

## S1-Leitlinie

# Onychomykose

AWMF-Register-Nr.: 013-003, 2022

ICD-10 Code: B35.1

Schlagworte: Onychomykose

Zitation der Leitlinie:

Nenoff P et al. S1-Leitlinie Onychomykose (AWMF-Register-Nr. 013-003) (2022) verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-003.html>

Stand: 12/05/2022

Gültig bis: 30/04/2027

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. Pietro Nenoff

Mölbiser Hauptstraße 8

D-04571 Rötha OT Mölbis

E-Mail: [nenoff@mykologie-experten.de](mailto:nenoff@mykologie-experten.de)

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	V
Abkürzungen .....	VI
1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick.....	2
2 Klinische Einleitung .....	4
2.1 Definition .....	4
2.2 Erreger und prädisponierende Faktoren.....	4
2.2.1 Dermatophyten .....	5
2.2.2 Hefepilze.....	6
2.2.3 Schimmelpilze.....	7
2.2.4 Mehrfachinfektionen und Besiedlung der Nägel mit Pilzen.....	9
2.2.5 Tinea unguium und weitere Tinea-Formen.....	10
2.2.6 Prädisponierende Faktoren der Onychomykose .....	10
2.3 Onychomykoseformen .....	11
2.4 Differenzialdiagnose.....	17
3 Hintergrundtexte mit Empfehlungen.....	17
3.1 Diagnostik .....	17
3.2 Materialgewinnung.....	18
3.3 Mikroskopie und Erregerbestimmung .....	20
3.3.1 Nativpräparat .....	20
3.3.2 Pilzkultur.....	21
3.3.3 Histologische Untersuchung mit PAS-Reaktion.....	23
3.3.4 Immunhistologischer Dermatophytennachweis im Nagel.....	24
3.3.5 Molekulare Methoden zum Erregernachweis bei Onychomykose.....	25
3.3.6 Resistenztestung der Dermatophyten .....	26
3.3.7 Diagnosestellung einer Onychomykose durch Nicht-Dermatophyten-Schimmelpilze (nondermatophyte moulds oder NDM) .....	28
3.4 Therapie.....	32
3.5 Behandlungsbeginn.....	33
3.6 Atraumatische Nagelabtragung bei Onychomykose der Zehennägel.....	33
3.7 Lokalbehandlung mit antimykotischem Nagellack .....	35
3.8 Systemische Therapie.....	39
3.8.1 Laborkontrollen vor und während der antimykotischen Therapie.....	39
3.8.2 Kontinuierliche systemische Therapie .....	40
3.8.3 Intermittierende oder Pulstherapie der Onychomykose.....	41

3.8.4	Wechselwirkungen von Terbinafin .....	45
3.8.5	Wechselwirkungen von Itraconazol.....	47
3.9	Auswahl der systemischen und topischen Therapie des Antimykotikums .....	50
3.10	Behandlung der Onychomykose mit Laser .....	50
3.10.1	Wirkmechanismen des Lasers auf Nagel und Nagelbett.....	51
3.10.2	Laserwirkung auf Pilze in vitro.....	51
3.11	CO <sub>2</sub> -Laser.....	52
3.12	1064 nm Nd:YAG-Laser.....	52
3.13	Diodenlaser.....	53
3.13.1	Komplikationen der Lasertherapie der Onychomykose.....	55
3.14	Behandlung der Onychomykose mit photodynamischer Therapie .....	55
3.15	Plasmatherapie .....	55
3.16	Prophylaxe nach Behandlung der Onychomykose.....	56
3.17	Rezidivprophylaxe durch Desinfektion des Schuhwerks .....	56
3.18	Onychomykosen durch Nicht-Dermatophyten-Schimmelpilze (nondermatophyte moulds oder NDM).....	58
3.19	Onychomykose im Kindesalter .....	58
3.19.1	Terbinafin bei Onychomykose im Kindesalter.....	59
3.19.2	Itraconazol bei Kindern mit Onychomykose .....	59
3.19.3	Fluconazol bei Kindern mit Onychomykose .....	60
3.19.4	Lokaltherapie der Onychomykose und Tinea pedum im Kindesalter .....	62
3.20	Folgeerkrankungen und Komplikationen der Onychomykose.....	63
4	Literatur .....	64
5	Algorithmus / Tools zur Implementierung .....	77
6	Limitationen der Leitlinie.....	77
7	Forschungsbedarf.....	77
8	Informationen zu dieser Leitlinie .....	78
8.1	Projektdaten .....	78
8.2	Expert*innenkommission und Methodengruppe.....	79
8.3	Hinweise zur Anwendung von Leitlinien .....	81
8.4	Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie.....	81
8.5	Beteiligung von Interessengruppen .....	81
8.6	Finanzierung .....	81
8.7	Umgang mit Interessenkonflikten.....	82
9	Methodik .....	83

9.1 Literaturrecherche .....	83
9.2 Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	83
9.3 Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz.....	83
9.4 Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik.....	83
9.5 Begutachtung der Leitlinie.....	84
9.6 Aktualisierung der Leitlinie .....	84
9.7 Verwertungsrechte .....	84
9.8 Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten.....	85

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick .....	2
Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen Erreger der Onychomykose.....	8
Tabelle 3: Diagnosekriterien einer nondermatophyte moulds (NDM).....	31
Tabelle 4: Aktuell in Deutschland zugelassene antimykotisch wirksame Nagellack-Präparationen mit Inhaltsstoffen und Anwendungsfrequenzen .....	36
Tabelle 5: Laborkontrollen unter systemischer antimykotischer Therapie .....	39
Tabelle 6: Systemische Behandlung der Onychomykose bei Erwachsenen.....	44
Tabelle 7: Terbinafin Wechselwirkungen.....	46
Tabelle 8: Itraconazol Wechselwirkungen .....	47
Tabelle 9: Auswahl des Antimykotikums in Abhängigkeit vom isolierten Erreger .....	50
Tabelle 10: Behandlung der Onychomykose durch Hefepilze.....	57
Tabelle 11: Behandlung der Onychomykose bei Kindern .....	60
Tabelle 12: Projektdaten - Übersicht .....	78
Tabelle 13: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe .....	79
Tabelle 14: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation.....	83

## Abkürzungen

AFXL	Ablativ fraktionale Laser
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
C.	<i>Candida</i>
CVI	Chronisch-venöse Insuffizienz
d	Tage
D	Deutschland
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSO	Distolaterale subunguale Onychomykose
E.	<i>Epidermophyton</i>
ECOFF	Epidemiological cut-off value
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
$\gamma$ -GT	Glutamyltransferase
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KOH	Kaliumhydroxid
M.	<i>Microsporum</i>
MALDI-TOF-MS	Matrix-assisted laser desorption time-of-flight-Massenspektrometrie
mg	Milligramm
N.	<i>Nannizzia</i>
NaOH	Natriumhydroxid
NDM	nondermatophyte moulds
NGS	Next Generation Sequencing
OM	Onychomykose
PAS	Periodic acid–Schiff reaction
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
PWO	Proximale weiße subunguale Onychomykose
SDS	Sodium dodecyl sulfate (Natriumlaurylsulfat)
spp.	Abk. für Spezies (Plural) = die Arten
SUBA	super bioavailability
T.	<i>Trichophyton</i>

TEAH	Tetraethylammoniumhydroxid
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TDO	Total dystrophische Onychomykose
WSO	Weiße superfizielle Onychomykose

## 1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

Die Onychomykose ist eine Pilzinfektion des Nagelorgans und betrifft sowohl Finger- als auch Zehennägel. Sie wird in Europa vor allem durch Dermatophyten verursacht und hat keine Selbstheilungstendenz. Die Behandlung der Onychomykose basiert auf dem klinischen Bild und dem Erregernachweis.

In der folgenden Übersichtstabelle werden die wichtigsten Empfehlungen dieser Leitlinie dargestellt. Ausführlichere Informationen finden sich im Leitlinientext.

*Tabelle 1: Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick*

Diagnose-Sicherung	Nagelmateriale (Nagelspäne) sollte möglichst an der proximalen Grenze der sichtbaren Nagelveränderung gewonnen werden (optimal durch Fräsen). Alle Proben sollten direktmikroskopisch, kulturell und/oder mit molekularen Methoden untersucht werden. Eine Resistenztestung ist üblicherweise nicht erforderlich, sollte jedoch im Einzelfall bei Verdacht auf Terbinafin-Therapieversagen erwogen werden.		
Therapie	Folgende Behandlungsziele sind in der Therapie der Onychomykose zu definieren (1-3): 1. Vollständige Beseitigung des Erregers so schnell und sicher wie möglich, definiert durch eine negative Kontrolluntersuchung (möglichst PCR Methode); 2. Klinisch weitgehend (definiert meist als < 5 bis 10 % Rest-Veränderung am distalen Nagelrand) gesunde Nägel; 3. Verhinderung weiterer Übertragung bzw. Unterbrechung von Infektionsketten.  Die atraumatische Nagelabtragung wird als adjuvante Maßnahme vor der lokalen und systemischen antimykotischen Behandlung der Onychomykose zur Reduktion des Pilz-befallenen und hyperkeratotischen Nagelmateriale empfohlen		
Lokaltherapie	Eine Lokaltherapie mit antimykotischem Nagellack wird bei leichten oder mäßig ausgeprägten Nagelinfektionen (distale subunguale Onychomykose, weiße oberflächliche Onychomykose, max. 40% der Nageloberfläche betroffen und / oder max. 3/10 Zehennägeln betroffen) empfohlen.		
	Das Feilen oder Aufrauen wird zur Reduktion der erkrankten Nagelbestandteile empfohlen.		
	Nagellackpräparation	Anwendungsfrequenz	
	Amorolfin-HCl 5 % Acryl-Nagellack (bis 80 % Nageloberfläche)	1 x pro Woche	
	Ciclopirox 8 % Acryl-Nagellack	alle 2 Tage, ab 2. Monat...2 x pro Woche	
	Ciclopirox 8 % Nagellack wasserlöslich + HP-Chitosan (Biopolymer Hydroxypropylchitosan (HPCH))	1 x tgl.	
	Terbinafin (78,22 mg Terbinafin/ml Nagellack) wasserlöslicher Nagellack + HP-Chitosan (Biopolymer Hydroxypropylchitosan (HPCH))	1 x tgl. für 4 Wochen, dann 1 x pro Woche	
Systemtherapie	Bei mittelschwerer und schwerer Onychomykose wird empfohlen - falls keine Kontraindikationen bestehen - stets oral (systemisch) zu behandeln. Eine antimykotische Kombinationstherapie - oral und topisch - sollte dabei angestrebt werden.		
	Terbinafin	Fluconazol	Itraconazol
	250 mg 1 x täglich Zehennagelbefall: 12 Wochen alleiniger Fingernagelbefall: 6 Wochen	150 mg einmal pro Woche für 3-6 Monate bei Onychomykose der Fingernägel und 6-12 Monate bei Zehennagel-Befall	Intervalltherapie 400 mg täglich (2 x 2 Kapseln á 100 mg am Tag (400 mg) für 1 Woche, danach drei Wochen Pause = 1 Puls. Drei Pulse (1 Woche Itraconazol + 3 Wochen Pause) oder 3 Monate bei Zehennagelbefall. Bei Fingernagel-Onychomykose kürzer, ggf. nur 2 Pulse.



			Kontinuierliche Gabe: Konventionelles Itraconazol Einmal täglich 200 mg (2 Hartkapseln) für 3 Monate, bei Fingernagelbefall auch kürzer. SUBA-Itraconazol Bei Tinea unguium 2 Kapseln á 50 mg (= 100 mg/d) täglich für 12 Wochen.
	Intermittierende Niedrigdosis-Terbinafin-Therapie* (1) (*Off-Label-Use. Nicht durch Studien belegt. „Expert*innenmeinung“) Anflutphase: 250 mg Terbinafin täglich für 3 Tage, danach einmal 250 mg pro Woche bis zur klinischen Heilung (bis zu 1 Jahr)		Intermittierende Niedrigdosis-Itraconazol-Therapie* (2) (*Off-Label-Use. Nicht durch Studien belegt. „Expert*innenmeinung“) Anflutphase: 2 x 100 mg SUBA-Itraconazol (2 x 2 Kapseln á 50 mg) für 3 Tage, danach Erhaltungstherapie einmal wöchentlich 2 x 100 mg SUBA-Itraconazol (= 2 x 2 Kapseln á 50 mg SUBA-Itraconazol) bis zur klinischen Heilung (bis zu 1 Jahr)
Lokal- und Systemtherapie im Kindesalter	Bei initialer Onychomykose im Kindesalter wird die topische Therapie empfohlen.		
	Bei fortgeschrittener Onychomykose im Kindesalter wird die systemische Therapie empfohlen.		
	Terbinafin* (*Off-Label-Use)	Fluconazol* (*Off-Label-Use)	Itraconazol* (*Off-Label-Use)
	62,5 mg/Tag bei einem KG von <20 kg oder 125 mg/Tag bei >20-40 kg KG oder 250 mg/Tag bei >40 kg KG. Kontinuierliche Gabe für 12 Wochen.	3-5 mg/kg KG (bis maximal 50 mg/die) bis zum gesunden Herauswachsen der Nägel.	5 mg /kg KG einmal täglich. Kapseln mit der Hauptmahlzeit, die Lösung frühestens eine Stunde nach dem Essen auf nüchternen Magen. Praktisches Vorgehen: 50 mg täglich bei KG <20 kg oder 100 mg täglich bei >20 kg KG. Unter 10 kg KG streng Körpergewicht-adaptiert.
	Intermittierende Niedrigdosis-Therapie (1) (Nicht durch Studien belegt. „Expert*innenmeinung“) Anflutphase: Terbinafin entsprechend Körpergewicht dosiert (siehe oben) täglich für 3 Tage, danach eine Dosis pro Woche bis zur klinischen Heilung (bis zu 1 Jahr).	Intermittierende Therapie 6 mg/kg KG einmal pro Woche für 3-6 Monate bei Onychomykose der Fingernägel und 6-12 Monate bei Zehennagel-Befall. Bis zur klinischen Heilung (bis zu 1 Jahr)	Intermittierende Niedrigdosis-Therapie (2)(Nicht durch Studien belegt. „Expert*innenmeinung“) SUBA-Itraconazol: Kinder 7-12 Jahre 2 x 50 mg für 3 Tage (Anflutphase), danach einmal wöchentlich 2 x 50 mg SUBA-Itraconazol. Bei Kindern <7 Jahren: 50 mg täglich für 3 Tage (Anflutphase), danach Applikation einmal wöchentlich 50 mg. Bis zum gesunden Herauswachsen der Nägel.

Auswahl des Anti- myko- tikums	Dermatophyten: <b><i>Trichophyton rubrum</i></b> (häufigster Verursacher) <b><i>Trichophyton interdigitale</i></b> (zweithäufigster Verursacher)	<b>Topisch:</b> Amorolfin- oder Ciclopiroxolamin-Nagellack <b>Systemisch:</b> Terbinafin ( <i>T.rubrum</i> + <i>T.interdigitale</i> ), Fluconazol ( <i>T.rubrum</i> ), Itraconazol ( <i>T.rubrum</i> + <i>T. interdigitale</i> )
	Hefen: <b><i>Candida albicans</i> und</b> <b><i>Candida parapsilosis</i></b> (oft bei Fingernägeln)	<b>Topisch:</b> Amorolfin- oder Ciclopiroxolamin-Nagellack Ggf. zusätzlich <b>systemisch:</b> Fluconazol p.o. (kontinuierlich oder Intervalltherapie) oder Itraconazol, bei <i>Candida parapsilosis</i> auch Terbinafin möglich
	Schimmelpilze: <b><i>Scopulariopsis brevicaulis</i></b> (häufig)	<b>Topisch:</b> Atraumatische Nagelentfernung mit 40 % Urea-Paste. Amorolfin- oder Ciclopiroxolamin-Nagellack, ggf. Amphotericin B* (als Suspension, *Off-Label-Use) Oft kein Ansprechen auf systemische antimykotische Therapie; Ausnahme: <i>Aspergillus</i> spp., <i>Onychocola canadensis</i> (neu: <i>Arachnomyces nodosetosus</i> ): Terbinafin p.o. wirkt im Einzelfall

## 2 Einleitung

Die vorliegende S1-Leitlinie ist eine Aktualisierung der 2006 letztmals erschienenen deutschen Leitlinie für Onychomykose (3).

### 2.1 Definition

Die Onychomykose ist eine chronische Pilzinfektion der Finger- und/oder Zehennägel und führt zu einer langsamen Zerstörung der Nagelplatte. In unserer Region und generell in der gemäßigten Klimazone – neben Deutschland auch Europa sowie Nordamerika - sind die Erreger überwiegend Dermatophyten. Aber auch Onychomykosen durch Hefe- und Schimmelpilze sind möglich. Bei einer Nagelpilzinfektion, die ausschließlich durch Dermatophyten bedingt ist, spricht man auch von einer Tinea unguium. Unter Tinea pedum versteht man die Fußpilzinfektion durch einen Dermatophyten. Bei Tinea unguium der Fingernägel ist ebenfalls häufig eine Tinea manuum, die Infektion der Haut an den Händen und Fingerzwischenräumen, anzutreffen.

### 2.2 Erreger und prädisponierende Faktoren

In einer retrospektiven Untersuchung von ambulanten Patienten in Deutschland mit Verdacht auf Nagelpilzinfektionen fanden sich 68 % Dermatophyten, 29 % Hefepilze und nur in 3 % Schimmelpilze (4). *Trichophyton (T.) rubrum* war in einer Metaanalyse mit 65 % der häufigste Erreger der Onychomykose, außerdem fanden sich 13,3 % Schimmelpilze und 21,1 % Hefepilze (5).

### 2.2.1 Dermatophyten

Eine Onychomykose oder Tinea unguium wird überwiegend durch anthropophile Dermatophyten verursacht, gelegentlich können jedoch auch geophile, sehr selten zoophile Dermatophyten bei Onychomykose als ursächliches Agens isoliert werden (6).

#### Anthropophile Dermatophyten

Der häufigste Erreger der Onychomykose ist *T. rubrum*, gefolgt von *T. interdigitale*, einem ebenfalls anthropophilen Dermatophyten, der früher als *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* eingeordnet wurde. In einer aktuellen epidemiologischen Studie aus Belgien war *T. rubrum* das Hauptpathogen bei Onychomykose. Von 2012 bis 2016 stieg dort der Anteil von *T. rubrum* von 59.8 % auf 83.8 % (p 0.0001) (7). Eine ebenfalls aktuell publizierte Multicenterstudie aus Deutschland wies bei Onychomykose exklusiv *T. rubrum* (84,3 %) und *T. interdigitale* (15.7 %) nach (8). In der Schweiz werden 99 % der Tinea unguium und Tinea pedum durch *T. rubrum* und *T. interdigitale* verursacht (Prävalenz-Verhältnis von 3:1) (9). In Australien wurde die Prädominanz von *T. interdigitale* im podologisch gewonnenen Nagelplattenstaub nachgewiesen (10).

*Epidermophyton (E.) floccosum* findet sich weltweit und auch in Deutschland nach wie vor bei Tinea pedum und kann auch eine Tinea unguium verursachen (11). Beispielsweise im Irak und Iran hat *E. floccosum* eine hohe Prävalenz und wird dort auch bei Onychomykose isoliert (12).

Mit *T. tonsurans* als „Emerging Pathogen“ in Deutschland und Europa (13) muss bei Onychomykose im Einzelfall gerechnet werden, in Ländern mit hoher Prävalenz von *T. tonsurans* (USA und Großbritannien) häufiger.

*T. violaceum* als häufigster Dermatophyt in tropischen und subtropischen Ländern Afrikas verursacht ebenfalls eine Onychomykose, insbesondere die Tinea unguium der Fingernägel. Infektionsquelle für eine Nagelinfektion der Fingernägel ist die Tinea capitis, durch Kratzen an der Kopfhaut gelangt *T. violaceum* unter die Fingernägel. Ähnlich verhält es sich bei *T. soudanense*, ein anthropophiler Dermatophyt mit hoher Prävalenz in Westafrika. In Afrika tritt die Tinea unguium der Fingernägel in Folge von Kratzen oft neben einer Tinea corporis und Tinea capitis im Kindesalter auf (14, 15).

*T. schönleinii* oder *T. schoenleinii* als primäre Ursache des Favus ist eine Rarität als Erreger einer Onychomykose. In Ägypten, Iran und Ländern des Nahen Ostens sowie Zentralasien, vor allem China, kommt dieser anthropophile Dermatophyt vor, in Europa nur sehr sporadisch (16). Macura et al. haben *T. schoenleinii* bei einer Onychomykose isoliert (17).

*Microsporum (M.) ferrugineum* wurde vor langer Zeit als Ursache einer kombinierten Onychomykose zusammen mit *T. rubrum* beschrieben, fand sich aber auch aktuell wieder in Belgien bei Nagelpilzinfektionen (7, 18).

### Zoophile Dermatophyten

Zoophile Dermatophyten sind nur im Ausnahmefall Ursache einer Onychomykose. So kann *T. verrucosum* als Erreger der „Kälberflechte“ selten die (Finger-)Nägel befallen (19).

*Trichophyton benhamiae* (früher *Arthroderma benhamiae*) als meist vom Meerschweinchen auf den Menschen übertragener zoophiler Dermatophyt findet sich im Einzelfall ebenfalls bei einer Onychomykose (20).

