

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Amorolfin:  
LOCERYL „ROCHE“ (A)  
LOCERYL (CH)

Bifonazol:  
FUNGIDERM (A)

Ciclopirox:  
BATRAFEN (A, CH)

Griseofulvin:  
GRISOVIN (A)  
FULCIN (CH)

Itraconazol:  
SPORANOX (A, CH)

Terbinafin:  
LAMISIL (A, CH)

Triamteren + Hydrochlorothiazid:  
DYTIDE H (A)  
DYAZIDE (CH)

**MIN u.a.) für die Mittel der ersten Wahl bei hypertonen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Thiaziddiuretika sind ggf. mit Kaliumsparern zu kombinieren DYTIDE H u.a.). ACE-Hemmer bleiben Reservemittel bei Unverträglichkeit oder zur Komedikation bei unzureichender Blutdruckkontrolle.**

- 1 HANSSON, L. et al.: Lancet 353 (1999), 611
- 2 FLETCHER, A. et al.: J. Hypertens. 9 (1991), 225
- 3 CUTLER, J.: Lancet 353 (1999), 604
- 4 UKPDS Group: Brit. Med. J. 317 (1998), 713

## Übersicht

### NAGELMYKOSEN BEHANDELN: LOKAL, SYSTEMISCH – ODER GAR NICHT?

Die Onychomykose gehört zu den häufigsten Nagelerkrankungen. Mit dem Alter nehmen die Infektionen zu. Zwei bis fünf Prozent der über 35-jährigen sind betroffen.<sup>1</sup> Feuchtwarmes Milieu fördert Pilzbefall der Haut. Hohe Durchseuchungsraten findet man unter Bergleuten, Soldaten oder Schwimmsportlern. Gesunde Nägel sind normalerweise vor Befall geschützt. Vorschädigungen wie Verletzungen (auch Mikrotraumen), Durchblutungsstörungen oder Neuropathien leisten der Infektion Vorschub. Fußnägel sind etwa fünfmal häufiger betroffen als Fingernägel.<sup>1</sup>

Die Mehrzahl der primären Onychomykosen entsteht durch Dermatophyten. Diese Pilze ernähren sich von menschlichem Keratin. Hierzu dienen ihnen starke proteolytische Enzyme (Keratinasen).<sup>2</sup> Hefen und Schimmelpilzen scheint eher die Rolle von Sekundärkeimen zuzukommen.<sup>2,3</sup>

Eintrittspforte bildet meist der seitliche distale Nagelrand. Seltener wird die Oberfläche besiedelt. Der infizierte Nagel verliert seine Transparenz und färbt sich weiß bis gelb. Im weiteren Verlauf bilden sich subunguale Keratosen, die die Nagelplatte vom Bett lösen können. In Extremfall kann die Pilzinfektion den Nagel ganz zerstören (Krümel Nagel). Das klinische Bild ist nicht spezifisch. Vor einer Behandlung sind klinisch ähnliche Nagelerkrankungen (Nagelsoriasis, Ekzemenagel, Nageldystrophie u.a.) auszuschließen und die Diagnose mindestens einmal durch Nativpräparat, möglichst auch durch Kultur zu sichern.

**BEHANDLUNG:** Spontanheilung ist nicht zu erwarten. Wenn kein Leidensdruck und keine Ansteckungsgefahr, z.B. von Familienmitgliedern, besteht, kann eine Nagelmykose auch unbehandelt bleiben. Die Indikation zur Therapie ist individuell und nach Erörterung des Für und Wider zu stellen. Auch gestörtes ästhetisches Empfinden rechtfertigt eine Behandlung.

Aus Gründen der Verträglichkeit ist die topische der systemischen Therapie vorzuziehen. **Lokalbehandlung** hat aber nur dann gewisse Aussicht auf Erfolg, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind: Nur wenige – maximal fünf – Nägel sind infiziert. Die Nagelmatrix ist frei. Höchstens 30% (bis 50%) Prozent der Nagelplatte ist befallen. Die Patienten müssen in der Lage sein, das Externum selbst aufzutragen.<sup>1</sup> Die langwierige Behandlung erfordert viel Disziplin und kommt daher nur für motivierte Patienten in Betracht.

Zwei antimykotische Nagellacke mit **Amorolfin** (LOCERYL; a-t 3 [1993], 26) beziehungsweise **Ciclopirox** (NAGEL BATRAFEN; a-t 8 [1994], 77) werden angeboten. Amorolfin unterbricht wie die Azolantimykotika und Terbinafin (LAMISIL) die Biosynthese von Ergosterol, einem Bestandteil der Zellmembran von Pilzen. Ciclopirox soll die Aufnahme essentieller Stoffe in die Pilzelle hemmen. Die Nagellacke müssen so lange angewendet werden, bis genügend gesunder Nagel nachgewachsen ist, in der Regel sechs bis zwölf Monate. Fußnägel wachsen 0,5 bis 1 mm im Monat,<sup>4</sup> Fingernägel etwas schneller. Amorolfin wird ein- bis zweimal wöchentlich aufgetragen,<sup>5</sup> Ciclopirox anfangs alle

zwei Tage, später zwei-, dann einmal wöchentlich.<sup>6</sup> Jeweils vor dem Lackieren empfiehlt es sich, die befallene Nagelsubstanz vorsichtig mit einer Feile abzutragen bzw. mit einer Nagelschere zu entfernen.

