

3/2016 Juni

C 14118

# derm

Praktische Dermatologie



# Erfolgreiche topische Therapie einer total dystrophischen Onychomykose durch Trichophyton interdigitale

P. Nenoff<sup>1</sup>, Silke Uhrlaß<sup>1</sup>,  
A. Dürrbeck<sup>2</sup>, Constanze Krüger<sup>1</sup>,  
Heike Fischer<sup>3</sup>, Ina Schulze<sup>4</sup>

liver function tests, amorolfine, nail lacquer, atraumatic nail ablation, drilling.

## Einleitung

Abhängig von der Ausprägung einer Onychomykose muss bei jedem Patienten individuell entschieden werden, welche Form der Behandlung gewählt wird. Eine ausschließlich topische Behandlung mit antimykotisch wirksamen Nagellack-Präparationen wird in der Regel nur erfolgreich sein, wenn es sich um eine Onychomykose handelt, die maximal drei von 10 Zehennägeln betrifft und außerdem je Zehennagel nicht mehr als 50% der Nagelfläche befallen ist (7). Bei jedem darüber hinausgehenden Befallsgrad ist die systemische antimykotische Therapie mit Terbinafin, Fluconazol oder Itraconazol indiziert. Das trifft vor allem dann zu, wenn die Onychomykose mit Matrixbeteiligung einhergeht. Klinisch erkennbar ist das einerseits an der Ausprägung mit komplettem Befall der gesamten Nagelplatte, andererseits aber auch an den sogenannten »yellow streaks«, den »gelben Streifen«, die pathognomonisch für eine Onychomykose mit Matrixbeteiligung sind (6). Bei der hier vorgestellten Patientin bestand eine solche Maximalvariante der Onychomykose beider Großzehennägel mit Matrixbeteiligung. Die Compliance der Patientin war sehr gut, sie war sehr motiviert, die mykotische Nagelerkrankung behandeln zu lassen.

Die Patientin litt außerdem an einer Schizophrenie, die mit den Neuroleptika Paliperidon und Quetiapin behandelt wurde. Zusätzlich erhielt sie das Antidepressivum Escitalopram. Unter dieser Therapie hatte sich ein stabiler Zustand der Psychose eingestellt. Wegen zeitweilig erhöhter Leberfunktionstests wurde auf die orale Gabe von Terbinafin beziehungsweise eines anderen systemischen Antimykotikums verzichtet und lediglich lokal antimy-

## Summary

A 43 years old female suffered from a total dystrophic onychomycosis with involvement of the nail matrix due to the anthropophilic dermatophyte *Trichophyton interdigitale*. Because she was suffering from schizophrenia, the woman received the psycho-pharmaceuticals escitalopram, paliperidone and quetiapine. The glutamate pyruvate transaminase (GPT) was slightly increased. Systemic therapy with terbinafine or another oral antifungal drug was renounced, not at least because in the past psychiatric reactions after terbinafine intake were reported to the Drug Commission of the German Medical Association.

The treatment of the strong onychomycosis was performed exclusively topically using amorolfine containing nail lacquer, once per week over a period of one year. In addition, podological treatment was regularly done, the mycotic affected parts of the big toe nails were reduced by drilling. Using this therapy, mycological cure and complete clinical cure of the total dystrophic onychomycosis was achieved.

## Keywords

Total dystrophic onychomycosis, *Tinea unguium*, schizophrenia, terbinafine, drug interactions, antipsychotics,

## Zusammenfassung

Eine 43-jährige Patientin litt an einer totalen dystrophischen Onychomykose mit Beteiligung der Nagelmatrix durch den anthropophilen Dermatophyten *Trichophyton interdigitale*. Wegen einer Schizophrenie erhielt die Frau die Psychopharmaka Escitalopram, Paliperidon und Quetiapin. Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) war leicht erhöht. Auf eine systemische Therapie mit Terbinafin oder einem anderen oral zu applizierenden Antimykotikum wurde verzichtet, auch weil in der Vergangenheit von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft psychiatrische Reaktionen nach Terbinafin-Einnahme berichtet worden sind.

Die Behandlung der ausgeprägten Onychomykose erfolgte ausschließlich topisch mit Amorolfin-haltigem Nagellack, einmal wöchentlich angewendet über den Zeitraum eines Jahres. Zusätzlich wurde regelmäßig podologisch behandelt, die Pilz-befallenen Anteile der Großzehennägel wurden durch Fräsen reduziert. Unter dieser rein äußerlichen Therapie kam es zur mykologischen und kompletten klinischen Heilung der totalen dystrophischen Onychomykose.

