



Eingereicht: 27.9.2013  
 Angenommen: 10.12.2013  
 Interessenkonflikt  
 Keiner.

DOI: 10.1111/ddg.12292  
 English online version on Wiley Online Library

# Behandlung der Onychomykose mit dem 1 064 nm-Nd:YAG-Laser: Eine klinische Pilotstudie

## Treatment of onychomycosis using the 1 064 nm Nd:YAG laser: a clinical pilot study

Henrik Hees, Michael W. Jäger, Christian Raulin

Laserklinik Karlsruhe

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der Nd:YAG-Laser wird als eine nebenwirkungsarme und effektive Alternative zur systemischen Therapie der Onychomykose beschrieben. In dieser Studie werden ein lang- und ein kurzgepulster Nd:YAG-Laser im Seitenvergleich ohne vorheriges Abtragen des onychomykotischen Materials klinisch evaluiert.

**Patienten und Methodik:** Die Großzehennägel von zehn Patienten wurden einfach verblindet im Seitenvergleich in zwei Sitzungen mit einem kurzgepulsten und einem langgepulsten Nd:YAG-Laser behandelt. Zu Beginn und nach neun Monaten erfolgte eine histologische und kulturelle Diagnostik. Alle drei Monate erfolgte die Klassifikation mittels „Onychomycosis Severity Index (OSI)“ durch zwei unabhängige Untersucher und eine Fotodokumentation.

**Ergebnisse:** Die Gesamtheit aller OSI-Punktwerte ( $n = 20$ ) ging innerhalb von drei, sechs und neun Monaten um 3,8 (15 %;  $p = 0,006$ ), 4,8 (19 %;  $p = 0,0002$ ) und 2,9 (12 %;  $p = 0,04$ ) zurück. Die Gesamtzahl positiver Pilzkulturen war nach neun Monaten mit 35 % signifikant geringer ( $p = 0,0003$ ). Der klinische Schweregrad der Onychomykose konnte dagegen nicht signifikant gebessert werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Lasertypen war nicht feststellbar.

**Schlussfolgerungen:** Es konnte gezeigt werden, dass durch zwei Anwendungen des Nd:YAG-Lasers ohne vorheriges Abtragen des onychomykotischen Nagelmaterials eine vorübergehende klinische Besserung sowie eine signifikante Reduzierung der positiven Pilzkulturen erreichbar ist. Als Monotherapie der Onychomykose muss dieser Therapieaufbau jedoch optimiert und weiter evaluiert werden.

### Summary

**Background:** Nd:YAG lasers could be a safe and effective treatment modality for onychomycosis, without the side effects of drugs. Long and short-pulsed Nd:YAG lasers were used in this clinical study in a side-comparison manner without removal of onychomycotic nail material before treatment.

**Patients and Methods:** Big toenails of 10 patients were treated twice in a side-comparison manner with a short-pulsed Nd:YAG laser. Before treatment and after 9 months of trial, fungal cultures were taken and a histological examination was performed. Two independent investigators rated clearance using the “Onychomycosis Severity Index” and standardized photographs.

**Results:** OSI-Scores decreased for 3.8 (15 %;  $p = 0.006$ ), 4.8 (19 %;  $p = 0.0002$ ) and 2.9 points (12 %;  $p = 0.04$ ) within 3, 6 and 9 months. Positive culture was noted in 35 % ( $p = 0.0003$ ) after 9 months. Classification of severity of onychomycosis showed no change. The difference between the treatment regimens was not significant.

**Conclusions:** These results suggest that treatment of onychomycosis with the Nd:YAG laser without removing mycotic nail material can lead to a temporary clinical improvement, a reduction of positive fungal cultures and an improvement of the Onychomycosis Severity Index. The treatment regimen should be optimized to be used as an effective antimycotic monotherapy.

## Einleitung

Die Therapie der Onychomykose stellt bis heute eine Herausforderung dar. Erhebliche Kosten, lange Behandlungszeiten, Therapieversager und hohe Rezidivraten sind die Nachteile derzeitiger lokaler und systemischer Behandlungsoptionen [1–5]. Die Therapie mit systemischen Antimykotika wie Terbinafin, Itraconazol oder Fluconazol stellt den derzeitigen Goldstandard der Onychomykosebehandlung dar [6]. Mit einer Ausheilung ist meist nicht vor Ablauf eines Jahres zu rechnen, was oft Schwierigkeiten in der langfristigen Adhärenz und Führung der Patienten mit sich bringt. Die Rezidivrate nach erfolgreicher systemischer Behandlung liegt bei etwa 20 % [7]. Aufgrund potenzieller Begleitreaktionen und möglicher Interaktionen mit anderen Medikamenten [6, 8] ist auf eine strenge Indikationsstellung zu achten. Schwangere und stillende Frauen können außerdem nicht mit systemischen Antimykotika behandelt werden.