*M. canis* wurde in Italien, Iran und auch Südamerika, Mexiko, als Onychomykose-Erreger isoliert (21, 22).

Von *Nannizzia* (*N.*) *nana* (früher *M. nanum*) existiert eine Einzelbeschreibung einer Onychomykose beim Menschen durch den meist vom Schwein übertragenen zoophilen Dermatophyten (23). Dasselbe gilt auch für *Lophophyton gallinae* (früher *T. gallinae*), den seltenen, von Hühnern auf den Menschen übertragenen zoophilen Dermatophyten, der sich im Ausnahmefall als Onychomykoseerreger in Deutschland fand (24).

### Geophile Dermatophyten

*Nannizzia gypsea* (früher: *M. gypseum*) ist der bekannteste Vertreter innerhalb der Gruppe der geophilen Dermatophyten, welche bei Onychomykose – wenngleich selten - isoliert werden können.

Andere geophile Dermatophyten bei Onychomykose sind *N. praecox* und *N. persicolor* (7).

*Arthroderma quadrifidum* – früher als *T. terrestre* bekannt – ist ebenfalls ein geophiler Dermatophyt und gilt als apathogener Besiedler der Haut und Nägel an den Füßen. Inwieweit dem Nachweis von *Arthroderma quadrifidum* aus Nagelmateriale (Nagelspäne) Krankheitswert zukommt, ist demzufolge nicht klar.

### 2.2.2 Hefepilze

Sproß- oder Hefepilze lassen sich regelmäßig aus Nagelproben bei Verdacht auf eine Onychomykose nachweisen. Es kann sich dabei um eine *Candida*-Onychomykose handeln. Möglich ist jedoch auch, dass die Hefepilze lediglich sekundär im Sinne einer Besiedlung wachsen und keinen Krankheitswert besitzen. Beim Nachweis der Hefepilze von Fingernägeln ist eine Onychomykose wahrscheinlicher (25), als bei Anzüchtung der *Candida*-Arten von Zehennagelmateriale. Neben *Candida* (*C.*) *albicans* wird aus Nagelmateriale bei Onychomykose häufiger auch *C. parapsilosis* isoliert (4). Aktuell wird beobachtet, dass vermehrt Hefepilze bei Nagelpilzinfektionen nachweisbar sind (26).

*C. albicans* ist Erreger der chronischen mukokutanen Candidose, bei welcher auch der Nagelapparat betroffen ist (27). Bei einem marokkanischen Patienten mit chronisch-mukokutaner Candidose und oralem Soor, chronischer Candidose der Nägel sowie Gingivostomatitis herpetica fand sich eine STAT1GOF (Gain of function)-Mutation (28). Diese Mutation betrifft die Bildung von Interleukin (IL)-17, einem für die mukokutane Abwehr gegen *Candida* essentiellen Zytokin.

Selbst *Malassezia furfur* als lipophiler Hefepilz, der zur physiologischen Hautflora gehört, ließ sich bei einem immunsupprimierten Patient\*innen nach Lebertransplantation als Ursache einer Onychomykose nachweisen (29). Dies muss jedoch kritisch hinterfragt werden.

Darüber hinaus gibt es zunehmend auch Berichte über seltene Hefepilze, die bei Onychomykose isoliert wurden oder auch als deren Ursache angesehen werden (30). So wurden gerade *Candida duobushaemulonii*, *Meyerozyma caribbica* und *Cutaneotrichosporon* (früher *Trichosporon*) *dermatis* erstmals als Ursache einer Onychomykose beschrieben.

Auch *Rhodotorula minuta* - eine „rote Hefe“, die überwiegend als apathogen angesehen wird, fand sich in China bei der Onychomykose einer 15-jährigen Schülerin und wurde mit Itraconazol erfolgreich behandelt (31). Als Rarität muss auch eine Onychomykose durch *Kodamaea ohmeri*, eine zur Ordnung *Saccharomycetales* innerhalb der *Ascomycetes* gehörende Hefe, angesehen werden. Dasselbe betrifft die durch die Alge *Prototheca wickerhamii* hervorgerufene sog. Onycoprotothecosis (32).

### 2.2.3 Schimmelpilze

Schimmelpilze - „nondermatophyte moulds“ (NDM) - werden als „Emerging Pathogens“ bei der Onychomykose angesehen. Weltweit sollen ca. 10 % der Onychomykosen durch NDM verursacht werden (33). In subtropischen und tropischen Regionen ist der Anteil der NDM-Onychomykosen höher als in gemäßigten Zonen. In Indien fanden sich NDM-Onychomykosen bei 18,6 % der Patient\*innen, im Iran sogar bei 51,1 % (34, 35). In den USA wurden insgesamt 8816 podiatrisch erhaltene Nagelstaubproben mittels Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaktion, PCR) und Next Generation Sequencing (NGS) auf das Vorkommen von Pilzen und Bakterien untersucht (36). Es fanden sich nur in 50 % der verdächtigen Nägel sowohl Pilze als auch Bakterien. Das unterstreicht die weitverbreitete These, dass nur bei der Hälfte der klinisch als Onychomykose imponierenden Nagelveränderungen auch tatsächlich eine Onychomykose vorliegt. In diesen Proben war *T. rubrum* mit 40 % der häufigste Mikroorganismus. Schimmelpilze bzw. nondermatophyte moulds ließen sich in 11 % der Pilz-positiven Proben nachweisen.

In Japan wurden dagegen in einem 5-Jahres-Zeitraum (2015 bis 2019) lediglich 13 (0,5 %) NDM-Onychomykosen bei insgesamt 2591 Onychomykose-Patient\*innen innerhalb eines Kollektives von 106.703 ambulanten Patient\*innen nachgewiesen (37). Diese Zahl erscheint plausibel und deckt sich mit Erfahrungen der Leitlinienautoren aus Deutschland.

Lange bekannt als Ursache einer Schimmelpilz-Onychomykose - insbesondere der Großzehennägel - ist *Scopulariopsis brevicaulis* (38). Als „Emerging Pathogen“ wird *Fusarium* immer häufiger bei Onychomykose isoliert (39). Die Frage dabei ist, ob es sich um eine Schimmelpilzinfektion des Nagelapparates, oder eine saprophytäre Besiedlung von *Fusarium*-Arten auf einem anderweitig

pathologisch veränderten Nagel handelt (40). Hilfreich können hier semiquantitative Angaben zum kulturellen Erregernachweis sein. Während das Wachstum von nur wenigen Kolonien wenig relevant erscheint, deuten Angaben wie massenhaftes Wachstum oder Wachstum aus jedem Nagelspan auf eine pathogenetische Bedeutung des Erregers hin. In der Schweiz fand sich bei histopathologisch nachgewiesener Onychomykose unter 30 Isolaten von *Fusarium* an erster Stelle *Neocosmospora solani* (früher: *Fusarium solani*), gefolgt von *Fusarium oxysporum*, *Fusarium dimerum* und *Fusarium* spp. (41). *Fusarium solani* kann eine persistierende Onychomykose verursachen (42).

*Neoscytalidium dimidiatum* (früher: *Scytalidium dimidiatum*, erstmals 1933 als *Hendersonula toruloidea* beschrieben) und die eng verwandte oder konspezifische Art *Neoscytalidium hyalinum* sind selten differenzierte, schnell wachsende Schimmelpilze. Beide sind schon lange bekannt als Erreger von Onychomykosen, aktuell werden sie wieder vermehrt nachgewiesen aus Nagelmaterial (43, 44). Seltene Erreger einer Schimmelpilz-Onychomykose sind *Purpureocillium lilacinum* (Synonym *Paecilomyces lilacinus*) (45) und der erst 1990 von Sigler and Congly neu beschriebene Schimmelpilz *Onychocola canadensis* (neu: *Arachnomycetes nodosetosus*) (46, 47). Weitere Schimmelpilze, die bei Onychomykose gefunden werden, sind *Aspergillus* spp. (48), u. a. *Aspergillus fumigatus* und *Aspergillus ochraceopetaliformis* (49), *Sarocladium* spp. (früher *Acremonium* spp.), *Pseudogymnoascus pannorum* (früher *Chrysosporium pannorum* oder *Geomyces pannorum*) (50), *Arthrographis kalrae* (51) und *Chaetomium globosum* (52).

Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen Erreger der Onychomykose (17, 53–60)

Dermato phyten	Erreger		Hauptwirt	Häufigkeit
				vorzugsweise apathogener Besiedler, selten
	<i>Arthroderma</i>	<i>quadrifidum</i>	geophil	Besiedler, selten
	<i>Epidermophyton</i>	<i>floccosum</i>	anthropophil	selten
	<i>Lophophyton</i>	<i>gallinae</i>	zoophil	apathogener Besiedler, Einzelbeschreibung
	<i>Microsporum</i>	<i>canis</i>	zoophil	selten
	<i>Microsporum</i>	<i>ferrugineum</i>	anthropophil	Einzelbeschreibung
	<i>Nannizzia</i>	<i>fulva</i>	geophil	selten
	<i>Nannizzia</i>	<i>praecox</i>	geophil	Einzelbeschreibung
	<i>Nannizzia</i>	<i>persicolor</i>	geophil	Einzelbeschreibung
	<i>Nannizzia</i>	<i>nana</i>	zoophil	Einzelbeschreibung
	<i>Nannizzia</i>	<i>gypsea</i>	geophil	selten
	<i>Trichophyton</i>	<i>rubrum</i>	anthropophil	<b>häufigster Verursacher</b>
	<i>Trichophyton</i>	<i>interdigitale</i>	anthropophil	<b>zweithäufigster Verursacher</b>
	<i>Trichophyton</i>	<i>tonsurans</i>	anthropophil	selten
				In Afrika vorkommend, selten
	<i>Trichophyton</i>	<i>violaceum</i>	anthropophil	bei Tinea unguium der Fingernägel
	<i>Trichophyton</i>	<i>soudanense</i>	anthropophil	In Afrika vorkommend, selten
	<i>Trichophyton</i>	<i>schönleinii</i>	anthropophil	Einzelbeschreibung
	<i>Trichophyton</i>	<i>verrucosum</i>	zoophil	Einzelbeschreibung
	<i>Trichophyton</i>	<i>benhamiae</i>	zoophil	Einzelbeschreibung

<b>Hefen</b>	<i>Candida</i>	<i>albicans</i>	<b>oft, bei Fingernägeln</b>
	<i>Candida</i>	<i>parapsilosis</i>	<b>oft, bei Fingernägeln</b>
	<i>Candida</i>	<i>spp.</i>	Einzelbeschreibungen
	<i>Candida</i>	<i>duobushaemulonii</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Cutaneotrichosporon</i>	<i>dermatis</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Kodamaea</i>	<i>ohmeri</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Malassezia</i>	<i>furfur</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Meyerozyma (Candida)</i>	<i>guilliermondii</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Meyerozyma</i>	<i>caribbica</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Rhodotorula</i>	<i>minuta</i>	Einzelbeschreibung
<b>Schimmel pilze</b>	<i>Arthrographis</i>	<i>kalrae</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Aspergillus</i>	<i>spp</i>	Einzelbeschreibungen
	<i>Aspergillus</i>	<i>citrinoterreus</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Aspergillus</i>	<i>flavus</i>	selten
	<i>Aspergillus</i>	<i>fumigatus</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Aspergillus</i>	<i>minisclerotigenes</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Aspergillus</i>	<i>niger</i>	selten
	<i>Aspergillus</i>	<i>ochraceus</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Aspergillus</i>	<i>ochraceopetaliformis</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Aspergillus</i>	<i>terreus</i>	selten
	<i>Aspergillus</i>	<i>tubingensis</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Aspergillus</i>	<i>versicolor</i>	selten
	<i>Fusarium</i>	<i>oxysporum</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Fusarium</i>	<i>dimerum</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Neocosmospora</i> ( <i>Fusarium</i> )	<i>solani</i>	Einzelbeschreibung
	<i>Neoscytalidium</i>	<i>dimidiatum</i>	selten
	<i>Neoscytalidium</i>	<i>hyalinum</i>	selten
	<i>Onychocola</i> ( <i>Arachnomycetes</i> <i>nodosetosus</i> )	<i>canadensis</i>	selten
	<i>Pseudogymnoascus</i>	<i>pannorum</i>	selten
	<i>Purpureocillium</i>	<i>lilacinum</i>	selten
	<i>Sarocladium</i> (früher <i>Acremonium</i> )	<i>spp.</i>	selten
	<b><i>Scopulariopsis</i></b>	<b><i>brevicaulis</i></b>	<b>häufig</b>

#### 2.2.4 Mehrfachinfektionen und Besiedlung der Nägel mit Pilzen

Bei der mykologischen Untersuchung von Nagelmateriale bei Onychomykose-Verdacht finden sich oft mehrere Pilze gleichzeitig. Es handelt sich dann eher nicht um eine Doppel- oder Dreifachinfektion. Wenn neben einem Dermatophyten Hefe- und/oder Schimmelpilze nachgewiesen werden, sind Letztere nur als sekundäre Besiedlung der pathologisch veränderten Nägel anzusehen. In Brasilien, Kanada und Israel wurde bei Onychomykose mit molekularen Methoden auf Mischinfektionen durch Dermatophyten und fünf NDM untersucht. Es fand sich bei 98 % *T. rubrum*, bei 39 % lagen

Mischinfektionen vor. Diese betrafen vor allem Patient\*innen aus Brasilien, weniger aus Israel oder Kanada. Sowohl die Prävalenz von Dermatophyten-Infektionen als auch von Mischinfektionen – Dermatophyt plus NDM – steigt in der älteren Bevölkerung weltweit in allen betrachteten Ländern an (61). Beschrieben wurde außerdem eine Onychomykose der Zehennägel durch *T. rubrum* mit sekundärer Infektion durch *Aspergillus versicolor* bei einem 12jährigen Mädchen mit funktioneller Durchblutungsstörung (62).

#### 2.2.5 Tinea unguium und weitere Tinea-Formen

Die Onychomykose ist oft assoziiert mit anderen Formen der Dermatophytosen, an erster Stelle mit der Tinea pedum. In einer polnischen Studie mit 2761 Patient\*innen mit Onychomykose der Zehennägel hatten 1181 (42 %) gleichzeitig eine Dermatophytose der Haut. Das war an erster Stelle eine Tinea pedum (33,8 % aller Patient\*innen). Darüber hinaus fanden sich Fingernagel-Onychomykosen (7,4 %), Tinea cruris (4,2 %), Tinea corporis (2,1 %), Tinea manuum (1,6 %) und Tinea capitis (0,5 %) (63). Die Übertragung der Erreger erfolgt durch Autoinokulation von einer Onychomykose der Zehennägel zu den Händen, den Leisten, auf den Körper bis hin zum Bart und dem Kapillitium (64–66).

#### 2.2.6 Prädisponierende Faktoren der Onychomykose

In der Regel werden keine gesunden Nägel befallen und es sind zum Entstehen einer Onychomykose prädisponierende Faktoren erforderlich, die die Infektion fördern und einen ausgeprägten Befall ermöglichen. Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten, wie chronisch-venöse Insuffizienz (CVI) und periphere arterielle Verschlusskrankheiten stehen dabei an erster Stelle (67, 68). Stoffwechselstörungen, wie Diabetes mellitus, gelten neben erblichen Anlagen ebenfalls als disponierende Faktoren (69). Insbesondere bei jungen Gesunden findet sich häufig eine Schädigung der Nagelplatte infolge von Traumen (oft im Haushalt oder durch Sport) oder nach Verletzung durch Pediküre. Für die Neigung zu einer distale subunguale Onychomykose durch *T. rubrum* wurde ein autosomal-dominantes Vererbungsmuster nachgewiesen (70). Dafür spricht auch die häufige vertikale intrafamiliäre Übertragung der Onychomykose. Dagegen sieht man selten eine horizontale Ausbreitung. Auch andere haben die hohe Prävalenz der Onychomykose in Familien auf eine intrafamiliäre Übertragung und Disposition zurückgeführt (71). Demgegenüber erkrankten eingeheiratete Familienmitglieder seltener an einer Onychomykose. Die gemeinsamen Nachkommen dieser Familien weisen dagegen wieder eine hohe Onychomykoseprävalenz auf (72). Dagegen wird die Bevölkerungsgruppe der ashkenasischen Juden durch das humane Leukozyten-Antigen DR4 (HLA-DR4) vor einer Onychomykose geschützt (73, 74). Bei Hautveränderungen der CVI – an erster Stelle beim Ulcus cruris venosum – treten ebenfalls signifikant häufiger Nagelveränderungen der Zehennägel vor allem im Sinne von Onychomykosen auf (75). Sehr häufig entwickelt sich die Onychomykose aus einer



oft seit Jahren bestehenden Tinea pedum der Zehenzwischenräume und Fußsohlen. Weiterhin fördern zu enge Schuhe, Fußfehlstellungen, Nagelpsoriasis, wiederholte oder schwere Traumen (z.B. beim Sport), künstliche Fingernägel und häufige und starke Transpiration (Hyperhidrosis pedis z.B. beim Sport) die Pilzinfektion.

### 2.3 Onychomykoseformen (76)

Die bei weitem häufigste Form der Onychomykose ist die **distolaterale subunguale Onychomykose (DSO)**, bei welcher sich der Pilz von der umgebenden Haut ausgehend *via* Hyponychium an der Unterseite der Nagelplatte von distal nach proximal zur Matrix ausbreitet (siehe Abbildung 1). Dabei verfärbt sich die Nagelplatte gelblich und die subungualen Hyperkeratosen können zu einer Anhebung der Nagelplatte führen.



Abbildung 1 Distolaterale subunguale Onychomykose (DSO) durch *Trichophyton rubrum*. 82jähriger Patient.

Wesentlich seltener ist die **proximale subunguale Onychomykose (PSO)**, bei der die Infektion ausgehend vom proximalen Nagelwall auf die Kutikula übergreift, um sich dann entlang des Eponychiums (Epithel der Unterseite des proximalen Nagelwalles) zu entwickeln (siehe Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4). Im weiteren Verlauf wird dann, von der Nagelmatrix ausgehend, die ganze Nagelplatte befallen.



*Abbildung 2 Proximale subunguale Onychomykose (PSO) durch Trichophyton rubrum. 41-jähriger Patient mit HIV/AIDS.*



*Abbildung 3 Onychomykose und Yellow streaks („Gelbe Streifen“) durch *Trichophyton rubrum*. 57-jähriger Patient.*



Abbildung 4 Onychomykose der Zehennägel mit Yellow streaks („Gelbe Streifen“) und Dermatophytom durch *Trichophyton rubrum* bei einem 82jährigen Patienten.

Die **proximale weiße subunguale Onychomykose (PWO)** ist eine besondere Variante der PSO. Diese ist komplett subungual lokalisiert und fällt durch eine homogene weiße Färbung unterhalb des proximalen Nagelanteils auf. Die Nagelplatte erscheint zwischen den einzelnen oder mehreren weißen Querstreifen transparent. Meist fehlen die Zeichen einer Onychodystrophie. Diese Form der proximalen subungualen Onychomykose wird meist durch *T. rubrum*, *T. schoenleinii* oder *E. floccosum* verursacht und tritt besonders bei HIV-positiven Patient\*innen auf. Neuerdings gibt es auch Beschreibungen der PWO durch *T. rubrum* bei HIV-negativen Patienten unter immunsuppressiver Behandlung mit Biologika, beispielsweise unter Methotrexat kombiniert mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor (77).

Bei der **weißen superfiziellen Onychomykose (WSO)** oder Leukonychia trichophytica sind die Pilzelemente oberflächlich, weißlich aufgelagert (siehe Abbildung 5). Es handelt sich um einen Plaque-artigen Pilzbefall der Nagelplatte. Verursacher dieser Onychomykose sind meist *T. interdigitale* und *T. rubrum*. Die schwarze superfizielle Onychomykose durch den Schwärzeschimmelpilz *Neoscytalidium dimidiatum* stellt eine Sonderform dar (78).



Abbildung 5 Weiße superfizielle Onychomykose (WSO) oder Leukonychia trichophytica durch *Trichophyton rubrum*. Mischform der WSO mit einer distalen subungualen Onychomykose. 63jähriger Patient.

Sehr selten tritt die endonychiaie Onychomykose auf, bei der es sich um einen Pilzbefall der Nagelplatte handelt. Der Nagel ist weiß verfärbt ohne erkennbare subunguale Hyperkeratose und ohne Onycholyse. Der Erreger dieser Onychomykose kann z. B. *T. soudanense* sein, im Prinzip jedoch auch *T. rubrum* (79, 80).

Ist der gesamte Nagel mykotisch infiziert und wird durch die subungualen Hyperkeratosen nach oben geschoben, so dass sich eine Onycholyse entwickelt, dann handelt es sich um die **total dystrophische Onychomykose (TDO)** (siehe Abbildung 6 a und b). Diese stellt den Maximal- oder Endzustand einer lange Zeit nicht behandelten Nagelpilzinfektion dar oder wird bei der chronischen mukokutanen Candidose, einer mit einem angeborenen Immundefekt einhergehenden Krankheit, gesehen.





Abbildung 6 a) Total dystrophische Onychomykose (TDO) durch *Trichophyton rubrum* bei 9 von 10 Zehennägeln einer 19jährigen Patientin. b) Dermatophytome und Matrixbeteiligung der Onychomykose des Großzehennagels der 19Jährigen.

