

Kombinationstherapie von schweren Onychomykosen – Empfehlungen eines Expertengremiums

Combination Therapy of Severe Onychomycoses – Recommendations of an Expert Panel

Autoren

I. Effendy¹, J. Mayer², P. Nenoff³, D. Reinel⁴, M. Schaller⁵

Institute

- 1 Hautklinik, Klinikum der Stadt Bielefeld
- 2 Polipraxis AG, Herisau, Schweiz
- 3 Labor für medizinische Mikrobiologie, Rötha
- 4 Dermatologische Praxis Dr. med. Gagu-Koll, Dr. med. Reinel, Hamburg
- 5 Hautklinik, Universitätsklinikum Tübingen

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1150-0809> |

Online-Publikation: 30.4.2020 |

Akt Dermatol 2020; 46: 311–318

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. Dieter Reinel, Basselweg 101 A, 22527 Hamburg

dieter.reinel@web.de

ZUSAMMENFASSUNG

Onychomykosen sind schwer behandelbare Pilzinfektionen des Nagelorgans mit einer hohen Rezidivrate. Klinische Studien zeigen, dass bei gesicherter schwerer Nagelmykose durch Dermatophyten eine Steigerung der kompletten Heilungsrate (mykologisch plus klinisch) durch eine Kombinationsbehandlung mit lokal applizierten und oral verabreichten Antimykotika im Vergleich zur systemischen Monotherapie erreicht werden kann. Am besten untersucht sind Regime mit kontinuierlich täglicher Einnahme von Terbinafin und wöchentlicher Applikation eines Amorolfin-haltigen Nagellacks. Eine topische Monotherapie mit einem Nagel-

lack kommt v. a. bei einer superfiziellen weißen Onychomykose (SWO) oder einer distal-subungualen Onychomykose (DSO) mit einem geringeren Befallsgrad ohne Beteiligung der Matrix infrage. Die mechanische Entfernung des infizierten Nagelmaterials und hygienische Maßnahmen unterstützen die Therapie. Kritisch für die Erfolgsaussichten ist eine hohe Langzeitadhärenz der Patienten. Die Therapie sollte bis zum Auftreten der Erscheinungsfreiheit andauern. Anschließend empfiehlt sich eine dauerhafte Rezidivprophylaxe mit antimykotischem Nagellack.

ABSTRACT

Onychomycoses are difficult-to-treat infections of the nail plate with a high recurrence rate. Clinical studies show an increase of the complete cure rate (mycological plus clinical) of severe onychomycoses for documented dermatophytic onychomycoses with combination therapies of locally applied and orally administered antifungals. The best studied regimens involve continuous daily use of terbinafine and weekly application of amorolfine nail lacquer. A topical monotherapy with a nail varnish may be considered especially for superficial white onychomycosis or distal subungual onychomycosis with a lower percentage of affected nail area without involvement of the nail matrix. Repeated mechanical removal of infected nail material and hygienic measures support the efficacy of the treatment. High long-term adherence is critical for optimal success rates. The treatment should be continued until resolution of signs and symptoms. Subsequent long-term secondary prophylaxis with an antifungal nail lacquer is recommended.

Einleitung

Onychomykosen sind schwer therapierbare Pilzinfektionen des Nagelorgans mit hoher Rezidivrate. Bei den Erregern handelt es sich in der Mehrzahl um anthropophile Dermatophyten (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*). Risikogruppen sind unter anderem ältere Personen, Diabetiker und Patienten mit Immundefizienz. Auch vorbestehende Nagelverletzungen, ins-

besondere Traumata und feuchtwarmes Milieu im Schuh begünstigen die Infektion (Sportler). Der meist symptomarme Verlauf führt regelhaft zu später Diagnose und verzögerter Therapie.

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten ist das pilzinfizierte Nagelorgan bei schwerem Befall prädestiniert für eine Kombinationstherapie: topisch durch das Auftragen eines Antimykotika-haltigen Lacks auf die Nagelplatte, der von dort in diese diffundiert, und systemisch um über den Blutstrom

eine Wirkstoffpenetration vom Nagelbett aus in die Nagelmatrix und in die Nagelplatte zu erzielen. Dabei werden für die beiden Applikationsformen unterschiedliche Wirkstoffe verwendet, um mögliche additive oder synergistische antimykotische Effekte zu nutzen. Der vorliegende Artikel beschreibt praxisgerechte Empfehlungen eines Expertengremiums zur effektiven Kombinationstherapie von Onychomykosen auf der Basis publizierter Evidenz und umfangreicher klinischer Erfahrung.

Klinische Manifestationsformen der Onychomykose

Unterschieden werden eine superfizielle weiße Onychomykose (SWO; seltener), die disto-laterale subunguale Onychomykose (DLSO; häufigste Form), die proximal subunguale Onychomykose (PSO) und schließlich die total-dystrophische Onychomykose (TDO; seltener). Diese Einteilung ist auch die Basis für die Therapieentscheidung, da sich diese nach dem Befallsmuster richtet.

Praktisches Prozedere in der Therapie von Dermatophyten-bedingten Onychomykosen

Sicherung der Diagnose

Bei Patienten, die sich erstmals mit Nagelveränderungen vorstellen, werden zunächst alle Zehennägel und Fingernägel und die umgebende Haut auf mykoseverdächtige Veränderungen inspiziert. Die Anamnese erhebt Risikofaktoren für Onychomykose: die Dauer der Nagelveränderungen, die von dem Patienten i. d. R. unterschätzt wird, sowie zuvor gestellte Diagnosen, einen evtl. bereits erfolgten Pilznachweis und mögliche Vorbehandlungen. Dann ist festzustellen, ob tatsächlich ein Nagelpilz vorliegt. Differenzialdiagnostisch sind posttraumatische Veränderungen, trophische Störungen und eine Nagelpsoriasis zu beachten. Evtl. vorhandene künstliche Nägel sowie kosmetischer Nagellack sollten während der Diagnosestellung entfernt werden, um eine vollständige Beurteilung aller Nägel zu ermöglichen (► **Tab. 1**).

