2003). Nicht proliferierende Pilzelemente in Form von Arthrosporen findet man fast in jedem positiven Nativpräparat einer Onychomykose der Zehen. Osborne et al. (2004) beschreiben ein Nagel-Fungizidie-Assay, indem menschliches Nagelpulver dem Testkeim *T. rubrum* als einzige Nährstoffquelle angeboten wird. Die im standardisierten Mikrodilutionstest ermittelte MFK von Terbinafin für den Testkeim betrug 0.03 µg/ml, im Nagel-Fungizidie-Assay stieg sie auf 4,0 µg/ml nach einwöchiger Exposition an. Nach 4 Wochen Terbinafinexposition betrug die MFK noch 1 µg/ml. Diese Untersuchungen zeigen, dass die Wirkung eines Antimykotikums im Nagel von Faktoren beeinflusst wird, die wir erst jetzt nach und nach kennen lernen und die die enttäuschend geringen Raten vollständiger Heilung, auch mit den modernen Antimykotika als Monotherapie angewendet, erklären. Diese Situation wurde besonders deutlich durch die doppelblinde randomisierte Vergleichsstudie (L.I.ON.) mit Terbinafin (kontinuierliche Gabe) und Itraconazol (intermittierende Gabe) bei Onychomykose der Zehennägel (Evans u. Sigurgeirsson 1999), die sich durch einen ungewöhnlich langen Nachbeobachtungszeitraum von 72 Wochen auszeichnet. Vollständig geheilt waren am Ende der Nachbeobachtung 26% der mit Itraconazol (4 Zyklen) und 55% der mit Terbinafin 16 Wochen behandelten Probanden. Eine Analyse publizierter Daten zeigte, dass nur 7 von 26 Studien den "disease-free nail" als Zielkriterium angeben. Die hier ermittelten echten Heilungsraten schwankten zwischen 25 und 50% (Epstein 1998). Diese Ergebnisse sind enttäuschend und pharmakoökonomisch nicht voll befriedigend. Nachuntersuchungen, längere Zeit nach abgeschlossener Onychomykosebehandlung, zeigen

darüber hinaus eine beachtliche Rezidivquote. Tosti et al. (1998) berichten von 22,2% Rückfällen ein bis drei Jahre nach erfolgreicher Behandlung der Onychomykose mit Terbinafin oder Itraconazol. 151 Patienten der L.I.ON.-Studie konnten einem 5jährigen Follow-up unterzogen werden. Die Rückfallquoten lagen zwischen 21 und 53 % (Sigurgeirsson 2001,2002). Als Konsequenz aus diesen Sachverhalten muss die Empfehlung abgeleitet werden, dass bei Patienten mit subungualen Hyperkeratosen zusätzlich zur systemischen Therapie, die erkrankte Nagelplatte und Hyperkeratosen atraumatisch oder durch Fräsen entfernt werden sollten.

