



INFEKTIONEN

Onychomykosen

von Eckart Haneke

Onychomykosen sind mit 30 bis 50 Prozent die bei weitem häufigsten Nagelkrankheiten. Sie stellen eine ganze Krankheitsgruppe dar, die nach der Art der Erreger, dem Infektionsmodus und der Schwere der Erkrankung eingeteilt werden kann.

Für die Praxis sinnvoll ist die Unterteilung in die distal-laterale subunguale, proximale (weisse) subunguale, weisse superfizielle, Endonyx- und totale dystrophische Form. Häufigste Erreger sind Dermatophyten, vor allem *Trichophyton rubrum*; Onychomykosen der Finger sind hingegen öfter durch *Candida albicans* bedingt. Neben familiären/genetischen Faktoren sind es bestimmte Risikofaktoren, die den Patienten beziehungsweise die Nägel anfällig für Pilzinfektionen machen. Dies ist insbesondere bezüglich der Therapie und ihrer Erfolgsaussichten zu beachten, da sie sehr oft kaum auf eine Behandlung ansprechen. Therapie der Wahl ist bei leichten bis mittelschweren Formen die äusserliche Behandlung mit Amorolfin beziehungsweise Ciclopirox-Lack, bei Matrixbefall die zusätzliche Gabe eines hochwirksamen oralen Antimykotikums. Da die die Infektion fördernden Faktoren meist nicht behandelbar sind, ist eine Langzeitprophylaxe erforderlich, um Rezidiven vorzubeugen.

Onychomykosen waren vor 100 Jahren noch so selten, dass beinahe jeder einzelne Fall publiziert wurde.

Heute sind sie mit 30 bis 50 Prozent die häufigsten Nagelkrankheiten überhaupt (1). Erhebungen über die Prävalenz der Nagelpilzinfektionen ergaben in vielen Ländern Häufigkeiten von 10 bis 25 Prozent der Bevölkerung, wobei der Prozentsatz der Onychomykosekranken mit dem Alter praktisch kontinuierlich zunimmt: 0,2 Prozent bei Kindern (2, 3), 4,7 Prozent bei über 65-Jährigen (4). Da es sich bei Onychomykosen nicht um eine kosmetische Bagatelle, sondern um echte Infektionskrankheiten handelt, die sowohl subjektive Beschwerden verursachen als auch die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen, stellen sie ein enormes gesundheitsökonomisches Problem dar (5, 6).

Klinisches Bild der Onychomykosen

Fünf verschiedene Onychomykose Typen werden beobachtet, deren Unterschiede sich in der Art der Pilzinvasion begründen (Abbildung 1). Die häufigste Onychomykoseform ist die *distale und laterale subunguale Onychomykose*. Sie entsteht, indem der pathogene Pilz von der Fingerbeziehungsweise Zehenspitze aus das Hyponychium befallt, es durchbricht und dann langsam im Nagelbett nach proximal in Richtung zur Matrix vorwächst. Er bleibt dabei meistens lange auf das Nagelbett beschränkt und greift erst viel später auch die darüber liegende Nagelplatte an der Unterseite an. Die Irritation des Nagelbettepithels durch den Pilz führt zu einer reaktiven Nagelbettepithelkeratose, in der sich der weitaus überwiegende Anteil der Pilze befindet. Solange die Matrix nicht befallen ist, bleibt die Nagelplatte intakt, die Oberfläche glatt, der Nagel ist noch nicht brüchig. Erst wenn der Pilz die Matrix erreicht und hier weit nach proximal vorgedrungen ist, kommt es zu einer nennenswerten Schädigung der Nagelplatte, sie wird undurchsichtig, brüchig und verfärbt sich.