Die Onychia et Paronychia candidosa ist eine Form der Nagelveränderung die in der Regel durch Hefepilze der Gattung *Candida* spp., d. h. meist *C. albicans*, darüber hinaus weitere *Candida*-Spezies, z. B. *C. parapsilosis*, *Meyerozyma guilliermondii* (Synonym *C. guilliermondii*) und *C. tropicalis* ausgelöst wird. Meist kommt es zu einer chronischen Infektion des proximalen und / oder lateralen Nagelwalls, welche dem Nagelbefall vorausgeht. Besteht diese Entzündung länger, kommt es in Folge einer Matrixschädigung zu einer Störung der Struktur der Nagelplatte, die dann oft Querrillen aufweist. Als eigenständiges Krankheitsbild kann daraus auch eine *Candida*-Onycholyse (ohne Befall der Nagelplatte) entstehen (siehe Abbildung 7 a und b).

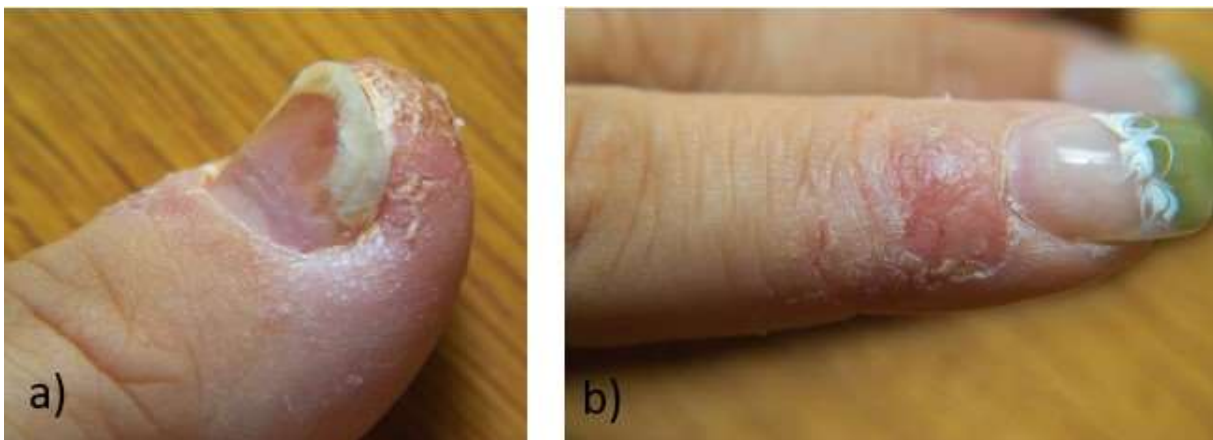


Abbildung 7 a) Paronychie und Onychomykose durch *Candida parapsilosis* auf dem Boden des allergischen Kontaktekzems.; b) Kontaktekzem auf Acryllack von Kunstnägeln. Nachweis von *Candida parapsilosis*, starkes Wachstum, aus Hautschuppen. 34jährige Patientin.

#### Expertenstatement

**Die Onychomykose weist keine Selbstheilungstendenz auf und kann zum Ausgangspunkt weiterer Mykoseherde der Haut und von bakteriellen Komplikationen werden , deshalb sollte sie, sofern keine Kontraindikationen bestehen, behandelt werden.**

Besonders problematisch mit Blick auf das Ansprechen einer topischen, jedoch auch systemischen antimykotischen Therapie der Onychomykose ist das Phänomen der **Dermatophytome** (81). Man

versteht darunter die subungualen Hyperkeratosen mit pilzgefüllten Hohlräumen, welche schon vor Jahrzehnten als Grund für den Misserfolg der Griseofulvin-Monotherapie erkannt wurden (82). Dieses Phänomen wird auch als Gletschernagel bezeichnet (3). Die etwas neuere Bezeichnung Dermatophytom geht auf Roberts und Evans zurück (83).

## 2.4 Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch muss bei Verdacht auf eine Onychomykose eine Vielzahl infektiöser und nicht-infektiöser Nagelveränderungen ausgeschlossen werden. Dazu gehören eine isolierte Nagelpsoriasis, Ekzernägel durch paraunguale Ekzeme und Lichen ruber des Nagelorgans. Betroffen sind dabei oft nicht nur die Zehennägel, sondern vor allem auch die Fingernägel. Auch kongenitale und erworbene Nageldystrophien müssen berücksichtigt werden. Zu den kongenitalen Onychodystrophien zählen: Brachyonychie, Zwanzig-Nägel-Dystrophie (Twenty-nail-Dystrophy oder auch Trachyonychie, ist in der Minderzahl kongenital, kann auch erworben sein), außerdem Nagel-Patella-Syndrom (LMX1B Gen) und Pachonychia congenita (84, 85). Erworbene Nagelveränderungen sind dagegen: Yellow-nail-Syndrom (86), Retronychie (87), Onychodystrophie bei Alopecia areata, subunguale Tumoren und Melanonychia, die Psoriasis unguium wurde oben bereits erwähnt. Letztlich sind auch die sogenannten Green Nails durch *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsiellen oder andere gramnegative Bakterien mit der grünlichen, manchmal ins Braunschwarze gehenden Pigmentierung der Nägel nicht immer leicht von einer Onychomykose zu unterscheiden (88, 89). An eine einfache Druck-induzierte Hyperkeratose der Nägel bei Fußfehlstellungen (Hallux valgus, Reiterzehen) und zu engem Schuhwerk sollte immer auch gedacht werden. Eine dermatoskopische Untersuchung kann differentialdiagnostisch hilfreich sein (90, 91). Die Diagnose einer Onychomykose kann ohne labordiagnostischen Nachweis des Erregers mittels mykologischer Untersuchungstechniken nicht mit hinreichender Sicherheit gestellt werden. Ein Pilznachweis schließt eine zugrundeliegende Nagelpsoriasis jedoch nicht aus. Effendy et al konnten zeigen, dass bis zu 40% der Blickdiagnosen falsch sind (92).

## 3 Hintergrundtexte mit Empfehlungen

### 3.1 Diagnostik

Die Diagnosestellung basiert auf den klinischen Untersuchungen, wie der Anamnese und der Inspektion, sowie auf direkt visuellen, gegebenenfalls histologischen Untersuchungen inklusive dem kulturellen und heute zunehmend auch molekularbiologischen Erregernachweis. Dabei ist die Identifizierung des Erregers, d.h. des Pilzes bis zur Spezies für die Wahl des Antimykotikums sowie zur Aufdeckung von Infektionsketten bedeutsam. Eine Inspektion des restlichen Integuments mit Augenmerk auf anderweitige Mykosen am Körper ist ebenfalls sinnvoll. Onychomykosen der Nägel

sind z.B. mit einer Tinea capitis im Sinne einer Autoinokulation assoziiert (65, 66). Zudem ist ein zusätzliches Screening anderer Familienmitglieder sinnvoll.

Empfehlungen
Die Anamnese <b>sollte</b> folgende Aspekte beinhalten: Grunderkrankungen (Diabetes, Durchblutungsstörungen), Verlauf, Risikofaktoren (Sport), weitere Erkrankungsfälle in der Umgebung.
Die Inspektion <b>sollte</b> besonders hinsichtlich der Befallsart sowie weiteren klinischen Manifestationen einer Dermatophytose wie Tinea unguium an den Fingernägeln, Tinea pedum sowie einer zusätzlichen Tinea corporis durchgeführt werden.
Zur Diagnosestellung <b>sollte</b> eine direkt-mikroskopische Untersuchung erfolgen. Der kulturelle Erregernachweis ist essenzieller Bestandteil der Diagnostik vor Einleitung einer (systemischen) antimykotischen Therapie. Durch molekularen Direktnachweis von Dermatophyten-DNA im Nagelmaterial lässt sich die diagnostische Empfindlichkeit signifikant erhöhen und der Zeitraum bis zum Beginn einer zielgerichteten Therapie extrem verkürzen.
Eine histologische Untersuchung <b>wird empfohlen</b> , wenn eine Pilzinfektion vermutet wird, sich aber mit anderen Methoden nicht bestätigen lässt oder solche nicht verfügbar sind.

### 3.2 Materialgewinnung

Die Wahl eines geeigneten Nagelareals zur Materialgewinnung ist entscheidend.

Vor der Therapiewahl sollte immer ein labor-diagnostischer Nachweis des Erregers erfolgen. Bei der Gabe von systemischen Antimykotika ist das ein **Muss** wegen der möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Wurde bereits lokal antimykotisch behandelt, insbesondere mit antimykotischen Lacken, sollte mindestens vier, besser jedoch acht Wochen pausiert werden, da es sonst zu einem falsch negativen Befund der Pilzkultur kommen kann. Dasselbe gilt auch für eine systemische antimykotische Behandlung. Durch Einsatz von PCR-Methoden, die auch DNA von „dormanten“ Dermatophyten nachweisen, kann das Problem der Vorbehandlung umgangen werden (93). Im Einzelfall scheint die PCR nach Behandlung mit antimykotischem Nagellack behandelten Nägeln gehemmt zu werden, d.h. „nicht valide“ Ergebnisse sind dann gemäß den Erfahrungen der Leitlinienautoren möglich und es muss die Neueinsendung von klinischem Material erfolgen.

Direkt vor der Materialgewinnung sollte der Nagel mit 70 %igem Alkohol (wisch-)desinfiziert werden, um die bakterielle und Schimmelpilz-Besiedlung des Nagelmaterials zu minimieren. Damit werden Kontaminationen der Pilznährmedien verhindert. Bei der Beurteilung im Fluoreszenzpräparat ist darauf zu achten, dass keine zellulosehaltigen Tupfer verwendet wurden, da Zellulosefasern mikroskopisch fälschlicherweise für Pilzelemente gehalten werden können (94). Erwähnt werden muss



jedoch, dass vielerorts auf die Desinfektion vor Materialentnahme verzichtet wird. Grund ist die Verwendung von Selektiv-Nährmedien mit Zusatz von Cycloheximid (Actidion®) zur kulturellen Anzüchtung. Dadurch wird das Wachstum von Schimmelpilzen und einigen Hefen (auch *Candida parapsilosis*) gehemmt (95). Breit wirksame Antibiotika – beispielsweise Chloramphenicol, Gentamicin – sind im Pilznährmedium generell enthalten, so dass Bakterien als Kontaminationen eher kein Problem für die Pilzkultur darstellen. **Daraus folgt, dass bei Verwendung der Selektivnährmedien auf die vorausgehende Desinfektion der Nägel verzichtet werden kann.** Gleiches gilt beim Nachweis mittels PCR, da Primer und Sonden Spezies-spezifisch sind. Bei Verwendung von nicht selektivem Sabouraud-Glukose Agar sollte der Nagel vor der Materialgewinnung desinfiziert werden, um die Überwucherung des Agars mit Kontaminanten zu verhindern. Wenn nur ein Nährmedium, in dem Fall ein selektives, aus ökonomischen Gründen verwendet wird, kann jedoch auf die vorherige Nageldesinfektion verzichtet werden.

Zur Materialgewinnung wird der Nagel so weit wie möglich zurückgeschnitten, die großen Nagel-Stücke werden verworfen. Danach sollte das Material möglichst weit proximal entnommen werden. Letztlich trägt man die Nagelplatte vorsichtig tangential ab, um an die subungualen Hyperkeratosen und Pilzkonvolute zu gelangen. Vorteilhaft sind viele kleine Nagelpartikel, es sollten mindestens 20 Nagelspäne sein. Bewährt haben sich Skalpell oder (Ring-)Kürette. Es ist nicht ausreichend, unter der Nagelplatte 2 bis 4 kleine hyperkeratotische Konglomerate zu entnehmen. Diese sind weder quantitativ ausreichend für alle durchzuführenden Untersuchungen noch qualitativ geeignet, da die darin enthaltenen Pilzelemente oft nicht mehr vital sind. Am effektivsten, wenn verfügbar, ist jedoch die Entnahme von Nagelmaterial mit einer (podologischen) Fräse, mit welcher zur mikroskopischen und kulturellen Diagnostik optimales Nagelmaterial gewonnen werden kann (96). An der Grenze zwischen der mykotischen Veränderung und der gesunden Restnagelplatte („an der Grenze zum Gesunden“) findet sich die größte Dichte lebender Pilzelemente (Pilzhyphen), das trifft vor allem auf die distolaterale subunguale Onychomykose zu. Fräsen der Nägel (im Vergleich zur Kürette) und Entnahme des Nagelmaterials am weitesten proximal erhöhen die Empfindlichkeit des kulturellen Pilznachweises signifikant (97). Alternativ kann Nagelmaterial durch Bohrung in die befallenen Areale gewonnen werden (98, 99). Eine PAS-Färbung lässt in entnommenem Nagelmaterial Pilzelemente auch in der Routine sensitiv nachweisen (100, 101). Ein entscheidender Nachteil dieser Methode besteht jedoch darin, dass sie keine Erregeridentifikation erlaubt.

Bei negativem Pilznachweis kann nach einer Pause der antimykotischen Behandlung topisch und oral von mindestens 6-8 Wochen eine Kontrolluntersuchung erfolgen.

#### Empfehlungen

Vor der kulturellen Untersuchung **sollte** eine antimykotische Behandlung mindestens vier, besser

acht Wochen pausiert werden.

Direkt vor der Materialgewinnung **kann** eine Desinfektion des Nagels mit 70 %igem Alkohol **empfohlen werden**. Bei Verwendung von Selektivnährmedien oder molekularen Methoden kann auf die Desinfektion verzichtet werden.

Fräsen der Nägel ist effektiver als Verwendung einer Kürette oder eines Skalpells zur Materialentnahme. Das erfolgversprechendste Untersuchungsmaterial findet sich unter der Nagelplatte, die vorsichtig mit Skalpell oder Fräse abgetragen werden muss. Die Nagelspäne werden an der Grenze zum Gesunden entnommen.

### 3.3 Mikroskopie und Erregerbestimmung

#### 3.3.1 Nativpräparat

Für die Direktmikroskopie (Nativpräparat) wird das Material auf einem Objektträger mit 10 bis 20 %iger Kalilauge (KOH) bzw. mit 20 %iger Tetraethylammoniumhydroxid (TEAH)-Lösung oder 0.025 % Congorot (in 5 % SDS)-Lösung überschichtet. Anschließend kommt ein Deckgläschen auf das Material, und das KOH- bzw. Congorot-Präparat wird 1 bis 2 Stunden, bei Nagelspänen besser über Nacht, in einer feuchten Kammer aufbewahrt. Congorot eignet sich sehr gut, da Pilze (aber auch Fasern) rötlich gefärbt werden und die Beurteilung im Mikroskop mit Hellfeld benutzt werden kann (102). Für KOH und TEAH eignet sich Phasenkontrast besser, dieses gehört jedoch nicht zur Standardausrüstung.

Bei Verwendung der TEAH-Lösung kann sofort mikroskopiert werden. Bei Nagelmaterial ist jedoch eine Inkubationszeit der TEAH-Lösung von ca. 10 Minuten zu empfehlen. Es wird empfohlen, das komplette Präparat mit einem 10er- oder besser 20er-Objektiv mäanderförmig abzusuchen. Bei verdächtigen Stellen sollen Pilzelemente im 40er-Objektiv bestätigt werden.

Ein Nachweis von Hyphen und Sporen zeigt die Pilzinfektion an, kann aber keine verlässliche Auskunft über die Art des Erregers geben. Es kann sich dabei um Dermatophyten, jedoch auch um Hefe- und/oder Schimmelpilze handeln. Allerdings sprechen im ungefärbten Präparat pigmentierte Hyphen für einen Schimmelpilz. Selbst Pilzsporen im Nativpräparat sind nicht pathognomonisch für Hefepilze, außer es können eindeutig Sprosszellen beobachtet werden. Pilzsporen, die abgerundeten Arthrosporen entsprechen, können mikroskopisch durchaus auch bei einer Dermatophyten-Infektion bzw. Tinea unguium gefunden werden. Die Sensitivität des KOH- oder Congorotpräparats wird mit 60-90% angegeben (102–105). Es muss mit einem signifikanten Anteil falsch-negativer Untersuchungsergebnisse gerechnet werden (106).

Deutlich empfindlicher als das konventionelle KOH-Präparat ist die Fluoreszenzfärbung des Nagelmaterials mit optischen Aufhellern aus der Gruppe der Diaminostilbene (102–105, 107, 108). Die Diaminostilbene binden sich am Chitin, dem Hauptbestandteil der Zellwand der Pilze, und lassen sich

auf diese Weise unter Verwendung eines Fluoreszenzmikroskops als blau bzw. grün leuchtende Pilzmyzelien und Arthrosporen mit hoher Sensitivität darstellen. Präparate mit einem fluoreszenzoptischen Aufheller wiesen eine Empfindlichkeit von 92 % und Spezifität von 95 % auf (109). Bezahlbare Fluoreszenzmikroskope, die für das fluoreszenzoptische Direktpräparat geeignet sind, sind von verschiedenen Firmen verfügbar. Der Fluoreszenzfarbstoff kann entsprechend folgender Rezeptur in der Apotheke als Praxisbedarf rezeptiert werden (nach Prof. Peter Mayser): 10-40 mg Blankophor BBU 250% (Farben-Bayer), 95 ml NaOH 0,5M, 5ml DMSO. Die Rezeptur sollte lichtgeschützt aufbewahrt werden.

Die Untersuchung von Nagelmaterial mittels konfokalen Laserscannings ist eine ebenfalls sehr sensitive Methode, jedoch vergleichsweise apparativ aufwendig (110), ebenso wie ein elektronenmikroskopisches Scanning (111) oder die Infrarotspektroskopie (112). Des weiteren können immunchromatographische Analysen hilfreich sein (113–116). Eine weitere neue Methode ist die UV-Fluoreszenz, die im Nagelmaterial nach Anregung gemessen werden kann (117).

Empfehlungen
Für die Direktmikroskopie <b>wird empfohlen</b> , das Material auf einem Objektträger mit 10 bis 20 %iger Kalilauge (KOH) oder 0.025 % Congorot (in 5 % SDS)-Lösung bzw. mit 20 %iger Tetraethylammoniumhydroxid (TEAH)-Lösung zu überschichten. Die fluoreszenzoptische Färbung erhöht die Empfindlichkeit des mikroskopischen Präparats und <b>kann</b> empfohlen werden.
Der Nachweis von Hyphen und Sporen zeigt eine Pilzinfektion an. Zwecks Erregerbestimmung ist das Nativpräparat jedoch nicht ausreichend verlässlich. Diesbezüglich <b>wird</b> weitere Diagnostik <b>empfohlen</b> .

### 3.3.2 Pilzkultur

Das Anlegen einer Pilzkultur aus den Nagelspänen dient der Erregeridentifizierung. Dabei sind z.B. folgende Nährböden geeignet: Sabouraud-Glukose-Agar mit 2 oder 4 % Glukose, Kimmig-Agar. Alle Pilznährmedien sollten generell – wie oben erwähnt – Antibiotika zur Unterdrückung des Bakterienwachstums enthalten. Essenziell ist zudem die Verwendung eines Selektivnährmediums zur Anzüchtung von Dermatophyten. Dieser Agar enthält Cycloheximid, einen Hemmstoff des Wachstums der meisten Schimmelpilze und einiger Hefepilzspezies. So lässt sich die Überwucherung der langsam wachsenden Dermatophyten durch schnell wachsende Bakterien, die meisten Hefepilze und Schimmelpilze vermeiden. Trotzdem ist es sinnvoll und zu empfehlen, immer auch einen zweiten, nicht selektiven Pilznährboden pro Nagelmaterial anzusetzen. Damit lassen sich kulturell die Schimmelpilze und einige Hefepilze (wie zum Beispiel *C. parapsilosis*), welche nicht auf dem Selektivagar mit

Cycloheximid wachsen, anzüchten. Diese NDM-Pilze sind weltweit bei Onychomykose auf dem Vormarsch, sie werden entweder allein oder in Kombination mit einem Dermatophyten isoliert.

Die Pilzkulturen werden bei 26-32°C (optimale Wachstumstemperatur 28°C) in der Regel 4 Wochen bebrütet (118). Die Bebrütung bei Raumtemperatur ist prinzipiell möglich. Eine längere Inkubationszeit von bis zu 6 Wochen ist bei der Onychomykose-Diagnostik nicht erforderlich, da üblicherweise keine extrem langsam wachsenden Dermatophyten-Spezies oder NDM-Erreger zu erwarten sind.