Zur Sicherung der Genese wird zunächst betroffenes Nagelmaterial von geeigneter Lokalisation gewonnen und mittels Nativpräparat mikroskopisch beurteilt. Eine Probenaufbereitung kann mit Tetraethylammoniumhydroxid-Lösung oder mit Kaliumhydroxid durchgeführt werden. Bei negativem Nativpräparat-Befund und weiter dringendem klinischen Verdacht auf eine Onychomykose sollte die Diagnostik wiederholt werden. Bei antimykotisch vorbehandelten Nägeln kann die Materialentnahme zur Erregerdiagnostik nach etwa 4-wöchiger Therapiefreiheit wiederholt werden. Grundsätzlich kann ein Nativpräparat aufgrund der schnelleren Probenaufbereitung mit Tetraethylammoniumhydroxid schneller beurteilt werden als mit Kaliumhydroxid. Fluoreszenzoptische Präparate mit Calcofluor- oder Blankophor-Lösung sind deutlich empfindlicher zum mikroskopischen Nachweis von Pilzsporen, Arthrosporen und Pilzhyphen im Nagelmaterial. Der Nachweis einer für Onychomykosen typischen Pilzspezies in der Kultur und/oder wenn möglich mittels Nukleinsäuren-Amplifikation/PCR ist der Goldstandard der Onychomykose-Diagnostik, insbesondere vor Beginn einer systemischen Therapie. Auch hier gilt, dass molekular-

diagnostisch deutlich mehr richtig-positive Ergebnisse als mittels Pilzkultur erzielt werden.

Bei klinisch hochgradigem Verdacht und positivem Nativpräparat kann im Einzelfall auf eine Kultur verzichtet werden. Auch der histologische Nachweis von Pilzhyphen hat bei der Sicherung der Onychomykose seine Bedeutung. Bei Nachweis von Schimmelpilzen oder Hefepilzen sollte der Erregernachweis aus mindestens 2 unabhängigen Nagelproben übereinstimmende Pilzarten in entsprechender Menge ergeben.

Auch bei klinisch eindeutiger Onychomykose gelingt selbst unter optimalen Verhältnissen der Erregernachweis nicht immer beim ersten Versuch (falsch-negativ).

Mechanische und hygienische Maßnahmen

Zur Reduktion der Pilzlast sollten, wenn möglich, alle sichtbar befallenen Bestandteile des Nagels entfernt werden, z. B. durch Abfräsen der Nagelplatte. Vor der Anwendung von Antimykotika sollte die Nageloberfläche jeweils durch Fräsen oder Feilen aufgeraut werden, um das obere Drittel der Nagelplatte als anatomische Penetrationsbarriere auszudünnen und ein effektives Eindringen der Antimykotika in das gesamte Nagelmaterial zu begünstigen [1]. Dies gilt insbesondere bei dicken Nägeln (≥ 2 mm) und bei Nägeln mit Dermatophyten (Gletschnagel). Alternativ kommt die atraumatische Ablösung der Nagelplatte mit 40%-igen Harnstoffpräparaten in Betracht. Eine traumatische Nagelextraktion ist heute obsolet und wird nicht empfohlen, besonders nicht bei Diabetikern. Bei Letzteren bedarf es bei mechanischen Maßnahmen generell erhöhter Vorsicht, um Verletzungen der Nagelumgebung zu vermeiden.

Als hygienische Begleitmaßnahmen werden täglicher Wechsel der Socken und Waschen bei 60 °C empfohlen. Lässt das Textilmaterial dies nicht zu, können Wäschedesinfektionslösungen verwendet werden. Für potenziell pilzbelastete Schuhe oder Einlagen werden handelsübliche Desinfektionsmittelsprays empfohlen. Auch Werkzeuge zur Nagelpflege sollten nach jeder Anwendung desinfiziert werden. Es können auch Einmalfeilen verwendet werden.

Antimykotische Therapie von Onychomykosen

Bei gesicherter Nagelmykose (positives Nativpräparat und/oder positiver PCR) oder bei klinisch hochgradigem Verdacht und wenigstens einem positiven Pilznachweis kann sofort eine topische Therapie mit einem antimykotischen Nagellack begonnen werden. Hierzu stehen derzeit in Deutschland folgende Lackformulierungen zur Verfügung:

- Amorolfin (Loceryl; wasserunlöslich, Applikation 1-mal wöchentlich)
- Ciclopirox (Ciclopoli; wasserlöslich, Applikation 1-mal täglich; Nagel Batrafen wasserunlöslich, Applikation initial alle 2 Tage, später 1- bis 2-mal wöchentlich)
- sowie jeweils erhältliche Generika.

► **Tab. 1** Ablaufplan: Antimykotische Therapie von Onychomykosen (mit Dermatophyten).