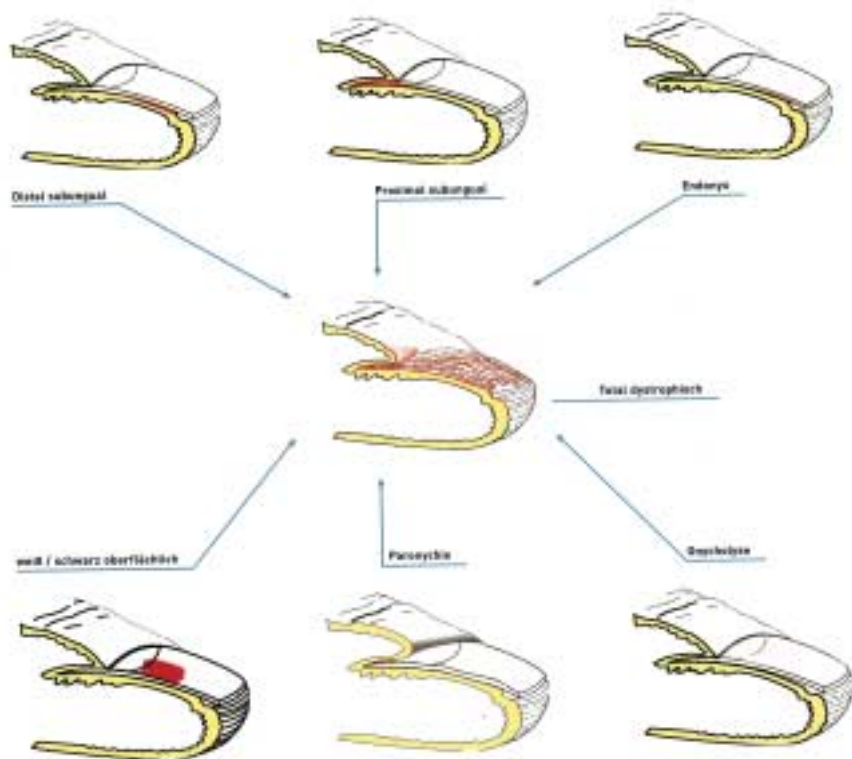


Abbildung 1:
Schematische Abbildung
der unterschiedlichen
Onychomykoseformen

Besonders an den Zehennägeln sieht man nicht selten einen, gelegentlich auch mehrere nach proximal spitz zulaufende gelbe Streifen. Sie sind durch eine enorme Zahl dicht komprimierter, extrem dickwandiger Pilzelemente bedingt (7, 8); sie wurden wegen dieses mikroskopischen Aspektes auch als Dermatophytom bezeichnet.

Die *proximale weisse subunguale Onychomykose* entsteht, wenn die Infektion von der Cuticula an der Unterseite des proximalen Nagelwalls zur Matrix vordringt. Es bildet sich eine geringe Hyperkeratose, die meist nur eine relativ geringe Anzahl an Pilzen beherbergt. Wenn die Infektion die Matrix erreicht hat, werden die Pilze einerseits in die neu gebildete Nagelsubstanz eingeschlossen, andererseits erfolgt nun eine schnelle weitere Pilzausbreitung nach distal. Dadurch wird schliesslich die gesamte Nagelplatte mehr oder weniger stark mit Pilzen durchsetzt, sodass sich die Nagelplatte weiss verfärbt. Im Beginn kann man die distale Grenze der Infektion oft noch deutlich erkennen. Auch ist häufig die Nageloberfläche verändert als Zeichen, dass die proximale Matrix betroffen ist. Diese Onychomykoseform ist überdurchschnittlich häufig bei Immundefekten, insbesondere bei Aids.

