

GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V.

Gustav-Heinemann-Ufer 92
D-50968 Köln
Tel.: ++49(0) 2162-67454 Fax: ++49(0) 2162-80589
Email: webmaster@gd-online.de
Internet: www.gd-online.de



Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.

Interdisziplinäres Management der Onychomykose

(Köln, 04.04.2006) Fußmykosen zählen zu den häufigsten Infektionskrankheiten des Menschen in der Industriegesellschaft. Vor dem Hintergrund einer großen europäischen Studie zur Verbreitung dieser Erkrankungen ist davon auszugehen, dass etwa ein Drittel aller Erwachsenen eine Pilzerkrankung des Fußes aufweist [1]. Mehr als die Hälfte dieser Patienten wiederum weist eine Nagelpilzerkrankung (Onychomykose) auf. Onychomykosen treten an den Zehennägeln wesentlich häufiger auf als an den Fingernägeln.

Charakteristik der Erkrankung

Ursache der Erkrankung ist eine Infektion durch bestimmte, in besonderer Weise an die menschliche Haut und ihre Anhangsgebilde adaptierte Pilze: Ganz im Vordergrund stehen dabei die Dermatophyten; Hefe- und Schimmelpilze können im Einzelfall aber auch bedeutsam sein [2]. Speziell die durch Dermatophyten bedingte Pilzerkrankung des Nagelorgans wird auch als Tinea unguium bezeichnet. Es gibt folgende unterschiedliche klinische Typen der Erkrankung:

- Distolaterale subunguale Onychomykose
- Proximale subunguale Onychomykose
- Weiße superfizielle Onychomykose
- Dystrophische Onychomykose

Klinisches Bild und Erreger

Der distolaterale subunguale Typ ist mit mehr als Dreiviertel der Fälle die häufigste Manifestationsform der Onychomykose [3]. Bei dieser Variante dringen die Pilze ausgehend von einer Infektion der umgebenden Haut über das Hyponychium in die Unterseite der Nagelplatte ein. Von hier kommt es zur Ausbreitung von distal nach proximal, unter Umständen bis zur Matrix. Bedingt durch die Entwicklung einer Keratose unterhalb der Nagelplatte (subungual) kommt es zur Anhebung derselben unter Beeinträchtigung der regelrechten Struktur und Auftreten einer gelblichen Verfärbung (Onychodystrophie und Onychodyschromasie).

Wesentlich seltener ist die proximale subunguale Onychomykose. Hier erfolgt die Infektion des Nagelorgans von der Haut des proximalen Nagelwallbereiches auf die Cuticula hin. Über das Hyponychium dringen die Pilze dann weiter zur Nagelmatrix vor. Schließlich wachsen sie innerhalb der Nagelplatte nach distal aus.

Die beiden bislang angesprochenen Formen der Onychomykose werden ganz überwiegend durch Dermatophyten bedingt, insbesondere durch *Trichophyton rubrum* sowie durch *Trichophyton mentagrophytes*, neuerdings auch *Trichophyton interdigitale* genannt, also denjenigen Pilzarten, die auch am häufigsten die Tinea pedis hervorrufen.

Eine seltene Form der Onychomykose stellt die weiße superfizielle Form dar, die auch als Leukonychia trichophytica bezeichnet wird. Bei dieser Erkrankung dringen die Erreger – meist *Trichophyton interdigitale* – nur in obere Schichten des Nagelkeratins ein.

Entweder als Maximalvariante der beiden erstgenannten Formen oder als pilzbedingte Nagelerkrankung im Rahmen der chronischen mukokutanen Kandidose kann die dystrophische Onychomykose auftreten. Dabei liegt eine weitgehende Veränderung der Struktur des gesamten Nagelorgans vor. Wichtigster Erreger unter den Hefen ist hierbei *Candida albicans*.

