

REVOLUTIONARY CHANGES IN THE THERAPY OF ONYCHOMYCOSIS BY THE NEODYM:YAG-LASER
AND USE OF OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY – FIVE YEARS AFTER:
PROOF OF CONCEPT IN MILD, MODERATE AND SEVERE CASES

Revolutionierung der Therapie der Onychomykose mit dem Neodym:YAG-Laser und OCT – Five years after:

Bestätigung des Therapiekonzeptes bei leichtem, mittelschwerem und starkem Befall der Zehennägel

MARTIN NGUYEN^{1,2}, MARCELLA KOLLMANN-HEMMERICH³, GERALD MESSER^{1,2,3}

SCHLÜSSELWÖRTER: Onychomykose, Nagelmykose, Diagnostik, Therapie, Infrarot, Nd:YAG-Laser, Optische Kohärenz-Tomografie, OCT

ZUSAMMENFASSUNG:

Zur Therapie der Onychomykose wird die äußerliche Therapie mit spezifischen Antimykotika in Lösung, Lacken oder Cremes eingesetzt. Dennoch kommt es bei sehr vielen Patienten zur langsamen Zerstörung des Nagelorgans mit longitudinalen Rissen, Spalt- und Krümelbildung, oder zur kompletten Durchdringung des Nagelbettes und der Nagelplatte. Sekundäre Komplikationen wie bakterielle Infektionen, Verformung der Nagelplatte, eingewachsene Zehennägel, Entzündung, Infektion des Nagelorgans, oder Auftreten eines Erysipels, insbesondere bei Patienten mit reduziertem Immunstatus oder Durchblutungsstörungen, können sich entwickeln. Seit den 1990er Jahren gibt es eine neue Generation von systemischen Antimykotika, die ein besseres Sicherheitsprofil und eine stärkere Wirksamkeit gegen Dermatophyten aufweisen. Eine orale Therapie muss aber langfristig und mit regelmässigen Laborwertkontrollen erfolgen. Der therapeutische Erfolg ist auch nicht immer zufriedenstellend und es kommt nach dem Absetzen oft zu einem Rezidiv.

Seit 2009 steht eine neue, speziell entwickelte Therapieform mittels schnell gepulsten Nd:YAG-Laser (1064 nm) zur Verfügung. Die Wärmestrahlen durchqueren das gesamte Nagelorgan ohne Schaden anzurichten und führen über eine kurzzeitige, punktuelle Temperaturerhöhung zur Denaturierung und Wachstumshemmung mit Herabsetzung der Krankheitsaktivität und klarem Nagelwachstum. Die genauen Wirkmechanismen sind noch nicht geklärt. Man geht jedoch von einer thermolytischen Wirkung auf die Pilze und deren Wachstumsbedingungen aus.

Seit Februar 2010 wurde dieses Verfahren an nun über 600 Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Onychomykose in unseren dermatologischen Praxen eingesetzt. Die Nd:YAG-Lasertherapie der Onychomykose kann nahezu schmerzfrei und ohne jegliche unerwünschte Nebenwirkungen durchgeführt werden. Bei allen Patienten wurde eine Dreiertherapie nach dem Münchner Modell der Nd:YAG-Lasertherapie durchgeführt: 1.) atraumatische, mechanische

Nagelpräparation, 2.) 1064-nm-Nd:YAG-Laser-Behandlung und 3.) kontinuierliche Ko-Therapie mit antimykotisch wirksamer Creme (Messer et al. 2012). Die Autoren demonstrieren hier erstmals Patienten mit kompletter Remission nach ausgeprägter Onychomykose (Onychomycosis Severity Index = 35), ohne Gabe systemischer Antimykotika. Die Nd:YAG-Lasertherapie nach dem Münchner Modell wird mit regelmäßigen klinischen Kontrolluntersuchungen in Abständen von 2–4 Monaten und fotografischer Dokumentation durchgeführt. Bei besonderen Fragestellungen kann neben der Dermatoskopie die Optische Kohärenz-Tomografie (OCT) Aufschluss über Befallsmuster, oder aber eine beginnende Reinfektion geben. Exemplarisch werden zwei Patienten ausführlich besprochen. Bei der ersten Patientin bestand eine jahrelange erfolglose Vorbehandlung nach äußerlicher und oraler antimykotischer Therapie sowie nach einer experimentellen Lasertherapie. Der zweite Patient hatte zusätzlich zur langjährigen Onychomykose eine komplette Onychoschisis bis zur Matrixregion entwickelt. Während der Therapie nach dem Münchner Modell der Nd:YAG-Lasertherapie kam es bei beiden Patienten zur Normalisierung des Nagelwachstums und subjektiver Zufriedenheit. Die im Verlauf durchgeführten Optischen Kohärenz-Tomographie (OCT)-Untersuchungen konnten die Besserung bestätigen.