## Schlüsselwörter

Totale dystrophische Onychomykose, *Tinea unguium*, Schizophrenie, Terbinafin, Arzneimittelinteraktionen, Antipsychotika, Leberfunktionstest, Amorolfin-Nagellack, atraumatische Nagelablation, Fräsen.

<sup>1</sup> Labor für medizinische Mikrobiologie, Mölbis  
<sup>2</sup> Apotheke, Abteilung Arzneimittelinformation & Klinische Pharmazie, Universitätsklinikum Leipzig  
<sup>3</sup> Allgemeinmedizinische Praxis, Böhlen  
<sup>4</sup> Hautarztpraxis, Markkleeberg



Abb. 1a–c: Tinea unguium durch *Trichophyton interdigitale* bei einer 43-jährigen schizophrenen Patientin. a) Total dystrophische Onychomykose der Großzehennägel mit Verdickung der nicht mehr transparenten Nagelplatte, subungualen Hyperkeratosen und Onycholyse. b) Linker Großzehennagel der Patientin mit sogenannten »yellow streaks«, die für eine Matrixbeteiligung der Onychomykose sprechen. c) Rechter Großzehennagel mit gelber Verfärbung und Intransparenz bis zum Nagelfalz. Mehrere sogenannte »yellow streaks« im Sinne von Dermatophyten reichen bis zur Lunula des Nagelapparats

kotisch behandelt. Mit Amorolfin-Nagellack sowie gleichzeitiger podologischer Behandlung wurde die durch *Trichophyton* (T.) interdigitale verursachte Tinea unguium komplett geheilt.

## Patientenbeschreibung

Eine 43-jährige Patientin stellte sich nach Überweisung von der Allgemeinmedizinerin wegen Nagelwachstums-

störungen der Zehennägel vor. Da differenzialdiagnostisch an eine Onychomykose gedacht worden war, sollte in der Hautarztpraxis eine mykologische Diagnostik erfolgen. Bis vor zirka einem Jahr war über einen nicht mehr genau zu eruiierenden Zeitraum bereits ein antimykotischer Nagellack angewendet worden, jedoch ohne wesentliche Befundbesserung.

Die Patientin erhielt wegen einer Schizophrenie mehrere Psychopharmaka.

Aller 28 Tage erfolgte die intramuskuläre Injektion von 150 mg Paliperidon. Außerdem wurde sie mit Quetiapin (200 mg in Dosierung 1–0–1) behandelt. Zusätzlich erhielt sie das Antidepressivum Escitalopram (20 mg in Dosierung 1–0–0). Eine Hypothyreose wurde mit L-Thyroxin (50 µg morgens einzunehmen) behandelt.

Eigenanamnestisch bestanden keine Hauterkrankungen, insbesondere gab es keinen Hinweis auf eine Psoriasis vulgaris bei der Patientin oder in ihrer Familie. Eine Fußpflege erfolgte regelmäßig. Im Juni 2014 wurden die Leberenzyme im Serum bestimmt, die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT, ALAT) war mit 0,72 µkat/l (Normalbereich 0,34–0,57 µkat/l) leicht erhöht. Weitere Laborwerte wie Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT, ASAT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Kalium und Natrium im Serum, Kreatinin und Harnstoff lagen im Normalbereich.

## Lokalbefund

Beide Großzehennägel imponierten in Form der total dystrophischen Onychomykose mit Verdickung der Nagelplatte, die nicht mehr transparent war, subungualen Hyperkeratosen und Onycholyse (Abb. 1a). Zusätzlich fielen sogenannte »yellow streaks« auf, diese »gelben Streifen« erstreckten sich längsgerichtet über die gesamte Nageloberfläche bis zum Nagelfalz (Abb. 1b u. c). Die sogenannten »yellow streaks« sind ein Indikator für die Matrixbeteiligung der Onychomykose. Die Zehenzwischenräume waren frei von Hautveränderungen, es bestanden keine Zeichen einer Tinea pedis interdigitalis. Dagegen war der Fußsohlenbereich trocken, hyperkeratotisch und schuppig.

## Mykologische Diagnostik bei Erstvorstellung

Nagelspäne vom rechten und linken Großzehennagel wurden separat un-

tersucht. Im fluoreszenzoptischen Blancophor®-Präparat fand sich sowohl im rechten Zehennagel (semiquantitative Angabe: +++), als auch im linken Zehennagel (semiquantitative Angabe: +) Pilzmyzel. Kulturell war *T. interdigitale* nachweisbar, starkes Wachstum (+++) aus Nagelspänen des rechten Zehennagels. Die kulturelle Untersuchung der Nagelspäne des linken Zehennagels blieb negativ, es wuchsen keine Dermatophyten oder sonstige Pilze.

