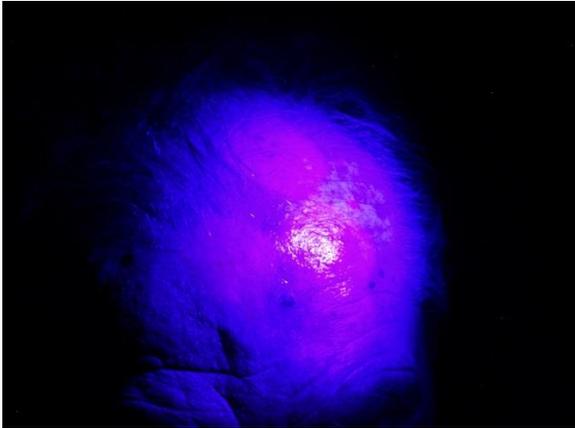


Therapierefraktäre Onychomykose Heilung mit photodynamischer Therapie

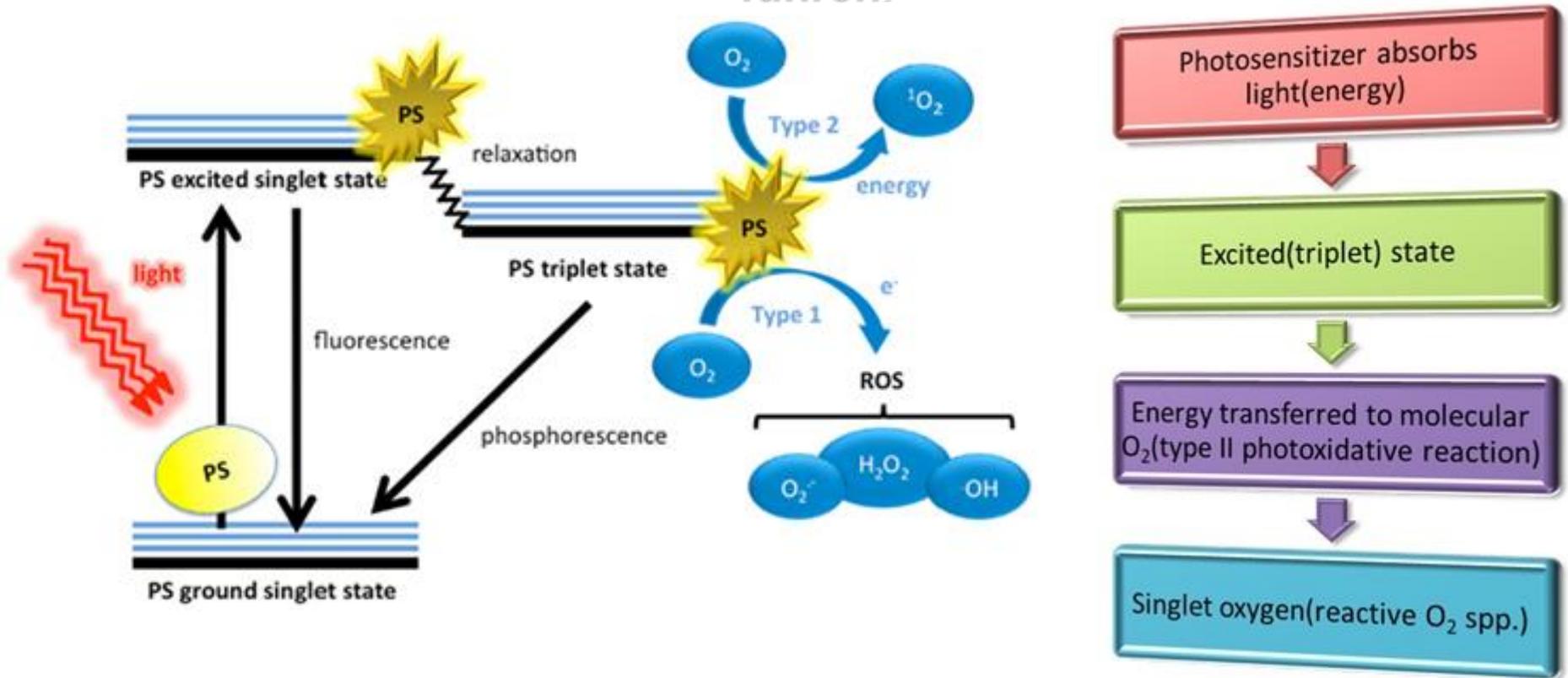
***Beatrix Farkas (Budapest), Franz-Josef Legat und
Gabriele Ginter-Hanselmayer (Graz)***