In den letzten Jahren wird zunehmend über den Einsatz verschiedener Lasertypen zur Therapie der Onychomykose berichtet [9]. Die Anzahl unabhängig durchgeführter klinischer Studien ist jedoch gering [10]. Dennoch haben zahlreiche Anbieter in den letzten Jahren entsprechende Geräte in ihr Portfolio aufgenommen. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat sechs Lasersysteme (Stand Dezember 2013) zur Anwendung bei Pilzinfektionen des Nagelorgans zugelassen (Tabelle 1). Wörtlich gilt die Zulassung um ein vorübergehendes Nachwachsen klinisch gesunder Nägel (*temporary increase of clear nail*) zu erreichen [11, 12]. Erhältlich sind derzeit überwiegend Nd:YAG-Laser mit verschiedenen Pulszeiten. Sowohl Laser mit Pulszeiten im Milli- und Mikrosekundenbereich (lang- und kurzgepulst) als auch im Nanosekundenbereich (gütegeschaltet, q-switched) werden eingesetzt [13, 14].

Die vorliegende Arbeit vergleicht die Wirksamkeit eines kurzgepulsten und eines langgepulsten Nd:YAG-Lasers. Ziel war es, den ursprünglichen Empfehlungen des Herstellers folgend, in Anlehnung an bereits veröffentlichte Studien, die Wirksamkeit einer Monotherapie ohne vorheriges Abtragen des onychomykotischen Materials im Seitenvergleich an

Großzehennägeln zu evaluieren und die Auswirkungen der unterschiedlichen Pulsdauer auf den klinischen Effekt zu untersuchen.

## Patienten und Methodik

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte im Rahmen der dermatologischen Routinesprechstunde. Zehn Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren:

- ▶ alle Formen der Onychomykose der Fußnägel (auch mit Matrixbeteiligung),
- ▶ positive Histologie an beiden Großzehennägeln,
- ▶ Wachstum von Dermatophyten in der Pilzkultur von beiden Großzehennägeln,
- ▶ keine orale antimykotische Therapie innerhalb der letzten sechs Monate,
- ▶ keine lokale antimykotische Therapie innerhalb der letzten sechs Monate.

Alle Patienten wurden ausführlich über Risiken, Ablauf sowie Alternativen der Laserbehandlung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Studie wurde von der Ethikkommission des Landes Baden-Württemberg geprüft und erfüllt die Vorgaben der Deklaration von Helsinki.

Die Diagnostik erfolgte mittels histologischer Untersuchung einer mit der Schere entnommenen Nagelprobe (*nail clipping*) des distalen Randes der rechten und linken Großzehe. Diese wurde in einem externen histopathologischen Labor untersucht (Dermatopathologie Friedrichshafen, Deutschland). Es wurde darüber hinaus eine kulturelle Anzucht von Nagelmaterial mittels Beimpfung von Selektiv-Agar-Platten (ServoPlate® IVD, Servopax GmbH, Wesel, Deutschland) und folgender Inkubation bei 30 °C für vier Wochen durchgeführt.

Nach Diagnosestellung erfolgte eine standardisierte Fotodokumentation. Beide Großzehennägel wurden einzeln mit einer digitalen Spiegelreflexkamera (Canon Eos 350D, Objektiv EFS 60 mm 1:2,8, Canon Inc. Tokyo Japan) fotografiert.

**Tabelle 1** Verfügbare Nd:YAG-Laser zur Therapie der Onychomykose [27], modifiziert.

System	Typ, Wellenlänge (nm)	Energiedichte (J/cm <sup>2</sup> )	Impulsdauer	Spotgröße (mm)
PinPointe™ Footlaser™ Nuvolase	kurzgepulster Nd:YAG 1 064 nm	25,5	0,1 ms	1–1,5
GenesisPlus™, Cutera	kurzgepulster Nd:YAG 1 064 nm	5–40	0,1–1 ms	1–1,5
Fotona XP™ Line, Fotona	kurzgepulster Nd:YAG 1 064 nm	max. 3,5	0,1–1 ms	1–1,5
Joule ClearSense™, Sciton	Nd:YAG 1 064 nm	25,5	0,1–200 ms	1–1,5
VARIA™, CoolTouch	kurzgepulster Nd:YAG 1 064 nm	–	0,6 ms	–
Q-Clear™, Light Age	gütegeschalteter Nd:YAG 1 064 nm	max. 0,6	3–10 ns	2,5
LightPod® Neo™*, Aerolase	kurzgepulster Nd:YAG 1 064 nm	223	0,65 ms	2
CT3 Plus™*, CoolTouch	kurzgepulster Nd:YAG 1320 nm	–	0,45 ms	2–10
Dualis SP™*, Fotona	langgepulster Nd:YAG 1 064 nm	35–40	35 ms	4
Cynergy™*, Cynosure®	Nd:YAG 1 064 nm	max. 600	0,3–300 ms	1,5–15

\* keine FDA Zulassung.

Um vergleichbare Aufnahmen zu erhalten, wurden die Aufnahmen mit exakt den gleichen Beleuchtungsverhältnissen, der gleichen Belichtung (1/60 sec, Blende 4.0) sowie von der gleichen Person durchgeführt. Der Fotodokumentation folgte die Bestimmung des klinischen Ausprägung der Onychomykose mittels „Onychomycosis severity index (OSI)“ [15]. Die Berechnung erfolgte in allen Fällen durch zwei unabhängige Untersucher. Der OSI wurde sowohl als Punktwert als auch als Schweregrad dargestellt (Punktwert 1–5 = leichtgradig, 6–15 = mittelgradig, 16–35 = schwergradig).

