

Die Behandlung der Onychomykose – ein noch immer ungelöstes Problem?

Die Onychomykose stellt bezüglich ihrer Verbreitung ein epidemiologisches, aber auch ein therapeutisches Problem dar. Die leitliniengerechte Behandlung kann lokal mit Ciclopirox- oder Amorolfin-Nagellack erfolgen, sofern nicht mehr als 50 Prozent der Nagelplatte befallen und in jedem Fall die Nagelmatrix nicht infiziert ist. Anderenfalls ist die systemische Behandlung mit Griseofulvin, Terbinafin, Itraconazol oder Fluconazol indiziert. Eingehend werden neuere Untersuchungsergebnisse besprochen, welche die hohe Versagerquote der Behandlung, auch mit den neueren Antimykotika, erklären können. Als Konsequenz der unbefriedigenden Ergebnisse werden in internationalen Publikationen, zunehmend auch durch Studien belegt, Kombinationsbehandlungen mit systemischer Medikation und gleichzeitiger lokaler Anwendung eines der oben genannten Lacke vorgeschlagen. Bei starken subungualen Hyperkeratosen sollte die atraumatische Nagelentfernung am Beginn der Behandlung stehen.

Claus Seebacher

Die Onychomykose wird nicht selten mehr als Bagatelle denn als eine echte Krankheit angesehen. Trotzdem ist sie eine chronische Infektionskrankheit ohne Tendenz zur Selbstheilung und damit ein Risikofaktor zur Infektionsausbreitung auf die eigene Haut und in hohem Masse auch auf andere Personen. Watanabe et al. (28) isolierten Dermatophyten von den Fusssohlen gesunder Freiwilliger mittels Fussabdruck-Kulturmethode (17) in öffentlichen japanischen Bädern. Besuchte wurden sechs öffentliche Bäder. Nach jedem Badbesuch wurden zwischen 7 und 29 Kolonien Trichophyton (T.) rubrum und T. mentagrophytes von beiden Füßen der Versuchspersonen isoliert. Durch Abreiben mit einem Handtuch oder Waschen der Füße mit Seife konnte die Zahl der an den Fusssohlen haftenden Pilze deutlich reduziert werden. Diese Untersuchungsergebnisse, die auch auf deutsche oder Schweizer Bäder übertragen werden können, zeigen Übertragungswege der Tinea pedis und auch der Onychomykose auf, die sich im Zeitalter der Spassbäder und Fitnesssportarten immer stärker von der früher dominierenden beruflichen auf die Freizeitphase verlagert haben. Diese Feststellung unterstreichen Befunde von Ulbricht und Preuss (27), die bei 62 von 71 Laufsportlern eine zum Teil massive Fussmykose, mykologisch gesichert, gefunden haben.

Neben der epidemiologischen Bedeutung stellen Onychomykosen auch ein ästhetisches Problem dar. Eine verfärbte, verdickte und an ihrem distalen Ende splitternde Nagelplatte an den Fingern (Abbildung 1) kann durchaus die Griffsicherheit und Feinmotorik der Finger und damit die uneingeschränkte Arbeits-



Abbildung 1: Distolaterale subunguale Onychomykose des Daumennagels

fähigkeit beeinträchtigen, zumindest in bestimmten Berufen. Eine chronische Onychomykose kann sich wegen der gestörten Ästhetik auch zu einem psychischen Problem auswachsen. Aus den genannten Gründen besteht durchaus eine Indikation, die Onychomykose möglichst erfolgreich zu behandeln.

Vor der Behandlung steht die Diagnose

Vor Beginn einer antimykotischen Therapie sollte immer die Diagnose durch den Erregernachweis gesichert sein. Das gilt auch für die Selbstbehandlung mit einem der verfügbaren Nagellacke, die in Deutschland durch die gesetzlichen Krankenkassen nicht mehr erstattet werden, denn nicht jede Nagelveränderung ist eine Mykose, und eine monatelange Fehlbehandlung wird für den betroffenen Patienten teuer. Behandlungsbedürftige Nagelveränderungen gehören in die Hand des Dermatologen, denn nur er kennt die vielen Differenzialdiagnosen zur Onychomykose und kann die notwendigen Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose durchführen oder veranlassen.