Das Pilzwachstum sollte wöchentlich einmal, besser zweimal visuell kontrolliert werden. Die Differenzierung der angezüchteten Pilze beruht auf makroskopisch erkennbaren Merkmalen, beispielsweise der Konsistenz und Morphologie der Kolonien (flauschig-wollig, Vorhandensein von Luftmyzel, granuläre oder pudrige Oberfläche der Kolonien), der Färbung der Kolonieoberseite (weiß, beige, gelb, zimtbraun, schwarz etc.) und der Morphologie und Pigmentierung der Kolonieunterseite (glatte oder gefaltete Kolonieunterseite, Pigment braunrot, gelb-beige, braun, schwarz). Die Wachstumsgeschwindigkeit ist entscheidend für die Unterscheidung von *T. rubrum* und *T. interdigitale* (letzte Spezies wächst doppelt so schnell im Vergleich zu *T. rubrum*). Als physiologischer Test wird die Harnstoffspaltung auf beispielsweise Christensen-Agar anhand des Farbumschlags von gelb nach rot im Falle von *T. interdigitale* (Harnstoffspaltung positiv) beurteilt. *T. rubrum* ist meist nicht in der Lage, Harnstoff zu spalten, zumindest nicht innerhalb weniger Tage (Harnstoffspaltung negativ) (119). Neue Untersuchungen zeigen jedoch, dass manche Stämme von *T. rubrum* und *T. violaceum* doch in der Lage sind, Harnstoff zu spalten (120). Anhand der mikroskopischen Merkmale – dem Vorhandensein und der morphologischen Ausprägung von Mikrokonidien, Makrokonidien, Chlamydosporen und Spiralhyphen - erfolgt die Beurteilung der Pilzkolonien. *T. rubrum* weist nur wenige länglich-piriforme (Birnen-förmige) Mikrokonidien auf. *T. interdigitale* erkennt man anhand der vielen meist runden, kleinen Mikrokonidien, den Zigarren-förmigen Makrokonidien und dem Vorhandensein von Spiralhyphen (95). Dagegen bildet *Epidermophyton floccosum* nie Mikrokonidien aus. Zielführend für die Differenzierung von *Epidermophyton floccosum* sind die Keulenform der Makrokonidien und die runden, teils sehr großen, doppelwandigen, interkalar und/oder endständig angeordneten Chlamydosporen. Ein zu beachtendes Kriterium sind auch die Kalibersprünge des Myzels z.B. bei *Nannizzia gypsea* („Bambushyphen“, können auch bei anderen Spezies vorkommen, beispielsweise *M. ferrugineum*). Schimmelpilze werden wie Dermatophyten anhand von mikro- und makromorphologischen Merkmalen identifiziert. Die Hefepilze werden auf Chromagar anhand der Pigmentierung eingeordnet, ggf. auch auf Reisagar morphologisch charakterisiert (Chlamydosporen von *C. albicans*, Vorhandensein und Anordnung des Pseudomyzels) sowie auf kommerziellen Testkits anhand des Assimilationsmusters identifiziert. Führt die kulturelle Differenzierung nicht zum Ziel, sollte eine molekulare Methode (MALDI-TOF-MS/Matrix-assisted laser desorption time-of-flight-Massenspektrometrie, PCR, Sequenzierung) verwendet werden.

Nebst der konventionellen Identifikation stehen heute im mikrobiologischen Labor verschiedene moderne Methoden zur genaueren Differenzierung eines Erregers aus der Primärkultur zur Verfügung. Gewachsene Hefen, zunehmend aber auch Dermatophyten und Pilze werden oftmals mittels MALDI-TOF-MS identifiziert (121). Ferner können die hoch sensitiven und spezifischen molekularen Methoden wie konventionelle PCR mit anschließender Speziesidentifizierung über Sequenzierung oder den Einsatz spezifischer Sonden (ELISA-Format, Microarray, Blot) oder die Realtime-PCR als Erreger-Bestätigungstest verwendet werden (122, 123). Der Nachweis eines Dermatophyten ist diagnostisch immer als klinisch relevant zu beurteilen. Ausnahmen sind verschiedene apathogene *Arthroderma*-Arten und *Nannizzia-Spezies*.

Empfehlungen
Zur Erregerbestimmung <b>wird</b> das Anlegen einer Pilzkultur <b>empfohlen</b> . Wenn die Erregeridentifizierung auf Speziesebene nicht einwandfrei möglich ist, weil makro- und/oder mikroskopische Merkmale nicht ausgebildet werden, dann sollte eine Identifizierung über molekulare Methoden angestrebt werden.
Die Pilznährmedien <b>sollten</b> Antibiotika zur Unterdrückung des Bakterienwachstums enthalten.
Zur Anzucht von Dermatophyten <b>wird</b> die Verwendung eines Selektivnährmediums <b>empfohlen</b> . Außerdem <b>wird empfohlen</b> , einen zweiten, nicht selektiven Pilznährboden pro Nagelmaterial anzusetzen.
Bei der Onychomykose <b>wird empfohlen</b> , die Pilzkulturen bei Zimmertemperatur 4 Wochen zu bebrüten.
Es <b>wird empfohlen</b> , das Pilzwachstum ein- bis zweimal wöchentlich visuell zu kontrollieren.
Die Differenzierung der angezüchteten Pilze <b>sollte</b> anhand von makroskopisch erkennbaren Merkmalen, der Wachstumsgeschwindigkeit, physiologischer Tests (Harnstoffspaltung) und der mikroskopischen Merkmale erfolgen.
Zur Diagnosestellung einer NDM wird die Verwendung der Kriterien von English et al. (124) und Gupta et al. (33) empfohlen (s. Tabelle 3).

### 3.3.3 Histologische Untersuchung mit PAS-Reaktion

Eine histologische Untersuchung in Kombination mit einer Pilzfärbung (PAS-Reaktion, engl. Periodic Acid–Schiff Reaction) kann insbesondere bei vorab behandelten Patient\*innen mit negativen mykologischen Untersuchungsergebnissen hilfreich sein (125). Die Verwendung von Nail-Clippings zur histologischen Aufarbeitung ist dabei ausreichend, d.h. es muss nicht unbedingt eine Nagelbiopsie entnommen werden (126).

So war bei histologisch nachgewiesener Onychomykose nur bei 48 % der Patient\*innen der Erreger auch in der Pilzkultur gewachsen (127). Die PAS-Reaktion hatte beispielsweise bei nicht vorbehandelter Onychomykose eine Empfindlichkeit von 82 %, die Kultur von 53 % und die Direktmikroskopie von 48 % (128). Bei vorab behandelten Patient\*innen war die Empfindlichkeit der PAS-Reaktion mit 88 % noch höher im Vergleich zur Kultur (33 %) und Mikroskopie (50 %).

Die spezielle Pilzfärbung der Versilberungstechnik nach Grocott-Gomori scheint bei histopathologischer Untersuchung der Onychomykose sogar noch empfindlicher und spezifischer zu sein als die PAS-Reaktion (129). Wenn KOH-Präparat und histopathologischer Pilznachweis aus dem Nagelmaterial kombiniert werden, war die diagnostische Empfindlichkeit am höchsten (94 %) (101).

Ein Vorteil der histologischen Untersuchung ist zudem der Nachweis der Invasion der Nagelplatte durch die Pilzmyzelien, was letztlich der Beweis für die Onychomykose ist (130). Ein Nachteil ist jedoch die histopathologisch nicht mögliche Identifizierung der Erreger, weder die Spezies des Dermatophyten, noch die klare Unterscheidung zwischen einem Dermatophyten und einem Hefe- oder Schimmelpilz ist histologisch möglich. Diese diagnostische Lücke kann heute jedoch geschlossen werden. PCR und/oder DNA-Sequenzierung sogar des Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten Nagelmaterials erlauben die Identifizierung des Erregers bis zur Spezies-Ebene (131).

Die histopathologische Untersuchung von Nagel-Clippings ist eine hochempfindliche Untersuchungsmethode bei Onychomykose und sollte viel häufiger als aktuell praktiziert genutzt werden (101). Wenn Pilzmyzelien und Neutrophile im Nagel vorhanden sind, muss das übrigens nicht für eine Psoriasis unguium sprechen, denn diese Konstellation findet sich auch bei der Onychomykose (132).

Empfehlung
Eine histologische Untersuchung in Kombination mit einer Pilzfärbung (PAS) bzw. Grocott-Gomori <b>kann</b> bei vorab behandelten Patient*innen mit negativen mykologischen Untersuchungsergebnissen <b>empfohlen werden</b> . Eine Erregerdifferenzierung ist heute mittels PCR und / oder DNA-Sequenzierung möglich. Die Kombination von KOH-Präparat und Histologie erhöht die diagnostische Empfindlichkeit.

### 3.3.4 Immunhistologischer Dermatophytennachweis im Nagel

Neben der PAS-Färbung hat sich der Dermatophyten-Antikörper XCMA01 bewährt, der die wichtigsten Dermatophyten in histologischen Schnitten erkennt, egal ob vermehrungsfähig/lebend oder nicht vermehrungsfähig/tot. Die immunhistologische Diagnostik zeichnet sich zusätzlich durch den schnelleren Erhalt von Ergebnissen gegenüber der Kultur aus. Die immunhistologische Diagnostik kann damit als wichtiges zusätzliches Tool in der Routinediagnostik eingesetzt werden, um

die Sensitivität zu erhöhen. Einschränkend muss erwähnt werden, dass der Antikörper entsprechend der beigefügten Beschreibung nicht mit *T. interdigitale* zu reagieren scheint und auch nicht mit anderen seltenen Dermatophyten spp., die in der Leitlinie genannt werden. In solchen Fällen wäre der Befund falsch negativ. Dagegen reagiert er mit anderen Schimmelpilzen, die u.U. eine differenzierte Therapie erfordern.

### 3.3.5 Molekulare Methoden zum Erregernachweis bei Onychomykose

In den letzten Jahren ist der direkte Erregernachweis auf DNA-Ebene aus dem klinischen Material mittels PCR-Methoden zunehmend wichtig geworden. Die PCR zum Dermatophyten-Direktnachweis aus Hautschuppen und Nagelmaterial ist im Vergleich zum kulturellen Nachweis der Pilze deutlich empfindlicher (133, 134). So findet man im Vergleich zur Pilzkultur mindestens 15 %, methodenabhängig (Realtime-PCR, Microarray) auch 20-30 % mehr positive Ergebnisse (135–137). Im Umkehrschluss haben Gupta und Nakrieko gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, mittels Pilzkultur bei der Onychomykose ein falsch-negatives Resultat zu erhalten, drei- bis viermal höher ist als mit der PCR. Die PCR ist demzufolge in der Lage, statistisch signifikant falsch-negative Ergebnisse der mykologischen Diagnostik zu vermeiden (138).

Der Pilznachweis mittels PCR ist für privat Versicherte laut der Gebührenordnung für Ärzte abrechenbar. Für gesetzlich Versicherte handelt es sich um eine Selbstzahlerleistung. Zahlreiche wissenschaftlichen Untersuchungen zeigen, dass die molekulare der konventionellen Diagnostik bei Verdacht auf eine Onychomykose überlegen ist. Deshalb sollte die PCR künftig auch für GKV-Patienten ermöglicht werden.

Es werden dafür sowohl In-house-Verfahren, als auch aktuell 6 kommerzielle Testsysteme (Kits) angeboten (139, 140). Spätestens nach 24-48 Stunden liegt das Ergebnis der PCR (Real-Time-PCR oder Microarray) vor, oft schon nach 4-5 Stunden, und ist damit schneller als jede kulturelle Methode (141). Neben Schnelligkeit und hoher Empfindlichkeit muss die Spezifität der molekularen Methoden hervorgehoben werden. Die Richtigkeit des mit PCR oder Sequenzierung identifizierten Erregers ist deutlich höher im Vergleich zum kulturellen Nachweis und der nachfolgenden Differenzierung (142). Letztlich kann die Histopathologie nur zwischen „Onychomykose“ oder „keine Onychomykose“ unterscheiden, die Spezies wird, wie oben aufgeführt, nicht bestimmt. Hierbei ist die PCR ebenfalls der Histologie überlegen. Die beste diagnostische Effektivität bei Onychomykose-Verdacht bietet die Kombination der histologischen Untersuchung des Nagelmaterials mit der Real-Time-PCR (143).

Ein wesentlicher Nachteil der meisten PCR-Verfahren ist jedoch, dass nur die Erreger der Nagelpilzinfektion nachgewiesen werden, nach denen auch gefahndet wird. Die im PCR-Testsystem verwendeten Primer oder Sonden sind Spezies-spezifisch, auch wenn das Spektrum bei modernen

kommerziellen Kits immer breiter wird (137, 144). Vor allem Schimmelpilze werden kaum nachgewiesen. Dermatophyten-Spezies werden jedoch nur übersehen, wenn kein Pan-Dermatophyten-Primer für die PCR verwendet wird. Deshalb sollten nur Testsysteme verwendet werden, die auch ein vollständiges Spektrum an anthropophilen und zoophilen Dermatophyten und einen Pan-Dermatophyten-Nachweis (geophile Spezies!) anbieten (103, 145, 146). Parallel zum molekularen Nachweis sollte immer auch eine kulturelle Anzucht versucht werden. DNA-Sequenzierungen mit Dermatophyten-spezifischen Primern erlauben dagegen auch eine Speziesidentifizierung von seltenen geophilen Dermatophyten aus dem klinischen Direktmaterial. So kann bei positivem Pan-Dermatophyten Nachweis von beispielsweise *Nannizzia nana* bei Tinea unguium noch im Nachhinein eine Identifizierung kulturell oder mit Sequenzierung vorgenommen werden (147). Die Sequenzierung mit pan-fungalen Primern ist erfahrungsgemäß weniger sensitiv und kann, da das eingesetzte klinische Material nicht steril ist, zu nicht-validen Ergebnissen führen.

Die Matrix-assisted laser desorption time-of-flight-Massenspektrometrie (MALDI-TOF-MS) eignet sich als Erreger-Bestätigungstest aus der Pilzkultur (122, 123).

Empfehlung
Der molekulare Nachweis der Dermatophyten-DNA direkt aus dem Nagelmaterial mittels PCR* ist wesentlich empfindlicher und <b>wird</b> , in Kombination mit mikroskopischem Präparat und Pilzkultur, als ergänzende Nachweismethode <b>empfohlen</b> .
Die Kombination aus histologischem Präparat und PCR-Verfahren* <b>wird</b> bei Verdacht auf Onychomykose <b>empfohlen</b> , da sie die beste diagnostische Effektivität bietet. Weiterhin wird empfohlen, die molekularen Methoden in Ergänzung zur konventionellen Pilzdiagnostik mit Mikroskopie und Kultur durchzuführen.
*Der Pilznachweis mittels PCR ist für privat Versicherte laut der Gebührenordnung für Ärzte abrechenbar. Für gesetzlich Versicherte ist es eine Selbstzahlerleistung.

### 3.3.6 Resistenztestung der Dermatophyten

Eine routinemäßige Resistenztestung ist derzeit nicht erforderlich, da eine relevante Resistenzentwicklung bei Dermatophyten bis vor kurzem nicht oder nur selten nachgewiesen werden konnte (148). Unabhängig davon finden sich hierzulande und generell in Europa im Einzelfall – zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie zunehmend - Terbinafin-resistente Stämme von *T. rubrum* (149). Auch Dermatophyten mit verminderter Azolempfindlichkeit wurden kürzlich in Deutschland beobachtet (150). Betroffen sind Patient\*innen aus Deutschland mit Tinea corporis und Tinea cruris, manchmal auch im Sinne des sog. *Trichophyton rubrum*-Syndroms (151). Aber auch bei Onychomykose muss zunehmend mit Therapieversagen von Terbinafin gerechnet werden (152). Die von diesen



Patient\*innen isolierten Dermatophyten weisen erhöhte ECOFFs (epidemiological cut-off values) und minimale Hemmkonzentrationen gegen Terbinafin auf. ECOFFs werden für Dermatophyten verwendet, weil bisher noch keine verbindlichen minimalen Hemmkonzentration für die einzelnen Spezies und Antimykotika festgelegt werden konnten. Die Sequenzierung des Gens der Squalenepoxidase (SQLE) der Dermatophyten zeigt bei 90 % der Stämme mit *In vitro*-Resistenz die Punktmutation TTC → CTC mit nachfolgender Phe397Leu (F397L)–Aminosäuresubstitution (153). Die Resistenztestung sollte mit standardisierten Referenzstämmen mittels Mikrodilutionsmethode entsprechend European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) erfolgen (154, 155). Ein kommerziell verfügbares Testsystem detektiert die Punktmutation TTC → CTC und Aminosäuresubstitution Phe397Leu (F397L) von *T. rubrum*, *T. interdigitale* oder *T. mentagrophytes* direkt aus dem klinischen Material (156). Der phänotypische (nach EUCAST) und molekulare Nachweis der Empfindlichkeit wird auch im nationalen Konsiliarlabor für Dermatophyten angeboten ([https://imh.charite.de/leistungen/konsiliarlabor\\_dermatophyten/](https://imh.charite.de/leistungen/konsiliarlabor_dermatophyten/)). Ein einfach durchzuführender sogenannter Breakpoint-Test, eine modifizierte Agardilutionsmethode, zur Resistenztestung von Terbinafin gegenüber Dermatophyten hat sich jedoch in der Praxis bewährt und korreliert ausgezeichnet mit der Punktmutationsanalyse der SQLE-Gens (153, 157). Die Ergebnisse des Breakpoint Tests korrelieren mit dem klinischen Therapieversagen von Terbinafin bei Onychomykose bei den betreffenden Patient\*innen (148, 157–159)

Wünschenswert wäre in Zukunft die Resistenztestung mit der standardisierten Methode nach EUCAST Def. 11.0, damit sie über Labore hinaus vergleichbar ist und später Breakpoints festgelegt werden können.

Bei klinisch auf eine orale Terbinafin-Behandlung nicht ansprechender Onychomykose muss heute auch an eine *In vitro*- und *In vivo*-Resistenz gedacht werden. Eine *In vitro*- und genetische Resistenztestung erfolgt im Moment nur in spezialisierten Laboren und Hautkliniken. Das sind im Moment das Nationale Konsiliarlabor für Dermatophyten (Charité -Universitätsmedizin Berlin, Institut für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie, Nationales Konsiliarlabor für Dermatophyten, Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin, [https://imh.charite.de/leistungen/konsiliarlabor\\_dermatophyten/](https://imh.charite.de/leistungen/konsiliarlabor_dermatophyten/)), die Universitätshautklinik Jena ([Anke.Burmester@med.uni-jena.de](mailto:Anke.Burmester@med.uni-jena.de)), das Labor für medizinische Mikrobiologie Mölbis ([info@mykologie-experten.de](mailto:info@mykologie-experten.de)) und das Universitätsspital Zürich, Dermatologische Klinik Zürich in der Schweiz ([Philipp.Bosshard@usz.ch](mailto:Philipp.Bosshard@usz.ch)). Die verdächtigen Isolate sollten dorthin gesendet und auf Terbinafin-Resistenz untersucht werden. Die Kosten für diese Untersuchungen sind für gesetzlich Versicherte bisher nicht über den Einheitlichen Bemessungsmaßstab (EBM) abgebildet und abgedeckt. Nur über die private Krankenversicherung (PKV) ist eine Berechnung möglich.

Empfehlung
Bei Onychomykose <u>wird</u> eine routinemäßige Resistenztestung derzeit <u>nicht empfohlen</u> .
Bei klinisch auf eine orale Terbinafin-Behandlung nicht ansprechende Onychomykose <u>sollte</u> stets auch an eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber dem eingesetzten Antimykotikum gedacht werden.

### 3.3.7 Diagnosestellung einer Onychomykose durch Nicht-Dermatophyten-Schimmelpilze (nondermatophyte moulds oder NDM)

Die Diagnosestellung einer NDM (Hefe- oder Schimmelpilz) ist eine größere Herausforderung als bei einer Dermatophyten-bedingten Onychomykose. Denn, ob ein aus Nagelmaterial isolierter NDM wirklich das ätiologische Agens darstellt oder nur ein Zweitpathogen bzw. eine Kontaminante ist, ist in der Praxis immer eine schwierige Entscheidung. Die einzigen Ausnahmen hier sind *Neoscytalidium dimidiatum/hyalinum*, *Onychocola canadensis* (*Arachnomyces nodosetosus*) und *Scopulariopsis brevicaulis*, die, wenn sie gefunden werden, immer als pathogen zu betrachten sind (47, 160, 161).

PCR-gestützte Methoden liefern bei zuvor positivem Nativpräparat häufiger ein positives Ergebnis als die Kultur. Die PCR weist überwiegend Dermatophyten nach, neuere molekulare Methoden erfassen jedoch auch für die Onychomykose relevante Schimmelpilze. Die klinisch-therapeutische Relevanz kulturell isolierter oder mit PCR nachgewiesener Nicht-Dermatophyten lässt sich bei einmaliger Untersuchung nicht klären. English et al. (124) definierten 1976 drei Kriterien, nach denen ein Schimmelpilz als pathogenes Agens einer Onychomykose verantwortlich zu machen ist (siehe

Tabelle 3). Diese Kriterien wurden 2012 von Gupta et al. auf 6 Hauptkriterien anhand der Auswertung von 21 Studien erweitert (33, 162) (siehe

Tabelle 3).

*Tabelle 3: Diagnosekriterien einer NDM*

Diagnosekriterien nach English et al. 1976 (124):

1. Kein Nachweis eines Dermatophyten aus dem klinischen Material
2. Nachweis von Pilzhyphen im Nativpräparat
3. In fünf von 20 Inokulumstellen des Nagelmaterials auf dem Nährboden sollte ein und derselbe Schimmel wachsen.

Erweiterung der Diagnosekriterien nach Gupta et al. 2012 (33):

1. Identifizierung des NDM im Nativpräparat
2. Nachweis in der Kultur
3. Wiederholter Nachweis in der Kultur
4. Zählen der Inokula
5. Kein Nachweis eines Dermatophyten in der Kultur
6. Histopathologische Hinweise (PAS-Präparat). Die histopathologische Untersuchung kann die Penetration des Erregers in die Nagelplatte darstellen und ggf. anhand der Morphologie auch Hinweise auf den Erreger liefern.

Um eine Kontamination auszuschließen, wird von Gupta et al. die Verwendung von **mindestens drei Kriterien** empfohlen. Diese sollten ein positives Nativpräparat und den Nachweis des Erregers in der Kultur beinhalten.