Es wurden zwei Behandlungssitzungen im Abstand von vier Wochen durchgeführt. Der linke Großzehennagel wurde mit einem langgepulsten Nd:YAG-Laser behandelt (Elite™, Cynosure Inc., Westford, MA, 01886, USA; Wellenlänge 1 064 nm, Energiedichte 50 J/cm<sup>2</sup>, Impulsdauer 40 ms, Spotgröße 3 mm, Kaltluftkühlung, Applikation von rund 90 Impulsen), der rechte Großzehennagel mit dem PinPointe™ Footlaser™ (Wellenlänge 1 064 nm, Energiedichte 25,5 J/cm<sup>2</sup>, Impulsdauer 100 µs, Spotgröße 1,5 mm, keine Kühlung). Wir führten jeweils vier Behandlungsdurchgänge des gesamten Nagels einschließlich der Matrix durch.

Die Schmerzen während und nach der Behandlung wurden von allen Patienten mittels einer numerischen Ra-

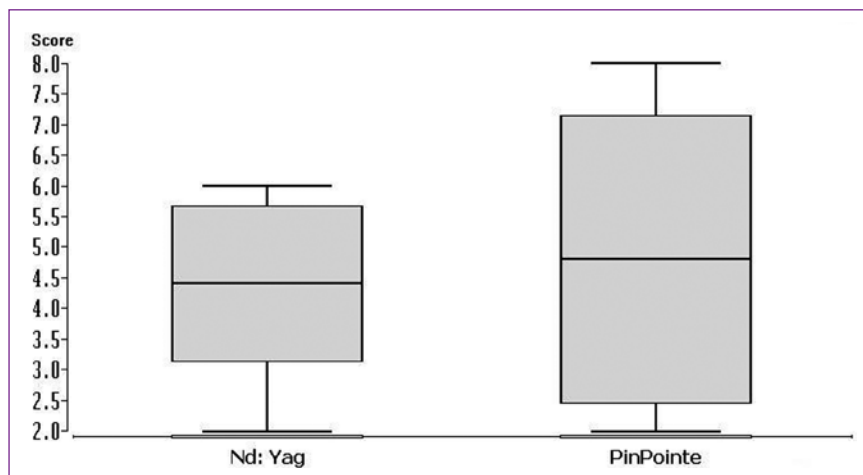
ting-Skala (NRS) von 1 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen) angegeben. Um eine zwangsläufige Reinfektion des Nagels durch die weiterhin bestehende Tinea pedum zu verhindern, behandelten die Patienten die Umgebung beider Zehen täglich mit einer Ciclopiroxolaminhaltigen Creme.

Kontrollen mit standardisierter Fotodokumentation und Bestimmung des OSI erfolgten nach 3, 6 und 9 Monaten. Bei der letzten Visite nach 9 Monaten erfolgte zusätzlich die erneute histologische und kulturelle Untersuchung von Nagelmaterial beider Großzehennägel.

Für die statistischen Auswertungen wurde die Statistiksoftware „BiAS“ (Dr. H. Ackermann, Universität Frankfurt) angewendet. Es wurden Schätzwerte für Durchschnitt, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle (95 %-KI) errechnet.

Folgende statische Verfahren kamen zur Anwendung:

- ▶ Einstichproben-t-Test für gepaarte Werte,
- ▶ Wech-Test für Gruppenvergleiche mit heterogenen Varianzen,
- ▶ Mantel-Haenszel-Test für Kontingenztafeln,
- ▶ Rang-Korrelationstest nach Spearman und Kendal,
- ▶ Dixon Mood's Vorzeichen-Test.



**Abbildung 1** Schmerzintensität während der Behandlung mit dem langgepulsten Nd:YAG-Laser (links) und PinPointe™ (rechts). Mittelwerte, Standardabweichungen, 1. und 3. Quartile.

Für die Abbildungen wurden Boxplots mit Mittelwert, Standardabweichung sowie den Quartilen 1 und 3 erstellt. Als Grenzwert für einen signifikanten Unterschied wurde 95 % ( $p = 0,05$ ) festgelegt.

## Ergebnisse

Für die einfach verblindete, kontralaterale Vergleichsprüfung wurden zehn Patienten (w: 1, m: 9) mit kulturell und histologisch nachgewiesener Onychomykose, bei denen mindestens beide Großzehen befallen waren, ausgewählt. In allen Fällen lag eine Infektion mit *Trichophyton rubrum* vor. Das Durchschnittsalter betrug 69,4 Jahre  $\pm$  10 (95 %-KI: 62,3–76,5).

Bei den Untersuchungen der 20 Nägel nach 9 Monaten wurden in der Kultur noch insgesamt 7 (35 %) positive Nachweise von Pilzen registriert. Der Unterschied zur Ausgangslage ist gesichert ( $p = 0,0003$ ). Beim Gruppenvergleich dieser Pilzkulturen ergaben sich in der Gruppe 1 (langgepulster Nd:YAG-Laser) 4 (40 %) und in der Gruppe 2 (kurzgepulster Nd:YAG-Laser) 3 (30 %) positive Befunde.

Bei den histologischen Nachuntersuchungen (9 Monate) wurden in den beiden Vergleichsgruppen je 8 positive (80 %) und 2 negative (20 %) histologische Befunde registriert.