Studien zur Lokalbehandlung

Offene Studien zur Behandlung der Onychomykose mit Ciclopirox Nagellack ergaben bei insgesamt 1388 Patienten eine mykologische Heilungsrate von 85% (Nolting 1999). Scher berichtet über die Double-Blind United States Studies on Onychomycosis. Ciclopirox Nagellack wurde über eine Behandlungsperiode von 48 Wochen täglich appliziert. Weitere 12 Wochen betrug die Nachbeobachtungszeit. 100%ige klinische Erscheinungsfreiheit bei negativem mykologischen Untersuchungsergebnis wurden in Studie I in 5,7% und in Studie II in 8,8 % erreicht. Die Gesamtansprechrate $\geq 50\%$ Improvement betrug 43,4 und 46,5%. Nach 90 Behandlungstagen waren in 80% und nach 180 Tagen in $> 90\%$ der 200 mykologisch kontrollierten Patienten die Pilzkulturen negativ. Zaug und Bergstraesser (1992) berichten über zwei Multizenter-Studien mit insgesamt 727 Patienten, die wegen einer Onychomykose mit Amorolfin-Nagellack behandelt wurden. Als Heilung ist hier definiert: negative mykologische Untersuchung und klinische Nagelaffektion = 10% der Nagelplatte. Geheilt wurden nach dieser Definition 169 (44,6%) von 379 Patienten davon 100 mit Onychomykose der Fingernägel. Reinel und Clarke (1992) berichten über die Ergebnisse einer Multizenter-Studie die 5% Amorolfin Nagellack einmal vs. zweimal wöchentlich appliziert bei Onychomykose vergleicht. Heilung wird wie bei Zaug et al. definiert. 3 Monate nach Abschluss der Behandlung waren in der Gruppe 1 (einmal wöchentlich) 73 (45,6%) der Patienten geheilt, 38 (23,8%) gebessert und 49 (30,6%) Therapieversager. In der Gruppe 2 (zweimal wöchentlich) waren es 86 Patienten (51,8%), 36 (21,7%) und 44 (26,5%). Angaben zum Anteil des "disease-free nail" enthalten beide Studien nicht.

6. Literatur

- Abeck D, Haneke E, Nolting S, Reinel D, Seebacher C (2000) Onychomykose. Dt Ärztebl 97:A 1984-1986
- Amichai B, Shiri J (1999) Fluconazole 50 mg/day therapy in the management of chronic paronychia. J Dermatol Treatm. 10:199-200
- Avner S, Nir N, Henri T (2005) Combination of oral terbinafine and topical ciclopirox compared to oral terbinafine for the treatment of onychomycosis. J dermatol treatment 16: 327-330
- Baran R, Feuilhade M, Datry A, Goettmann S, Pietrini P, Viguie C, Badillet G, Larnier C, Czernielewski J (2000) A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. Br J Dermatol 142:1177-1183
- Baran R, Kaoukhov A (2005) Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. JEADV 19: 21-29
- Bräutigam M, Nolting S, Schopf RE, Weidinger G for the Seventh Lamisil® German Onychomycosis Study Group (1995) Randomised double blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail tinea infection. Br Med J 311:919-22
- De Cyper C, Hindryckx PHFB (1999) Long-term outcomes in the treatment of toenail onychomycosis. Br J Dermatol 141 (Suppl 56):15-20
- Drake L, Babel D, Stewart DM, Rich P, Ling MR, Breneman D, Scher RK, Martin AG, Pariser DM, Pariser RJ, Ellis CN, Kang S, Katz HI, McDonald JC, Muglia J, Savon RC, Webster G, Elewski BE, Leyden JJ, Bucko AD, Tschien EH, Hanifin JM, Morman MR, Shupack JL, Levine N, Lowe NJ, Bergfeld WF, Camisa C, Feingold DS, Konnikow N, Odom RB, Aly R, Greer DL (1998) Once-weekly fluconazole (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the fingernail. J Am Acad Dermatol 38 (Suppl): 87-94
- Effendy I, Gasse A, Stangier U (1991) Wann ist eine alleinige topische Behandlung bei Onychomykosen sinnvoll? Z Hautkr 66:620-627
- Effendy I, Strassman K (1999) Longitudinal studies on survivability and antifungal susceptibility of dermatophytes causing toenail mycosis. Mycoses 42:172-173
- Epstein E (1998) How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? An analysis of published data. Arch Dermatol 134:1551-1554
- Evans EGV, Sigurgeirsson B (1999) Double blind, randomised study comparing continuous terbinafine with intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. Br Med J 318:1031-1035
- Frankum LE, Nightengale B, Russo CL, Sarnes M (2005) Pharmacoeconomic analysis of sequential treatment pathways in the treatment of onychomycosis. Managed care interface 18: 55-63