Nägel klinisch beurteilen	Alle Nägel inspizieren auf Art und Umfang von Veränderungen
Anamnese erheben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauer der Nagelveränderungen ▪ Zuvor erfolgter Pilznachweis? ▪ Vortherapie? (topisch und/oder systemisch) ▪ Risikofaktoren
Differenzialdiagnosen abklären	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Posttraumatische Veränderungen ▪ Trophische Störungen ▪ Psoriatische Nagelaffektionen
Nativpräparat anfertigen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Materialentnahme nach sachgerechter Reinigung ▪ Probeentnahme möglichst an 2 Stellen (u. a. an der Befallsgrenze); Wiederholung, falls negativ. Bei Vortherapie (mit antimykotischem Nagellack) sollte die Probenahme frühestens ca. 4 Wochen nach Beendigung der Applikation erfolgen. Das betrifft auch die Verwendung von molekularen Diagnostikmethoden. ▪ Ggf. nach Anfräsen für mykologisch jüngeres Material ▪ Kaliumhydroxid (KOH) oder Tetraethylammoniumhydroxid (TEAH); letzteres beschleunigt die Probenaufbereitung. Calcofluor- und Blankophor-Präparate bieten eine höhere Empfindlichkeit.
Pilzkultur anlegen bzw. PCR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obligat, v. a. vor systemischer Therapie ▪ Bei Nachweis seltenerer Spezies ggf. Bestätigung an weiteren Proben
Befallsmuster morphologisch einordnen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Superfizielle weiße Onychomykose (SWO; seltener) ▪ Distolaterale subunguale Onychomykose (DLSO; am häufigsten) ▪ Proximale subunguale Onychomykose (PSO) ▪ Total-dystrophische Onychomykose (TDO; seltener)
Pilzkontaminiertes Material mechanisch abtragen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Möglichst weitgehendes Entfernen morschen und potenziell pilzhaltigen Materials (Keratin-Debris, insbesondere bei Dermatophyten) ▪ Nagelplatte dünn schleifen, ggf. durch Podologen ▪ Ggf. atraumatische Ablösung mit Harnstoff 40 %
Hygienische Maßnahmen empfehlen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Künstliche Nägel entfernen lassen ▪ Nagelpflegewerkzeuge nach Gebrauch desinfizieren ▪ Täglicher Wechsel der Socken ▪ Potenziell kontaminierte Textilien/Handtücher waschen bei 60 °C (und/oder mit Wäschedesinfektion) ▪ Regelmäßige Schuhdesinfektion
Topische Antimykotikatherapie sofort beginnen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei klinisch hochgradigem Verdacht und wenigstens einem positiven Pilznachweis sofort topische Therapie mit Nagellack beginnen ▪ Hinweis auf Anfeilen der Oberfläche vor dem ersten Auftragen
Topische Medikation auswählen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nagellacke (nicht wasserlöslich): Amorolfiin (1 ×/Woche) oder wasserlöslich Ciclopirox (1 ×/Tag) ▪ Kriterien: Evidenzlage, Applikationsfrequenz, Praktikabilität, erwartete Adhärenz, Patientenpräferenz, Wunsch nach kosmetischer Überlackierbarkeit ▪ Topische Monotherapie bis Befallsfläche < 80 % der Nagelplatte und fehlendem Matrixbefall möglich (Zulassung/Fachinformation und ggf. Individualität des Einzelfalls beachten)
Über zusätzlich systemische Therapie entscheiden	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht bei SWO und/oder geringer nicht proximaler Befallsfläche oder Kontraindikation gegen systemische Antimykotika (Mitbehandlung der umgebenen Haut mit Antimykotikacreme) ▪ Alle anderen Formen, Befallsfläche ≥ 80 % und/oder Matrixbeteiligung: topisch-systemische Kombinationstherapie ▪ Systemische Monotherapie nicht sinnvoll
Systemische Medikation auswählen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erste Wahl: Terbinafin 250 mg/d ▪ Nachgeordnet: Itraconazol 200 mg/d, Fluconazol 150 – 300 mg/Woche (Dauertherapie gegenüber Pulstherapie bevorzugt)
Laborkontrollen einplanen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unter Therapie mit systemischen Antimykotika: Leber- und Blutfettwerte nach 4 – 6 Wochen sowie idealerweise nach 6 Monaten kontrollieren
Kontrolltermine durchführen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nach 6 Wochen, danach quartalsweise ▪ Geeignete Befunddokumentation (z. B. Erfassung von Befallsfläche mittels Foto (z. B. mittels Smartphone)/Umrisszeichnung und Abstand zum Nagelfalz) ▪ Ggf. Nachfräsen der Nagelplatte (ggf. durch Podologen) ▪ Adhärenz überprüfen

► Tab. 1 (Fortsetzung)

Nägel klinisch beurteilen	Alle Nägel inspizieren auf Art und Umfang von Veränderungen
Dauer der Kombinationstherapie	<ul style="list-style-type: none"> 12 bis 18 Monate, jedenfalls jedoch bis zur klinischen Erscheinungsfreiheit Negative Kultur unter Therapie nicht aussagefähig
Sekundärprophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> Dauertherapie ohne zeitliche Limitierung vorzugsweise mit wasserunlöslichem antimykotischem Lack (z. B. Amorolfin [wöchentlich oder alle 2 Wochen] oder Ciclopirox [1- bis 2-mal wöchentlich])

Eine topische nagelauflösende Therapie mit einer Bifonazol-Harnstoff-haltigen Salbe plus Nachbehandlung mit einer Bifonazol-haltigen Creme (Canesten Extra Nagelset plus bspw. Canesten Creme) ist heute wegen der Verfügbarkeit nagel-erhaltender Behandlungsoptionen als topische Therapie der zweiten Wahl anzusehen.

Auswahl der topischen Therapie

Grundsätzlich sind die Wirkstoffe Amorolfin und Ciclopirox für die Therapie von Onychomykosen mit Dermatophyten geeignet. Aussagefähige direkte Vergleichsstudien zur relativen Wirksamkeit liegen nicht vor [2, 3].