Photodynamische Therapie (PDT)

PDT ist eine nicht-invasive, selektive, sauerstoffabhängige phototoxische Reaktion zur Behandlung verschiedener Krankheiten



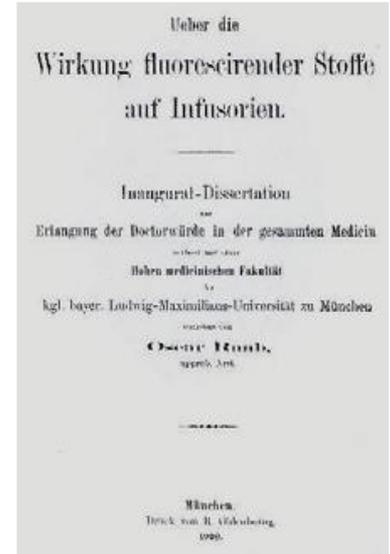
PDT kombiniert die Anwendung eines **Photosensibilisators (PS)** und dessen Anregung durch **Licht**. Durch Energieübertragung aus **Sauerstoff** entstehen **oxidierende Spezies (ROS, Singulett-Sauerstoff, freie Radikale)**, welche zu **selektivem Lichtschaden, Zelltod** führen.



Geschichte der PDT

„Photodynamische Wirkung“

Tappeiner H.: Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von O. Raab.
Münch. Med. Wochenschr. 1900; 47: 5–7



„Lichtinduzierte Reaktion in biologischen Systemen unter Beteiligung von Sauerstoff“

Multiple Hauttumore behandelt mit repetitiver PDT (Eosin und Sonnenlicht)



10. Sept. 1903



14. Nov. 1903

„antimikrobielle-PDT“ (1905)

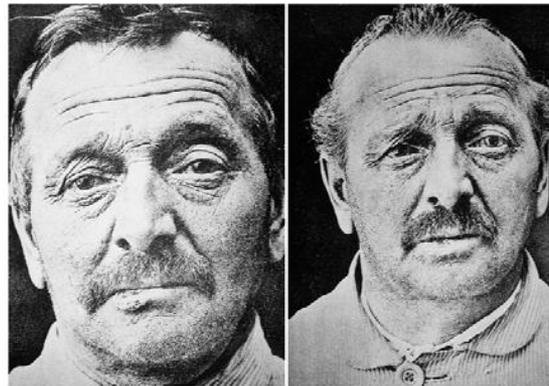


Abb. 2. Die erste photographische Dokumentation einer photodynamischen Behandlung erschien im Jahr 1905 im Deutschen Archiv für klinische Medizin. Jesionek und von Tappeiner demonstrierten 6 Patienten mit Ulcus rodens vor und nach photodynamischer Behandlung. Daraus sind zwei „Photogramme“ eines 50jährigen Patienten mit einem Ulcus rodens an der Unterlippe vor und nach der mehrtägigen Behandlung dargestellt. Am Sonnenlicht wurde die Läsion an mehreren Tagen mit einer bis zu 5%igen Eosinlösung bepinselt. Dabei hatte sich die Derbheit des Geschwürs unter fortschreitender Epithelisierung zunehmend verringert