Der Mittelwert der Schmerzintensität (Skala 1–10) lag während der Behandlung in Gruppe 1 bei  $4,4 \pm 1$  (95 %-KI: 3,5–5,3) und in Gruppe 2 bei  $4,8 \pm 2$  (95 %-KI: 3,1–6,5), ohne dass sich ein gesicherter Unterschied errechnen ließ ( $\Delta$ : 0,4;  $p > 0,1$ ) (Abbildung 1). Nach der Behandlung gaben alle Patienten für alle behandelten Stellen den Wert 1 (Schmerzfreiheit) an.

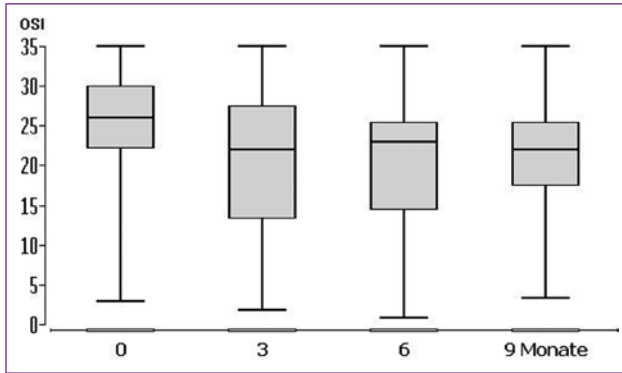
Die Klassifikation der Onychomykose wurde für jeden Großzehennagel nach dem Onychomycosis Severity Index (OSI) von zwei Beurteilern unabhängig voneinander vorgenommen. In Tabelle 2 sind die Ausgangswerte gegenübergestellt; es ergaben sich keine gesicherten Unterschiede bei den OSI-Punktwerten zwischen den jeweils zwei Beurteilungen. Die Klassifikationen der beiden Beurteiler wurden dementsprechend jeweils gemittelt.

Die Gesamtheit aller OSI-Werte ( $n = 20$ ) zeigte unter klinischen Aspekten signifikante Rückgänge in der Klassifikation der Onychomykose um 3,8 (15 %;  $p = 0,006$ ), 4,8 (19 %;  $p = 0,0002$ ) und 2,9 (12 %;  $p = 0,04$ ) innerhalb von 3, 6 und 9 Monaten (Abbildung 2). Die Vergleiche der einzelnen Werte für die beiden Gruppen sind in Tabelle 3 gegenübergestellt. In Anbetracht der kleinen Fallzahlen konnten keine gesicherten Differenzen bei den Vergleichen zu den Ausgangswerten festgestellt werden, auch die beiden

**Tabelle 2** Vergleiche der Klassifikation nach dem „Onychomycosis Severity Index“ (OSI).

	Gruppe 1 Nd:YAG langgepulst		Gruppe 2 PinPointe™	
	MW $\pm$ SD	KI 95 %	MW $\pm$ SD	KI 95 %
Beurteiler 1 OSI	24,2 $\pm$ 9	17,4–31,0	24,0 $\pm$ 10	17,1–30,9
Beurteiler 2 OSI	24,8 $\pm$ 10	18,0–31,6	25,5 $\pm$ 9	18,7–32,2
	n.s.		n.s.	

Abk.: MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; KI, Konfidenzintervall; n.s., nicht signifikant.



**Abbildung 2** Verlauf der OSI-Werte für die Gesamtheit der Messwerte, vor der Behandlung sowie nach 3, 6 und 9 Monaten. Mittelwerte, Standardabweichungen sowie 1. und 3. Quartile.

Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (Abbildung 3).

Die zusätzlichen Berechnungen mit Hilfe von Scores für die drei Schweregrade leicht (1–5), mittel (6–15) und schwer (16–35) für die Gesamtheit der Befunde ergaben in 16 Fällen keine Veränderungen und in 4 Fällen Verbesserungen der Scores um eine Stufe (Tabelle 4). Eine Abhängigkeit des Rückgangs der OSI-Werte von den Resultaten der Untersuchungen auf Pilzbefall oder der Histologie konnte nicht nachgewiesen werden ( $p > 0,1$ ).

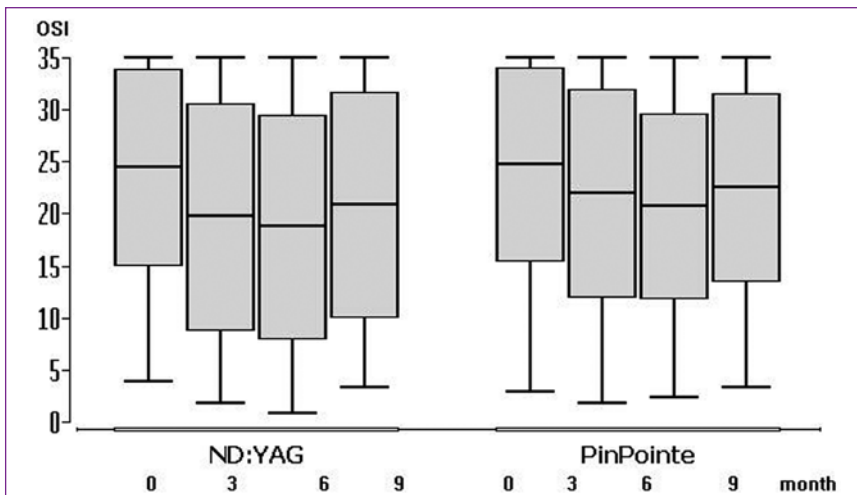
## Diskussion

Die vorliegende Studie vergleicht den klinischen Effekt einer zweimaligen Behandlung mykotischer Zehennägel mit dem