Candida albicans, selten auch *Candida parapsilosis* und *Candida tropicalis*, können schließlich die Onychia et Paronychia candidosa hervorrufen. Zunächst besteht eine chronische Entzündung des Nagelwalles, proximal beziehungsweise lateral. In der Folge kommt es dann zu einer Schädigung der Nagelmatrix und einer unregelmäßigen Strukturierung der Nagelplatte: Querrillen und Verfärbung durch sekundäre bakterielle Besiedelung sind charakteristisch.

Neuerdings wird erwogen, unter praktischen Gesichtspunkten, und hier speziell dem Gesichtspunkt der Intervention, klinisch nur zwei Arten von Onychomykosen zu unterscheiden, nämlich diejenige mit und diejenige ohne Matrixbeteiligung. Dies soll die Wahl einer geeigneten Therapie erleichtern [4].

Die Onychomykose nimmt im Laufe des Erwachsenenalters an Häufigkeit zu, Kinder und Jugendliche sind nur selten betroffen. Angesichts des engen Zusammenhangs zwischen dem Auftreten von Tinea pedis speziell vom interdigitalen Typ sowie von Tinea unguium verwundert es nicht, dass beide Erkrankungen durch gleichartige Einflußgrößen begünstigt werden. Zu nennen sind insbesondere familiäre Prädisposition [5] sowie Fußfehlstellung [6].

Bedeutsam ist auch die Assoziation mit bestimmten in der alternden Industriegesellschaft häufiger werdenden Erkrankungen wie Diabetes mellitus und periphere arterielle Verschlusskrankheit [7]. Eine einmal aufgetretene Onychomykose kann – ohne Behandlung – über Jahre und Jahrzehnte bestehen bleiben. Mit einer Spontanheilung ist im Regelfall nicht zu rechnen.

Häufigkeit und Bedeutung

Im Fußbereich weisen etwa zehn Prozent der Erwachsenen eine isolierte Onychomykose, ebenfalls etwa zehn Prozent eine Tinea pedis, in der Regel vom interdigitalen Typ, und weitere zehn Prozent beide Erkrankungen gleichzeitig auf. Obwohl in den letzten Jahren umfassende Anstrengungen zur Bekämpfung von Fußmykosen unternommen worden sind, haben sie an Verbreitung in der Bevölkerung eher noch weiter zugenommen. Dies dürfte insbesondere mit dem Älterwerden der Bevölkerung zu tun haben, aber auch mit der Zunahme der Häufigkeit begünstigender Faktoren. Zu den bereits angeführten ist hier das veränderte Freizeitverhalten (Schwimmen, Saunabesuche) anzuführen.

Bedeutsam ist die Onychomykose des Fußes in mehrfacher Hinsicht; die vergleichsweise seltene Onychomykose der Hände kann grundsätzlich auch isoliert auftreten, in der Regel geht sie mit der der Füße einher.

Langsames Nagelwachstum wird immer wieder als Risikofaktor für Onychomykose diskutiert, eine neuere experimentelle Untersuchung konnte diese These jedoch nicht untermauern [8].

Onychomykose, speziell der Füße, beeinträchtigt die Lebensqualität in erheblichem und meßbarem Umfang [9]. Durch eine erfolgreiche Behandlung kann die Lebensqualität wesentlich gesteigert werden [10]. Es gilt jedoch festzuhalten, dass die

Lebensqualitätsforschung bei der Onychomykose vielfältige Kriterien zu berücksichtigen hat und die Methodologie noch einer Weiterentwicklung bedarf [11].

Festzuhalten ist darüber hinaus, dass die Onychomykose einen bedeutsamen Risikofaktor bezüglich schwerwiegender Folgeerkrankungen darstellt. Dies konnte speziell für das Erysipel des Unterschenkels in einer Fallkontrollstudie unzweifelhaft belegt werden [12]. Danach stellt eine durch Erregernachweis bestätigte Fußmykose ganz allgemein einen einschlägigen Risikofaktor dar (Odds Ratio [OR]: 2,4). Entsprechendes gilt im Besonderen nicht nur für die Tinea pedis vom interdigitalen Typ (OR: 3,2) und die plantare Tinea pedis (OR: 1,7), sondern auch für die pedale Onychomykose (OR: 2,2; $p < 0,001$).