Albert Jesionek

„Renaissance“ der PDT

Weltweit zunehmender Anstieg von multiresistenten Erregern

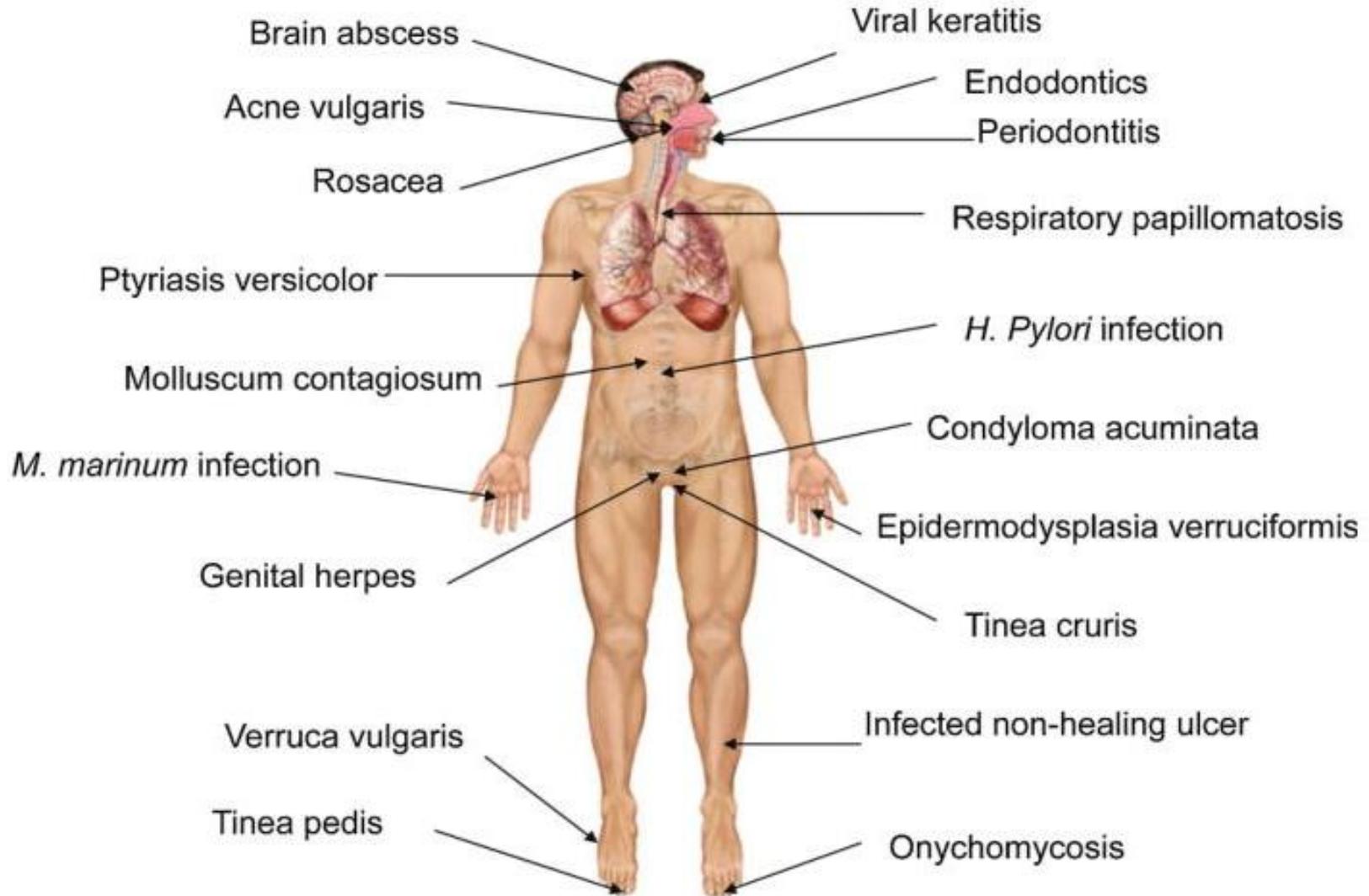
**European guidelines for topical photodynamic therapy part 2:
Emerging indications – field cancerization, photorejuvenation
and inflammatory/infective dermatoses**

Morton CA et al: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27: 672–679

**Antimikrobielle-PDT: alternative Therapiemöglichkeit für
lokalisierte Infektionen**

Schematic depiction of the range of human infections that have been clinically treated with PDT

(Kharkwal GB: Lasers Surg Med. 2011; 43:755)



Klinische Anwendung der topischen aPDT bei Pilzinfektionen

Photosensibilisatoren

Porphyrin-Präkursoren:
Aminolaevulinsäure (ALA)
Methylaminolaevulinat (MAL)

Phenothiazinfarbstoffe:
Methylenblau (MB)
Toluidinblau-O (TBO)

Lichtquellen

Inkohärentes Licht:
LED, IPL, Xenon-, Halogenlampen, usw.

Kohärentes Licht: Lasers



Onychomykose

Die Onychomykose war und ist ein häufiges bzw. aktuelles Problem mit einem signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität

Goldstandard der Behandlung der Dermatophyten-Onychomykose

Zur Heilung einer myzetischen Nagelinfektion ist in aller Regel eine **systemische antimyzetische Therapie** erforderlich - unterstützt durch topische Antimykotika.