KEY WORDS: Onychomycosis, nail fungus, diagnostics, therapy, infrared, Nd:YAG-Laser, optical coherence tomography, OCT

SUMMARY:

First line therapy of onychomycosis consists of topical application of antifungals in solution, cream or lacquer. Despite this, in many patients the destruction of the toe nails continues over years with white streaks, onycholysis and crumbly horny material and finally onychodystrophy. Secondary complications can occur like bacterial infections, unguis incarnatus and erysipelas, especially in patients with reduced immune response or reduced blood circulation. Since 20 years a new generation of systemic antifungal drugs with less side effects and a higher therapeutic efficiency was developed. Nevertheless, this oral therapy has to be carried out over a long period of time, often longer than six months. Blood values, especially liver transaminases have to be monitored on regular basis. Again, in many patients oral antifungals have to be withdrawn, because of side effects. Furthermore, in some patients the therapy was not efficient, or a relapse occurred within a relatively short period of time.

1) Praxis für Dermatologie, Sendlinger Tor Platz 9, D-80336 München

2) Praxis für Dermatologie, Brienner Straße 14, D-80333 München

3) Praxis für Dermatologie und Allergologie, Bauseweinallee 2, D-81247 München

Since 2009 a novel approach by repeated use of a Nd:YAG-Laser, applying infrared radiation at 1064 nm, was added to the therapeutic spectrum. The short pulsed infrared beam passes through the nail plate and the nail bed, to create heat for an inactivation of the fungus, leading to outgrowth of a clear nail. The exact mechanisms of action are so far not determined in detail, but several studies showed the efficacy and thermolytic processes are discussed to be involved. Due to the short-pulsed doses and the small diameter of the laser beam, this procedure can be carried out with no, or very little harm and so far no severe side effects have been observed in our 600 patients treated within the last 5 years. Patients with mild, moderate and severe onychomycosis were treated by a triple therapy, the Munich protocol, as published before (Messer et al. 2012): 1.) atraumatic preparation of the white debris, 2.) LASER treatment by the 1064 nm short-pulsed Nd:YAG-Laser, 3.) continuous co-treatment with antifungal cream put to the tip of the nail plate and the paronychium. Clinical controls were repeated every 2–4 months and the laser procedure was repeated, if necessary. Clear growth of nails could be observed in most of the cases. Besides photographic documentation and dermoscopy, for grading of the disease, the onychomycosis severity index (OSI) was applied. To our best knowledge, we here show for the first time complete remission of onychomycosis (OSI=35) and sufficient cosmetic results after Nd:YAG-Laser therapy of toe nail fungus. Furthermore, the use of an optical coherence tomogram (OCT) was very useful for diagnosis and for special indications, excluding residual disease and re-infections. We here present patients with mild, moderate and severe onychomycosis before and after treatment. Two cases are discussed in detail, in which the OCT could give additional information. The first patient presented with a long history of unsuccessful treatment before. In the second patient, a severe onychomycosis could be cured by Nd:YAG-laser and adjuvant treatment with terbinafine cream and amorolfin lacquer without any systemic antifungals. To our experience mild, moderate and severe onychomycosis could be cured efficiently and without any side effects by the Munich protocol of Nd:YAG-Laser treatment, and this treatment thus can replace the systemic therapy regimen in many patients.

EINLEITUNG

Die Therapie der Onychomykose mit dem Nd:YAG-Laser ist neu und wird in der Dermatologie kontrovers diskutiert. Da die Füße von immer mehr Menschen mehr Zeit in geschlossenen Schuhen verbringen und die Lebenserwartung zunimmt, ist weltweit eine ansteigende Inzidenz für die Onychomykose zu erwarten. Die Infektion des menschlichen Nagelorgans mit Fadenpilzen mit bis zu 10 % in unserer Bevölkerung ist somit eine der häufigsten Erkrankungen überhaupt. Bei über 90 % der nachgewiesenen Fälle sind die Dermatophyten *Trichophyton rubrum* und *mentagrophytes* als Erreger isoliert worden [1]. Die Höhe der Inzidenz wird bestimmt durch das Lebensalter und begleitende Faktoren, wie angeborene oder erworbene Immundefizite, immunsuppressive Erkrankungen – wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Durchblutungsstörungen, Chemotherapie, sowie Traumata und orthopädische Probleme. Den Beginn der Erkrankung erleichtern oft mechanische Belastungen beim Sport (athlet's foot), oder zu enges Schuhwerk und orthopädische Fehlstellungen, die zu Keratosen,

Onycholyse und Onychodystrophie führen. Kofaktoren sind eine *Tinea pedum*, Hämatome, sowie auch Kälte und feuchtes Milieu durch geschlossene Schuhe. Übertragungsmöglichkeiten bestehen überall, Zuhause oder in Gemeinschaftsduschen wie in Sportstätten, Bergwerkskauen, Schwimmbädern und Hotels. Auch die Nutzung von Leihshuhen bei Bowling, Ski- oder Schlittschuhlauf kann eine Ansteckung erleichtern.

