

Nagelpilz

C. Heller-Vitouch

Outpatients´ Center for the Diagnosis of Infectious Venero-Dermatological Diseases, Vienna, Austria



Austrian Society for Sexually Transmitted Diseases and Dermatological Microbiology, ÖGSTD

Pilzambulatorium Floridsdorf

Aktuelles aus der Mykologie

Pilzambulatorium

- Lebensqualität bei Onychomykose
- Fragebogen: 1 400 Pat.



Onychomykose:

- 5-20% der Bevölkerung
- Prävalenzanstieg mit zunehmendem Alter
- 4x häufiger an Fußnägeln
 - Frauen > Männer
- Prädisponierende Faktoren:
 - chronisch mechanisches Trauma
 - Durchblutungsstörungen (CVI)
 - Diabetes mellitus
 - neurogene Störungen (PNP)
 - genetische Disposition
- 1/4 aller Nagelerkrankungen

Onychomykose - DD:

- Nagelpsoriasis - hyperkeratotische Massen
eher weißlich, geschichtet, Nagelmitte
 - Ölfleck, Tüpfelnägel, Anamnese
- CAVE: Komorbidität (Risiko 56% höher)

Onychomykose - DD:

Ekzemnägel

Lichen ruber

Onychogrypose

M.Darier

Pachyonychia congenita

.

.

.

Diagnostik

- Differentialdiagnose
- Erregeridentifikation
- Kontrolle des Therapieerfolges

Mykologischer Nachweis

Materialgewinnung:

- topische Medikation mind. 14d zurück



Materialgewinnung:

- vom Rand der Läsion!

Materialgewinnung:

- soweit proximal wie möglich!

Materialversand:

- in bruchsischeren Gefäßen (zB Versandkuverts)
- Pilze bleiben einige Wochen bis Monate vital

KOH-Präparat:

- 10-30%ige Kalilauge + Parkertinte
- Erwärmung oder 20-30min bei Raumtemperatur
- Durchmusterung bei 100facher Vergrößerung

Kultur:

- Petrischale oder Schrägagar
- Standard-Nährböden
(zB Sabouraud-Dextrose-Maltose)
- Schimmelhemmendes Cycloheximid
- 2-3 Wochen, Raumtemperatur
- Identifikation

Identifikation:

- Kolonien
- Fruchtformen
(Mikrokonidien,
Makrokonidien)
- Mangelmedien
- Chromagar

Erregerspektrum

- Palmoplantar – über 90 % *T.rubrum*
- Zehennägel:
 - hps. *T.rubrum*
 - hps. Monoinfekte
- Fingernägel:
 - hps. *T.rubrum*
 - > 30 % Sprosspilze
 - vermehrt Mischinfektionen

Therapie Onychomykose

- *Ziel:*
 - Klinisch gesunde Nägel
 - Deren Pilzfreiheit
 - *Problem:*
 - Luftgefüllte subunguale Hohlräume
 - Arthrosporen persistieren Wochen und Monate
 - Ruhezustand – keine ergosterolhaltigen Membranen ausgebildet
- „Gletschnagel“ (Grimmer) = Dermatophytom

Therapie Onychomykose

Lokaltherapie

Amorolfin:

- fungistatisch bis fungizid gegen Candida und Dermatophyten
- Hemmung der Ergosterolsynthese
- tiefes Eindringen in den Nagel

Ciclopirox:

- breit fungizid wirksam (Dermatophyten, Sprosspilze, Schimmel)
- verhindert Aufnahme lebenswichtiger Zellbestandteile in Pilzzelle und komplexiert trivalente Metallionen wie Fe^{3+} und Al^{3+} , wichtige enzymatische Reaktionen in Pilzzelle
- antiinflammatorische
- gewisse antibakterielle Wirkung
- keine Resistenzen

Ciclopirox-Lack basierend auf wasserlöslichem Biopolymer: gute Penetration durch bovine Hufmembranen und menschliche Nägel

Subissi A et al. *Drugs*. 2010 Nov 12;70(16):2133-52
Togni G et al., *Drugs Dermatol*. 2010 May;9(5):525-30

An innovative water-soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the management of onychomycosis