Orale AM

Griseofulvin

Ketoconazol

Terbinafin

Itraconazol

Fluconazol

Voriconazol

Ravuconazol

Posaconazol

Caspofungin

Topische AM

Imidazole

Tioconazol

Bifonazol / Urea

Ciclopiroxolamin

Amorolfin

E.L. 26-jährige Patientin (17. 2. 2006)



OM pedum (DLSOM)

Therapierefraktäre Onychomykose

E.L. 26-jährige Patientin



- **Anamnese:**
Nagelpilzinfektion seit dem 12. Lebensjahr
- **Fam. Anamnese für ZN-Onychomykose: positiv**
(Schwester und Eltern)
- **Antimykotische Therapie über 6 Jahre führte zu keiner Heilung**

**OM pedum (DLSOM)
II.-V. ZN rechts und III. ZN links**

Chronologische Reihenfolge der Behandlung der Patientin E. L. mit therapierefraktärer ZN-Onychomykose (1999 bis 2006)

DATUM	THERAPIE
07. 1999	3 Pulse Itraconazol
09. 2001	3 Monate Terbinafin
12. 2002	3 Monate Terbinafin
07. 2003	3 Pulse Itraconazol
03. 2005	2 Monate Terbinafin
09. 2005	4 Monate Terbinafin

Antimykotische Therapie über 6 Jahre führte zu keiner Heilung.

Therapieresistente ZN-Onychomykose

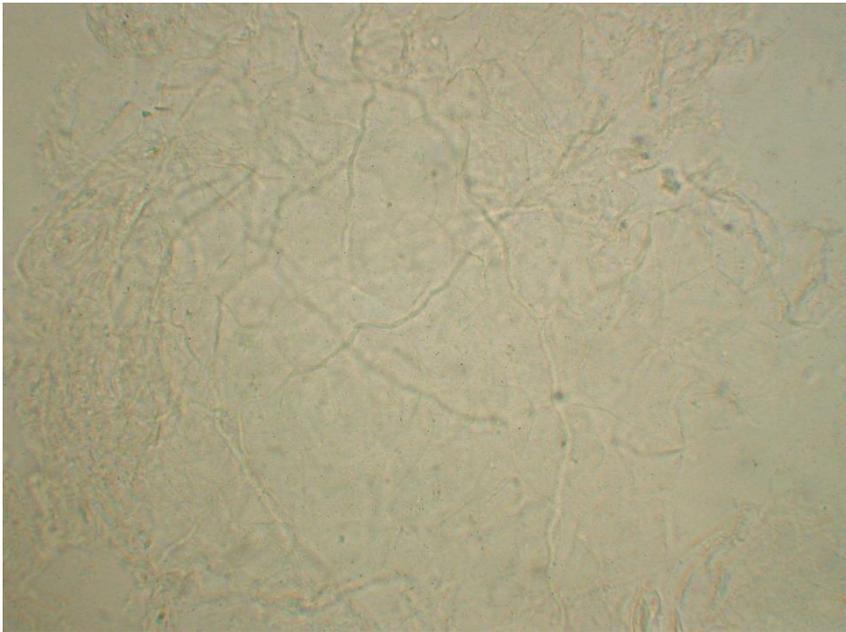
Pat. E. L.



Mykotische Infektion vom Typ DLSOM des II.-V. ZN rechts und III. ZN links (17. 2. 2006)

Mykologische Untersuchung

Mikroskopie



Im nativen Pilzbefund konnten Hyphen nachgewiesen werden.

Pilzkultur



Im kulturellen Züchtungsversuch zeigte sich das Wachstum von *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*)

Protrahierte kindliche Onychomykose (des II.-V. ZN rechts und des III. ZN links) mit begleitender Tinea pedum



E.L. 26-jährige Patientin (17. 2. 2006)

Therapierefraktäre ZN-Onychomykose

Pat. E. L.