Das Präparat mit täglicher Applikation kommt bei voraussichtlich hochadhärenten Patienten in Betracht, die ihre Nägel ohne Probleme selbst behandeln und pflegen können. Bei wöchentlicher Anwendung ist im Allgemeinen mit einer höheren Langzeitadhärenz zu rechnen [4]. Viele Patienten bevorzugen dieses Schema [5]. Auch ist bei Patienten, die für die Applikation des Lacks auf Hilfe angewiesen sind, die wöchentliche Applikation im Alltag einfacher umzusetzen. Die Anwendungsfrequenz von Amorolfin-haltigen Nagellacken kann bei schweren Zehennagelmykosen auf 2-mal wöchentlich gesteigert werden (außerhalb der Zulassung). Der wasserunlösliche Amorolfin-Lack ist kosmetisch ohne Wirkverlust mit einem dekorativen Lack überlackierbar [6].

Eine topische Monotherapie kommt infrage bei der relativ seltenen weißen superfiziellen Onychomykose (WSO). Auch bei leichter distolateraler subungualer Onychomykose (DLSO) mit begrenzter Befallsfläche bis 80% der Nageloberfläche ohne Matrixbeteiligung ist eine topische Monotherapie angezeigt. Im Fall unzureichenden Ansprechens kann die Umstellung auf eine Kombinationstherapie erwogen werden.

Bei schwereren Onychomykosen kann lediglich für Patienten mit Kontraindikationen gegen geeignete systemisch verabreichte Antimykotika (Terbinafin, Itraconazol, Fluconazol) die alleinige dauerhafte Anwendung von antimykotischem Nagellack als Suppressionstherapie empfohlen werden. Hiermit wird die Mykose eingedämmt und eine Infektion weiterer Nägel verhindert. Bei rein topischer Therapie sollte möglichst auch die umgebende Haut mit Dermatophyten-wirksamer Hautcreme behandelt werden. Dies kann auch die Abheilung möglicher Infektionen im Bereich des Randwalls fördern. Bei hyperkeratotischer Tinea pedum sollte zusätzlich eine harnstoffhaltige Creme angewandt werden.

Bei allen übrigen Patienten und Onychomykose-Formen ist stets eine systemisch/topische Kombinationstherapie anzustre-

ben (insbesondere mit Befall von $\geq 80\%$ der Nagelfläche [7, 8] und/oder Matrixbeteiligung). Hier ist unter rein topischen Therapien nicht mit einer definitiven Heilung zu rechnen, daher sollte eine systemisch/topische Kombinationstherapie angestrebt werden. Die Anzahl der befallenen Nägel ist kein relevantes Kriterium für die Entscheidung zu einer systemischen Therapie, da die Erfolgswahrscheinlichkeit der topischen Therapie an jedem einzelnen Nagel unabhängig von den anderen befallenen Nägeln zu bewerten ist.

Bei Nagelmykosen, die eine kombinierte topische und systemische Therapie erfordern, ist zu beachten, dass die Evidenzlage für Kombinationen mit Amorolfin-Nagellack umfangreicher ist als für Ciclopirox-haltige Lacke. Durch eine Kombination mit Amorolfin-Nagellack können die mit alleiniger Anwendung systemischer Arzneimittel (Terbinafin, Itraconazol, Fluconazol) erreichbaren mykologischen und klinischen Heilungsraten gesteigert werden. Im September 2019 wurde für Loceryl Nagellack neu in die Fachinformation aufgenommen, dass der wirkstoffhaltige Nagellack aufgrund der Evidenz als Kombinationspartner mit diesen Arzneimitteln eingesetzt werden kann [9]. Für andere Amorolfin- oder Ciclopirox-haltige Lacke liegen bisher keine aussagekräftigen Studien zur Kombinationstherapie vor (siehe auch Abschnitt Evidenzlage zur Kombinationstherapie von Onychomykosen). Andere relevante Fachinformationen von topischen Präparaten enthalten bisher keinen Hinweis auf die mögliche Kombination mit systemischen Antimykotika.

Auswahl und Regime der systemischen Therapie

Zur oralen Therapie Dermatophyten-bedingter Onychomykosen ist Terbinafin die Substanz der ersten Wahl [10, 11]. Azol-antimykotika kommen erst in zweiter und dritter Linie in Betracht. Systemisch wirksame Antimykotika sind bei schweren Onychomykosen (mit Matrixbefall) stets mit einer der genannten topischen Lacktherapien zu kombinieren. Eine orale Monotherapie ist nicht sinnvoll und nicht mehr evidenzbasiert [17], u. a. wegen der langen Latenz bis zur adäquaten Penetration der systemisch applizierten Antimykotika in den Nagel [12]. Zudem steuern die topischen Antimykotika Amorolfin oder Ciclopirox den für nachhaltige Therapieerfolge relevanten sporoziden Effekt bei [13]. Die empfohlene orale Dosierung liegt für Terbinafin bei 250 mg pro Tag, für Itraconazol bei 200 mg pro Tag und für Fluconazol bei 150 mg 1-mal wöchentlich (eine Erhöhung auf 300 mg kann erwogen werden).