## Molekularbiologischer Dermatophyten-Nachweis aus Nagelmaterial

Nagelmaterial von der linken und rechten Nagelplatte wurde zusätzlich molekularbiologisch mittels einer Nukleinsäureamplifikationstechnik auf Dermatophyten-DNA untersucht (19). Zur Anwendung kam eine Polymerasekettenreaktion (»polymerase chain reaction« [PCR]) in Form eines PCR-ELISA-Tests (9). Die Extraktion der Pilz-DNA aus dem Nagelmaterial erfolgte mittels QIAmp® DNA Mini Kit.

Im PCR-ELISA (Enzymimmunoassay) wurde das Topoisomerase-II-Gen als »Target« genutzt. Einer der beiden Primer war Digoxigenin-markiert. Nach Amplifikation wurde das PCR-Produkt mittels biotinylierter Sonde hybridisiert und an eine Streptavidin-beschichtete Festphase gebunden. Nach Zugabe eines Peroxidase-konjugierten Anti-Digoxigenin-Antikörpers und Substrats zeigt die grüne Farbentwicklung im positiven Fall den Nachweis eines Dermatophyten an. Untersucht werden bei Onychomykose-Verdacht die drei relevanten Dermatophyten: *T. rubrum*, *T. interdigitale* und *Epidermophyton floccosum* (15).

Bei der hier untersuchten Patientin war im Nagelmaterial sowohl des rechten als auch des linken Zehennagels mit dem Uniplex-PCR-ELISA *T. interdigitale*-DNA nachweisbar. Auf *T. rubrum*- und *Epidermophyton floccosum*-DNA war die PCR negativ.



Abb. 2: *Tinea unguium* durch *Trichophyton interdigitale* bei der 43-jährigen Patientin. Verlauf nach zirka dreimonatiger topischer Behandlung mit Amorolfin-haltigem Nagellack und gelegentlichem Fräsen der Nagelplatte. Deutliche Besserung der Onychomykose, die »yellow streaks« erstreckten sich nun nur noch bis zur Hälfte der Nagelplatte. Proximal waren zirka 40% der Nagelplatte bereits klinisch geheilt

## Therapie

Behandelt wurde nach Vorliegen des Ergebnisses der mykologischen Untersuchung mit Amorolfin-haltigem Nagellack, einmal pro Woche aufzutragen. Durch eine Podologin wurden die Großzehennägel weitgehend abgetragen. Für die *Tinea pedis plantaris* wurde Miconazol in Form einer Lösung rezeptiert, zweimal täglich aufzutragen, auch für den Zehenzwischenraum und die Großzehennagelumgebung.

## Verlauf

*Mykologische Untersuchung sieben Wochen später*

Material von beiden Großzehennägeln wurde mykologisch untersucht. Das Blancophor®-Präparat war jetzt negativ, kulturell ließen sich kein Dermatophyt und auch kein anderer Pilz nachweisen. Die Dermatophyten-PCR war ebenfalls negativ, es ließ sich keine DNA für *T. interdigitale* oder für die anderen beiden getesteten Dermatophyten nachweisen.

### Laborwerte

Die Werte für GPT, GOT und GGT im Serum fanden sich jetzt im Normalbereich.

### Lokalbefund zwei Monate später

Der linke Großzehennagel war bereits zu 50% deutlich gebessert mit erkennbarer Transparenz und deutlicher Verminderung der proximalen Nagelverdickung. Distal sah man noch die »yellow streaks«, jedoch geringer ausgeprägt im Vergleich zum Ausgangsbefund. Der rechte Zehennagel war mehr betroffen und wies eine geringere Befundbesserung auf als der linke Großzehennagel (Abb. 2).

Die Behandlung wurde wie oben beschrieben rein topisch antimykotisch und podologisch weitergeführt. Systemische Antimykotika kamen nicht zur Anwendung.

### Abschlussuntersuchung 10 Monate später

Bis auf einen schmalen distalen spröden Rand der Großzehennägel waren diese geheilt im Sinne einer kompletten Rückbildung der Verdickung der Nagelplatte, einer Wiederherstellung der Transparenz des Nagels und dem Verschwinden der »yellow streaks« (Abb. 3a–c).

### Rezidiv-Prophylaxe

Zur Rezidiv-Prophylaxe wurde der Patientin empfohlen, alle zwei Wochen



den Amorolfin-haltigen Nagellack aufzutragen.