**Tabelle 3** Verlauf der OSI-Werte für beide Therapiegruppen.

	Gruppe 1 Nd:YAG langgepulst	Gruppe 2 PinPointe™	Differenz Gruppe 1 : Gruppe 2	Statistik
<b>Onychomycosis Severity Index (OSI)</b>	MW ± SD	MW ± SD	MW	
<b>Vorher</b>	24,5 ± 9	24,8 ± 10	0,25	n.s.
<b>3 Monate</b>	19,7 ± 11	22,0 ± 10	2,25	n.s.
<b>6 Monate</b>	18,8 ± 11	20,8 ± 9	2,0	n.s.
<b>9 Monate</b>	21,0 ± 6	22,6 ± 9	1,6	n.s.
<i>Differenzen</i>				
<b>Vorher/3 Monate</b>	4,7 ± 5	2,8 ± 6	2,0	n.s.
<b>Vorher/6 Monate</b>	5,7 ± 6	4,0 ± 4	1,8	n.s.
<b>Vorher/9 Monate</b>	3,6 ± 6	2,2 ± 6	1,4	n.s.

Abk.: MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; n.s., nicht signifikant.



**Abbildung 3** Vergleich der OSI-Werte vor der Behandlung sowie 3, 6 und 9 Monate danach. Links: langgepulster Nd:YAG-Laser, rechts: PinPointe™. Mittelwerte, Standardabweichungen, 1. und 3. Quartile.

**Tabelle 4** Veränderung der OSI-Klassifikation für die beiden Therapiegruppen vor und nach der Behandlung.

Klassifikation	Vor der Behandlung (n)		Nach der Behandlung (n)	
		(1: 1–5)	(2: 6–15)	(3: 16–35)
Leichtgradig (1: 1–5)	2	2		
Mittelgradig (2: 6–15)	1	1		
Schwergradig (3: 16–35)	3		3	
Schwergradig (3: 16–35)	14			14
p-Wert (vor/nach Therapie)				p > 0,1

kurzgepulsten und dem langgepulsten Nd:YAG-Laser. Die Behandlung erfolgte den Empfehlungen des Herstellers folgend sowie in Anlehnung an bereits veröffentlichte Studien. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Nägel im Vorfeld bewusst nicht abgeschliffen.

Der langgepulste Nd:YAG-Laser mit 1 064 nm Wellenlänge wurde bislang von zwei Arbeitsgruppen klinisch untersucht. Kozarev et al. behandelten 72 Patienten [16] Zhang et al. 33 Patienten [17]. Beide Arbeitsgruppen beschrieben beeindruckende Erfolge mit einer Reduktion der positiven Pilzkulturen um 50 % bzw. einer nahezu 100 % klinisch-makroskopischen Ausheilung. Die Angabe von Zhang et al. den PinPointe™ Footlaser™ eingesetzt zu haben ist allerdings nicht mit den angegebenen technischen Daten zu vereinbaren. Die Arbeit von Kozarev et al. unterlag keinem Peer-Review.

Die Wirksamkeit des PinPointe™ Footlaser™ (Nuvolase®, Cynosure®) wurde bislang in White Papers untersucht. Beim US-Gesundheitsministerium ist eine im November 2010 abgeschlossene Phase-III-Studie unter der Codierung NCT00935649 registriert. Bislang wurden keine Daten veröffentlicht. Andere kurzgepulste Nd:YAG-Laser mit vergleichbarer Pulszeit unter 1 ms werden in fünf klinischen Arbeiten untersucht. In einem White Paper von Weiss et al. konnten durch zwei Behandlungen 70 % der Nägel nach 12 Wochen klinisch gebessert werden [18]. Eine japanische Studie von Kimura et al. beobachtete in 50 % der Fälle eine komplette klinische Ausheilung und eine negative Pilzkultur 16 Wochen nach der letzten Behandlung [19]. Beide Veröffentlichungen lassen aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit von nur 12 und 16 Wochen leider keine Aussage über die längerfristige Wirksamkeit zu. Carney et al. untersuchten den bereits von Kimura verwendeten Laser, führten jedoch fünf statt zwei Behandlungen durch. Beim Follow-up nach 24 Wochen konnten keine Verbesserungen nach dem Onychomycosis Severity Index verzeichnet werden [20]. Hochman et al. konnten nach 2–3 Sitzungen mit einem kurzgepulsten Nd:YAG-Laser (LightPod Neo™, Aerolase) im Abstand von drei Wochen bei 7 von 8 untersuchten Patienten (11 von 12 Nägeln) eine negative Pilzkultur [21] verzeichnen.

Homey et al. zeigten in einer aktuellen Kurzkasuistik die mikroskopische und kulturelle Abheilung einer Onychomykose nach viermaliger Behandlung mit einem Nd:YAG-Laser [22]. Für detaillierte Informationen zu den diskutierten Arbeiten verweisen wir auf Tabelle 5.