Die leitliniengerechte Therapie der Onychomykose

Zur Behandlung der Onychomykose stehen zahlreiche moderne Antimykotika zur Verfügung. Durch das Auslaufen des Patentschutzes sind viele Generika auf dem Markt, die deutliche Preissenkungen gebracht haben.

Lokalbehandlung

Sofern eine distale Onychomykose ohne Mitbefall der Nagelmatrix vorliegt, kann die alleinige Lokalbehandlung versucht werden. Zur Auswahl stehen in der Schweiz Amorolfin-Nagellack (Loceryl®), zusätzlich in Deutschland Ciclopirox-Nagellack (Nagel Batrafen®) und Canesten® Nagelset. Im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz empfehlen Lecha et al. (16), die topische Monotherapie bei einem Befallsgrad < 50 Prozent ohne Matrixbefall anzuwenden. Für Ciclopirox konnte der Nachweis der Fungizidie auch für ruhende Pilzzellen (Arthrosporen) erbracht werden (7, 15, 22).

Systemische Behandlung

Sie ist bei allen anderen Onychomykoseformen indiziert. Vor Beginn einer systemischen Behandlung sollte vor allem bei betagten Patienten geprüft werden, ob ein Nagelwachstum überhaupt registriert wird. Kontraindikationen sind für das

jeweilige Präparat auszuschließen. Die Wahl des Präparats richtet sich auch nach dem durch Kultur nachgewiesenen Erreger. Zur Auswahl steht das Antimykotikum Griseofulvin mikronisiert. Die Behandlung muss kontinuierlich fortgeführt werden, bis alle Nägel gesund nachgewachsen sind. Bei Zehennagelmykosen dauert die Behandlung oft zwölf und mehr Monate. Die Dosierung beträgt 500 mg/Tag (ggf. auch 1000 mg), wobei es sich als günstig erwiesen hat, die Dosis zu halbieren und zweimal pro Tag 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 Sporanox®) hat sich die Pulstherapie in der Form durchgesetzt, dass eine Woche lang täglich 2 x 2 Kapseln (2 x 200 mg)

zyklus sollte mindestens vier Wochen dauern beziehungsweise so lange, bis ein Nachwachsen gesunden Nagelkeratins beobachtet wird.

Die Onychia et Paronychia candidosa (Abbildung 2) muss mit hefewirksamen Präparaten behandelt werden, zum Beispiel mit Fluconazol täglich 50 mg (1) oder Itraconazol; allerdings nicht als Pulstherapie, sondern es müssen kontinuierlich 100 mg/Tag bis zur Heilung verabreicht werden, jedoch nicht länger als drei Monate. In hartnäckigen Fällen kann die chirurgische Nagelextraktion indiziert sein, allerdings ohne Nagelbett-kürettage.

Zur Behandlung der von Scopulariopsis brevicaulis verursachten Onychomykose haben sich Itraconazol und Terbinafin als gut, Fluconazol als geringer wirksam erwiesen (14). Für die Behandlung der seltenen Onychomykose im Kindesalter ist in Deutschland bis anhin nur Griseo-



Abbildung 2: Onychia et Paronychia candidosa. Typisch sind die entzündeten, verdickten Nagelwände und die grünliche bis bräunliche Verfärbung der seitlichen Nagelanteile. Letztere sind meist bakteriell verursacht. Die Destruktion der Nagelplatte wird eher bei der chronisch mukokutanen Candidose, kaum aber bei der Onychia et Paronychia candidosa gesehen.

gegeben werden, danach folgen drei Wochen Therapiepause (12). Dieses Regime wird dreimal durchgeführt. Hierbei sollte die Fachinformation vom Mai 2005 beachtet werden: «Bei der Therapie von Onychomykosen sollte aus toxikologischen Gründen die Behandlungsdauer drei Monate nicht überschreiten.» Terbinafin (Originalpräparat Lamisil®) hat sich als gut wirksam zur Behandlung der Onychomykose erwiesen und wird kontinuierlich täglich in einer Dosis von 250 mg (1 Tablette) für drei Monate (6) verabreicht, bei Befall des Grosszehenagels 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 zwei bis drei Wochen indiziert.