Die *weisse superfizielle Onychomykose* ist in Mitteleuropa fast ausschliesslich durch *Trichophyton mentagrophytes* bedingt. Auf den Zehennägeln sieht man relativ scharf begrenzte kreideweisse Flecken mit weicher bis rauher Oberfläche. Diese Flecken vergrössern sich allmählich oder wachsen langsam heraus, können sich aber auch unter den proximalen Nagelwall ausbreiten und schliesslich zusätzlich zur proximalen subungualen Onychomykose führen. Von dieser klassischen Form ist die weisse

superfizielle Onychomykose durch *Trichophyton rubrum* zu unterscheiden, die man bei Aids-Patienten und gelegentlich bei Kindern beobachtet. Die Weissfärbung hat einen mehr wolkigen Charakter, und die Nageloberfläche bleibt glatt und glänzend. In warmen Klimazonen werden verschiedene Schimmelpilze als Erreger der WSO beobachtet.

Die *Endonyx-Onychomykose* wurde erst vor kurzer Zeit beschrieben (9). Die Erreger sind vorzugsweise *T. soudanense* oder *T. violaceum*. Sie breiten sich – vergleichbar der Endothrixform der *Tinea capitis* – innerhalb der Nagelplatte aus und lassen Nageloberfläche und -bett intakt. Klinisch sieht man eine mässig grau gelb verfärbte, undurchsichtige, meist glanzlose Nagelplatte.

Aus allen beschriebenen Formen kann sich sekundär eine *totale dystrophische Onychomykose* entwickeln. Sie ist durch weit gehende Zerstörung der Nagelplatte und Ersatz durch ungeordnete Keratinmassen gekennzeichnet. Die primäre totale dystrophische Onychomykose ist typisch für die chronischen mukokutanen Candidosen. Sie stellen eine heterogene Gruppe von Immundefektkrankheiten dar, denen ein mehr oder minder limitierter Defekt in der Abwehr gegen *Candida albicans* gemeinsam ist. Bereits ab dem Säuglingsalter können die Nägel stark geschädigt sein, wie wurmstichig aussehen oder zu bröckligen Hornmassen zerfallen. Eine starke Schwellung des gesamten Nagelorgans ist im Allgemeinen Indikator einer granulomatösen Reaktion auf die Candidainfektion des Nagels.

Während *chronische Paronychien* früher oft als candidabedingt angesehen wurden, geht man heute davon aus, dass meist repetitive Irritationen und Kontaktallergien



Abbildung 2: So genanntes *Two-Feet-One-Hand-Syndrom*. Befall beider Füße und einer Hand mit *Trichophyton rubrum*. Die Schuppung zwischen den Zehen und an der Daumenkante weist auf einen Mitbefall der umgebenden Haut hin.

die Ursache sind. Immerhin haben aber viele Studien einen hohen Prozentsatz an *Candida albicans* bei der kulturellen Anzucht von Keimen bei Fingernagelmykosen ergeben. *Candida albicans* besitzt eine saure Esterase, die imstande ist, Keratin abzubauen. Untersuchungen aus dem mittleren Orient haben ebenfalls einen sehr hohen Anteil an *Candida albicans* bei Onychomykosen nachgewiesen (10).

Klinische Bedeutung der Onychomykosen

Lange Zeit waren die Pilzinfektionen der Nägel keiner effektiven Behandlung zugänglich und wurden zu Unrecht oft als kosmetische Störung ohne Krankheitswert abgetan. Erst mit der Entwicklung wirksamer lokaler und systemischer Antimykotika wurden die Onychomykosen wieder für Dermatologen und die pharmazeutische Industrie interessant. Viele nationale und internationale Untersuchungen zur Lebensqualität von Onychomykosekranken zeigten nicht nur eine deutliche Beeinträchtigung psychosozialer Faktoren, sondern wiesen auch nach, dass viele Patienten Schmerzen hatten, in ihrer täglichen Arbeit und ihren sportlichen Aktivitäten eingeschränkt waren (11). Zudem handelt es sich um eine chronische Infektionskrankheit mit nicht zu unterschätzender Kontagiosität. Dabei ist insbesondere die Ansteckung im eigenen Haushalt von offensichtlich grösserer Bedeutung als jene in öffentlichen Bädern oder anderen Sportstätten. Histologische Untersuchungen zeigen, dass sich im Nagelbett eines infizierten Nagels ungeheure Pilzmengen befinden können, deren Potentia als Ursache allergischer und eventuell auch toxischer Reaktionen auf Pilzprodukte bisher fast nicht untersucht wurde (12). Onychomykosen finden sich deutlich häufiger bei alten

Menschen und solchen mit Fussdeformation oder vorhergegangener Nagelschädigung (13). Auch bei Diabetes mellitus und Psoriasis sind Nagelpilzinfektionen häufiger (14, 15).