Veröffentlichte klinische Daten gibt es kaum. Randomisierte Placebo-kontrollierte Studien existieren unseres Wissens gar nicht. Eine Metaanalyse veröffentlichter und unveröffentlichter Untersuchungen gibt klinisch oder mykologisch gesicherte Heilungsraten unter Ciclopirox und Amorolfin mit 31% bzw. 36% an.<sup>7</sup> Die etwas höheren Quoten in einer vielzitierten Studie mit Amorolfin (46% bis 52%) kommen durch Ausschluss von mehr als einem Drittel der Teilnehmer von der Auswertung zustande.<sup>8</sup> Amorolfin-Nagellack kann Brennen, Juckreiz, Hautrötung und Bläschen verursachen und den Nagel verfärben.<sup>5,9</sup> In Verbindung mit Ciclopirox-Lack ist Rötung und Schuppung beschrieben.<sup>6</sup> Systemische Wirkstoffspiegel lassen sich auch bei Langzeitanwendung von Amorolfin-Lack nicht nachweisen.<sup>5</sup> Daten zur systemischen Absorption von Ciclopirox durch die Nagelplatte liegen nicht vor.<sup>6</sup>

Etwas kürzer, aber noch aufwendiger ist die atraumatische Onycholyse mit **Bifonazol** (MYCOSPOR) plus Harnstoff (MYCOSPOR Nagelset). Täglich aufgetragen löst der Harnstoff unter Okklusiv-Verband infizierte Nagelbereiche auf. Dies dauert im allgemeinen zwei bis drei Wochen, kann aber bis zu neun Wochen benötigen.<sup>10</sup> Anschließend muß Bifonazol allein mindestens vier Wochen lang täglich aufgetragen werden. Aussagekräftige kontrollierte Studien sind auch mit Bifonazol plus Harnstoff nicht publiziert. In einer kleinen Anwendungsbeobachtung werden 12 Wochen nach Therapiebeginn 63% der befallenen Nägel als klinisch und mykologisch geheilt beurteilt, 12 Wochen später nur noch 46%.<sup>11</sup> In einer vergleichenden Untersuchung mit zusätzlicher Einnahme von Griseofulvin (FULCIN S u. a.) bringt die Lokaltherapie allein nur bei 22% vollständige Heilung.<sup>12</sup>

Harnstoff kann die Haut von Nagelbett oder -Rändern reizen und mazerieren sowie Schmerzen des Nagelbetts verursachen, Bifonazol eine Kontaktdermatitis auslösen. Durch entzündlich veränderte Haut werden nach örtlichem Auftragen 2% bis 4% des Wirkstoffs absorbiert.<sup>13</sup>

Zur **systemischen Behandlung** von Nagelpilz werden seit 1993 neben Griseofulvin das Nafthinderivat Terbinafin (LAMISIL) und seit 1994 auch das Azolantimykotikum Itraconazol (SEMPERA) angeboten. Während die Verordnung der neuen Produkte zunimmt (SEMPERA Rang 499, LAMISIL Rang 585 der 1997 meistverordneten Arzneimittel), hat das Altpreparat praktisch keine Bedeutung mehr.<sup>14</sup>

Die Behandlung mit **Griseofulvin** erachten wir als überholt. Griseofulvin wirkt nur gegen Dermatophyten. Wegen geringer Affinität zum Keratin lagert es sich nicht in Hornschichten ein und muss daher bis zum Auswachsen des kranken Nagels eingenommen werden. Vor allem an den Fußnägeln bringt es nur geringe Heilungsraten (17% bis 25% in Metaanalysen).<sup>15,16</sup> Griseofulvin wirkt immunogen mit allergischen Reaktionen besonders an Haut und Leber. Es kann wahrscheinlich das Erbgut schädigen.

**Itraconazol** und **Terbinafin** lassen sich im Nagel noch Monate nach Therapieende nachweisen, während sie aus dem Plasma innerhalb weniger Tage bzw. Wochen ausgeschieden werden.<sup>4</sup> Die Mittel müssen daher im allgemeinen nicht länger als drei Monate eingenommen werden. In kontrollierten Studien mit täglich 250 mg Terbinafin oder 200 mg Itraconazol über zwölf Wochen werden an Fußnägeln Heilungsraten zwischen 60% und 80% erzielt. Die Erfolgsaussichten sind größer, wenn der Großzehennagel nicht befallen ist.<sup>1,4</sup> Fingernägel sprechen mit Heilungsraten bis 95% an.<sup>15</sup> Auch vor Beginn einer systemischen Therapie soll befallenes Nagelmaterial atraumatisch entfernt werden.

Ob Terbinafin tatsächlich besser abschneidet, wie es nach zwei doppelt und dreifach veröffentlichten, herstellergestützten Studien den Anschein hat,<sup>17,18</sup> bedarf der Bestätigung in unabhängigen Untersuchungen. Zwei kleinere direkte Vergleiche lassen keinen signifikanten Unterschied erkennen.<sup>19,20</sup>