Die Anzahl der nach 9 Monaten negativen Pilzkulturen lag in unserem Gesamtkollektiv bei 65 %, was einer signifikanten Besserung entspricht (p = 0,0003). In der Gruppe des kurzgepulsten Nd:YAG-Lasers konnte ein noch etwas besseres Ergebnis von 70 % negativen Pilzkulturen erreicht werden. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist jedoch in diesem Punkt nicht signifikant, was aufgrund der kleinen Patientenzahl keine endgültigen Schlüsse, sondern nur eine hypothetische Tendenz zulässt. Hochman et al. und Kimura et al. konnten nach 4–6 Monaten für den kurzgepulsten Nd:YAG-Laser bessere Ergebnisse in Bezug auf die Pilzkulturen verzeichnen, dies könnte an der in unserer Studie deutlich längeren Nachbeobachtungszeit liegen. Aufgrund der bei uns nachgewiesenen temporär deutlichen klinischen Besserung der Onychomykose zum Zeitpunkt 3 und 6 Monate (siehe weitere Ergebnisse unten) ist zu vermuten, dass eine hier entnommene Pilzkultur bessere Ergebnisse erbracht hätte. Zum Zeitpunkt unserer kulturellen Diagnostik nach 9 Monaten ist deutlich mehr Zeit ohne eine weitere Laserbehandlung vergangen. In der histologischen Untersuchung war nach 9 Monaten für beide Behandlungsgruppen in 20 % der Fälle kein Pilzbefall mehr nachweisbar.

Die Punktwerte des OSI in unserem Gesamtkollektiv verbesserten sich nach 9 Monaten signifikant (p = 0,04). Die niedrigsten OSI-Werte wurden jedoch bereits nach 6 Monaten erreicht (p = 0,0002). Diese vorübergehende Besserung und darauffolgende Verschlechterung ist ein Hinweis darauf, dass mehrere Laserbehandlungen über einen längeren Zeitraum erforderlich sind, um zum angestrebten Erfolg zu gelangen. Hier sei nochmals auf die zuvor zitierten Studien verwiesen, welche nach kürzeren Nachbeobachtungszeiten deutlich bessere klinische Ergebnisse erzielten. Ein klinisches Beispiel eines von uns behandelten Nagels zeigt Abbildung 4. Wir folgten mit der Durchführung von zwei Behandlungssitzungen



Tabelle 5 Studien zur Wirksamkeit des 1 064 nm-Nd:YAG-Lasers (Stand 12/2013) [27], modifiziert.

Autor	Laser	Parameter (Energiedichte, Impulsdauer, Spotgröße, Wiederholungsrate)	Patienten (n)	Follow-up
Weiss et al. [18] (white paper)	Genesis plus™, Cutera	16 J/cm <sup>2</sup> , 0,3 ms, 5 mm, 2 Hz, 2 Behandlungen	7	6, 12 Wo
Kozarev et al. [16]	Dualis SP™, Fotona	35–40 J/cm <sup>2</sup> , 35 ms, 4 mm, 1 Hz, 4 Behandlungen	72	3, 6, 9, 12 Mo
Kimura et al. [19]	Laser Genesis™, Cutera	14 J/cm <sup>2</sup> , 0,3 ms, 5 mm, 5 Hz, 1–3 Behandlungen	13	1, 2, 3, 4, 5, 6 Mo
Zhang et al. [17]	Langgepulster Nd:YAG-Laser	240–324 J/cm <sup>2</sup> , 30 ms, 3 mm, 1 Hz, 4 und 8 Behandlungen	33	2, 4, 6 Mo
Hochman et al. [21]	LightPod Neo™, Aerolase	223 J/cm <sup>2</sup> , 0,65 ms, 2 mm, 2–3 Behandlungen	8	4–6 Mo
Carney et al. [20]	Laser Genesis™, Cutera	16 J/cm <sup>2</sup> , 0,3 ms, 5 mm, 2 Hz, 5 Behandlungen	10	6 Mo
Bunert et al. [22] (Kasuistik)	Cynergy™, Cynosure	12 J/cm <sup>2</sup> , 0,3 ms, 5 mm, 5 Hz, 4 Behandlungen	1	7 Mo



Abbildung 4 Beispiel eines klinischen Verlaufes: vor Therapie (1), nach 3 Monaten (2), nach 6 Monaten (3), nach 9 Monaten (4).

und vier Durchgängen im „Criss-Cross-Verfahren“ den Empfehlungen des Herstellers des PinPointe-Lasers. Diese wurden zur besseren Vergleichbarkeit auch für den langgepulsten Nd:YAG-Laser verwendet.

Carney et al. konnten auch nach fünf Behandlungen keine klinischen Effekte nachweisen. Ein Grund könnte hier das fehlende prätherapeutische Abschleifen der Nägel sein, welches die Erregerlast deutlich reduziert. Messer et al. beschreiben in ihrem „Münchener Modell“ die Entfernung des überflüssigen,

erkrankten Nagelmaterials als ersten Schritt einer Dreiertherapie zur Behandlung der Onychomykose. Diesem folgt die Behandlung mit einem kurzgepulsten Nd:YAG-Laser sowie die begleitende Rezidivprophylaxe mittels topischem Antimykotikum [23]. Das Abschleifen verringert die Nageldicke und die Laserenergie kann leichter auch in tiefere Schichten eindringen. Die oft vorhandene, teils massive subunguale Hyperkeratose in den höheren Nagelschichten könnte das Eindringen des Laserstrahls bis ins Nagelbett durch Absorption, Diffusion