Laborbefunde:

- **Sämtliche Routinelaborparameter im Normbereich, Rheumaserologie negativ, Schilddrüsenhormonwerte im Normbereich, kein Hinweis auf Diabetes mellitus.**
- **Immunstatus: Sämtliche Befunde (FACS-Analyse, Phagozytose-Test, Serumchemie, Immunglobuline etc.) waren negativ bzw. im Normbereich. Es ergab sich kein Hinweis auf einen zellulären / humoralen Immundefekt.**

Sonstige Befunde:

- **internistische Untersuchungen unauffällig**

Protrahierte kindliche Onychomykose (II.-V. ZN rechts, III. ZN links) und begleitende Tinea pedum

Therapie

- 17. II. 2006:** 3 Monate zyklische Therapie:
1 Woche Terbinafin (250mg/d) im Wechsel
mit 1 Woche Itraconazol (200mg/d)
+ topische AM
- 20. V. 2006:** 2 mal pro Woche 250mg Terbinafin - 1 Monat
+ topische AM
- 23.VI. 2006:** **HEILUNG**

HEILUNG (23. 6. 2006)



Pat. E.L.: OM pedum

Systemische und topische antimykotische Therapie (2006-16)

Universitätsklinik für Dermatologie der Med. Universität Graz

Datum	Betroffene ZN		Therapie		Bemerkung
	Rechts	Links	Systemisch + topisch	Nur topisch	
2/2006					Vorstellung, Dg: Protrahierte kindliche OM (DLSO)
2/2006	II.–V.	III	3 Monate zykl. T/I		
5/2006			1 Monat 2xT/Woche		Immun. Befund: im Normbereich
6/2006	Keine	Keine	–	–	Heilung (myk.+klin.)
8/2006	IV.	Keine	–	+	Leukonychie
10/2006	IV.	Keine	–	+	Rezidiv-OM, Pilzbefund: pos.
11/2006	IV.	Keine	1 Monat T+ 1 M 2xT/W		Nagelavulsion
01/2007	IV.	Keine	1 Monat T+ 1 M 2xT/W		Persistierende OM
03/2007	IV.	Keine	1 Monat 2xT/Woche		Nagelextraktion; Histo.: pos.
04/2007	IV.–V.	Keine	1 Monat zykl. T/I		Pilzbefund: pos.
06/2007	IV.	Keine	–	+	Familienplanung
03/2009	IV.	Keine	2 Monate Fluconazol		Persistierende OM
04/2010	IV.–V.	V.	6 Monate Fluconazol		Rezidiv-OM
2011–13	IV.–V.	V.	–	+	Mutter
04/2014	IV.–V.	V.	–	+	Nagelavulsion
08/2014	I.–V.	Keine	3 Monate Terbinafin		Rezidiv-OM, Pilzbefund: pos.
01/2015	I.–V.	Keine	3 Monate zykl. T/I	MAL-PDT	Nagelavulsion
02/2015	I.–V.	Keine		MAL-PDT	Nagelavulsion
03/2015	I.–V.	Keine		MAL-PDT	Nagelavulsion
04/2015	I.–V.	Keine	3 Monate zykl. T/I	MAL-PDT	Gesunder Nachwuchs der ZN
07/2015	Keine	Keine	–	+	Heilung (myk. + klin.)
05/2016	Keine	Keine	–	+	geheilt
08/2016	Keine	Keine		+	geheilt

**Pat. E.L: Rezidiv – Onychomykose/ IV. ZN rechts
(31. 10. 2006)**



Systemische und topische antimykotische Therapie (2006-16)

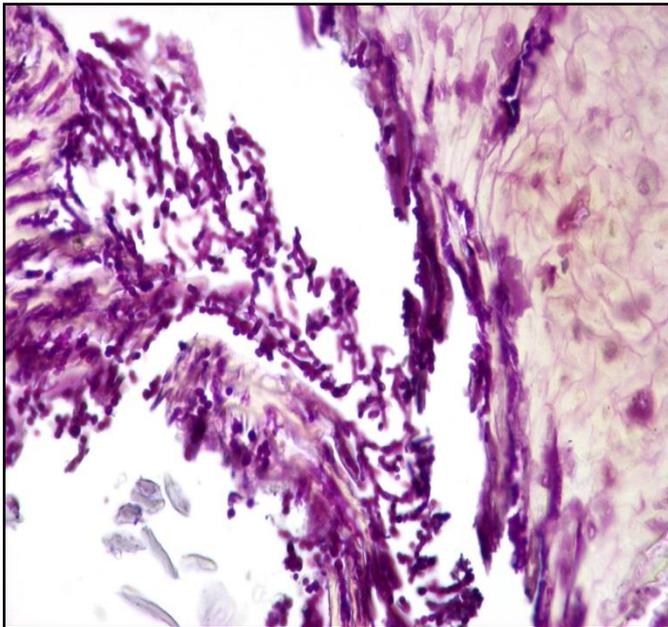
an der Universitätsklinik für Dermatologie der Med. Universität Graz