## Diskussion

Eine Onychomykose mit Matrixbeteiligung stellt eine klare Indikation für eine systemische orale antimykotische Behandlung dar. Bei der hier vorgestellten Patientin bestand diese Indikation aufgrund der Ausprägung der Tinea unguium als totale dystrophische Onychomykose mit Ausbildung von sogenannten »yellow streaks« (8). Trotzdem wurde auf die Gabe eines systemischen Antimykotikums verzichtet. Ein Grund dafür war der Vorbefund der Laborwerte wenige Monate zuvor mit einem leicht erhöhten GPT-Wert im Serum. Lebererkrankungen stellen eine Kontraindikation für die Terbinafin-Therapie dar, jedoch auch für die alternativen Antimykotika Fluconazol oder Itraconazol. Die im Verlauf erneut durchgeführte Laboruntersuchung ergab etwas später, dass die Leberwerte sich normalisiert hatten, sodass diese Kontraindikation für die Terbinafin-Gabe nicht mehr vorlag.

### *Antidepressiva – eine relative Kontraindikation für die Terbinafin-Gabe?*

Als wesentlicher Vorteil von Terbinafin gilt, dass im Vergleich zu Azolan-timykotika nur wenige Medikamenten-Wechselwirkungen zu berücksichtigen sind. Das bietet insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten, die täglich mehrere Medikamente einnehmen, Vorteile. Dennoch weist Terbinafin potenzielle Interaktionen mit einigen Arzneistoffen auf. Aus der Fachinformation zu Terbinafin geht nicht direkt hervor, welche Wertigkeit diese Interaktionen haben. Terbinafin hemmt den durch das Isoenzym CYP2D6-vermittelten Metabolismus. Diese Tatsache ist für solche Arzneistoffe relevant, die überwiegend durch CYP2D6 verstoffwechselt werden, insbesondere wenn sie zusätzlich ein enges therapeutisches Fenster beziehungsweise keine alternativen Abbau-

Abb. 3a–c: Tinea unguium durch *Trichophyton interdigitale* bei der 43-jährigen Patientin nach einem Jahr topischer Behandlung mit Amorolfin-haltigem Nagellack. a) Heilung der Onychomykose mit völliger Rückbildung der sogenannten »yellow streaks« und Wiederherstellung der Transparenz der Nagelplatte. b) Linker Großzehennagel nach Therapie mit Amorolfin-haltigem Nagellack über ein Jahr. c) Rechter Großzehennagel nach Therapie mit Amorolfin-haltigem Nagellack über ein Jahr

wege besitzen. Bei gleichzeitiger Einnahme von trizyklischen Antidepressiva (wie Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin) kann die Plasmakonzentration erhöht sein und damit die pharmakologischen Wirkungen/Nebenwirkungen der Arzneimittel verstärkt werden (17).

Einige Arzneistoffe aus der Gruppe der selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI) werden ebenfalls hauptsächlich über den CYP2D6-vermittelten Metabolismus abgebaut. In diesem Kontext sind vorrangig Fluoxetin, Paroxetin und Venlafaxin zu nennen. Bei Kombination ist das klinische Ansprechen beziehungsweise das verstärkte Auftreten von Nebenwirkungen zu monitoren, da beispielsweise die »Area under the curve« (AUC) von Venlafaxin durch gleichzeitige Terbinafin-Therapie 2,67-fach erhöht werden kann (2).

Andererseits kann die Therapie mit Fluoxetin oder Fluvoxamin auch die Plasmaspiegel von Terbinafin erhöhen, indem sie um die für den oxidativen Abbau verantwortlichen CYP-Enzyme konkurrieren und somit zu einer gegenseitigen Abbauehemmung führen. Die Patientin nahm insgesamt drei verschiedene Psychopharmaka ein: Escitalopram, Paliperidon und Quetiapin.

Escitalopram ist ein Antidepressivum und gehört zu der erwähnten Gruppe der SSRIs. Bei gleichzeitiger Einnahme von Escitalopram und Terbinafin kann es zu einem erhöhten Spiegel von Escitalopram kommen, wobei diese Wechselwirkung jedoch klinisch eher als nicht bedeutungsvoll angesehen wird.

Paliperidon ist ein Neuroleptikum und inhibiert selektive monoaminerge Effekte. Es ist zur Erhaltungstherapie der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf Paliperidon oder Risperidon eingestellt waren. Eine Wechselwirkung von Paliperidon und Terbinafin ist klinisch eher nicht bedeutsam.