und Reflexion verhindern. Darauf weist auch die deutlich reduzierte Schmerzhaftigkeit einer Behandlung nicht abgeschliffener Nägel hin. Offenbar werden Nerven und Blutgefäße unterhalb des Nagels nicht erreicht oder nur unzureichend erhitzt (siehe Wirksamkeit). Bislang ging man von einer ausreichend großen Eindringtiefe des Nd:YAG-Lasers mit 1 064 nm Wellenlänge aus [24]. Es sind weitere Studien notwendig, welche die Frage der Penetration von Nagelmaterial durch Laserlicht untersuchen. In den meisten der zuvor zitierten Studien wurde das Abschleifen der Nägel nicht praktiziert. Lediglich die aktuelle Kurzkasuistik von Homey et al. beschreibt die Vorbehandlung mittels mechanischem Abtragen des mykotischen Nagelmaterials [22]. Die Arbeitsgruppe berichtet aber auch von frustrierten Therapieversuchen bei Patienten mit stark verlangsamtem Nagelwachstum [22]. Klinische Erfahrungen außerhalb der Studie zeigen eine deutlich herabgesetzte Wachstumsgeschwindigkeit massiv hyperkeratotischer Nägel, auch bei jungen Patienten, was wiederum für das Abschleifen des überschüssigen Hornmaterials spricht. In der vorliegenden Studie wurde gezielt davon abgesehen, um eine Vergleichbarkeit mit den bereits veröffentlichten Arbeiten zu erreichen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung war die offensichtliche Notwendigkeit des Abtragens des onychomykotischen Materials nicht abzusehen, kein fester Bestandteil des Behandlungsregimes und kein Gegenstand oder gar Konsensus in der breiten wissenschaftlichen Diskussion. Darin könnte ein großer Teil des Wirksamkeitsverlustes begründet sein. Der Hersteller des kurzgepulsten Nd:YAG-Lasers hat das Abschleifen der Nägel mittlerweile in die Therapieempfehlungen aufgenommen. Weitere Studien müssen klären, ob das mechanische Abtragen direkten Einfluss auf die Gewebe-Laser-Interaktion hat, oder ob lediglich das schnellere Nachwachsen des potenziell gesunden Nagels gefördert wird. Auch Patienten, welche über Monate frustriert mit systemischen Antimykotika behandelt werden, profitieren unseren Erfahrungen nach häufig vom Abschleifen der Nägel. Das Abtragen scheint also den therapeutischen Erfolg, auch ohne Lasertherapie, zu beeinflussen.

Bei Applikation von vier Durchgängen mit dem kurzgepulsten Nd:YAG-Laser äußert der Patient je nach Nageldicke deutliche, wenn auch kurz anhaltende Schmerzen, die aber in aller Regel gut toleriert werden. Die Schmerzhaftigkeit ist für den Behandler ein richtungsweisendes Zeichen für das Erreichen der gewünschten Zieltemperatur. Keiner unserer Patienten hat die Therapie bislang deshalb abgebrochen. Lediglich Carney et al. beschreiben eine ähnliche Schmerzhaftigkeit während der Therapie mit einem kurzgepulsten Nd:YAG-Laser [20]. Die mit Kaltluftkühlung durchgeführte Therapie mit dem langgepulsten Nd:YAG-Laser empfanden die Patienten unseres Kollektivs als nicht signifikant weniger schmerzhaft als diejenige mittels des kurzgepulsten Lasers. Keine der Studien zu Nd:YAG-Lasern berichtete bislang über die klinisch relevante Schmerzhaftigkeit der Behandlung.

Die thermischen Effekte sind wohl nicht nur für die Schmerzhaftigkeit der Behandlung, sondern auch für deren Effektivität entscheidend. Breiter wissenschaftlicher Konsensus ist derzeit, dass thermische Effekte im Sinne einer selektiven Photothermolyse den Hauptfaktor der Wirksamkeit darstellen [16, 21, 25, 26]. Dies gilt besonders für den kurzgepulsten 1 064 nm-Nd:YAG-Laser. Es kann bei tolerablen Schmerzen mit ausreichend hohen Energiedichten gearbeitet werden. Langgepulste Systeme erwärmen aufgrund der Pulsdauer schnell Gefäße und Nerven unterhalb des Nagels [14, 21], während direkte thermische Effekte im Pilzmyzel geringer sind. Der thermische Effekt im kollateralen Gewebe und die Schmerzhaftigkeit könnten ausreichend hohe Energiedichten unmöglich machen. Als möglicher Faktor der Wirksamkeit wäre in diesem Fall eine Stimulierung von immunologischen Prozessen durch Vasodilatation und unspezifische Erwärmung denkbar [20].

Zu bedenken ist, unabhängig von der Wirksamkeit und der Art der Lasertherapie, dass eine in der Regel begleitend vorliegende und oftmals vom Patienten nicht realisierte Tinea pedum nicht durch den Laser mitbehandelt wird. Diese ist jedoch häufiges Reservoir für die Reinfektion der Nägel. Ein Großteil der Patienten wird somit zugleich topisch oder systemisch mit einem Antimykotikum behandelt werden müssen und kann nicht von einer häufig propagierten Monotherapie profitieren. Der Vorteil der Lasertherapie könnte bei Kombinationsbehandlung mit einem systemischen Medikament in einer Verkürzung der Einnahmedauer liegen. Klinische Erfahrungen unsererseits außerhalb dieser Studie zeigten bei vorherigem Abtragen des onychomykotischen Materials eine Verkürzung der systemischen Behandlung auf die Hälfte des Therapiezeitraums.