Fluconazol (Originalpräparat Diflucan®) 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 ¼ Monaten (8, 18, 21).

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 (Zeitbegrenzung bei Itraconazol beachten) oder besser mit einem chemisch anderen Präparat zu empfehlen. Der neuerliche Behandlungs-

fulvin zugelassen. Bei Fehlen einer Alternative (z.B. Sprosspilz) kann ab erstem Lebensjahr Fluconazol eingesetzt werden. Nebenwirkungen: Alle systemischen Antimykotika können, wenn auch selten, unerwünschte Wirkungen haben. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die der Patient einnehmen muss, sind unbedingt zu beachten. Einzelheiten sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

Therapieversager

Trotz zahlreicher moderner Präparate können die erzielten Langzeitbehandlungsergebnisse nicht befriedigen. Ziel der Behandlung ist der gesunde Nagel. Dieses strenge Kriterium wird auch mit den modernen Antimykotika nur bei maximal 55 Prozent der Behandlungsfälle erreicht. Diese Situation verdeutlichte besonders die doppelblinde Vergleichsstudie Terbinafin (kontinuierliche Gabe) versus Itraconazol (intermittierende Gabe) bei Onychomykosen der Zehennägel (L.I.O.N.-Studie). Vollständig geheilt waren 72 Wochen nach Beginn einer 12- und 16-wöchigen Terbinafinbehandlung 46 Prozent beziehungsweise 55 Prozent, nach drei Zyklen Itraconazol 23 Prozent und nach vier Zyklen 26 Prozent der in die Studie eingeschlossenen Patienten (9).

Nachuntersuchungen längere Zeit nach abgeschlossener Onychomykosebehandlung zeigen eine beachtliche Rezidivquote. Tosti et al. (26) berichten von 22,2 Prozent Rückfällen ein bis drei Jahre nach

Die Behandlung der Onychomykose – ein noch immer ungelöstes Problem?

erfolgreicher Behandlung der Onychomykose mit Terbinafin oder Itraconazol. 151 Patienten der L.I.O.N.-Studie (2, 5) konnten einem fünfjährigen Follow-up unterzogen werden. Die Zahlen mykologisch geheimer Patienten betragen nach fünf Jahren für Terbinafin 34/74 (46%) und für Itraconazol 10/77 (13%). 72 dieser Patienten erhielten eine zweite Behandlung, nun ausschliesslich mit Terbinafin, und 52 (72%) dieser Gruppe konnten klinisch und mykologisch gesichert geheilt werden. Die durchschnittliche Dauer der nachfolgenden Behand-

lung betrug $4,3 \pm 2,0$ Monate, minimal 2 und maximal 11 Monate. Diese Zahlen zeigen eindeutig, dass die Monotherapie auch mit einem der modernen Antimykotika nicht optimal ist, vor allem wenn man pharmakoökonomische Aspekte bei der Bewertung berücksichtigt. Denn noch immer müssen drei bis vier Patienten behandelt werden, um einen von ihnen dauerhaft zu heilen. Weiter belegt die oben genannte Studie, dass die üblichen Behandlungszeiten von drei bis vier Monaten mit Terbinafin und Itraconazol zu kurz sind.

Probleme bei der Behandlung der Onychomykose

Für die enttäuschenden Behandlungsergebnisse gibt es objektive Gründe. Zunächst glaubte man, dass Pilze unter dem Einfluss eines Antimykotikums zunehmende Resistenz gegen das Medikament ausbilden. Bradley et al. (5) konnten bei ihren diesbezüglichen Untersuchungen keine Hinweise für diese Annahme finden. Sie vermuten für die Therapiemisserfolge eher wirtsbedingte Faktoren

Alle Azole, Terbinafin und Amorolfing entfalten ihre Hauptwirkung überwiegend nur gegen proliferierende Keime, die für den Aufbau neuer Zellmembranen Ergosterol synthetisieren. Im subungualen Polstergewebe mykosekranker Nägel befinden sich aber regelmässig Arthrosporen, die nicht proliferieren und von den genannten Antimykotika auch nicht abgetötet werden können (*Abbildung 3*).