Tabelle	
Metabolismus zum Abbau systemischer Antimykotika sowie von Antipsychotika über das Cytochrom-P-450 (CYP)-System	
Medikament	Beteiligtes Enzym im CYP-System
Terbinafin	CYP2D6-Hemmer
Itraconazol	CYP3A4-Hemmer
Fluconazol	CYP3A4-Hemmer
Escitalopram	CYP2D6-Hemmer (schwache Hemmwirkung)
Paliperidon	CYP-katalysierter Metabolismus ist lediglich minimal (16)
Quetiapin	CYP3A4-Substrat

Das Neuroleptikum Quetiapin wird zur Behandlung der Schizophrenie und von bipolaren Störungen eingesetzt. Quetiapin und der pharmakologisch aktive Metabolit N-Desalkylquetiapin interagieren mit Neurotransmitterrezeptoren, unter anderem zerebralen serotonergen (5HT<sub>2</sub>)- und dopaminergen D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Der Arzneistoff wird intensiv in der Leber metabolisiert und sollte deshalb bei Patienten mit bekannten Leberfunktionsstörungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Quetiapin wird über das Cytochrom-P-450 (CYP)-System metabolisiert, vorzugsweise über das Enzym CYP3A4 (Tab.).

Das Azolantimykotikum Ketoconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor, bewirkt bei gleichzeitiger Anwendung mit Quetiapin eine 5- bis 8-fache Zunahme der AUC für Quetiapin. Deshalb besteht eine absolute Kontraindikation für die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin und starken CYP3A4-Inhibitoren, zu denen auch Fluconazol und Itraconazol zählen.

Nur am Rande sei erwähnt, dass die Kombination von Azolen mit den vorgenannten Psychopharmaka zu einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) und zum Auslösen von Herzrhythmusstörungen vom Typ »Torsade de pointes« bis

hin zum plötzlichen Herztod führen kann und deshalb kontraindiziert ist.

Obwohl keine Kontraindikation für den gleichzeitigen Einsatz von Terbinafin mit den drei von der Patientin angewendeten Psychopharmaka Escitalopram, Paliperidon und Quetiapin bestanden hat, wurde auf die systemische Therapie mit dem Allylamin Terbinafin verzichtet. Der Grund war die potenzielle Leberschädigung der Antipsychotika, welche durch die Antimykotika noch verstärkt werden kann. Es sei jedoch betont, dass unter engmaschiger Kontrolle der Leberenzyme und Aufklärung des Patienten im Einzelfall eine Therapie mit Terbinafin verabreicht werden kann.

Erwähnt werden sollen auch die schon lange bekannten unerwünschten Wirkungen im Sinne von psychiatrischen Reaktionen nach Terbinafin (1). Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurden mehrere Fälle berichtet, in denen es unter der Therapie mit Terbinafin zu psychischen Reaktionen kam. Die Schizophrenie war bei der hier vorgestellten Patientin medikamentös sehr gut eingestellt, sodass von einem stabilen psychischen Zustand ausgegangen werden konnte. Um die Psychose nicht erneut zu aktivieren, mit Blick auf die potenziell möglichen psychischen Re-

aktionen unter Terbinafin, wurde auf eine systemische antimykotische Therapie mit diesem Medikament verzichtet.

### *Antimykotischer Nagellack bei Onychomykose*

Leichte oder mäßig ausgeprägte Infektionen der Nägel können mit topischen Antimykotika in Nagellackform behandelt werden. Es gibt jedoch bislang keinen Konsens, was genau unter einer milden Infektion zu verstehen ist. Indikation für einen antimykotischen Nagellack ist eine Onychomykose, die bis 40% der Nagelfläche betrifft (laut internationaler Konsensuskonferenz Befallsgrad < 50%), oder wenn maximal drei von 10 Nägeln betroffen sind. Dem steht entgegen, dass in der Fachinformation zum Amorolfin-haltigen Nagellack als Anwendungsgebiet eine Onychomykose mit Befall < 80% angegeben wird. Das war auch ein Grund dafür, für die Patientin mit totaler dystrophischer Onychomykose – 100%iger Befall die beider Großzehennägel – Amorolfin-haltigen Nagellack für die topische Therapie auszuwählen.

Verfügbar als Nagellack sind die Wirkstoffe Ciclopiroxolamin und Amorolfin in alkoholischen Lackformulierungen. Beides sind Breitspektrum-Antimykotika mit Wirksamkeit gegenüber Dermatophyten, Hefe- und Schimmelpilzen (14). Ciclopiroxolamin wird dreimal wöchentlich bis täglich aufgetragen, Amorolfin einmal wöchentlich. Zuvor muss der Nagel von Nagellackresten gereinigt und entfettet, außerdem sollten die erkrankten Bestandteile des Nagels durch Feilen reduziert werden, zumindest ein Aufrauen der Oberfläche wird empfohlen.