Das Vorgehen zu Punkt 3 (wiederholter Nachweis in der Kultur) wurde von Shemer et al folgendermaßen beschrieben: Wird in der Praxis aufgrund von Klinik, Nativpräparat und Kultur eine NDM-Onychomykose vermutet, so sollte der Patient erneut einbestellt und 3 weitere Proben genommen werden. Wenn alle diese drei Kulturen ebenfalls positiv sind, gilt die Diagnose einer NDM-Onychomykose als gesichert und eine entsprechende Therapie sollte durchgeführt werden (163).

### 3.4 Therapie

Statement
Folgende Behandlungsziele sind in der Therapie der Onychomykose zu definieren (1-3): <ol style="list-style-type: none"><li>1. Vollständige Beseitigung des Erregers so schnell und sicher wie möglich, definiert durch eine negative Kontrolluntersuchung (möglichst PCR* Methode);</li><li>2. Klinisch weitgehend (definiert meist als &lt; 5 bis 10 % Rest-Veränderung am distalen Nagelrand) gesunde Nägel;</li><li>3. Verhinderung weiterer Übertragung bzw. Unterbrechung von Infektionsketten.</li></ol>
*Der Pilznachweis mittels PCR ist für privat Versicherte laut der Gebührenordnung für Ärzte abrechenbar. Für gesetzlich Versicherte ist es eine Selbstzahlerleistung.

In der Fachliteratur wird eine Rezidivrate der Onychomykose von 20-25% auch nach oraler antimykotischer Therapie angegeben (164). Es ist zu fragen, ob nicht kritischer auf den mykologischen Behandlungserfolg geschaut werden muss? Iwanga et al. (165) konnten mit Hilfe von quantitativer Realtime PCR zeigen, dass die Zahl der Pilzzellen unter der Onychomykosetherapie mit Terbinafin nach 8 und 16 Wochen von 44% auf 36% sank, verglichen mit 100% bei Beginn der Behandlung. Sie schlossen daraus, dass dormante Pilzzellen, z.B. Arthrokonidien, persistieren können und zu Rezidiven führen. Studienergebnisse von Kupsch et al. lassen auch den Schluss zu, dass die PCR zur Therapiekontrolle eingesetzt werden kann. Ein Vergleich von PCR und kulturellem Erregernachweis bei zwei Patient\*innen mit einer hochentzündlichen Tinea corporis ergab, dass die PCR erst zwei Wochen nach der Kultur keinen Erregernachweis mehr lieferte. Bei zwei weiteren Patient\*innen konnte der Erreger mittels PCR noch nach mehreren Wochen nachgewiesen werden, währenddessen die Kultur negativ blieb. Der Erkrankungsverlauf korrelierte mit den Ergebnissen der molekularen Diagnostik (166). Das zeigen auch Kontrolluntersuchungen der Nagelspäne nach mehrmonatiger ( $\geq 3$  Monate) Behandlung mit Terbinafin. Die Kultur ist negativ, während der Erreger mit molekularen Methoden noch nachzuweisen ist. Das erklärt möglicherweise auch einen Teil der geringen Heilungsrate (ca. 80%) bei der Onychomykose-Behandlung. Insofern sollte die Therapie (lokal/systemisch) bis zur vollständigen Heilung, klinisch und mykologisch (bis zum Negativwerden der PCR) fortgeführt werden. Dem entspricht auch der Hinweis von Zaias et al. aus dem Jahr 2000, die darauf dringen, dass die Onychomykose so lange behandelt werden soll, bis der Nagel durch normales Wachstum ersetzt wird. Ansonsten kann es zu einem Therapieversagen kommen (167).

#### Expertenstatement

Als Behandlungskontrolle wird eine klinische Heilung und eine mykologische Kontrolle gefordert. Die mykologische Kontrolle beruhte bisher auf dem kulturellen Nachweis. Eine Kontrollkultur sollte jedoch frühestens 4 Wochen nach Absetzen der Therapie durchgeführt werden. Neu kann dafür auch die PCR\* eingesetzt werden. Beendigung der oralen und topischen Therapie erfolgt frühestens bei negativen Ergebnissen der kulturellen und besser PCR-Diagnostik (Expert\*innenmeinung).

\*Der Pilznachweis mittels PCR ist für privat Versicherte laut der Gebührenordnung für Ärzte abrechenbar. Für gesetzlich Versicherte ist es eine Selbstzahlerleistung.

### 3.5 Behandlungsbeginn

Basierend auf dem Erregernachweis und dem klinischen Bild erfolgt die Behandlung der Onychomykose. Je nachdem, ob eine Onychomykose ohne oder mit Beteiligung der Nagelmatrix vorliegt, wird entweder topisch antimykotisch behandelt oder auch mit oral applizierbaren Antimykotika. Das Ausmaß der pro Nagel betroffenen Oberfläche, Matrixbefall oder -beteiligung, Multimorbidität der Patient\*innen und die Arzneimittelwechselwirkungen entscheiden ebenfalls über die rein topische Behandlung oder kombiniert topisch mit einer systemischen antimykotischen Therapie. Nicht zu vernachlässigen ist die zu erwartende Compliance und der Therapiewunsch der Patient\*innen. Die langwierige Behandlung über Monate, nicht selten über Jahre, und die im Nachhinein notwendige Prophylaxe von Rezidiven erfordert Geduld, Verständnis und Wissen der Betroffenen. Das lässt sich zumindest bei den Patienten, bei denen die Onychomykose zu einer Stigmatisierung und Beeinträchtigung der Lebensqualität geführt hat, voraussetzen (168). Ein Kriterium für den zu erwartenden Therapieerfolg ist auch ein noch vorhandenes Nagelwachstum ( $>0,5$  mm/Woche). Dieses kann durch eine Nagelkerbe überprüft und zum Beispiel mittels eines Handyfotos alle 4 Wochen verfolgt werden.

#### Empfehlung

Sowohl die Beteiligung der Nagelmatrix, Anzahl der betroffenen Zehen- oder Fingernägel, das Ausmaß der pro Nagel betroffenen Oberfläche, Multimorbidität des Patienten, Arzneimittelwechselwirkungen und die zu erwartende Compliance **sollten** bei der Entscheidung, ob eine topische oder kombinierte topische und systemische antimykotische Therapie empfohlen wird, berücksichtigt werden.

### 3.6 Atraumatische Nagelabtragung bei Onychomykose der Zehennägel

Bei der atraumatischen Nagelabtragung hat sich die Keratolyse mit 40%igen Harnstoff-Zubereitungen unter Okklusion durchgesetzt. Üblicherweise wird die 40%ige Harnstoff-Präparation täglich unter Okklusionsbedingungen auf die betroffenen Nägel aufgetragen. Die Therapiedauer beträgt 2-3 Wochen. Mittels Feile kann alle 2-3 Tage das aufgeweichte Nagelmaterial entfernt werden. Ein Vergleich der Anwendungsfrequenzen täglich, alle 3 Tage und einmal wöchentlich zeigte jedoch, dass die nur einmal wöchentliche Anwendung von 40% Harnstoff + 1% Bifonazol Creme den schnellsten Effekt auf die vollständige Entfernung der Nagelplatte hatte (11 Tage durchschnittlich) (169).

Bei einer Doppelinfection durch *T. rubrum* und *Aspergillus versicolor* bei einem 12-jährigen Mädchen führte erst die Anwendung einer Rezeptur aus 10% Terbinafinhydrochlorid in einer 20%igen Harnstoffcreme täglich über 4 Wochen, dann 1-mal wöchentlich, nach 7 Monaten zu einer vollständigen Heilung (62).

#### Empfehlung

Die atraumatische Nagelabtragung **wird** als adjuvante Maßnahme vor der lokalen und systemischen antimykotischen Behandlung der Onychomykose zur Reduktion des Pilz-befallenen und hyperkeratotischen Nagelmaterials **empfohlen** (170).

Die atraumatische Nagelabtragung ist zwar kurzfristig wirksam, aber anhaltende Wirkung zeigt sie nur in Kombination mit einer antimykotischen Therapie. Vor jeder photodynamischen Therapie (PDT) der Nägel sowie Laser-Behandlung ist die atraumatische Nagelauflösung (Nagelavulsion) sinnvoll.

#### Empfehlung

Die atraumatische Nagelabtragung **kann** mit einer systemischen antimykotischen Therapie kombiniert werden.

Die früher häufig erfolgte traumatische Nagelextraktion, also das operative Vorgehen und die chirurgische Extraktion der Pilz-befallenen Nägel, gilt heute bei Onychomykose als obsolet und sollte nicht mehr durchgeführt werden. Sie ist schmerzhaft, bedingt Arbeitsunfähigkeit und kann zu irreversiblen Schädigungen des Nagelbetts mit nachfolgender Onychodystrophie führen.

#### Empfehlung

Die traumatische (operative) Nagelextraktion **wird nicht empfohlen**.

Das Abtragen der mykotisch veränderten Nagelanteile mittels Fräsen beispielsweise in einer podologischen Praxis ist sinnvoll und hat positive Effekte auf den Heilungsprozess (171). Das Fräsen der Nägel gerade bei der topischen Monotherapie mit antimykotischen Lacken ist besonders zu



empfehlen. Die Eröffnung der Hohlräume bei Dermatophyten ist essentiell für den Therapieerfolg. Ein intensives Débridement zusammen mit oraler Terbinafin-Therapie erhöht im Vergleich zur alleinigen oralen Behandlung die Zufriedenheit der Patienten und reduziert die Häufigkeit von Symptomen (172).

Empfehlung
Das Fräsen der befallenen Nägel <b>kann empfohlen werden.</b>

### 3.7 Lokalbehandlung mit antimykotischem Nagellack

Empfehlung
Eine Lokaltherapie mit antimykotischem Nagellack <b>wird</b> bei leichten oder mäßig ausgeprägten Nagelinfektionen (distale subunguale Onychomykose, weiße oberflächliche Onychomykose, max. 40% der Nageloberfläche betroffen und / oder max. 3/10 Zehennägeln betroffen) <b>empfohlen.</b>

Mit einem topischen Antimykotikum in Nagellackform können leichte oder mäßig ausgeprägte Nagelinfektionen behandelt werden. Das betrifft an erster Stelle die distale subunguale Onychomykose. Des Weiteren ist ein Versuch der Lokaltherapie mit antimykotischem Nagellack bei weißer oberflächlicher Onychomykose gerechtfertigt. Indikator für die erfolgreiche Anwendung antimykotischer Nagellacke ist eine Onychomykose, die bis maximal 40 % der Nageloberfläche betrifft (laut internationaler Konsensuskonferenz <50 %) oder bei der höchstens drei von 10 Zehennägeln befallen sind (173). Für den Amorolfingehaltigen Acryl-Nagellack gilt laut Zulassungssituation, dass Nagelmykosen im distalen Bereich mit Befall der Nageloberfläche unter 80 % wirksam behandelt werden können. Die Dicke der Pilz-befallenen Nägel ist kein Kriterium für die Indikation des antimykotischen Nagellacks. Vor der Behandlung sollte der Nagel von Nagellackresten gereinigt und entfettet werden (nur bei Verwendung von Acryl-haltigen Nagellackpräparaten).

Empfehlung
Das Feilen oder Aufrauen <b>wird</b> zur Reduktion der erkrankten Nagelbestandteile <b>empfohlen.</b>
Zur Lokalbehandlung mittels Nagellackes <b>werden</b> Amorolfin (wasserunlöslicher Acryllack) oder Ciclopiroxolamin (wasserunlöslicher Acryllack oder wasserlöslicher Lack) <b>empfohlen.</b>

Da der Wirkstoff des Nagellackes seitlich in das Keratin diffundiert, muss beim Auftragen nicht nur die Nageloberfläche, sondern auch der seitliche oder mediale Nagelanteil sorgfältig bestrichen werden.

Zur Lokalbehandlung mit Nagellack kommen Amorolfen oder Ciclopiroxolamin als wasserunlösliche Acryllacke (alkoholische Lackformulierungen) oder Ciclopiroxolamin als wasserlöslicher Lack, der einen elastischen Film auf dem Nagel bildet, zur Anwendung. Beides sind Breitspektrum-Antimykotika mit Wirksamkeit gegenüber Dermatophyten, Hefe- und Schimmelpilzen. Ciclopiroxolamin wird dreimal wöchentlich bis täglich aufgetragen, Amorolfen einmal wöchentlich. Seit einigen Jahren ist ein weiterer Ciclopiroxolamin-haltiger Nagellack verfügbar. Der Wirkstoff ist an ein wasserlösliches Biopolymer Hydroxypropylchitosan gebunden, welches durch seine Bindung an Nagelkeratin einen besseren Transport und Freisetzung des Wirkstoffes Ciclopiroxolamin ermöglicht. Der Chitosan-haltige Hydrofilm wirkt zusätzlich antibakteriell. Die Applikation erfolgt einmal täglich. Der Vorteil ist, dass der wasserlösliche Ciclopiroxolamin-haltige Nagellack auch auf den Restnagel oder das Nagelbett aufgetragen werden kann, insbesondere auch nach atraumatischer Nagelentfernung mittels Harnstoff oder Fräse. Eine absolute Kontraindikation zur Verwendung von Amorolfen Acrylnagellack auf der Haut und das Nagelbett liegt nicht vor. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Allerdings sollte Amorolfen Acrylnagellack nicht auf das Nagelbett nach Entfernung des Nagels aufgetragen werden. Der Nagellack kann auf Nagelreste appliziert werden, auch wenn der Nagel abgelöst ist und die unterliegende Haut noch von einer dünnen Keratinschicht überzogen ist und weder verletzt noch blutend ist. Liegt die Haut jedoch komplett frei, sollte besser eine antimykotisch wirksame Creme angewendet werden. Bei der Reihenfolge gilt es zu beachten, zunächst den Nagellack zu applizieren und nach dem Trocknen die Creme zu verwenden.

*Tabelle 4: Aktuell in Deutschland zugelassene antimykotisch wirksame Nagellack-Präparationen mit Inhaltsstoffen und Anwendungsfrequenzen*

Nagellackpräparation	Anwendungsfrequenz
Amorolfen-HCl 5 % Acryl-Nagellack (bis 80 % Nageloberfläche)	1 x pro Woche
Ciclopirox 8 % Acryl-Nagellack	alle 2 Tage, ab 2. Monat...2 x pro Woche
Ciclopirox 8 % Nagellack wasserlöslich + HP-Chitosan (Biopolymer Hydroxypropylchitosan (HPCH))	1 x tgl.
Terbinafin (78,22 mg Terbinafin/ml Nagellack) wasserlöslicher Nagellack + HP-Chitosan (Biopolymer Hydroxypropylchitosan (HPCH))	1 x tgl. für 4 Wochen, dann 1 x pro Woche

Erst 2021 ist ein neuer Terbinafin-haltiger Nagellack zur Behandlung von Onychomykosen durch Dermatophyten und andere Terbinafin-empfindliche Pilze zugelassen worden. Er enthält 78,22 mg Terbinafin/ml Nagellack, außerdem 96 %iges Ethanol sowie ebenfalls Hydroxypropylchitosan.

Aufgetragen wird der Terbinafin-haltige Nagellack täglich für die ersten vier Wochen, danach einmal wöchentlich, bei Befall der Fingernägel für etwa 6 Monate, bei Zehennagel-Onychomykose für 6 bis 9 Monate.

Eine aktuell veröffentlichte Metaanalyse von antimykotischen Nagellack-Präparaten hat gezeigt, dass für Efinaconazol (in Deutschland nicht verfügbar, in den USA auf dem Markt) eine High-Quality-Evidence für die komplette Heilung nachweisbar ist (174). Moderate-Quality-Evidence für eine komplette klinische Heilung besteht für P-3051 (wasserlöslicher Ciclopirox 8 % Nagellack) sowie Tavaborol (in Deutschland nicht verfügbar, in den USA auf dem Markt). Low-Quality-Evidence fand sich für Ciclopirox 8 % Acrylnagellack.

Eine randomisierte kontrollierte für Patienten und Untersucher nicht verblindete Studie hat bei jeweils 60 Patienten mit leichter bis mäßig ausgeprägter Onychomykose einen wasserlöslichen Ciclopirox-8 %-Nagellack mit einem 5 % Amorolfen haltigen Acryllack verglichen. Während sich für den primären Endpunkt nach 12 Wochen kein signifikanter Unterschied zeigte, war die sog. Responderrate – sie bedeutet, es müssen mindestens 90 % gesundes Nagelwachstum plus mykologische Heilung erreicht sein – nach 48 Wochen bei 58,3 % im Ciclopirox-Arm im Vergleich zu 26,7 % im Amorolfen-Arm (175). Die komplette Heilungsrate mit 100 % gesundem Nagelwachstum plus mykologischer Heilung betrug für Ciclopirox 35 %, für Amorolfen 11,7 %. Die mykologische Heilung wurde mit Ciclopirox bei 100 % der Patienten erzielt, für Amorolfen bei 81,7%. Inwieweit eine 100 %ige mykologische Heilungsrate tatsächlich ein realistisches und erreichbares Ziel der topischen antimykotischen Therapie bei Onychomykose sind, war Gegenstand der wissenschaftlichen Auseinandersetzung (176). Zu erwähnen ist zudem die Zulassungsstudie zum Amorolfen 5 % Nagellack (177). Damals fand sich für Amorolfen 5 % Nagellack bei einmal wöchentlicher Anwendung eine mykologische Heilungsrate von 71 %, die komplette klinische Heilung betrug 46 % (178). In der multizentrischen und randomisierten Zulassungsstudie des wasserlöslichen Ciclopirox-Nagellacks erwies sich dieser bei der kompletten Heilungsrate in Woche 48 dem Ciclopirox-Acryllack überlegen. Basierend auf der Überlegenheits-(Nicht-Unterlegenheit)-Hypothese war die Überlegenheit des wasserlöslichen Lacks gegenüber dem Acryllack nahezu signifikant (Woche 52). In Woche 60 lag eine signifikante Überlegenheit vor, die Heilungsrate lag 119 % höher als beim Acryllack (179). Es besteht eine nicht erklärte Diskrepanz der Zulassungsstudie zum wasserlöslichen Ciclopirox-Nagellack (179) und der bereits erwähnten Vergleichsstudie der beiden aktuell in Deutschland gängigsten Nagellacke (175), nicht zuletzt deshalb, weil der Befallsgrad der inkludierten Nägel, die Definition der Heilungsraten und auch das eingesetzte Antimykotikum identisch waren. Jedoch sind die berichteten kompletten Heilungsraten für den wasserlöslichen Ciclopirox-Nagellack sechsfach höher (35% gegenüber 5,7%).

#### **Empfehlung**

Bei mittelschwerer und schwerer Onychomykose wird empfohlen - falls keine Kontraindikationen bestehen - stets oral (systemisch) zu behandeln. Eine antimykotische Kombinationstherapie - oral und topisch - sollte dabei angestrebt werden.

Nur im Einzelfall, wenn sich eine systemische Behandlung mit Terbinafin, Itraconazol oder Fluconazol verbietet oder die Patientin oder der Patient diese aus persönlichen Gründen ablehnt, ist ein Therapieversuch mit alleiniger Gabe von topischen Mitteln möglich. Kürzlich wurde eine Empfehlung zur systemischen und topischen antimykotischen Kombinationstherapie bei schwerer Onychomykose mit Matrixbefall publiziert (180).

Gerade wurde außerdem gezeigt, dass zumindest *in vitro* ein synergistischer Effekt von oralen und topischen Antimykotika gegenüber *T. rubrum* und *T. interdigitale* besteht (181). Besonders ausgeprägt ist der Synergismus von Terbinafin plus Efinaconazol, geringer ausgeprägt, jedoch nachweisbar für Itraconazol und Efinaconazol. Ein synergistischer Effekt von Terbinafin und Amorolfen *in vitro* wurde ebenfalls nachgewiesen (182). Die Wahrscheinlichkeit eines solchen synergistischen Effektes von systemisch appliziertem Terbinafin und topisch auf den Nagel aufgetragenem Amorolfen auch *in vivo* am Patienten ist wahrscheinlich. Die Kombinationsbehandlung der Onychomykose mit topischen und oralen Antimykotika erwies sich der alleinigen oralen Gabe eines Antimykotikums überwiegend überlegen (180). Mit wasserunlöslichem Amorolfen-Nagellack und auch Ciclopirox-Nagellack lagen die mykologischen Heilungsraten bei Kombination mit Terbinafin oder Itraconazol signifikant höher, nicht jedoch die kompletten Heilungsraten (183–185). Für wasserlösliche Ciclopirox-Präparate sind bislang keine Studien zu Kombinationstherapien publiziert worden.

Die kombinierte topische (antimykotischer Nagellack) und systemische (orales Antimykotikum) Therapie der Onychomykose ist effektiver als die Monotherapie und sollte bei Entscheidung für die systemische Behandlung bevorzugt eingesetzt werden (180).