- Dreiarmlige, placebokontrollierte, Multicenterstudie
- Neuer Ciclopirox-Lack, herkömmlicher Lack, Placebo
- 467 Patienten aus 24 europäischen Zentren
- Onychomykose von mindestens einem Großzehennagel
- 48 Wochen Lackapplikation
- 12 Wochen Follow-Up

An innovative water-soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the management of onychomycosis

- Heilung in 10 von 167 Patienten (5,98%)
- 6 von 177 in Kontrollgruppe (3,38%)
- 0 in Placebogruppe

Neue Darreichungsform des Ciclopirox-Lacks ist Placebo und Kontrollmedikation überlegen.

Therapie Onychomykose

Lokaltherapie :

- nur bei minimalem Befall des Nagels
- bei KI gegen systemische Therapie
- Bei Abneigung des Patienten gegen systemische Therapie

Therapie Onychomykose

Systemische Therapie:

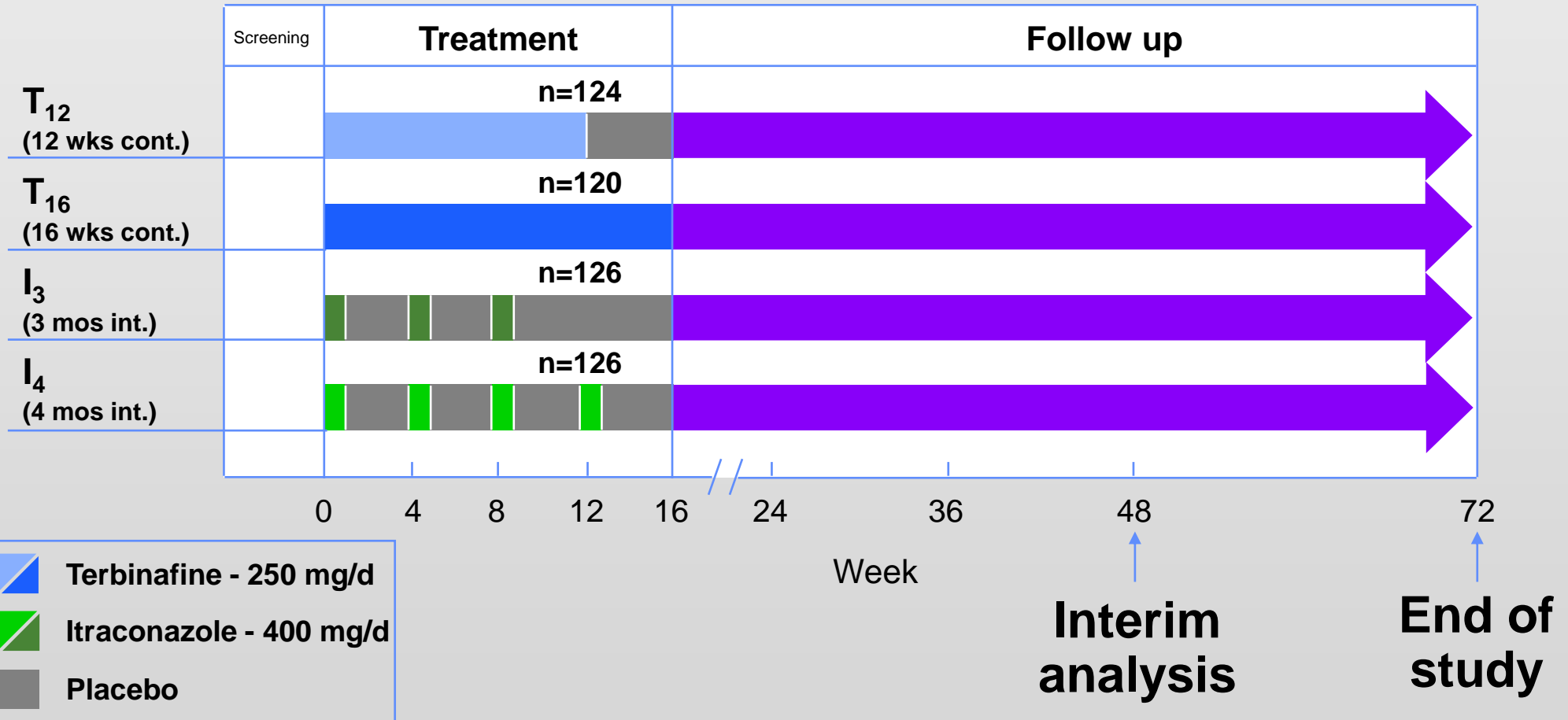
- Terbinafin 1x250mg für 3-6 Monate
- Itraconazol 2x200mg Pulstherapie (3-6 Pulse)
- Fluconazol 150mg 1x wöchentlich (6-12 Mon.)