Wer kann eine Onychomykose bekommen?

Voraussetzung für das Entstehen einer Onychomykose sind ein pathogener Pilz und ein empfänglicher Wirt beziehungsweise Nagel. Mit der zunehmenden Häufigkeit von Onychomykosen stellt sich zwangsläufig die Frage nach der Ursache. Verschiedene Hypothesen wurden dazu aufgestellt:

- Vermehrte Kontaktmöglichkeiten mit pathogenen Pilzen durch Sport und andere Freizeitaktivitäten.
- Zunahme von Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie peripheren Durchblutungsstörungen, peripheren Neuropathien, Karzinomen, Immundefekten, immunsuppressiver Therapie, Diabetes mellitus et cetera.
- Zunehmende Alterung der Bevölkerung.

Alle diese Faktoren kommen wahrscheinlich zusammen. Allerdings ist in den letzten Jahren zunehmend die Bedeutung genetischer Faktoren bekannt geworden. Untersuchungen haben gezeigt, dass überdurchschnittlich häufig eine vertikale Ausbreitung der Infektion innerhalb einer Familie vorkommt, also von Grosseltern auf Eltern und Kinder, während eine Infektion eines Ehegatten durch den anderen deutlich seltener ist, trotz langfristiger Kontakte mit infiziertem Material (16).

Erregerspektrum

Dermatophyten sind die häufigsten Erreger, insbesondere *T. rubrum*. Alle anderen Dermatophyten, zum Beispiel *T. mentagrophytes*, sind deutlich seltener. Candidaarten werden vorzugsweise bei Fingernagelbefall gefunden. Die Rolle von Schimmelpilzen ist nicht unumstritten, allerdings werden einige Arten als primär nagelpathogen anerkannt, zum Beispiel *Scytalidium dimidiatum*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium spp.* und *Aspergillus spp.*



Abbildung 3: Onychomykose und *Tinea pedis*. Im zweiten linken Zehennagel ist auch ein so genannter gelber Streifen (*«Dermatomykome»*) erkennbar.



Abbildung 4: Mykotische Onycholyse: Mykotische Onycholyse mit Verfärbung der onycholytischen Nagelplatte durch Sekundärbesiedlung mit Bakterien.



Abbildung 5: Nagelpsoriasis mit ausgeprägter Onycholyse. Im Gegensatz zur mykotischen Onycholyse findet sich hier ein rotbrauner Streifen proximal.

Erregernachweis

Eine Onychomykose sollte stets eindeutig bewiesen werden, im Idealfall durch kulturelle Bestimmung der Spezies und histologischen Nachweis, dass dieser Pilz tatsächlich den Nagel angreift. Der Direktnachweis im Kalilaugenpräparat ist dazu nicht in der Lage. Moderne molekularbiologische Methoden wie die Polymerasekettenreaktion werden wohl bald in die Routine einziehen.

Behandlung

Die Therapie der Onychomykosen hat sich nach der Art der Infektion, dem Erreger, dem Schweregrad und eventuellen Begleiterkrankungen und -medikationen zu richten (17–19).

Die weiße superfizielle Onychomykose wird extern mit Antimykotika als Lösung, Creme oder Lack behandelt. Unterstützend wirkt Tragen offener Schuhe beziehungsweise Barfußgehen.