Seit wenigen Jahren ist ein weiterer Ciclopiroxolamin-haltiger Nagellack verfügbar. Ein Unterschied zur erwähnten alkoholischen Präparation besteht darin, dass ein filmbildendes Agens als Lackgrundlage eingesetzt wird. Es handelt sich um das wasserlösliche Biopolymer Hydroxypropylchitosan, welches durch seine Bindung an

Nagelkeratin einen besseren Transport und Freisetzung des Wirkstoffes Ciclopiroxolamin ermöglicht. Die Applikation erfolgt einmal täglich.

### *Amorolfin-haltiger Nagellack – antimykotisches Wirkspektrum und klinische Ergebnisse bei Onychomykose*

Amorolfinhydrochlorid ist ein Morpholinderivat und hemmt die Ergosterol-Biosynthese der Pilzzellmembran. Wie die meisten anderen Antimykotika wirkt Amorolfin fungistatisch, abhängig von der Konzentration jedoch auch fungizid. Amorolfin hat in vitro ein sehr breites Wirkungsspektrum gegen Dermatophyten, jedoch auch gegen Hefe- und Schimmelpilze (4).

Bedeutsam für die Wirksamkeit von Amorolfin bei Onychomykose ist die Aktivität gegen die Dermatophyten-Gattungen Trichophyton, Microsporum und Epidermophyton sowie gegen Candida-Arten sowie einige Schimmelpilze wie Scopulariopsis brevicaulis und Hendersonula toruloidea. Darüber hinaus ist bekannt, dass Amorolfin auch gegen weitere Pilze, die primär nicht mit der Onychomykose assoziiert sind, wirkt. Das sind beispielsweise Malassezia spp., Cryptococcus spp., der Schimmelpilz Alternaria spp. und die Dematiaceen (Schwärzeschimmelpilze) Cladosporium, Fonsecaea und Wangiella spp. sowie auch sogenannte dimorphe Pilze wie Coccidioides, Histoplasma und Sporothrix schenckii (5).

Seidl et al. (12) wiesen kürzlich nach, dass Amorolfin und vier weitere Antimykotika – Ciclopiroxolamin, Bifonazol, Terbinafin und Fluconazol – eine sporozide Wirkung entfalten. Getestet wurde die Wirkung der Antimykotika auf Mikrokonidien von T. rubrum, Chlamydosporen von Epidermophyton floccosum und Blastosporen von Candida albicans, alles Pilze, die als Erreger der Onychomykose in Frage kommen. Die Antimykotika wirkten sporizid bei Konzentrationen, die 10- bis 1.000-fach höher lagen als die mini-

malen Hemmkonzentrationen. Amorolfin und Ciclopiroxolamin wiesen dieselbe sporozide Wirksamkeit gegen alle drei aufgeführten Pilzsporen auf. Sie waren beide stärker wirksam gegenüber Mikrokonidien und Chlamydosporen als Fluconazol und Bifonazol, gegenüber Terbinafin bestand nur eine leichte Überlegenheit der beiden topischen Substanzen in ihrer Wirkung gegen Chlamydosporen und Blastosporen.

Ein Vergleich der verschiedenen erhältlichen topischen Therapien der Onychomykose im Hinblick auf Anwendung und Studiendaten aus dem Jahr 2012 ließ weder für den wasserlöslichen Ciclopiroxolamin-Lack noch für den Amorolfin-haltigen Nagellack eine Aussage zur Überlegenheit zu, das heißt beide Präparationen sind offenbar gleich gut wirksam (18).

In einer der ersten Studien zum Amorolfin-5%-Nagellack aus dem Jahr 1992 wurde dieser einmal pro Woche gegen zweimal wöchentlich angewendet verglichen. Die randomisierte offene Studie erstreckte sich über ein halbes Jahr, nachbeobachtet wurde einen und drei Monate nach Beendigung der Therapie (10). Die zweimal wöchentliche Gabe erzielte leicht bessere Ergebnisse als die einmal wöchentliche Gabe (Gesamtheilungsrate 54,2 vs. 46,0%). Komplette Heilung und Besserung zeigten immerhin 74 und 68% der Patienten, die zweimal beziehungsweise einmal wöchentlich mit Amorolfin behandelt wurden. Die mykologische Heilung betrug 76,1% bei zweimal wöchentlicher Anwendung, bei Auftragen einmal pro Woche 70,6%.