In einer früheren Untersuchung konnten wir zeigen, dass Terbinafin auf *T. rubrum* und *T. mentagrophytes* in der Wachstumsphase in Konzentrationen bis 0,02 µg/ml vollständige Fungizidie bewirkt, dass aber die gleichen Teststämme in der Ruhephase 100- bis 1000-fach höhere Konzentrationen zur völligen Abtötung benötigen.

Mit *T. mentagrophytes* in der Proliferationsphase führte Terbinafin in einer Konzentration von 0,02 mg/ml zu vollständiger und von 0,002 mg/ml zu 90-prozentiger Fungizidie. In der Ruhephase, bei gleichen Testbedingungen, waren 100 Prozent der Keime erst mit 2,0 mg/ml abgetötet. Die im Nagel gemessenen Terbinafinkonzentrationen nach oraler Medikation liegen mit 0,52 mg/g deutlich unter 2,0 mg/ml beziehungsweise mg/g (23).

Osborne et al. (19) beschreiben ein Nagelfungizidie-Assay, in dem menschliches Nagelpulver dem Testkeim *T. rubrum* als einzige Nährstoffquelle angeboten wurde. Die im standardisierten Mikrodilutionstest ermittelte MFK (minimale fungizide Konzentration) von Terbinafin betrug für den Testkeim 0,03 mg/ml, im Nagelfungizidie-Assay stieg sie nach einwöchiger Exposition auf 4,0 mg/ml an. Nach vier Wochen Terbinafin-Exposition betrug die MFK noch 1 mg/ml. Diese Untersuchungsergebnisse zeigen, dass In-vivo-Faktoren, die erst in den letzten Jahren erkannt wurden, die Wirkung der Antimykotika beeinflussen, und eine plausible Erklärung für die hohen Versager- und Rückfallquoten der Monotherapie der Onychomykose der Zehen, auch mit den modernen Antimykotika, geben können.

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. Da ruhende Arthrosporen in Hohlräumen mit dem umgebenden Nagelkeratin nicht durch Hyphen verbunden sind, können sie durch Antimykotika nicht angegriffen werden, denn ein Stoffaustausch mit dem antimykotikumhaltigen Keratin findet nicht statt. Dass die subungualen Hyperkeratosen (*Abbildung 4*) der Grund für die Misserfolge der Griseofulvinmonotherapie sind, hat schon 1961 Grimmer (13) erkannt und dieses Phänomen als Gletschernagel bezeichnet. Jetzt wurde es wiederentdeckt und mit dem Namen Dermatophytom versehen (20).

Atraumatische Nagelentfernung

Aus diesen Sachverhalten muss die Empfehlung abgeleitet werden, bei Patienten mit subungualen Hyperkeratosen zusätzlich zur Lokaltherapie mit einem antimykotischen Nagellack und/oder der systemischen Behandlung mit einem Azol oder Terbinafin die erkrankten Nagelplatten und die subungualen Hy-

Die Behandlung der Onychomykose – ein noch immer ungelöstes Problem?

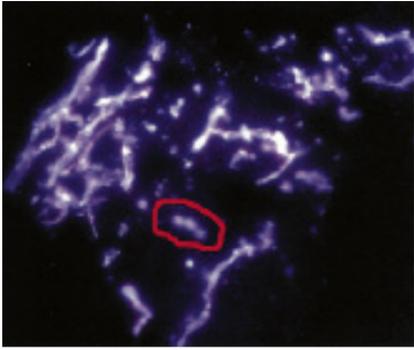


Abbildung 3: Nativpräparat einer Onychomykose. Der Kalilauge wurde ein optischer Aufbeller (z.B. Blankopbor) zugesetzt. Die Inspektion erfolgt unter dem Fluoreszenzmikroskop. Myzel zerfällt in Arthrosporen, die als Dauerformen auch bei Nährstoffmangel und Trockenheit viele Monate überleben können und gegen viele Antimykotika vermindert empfindlich oder gar resistent sind.