#### Nicht-wissenschaftliche Therapieansätze bei Fuß- und Nagelpilz

Das ätherische Öl des Australischen Teebaums (*Melaleuca alternifolia*) wird seit Jahrzehnten für medizinische Zwecke genutzt. Teebaumöl ist ein Gemisch aus über 100 Kohlenwasserstoffen (u.a. Cineole) und Terpenen. Es wirkt *in vitro* gegen Dermatophyten genauso wie gegen Hefepilze (*Candida albicans*). Antimykotika wie Clotrimazol oder Ciclopirox weisen eine wesentlich höhere *In vitro*-Aktivität gegen die genannten Pilze auf. Eine kontrollierte klinische Studie mit 25 %- und 50%igem Teebaumöl bei Fußpilz (Tinea pedum) zeigte Wirksamkeit (186). Reines Teebaumöl (100%ig) war bei milder Nagelpilzinfektion leicht wirksam, vergleichbar wie eine Antipilz-Creme (187). Zitronensaft hemmt Pilze unspezifisch. Aber zumindest hat ein Gemisch aus ätherischen Ölen von Zitronensaft und Teebaumöl mit Oregano und Vitamin E eine gewisse Wirksamkeit bei mäßig ausgeprägtem Nagelpilz entfaltet (188). Als alleinige Therapie für eine Onychomykose kann die Anwendung der aufgeführten

ätherischen Öle jedoch aufgrund der vorliegenden limitierten Studienlage nicht empfohlen werden. Auch die irritierende und allergene Wirkung der ätherischen Öle ist zu bedenken.

### 3.8 Systemische Therapie

#### 3.8.1 Laborkontrollen vor und während der antimykotischen Therapie

Generell empfiehlt es sich vor Therapiebeginn zu klären, ob Lebererkrankungen und Nierenfunktionseinschränkungen vorliegen. Dies bedingt sich durch die Nebenwirkungen und betrifft insbesondere die oft älteren Patienten. Entsprechend der Fachinformation Terbinafin wird eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktionswerte - Alanin-Aminotransferase (ALAT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT) und Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) - nach vier bis sechs Behandlungswochen mit Terbinafin empfohlen. Für Fluconazol sind Laborkontrollen nicht explizit vorgesehen. Für die Itraconazol-Therapie sollte laut Fachinformation die Überwachung der Leberfunktion in Erwägung gezogen werden.

Laut aktueller Leitlinie zur Tinea capitis muss die Kontrolle der Leberwerte unter oraler antimykotischer Therapie nicht zwingend erfolgen, da „schwere hepatotoxische Veränderungen innerhalb eines sehr kurzen Zeitfensters auftreten und nur schwer mit einer Routinekontrolle nach 4-6 Wochen zu erfassen sind“ (189–192). In einer kürzlich veröffentlichten Studie zur systemischen Therapie mit Terbinafin wird eine Baseline- und Intervalllaborkontrolle bei Erwachsenen unter 65 Jahre ohne hämatologische und hepatische Vorerkrankungen nicht empfohlen. Patienten über 65 Jahre würden von einer Kontrolle der Laborparameter (insbesondere ALAT vor Beginn der Therapie) profitieren, da die Rate der Laborveränderungen in dieser Bevölkerungsgruppe erhöht ist (193).

Mehr und mehr wird jedoch darauf hingewiesen, dass die pauschale Laborüberwachung unter antimykotischer oraler Behandlung nicht sinnvoll ist. Wichtiger ist, gezielt vorzugehen, um medikamenteninduzierte Leberschäden zu verhindern, d.h. Laborkontrollen nur bei älteren Patienten und bei multiplen Co-Medikationen durchzuführen (190).

Analog zu der Leitlinie zur Tinea capitis empfehlen wir folgendes Vorgehen:

*Tabelle 5: Laborkontrollen unter systemischer antimykotischer Therapie, übernommen aus (189)*

<b><i>Patienten mit vorbekannten Einschränkungen der Leberfunktion, hepatotoxischer Co-Medikation oder sonstigen die Leberfunktion beeinträchtigender Co-Morbidität</i></b>	Es wird eine Laborkontrolle von ASAT, ASAT und $\gamma$ -GT vor Therapiebeginn, nach 2 -4 Wochen und dann angepasst an eventuelle Auffälligkeiten in den Voruntersuchungen empfohlen.
<b><i>Bei Patienten ohne Risikofaktoren</i></b>	Es gibt zurzeit keinen Konsens bzgl. Verzicht bzw. Notwendigkeit von Laborkontrollen. Es sollte individuell je nach Dosierung, Therapiedauer und ggf. weiteren

	Faktoren gemeinsam mit dem Patienten entschieden und dokumentiert werden.
Die Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte sollten auf die klinischen Symptome einer möglichen akuten Leberschädigung hingewiesen werden (insbesondere Ikterus, Übelkeit und Erbrechen, Dunkelfärbung des Urins). Beim Auftreten dieser Symptome sollte die Therapie zunächst abgebrochen werden und eine sehr zeitnahe ärztliche Vorstellung erfolgen.	

### 3.8.2 Kontinuierliche systemische Therapie

Empfehlung
Eine kontinuierliche systemische Therapie mit Terbinafin <b><u>wird empfohlen.</u></b>

Mittel der Wahl zur systemischen Therapie ist bisher Terbinafin (194). Für diese Therapieform ist das orale Antimykotikum für erwachsene Patient\*innen mit Onychomykose zugelassen. Eine Cochrane Datenanalyse hat ergeben, dass Terbinafin bei Onychomykose im Vergleich zu Azolen hinsichtlich der klinischen und mykologischen Heilung signifikant wirksamer war (195). Weder Nebenwirkungs-, noch Rezidivraten unterschieden sich zwischen Terbinafin und Azolantimykotika. Ein systematischer Review und Netzwerk-Metaanalyse einer Auswahl von letztlich 26 Studien (8136 Patienten) aus insgesamt 77 randomisierten kontrollierten Studien zur Monotherapie bei Onychomykose hat gezeigt, dass im Vergleich zur alleinigen topischen Therapie signifikant höhere mykologische Heilungsraten mit kontinuierlicher Gabe von 250 mg Terbinafin oder kontinuierlicher Gabe von 200 mg Itraconazol erreicht wurden (196). Dagegen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fluconazol, Pulstherapie mit Terbinafin oder Itraconazol und topischer Therapie mit Blick auf die mykologische Heilung. Schon lange ist bekannt, dass die klinischen Heilungsraten unter Terbinafin höher sind als bei Pulstherapie mit Itraconazol (197) oder wöchentlicher Fluconazol-Gabe. Weiterhin reduziert Terbinafin, im Gegensatz zu Itraconazol, die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven, da es fungizid statt fungistatisch ist.

Empfehlung
Eine kontinuierliche systemische Therapie mit Itraconazol <b><u>kann empfohlen werden.</u></b>

Itraconazol kann bei Onychomykose als Pulstherapie eingesetzt werden. Zugelassen ist jedoch auch die kontinuierliche Itraconazol-Gabe bei Onychomykose mit einmal täglich 2 Kapseln á 100 mg Itraconazol (200 mg Itraconazol). Es wird in der Regel über 3 Monate behandelt, bei alleinigem Befall der Fingernägel kann eine kürzere Behandlungsdauer ausreichen.

Inwieweit Itraconazol in SUBA (super bioavailability)-Polymer eingebettet eine Alternative darstellt, muss noch untersucht werden. Der Vorteil dieser Applikationsform in Hartkapseln ist eine bessere Resorption und eine signifikant höhere Bioverfügbarkeit von Itraconazol, so dass mit der halben Dosis (nur 100 mg anstelle 200 mg) bei kontinuierlicher täglicher Einnahme behandelt werden kann (1). Die Resorption wird durch den pH-Wert des Magens nicht beeinträchtigt, so dass die Einnahme zusammen mit Protonenpumpenhemmern und Antacida möglich ist. Beim Einsatz von Itraconazol, unabhängig von der Applikationsform, ist zu beachten, dass relevante Interaktionen mit vielen Medikamenten u. a. mit Lipidsenkern, den Statinen, bestehen. Letztere beispielsweise stellen eine absolute Kontraindikation für die gleichzeitige Gabe von Itraconazol dar.

Immer noch zugelassen, jedoch inzwischen obsolet, ist Griseofulvin, welches seit Juni 2018 in Deutschland aus wirtschaftlichen Gründen außer Handel gegangen ist. Ein Bezug ist nur über eine internationale Apotheke möglich (Einzelimporte nach § 73 AMG). Griseofulvin wird über 12 Monate und länger in einer Dosierung von 500 mg/d gegeben. Es sei unterstrichen, dass diese Therapieoption nicht erst seit 2018 so gut wie nie mehr angewendet wurde.

### 3.8.3 Pulstherapie der Onychomykose

Empfehlung
------------

Eine Pulstherapie mit Itraconazol <b><u>kann empfohlen werden.</u></b>
--

Die orale intermittierende (Pulstherapie) der Onychomykose erfolgt am häufigsten mit Itraconazol. Zugelassen für erwachsene Patient\*innen ist das Schema der Gabe von täglich 2 x 200 mg Itraconazol für eine Woche gefolgt von 3 Wochen Pause (= 1. Zyklus). Bei Zehennagel-Onychomykose werden 3 bis maximal 4 Pulse oder Zyklen insgesamt verabreicht. Die Wirksamkeit ist der der kontinuierlichen Itraconazol-Gabe vergleichbar. Nach Studienlage ist die kontinuierliche Gabe von Terbinafin der Pulstherapie mit Itraconazol jedoch überlegen.

Empfehlung
------------

Eine Pulstherapie mit Fluconazol <b><u>kann empfohlen werden.</u></b>
---

Eine weitere Möglichkeit für die Pulstherapie ist die orale Gabe von Fluconazol in einer Dosierung von 150 mg einmalig pro Woche (zugelassene Standarddosierung) für ca. 3-6 Monate bei Onychomykose der Fingernägel und 6-12 Monate bei Zehennagel-Befall der Tinea unguium oder Onychomykose, jeweils bis zum gesunden Herauswachsen der Nägel. Fluconazol in höherer Dosierung – 300 oder 450 mg einmal wöchentlich – erbrachte bei Zehennagel-Onychomykose keine signifikant besseren Ergebnisse als 150 mg wöchentlich (198). Bei Fingernagel-Onychomykose ergibt sich ein etwas besseres Ergebnis der höheren Dosierungen von 300 mg oder 450 mg wöchentlich im Vergleich zu 150

mg Fluconazol (199). Die Sicherheit der verschiedenen Fluconazol-Dosierungen war gleich gut (200). Die Wirksamkeit von Fluconazol ist im Vergleich zu kontinuierlicher und intermittierender Itraconazol-Therapie bei Onychomykose schwächer (201).



**Empfehlung**

Eine intermittierende Langzeittherapie mit niedrigdosiertem Terbinafin kann bei älteren multimorbiden Patientinnen und Patienten empfohlen werden. ["Expert\*innenmeinung"]

Die intermittierende Langzeitbehandlung mit einer niedrigen Dosis Terbinafin – einmal wöchentlich – wird ausschließlich in Deutschland praktiziert und zeigt nur empirisch gute Ergebnisse, da es bislang keine einzige kontrollierte klinische Studie gibt. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem klinischen Zustand und wird bis zum gesunden Nachwachsen der Nägel und negativem mykologischen Befund fortgesetzt. Die dahinterstehende Rationale ist, dass die sich langsam teilenden Dermatophyten, also meist *T. rubrum*, mit einer relativ kurzen Therapiedauer von 12 Wochen nicht ausreichend behandelt werden können (202).

Adaptiert an die oft älteren, multimorbiden Patienten mit umfangreicher Medikation wird die Behandlung der Onychomykose mit Terbinafin in Deutschland oft als intermittierende, niedrigdosierte Therapie angewendet. Dabei hat sich folgendes Schema bewährt: Der Anflutphase von Tag 1 bis 7 einmal täglich 250 mg Terbinafin folgt eine Erhaltungstherapie mit einer einzigen Dosis von 250 mg Terbinafin pro Woche. Die Therapiedauer richtet sich nach dem klinischen Erfolg und kann bis zu einem Jahr (oder länger) dauern. Diese Langzeittherapie der Onychomykose mit Terbinafin wird in Deutschland von vielen Hautärztinnen und Hautärzten mit anekdotischem Erfolg praktiziert. Denn bisher ist dieses Vorgehen nicht durch Studien unterlegt und entspricht nur einer Expert\*innenmeinung (1). Neuerdings wird die Anflutphase sogar auf 3 Tage á 250 mg Terbinafin verkürzt (2). Inwieweit dieses Therapieschema wirksam ist, müssen Untersuchungen zeigen. Beim Ausbleiben von mykologischer und klinischer Heilung sollte auf die kontinuierliche tägliche Gabe der Antimykotika zurückgegangen werden. Eine Terbinafin-Resistenz ist beim Nicht-Ansprechen der oralen Gabe dieses Allylamins auch zu bedenken und entsprechende Untersuchungen sollten eingeleitet werden (siehe Kapitel 3.3.6.).

Zu berücksichtigen ist, insbesondere bei der niedrigdosierten intermittierenden Langzeittherapie mit Antimykotika und wahrscheinlich auch mit topischen Antimykotika, die Entstehung von resistenten Mutanten der Dermatophyten. So haben Ghelardi et al. (203) *in vitro* gezeigt, dass es zur spontanen Bildung von gegenüber Terbinafin, Itraconazol und Amorolfen resistenten Mutanten von *T. rubrum* kommen kann. Durch subinhibitorische Exposition lassen sich auch Resistenzen gegenüber Terbinafin, Itraconazol und Amorolfen induzieren (oder herausselektieren). Dabei entstehen gleichzeitig auch verringerte Empfindlichkeiten gegenüber anderen Antimykotika, möglicherweise durch Veränderungen an Transportergenen. Eine ausgeprägte Resistenzentwicklung gegenüber Terbinafin ist jedoch nicht mit der Entwicklung von Kreuzresistenzen gegenüber den anderen Antimykotika

verbunden, da hier spezifische Veränderungen am Squalenepoxidase-Gen ursächlich sind. Ciclopirox-resistente Mutanten konnten in keinem Fall nachgewiesen werden. Umso wichtiger ist es letztlich, eine Antimykotika Therapie oral (Terbinafin oder Itraconazol) und topisch (Ciclopirox oder Amorolfin) zu kombinieren, um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden.

Intermittierende Langzeitbehandlung mit niedrigdosiertem Itraconazol

Empfehlung
Eine intermittierende Langzeittherapie mit niedrigdosiertem Itraconazol <b><u>kann erwogen werden.</u></b>

Alternativ zum Terbinafin wird neuerdings auch Itraconazol niedrigdosiert zur intermittierenden Langzeittherapie der Onychomykose eingesetzt (2). Zu den Gründen für diesen Wechsel hin zu Itraconazol gehören die zunehmende Resistenzentwicklung (157), potentielle Nebenwirkungen, wie Entwicklung eines Lupus erythematodes (204), mögliche Auslösung einer Psoriasis pustulosa (und Psoriasis unguium) (205) und Interaktionen durch Terbinafin (206).

Das Therapieschema sieht eine kurze Anflutphase von Tag 1 bis 3 mit täglich 400 mg Itraconazol (alternativ 200 mg SUBA-Itraconazol) vor. Danach wird nur einmal wöchentlich mit derselben Dosis behandelt bis zum gesunden Nachwachsen der Nägel (2). Auch dieses Vorgehen ist bislang nicht durch kontrollierte klinische Studien unterlegt.

*Tabelle 6: Systemische Behandlung der Onychomykose bei Erwachsenen.*

<u>Terbinafin</u>	<u>Fluconazol</u>	<u>Itraconazol</u>
250 mg 1 x täglich Zehennagelbefall: 12 Wochen alleiniger Fingernagelbefall: 6 Wochen	150 mg einmal pro Woche für 3-6 Monate bei Onychomykose der Fingernägel und 6-12 Monate bei Zehennagel-Befall	<u>Intervalltherapie</u> 400 mg täglich (2 × 2 Kapseln á 100 mg am Tag (400 mg) für 1 Woche, danach drei Wochen Pause = 1 Puls. Drei Pulse (1 Woche Itraconazol + 3 Wochen Pause) oder 3 Monate bei Zehennagelbefall. Bei Fingernagel-Onychomykose kürzer, ggf. nur 2 Pulse. <u>Kontinuierliche Gabe:</u> <u>Konventionelles Itraconazol</u> Einmal täglich 200 mg (2 Hartkapseln) für 3 Monate, bei Fingernagelbefall auch kürzer. <u>SUBA-Itraconazol</u>

		Bei Tinea unguium 2 Kapseln á 50 mg (= 100 mg/d) täglich für 12 Wochen.
<u>Intermittierende Niedrigdosis- Terbinafin – Therapie* (1)</u> (*Off-Label-Use. Nicht durch Studien belegt. „Expert*innenmeinung“) Anflutphase: 250 mg Terbinafin täglich für 3 Tage, danach einmal 250 mg pro Woche bis zur klinischen Heilung (bis zu 1 Jahr)		<u>Intermittierende Niedrigdosis- Itraconazol- Therapie* (2)</u> (*Off-Label-Use. Nicht durch Studien belegt. „Expert*innenmeinung“) Anflutphase: 2 x 100 mg SUBA-Itraconazol (2 x 2 Kapseln á 50 mg) für 3 Tage, danach Erhaltungstherapie einmal wöchentlich 2 x 100 mg SUBA-Itraconazol (= 2 x 2 Kapseln á 50 mg SUBA-Itraconazol) bis zur klinischen Heilung (bis zu 1 Jahr)

### 3.8.4 Wechselwirkungen von Terbinafin

Terbinafin weist im Vergleich zu Azolantimykotika relativ wenige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auf, was besonders bei älteren, multimorbiden Patienten, die häufig diverse Medikamente einnehmen, von Vorteil ist. Dennoch sind bestimmte Wechselwirkungen zu beachten. So kann es bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die das Cytochrom-P-450-Enzymsystem hemmen, zu Interaktionen kommen. Antiarrhythmika der Klasse 1C und  $\beta$ -Rezeptorenblocker werden hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert, woraus bei Kombination mit Terbinafin eine verminderte Clearance durch die Leber resultieren kann. Hier sind eine Rücksprache mit der Hausärztin/dem Hausarzt und gegebenenfalls das Ausweichen auf ein anderes Antimykotikum angeraten.

Weiterhin sind Wechselwirkungen zwischen Terbinafin und trizyklischen Antidepressiva bzw. selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmstoffen bekannt, sodass vor Beginn einer Therapie die Antidepressiva-Einnahme abgefragt werden sollte. Terbinafin hemmt den durch das Isoenzym CYP2D6 vermittelten Metabolismus. Hier besteht ein enges therapeutisches Fenster auch für selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmstoffe und Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer) vom Typ B. In diesem Fall sollte eine Alternative gesucht und auf die Terbinafin-Gabe verzichtet werden.

Problematisch ist die Anwendung von Terbinafin bei gleichzeitiger Behandlung mit Antiöstrogenen, insbesondere Tamoxifen. Die gleichzeitige Gabe von starken CYP2D6 Hemmern führt zu einer verminderten Wirksamkeit von Tamoxifen, da einer der wichtigsten aktiven Metabolite, Endoxifen, nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung steht. Aus diesem Grund sollte diese Kombination mit

Terbinafin vermieden werden (206). Insgesamt ist die Anzahl der Substanzen, die bei gleichzeitiger Therapie mit Terbinafin klinisch relevante Interaktionen verursachen können, sehr übersichtlich und in der Hautarztpraxis bei entsprechendem Monitoring gut zu handhaben (s. Tabelle 7).

*Tabelle 7: Terbinafin Wechselwirkungen (nicht vollständige Auswahl)*

Substanzklassen		Interagierende Substanz	Wirkung	Lösungsvorschlag
β-Blocker		Carvedilol, Nebivolol, Metoprolol	verstärkte Wirksamkeit möglich: Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus	Nebenwirkungsmonitoring, ggf. auf Bisoprolol umstellen
Antidepressiva/ Antipsychotika	Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin	typische anticholinerge Nebenwirkungen: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie, Sedierung	Nebenwirkungsmonitoring
	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer und Serotonin/Noradrenalinwiederaufnahmehemmer	Duloxetin, Fluoxetin, Paroxetin, Venlafaxin	<div>vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen: Bsp. Anstieg der Herzfrequenz; potentiell letale Herzrhythmusstörungen möglich</div> <div>Erhöhung des Plasmaspiegels von Terbinafin durch gegenseitige Abbauhemmung</div>	Nebenwirkungsmonitoring, ggf. Umstellung auf Citalopram
		Levomepromazin		Nebenwirkungsmonitoring
Antikoagulantien		Warfarin (Cumarin-Derivat)	Spontanmeldungen über eine Erhöhung oder Senkung der Prothrombinzeit	Nebenwirkungsmonitoring
Antiöstrogene		Tamoxifen	Verminderte Wirksamkeit von Tamoxifen	Umstellung auf Aromatasehemmer, <b>Vermeidung der Kombination von Tamoxifen und Terbinafin!</b>
Analgetika		Codein, Tramadol	verminderte analgetische Wirksamkeit	Ausweichen auf Tilidin/ Naloxon, Hydromorphon
			vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen	

Antiarrhythmika	Propafenon	vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen	Nebenwirkungsmonitoring
Sedativum, Antihistaminikum	Promethazin	vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen	Nebenwirkungsmonitoring
Nicht verschreibungspflichtige Medikamente	Dextromethorphan	verstärkte psychomotorische Einschränkungen und Sedierung	Nebenwirkungsmonitoring
	Diphenhydramin (Bestandteil einiger Sedativa)	Verstärkung des inhibierenden Effekts	Nebenwirkungsmonitoring

### 3.8.5 Wechselwirkungen von Itraconazol

Arzneimittelwechselwirkungen: Triazole wie Itraconazol – und geringer Fluconazol (hohe Dosen) – sind Inhibitoren insbesondere der Cytochrom-Isoenzyme CYP3A4 und der CYP2C. Insbesondere über CYP3A4 wird eine Reihe von Medikamenten metabolisiert, so dass bei gleichzeitiger Anwendung von Azolen durch eine verminderte Biotransformation erhöhte Spiegel der Substrate resultieren (207).