In einer aktuellen Fragebogen-basierten, vergleichenden, intra-individuellen und offenen Studie wurden Amorolfin- und der wasserlösliche Ciclopiroxolamin-Nagellack hinsichtlich der Patientenzufriedenheit und Anwenderfreundlichkeit verglichen (11). Von den acht eingeschlossenen Patienten bevorzugten sieben Amorolfin vor Ciclopiroxolamin. Amorolfin wurde signifikant als preiswerter und zeitspa-

render in der Anwendung angesehen, Amorolfin reichte für eine längere Behandlungsdauer.

In einer gerade publizierten randomisierten kontrollierten, Parallel-Gruppen-Studie mit verblindetem Prüfer wurde der wasserlösliche Ciclopiroxolamin-haltige Nagellack mit Amorolfin verglichen. Nach 48 Wochen Anwendung bei jeweils 60 Patienten mit milder bis mäßig ausgeprägter Onychomykose lag die komplette klinische Heilung für Ciclopiroxolamin bei 35,0%, dem gegenüber wies Amorolfin 11,7% komplette Heilungsrate auf, der Unterschied war signifikant (3).

Bei der hier vorgestellten Patientin kam es unter der rein topischen Behandlung mit Amorolfin-haltigem Nagellack zu einer steten Besserung der totalen dystrophischen Onychomykose beider Großzehennägel. Wesentlich war wahrscheinlich auch die zusätzlich durchgeführte podologische Behandlung mit Reduzierung der mykotisch veränderten Zehennägel mittels Fräsen. Der Effekt der topischen Behandlung war schon frühzeitig – nach acht Wochen –, daran erkennbar, dass zu diesem Zeitpunkt die Pilzkultur sowie auch die Dermatophyten-PCR aus Nagelspanen negativ waren, also eine mykologische Heilung bereits eingetreten war. Die komplette, das heißt klinische Heilung, wurde nach zirka einem Jahr rein topischer Behandlung erreicht.

#### *Prophylaxe nach systemischer Behandlung der Onychomykose*

Zur Prophylaxe eines Rezidivs oder einer Neuinfektion der Zehennägel nach systemischer oder lokaler Therapie der Onychomykose existieren wenige kontrollierte Studien. Amorolfin-haltiger Nagellack kam zur Prophylaxe nach Onychomykose-Therapie einmal alle zwei Wochen für 36 Monate zur Anwendung. Nach drei Jahren waren in der Gruppe mit Prophylaxe noch 70,8% erscheinungsfrei geblieben, bei den Kontrollen (nicht-behandelte Gruppe) mit lediglich 50% signifikant weniger (13).

## Fazit für die Praxis

»Gelbe Streifen« beziehungsweise »yellow streaks« sind ein wichtiges Hinweiszeichen für eine Matrixbeteiligung einer Onychomykose. Diese morphologische Ausprägung, und wenn die Onychomykose in der total dystrophischen Form imponiert, stellt eine Indikation zur systemischen antimykotischen Therapie dar. Das Mittel der Wahl ist Terbinafin. Obwohl dieses Antimykotikum sehr gut verträglich ist, sollten bestimmte Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden. Das betrifft Medikamente, die über das Cytochrom-P450-Enzymsystem verstoffwechselt werden. Neuroleptika und Antidepressiva werden über verschiedene Cytochrom-P450-Enzyme abgebaut. Werden mehrere Psychopharmaka gleichzeitig eingenommen, sind Interaktionen mit Antimykotika potenziell möglich, sodass diese nur unter besonderer Vorsicht eingesetzt werden sollten. Es empfiehlt sich in jedem Fall ein Routine-Interaktions-Check durch den Apotheker. Im Einzelfall, so wie bei der hier vorgestellten Patientin, bei der vorübergehend eine Leberenzymhöhung nachweisbar war, sollte auf eine systemische Therapie verzichtet werden. Ein zweiter Grund, Terbinafin nicht zu geben, war die seit langem bekannte, potenziell mögliche Auslösung einer psychiatrischen Reaktion durch dieses orale Antimykotikum, was bei einer schizophrenen Patientin nicht riskiert werden sollte.

Eine rein topische Therapie mit einem antimykotisch wirksamen Nagellack – hier war es Amorolfin – kann bei guter Compliance und gleichzeitiger podologischer Behandlung ebenfalls zur Heilung einer total dystrophischen Onychomykose führen.

#### Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer, UAW-Datenbank (2006): [www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2006/](http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2006/)



2. Hynninen VV, Olkkola KT, Bertilsson L, Kurkinen K, Neuvonen PJ, Laine K (2008): Effect of terbinafine and voriconazole on the pharmacokinetics of the antidepressant venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther* 83 (2), 342–348
3. Iorizzo M, Ilona H, Derveniece A, Mikazans I (2015): 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* 1, 134–140
4. Li RY, Wan Z, Wang AP, Shen YN, Lu CM, Li M, Xi LY, Liu WD, Zeng FQ (2004): In vitro susceptibility testing of amorolfine in pathogenic fungi isolated from dermatomycosis patients in China. *Mycoses* 47 (9–10), 402–406
5. Rote Liste (2014): Loceryl® Nagellack gegen Nagelpilz. Fachinformation der Roten Liste vom März
6. Nenoff P, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ (2012): Onychomykose – ein Update Teil 1 – Prävalenz, Epidemiologie, disponierende Faktoren und Differenzialdiagnose. *Hautarzt* 63, 30–38
7. Nenoff P, Krüger C, Paasch U, Ginter-Hanselmayer G (2015): Mykologie – ein Update. Teil 3: Dermatomykosen: topische und systemische Behandlung. *J Dtsch Dermatol Ges* 13, 387–413
8. Nenoff P, Krüger C, Schaller J, Ginter-Hanselmayer G, Schulte-Beerbühl R, Tietz HJ (2014): Mykologie – ein Update. Teil 2: Dermatomykosen: Klinisches Bild und Diagnostik. *J Dtsch Dermatol Ges* 12, 749–779
9. Pankewitz F, Nenoff P, Uhrlaß U, Winter I, Bezold G, Simon JC, Gräser Y (2013): Development of a novel polymerase chain reaction-enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Trichophyton rubrum* onychomycosis. *Br J Dermatol* 168, 1236–1242
10. Reinel D (1992): Topical treatment of onychomycosis with amorolfine 5% nail lacquer: comparative efficacy and tolerability of once and twice weekly use. *Dermatology* 184 (Suppl 1), 21–24
11. Schaller M, Braunsdorf C, Mailänder-Sanchez D, Jäckel A, Müller J, Borelli C (2015): Comparison of user-friendliness and treatment cost of Loceryl® vs. Ciclopoli® – a patient's perspective. *Mycoses* 58 (10), 632–636
12. Seidl HP, Jäckel A, Müller J, Schaller M, Borelli C, Polak A (2015): Sporidical effect of amorolfine and other antimycotics used in the therapy of fungal nail infections. *Mycoses* 58 (10), 610–619
13. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JT, Kerrouche N, Sidou F (2010): Efficacy of amorolfine nail lacquer for the prophylaxis of onychomycosis over 3 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24, 910–915
14. Tabara K, Szewczyk AE, Bienias W, Wojciechowska A, Pastuszka M, Oszukowska M, Kaszuba A (2015): Amorolfine vs. ciclopirox – lacquers for the treatment of onychomycosis. *Postepy Dermatol Alergol* 32, 40–45
15. Uhrlaß S, Krüger C, Bezold G, Nenoff P (2015): Polymerasekettenreaktion (PCR) zum Direktnachweis von Dermatophyten-DNA in Nagelproben von Patienten mit Onychomykose und anderen Nagelerkrankungen in der Routinediagnostik. *derm Praktische Dermatologie* 21, 470–485

16. Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G (2008): Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab* 9, 410–418
17. van der Kuy P, Hooymans PM (1998): Nortriptyline intoxication induced by terbinafine. *BMJ* 316, 441
18. Warnecke J (2012): Nagelmykosen: Lacke mit Ciclopirox und Amorolfin im Vergleich. *Arznei-Telegramm* 43, 86–87
19. Winter I, Uhrlaß S, Krüger C, Herrmann J, Bezold G, Winter A, Barth S, Simon JC, Gräser Y, Nenoff P (2013): Molekularbiologischer Direktnachweis von Dermatophyten im klinischen Material bei Verdacht auf Onychomykose und Tinea pedis – eine prospektive Studie zum Vergleich konventioneller dermatomykologischer Diagnostik und der Polymerasekettenreaktion. *Hautarzt* 64, 283–289

*Anschrift für die Verfasser:*

*Prof. Dr. med. Pietro Nenoff  
Haut- und Laborarzt/Allergologie,  
Andrologie, Tätigkeitsschwerpunkt:  
Tropen- und Reisedermatologie  
(DDA)  
Labor für medizinische Mikrobiologie  
Partnerschaft Prof. Dr. med. Pietro  
Nenoff & Dr. med. Constanze Krüger  
Mölbiser Hauptstraße 8  
04571 Rötha/OT Mölbis  
E-Mail nenoff@  
mykologie-experten.de*