L.I.ON. Study

**CONTINUOUS TERBINAFAINE (Lamisil®) vs
INTERMITTENT ITRACONAZOLE
in the TREATMENT of
TOENAIL ONYCHOMYCOSIS**

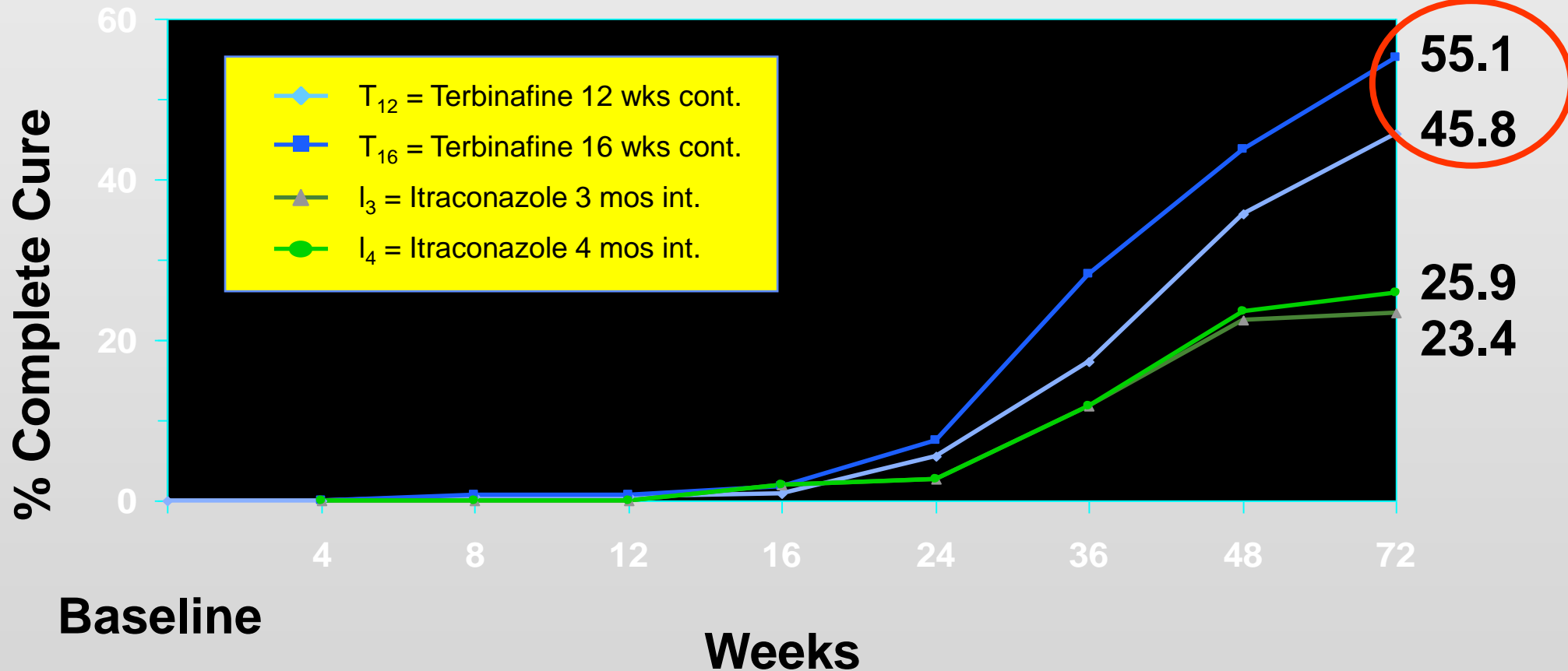
**L.I.ON. Study Group - 41 Investigators, 6 Countries
(Finland, Germany, Iceland, Italy, the Netherlands,
United Kingdom); 36 Centers**