Darunter sind insbesondere Benzodiazepine, Immunsuppressiva (Calcineurin-Inhibitoren, Cyclosporin A, Sirolimus, Kortikosteroide), Statine (erhöhtes Risiko einer Rhabdomyolyse), verschiedene Kalziumkanalblocker, antiretrovirale Substanzen, Antihistaminika (z.B. Terfenadin, Astemizol) sowie Anxiolytika (z.B. Midazolam), Phenytoin und Warfarin. Eine verminderte Wirksamkeit von Azolen kann beispielsweise bei gleichzeitiger Gabe von H<sub>2</sub> Blockern, Phenytoin und Rifampicin resultieren (208). Im Einzelfall sollte die jeweils aktuelle Fachinformation berücksichtigt bzw. die Beratung durch Fachapotheker\*innen angestrebt werden. Letztlich muss auf eine mögliche Interferenz mit Grapefruit-Saft hingewiesen werden. Wenn Itraconazol gegeben wird, sollte nicht gleichzeitig auch Grapefruit-Saft getrunken werden, da dadurch die Bioverfügbarkeit von systemisch appliziertem Itraconazol vermindert werden kann (209).

*Tabelle 8: Itraconazol Wechselwirkungen (nicht vollständige Auswahl)*

Substanzklassen	Interagierende Substanz	Wirkung	Lösungsvorschlag
Antazida	z.B. Pantoprazol	Vermindern Aufnahme von Itraconazol	Einnahme im Abstand von 2 Stunden
Antiarrhythmikum	Chinidin, Dofetilid, <u>Ivabradin</u>	vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen (Herzrhythmusstörungen, Bradykardie)	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b>
Antibiotika	Clarithromycin, Erythromycin	vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen	Nebenwirkungsmonitoring

Antihistamika	Terfenadin, Astemizol, Mizolastin	vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen (Herzrhythmusstörungen)	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b>
Antihypertensivum	Nifedipin	Schwerwiegende Interaktionen: Herzrasen, Ödeme der Unterschenkel/Knöchel, Blutdruckabfall und damit zusammenhängend Benommenheit und Schwindel.	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b>
Antikoagulantien	Warfarin (Cumarin-Derivat)	Spontanmeldungen über eine Erhöhung oder Senkung der Prothrombinzeit	Nebenwirkungsmonitoring
	Phenprocoumon	Wirkung von Phenprocoumon kann erhöht werden. Risiko für Blutungen ist erhöht.	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b>
	Apixaban (Eliquis)	schwerwiegende Interaktionen	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b>
	Rivaroxaban (Xarelto)	schwerwiegende Interaktionen	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b>
Antipsychotika	Pimozid, Sertinol	vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen (Herzrhythmusstörungen)	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b>
Antiretrovirale Substanzen	Ritonavir, Indinavir	vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen	Nebenwirkungsmonitoring
Benzodiazepine	Alprazolam, Midazolam, Triazolam	Verstärkung der Wirkung der Benzodiazepine	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b>
Glukokortikoid	Budesonid, Dexamethason, Methylprednisolon		Nebenwirkungsmonitoring
Immunologika	Ciclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus, Kortikosteroide		Nebenwirkungsmonitoring
Prokinetika	Cisaprid	vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen (Herzrhythmusstörungen)	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b>

Statine	Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin	verstärkte Wirksamkeit möglich	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b> Rosuvastatin: Keine Interaktion mit Itraconazol
		Erhöhtes Risiko einer Rhabdomyolyse	
	Dihydroergotamin, Ergotamin	vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b>
	Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin	Schwächt Wirkung von Itraconazol ab	Nebenwirkungsmonitoring
Potenzmittel	Sildenafil	Blutdruckabfall, Sehstörungen oder schmerzhafte Dauererektionen	<b>Vermeidung der Kombination mit Itraconazol</b>

### 3.9 Auswahl der systemischen und topischen Therapie des Antimykotikums

Bei der Therapie der Onychomykose sollte der Erreger bei der Wahl des Antimykotikums stets beachtet werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 9: Auswahl des Antimykotikums in Abhängigkeit vom isolierten Erreger

Dermatophyten: <b><i>Trichophyton rubrum</i></b> (häufigster Verursacher) <b><i>Trichophyton interdigitale</i></b> (zweithäufigster Verursacher)	<b>Topisch:</b> Amorolfin- oder Ciclopiroxolamin-Nagellack <b>Systemisch:</b> Terbinafin ( <i>T.rubrum</i> + <i>T.interdigitale</i> ), Fluconazol ( <i>T.rubrum</i> ), Itraconazol ( <i>T.rubrum</i> + <i>T. interdigitale</i> )
Hefen: <b><i>Candida albicans</i></b> und <b><i>Candida parapsilosis</i></b> (oft bei Fingernägeln)	<b>Topisch:</b> Amorolfin- oder Ciclopiroxolamin-Nagellack Ggf. zusätzlich <b>systemisch:</b> Fluconazol p.o. (kontinuierlich oder Intervalltherapie) oder Itraconazol, bei <i>Candida parapsilosis</i> auch Terbinafin möglich
Schimmelpilze: <b><i>Scopulariopsis brevicaulis</i></b> (häufig)	<b>Topisch:</b> Atraumatische Nagelentfernung mit 40 % Urea-Paste. Amorolfin- oder Ciclopiroxolamin-Nagellack, ggf. Amphotericin B* (als Suspension, *Off-Label-Use) Oft kein Ansprechen auf systemische antimykotische Therapie; Ausnahme: <i>Aspergillus</i> spp., <i>Onychocola canadensis</i> ( <i>Arachnomyces nodosetosus</i> ): Terbinafin p.o. wirkt im Einzelfall

### 3.10 Behandlung der Onychomykose mit Laser

Die Lasertherapie der Onychomykose wird kontrovers diskutiert. 2010 wurde die Laserbehandlung in den USA durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, mit dem Ziel eine zeitweilige Besserung der Onychomykose zu erreichen ("temporary improvement in nail appearance" oder "temporary increase in clear nails."), nicht jedoch eine Heilung. Diese Zulassung steht nur für die Sicherheit der Behandlung und ist nicht gleichzusetzen mit nachgewiesener Wirksamkeit.

Frühe Anwendungen von dermatologischen Lasern am Nagelorgan sind für die Therapie der Onychogrypose (210) beschrieben. Untersuchungen zur Hitzestabilität in Frage kommender Erreger (211) der Onychomykose lassen den Schluss zu, dass Laser mit ihrer immanenten Hitzewirkung geeignet sein müssten, eradizierend zu wirken (212). Mit Zulassung von Lasern zur „temporären



Aufhellung von Nägeln“ im Jahr 2010 durch die FDA<sup>1</sup> und der Aktualisierung derselben (213) wurde eine kontinuierliche, aber bisher nicht abgeschlossene intensive Forschung initiiert (214, 215). Die Laserbehandlung der Onychomykose ist möglicherweise eine alternative Therapieoption, insbesondere auch für die Patienten, bei denen eine orale antimykotische Behandlung kontraindiziert ist oder abgelehnt wird.

#### 3.10.1 Wirkmechanismen des Lasers auf Nagel und Nagelbett

Das Prinzip der Laserbehandlung besteht vor allem in der Erwärmung des Nagelbetts, wobei mittlere Temperaturen im Nagel um 50°C erreicht werden. Eine Thermographiestudie mit Lasern verschiedener Wellenlängen von 808 und 980 nm stellte eine absolute Peak-Temperatur von 287,6°C fest (212). Somit wird der „Hitzetod“ von Arthrosporen und Pilzmyzel im Nagel durchaus möglich. Bei Temperaturen über 50°C zerfallen zum Beispiel die Arthrosporen von *T. mentagrophytes* (*T. interdigitale*). Allerdings führen die durch die Lasertherapie erreichten Temperaturen von 40 bis 50°C im Nagel und am Nagelbett zu Schmerzen, die für den Patienten nicht mehr akzeptabel sind.

Die publizierten Konzepte umfassen im Wesentlichen den Einsatz von Laser mit (1) primärer Hitzewirkung ohne Ablation (kurz- und langgepulste 1064nm Nd:YAG-Laser bzw. Diodenlaser 750-1064 nm bzw. Laser, die im Infrarotbereich bei ca. 1320 nm emittieren) oder (2) primär ablativ Laser (CO<sub>2</sub>- oder Er:YAG-Laser), die (3) auch fraktional eingesetzt werden können und (4) in Kombination mit Topika als sog. Laser-assisted drug delivery Anwendung finden, sowie (5) die Disruption von Zielstrukturen neben (6) hitzefrei wirkenden biomodulatorischen Ansätze verfolgen (216).

Die Anwendung von Lichtquellen umfasst die von hochenergetischen Blitzlampen und der photodynamischen Therapie (217). Eine neuere Entwicklung befasst sich mit Plasma. Sogenanntes kaltes atmosphärisches Plasma (CAP) wird als effektiv in der Bekämpfung von Pilzen beschrieben (218–221). Letzteres kann auch in Kombination mit einer ablativ fraktionalen Lasertherapie zur Anwendung kommen.

#### 3.10.2 Laserwirkung auf Pilze *in vitro*

*In vitro* hat die Lasertherapie auf halbfesten Nährmedien keinen Pilz-abtötenden oder wachstumshemmenden Effekt (222). Bei Untersuchungen zur Laserwirkung *in vitro* an Flüssigkulturen von Dermatophyten und Hefepilzen war bei Temperaturen von 50°C ein Wachstumsstopp zu erkennen (222).

---

<sup>1</sup> U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Office of Device Evaluation, Division of Surgical Devices (2016): FDA Medical Devices and Clinical Trial Design for the Treatment or Improvement in the Appearance of Fungally-Infected Nails. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, S. 1-26.

### Laser bei Onychomykose

Die Wirksamkeit einer alleinigen Laserbehandlung bei Onychomykose wird nach wie vor als nicht ausreichend angesehen (216). Dem entspricht eine Metaanalyse von 22 prospektiven kontrollierten Studien zur Lasertherapie der Onychomykose, die eine mykologische Heilung von 70,4 %, ergeben hat, eine klinische Besserung ließ sich für 67,2 % der Patienten erzielen, eine komplette Heilung lediglich für 7,2 %. Aufgrund der Heterogenität der Studien ist der Evidenzgrad der Studien eher niedrig (214). Erfolgversprechend scheint eher die Kombination einer Lasertherapie mit topischen Antimykotika. So war beispielsweise die kombinierte Therapie mit einem 1064-nm Nd:YAG-Laser plus Amorolfing-Nagellack mit 71,88 % Heilungsrate im Vergleich zur alleinigen topischen Amorolfin-Behandlung (20,31 %) signifikant wirksamer (223). Im Moment ist jedoch aufgrund fehlender Langzeituntersuchungsergebnisse noch nicht abschließend beurteilbar, welche Wertigkeit der Laser bei Onychomykose hat.

Detaillierte Empfehlungen zur Lasertherapie bei Onychomykose lassen sich der entsprechenden Einzelleitlinie entnehmen (224).

Zusammengefasst wird bei positiver Betrachtung einer hochheterogenen Datenlage eine Effizienz der Laser bei repetitiver Anwendung in 63% beobachtet, die damit unter der bekannten Systemtherapien liegt (215). Das mykologische Ansprechen wird mit 70,4 %, die klinische Verbesserung mit 67,2 % und vollständige Heilung mit 7,2 % in Metaanalysen errechnet (214). In der aktuellen Laserleitlinie sind diese Empfehlungen nochmals nachzulesen (224).

#### 3.11 CO<sub>2</sub>-Laser

Lediglich die vollflächige Ablation infizierter Nägel vornehmlich mit CO<sub>2</sub>-Lasern der frühen 90er Jahre führt zu Heilungsraten um 95%, während die rein fraktionale Ablation Effekte in ca. 45% aufweist.

Zum Einsatz kommen auch ablativ fraktionale Laser (AFXL) in Kombination mit geläufigen antimykotischen Topika und Plasma. Dabei vermittelt der ablativ fraktionale Laser nicht nur den Zugang zum Nagel (117), sondern auch zu einer direkten Stimulation der Th1-Antwort im Nagelbett (225).

#### 3.12 1064 nm Nd:YAG-Laser

Prinzipiell kann bei 1064 nm das optische Fenster der Haut genutzt werden, um sehr tief (mehrere mm) einzudringen. Am transluzenten und auch infizierten Nagel dürfte die Penetrationstiefe reduziert sein, aber auf jeden Fall ausreichen, um Erreger im Bereich des Nagelbettes zu erreichen.

Infolgedessen zeichnet sich die Therapieform durch eine substantielle Schmerzhaftigkeit aus. Infolge einer diabetischen Neuropathie kann diese ausbleiben und eine konsekutive Übertherapie zur Nekrose führen (226), weshalb ein fortgeschrittenes diabetisches Fußsyndrom als Kontraindikation gewertet wird (227).

Im Zeitraum der erstmaligen FDA Zulassung nicht ablativer Laser um 2010 wurden sehr gute Effizienzzraten von bis zu 100 % Heilung ohne Rezidiv bis zu 12 Monate nach 4 Lasertherapien in wöchentlichem Therapieintervall beschrieben (228). Später konnten diese Ergebnisse jedoch nicht nachhaltig reproduziert werden (229).

Im Vergleich sind die kurzgepulsten 1064 nm Nd:YAG-Laser weniger wirksam als ihre langgepulsten Counterparts (215). Die theoretisch wirksamen Diodenlaser (755-1064 nm), die häufig als Epilationssysteme verfügbar sind und sich schon aus Gründen der Verbreitung qualifiziert hätten, haben sich nicht durchsetzen können (212).

Gütegeschaltete 1064 nm-Nd:YAG-Laser sind als effektiv beschrieben, wenngleich auch hier der Wirkmechanismus nicht endgültig geklärt ist.

### 3.13 Diodenlaser

Diodenlaser, die im Bereich von 755-980 nm emittieren und mit klassischen Haarentfernungsparametern getestet wurden, sind in der Lage, umschriebene Nagelareale kurzfristig weit über 60°C (283°C maximal) zu erwärmen (212), was auch für lang- und kurzgepulste Nd:YAG-Laser gilt und zu Veränderungen in Nagelkeratinkomposition führt (222).

#### Auszug Laserleitlinie (230):

Empfehlungen Behandlung Onychomykosen	Stärke	Zustimmung
Der Einsatz eines Lasers als Monotherapie bei Onychomykosen wird nicht empfohlen.	↓	100 %
Der Einsatz von Hitzeapplikation <i>via</i> nicht-ablativer Laser (z.B. 1.064 nm) als Kombinationstherapie mit antimykotischer topischer oder systemischer Therapie kann erwogen werden.	0	100 %
Der Einsatz von ablativ fraktionalen Lasern (10.600 nm-CO <sub>2</sub> -Laser, 2.940 nm-Er:YAG-Laser) als Kombinationstherapie zur antimykotischen Lokalthherapie mit geeigneten Penetrationseigenschaften kann erwogen werden.	0	100 %

#### **Erforderliche diagnostische Maßnahmen vor der Laserbehandlung (u.a. zur korrekten differentialdiagnostischen Einordnung)**

- Mykologische Sicherung
- Klassifizierung der Krankheitsschwere (onychomycosis severity index, OSI)
- Ausschluss Neuropathie

- Keine Regionalanästhesie
- Ggf. Temperaturkontrolle

#### **Ausgewählte spezifische Hinweise zur Aufklärung**

- Nagelverfärbung
- Nichtansprechen
- Schmerzen
- Nageldystrophie, Nagelverlust
- Nagelhämatom

#### **Erforderliche Maßnahmen nach der Behandlung**

- Keine

#### **Sonstige Hinweise**

- Komplikationen nach Anwendung von Lasern am Nagelorgan insbesondere im Zusammenhang mit Leitungsanästhesien und beim Vorliegen von Neuropathien.
- **Cave Diabetiker (Neuropathie!) (226)**
- **Der kombinierte Einsatz von flächig ablativ gefolgt von fraktioniertem ablativen Laser in Kombination mit einer geeigneten topischen Therapie stellt insbesondere bei Patienten mit Kontraindikationen für eine systemische Therapie eine Therapiealternative dar.**

Laser als Monotherapie sind aus heutiger Sicht zur Therapie der Onychomykosen nicht geeignet, aber in Kombination mit Topika wirksamer als im Vergleich zur Monotherapie (231). Auch die Kombination mit systemischen Antimykotika ist effektiver im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien (231). Entsprechend wurden die Zulassungskriterien der Food and Drug Administration (FDA) überarbeitet.

Laser können dann hilfreich sein, wenn sich eine Systemtherapie verbietet oder diese zumindest in der Dauer verkürzt werden soll. Zum Einsatz kommen zahlreiche Systeme, die im Bereich des optischen Fensters der Haut emittieren, wobei bisher nicht genau geklärt ist, welcher der postulierten Mechanismen am wirksamsten sein könnte (232, 233). Neuere Untersuchungen bestätigen jedoch morphologisch mittels Elektronenmikroskopie die selektive Zerstörung von Hyphen und auf molekularer Ebene die Initiation spezifischer Reparatursmechanismen nach einer Laserdestruktion (234).

### 3.13.1 Komplikationen der Lasertherapie der Onychomykose

Die diabetische oder sonstig verursachte Neuropathie der unteren Extremitäten ist eine absolute Kontraindikation für die Laserbehandlung der Onychomykose, da es wegen fehlender Schmerzangabe zu schweren Verbrennungen, Nekrosen, Infektionen und im schlimmsten Fall zu Amputationen der Zehen kommen kann (226).

Vor der Laserbehandlung sollte zudem keine Lokalanästhesie (Oberst'sche Leitungsanästhesie) zur Schmerzausschaltung erfolgen, da dadurch ebenfalls Verbrennungen resultieren können.

### 3.14 Behandlung der Onychomykose mit photodynamischer Therapie

Die photodynamische Therapie basiert auf der Aktivierung eines Farbstoffes (z. B. Toluidinblau) durch Licht einer selektiven Wellenlänge. Über die Bildung von Singulett-Sauerstoff sollen die Pilze abgetötet werden.

Es mangelt an plazebokontrollierten Studien. Publiziert wurden unter anderem Vergleichsstudien der photodynamischen Therapie *versus* IPL (Intense Pulsed Light)-Behandlung (235) sowie Kombinationsstudien einer photodynamischen Behandlung zusammen mit einer fraktionierten Lasertherapie *versus* Amorolfen 5 %-igem Lack plus fraktionierter Lasertherapie (217).

Aufgrund der sehr limitierten Anzahl von Studien über die Wirksamkeit von photodynamischer Therapie bei der Onychomykose und der niedrigen Evidenzqualität konnten in einem aktuellen Cochrane Review weder Aussagen über eine positive, noch eine negative Empfehlung formuliert werden (174).

Zur Eradikation von Erregern mittels photodynamischer Therapie empfehlen sich im Falle von Dermatophyten verschiedene Photosensibilisatoren: Phenothiazine, Porphyrine, Phthalocyanin und Protoporphyrin IX (*via* Aminolevulinsäure [ALA]) (236). Daneben finden sich Publikationen, die u.a. Verwendung von Hypericin, Methylenblau und Bengal-Rosa beschrieben, um den wahrscheinlichen Haupt-Wirkmechanismus der ROS (Reactive Oxygen Species) induzierten Zell-Lyse zu triggern (233). Curcumin zeigte als Photosensibilisator aktiviert mit sichtbarem Licht *in vitro* fungizide Wirkung auf Dermatophyten (20, 22, 237). Im Falle der Onychomykose dürfte die effiziente Inkubation des Erregers mit dem Photosensibilisator der limitierende Schritt sein. Allerdings führte auch die Kombination mit fraktionell-ablativen Lasertherapie und die Kombination mit Topika nicht zu überzeugenden Ergebnissen (217).

### 3.15 Plasmatherapie

Kaltes Plasma ist in der Lage, Dermatophyten effektiv zu eliminieren (238, 239) wobei zwischen atmosphärischem und subatmosphärischem Plasma zu differenzieren ist (220). In der klinischen Anwendung ist es kaum thermisch wirksam und hat relativ geringe Applikationszeiten (239). Insgesamt

wird mit der Methode derzeit noch Neuland betreten, weshalb abschließende Empfehlungen nicht möglich sind.

### 3.16 Prophylaxe nach Behandlung der Onychomykose

Empfehlung
Die langdauernde antimykotische Prophylaxe mit Amorolfin- oder Ciclopirox-haltigen Nagellackpräparaten in reduzierter Anwendungsfrequenz nach erfolgreicher Onychomykose-Therapie <b><u>kann erwogen werden.</u></b>

Es gibt kaum Untersuchungen zur Prophylaxe nach Behandlung einer Onychomykose. Eine Studie stellte einen prophylaktischen Effekt von Amorolfin Nagellack fest. Dieser Nagellack wurde 1 x alle 2 Wochen für insgesamt 36 Monate nach Beendigung der Onychomykose-Therapie verwendet. Nach drei Jahren, am Endpunkt der Studie, waren in der Gruppe mit der Prophylaxe noch 70,8 % geheilt geblieben, dagegen bei den Kontrollen ohne Prophylaxe lediglich 50 % ( $p = 0,153$ ) (240). Nicht Evidenz-basiert, ist die langdauernde antimykotische Prophylaxe nach erfolgreicher Onychomykose-Therapie mit Amorolfin- oder Ciclopirox-haltigen Nagellackpräparaten in reduzierter Anwendungsfrequenz, beispielsweise nicht wöchentlich, sondern alle zwei Wochen, oder nicht täglich, sondern ein oder zweimal pro Woche. Eine topische antimykotische Behandlung mit Spray, Lösung oder Creme für die meist begleitende Tinea pedum hat vermutlich auch einen prophylaktischen Effekt.