Die oralen Antimykotika sind i. d. R. gut verträglich; schwere Nebenwirkungen sind sehr selten. Unter systemischer Therapie werden nach 4–6 Wochen die Leberwerte kontrolliert, um rele-

vante Leberfunktionsstörungen auszuschließen. Bei normalen Leberwerten und Abwesenheit von Risikofaktoren sind weitere Kontrollen nicht angebracht. Bei Bedarf können die Werte nach ca. 6 Monaten nochmals kontrolliert werden. Unter Azolantimykotika sind deren vielfältiges Interaktionspotenzial sowie mögliche kardiale Effekte zu beachten. Für Itraconazol werden Leberfunktionstests (Kontrolle der Leberenzyme) vor und während der Therapie empfohlen, zu beachten sind mögliche Interaktionen mit Lipidsenkern oder Statinen, hierbei ist Itraconazol kontraindiziert. Für Fluconazol erfolgen Laborkontrollen (Leberenzyme; Kreatinin und Blutbild) nur bei Risikopatienten, etwa älteren Patienten mit bekannten Nieren- und Leberfunktions Einschränkungen. Alkoholkarenz wird während der systemischen Therapie empfohlen.

Wie bei den topisch applizierten Medikamenten ist auch für den systemischen Arm der Kombinationstherapie die kontinuierliche Applikation der intermittierenden Anwendung überlegen [14]. Nach eventuellen, z. B. komedikationsbedingten Unterbrechungen sollte die Einnahme möglichst zeitnah fortgesetzt werden.

Therapiedauer

Die Therapiedauer richtet sich nach der Entwicklung des klinischen Bildes. Die erste klinische Erfolgskontrolle erfolgt nach ca. 6 Wochen. Der Behandlungseffekt sollte mittels klinischer Inspektion und idealerweise Erfassung der Befallsfläche (Fotografie, Abzeichnen des Umrisses auf Klebefilm) mindestens 1-mal im Quartal erfasst werden. Dabei wird auch die Distanz der Läsionen zum proximalen Nagelfalz dokumentiert. Generell wird die Kombinationstherapie für mindestens 3–6 Monate, jedenfalls jedoch bis zur klinischen Erscheinungsfreiheit fortgesetzt. In klinischen Studien wird als Erfolgskriterium häufig ein Rückgang der visuell befallenen Nagelfläche auf $\leq 10\%$ zugrunde gelegt. Unter antimykotischer Medikation bleiben Pilzkulturen meist negativ, was aber nicht bedeutet, dass keine lebenden Pilze mehr im Nagel vorhanden sind.

Sekundärprophylaxe

Nach Beendigung der Kombinationstherapie ist eine längerfristige Prophylaxe empfehlenswert, diese sollte ohne zeitliche Limitierung mit antimykotischem Nagellack (z. B. Amorolfin 1-mal wöchentlich oder alle 2 Wochen) erfolgen [15, 16].

Evidenzlage zur antimykotischen Kombinationstherapie von schweren Nagelpilzinfektionen

Zur Kombinationstherapie von schweren Onychomykosen mit aktuell gebräuchlichen topisch und oral applizierten Medikamenten wurden eine Reihe von randomisierten Studien publiziert. Dabei kamen einerseits wirkstoffhaltige Nagellacke mit wasserunlöslicher Formulierung zum Einsatz (Amorolfin, Ciclopirox) und andererseits oral verabreichte Antimykotika (Terbinafin, Itraconazol, Fluconazol).

In eine offene randomisierte multizentrische Kombinationsstudie inkludierten Baran et al. [17]. 147 Patienten mit

schweren Zehennagelmykosen, d. h. Befall $\geq 80\%$ der Nagelplatte und/oder Matrixbefall. Die Patienten wurden randomisiert auf 3 Gruppen: Die Gruppe T12 erhielt eine systemische Monotherapie mit Terbinafin (250 mg oral täglich) für 12 Wochen ($n=50$). In der Gruppe AT12 wurde ebenfalls über 12 Wochen Terbinafin (250 mg täglich) mit zusätzlicher topischer Anwendung von Amorolfin-Nagellack (1-mal wöchentlich) für 15 Monate ($n=48$) therapiert. Die Gruppe AT6 erhielt Terbinafin (250 mg täglich) nur über 6 Wochen mit zusätzlicher topischer Anwendung von Amorolfin-Nagellack (1-mal wöchentlich) für 15 Monate ($n=47$).

Die definitive Beurteilung der Therapieergebnisse erfolgte 18 Monate nach Studienbeginn (3 Monate nach Ende der topischen Therapie). Als komplette Heilung war definiert: mykologische Heilung (Kultur und Mikroskopie) plus klinische Heilung (Reduktion der visuell beurteilten Befallszone auf $< 10\%$ der Nagelplatte). In der Gruppe mit 12 Wochen Terbinafin-Monotherapie (T12) lag die Heilungsrate nach 15 Monaten bei 38%. Die Kombination mit Amorolfin (AT12) erhöhte bei gleicher Dauer der systemischen Therapie die Heilungsrate auf 72%; (relative Steigerung: 93%). In der Gruppe AT6 lag die Heilungsrate bei 44%.

In einer weiteren offenen, randomisierten, multizentrischen Kombinationsstudie [18] untersuchte dieselbe Arbeitsgruppe 249 Patienten mit schweren Zehennagelmykosen (alle mit Matrixbeteiligung). In der Auswertung nach 18 Monaten war die systemisch-topische Kombinationstherapie (Terbinafin 250 mg/Tag für 12 Wochen gefolgt von 15 Monaten therapiefreier Zeit) plus Amorolfin-Nagellack (1-mal wöchentlich für 12 Monate gefolgt von 6 Monaten therapiefreier Zeit) der systemischen Monotherapie mit Terbinafin signifikant überlegen: Die Heilungsrate nach 18 Monaten Beobachtungsdauer betrug 59% vs. 45%.