Datum	Betroffene ZN		Therapie		Bemerkung
	Rechts	Links	Systemisch + topisch	Nur topisch	
2/2006					Vorstellung, Dg: Protrahierte kindliche OM (DLSO)
2/2006	II.-V.	III	3 Monate zykl. T/I		
5/2006			1 Monat 2xT/Woche		Immun. Befund: im Normbereich
6/2006	Keine	Keine	-	-	Heilung (myk.+klin.)
8/2006	IV.	Keine	-	+	Leukonychie
10/2006	IV.	Keine	-	+	Rezidiv-OM, Pilzbefund: pos.
11/2006	IV.	Keine	1 Monat T+ 1 M 2xT/W		Nagelavulsion
01/2007	IV.	Keine	1 Monat T+ 1 M 2xT/W		Persistierende OM
03/2007	IV.	Keine	1 Monat 2xT/Woche		Nagelextraktion; Histo.: pos.
04/2007	IV.-V.	Keine	1 Monat zykl. T/I		Pilzbefund: pos.
06/2007	IV.	Keine	-	+	Familienplanung
03/2009	IV.	Keine	2 Monate Fluconazol		Persistierende OM
04/2010	IV.-V.	V.	6 Monate Fluconazol		Rezidiv-OM
2011-13	IV.-V.	V.	-	+	Mutter
04/2014	IV.-V.	V.	-	+	Nagelavulsion
08/2014	I.-V.	Keine	3 Monate Terbinafin		Rezidiv-OM, Pilzbefund: pos.
01/2015	I.-V.	Keine	3 Monate zykl. T/I	MAL-PDT	Nagelavulsion
02/2015	I.-V.	Keine		MAL-PDT	Nagelavulsion
03/2015	I.-V.	Keine		MAL-PDT	Nagelavulsion
04/2015	I.-V.	Keine	3 Monate zykl. T/I	MAL-PDT	Gesunder Nachwuchs der ZN
07/2015	Keine	Keine	-	+	Heilung (myk. + klin.)
05/2016	Keine	Keine	-	+	geheilt
08/2016	Keine	Keine		+	geheilt

Histologische Untersuchung des Nagelmaterials

Pat. E.L. (03. 2007)

- Wegen rezalitrantem Verhalten und sehr langsamem Nagelwachstum wurde im März 2007 die Nagelextraktion des IV. ZN rechts veranlasst.
- Histopathologisch konnten mittels PAS-Färbung Hyphen in der Nagelplatte nachgewiesen werden.



Systemische und topische antimykotische Therapie (2006-16)

an der Universitätsklinik für Dermatologie der Med. Universität Graz

Datum	Betroffene ZN		Therapie		Bemerkung
	Rechts	Links	Systemisch + topisch	Nur topisch	
2/2006					Vorstellung, Dg: Protrahierte kindliche OM (DLSO)
2/2006	II.–V.	III	3 Monate zykl. T/I		
5/2006			1 Monat 2xT/Woche		Immun. Befund: im Normbereich
6/2006	Keine	Keine	–	–	Heilung (myk.+klin.)
8/2006	IV.	Keine	–	+	Leukonychie
10/2006	IV.	Keine	–	+	Rezidiv-OM, Pilzbefund: pos.
11/2006	IV.	Keine	1 Monat T+ 1 M 2xT/W		Nagelavulsion
01/2007	IV.	Keine	1 Monat T+ 1 M 2xT/W		Persistierende OM
03/2007	IV.	Keine	1 Monat 2xT/Woche		Nagelextraktion; Histo.: pos.
04/2007	IV.–V.	Keine	1 Monat zykl. T/I		Pilzbefund: pos.
06/2007	IV.	Keine	–	+	Familienplanung
03/2009	IV.	Keine	2 Monate Fluconazol		Persistierende OM
04/2010	IV.–V.	V.	6 Monate Fluconazol		Rezidiv-OM
2011–13	IV.–V.	V.	–	+	Mutter
04/2014	IV.–V.	V.	–	+	Nagelavulsion
08/2014	I.–V.	Keine	3 Monate Terbinafin		Rezidiv-OM, Pilzbefund: pos.
01/2015	I.–V.	Keine	3 Monate zykl. T/I	MAL-PDT	Nagelavulsion
02/2015	I.–V.	Keine		MAL-PDT	Nagelavulsion
03/2015	I.–V.	Keine		MAL-PDT	Nagelavulsion
04/2015	I.–V.	Keine	3 Monate zykl. T/I	MAL-PDT	Gesunder Nachwuchs der ZN
07/2015	Keine	Keine	–	+	Heilung (myk. + klin.)
05/2016	Keine	Keine	–	+	geheilt
08/2016	Keine	Keine		+	geheilt