Klinische und laboratoriumsmedizinische Diagnostik

Die Erkennung einer Onychomykose ist klinisch nur orientierend möglich. Die klinischen Zeichen erlauben das Stellen einer Verdachtsdiagnose. Ohne zusätzliche laboratoriumsmedizinische Untersuchung ist die Diagnose nicht gesichert. Aufgrund des klinischen Bildes muß die Onychomykose insbesondere abgegrenzt werden von einer Nagelpsoriasis, so genannten Ekzernägeln und gelegentlich auch einem Lichen ruber des Nagelorgans. Auch andere Formen von Nagelerkrankungen mit Onychodystrophie gilt es abzugrenzen.

Das hier Gesagte trifft auch auf den Experten, den Hautarzt, zu, umso mehr gilt es für den Betroffenen. Selbst bei entsprechender Vorerfahrung im Sinne der Patientenkarriere – Rezidive sind auch bei erfolgreicher Behandlung im Grundsatz möglich – kann vom Patienten keine sichere Einordnung seiner Erkrankung erwartet werden.

Die laboratoriumsmedizinische Diagnostik gründet wie bei der Tinea pedis seit langem auf zwei Säulen, einer raschen orientierenden und einer endgültigen. Zuzufolge der Leitlinie Onychomykose [13] ist von den orientierenden Verfahren im Regelfall das Nativpräparat durchzuführen. Der Nachweis von Pilzelementen (Hyphen und eventuell Sporen) bei der mikroskopischen Diagnostik weist auf eine Pilzinfektion des Nagelorgans hin. Eine Bestimmung der Gattung und Art des Pilzes ist auf diese Weise aber nicht möglich. Die Steigerung der Sensitivität des Verfahrens ist durch Durchführung der Fluoreszenzdiagnostik mittels Blankophor möglich.

Alternativ kommt die histopathologische Untersuchung unter Einbeziehung der PAS-Färbung in Betracht, was derzeit aber nicht durch eine Leitlinie abgedeckt ist [14, 15].

Angesichts der hohen Spezifität ist bis heute zusätzlich zu den mikroskopischen Verfahren die Kultur unverzichtbar. Sie kann bei geeigneter, gütegesicherter Durchführung als sichere Säule der Diagnostik verstanden werden. Beachtlich ist der relativ hohe Zeitaufwand: Bei Hefepilzen kann es zwei bis drei Tage dauern und bei Dermatophyten oft sogar zwei bis vier Wochen. Zuzufolge dem Mikrobiologischen Qualitätsstandard (MiQ) Pilzinfektionen [16, 17] ist es in vielen Fällen möglich, einen angezüchteten Dermatophytenstamm auf Artebene durch makroskopische und mikroskopische Beurteilung zu charakterisieren. Im Einzelfall kann eine weitergehende Subkultur notwendig werden, was den Zeitaufwand wesentlich vergrößert.

Die molekulare Diagnostik birgt das Potenzial, die notwendige Zeit für die definitive Diagnose der Onychomykose unter Einbeziehung der Charakterisierung der Art womöglich von vier Wochen auf zwei Tage zu reduzieren; das seit Jahren in der Entwicklung befindliche Verfahren [18] wurde in allerletzter Zeit weiter optimiert. Die praktische Anwendung steht bevor, ist aktuell aber noch nicht Teil der Versorgungsrealität.

Anders als bei anderen Infektionskrankheiten weithin üblich, liegt die klinische und laboratoriumsmedizinische Diagnostik bei der Onychomykose in der Hand eines Spezialisten, des Dermatologen. Die Dermatologen in Deutschland haben auf dem Gebiet

der Dermatomykologie ein anerkannt vorbildliches Qualitätsmanagementsystem implementiert [19].