- Fräki JE, Heikkila HT, Kero MO, Kuokkanen KE, Oksman RO, Rantanen TT, Saari SS, Sten ML, Stubb SHA, Uggeldahl PE (1997) An open-label, noncomparative, multicenter evaluation of fluconazole with or without urea nail pedicure for treatment of onychomycosis. *Cur Ther Res* 58:481-491
- Ginter G, De Doncker P (1998) An intermittent itraconazole 1-week dosing regimen for the treatment of toenail onychomycosis in dermatological practice. *Mycoses* 41:235-238
- Grimmer H (1962) Histologische Untersuchungen bei Nagelmykosen. In: Götz H (Hrsg) Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, S 74-78
- Gupta AK, Lambert J (1999) Pharmacoeconomic analysis of the new oral antifungal agents used to treat toenail onychomycosis in the USA. *Int J Dermatol* 38 (Suppl. 2):53-64
- Gupta AK, Gregurek-Novak T (2001) Efficacy of itraconazole, terbinafine, fluconazole, griseofulvin and ketoconazole in treatment of *Scopulariopsis brevicaulis* onychomycosis of the toes. *Dermatology* 202:235-238
- Haneke E.: Epidemiologie und Pathologie der Onychomykosen. In Nolting, S., Korting, H.C. (Hrsg.): *Onychomykosen*. Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong, Springer 1989
- Haase G., Borg-von Zepelin M., Bernhardt H., Fegeler W., Harmsen D., Kappe R., Korting H.C., Kuijpers A., Schaller M., Schmalreck A., Seebacher C., Tintelnot K.(2001) Qualitätsstandards in der mikrobiologischen Diagnostik. Pilzinfektionen Teil I Präanalytik, Analytik (MiQ 14), Pilzinfektionen Teil II Spezielle Pilzdiagnostik (MiQ 15). München Jena, Urban & Fischer .
- Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran N (2005) Treatment options-development of consensus guidelines. *J EADV* 19 (Suppl. 1): 25-33
- Montero-Gei F, Robles-Soto ME, Schlager H (1996) Fluconazole in the treatment of severe onychomycosis. *Int J Dermatol* 35:587-588
- Nolting S (1999) Open Studies of Ciclopirox Nail Lacquer in Onychomycosis- A Review. In Shuster S (ed) *Hydroxy-Pyridones as Antifungal Agents with Special Emphasis on Onychomycosis*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1999 S. 75-80
- Osborne CS, Leitner I, Favre B, Ryder NS (2004) Antifungal drug response in an in vitro model of dermatophyte nail infection. *Medical Mycology* 42: 159-163
- Ossowski B, Duchmann U (1997) Der Einfluß des haushaltsüblichen Waschprozesses auf mykotisch kontaminierte Textilien. *Hautarzt* 48:397-401
- Reichenberger M, Götz H (1962) Zur Therapie der Tinea unguium mit Griseofulvin. In: Götz H (Hrsg) Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen. Berlin Göttingen Heidelberg, Springer, S 68-71
- Reinel D, Clarke C (1992) Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5% in onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly. *Clin Exp Dermatol* 17 (Suppl. 1) 44-49
- Roberts DT, Evans EG (1998) Subungual dermatophytoma complicating dermatophyte onychomycosis. *Br J Dermatol* 138:189-190
- Scher RK, Breneman D, Rich P, Savin RC, Feingold DS, Konnikov N, Shupack JL, Pinnell S, Levine N, Lowe NJ, Aly R, Odom RB, Greer DL, Morman, MR, Bucko AD, Tschien EH, Elewski BE, Smith EB (1998) Once-weekly fluconazole (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 38 (Suppl): 77-85
- Scher R (1999) Clinical efficacy of topical ciclopirox nail lacquer: Double-blind United States studies on onychomycosis. In Shuster S (ed) *Hydroxy-Pyridones as Antifungal Agents with Special Emphasis on Onychomycosis*. Springer, Berlin Heidelberg New York 1999 S. 62-68
- Shuster S (1988) Onychomycosis: Making sense of the assessment of anti-fungal drugs. *Acta Derm Venereol* 78:1-4-resorptionsaktivem Griseofulvin. *Mykosen* 9:126-129
- Seebacher C (1998) Grenzen der Kurzzeitbehandlung von Onychomykosen. *Hautarzt* 49:705-708
- Seebacher C, Kleine-Natrop HE, Kafka G (1973) Die atraumatische Entfernung pilzinfizierter Nägel durch örtliche Anwendung von Kalium jodatum. *Dermatol Monatsschr* 159:631-636
- Seebacher, C., Blaschke-Hellmessen, R.: *Mykosen - Epidemiologie - Diagnostik - Therapie*. Jena, Gustav Fischer 1990
- Seebacher, C.(2003) Action mechanisms of modern antifungal agents and resulting problems in the management of onychomycosis. *Mycoses* 46: 506-510
- Seebacher, C.(2001) Dermatomykosen - Grundlagen und Therapie. In: Schäfer-Korting M (Hrsg.) *Optimierte Arzneimitteltherapie*. Berlin Heidelberg New York, Springer
- Seebacher, C.(2003) Action mechanisms of modern antifungal agents and resulting problems in the management of onychomycosis. *Mycoses* 46: 506-510
- Sigurgeirsson B. (2001) Prognostic factors for the treatment of onychomycosis in the long term. *J EADV* 15 (Suppl.2) 98
- Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JP, Paul C, Billstein S, Evans EG (2002) Long-term effectiveness of treatment terbinafine vs itraconazole in onychomycosis. A 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol* 138: 353-357
- Tietz HJ, Sterry W (2006) *Antimykotika von A-Z*. Georg Thieme, Stuttgart New York
- Tosti A, Piraccini MB, Stinchi C, Colombo MD (1998) Relapses of onychomycosis after successful treatment with systemic antifungals: A three-year follow-up. *Dermatology* 197:162-166
- Zaugg M, Bergstraesser M (1992) Amorolfine in the treatment of onychomycoses and