Therapierefraktäre, protrahierte kindliche OM (alle ZN rechts myzetisch infiziert)



Pat. E.L.

Systemische und topische antimykotische Therapie (2006-16)

an der Universitätsklinik für Dermatologie der Med. Universität Graz

Datum	Betroffene ZN		Therapie		Bemerkung
	Rechts	Links	Systemisch + topisch	Nur topisch	
2/2006					Vorstellung, Dg: Protrahierte kindliche OM (DLSO)
2/2006	II.-V.	III	3 Monate zykl. T/I		
5/2006			1 Monat 2xT/Woche		Immun. Befund: im Normbereich
6/2006	Keine	Keine	-	-	Heilung (myk.+klin.)
8/2006	IV.	Keine	-	+	Leukonychie
10/2006	IV.	Keine	-	+	Rezidiv-OM, Pilzbefund: pos.
11/2006	IV.	Keine	1 Monat T+ 1 M 2xT/W		Nagelavulsion
01/2007	IV.	Keine	1 Monat T+ 1 M 2xT/W		Persistierende OM
03/2007	IV.	Keine	1 Monat 2xT/Woche		Nagelextraktion; Histo.: pos.
04/2007	IV.-V.	Keine	1 Monat zykl. T/I		Pilzbefund: pos.
06/2007	IV.	Keine	-	+	Familienplanung
03/2009	IV.	Keine	2 Monate Fluconazol		Persistierende OM
04/2010	IV.-V.	V.	6 Monate Fluconazol		Rezidiv-OM
2011-13	IV.-V.	V.	-	+	Mutter
04/2014	IV.-V.	V.	-	+	Nagelavulsion
08/2014	I.-V.	Keine	3 Monate Terbinafin		Rezidiv-OM, Pilzbefund: pos.
01/2015	I.-V.	Keine	3 Monate zykl. T/I	MAL-PDT	Nagelavulsion
02/2015	I.-V.	Keine		MAL-PDT	Nagelavulsion
03/2015	I.-V.	Keine		MAL-PDT	Nagelavulsion
04/2015	I.-V.	Keine	3 Monate zykl. T/I	MAL-PDT	Gesunder Nachwuchs der ZN
07/2015	Keine	Keine	-	+	Heilung (myk. + klin.)
05/2016	Keine	Keine	-	+	geheilt
08/2016	Keine	Keine		+	geheilt

Indikationen für topische aPDT für die Behandlung der Onychomykose

(Gilaberte Y et al: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016)

- **Ineffizienz der konventionellen antimykotischen Therapie**
- **Kontraindikation einer konventionellen antimykotischen Therapie**
- **Unerwünschter Nebenwirkung einer konventionellen antimykotischen Therapie**
- **Ablehnung einer systemischen Therapie von Seiten des Patienten**

Therapierefraktäre, protrahierte kindliche OM (I.-V. ZN rechts) vor der Einleitung der MAL-PDT



Pat. E.L. (5. 1. 2015)

Einsatz der aPDT bei therapieresistenter, protrahierter kindlicher ZN-OM als Kombinationstherapie

Therapie

5. 1. 2015: 6 Monate zyklische Therapie:

**1 Woche Terbinafin (250mg/d) im Wechsel mit
1 Woche Itraconazol (200mg/d)**

27. 1. 2015: MAL-PDT :

**nach Keratolyse mit 40% Harnstoff waren die Nägel
mit 16% MAL (Metvix®) für 3 h inkubiert und
anschließend mit Rotlicht-LED (Aktilite®, 635 nm,
37J/cm²) bestrahlt**