L.I.ON.: Study Flow Chart (n=496)



* Patients entered study within 6 weeks of screening
 Cont. = Continuous Therapy
 Int. = Intermittent Therapy

L.I.ON.: Complete Cure Rates



T_{12} vs I_3 $P=.0007$ T_{16} vs I_3 $P<.0001$
 T_{12} vs I_4 $P=.0044$ T_{16} vs I_4 $P<.0001$

Review: Effect on restoration of cell mediated immunity

- Bei Dermatophyteninfektionen ist die zellmedierte Immunität hauptsächliche Immunantwort
- *Trichophyton rubrum* produziert offenbar Substanzen, welche die Immunantwort reduzieren
- Immunantwort ist ein Prädiktor für erfolgreiche Therapie

- Onychomykosepatienten: Intracutantests mit Trichophytin-Antigen (TRIPA)
- Längere Krankheitsdauer (>5a) ergab keine oder signifikant reduzierte Hautreaktion
- Terbinafin-Therapie erhöhte die Zahl der TRIPA-Reagierenden um das zweifache, die mittlere TRIPA-Reaktion um das vierfache

Resultate:

- Elimination von TRIPA (definiert durch neg. mykolog. Befund) war direkt assoziiert mit Restoration der zellmedierten Immunität gegen TRIPA

Author's conclusion:

- Frühzeitige Therapie anstrebenswert
- Bessere Ergebnisse von Terbinafin könnten auf den immunologischen Effekt zurückzuführen sein

Terbinafin Nebenwirkungen:

- Häufigste NW: Gastrointestinale NW, Kopfschmerzen, Geschmacksveränderungen, Exanthem
- Terbinafine has been clearly linked to **rare** instances of acute liver injury that can be severe and sometimes fatal

Terbinafin Leber:

- Orale Terbinafin-Therapie ist in **weniger als 1% der PatientInnen mit Leberwerterhöhungen assoziiert**, diese sind normalerweise asymptomatisch und ohne Therapieabbruch reversibel
- Die geschätzte Wahrscheinlichkeit von Serumtransferase Spiegeln, die einen Therapieabbruch nötig machen ist etwa **0,31%**

Terbinafin Leber:

- Klinisch bemerkbare Leberaffektion tritt selten auf (**1 von 50.000 to 120.000** Verschreibungen)
- Für gewöhnlich innerhalb der **ersten sechs** Therapiewochen
- In den meisten Fällen **reversibel** 3-6 Wochen nach Therapieabbruch
- In **Einzelfällen** (case reports) schwerer Verlauf, irreversibel

Terbinafin Leber:

- Kontrolle der Transaminasen **vor** Therapiebeginn sowie nach **vier Wochen**

L.I.ON.: Recurrence rate

151 Patienten: 5-jähriges Follow-up:

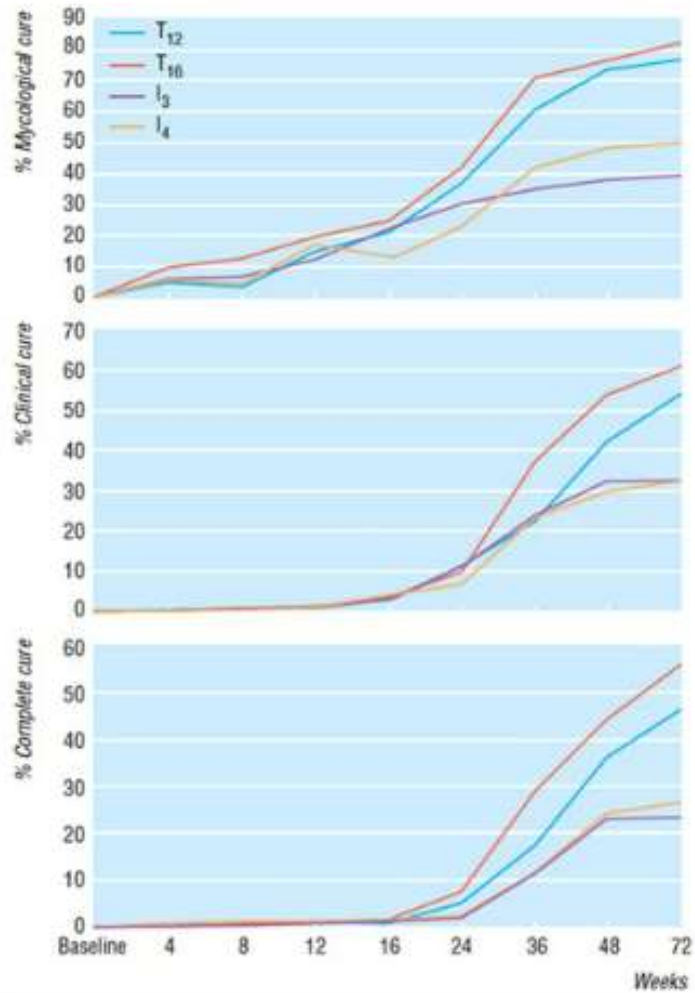
- Rückfallquoten zwischen 21 und 53%

[Sigurgeirsson B, Paul C, Curran D, Evans EG.](#)

Br J Dermatol. 2002 Dec;147(6):1241-3.

Prognostic factors of mycological cure following treatment of onychomycosis with oral antifungal agents.

Systemische Therapie



Is the oral treatment
that we are using to
short ?

Evans, E G, and B Sigurgeirsson. "Double Blind, Randomised Study of Continuous Terbinafine Compared with Intermittent Itraconazole in Treatment of Toenail Onychomycosis. The LION Study Group." *BMJ* 318, no. 7190 (1999): 1031-5.

Intermittierende
Therapie:

3 Monate Therapie
2 Monate Pause
3 Monate Therapie

Adjuvante Maßnahmen :

Desinfektion:

Während und im Anschluss an
Behandlung Schuhe und Strümpfe

Archiv für klinische u. experimentelle Dermatologie 224, 268—284 (1966)

Untersuchungen über die Vitalität von Dermatophyten im Erdboden

CHRISTINA SCHÖNBORN

Hautklinik der Karl Marx-Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. H. BRAUN)

A strain of *Trich. mentagrophytes* had been preserved in sterile soil for 4 years without loss of its pathogenicity for animals. Of greater importance is the following establishment: Guinea-pigs received ringworm after having been inoculated with naturally animated soil mixed up with *Trich. mentagrophytes* 2 years and 4 months ago. This fact proves that a continuous infection soil—animal (man) is also possible under natural conditions.

Adjuvante Maßnahmen :

Kombinationstherapie:
lokal plus systemisch

Combination of oral terbinafine and topical ciclopirox compared to oral terbinafine for the treatment of onychomycosis

- 80 Patienten randomisiert mit Terbinafin 250mg per os für 16 Wochen alleine oder in Kombination mit Ciclopirox-Lack für neun Monate behandelt
- Mykologische Heilungsrate 22/34 (64.7%) für die Terbinafin-only Gruppe und 30/34 (88.2%) für die Kombinationstherapie-Gruppe ($p < 0.05$).

Adjuvante Maßnahmen :

Fräki JE, Heikkila HAT, Kero MO et al.

Curr Ther Res 1997, 58:481-491.

An open-label, noncomparative, multicenter evaluation of fluconazole with or without urea nail pedicure for treatment of onychomycosis.

71% vs 51% cure rate

- Atraumatische Nagelentfernung
 - Urea 20-30%, Kalium iodatum 35% in Lanoli
- Vorsichtiges Fräsen
- Obsolet: Chirurgische Nagelextraktion

Onychomykose: Take home message

- Psychische Belastung für Patientinnen und Patienten, jedoch auch **medizinisch relevant**
- Häufiges Phänomen, jedoch nur $\frac{1}{4}$ aller Nagelerkrankungen: **sorgfältige Diagnostik**
- Alleinige Lokalthherapie wenig wirksam: **frühe und ausreichend lange systemische Therapie** anstreben
- **Adjuvante Maßnahmen** zur Erhöhung der therapeutischen Erfolgsrate