Therapie

Liegen klinisch typische Zeichen einer Onychomykose vor und ist auf Artebene ein plausibler Erreger nachgewiesen, so ist eine Behandlung der Onychomykose unzweifelhaft angezeigt. Ausdrücklich sei festgestellt, dass es sich bei der Onychomykose – entgegen früher verbreiteter Auffassung – nicht um ein kosmetisches Problem handelt, sondern vielmehr um eine nosologische Entität von erheblichem Krankheitswert.

Die Behandlung der Onychomykose ist mit erheblichem Aufwand an Zeit und Geld verbunden. Vor diesem Hintergrund ist es besonders wichtig, dass effektive Behandlungsverfahren definitiv auch langfristig Heilung bringen können [20]. Bei der Wahl einer geeigneten Therapie ist das Ausmaß des mykotischen Nagelbefalls zu berücksichtigen und gegebenenfalls auch eine parallel bestehende sonstige Dermatomykose [21].

Bei einer Infektionskrankheit wie der Onychomykose ist die Eradikation des Erregers unzweifelhaft ein wichtiges Ziel. Darüber hinaus ist aber auch die Beseitigung der Krankheitserscheinungen ein gleichermaßen wichtiges therapeutisches Anliegen. Dies wird bei neueren Therapiestudien auch im Zusammenhang mit der Ermittlung der Effektivität berücksichtigt.

Ausdrücklich sei darauf hingewiesen, dass nicht immer mit einer vollständigen klinischen Erscheinungsfreiheit der betroffenen Nagelorgane bei erfolgreicher antimykotischer Therapie gerechnet werden kann. Gibt es doch gerade im Fußbereich nicht selten vorbestehende Nagelveränderungen im Sinne der Onychodystrophie.

Grundsätzlich kommt bei der Onychomykose eine Lokalbehandlung wie auch eine systemische Behandlung in Betracht. Nach aktueller Auffassung der Experten in Deutschland kann bei der häufigsten Form, der distalen Onychomykose, eine alleinige Lokalbehandlung versucht werden, wenn maximal 70 Prozent der Nagelplatte betroffen sind [13]. Andere Experten hingegen sind hierbei etwas zurückhaltender: Sie schlagen eine topische Monotherapie nur vor, wenn die Nagelplatte zu weniger als 50 Prozent befallen ist und keine Matrixbeteiligung vorliegt [22].

Bei der systemischen Therapie der Onychomykose kommen derzeit in Deutschland verschiedene Wirkstoffe in Betracht, nämlich Terbinafin, Itraconazol, Griseofulvin und Fluconazol. Insbesondere zu den drei erstgenannten Wirkstoffen liegen zahlreiche Studien vor. Zuzufolge einer Meta-Analyse randomisierter klinischer Studien zur Therapie der Onychomykose ist Terbinafin besser wirksam als Itraconazol und Griseofulvin. Aus der Sicht von Arzt wie Patient ist Terbinafin darüber hinaus besser verträglich als Itraconazol (Cochrane Collaboration Frankreich [23]).

Eine randomisierte kontrollierte Blindstudie zum Vergleich der klinischen Wirksamkeit von systemischen und topischen Mitteln liegt bislang nicht vor. Entsprechendes gilt für die relative klinische Wirksamkeit unterschiedlicher Topika. Grundsätzlich stehen in Deutschland zur topischen Therapie drei zugelassene Präparate zur Verfügung, nämlich Amorolfin-Nagellack, Ciclopirox-Nagellösung und ein anders zu handhabendes Bifonazol-Harnstoff-Präparat.

Die mykologischen Heilungsraten in den von der Cochrane Collaboration erfassten randomisierten kontrollierten Studien lagen mit einer Ausnahme bei über 50 Prozent, mit zwei Ausnahmen sogar bei wenigstens 70 Prozent. Die systemische Therapie zumindest mit Terbinafin kann somit heute die Mehrzahl der Patienten mit Onychomykose heilen.