Jaiswal et al. [19] untersuchten in einer offenen, randomisierten Vergleichsstudie die Kombination von Terbinafin als Pulstherapie (250 mg täglich für 7 Tage pro Monat) mit vs. ohne zusätzliche Anwendung von Amorolfin-Nagellack (1-mal wöchentlich) bzw. Ciclopirox-Nagellack (8%; wasserunlöslicher Nagellack, 1-mal täglich). Hier ergaben sich keine Unterschiede in den Heilungsraten zwischen der Monotherapie und den beiden Kombinationstherapien. Die Interpretation der Studie für die klinische Praxis ist erschwert, da die Therapiedauer mit 4 Monaten vergleichsweise kurz war und die Terbinafin-Pulstherapie kein zugelassenes Regime ist.

Eine offene, randomisierte, multizentrische Kombinationsstudie [18] prüfte die Kombination von Itraconazol mit Amorolfin-Nagellack bei 131 Patienten mit schweren Zehennagelmykosen ($\geq 80\%$ der Nagelplatte und/oder Matrixbefall). Der Endpunkt komplette Heilung war definiert als mykologische Heilung (Kultur und Mikroskopie) plus klinische Heilung ($\geq 95\%$ Reduktion der visuell befallenen Nagelfläche). Die Monotherapiegruppe erhielt für 12 Wochen Itraconazol (oral 200 mg 1-mal täglich). Die Kombinationstherapiegruppen erhielten Amorolfin-Nagellack (1-mal wöchentlich für 24 Wochen) plus Itraconazol oral für 12 bzw. 6 Wochen. Nach 24 Wochen waren die Heilungsraten in beiden Kombinationsgruppen signifikant gesteigert – mit 94% und 84% gegenüber 69% in der Monotherapie-

gruppe. Gegenüber der Gruppe mit gleicher Therapiedauer der systemischen Monotherapie (12 Wochen) entspricht dies einer relativen Steigerung der Heilungsrate durch Amorolfin-Nagellack um 36 % ($p < 0,05$).

In einer offenen, randomisierten Kombinationsstudie [21] bei Patienten mit Fingernagel-Onychomykosen (mit *Candida* spp.) mit einem Befallsgrad von $\geq 50\%$ der Nagelplatte (und/oder Matrixbefall) erzielte die Kombination einer Itraconazol-Pulstherapie (täglich 400 mg für 1 Woche, dann 3 Wochen Pause für 2 Monate) mit Amorolfin-Nagellack 5 % (1-mal wöchentlich für 6 Monate) bei Beurteilung 12 Wochen nach Ende der Therapie numerisch höhere mykologische und globale Heilungsraten.

In der randomisierten Doppelblindstudie von Chandra et al. [22] zur Kombination von Fluconazol mit Amorolfin-Nagellack vs. Placebolack bei 34 Patienten mit Onychomykosen der Fingernägel mit und ohne Matrixbefall war die Kombinationstherapie ab 8 Wochen nach Studienbeginn assoziiert mit einer signifikanten Reduktion sowohl der Anzahl der betroffenen Nägel als auch der Fläche der betroffenen Nagelareale. Der Anteil der Patienten mit kompletter mykologischer Heilung war in der Kombinationsgruppe signifikant erhöht. Die Kombination war auch bei Onychomykosen wirksam, die von *Candida*-Stämmen mit reduzierter Fluconazol-Empfindlichkeit (S-DD) verursacht waren.

Feng et al. [23] kamen in einer Meta-Analyse von 5 randomisierten klinischen Studien zu dem Schluss, dass die Kombinationstherapie schwerer Onychomykosen mit Amorolfin 5%-Nagellack und Terbinafin oder Itraconazol mit einer höheren kompletten (mykologischen und klinischen) Heilungsrate assoziiert ist als die jeweiligen systemischen Monotherapien. Dabei hatte die Kombination mit Amorolfin 5%-Nagellack keinen signifikanten Einfluss auf das Sicherheitsprofil der jeweiligen oral verabreichten Substanzen und vice versa.

Gupta et al. [24] verglichen in einer Untersucher-verblindeten randomisierten Studie 2 Kombinationsregime mit Terbinafin (250 mg 1-mal täglich über 12 bzw. 8 Wochen) und Ciclopirox 8 % (wasserunlöslicher Nagellack, 1-mal täglich über 48 Wochen) mit der Terbinafin-Monotherapie über 12 Wochen. Dabei ergab sich keine signifikante Steigerung der kompletten Heilungsrate in den Kombinationsgruppen (33 % bzw. 35 %) gegenüber der Monotherapie (40 %). Die mykologischen Heilungsraten waren zwar numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant verschieden.

Ähnliches beobachteten Avner et al., [25] die in ihrer randomisierten 16-wöchigen Studie bei Onychomykosen ohne Matrixbeteiligung die orale Therapie mit Terbinafin (250 mg 1-mal täglich) verglichen vs. der Kombination dieses Regimes mit topisch 1-mal täglich appliziertem wasserunlöslichem Ciclopirox-Nagellack. 9 Monate nach Behandlungsbeginn war die mykologische Heilungsrate in der Kombinationsgruppe mit 88,2 % vs. 64,7 % signifikant erhöht ($p < 0,05$). Die komplette Heilungsrate (mykologisch plus klinisch) war jedoch nicht signifikant verschieden.

Insgesamt konnten in den vorliegenden Studien Steigerungen der kompletten Heilungsraten (mykologisch und klinisch) von Onychomykosen bei systemisch-topischer Kombinations-

therapie mit Amorolfin-Nagellack beobachtet werden. Bei Kombinationsregimen mit wasserunlöslichem Ciclopirox-Nagellack konnten teils Verbesserungen der mykologischen Heilungsrate, nicht jedoch der kompletten Heilungsrate gezeigt werden. Für wasserlösliche Ciclopirox-Präparate liegen bisher keine Studien zu Kombinationstherapien vor.