Bei der distal-lateralen Onychomykose ohne Befall der Matrix wird zunächst eine Lokaltherapie mit Amorolfin- oder Ciclopirox-Nagellack empfohlen. Liegt ein so genanntes Dermatophytom vor, muss dieses zunächst entfernt werden: der Nagel wird mit 40 Prozent Harnstoffcreme

unter Okklusion für einige Tage aufgeweicht und der betroffene Nagelanteil mit einem Skalpell #15 vorsichtig herausgeschnitzt. Ist die Matrix betroffen, sei es auch nur minimal, ist eine systemische Therapie indiziert. Terbinafin 250 mg täglich über zwölf Wochen für Zehennägel, acht Wochen für Fingernägel, alternativ Itraconazol 400 mg/Tag eine Woche pro Monat, ebenfalls drei Pulse für Zehen-, zwei Pulse für Fingernägel, werden empfohlen. Fluconazol kann als Einmaldosis von 150 mg pro Woche gegeben werden; diese Indikation ist noch nicht offiziell zugelassen, und die Behandlung muss sehr lange durchgeführt werden. Griseofulvin wird wegen der geringen Effektivität kaum noch angewandt, ist aber als einziges Mittel für Kinder offiziell zugelassen.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass Terbinafin eine höhere Heilungsrate und geringere Rezidivquote aufweist als Itraconazol (20, 21). Die Kombination von Nagellack mit systemischer Therapie kann offensichtlich die Versagerquote halbieren (22). Die Forderung nach krankheitsfreien Nägeln als Therapiekriterium (23) ist jedoch oft überzogen, weil eine Vorschädigung den Nagel oft erst empfänglich für die Infektion gemacht hat und natürlich nicht auf eine antimykotische Therapie ansprechen kann.

Eine chirurgische Nagelextraktion ist nicht nur meist sinnlos, sondern oft kontraindiziert und kann, weil sie das Nagelorgan stark schädigt, die Verhältnisse noch weiter verschlechtern (24). Bei der systemischen Behandlung ist stets nach anderen Medikamenten zu fragen, die der Patient eventuell einnimmt. Insbesondere Itraconazol weist eine Reihe von Interaktionen mit anderen Medikamenten auf.

Die neuen systemischen Antimykotika sind im Allgemeinen sehr gut verträglich, doch muss auf das seltene Auftreten ernsthafter Nebenwirkungen hingewiesen werden.

Rezidivprophylaxe

Onychomykosen sind nicht nur die am schwierigsten zu behandelnden Pilzinfektionen der Haut, sondern haben auch die höchste Rezidivrate. Die Ursachen dafür sind unterschiedlich:



Abbildung 6: Traumatisierter Nagel mit subungualem Hämatom und kurzem gelbem Streifen durch *Trychophyton rubrum*.

- Das Antimykotikum hat nur teilweise gewirkt.
- Möglicherweise in Nischen verbliebene Pilze können nach Therapieende wieder wachsen und den empfänglichen Nagel erneut infizieren.
- Der Patient infiziert sich neu mit seinen pilzhaltigen Schuppen in der Wohnung oder anderenorts.

Es kann nicht genug betont werden, dass Wirtsfaktoren von ausschlaggebender Bedeutung für die Entwicklung von Onychomykosen sind. Insbesondere bei älteren Menschen lassen sich die prädisponierenden Faktoren nicht beseitigen, und auch eine entsprechende Therapie kann sie oft nur lindern. Die genetisch bedingte Suszeptibilität ist überhaupt nicht zu beeinflussen. Deshalb wird eine langfristige, unter Umständen lebenslange Prophylaxe empfohlen, die mit antimykotischen Externa wie klinisch gut dokumentierten zugelassenen Antimykotika (Ciclopirox, Amorolfin) einfach durchführbar ist.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Eckart Haneke

Praxis für Dermatologie

Schlippehof 5

D-79110 Freiburg

Interessenkonflikte: keine

Diese Arbeit erschien zuerst in «Ästhetische Dermatologie» 6/2005. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Referenzen:

1. Haneke E. Epidemiology and pathology of onychomycoses. In Nalting S, Korting HC, eds. *Onychomycoses*. Berlin, Springer, 1989: 1–8.
2. Philpot CM, Shuttewort D. Dermatophyte onychomycosis in children. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 203–205.
3. Gupta AK, Sibbald RG, Lynde CD, Hull PR, Shear NH, de Doncker P, Daniel CR III. Onychomycosis in children: prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 395–402.
4. Cedeho L, Vasquez del Mercado E, Arenas R. Onicomycosis en pacientes geriátricos. Datos de 435 casos estudiados en diez años. *Dermatol Cosm Méd Quir* 2004; 2: 236–240.
5. Haneke E, Roseeuw D. The scope of onychomycosis. *Epidemiology and clinical features*. *Int J Dermatol* 1999; 38; suppl 2: 7–12.
6. Arenas-Guzman R, Tosti A, Hay R, Haneke E. Pharmacoeconomics – an aid to better decision-making. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19 Suppl 1: 34–39.

7. Haneke E. Nait. biopsies in onychomycosis. *Mykosen* 1985; 28: 473–480.
8. Haneke E. Fungal infections of the nail. *Sem Dermatol* 1991; 10: 41–53.
9. Baran R, Hay RJ, Tosti A, Haneke E. 1998; A new classification of onychomycoses. *Br J Dermatol* 139: 567–571.
10. X-Sogair SM, Moawad MK, Al-Humaidan YM. Fungal infection as a cause of skin disease in the Eastern Province of Saudi Arabia: prevailing fungi and pattern of infection. *Mycoses* 1991; 34: 333–337.
11. Drake LA, Patrick DL, Fleckman P, Andre J, Baran R, Haneke E, Sapède C, Tosti A. The impact of onychomycosis on quality of life: Development of an international onychomycosis-specific questionnaire to measure patient quality of life. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 189–196.
12. Haneke E. The potential risks of not treating onychomycosis. In: *Proceedings of the Second International Symposium on Onychomycosis*. Gardiner Caldwell Comm Ltd, Macclesfield, Cheshire, 1996.
13. Walshe MM, English MP. Fungi in nails. *Br J Dermatol* 1966; 78: 198–207.
14. Romano, C, Massai L, Asta F, Signorini AM. Prevalence of dermatophytic skin and nail infections in diabetic patients. *Mycoses* 2001; 44: 85–86.
15. Kjetlberg-Rarsen G, Haederstat M, Seigaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 206–209.
16. Zaiac N, Tosti A, Rebell G, Morelli R, Bardazzi F, Bielely H, Zaiac M, Glick B, Paley B, Allevato M, Baran R. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 302–304.
17. Haneke E. Therapie der Nagelmykosen. *Hautarzt* 1993; 44: 335–346.
18. Roberts DT, Taylor WD, Boyle J; British Association of Dermatologists. Guidelines for treatment of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 402–410.
19. Seebacher C. Tinea unguium – Onychomykose. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie, www.derma.de/75.0.html.
20. Evans EGV, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study comparing continuous terbinafine with intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. *Br Med J* 1999; 318: 1031–1033.
21. Sigurgeirsson B, Olafsson JH, Steinsson JP, Paul C, Evans EGV. Long-term effectiveness of treatment with terbinafine vs. itraconazole in onychomycosis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 353–357.
22. Baran R, Feuithade M, Datry A, Goettmann S, Pietrini P, Vigié C, Badittet G, Larnier C, Czernielewski J. 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.
23. Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? An analysis of published data. *Arch Dermatol* 1998; 34: 1551–1554.
24. Haneke E. Tratamiento tópico y quirúrgico de la onicomycosis. In Peyri J, Ed. *Onicomycosis*. Aula Med Ed, Madrid 2002: 103–112.