Verfahren zur Konsensbildung

Expertengruppe der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen

Autorengremium:

Prof. Dr. D. Abeck München, Prof. Dr. J. Brasch Kiel, Priv.-Doz. Dr. O. Cornely, Köln, Prof. Dr. I. Effendy, Bielefeld, Univ.-Prof. Dr. G. Ginter-Hanselmayer, Graz, Dr. N. Haake Essen, Dr. G. Hamm Halle/Saale, Dr. Ch. Hippler, Jena, Prof. Dr. H. Hof, Mannheim, Prof. Dr. H.C. Korting München, Prof. Dr. P. Maysen, Gießen, Prof. Dr. M. Ruhnke, Berlin, Dr. K.-H. Schlacke Bremerhaven, Prof. Dr. C. Seebacher, Dresden, Prof. Dr. H.-J. Tietz Berlin.

Für die Richtigkeit der aufgeführten Besonderheiten in Österreich zeichnet Frau Prof. Dr. G. Ginter-Hanselmayer, Graz, verantwortlich

Erarbeitet von:

Prof. Dr. med. Claus Seebacher
Merseburger Straße 5
01309 Dresden

Prof. Dr. med. Jochen Brasch
Universitäts-Hautklinik Kiel
Schittenhelmstraße 7
24105 Kiel

Erstellungsdatum:

21. Januar 1997

Letzte Überarbeitung:

24. April 2006

Nächste Überprüfung geplant:

Dezember 2010

Diese Leitlinie wurde ohne finanzielle oder andere Formen der Unterstützung durch Dritte erarbeitet.

Zurück zum [Index Leitlinien Dermatologie](#)

Zurück zum [Index Leitlinien Mykologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Stand der letzten Aktualisierung: 24. 06. 2002

© **Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft**

**Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)
HTML-Code aktualisiert: 22.11.2006; 12:47:35**