### 3.17 Rezidivprophylaxe durch Desinfektion des Schuhwerks

Empfehlung
Die Desinfektion des Schuhwerks <b><u>sollte</u></b> den Patienten zur Rezidivprophylaxe und Umgebungssanierung <b><u>empfohlen werden.</u></b>

Die in den Schuhen enthaltenden Pilzelemente können bis zu 6 Monate und länger überleben (241). Zur Schuhdesinfektion eignet sich zum Beispiel ein Dosierspray mit einer wässrigen Lösung, die kein Treibgas und Alkohol enthält, die Farbe der Schuhe nicht angreift und aufgrund zweier quartärer Ammonium-Verbindungen (Didecyldimethylammoniumchlorid sowie Polyhexamethylenbiguanid HCl) eine hohe Wirksamkeit besitzt.

Die Strümpfe sowie Handtücher sollten bei 60°C gewaschen werden (242).

## Candida-Onychomykose

Empfehlung
Bei <i>Candida</i> -Onychomykose <b>wird</b> eine topische Therapie mit Ciclopiroxolamin- oder Amorolfing-Nagellack <b>empfohlen</b> .
Zusätzlich zu der topischen Therapie <b>kann</b> eine systemische kontinuierliche Therapie oder eine Pulstherapie mit Fluconazol <b>empfohlen werden</b> .

Die Behandlung der *Candida*-Onychomykose erfolgt lokal mit Ciclopiroxolamin- oder Amorolfing-Nagellack außerdem bei ausgeprägtem klinischem Befund auch systemisch mit Fluconazol entweder 50 mg/d kontinuierlich (4-8 Wochen), alternativ auch 150 mg einmal pro Woche als Pulstherapie (bis zum gesunden Herauswachsen der Nägel, z. B. 3 oder mehr Monate). Differentialdiagnostisch ist zu bedenken, dass *Candida parapsilosis*, *Candida albicans* und andere *Candida*-Arten eine Psoriasis unguium insbesondere der Zehennägel sekundär besiedeln können, also keine Onychomykose vorliegt. Dagegen ist eine Onychomykose der Fingernägel durch *Candida*-Arten plausibel. Die Erreger gelangen als Folge einer Autoinokulation der Hefepilzbesiedlung von der eigenen Mundschleimhaut und Zunge auf die Fingernägel, letztlich im Sinne einer Schmierinfektion. Ein Beispiel ist die *Candida*-Onychomykose bei einem polyglandulären Autoimmun-Syndrom (27, 243).

Tabelle 10: Behandlung der Onychomykose durch Hefepilze (55)

Hefepilze ( <i>Candida</i> -Arten)	1. Alternative	2. Alternative
Topisch mit Amorolfin- oder Ciclopiroxolamin-Nagellack. <u>Fluconazol</u> Kontinuierlich 50 mg täglich (4-8 Wochen oder länger)  Bei <i>Candida parapsilosis</i> kann auch Terbinafin eingesetzt werden.	<u>Fluconazol</u> <u>Intervalltherapie</u> 150 mg einmal pro Woche für 3-6 Monate bei Onychomykose der Fingernägel und 6-12 Monate bei Zehennagel-Befall.	<u>Itraconazol</u> <u>Intervalltherapie</u> 400 mg täglich (2 × 2 Kapseln á 100 mg am Tag (400 mg) für 1 Woche, danach drei Wochen Pause = 1 Intervall. Drei Intervalle (1 Woche Itraconazol + 3 Wochen Pause). Bei Fingernagel-Onychomykose kürzer, gegebenenfalls nur 2 Pulse. <u>Kontinuierliche Gabe:</u> Einmal täglich 200 mg (2 Hartkapseln) für 3 Monate, bei Fingernagelbefall auch kürzer.

### 3.18 Onychomykosen durch Nicht-Dermatophyten-Schimmelpilze (nondermatophyte moulds oder NDM)

Onychomykosen durch *lege artis* nachgewiesene Nicht-Dermatophyten-Schimmelpilze (engl. nondermatophyte moulds, NDM) – beispielsweise *Scopulariopsis brevicaulis* und *Fusarium* spp. - sprechen oft nicht auf eine systemische antimykotische Therapie an. Onychomykosen durch *Aspergillus* spp. bilden dabei eine Ausnahme, Terbinafin oral verabreicht wirkt im Einzelfall. Anekdotische Beschreibungen existieren auch von Onychomykosen durch NDM, z. B. durch *Onychocola canadensis* (*Arachnomyces nodosetosus*), bei denen Terbinafin zu einer Heilung geführt hat (244).

Die Therapie einer NDM-Onychomykose ist äußerst schwierig und langwierig und beinhaltet in der Regel vorzugsweise die topische Behandlung. Dafür eignet sich zum Beispiel Amorolfin- oder Ciclopirox-haltiger Nagellack in Kombination mit chemischer Keratolyse des Nagels durch 40 % Harnstoff und/oder mechanischem Abtragen der dystrophen Nagelareale mit Fräse. Auch die Applikation von Amphotericin B\* (als Suspension, \*Off-Label-Use) nach atraumatischer Nagelablösung bei Paronychie und Onychomykose durch *Fusarium oxysporum* wurde in einer Pilotstudie erfolgreich eingesetzt (245).

### 3.19 Onychomykose im Kindesalter

Empfehlung
Bei Onychomykose im Kindesalter <u>wird</u> die topische Therapie <u>empfohlen</u> .
Bei fortgeschrittener Onychomykose im Kindesalter <u>wird</u> die systemische Therapie <u>empfohlen</u> .

Bei Kindern kann aufgrund des schnelleren Nagelwachstums eine topische Therapie durchaus erfolgreich sein (246). Oft stellen sich die Kinder beziehungsweise deren Familien jedoch sehr spät im Verlauf der Nagelerkrankung vor, so dass eine systemische antimykotische Therapie nicht mehr zu umgehen ist.

Empfehlung
Der Einsatz von Griseofulvin bei Onychomykose im Kindesalter <u>wird nicht empfohlen</u> .

Die Wirksamkeit von Griseofulvin bei Onychomykose ist gering, die Rezidive häufig und Nebenwirkungen treten häufiger auf als bei modernen, wenn auch für Kinder in Deutschland nicht zugelassenen systemischen Antimykotika. Verwendet wurde es als kontinuierliche Gabe von 10-15 mg Griseofulvin/kg Körpergewicht und Tag über viele Monate hinweg. Dabei waren regelmäßige



Kontrollen des Blutbildes, der Leber- und Nierenparameter unerlässlich. In Deutschland ist Griseofulvin seit 2018 nicht verfügbar.

Empfehlung
Bei der Onychomykose im Kindesalter <b>kann</b> der systemische Einsatz von Terbinafin*, Fluconazol* oder Itraconazol* <b>empfohlen werden</b> . (*Off-Label)

Terbinafin\*, Fluconazol\* oder Itraconazol\* gelten für Kinder mit Onychomykose als sichere und wirksame Therapieoptionen (\*Off-Label-Use). Terbinafin ist jedoch zumindest in Deutschland (anders als z.B. in Österreich und der Schweiz) nicht für das Kindesalter zugelassen, Fluconazol ist für die Behandlung anderweitig nicht therapierbarer *Candida*-Infektionen bei Säuglingen (ab Geburt) und Kindern (nicht jedoch für Dermatophyten-Infektionen) zugelassen; die Gabe von Itraconazol ist „bei Kindern und Jugendlichen möglich, ...nur, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt („begrenzte klinische Daten“) (247). Kommt es zu einer Anwendung dieser Antimykotika, handelt es sich immer um einen individuellen Heilversuch gemäß Arzneimittelgesetz, für den das schriftliche Einverständnis der Eltern vorliegen muss.

Die hier aufgeführten Therapieschemata für Kinder basieren auf Publikationen und eigenen Erfahrungen (248, 249). Voraussetzung für den Therapiebeginn mit oralen Mitteln ist in jedem Fall entweder der kulturelle Nachweis des verursachenden Dermatophyten – fast immer *T. rubrum* – oder die molekularbiologische Identifizierung der DNA des Erregers im Nagelmaterial mit PCR oder Microarray.

#### 3.19.1 Terbinafin bei Onychomykose im Kindesalter

Terbinafin wird bei einer Tinea unguium im Kindesalter in der gleichen Dosierung wie bei Tinea capitis eingesetzt. Die körperlsgewichtsadaptierte Dosierung von Terbinafin bei Onychomykose bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahren) ist wie folgt: 62,5 mg/Tag bei <20 kg Körpergewicht (KG), 125 mg/Tag bei 20-40 kg KG und 250 mg/Tag bei >40 kg. Die Therapiedauer beträgt wie bei Erwachsenen 12 Wochen.

#### 3.19.2 Itraconazol bei Kindern mit Onychomykose

Bei Kindern beträgt die übliche Dosierung von Itraconazol 5 mg/kg KG (max. 100 mg/d). Alternativ können 50 mg/Tag bei <20 kg KG und 100 mg/Tag bei Kindern mit einem Körpergewicht >20 kg KG verabreicht werden. Bei einem Körpergewicht ≤10 kg sollte streng gewichtsadaptiert behandelt werden. Im Kindesalter gibt es Erfahrungen mit der kontinuierlichen Gabe der o. g. Dosierung über 6

Wochen bei Onychomykose der Fingernägel, und über 12 Wochen bei Befall der Zehennägel.

Für kleine Kinder steht eine Itraconazol-Lösung (Saft frühestens eine Stunde nach dem Essen auf nüchternen Magen) zur Verfügung, ansonsten müssen Kapseln - zur Hauptmahlzeit - eingenommen werden. Es ist möglich, Itraconazol-Kapseln von bestimmten Herstellern zu öffnen und das enthaltene Pulver (Kügelchen) in Fruchtojoghurt oder Sirup zu verabreichen.

Neben einer kontinuierlichen Therapie liegen auch Daten zu einer intermittierenden Behandlung vor. Huang und Paller zeigten, dass tägliche bis zweimal tägliche Itraconazol-Pulse, die jeweils für eine Woche eines Monats über den Zeitraum von 3-5 Monaten verabreicht wurden, wirksam und sicher waren (250). Die klinische Heilungsrate lag bei 94%. Adverse events wurden nicht berichtet. Es bestanden keine Rückfälle während der Nachbeobachtungszeit von 1-4,25 Jahren.

### 3.19.3 Fluconazol bei Kindern mit Onychomykose

Eine weitere Alternative stellt Fluconazol dar, wobei es hier die wenigsten Erfahrungen bei der Onychomykose im Kindesalter gibt. Die therapeutische Dosis von Fluconazol bei Kindern liegt bei 3-5 mg/kg KG und Tag mit einer Obergrenze von 50 mg/Tag, es kann kontinuierlich verabreicht werden. Der Therapiezeitraum hängt vom gesunden Herauswachsen der Nägel ab und ist nicht klar definiert. Bei Erwachsenen wird somit über 6-12 Monate behandelt, bei Kindern ist aufgrund der höheren Nagelwachstumsgeschwindigkeit eine kürzere Therapiedauer möglich.

Bei Fluconazol bestehen ebenfalls Daten zu einer intermittierenden Therapie mit 6 mg/kg KG mit wöchentlichen Einmalgaben (248).

*Tabelle 11: Behandlung der Onychomykose bei Kindern*

Terbinafin* (*Off-Label-Use)	Fluconazol* (*Off-Label-Use)	Itraconazol* (*Off-Label-Use)
62,5 mg/Tag bei einem KG von <20 kg oder 125 mg/Tag bei >20-40 kg KG oder 250 mg/Tag bei >40 kg KG. Kontinuierliche Gabe für 12 Wochen.	3-5 mg/kg KG (bis maximal 50 mg/die) bis zum gesunden Herauswachsen der Nägel.	5 mg /kg KG einmal täglich. Kapseln mit der Hauptmahlzeit, die Lösung frühestens eine Stunde nach dem Essen auf nüchternen Magen. <u>Praktisches Vorgehen:</u> 50 mg täglich bei KG <20 kg oder 100 mg täglich bei >20 kg KG. Unter 10 kg KG streng Körpergewicht-adaptiert.
<u>Intermittierende Niedrigdosis-Therapie (1)</u>	<u>Intermittierende Therapie</u>	<u>Intermittierende Niedrigdosis-Therapie (2)</u>

(Nicht durch Studien belegt. „Expert*innenmeinung“) Anflutphase: Terbinafin entsprechend Körpergewicht dosiert (siehe oben) täglich für 3 Tage, danach eine Dosis pro Woche bis zur klinischen Heilung (bis zu 1 Jahr).	6 mg/kg KG einmal pro Woche für 3-6 Monate bei Onychomykose der Fingernägel und 6-12 Monate bei Zehennagel-Befall. Bis zur klinischen Heilung (bis zu 1 Jahr)	(Nicht durch Studien belegt. „Expert*innenmeinung“)  <u>SUBA-Itraconazol:</u> Kinder 7-12 Jahre 2 x 50 mg für 3 Tage (Anflutphase), danach einmal wöchentlich 2 x 50 mg SUBA-Itraconazol. Bei Kindern <7 Jahren: 50 mg täglich für 3 Tage (Anflutphase), danach Applikation einmal wöchentlich 50 mg. Bis zum gesunden Herauswachsen der Nägel.
--	---	---

#### **Off-Label-Use oraler Antimykotika im Kindesalter**

Die aktuell verfügbaren oralen Antimykotika zur Therapie der Onychomykose – Terbinafin\*, Itraconazol\* und Fluconazol\* - sind in Deutschland zur Therapie bei Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen (\*Off-Label-Use). Nach Aufklärung der Eltern und deren schriftlicher Einwilligung ist ein individueller Heilversuch laut Arzneimittelgesetz (AMG) jedoch gerechtfertigt. Dagegen ist Terbinafin für Kinder ab zwei Jahren in der Schweiz, in Italien und in Österreich zugelassen. In den USA ist Terbinafin für Kinder ab vier Jahren zumindest bei Tinea capitis zugelassen.

Die klinischen Daten zum Einsatz von Itraconazol bei Kindern und Jugendlichen in Österreich und der Schweiz sind limitiert. Bei Jugendlichen soll Itraconazol nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das mögliche Risiko übersteigt. Bei entsprechender Indikation kann Fluconazol ab der Geburt verabreicht werden.

Systemische Antimykotika und topisches Ciclopirox werden im Allgemeinen als sichere und verträgliche Therapeutika eingeordnet. In einem Review von Gupta et al. (248) konnten 7 Studien zu diesem Thema eingeschlossen werden. Bei einem Patientenkollektiv von 208 behandelten Kindern konnten insgesamt 4 Adverse Events (1,9 %) identifiziert werden. Allesamt wurden als mild bis moderat eingestuft. Nur bei einem Kind wurde die Behandlung vorzeitig abgebrochen. Bei topischem Ciclopirox trat eine Nagelverfärbung auf, die mittels acetonfreiem Nagellack vollständig reversibel war. Bei Terbinafin wurde ein Fall einer Transaminasenerhöhung dokumentiert. Bei Itraconazol bestanden einmalig jeweils eine Fatigue und eine Ataxie. Bezüglich der Ataxie ist anzumerken, dass das betroffene Kind eine vorbekannte Ataxie hatte, die sich unter der Therapie verschlechtert hat (251). Itraconazol wurde abgesetzt.

### Kontrolle der Leberenzyme unter Terbinafin-Behandlung

Analog zum Kapitel zur Kontrolle der Leberenzyme im Erwachsenenalter wird die Kontrolle der Leberenzyme im Kindesalter nicht zwingend empfohlen (189, 252). Kontrollen der Leberenzymwerte vor Terbinafin-Behandlung sind auch laut einer aktuellen Publikation bei asymptomatischen Kindern ohne Risikofaktoren für eine Leberzellschädigung oder -erkrankung nicht notwendig (253). Falls Labor-Kontrollen erfolgen, dann vor Therapiebeginn, nach 2-4 Wochen und im Verlauf angepasst an eventuelle Auffälligkeiten in den Voruntersuchungen.

#### 3.19.4 Lokaltherapie der Onychomykose und Tinea pedum im Kindesalter

Auch die Lokaltherapie kann bei entsprechender Befundkonstellation als alleinige Behandlung im Off-Label-Use ausreichend sein. In einer prospektiven, doppelblinden und randomisierten Studie von Friedlander et. al. wurden Kinder im Alter von 2-16 Jahren mit kulturell gesicherter Onychomykose ohne Nagelmatrixbefall mittels eines Ciclopirox-haltigen Acrylnagellacks behandelt. Am Ende der Studie erreichten 77 % eine kulturelle Heilung und 71 % eine effektive Behandlung. 92 % der geheilten Personen blieben auch nach einem Jahr gesund (246). Auch für Kombinationspräparate mit Bifonazol und Harnstoff liegen positive Berichte vor. In einer klinischen, offenen und nicht-randomisierten Untersuchung von Bonifaz et al. wurden unter 16-jährige (1.8-15 Jahre) mit gesicherter Onychomykose über 28 Tage behandelt. 68% der Patienten zeigten eine klinische und kulturelle Heilung (254). Einschränkung ist bei den genannten Studien anzuführen, dass es sich hier um kleine Fallzahlen handelt und im Fall von Bonifaz et. al keine doppelblinde Randomisierung erfolgte. Für andere Wirkstoffe wie Amorolfen liegen lediglich erfolgreiche Fallberichte vor (255).

Empfehlung
Die Mitbebehandlung einer Tinea pedum bei einer Onychomykose im Kindesalter <b>wird empfohlen.</b>

Zusätzlich zur Onychomykose sollte die meist vergesellschaftete Tinea pedum immer auch topisch behandelt werden. Dazu kommen Azole (beispielsweise Clotrimazol, Miconazol, Bifonazol, Sertaconazol oder Ketoconazol), Ciclopiroxolamin (Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder nur nach strenger Indikationsstellung), Amorolfen (insbesondere nicht bei Säuglingen und Kleinkindern), Terbinafin (bei Kindern in Deutschland erst ab 12 Jahren) oder Tolnaftat, jeweils als Creme, Salbe, Gel oder Lösung, in Betracht.

Zur topischen Behandlung der Onychomykose ist für Kinder ab 6 Jahren in Deutschland lediglich ein Generikum eines (wasserunlöslichen) antimykotischen Nagellacks mit Ciclopiroxolamin zugelassen. Aufgrund fehlender Erfahrungen und fehlender Studien bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) sind andere antimykotisch wirksame Nagellackpräparationen mit den Wirkstoffen Ciclopirox\*,

Amorolfin\* und Terbinafin\* nicht zugelassen (\*Off-Label-Use). Deren Einsatz erfolgt damit jeweils im Off-Label-Use mit der entsprechenden Aufklärung der Eltern des Kindes.

Generell wirkt die Reduzierung des Pilz-befallenen Nagelmaterials mittels Feile synergistisch, während die chirurgische Extraktion der Nägel, wie bei Erwachsenen, obsolet ist. In der Regel ist die topische Behandlung ohne systemisch antimykotische Therapie bei Kindern mit oft ausgeprägter Onychomykose nicht erfolgreich.

### 3.20 Folgeerkrankungen und Komplikationen der Onychomykose

Die Onychomykose stellt für die Betroffenen sowohl ein kosmetisches als auch ein medizinisch relevantes Problem im Sinne einer Infektionskrankheit dar. Sie hat auch wegen der Kosten für Diagnostik und Therapie sowie deren Folgeerkrankungen eine signifikante gesundheitspolitische Bedeutung.

Patienten mit Onychomykose haben oft ein vermindertes Selbstwertgefühl, Schamgefühle, eine verringerte Bereitschaft, an sozialen Aktivitäten teilzunehmen, und Angst, die Infektion auf andere zu übertragen. Somit wird die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflusst (256). Im Umkehrschluss hilft den Betroffenen nur Aufklärung über das Krankheitsbild, seine Ursachen, die Diagnostikmöglichkeiten und vor allem über die therapeutischen Optionen (257, 258).

Die Onychomykose ist als Keimreservoir möglicherweise begünstigend für das Auftreten einer kutanen Mykose mit möglichen sekundären, teils schwerwiegenden, bakteriellen Infektionen, insbesondere am Fuß (z.B. Erysipel) (259)-(260). Im Einzelfall kam es zu einer Osteomyelitis des Endglieds der Großzehe bei einem Diabetiker mit dystropher Onychomykose.

Möglich sind außerdem sekundäre bakteriellen Infektionen, wie Pyodermien, meist bedingt durch grampositive Bakterien wie *Staphylococcus aureus*. In der Folge entwickelt sich nicht selten ein gramnegativer Fußinfekt. Auch eine Dermatophyten-Infektion, in Sinne einer Autoinokulation, an anderen Körperstellen kann ihren Ursprung in einer Onychomykose und der damit vergesellschaftete Tinea pedum haben. Dabei geht der Infektionsweg meistens direkt von der Haut der Zehen und den Nägeln über die Hände (Pediküre?) zum Gesicht, wahrscheinlich auch indirekt über Handtücher.