Der Einsatz des Nd:YAG-Lasers bei Onychomykose stellt unserer Einschätzung nach weiterhin eine vielversprechende Therapieoption dar. Voraussetzung scheint allerdings ein vorheriges professionelles Abschleifen des onychomykotischen Nagelmaterials sowie die Durchführung von mehreren Sitzungen zu sein. Es sind dringend weitere klinische Studien erforderlich, um das optimale Behandlungsregime zu finden.

#### Korrespondenzanschrift

Dr. med. Henrik Hees  
Laserklinik Karlsruhe

Kaiserstraße 104  
76133 Karlsruhe

E-Mail: info@rauln.de

#### Literatur

- 1 Albert SF, Weis ZH. Management of onychomycosis with topicals. *Clin Podiatr Med Surg* 2004; 21: 605–15, vii.



- 2 Bodman MA, Feder L, Nace AM. Topical treatments for onychomycosis: a historical perspective. *J Am Podiatr Med Assoc* 2003; 93: 136–41.
- 3 Brenner MA, Harkless LB, Mendicino RW, Page JC. Ciclopirox 8 % nail lacquer topical solution for the treatment of onychomycosis in patients with diabetes: a multicenter, open-label study. *J Am Podiatr Med Assoc* 2007; 97: 195–202.
- 4 Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Colombo MD. Relapses of onychomycosis after successful treatment with systemic antifungals: a three-year follow-up. *Dermatology* 1998; 197: 162–6.
- 5 Finch JJ, Warshaw EM. Toenail onychomycosis: current and future treatment options. *Dermatol Ther* 2007; 20: 31–46.
- 6 De Doncker P, Decroix J, Pierard GE et al. Antifungal pulse therapy for onychomycosis. A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse therapy with itraconazole. *Arch Dermatol* 1996; 132: 34–41.
- 7 Piraccini BM, Sisti A, Tosti A. Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 411–4.
- 8 Gupta AK, Uro M, Cooper EA. Onychomycosis therapy: past, present, future. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 1109–13.
- 9 Hees H, Raulin C, Baumler W. Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10(12): 913–8.
- 10 Karsai S. Laser dermatology – beware the sharks! *Br J Dermatol*, 2013 Sep 30 [Epub ahead of print].
- 11 Gupta AK, Simpson F. Newly approved laser systems for onychomycosis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2012; 102: 428–30.
- 12 Gupta AK, Simpson FC. New therapeutic options for onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1131–42.
- 13 Raulin C, Kimmig W, Werner S. Laser therapy in dermatology and esthetic medicine. Side effects, complications and treatment errors. *Hautarzt* 2000; 51: 463–73.
- 14 Gupta A, Simpson F. Device-based therapies for onychomycosis treatment. *Skin Therapy Lett* 2012; 17: 4–9.
- 15 Carney C, Tosti A, Daniel R et al. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Arch Dermatol* 2011; 147: 1277–82.
- 16 Kozarev J, Vizintin Z. Novel laser therapy in treatment of onychomycosis. *Journal of the Laser and Health Academy* 2010; 2010: 1–8.
- 17 Zhang RN, Wang DK, Zhuo FL et al. Long-pulse Nd:YAG 1 064-nm laser treatment for onychomycosis. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 3288–91.
- 18 Weiss D. 3 month clinical results using sub-millisecond 1 064 nm Nd:YAG laser for the treatment of onychomycosis. Available at: <http://conejo feet.com/wp-content/uploads/2011/06/David-Weiss-DPM-report.pdf>. Dem Internet entnommen im August 2012, 2011.
- 19 Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A et al. Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the sub-millisecond 1 064 nm Nd: YAG Laser using a 5 mm spot diameter. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 496–504.
- 20 Carney C, Cantrell W, Warner J, Elewski B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1 064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(4): 578–82.
- 21 Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1 064-nm laser. *J Cosmet Laser Ther* 2011; 13: 2–5.
- 22 Bunert N, Homey B, Gerber PA. Onychomycosis : Successful treatment with a 1 064 nm Nd:YAG-Laser. *Hautarzt* 2013; 64(10): 716–8.
- 23 Messer G, Nguyen M, Kollmann-Hemmerich M, Deusch K. Revolutionierung der Behandlung der Onychomykose. *Kosmetische Medizin* 2012; 5: 176–81.
- 24 Raulin C, Karsai S (Eds.) *Laser and IPL Technology in Dermatology and Aesthetic Medicine*. Springer Verlag, Berlin, 2011.
- 25 Altshuler GB, Anderson RR, Manstein D et al. Extended theory of selective photothermolysis. *Lasers Surg Med* 2001; 29: 416–32.
- 26 Hashimoto T, Blumenthal HJ. Survival and resistance of *Trichophyton mentagrophytes* arthrospores. *Appl Environ Microbiol* 1978; 35: 274–7.
- 27 Hees H, Raulin C. Lasertherapie der Onychomykose: Aktueller Stand. *Aktuelle Dermatologie* 2013; 39: 278–82.