Ex-vivo- und In-vitro-Studien

Für Amorolfin konnte eine effektive Penetration in die Nagelplatte mit antimykotischer Wirksamkeit gegen *Trichophyton rubrum* in tiefen Schichten des Nagelmaterials nachgewiesen werden [26]. In einer In-vitro-Studie zeigte die Kombination Terbinafin plus Amorolfin in jeweils subinhibitorischen Konzentrationen eine Wachstumshemmung von *T. rubrum* und *T. interdigitale* [26, 27]. Auch ein Terbinafin-resistenter Erreger wird bei zusätzlicher Exposition gegenüber subinhibitorischen Konzentrationen von Amorolfin im Wachstum gehemmt. Die Effekte der Kombination in verschiedenen Konzentrationen sind stammspezifisch heterogen. Es werden additive und synergistische Wirkungen beobachtet.

Neue topisch applizierbare Wirkstoffe

Eine Reihe neuer antimykotischer Wirkstoffe zur lokalen Anwendung, darunter Luliconazol, Auriclosen und der Succinat-Dehydrogenase-Inhibitor ME1111, befinden sich in der klinischen Entwicklung [28]. In den USA, nicht jedoch in der EU, sind Efinaconazol und Tavaborol zugelassen. Die Entwicklung einer Lackformulierung von Terbinafin wurde in den USA eingestellt, in der EU läuft ein Zulassungsverfahren.

Nichtpharmakologische Behandlungsansätze

Bezüglich der Laseranwendung bei Onychomykose müssen prinzipiell verschiedene technische Verfahren unterschieden werden. Zum einen können infizierte Nagelanteile mit ablativen Lasersystemen wie z.B. Erbium-YAG-Laser alternativ zu mechanischen Verfahren abgetragen werden. Damit dient diese Laseranwendung nur einer möglichen Abtragung der Nagelanteile. Darüber hinaus werden auch Nd-YAG-Laser eingesetzt, die durch Hitzeeinwirkung angeblich die Pilzelemente in den infizierten Anteilen zerstören sollen. Ein zuverlässiger Nachweis fehlt dafür allerdings bislang [29, 30]. Die Laseranwendung bei Onychomykosen ist nach bisheriger Datenlage keinesfalls ausreichend, um eine Nagelmykose zu heilen. Es ist daher kein Therapeutikum gegen Onychomykose. Die Anwendung eines Lasers bei Onychomykose gilt in Deutschland als eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL), sie gleicht derzeit einer rein kosmetischen Nagelbehandlung.

Fazit für die Praxis

Onychomykosen sind schwer therapierbare Infektionen der Nagelplatte mit hoher Rezidivrate. Das pilzinfizierte Nagelorgan ist (insbesondere bei schwerer Onychomykose) prädestiniert für die kombinierte topisch-systemische Behandlung. Klinische Studien zeigen eine Steigerung der kompletten Heilungsraten (mykologisch und klinisch) von schweren Onychomykosen bei Kombinationstherapie von lokal applizierten und

oral verabreichten Antimykotika. Am besten untersucht sind Regime mit kontinuierlicher täglicher Einnahme von Terbinafin und wöchentlicher Applikation von Amorolfing-Nagellack. Eine topische Monotherapie kommt v. a. bei oberflächlichen oder disto-lateralen Onychomykosen (ohne Matrixbefall) infrage. Mechanische und hygienische Maßnahmen stützen die Effekte der Therapie. Systemische Monotherapien sind als alleinige Maßnahme bei schwerer Onychomykose weitgehend obsolet. Kritisch für die Erfolgchancen ist eine hohe Langzeitadhärenz der Patienten. Die Therapie sollte bis zum Erreichen der Erscheinungsfreiheit fortgeführt werden. Danach sollte sich eine dauerhafte topische Rezidivprophylaxe mit antimykotischem Nagellack anschließen.

Interessenkonflikt

Isaak Effendy erhielt Beratungshonorar von Galderma; Studienhonorar von Abbvie, Janssen, Leo, Novartis und Pfizer sowie Gutachtenhonorar von der Ärztekammer Westfalen-Lippe (ÄKW).

Johannes Mayer erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von den Firmen Celgene und Galderma.

Pietro Nenoff erhielt Vortragshonorare von Almirall Hermal, Beiersdorf, Galderma, MSD und Pfizer, außerdem hält er Aktien von Pfizer und Sanofi-Pasteur. Er ist Mitglied im Advisory Board Loceryl-Nagellack von Galderma.

Dieter Reinel erhielt Vortragshonorare von den Firmen Almirall, Beiersdorf, Galderma und Pierre Fabre sowie Beraterhonorare von Galderma.

Martin Schaller erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von den Firmen AbbVie, Bayer Healthcare, Galderma, Marpinion und La Roche-Posay. Ein persönliches Expertentreffen als Vorbereitung für die vorliegenden Empfehlungen wurde im August 2019 durch die Galderma Laboratorium GmbH finanziell unterstützt.