10. 2. 2015: MAL-PDT

10. 3. 2015: MAL-PDT

9. 4. 2015: MAL-PDT

Systemische und topische antimykotische Therapie (2006-16)

an der Universitätsklinik für Dermatologie der Med. Universität Graz

Datum	Betroffene ZN		Therapie		Bemerkung
	Rechts	Links	Systemisch + topisch	Nur topisch	
2/2006					Vorstellung, Dg: Protrahierte kindliche OM (DLSO)
2/2006	II.–V.	III	3 Monate zykl. T/I		
5/2006			1 Monat 2xT/Woche		Immun. Befund: im Normbereich
6/2006	Keine	Keine	–	–	Heilung (myk.+klin.)
8/2006	IV.	Keine	–	+	Leukonychie
10/2006	IV.	Keine	–	+	Rezidiv-OM, Pilzbefund: pos.
11/2006	IV.	Keine	1 Monat T+ 1 M 2xT/W		Nagelavulsion
01/2007	IV.	Keine	1 Monat T+ 1 M 2xT/W		Persistierende OM
03/2007	IV.	Keine	1 Monat 2xT/Woche		Nagelextraktion; Histo.: pos.
04/2007	IV.–V.	Keine	1 Monat zykl. T/I		Pilzbefund: pos.
06/2007	IV.	Keine	–	+	Familienplanung
03/2009	IV.	Keine	2 Monate Fluconazol		Persistierende OM
04/2010	IV.–V.	V.	6 Monate Fluconazol		Rezidiv-OM
2011–13	IV.–V.	V.	–	+	Mutter
04/2014	IV.–V.	V.	–	+	Nagelavulsion
08/2014	I.–V.	Keine	3 Monate Terbinafin		Rezidiv-OM, Pilzbefund: pos.
01/2015	I.–V.	Keine	3 Monate zykl. T/I	MAL-PDT	Nagelavulsion
02/2015	I.–V.	Keine		MAL-PDT	Nagelavulsion
03/2015	I.–V.	Keine		MAL-PDT	Nagelavulsion
04/2015	I.–V.	Keine	3 Monate zykl. T/I	MAL-PDT	Gesunder Nachwuchs der ZN
07/2015	Keine	Keine	–	+	Heilung (myk. + klin.)
05/2016	Keine	Keine	–	+	geheilt
08/2016	Keine	Keine		+	geheilt

**Follow-up:
16 Monate nach Beendigung der MAL-PDT
weiterhin komplette Heilung**



Pat. E.L. (5. 1. 2015)



Pat. E.L. (11. 08. 2016)

Therapierefraktäre Onychomykose – Heilung mit PDT

Study Parameters	Watanabe et al. 2008	Piraccini et al. 2008	Sotiriou et al. 2010	Gilaberte et al. 2011
Number of Patients	2	1	30	2
Age	31–80	78	41–81, mean 59.6	44–60
Diagnosis of Infection	microscopy and culture	microscopy and culture	microscopy and culture	Confirmed, technique unspecified
Type of Infection	-	T. rubrum	T. rubrum	Fusarium oxysporum, Aspergillus terreus
Pre-treatment	20% urea ointment	40% urea ointment	20% urea ointment	40% urea ointment
Length of Pretreatment	10 hours	7 days	10 consecutive nights	12 hours
Photosensitizer	20% ALA	16% MAL	20% ALA	16% MAL
Length of Treatment	5 hours	3 hours	3 hours	4 hours
Irradiation Source	630 nm laser 100 J/cm²	630 nm red light 37 J/cm²	570–670 nm red light 40 J/cm²	635 nm 37 J/cm²
Length of Irradiation	-	7 min 24 sec	-	-
Number of Treatments	1	3	3	3
Treatment Interval	N/A	15 days	2 weeks	2 weeks
Follow-up month	6 months	24 months	18 months	6 months
Mycological Cure Rate	100%	100%	43%	100%
Complete Cure Rate	100%	100%	36.6%	100%

**„Onychomykosen sind unberechenbar,
jedoch heilbar“**

(I. Effendy, 2006)

**Da ein Universal-Antimykotikum bzw. antimykotisches
Therapieverfahren, mit dem jede Art von Onychomykose
sicher und mit hohen Heilungsraten behandelt werden
kann, nicht zur Verfügung steht, muss jede Onychomykose
individuell behandelt werden.**

**Einsatz der antimikrobielle-PDT bei therapieresistenten,
hartnäckigen Nagelmykosen stellt ein vielversprechendes,
effektives, alternatives Therapieverfahren dar.**