Dennoch stellt sich die Frage, ob die Effektivität der antimykotischen Therapie noch weiter gesteigert werden kann. In diesem Zusammenhang wird unter anderem an die kombinierte systemische und topische Therapie gedacht. Eine experimentelle Grundlage findet dieser Gedanke in einer vergleichenden Studie, bei der die zusätzliche Anwendung von Amorolfin-Nagellack der alleinigen Gabe von Terbinafin als überlegen gefunden wurde [24].

Alternativ kommt eine verlängerte Anwendung von Terbinafin in Betracht. In einer großen randomisierten kontrollierten Studie war die viermonatige Anwendung von Terbinafin der dreimonatigen überlegen [25].

Nach der gültigen Leitlinie Onychomykose [13] können als adjuvante Maßnahmen atraumatische Nagelentfernung, etwa durch Schleifen, und Desinfektion von Schuhen und Strümpfen erwogen werden.

Beratung in der Apotheke

Nachdem mit dem GKV-Modernisierungsgesetz die Erstattungsfähigkeit der oben erwähnten, nicht verschreibungspflichtigen topischen Antimykotika zur Behandlung der Onychomykose weggefallen ist, wenden sich immer mehr Betroffene primär an den Apotheker. Es stellt sich deshalb die Frage, welchen Beitrag der Apotheker im Management der Onychomykose zu leisten vermag.

Anders als bei der Tinea pedis (vgl. die Stellungnahme der Gesellschaft für Dermopharmazie [26]) kommt die Selbstmedikation bei der Onychomykose in der Regel nicht in Betracht, da die Behandlung hier – im Gegensatz zu Fällen von Tinea pedis – langwierig und aufwendig ist. Wird der Apotheker auf die Behandlung einer vermuteten Onychomykose angesprochen, sollte er deshalb auf die Notwendigkeit der Diagnosesicherung hinweisen, insbesondere durch den Hautarzt als Spezialisten.

Bei der Auswahl eines geeigneten Arzneimittels kann der Apotheker sowohl im vertrauensvollen Gespräch mit dem behandelnden Arzt als auch mit dem Patienten mitwirken.

Literatur

- [1] Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, Haneke E, Hay R, Katsambas A, Roseeuw D, van de Kerkhof P, van Aelst R, Marynissen G: High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. *Mycoses* 46 (2003) 496-505
- [2] Ellis DH, Marley JE, Watson AB, Williams TG: Significance of non-dermatophyte moulds and yeasts in onychomycosis. *Dermatology* 194, Suppl 1 (1997) 40-42
- [3] Effendy I, Gasse A, Stangier U, van de Venne C: Wann ist eine alleinige topische Behandlung bei Onychomykosen sinnvoll? *Z Hautkr* 66 (1991) 620-627
- [4] Effendy I, Lecha M, de Chauvin MF, Di Chiacchio N, Baran R: Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19, Suppl 1 (2005) 8-12
- [5] Faergemann J, Correia O, Nowicki R, Ro BI: Genetic predisposition – understanding underlying mechanisms of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19, Suppl 1 (2005) 17-19
- [6] Tosti A, Hay R, Arenas-Guzman R: Patients at risk of onychomycosis – risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19, Suppl 1 (2005) 13-16