Literatur

- Ghannoum M, Long L, Kunze G et al. A pilot, layerwise, ex vivo evaluation of the antifungal efficacy of amorolfine 5% nail lacquer vs other topical antifungal nail formulations in healthy toenails. *Mycoses* 2019; 62: 494–501
- Iorizzo M, Hartmane I, Derveniece A et al. Ciclopirox 8% HPCH Nail-Lacquer in the Treatment of Mild-to-Moderate Onychomycosis: A Randomized, Double-Blind Amorolfine Controlled Study Using a Blinded Evaluator. *Skin Appendage Disord* 2016; 1: 134–140 [Eine hierzu vorliegende Publikation ist wegen methodischer Probleme nicht interpretierbar.]
- Reinel D. Wo liegen die Grenzen der Wissenschaft? – Hundertprozentige Eradikation der Erreger bei Onychomykosen? Wunsch und Wirklichkeit. *Akt Dermatol* 2019; 45: 365–366
- Schaller M, Sigurgeirsson B, Sarkany M. Patient-reported outcomes from two randomised studies comparing once-weekly application of amorolfine 5% nail lacquer to other methods of topical treatment in distal and lateral subungual onychomycosis. *Mycoses* 2017; 60: 800–807
- Schaller M, Braunsdorf C, Mailänder-Sanchez D et al. Comparison of user-friendliness and treatment cost of Loceryl® vs. Ciclopoli® – a patient's perspective. *Mycoses* 2015; 58: 632–636
- Sigurgeirsson B, Ghannoum MA, Osman-Ponchet H et al. Application of cosmetic nail varnish does not affect the antifungal efficacy of amorolfine 5% nail lacquer in the treatment of distal subungual toenail onychomycosis: results of a randomised active-controlled study and in vitro assays. *Mycoses* 2016; 59: 319–326
- Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Topical therapy for toenail onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15: 489–502
- Ameen M, Lear JT, Madan V et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol* 2014; 171: 937–958
- Fachinformation Loceryl®. Stand: September 2019
- Bräutigam M, Nolting S, Schopf RE et al. German randomized double-blind multicentre comparison of terbinafine and itraconazole for the treatment of toenail tinea infection. *Br J Dermatol* 1996; 134 (Suppl. 46): 18–21 discussion 38
- Bräutigam M, Nolting S, Schopf RE et al. Randomised double blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail tinea infection. Seventh Lamisil German Onychomycosis Study Group. *BMJ* 1995; 311: 919–922. Erratum in: *BMJ* 1995; 311 (7016): 1350
- Schatz F, Bräutigam M, Dobrowolski E et al. Nail incorporation kinetics of terbinafine in onychomycosis patients. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 377–383
- Seidl HP, Jäckel A, Müller J et al. Sporicidal effect of amorolfine and other antimycotics used in the therapy of fungal nail infections. *Mycoses* 2015; 58: 610–619
- Gupta AK, Foley KA, Mays RR et al. Monotherapy for toenail onychomycosis: a systematic review and network meta-analysis [Epub ahead of print]. *Br J Dermatol* 2019. doi:10.1111/bjd.18155
- Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JT et al. Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 910–915
- Shemer A, Gupta AK, Kamshov A et al. Topical antifungal treatment prevents recurrence of toenail onychomycosis following cure. *Dermatol Ther* 2017; 30. doi:10.1111/dth.12545
- Baran R, Feuilhade M, Combernale P et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1177–1183
- Baran R, Sigurgeirsson B, de Berker D et al. A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement. *Br J Dermatol* 2007; 157: 149–157
- Jaiswal A, Sharma RP, Garg AP. An open randomized comparative study to test the efficacy and safety of oral terbinafine pulse as a monotherapy and in combination with topical ciclopirox olamine 8% or topical amorolfine hydrochloride 5% in the treatment of onychomycosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 393–396
- Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. *Br J Dermatol* 2001; 145 (Suppl. 60): 21–26
- Rigopoulos D, Katoulis AC, Ioannides D et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer in association with itraconazole pulse therapy compared with itraconazole alone in the treatment of Candida fingernail onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 151–156
- Chandra S, Sancheti K, Podder I et al. A Randomized, Double-blind Study of Amorolfine 5% Nail Lacquer with Oral Fluconazole Compared with Oral Fluconazole Alone in the Treatment of Fingernail Onychomycosis. *Indian J Dermatol* 2019; 64: 253–260
- Feng X, Xiong X, Ran Y. Efficacy and tolerability of amorolfine 5% nail lacquer in combination with systemic antifungal agents for onychomycosis: A meta-analysis and systematic review. *Dermatol Ther* 2017; 30. doi:10.1111/dth.12457

- [24] Gupta AK. Onychomycosis Combination Therapy Study Group. Ciclopirox topical solution, 8% combined with oral terbinafine to treat onychomycosis: a randomized, evaluator-blinded study. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 481–485
- [25] Avner S, Nir N, Henri T. Combination of oral terbinafine and topical ciclopirox compared to oral terbinafine for the treatment of onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 327–330
- [26] Schaller M, Nabhani H. Synergistic effect of amorolfine and terbinafine in vitro. *DMykG* 2019; XX: Poster PIII-6
- [27] Nenoff P, Krüger C, Paasch U et al. Mykologie – ein Update. Teil 3: Dermatomykosen: topische und systemische Behandlung. *JDDG* 2015; 13: 387–413
- [28] Kawa N, Lee KC, Anderson RR et al. Onychomycosis: A Review of New and Emerging Topical and Device-based Treatments. *J Clin Aesthet Dermatol* 2019; 12: 29–34
- [29] Gupta AK, Stec N. Recent advances in therapies for onychomycosis and its management. *F1000Res* 2019 Jun 25; 8: pii: F1000 Faculty Rev-968. doi:10.12688/f1000research.18646.1. eCollection 2019
- [30] Gupta AK, Versteeg SG. A critical review of improvement rates for laser therapy used to treat toenail onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1111–1118