Abbildung 4: Onychomykose aller Zehen des linken Fußes. Die dicke subunguale Hyperkeratose misst vom Nagelbett bis zur Oberfläche der Nagelplatte 8 mm. Hier ist die atraumatische Nagelentfernung vor Beginn der systemischen Behandlung dringend indiziert.



Abbildung 5: Zustand nach atraumatischer Nagelentfernung mit einer 40-prozentigen Harnstoffsalbe

perkeratosen atraumatisch zu entfernen. Hier haben sich Kalium iodatum 35 Prozent in Lanolin (24) oder Urea 20 bis 40 Prozent in einer Salbengrundlage bewährt. Das Fertigpräparat Canesten® Nagelset enthält eine Salbe mit Harnstoff (40%) und Bifonazol (1%) (Abbildung 5). Onychomal® ist eine Salbe mit 20 Prozent 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 zu Arbeitsunfähigkeit führt. Darüber hinaus besteht die Gefahr, durch Verletzung des Nagelbetts bleibende Nagelwachstumsstörungen zu verursachen.

Dass die Entfernung der pilzkranken Nagelplatte mit einer 40-prozentigen Harnstoffsalbe tatsächlich die Behandlungsergebnisse verbessern kann, zeigte die offene multizentrische Studie zur Behandlung der Onychomykose mit Fluconazol mit und ohne vorherige atraumatische Nagelentfernung. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren 36 von 51 Patienten (71%) mit und 27 von 53 (51%) ohne Nagelentfernung geheilt (10). Eine Überprüfung der angegebenen Zahlen mittels χ^2 -Test ergibt $\chi^2 = 4,200$, das heißt $p < 0,05$, und somit Signifikanz. Die Fachinformation für das deutsche Originalpräparat Sempera® (Itraconazol) von 2005 gibt hierzu folgenden Hinweis: «Um ein gutes Ergebnis zu erreichen, sollte der erkrankte Nagelbereich vor Behandlungsbeginn möglichst wenig traumatisierend (z.B. mit Harnstoffsalben) entfernt werden.»

Kombinationsbehandlung

Zusätzlich zur systemischen ist eine Lokalbehandlung mit einem antimykotischen Nagellack zu empfehlen. In einer randomisierten klinischen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Kombinationsbehandlung 12 Wochen Terbinafin plus Amorolfin-Nagellack signifikant mehr Heilungen brachte als eine 12-wöchige Monotherapie mit Terbinafin (72,3% vs. 37,5%) (3). Avner et al. (2) verglichen in einer randomisierten Studie eine 16-wöchige Terbinafinmonotherapie (250 mg/Tag) mit der Kombination Terbinafin täglich 250 mg für 16 Wochen plus Ciclopirox-Nagellack einmal täglich für neun Monate. Die Heilungsraten betragen 64,7 Prozent vs. 88,2 Prozent für die Kombination. Die Kombinationsbehandlung wird in neueren Publikationen als effektiver und letztlich auch kostengünstiger als die Monotherapie empfohlen (4, 11).

Die Kontrolle des Behandlungsergebnisses sollte immer durch Nativpräparat und Pilzkultur erfolgen. Heilung bedeutet klinisch gesunde Nägel und negative Untersuchungsergebnisse. Im Falle eines Rezidivs oder Behandlungsversagens kann eine erneute Behandlung, gegebenenfalls mit einem anderen systemischen Antimykotikum (die maximale Behandlungsdauer von 3 Monaten für Itraconazol beachten), durchaus erfolgreich sein. ♦

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Claus Seebacher
Merseburgerstrasse 5
D-01309 Dresden

Das Literaturverzeichnis kann beim Verlag angefordert werden, auch via E-Mail: info@rosenfluh.ch.