- [7] Piérard GE, Piérard-Franchimont C: The nail under fungal siege in patients with type II diabetes mellitus. *Mycoses* 48 (2005) 339-342
- [8] Yu HJ, Kwon HM, Oh DH, Kim JS: Is slow nail growth a risk factor for onychomycosis? *Clin Exper Dermatol* 29 (2004) 415-418
- [9] Katsambas A, Abeck D, Haneke E, van de Kerkhof P, Burzykowski T, Molenberghs G, Marynissen G: The effects of foot disease on quality of life: results of the Achilles Project. *Eur Acad Dermatol Venereol* 19 (2005) 191-195
- [10] Firooz A, Khamesipour A, Dowlati Y: Itraconazole pulse therapy improves the quality of life of patients with toenail onychomycosis. *J Dermatol Treat* 14 (2003) 95-98
- [11] Fouilloux B: Onychomycosis and quality of life. *Ann Dermatol Venereol* 130 (2003) 1275-1278
- [12] Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC, Kerl H, Paul C: Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology* 209 (2004) 301-307
- [13] Seebacher C, Abeck D, Brasch J, Effendy I, Fegeler W, Ginter-Hanselmayer G, Haake N, Hamm G, Hof H, Korting HC, Schlacke KH, Tietz HJ: Onychomykose (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/003). In: Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W (Hrsg.): *Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen*, 4. Aufl., S. 124-129. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin (2005)
- [14] Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD, Tishler HR, Najarian L: Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *Am Acad Dermatol* 49 (2003) 193-197
- [15] Reisberger EM, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM: Histopathological diagnosis of onychomycosis by periodic acid-Schiff-stained nail clippings. *Br J Dermatol* 148 (2003) 749-754
- [16] Haase G, Borg-von Zeppelin M, Bernhardt H et al: *Pilzinfektionen Teil I – Allgemeine Aspekte*, MiQ 14. Urban & Fischer, München (2001)
- [17] Haase G, Borg-von Zeppelin M, Bernhardt H et al: *Pilzinfektionen Teil II – Spezielle Pilzdiagnostik*, MiQ 15. Urban & Fischer, München (2001)
- [18] Bastert J, Korting HC: Diagnostische Methoden zur Spezies-spezifischen Differenzierung unterschiedlicher Dermatophyten. Möglichkeiten und Grenzen. *Dtsch Med Wschr* 123 (1998) 499-503
- [19] Korting HC: Total quality management in dermato-mycology in Germany. *Mycoses* 46 (2003) 2-4
- [20] Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JP, Paul C, Billstein S, Evans EGV: Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs itraconazole in onychomycosis: a 5-year blinded prospective follow-up study. *Arch Dermatol* 138 (2002) 353-357
- [21] Effendy I: *Nagelmykosen. Klinik, Diagnose und Therapie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2001)

[22] Lecha M, Effendy I, de Chauvin MF, Di Chiaccio N, Baran R: Treatment options – developement of consensus guidelines. J Eur Acad Dermatol Venereol 19, Suppl 1 (2005) 25-33

[23] Haugh M, Helou S, Boissel JP, Cribier BJ: Terbinafine in fungal infections of the nails: a meta-analysis of randomized clinical trials. Br J Dermatol 147 (2002) 118-121

[24] Baran R, Feuilhade M, Datry A, Goettmann S, Pietrini P, Viguie C, Badillet G, Larnier C, Czernielewski J: 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 (2000) 1177-1183

[25] Evans EGV, Sigurgeirsson B: Double blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. Br Med J 318 (1999) 1031-1035

[26] Klövekorn W, Korting HC, Kresken J, Schmid-Wendtner M, Schöffling U: Interdisziplinäres Management der Tinea pedis. Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V. vom 9. September 2004. www.gd-online.de

Diese Stellungnahme richtet sich an Ärzte und Apotheker. Sie gibt das Ergebnis einer Konsensuskonferenz, abgehalten am 19.10.2005 in Köln wieder, an der folgende Experten mitgewirkt haben:

Prof. Dr. I. Effendy, Bielefeld
Dr. A. Kiefer, Koblenz
Prof. Dr. H. C. Korting, München
Dr. J. Kresken, Viersen
Prof. Dr. T. Luger, Münster
PD Dr. M. Schmid-Wendtner, Bonn
Dr. U. Schöffling, Trier
Dr. K. Strömer, Mönchengladbach