Eine ganz besondere Rolle spielt jedoch das oft zu beobachtende langsamere Nagelwachstum und die trockenere und risige Hornsubstanz der Fußnägel bei zunehmendem Lebensalter. Nicht zuletzt gibt es aber auch individuelle, möglicherweise genetische Faktoren, die eine Onychomykose abwehren, oder aber begünstigen können.

ETABLIERTE THERAPIEN DER ONYCHOMYKOSE

Die Initialtherapie wird meistens mittels antimykotischem Nagellack oder Lösungen begonnen. Es stehen eine Reihe von spezifischen Antimykotika unterschiedlicher Klassen wie Azole (Clotrimazol, Miconazol, Bifonazol, Sertaconazol), Hydroxy-pyridone (Ciclopiroxolamin), Allylamine (Naftifin, Terbinafin) und Morpholine (Amorolfin) zur Verfügung. Die fortgeschrittene *Tinea unguium* zeigt grundsätzlich ein sehr schlechtes Ansprechen auf eine äußerliche Therapie mit Antimykotika in Creme, Gel, Lösung oder Lack. Eine Monotherapie wird von den meisten Spezialisten jedoch nicht als ausreichend erachtet, es gilt daher eine Kombinationstherapie aus verschiedenen Wirkstoffen als vorteilhaft [2, 3]. Trotzdem kommt es unter äußerlicher Therapie bei sehr vielen Patienten zur weiteren, langsamen Zerstörung des Nagelorgans.

Sollte eine Behandlung mit antimykotischen Externa nicht ausreichen, werden zusätzlich systemische Präparate empfohlen. Diese beinhalten Azole wie Itraconazol, oder Fluconazol, oder aber das Allylamin Terbinafin. Die Therapie mit Itraconazol erfolgt in Zyklen mit täglicher Tabletteneinnahme über eine Woche, gefolgt von einer 3-wöchigen Pause, der sogenannten Intervalltherapie. Fluconazol und Terbinafin werden als tägliche Dauertherapie gegeben. Die Therapiedauer ist nach Packungsbeilage mit 3 Monaten für Itraconazol oder Terbinafin und 6–12 Monaten bei Fluconazol angegeben. Durch konsequente Entfernung von krümeligem Nagelmaterial konnte ein besseres Ansprechen erreicht werden [3, 4]. Drei Monate Therapiedauer reichen bei den meisten Patienten aber nicht aus und eine orale Therapie von 6–9 Monaten oder länger ist keine Seltenheit. Außerdem wird die orale antimykotische Therapie mit Terbinafin, abweichend von der zulassungsbedingten Empfehlung der Hersteller, in einigen Zentren in Intervallen, oder nach einer Initialphase in deutlich niedrigerer Dosierung weiter geführt.

Bei einem sehr massiven Befall der Nägel, bis in die Wachstumszone des Nagelorgans, wurde eine kombinierte „Dreier“-Therapie, bestehend aus Abtragen des Nagelmaterials durch vorangehende atraumatische Präparation der befallenen Nägel mit Feilen oder Fräsen, oder mit harnstoffhaltigen Externa (20–40 % Urea), und zusätzlicher äußerlicher Therapie mit antimyzetischem Lack (Amorolfin 5 %) und einer erregerabhängigen systemischen

Erster Schritt Nach Indikationsstellung und fotografischer Dokumentation	Atraumatische Reduktion / Entfernung von zerstörtem Nagelmaterial (Krümel Nagel)	Mechanisches Schleifen
Zweiter Schritt Nach Dermatoskopie	Ersttherapie mit Nd:YAG-Laser (1064 nm)	3–4 Durchgänge, je nach Stärke des Befalls
Dritter Schritt Kontinuierliche adjuvante, äußerliche Therapie	Anwendung antimykotischer Externa, jeden 2. Tag, an Nagelkanten und Paronychium	Terbinafin-Creme, Ciclopiroxolamin-Creme, Ciclopiroxolamin-Lack, Amorolfing-Creme, Amorolfing-Lack
Zusätzlich: Prävention von Pomadenkrusten	Reinigung mit einer Handbürste	Wöchentlich
Wichtig: Regelmäßige klinische Kontrollen	Fotodokumentation, Dermatoskopie, OCT, gezielte Lasertherapie	nach 2–4, 4–6, 6–8, 9–12 Monaten

Tab. 1: Münchner Modell der Therapie der Onychomykose mittels Nd:YAG-Laser [10, 11].

Therapie, mit z. B. Terbinafin-Tabletten, empfohlen (AWMF-Leitlinie, expired 2010).

Als unerwünschte Nebenwirkungen können bei oraler Antimykotikagabe erhöhte Leberenzymwerte, Übelkeit, Geschmacksverlust, oder seltenst schwere Hautreaktionen auftreten. Um eine beginnende Leberfunktionsstörung rechtzeitig zu erkennen, müssen regelmäßige Blutwertkontrollen durchgeführt werden. Die therapeutischen Erfolgsraten der oralen Antimykotika sind auch nicht immer zufriedenstellend und die Therapie ist meist nicht viel länger wirksam, als das Präparat eingenommen wird. Besonders wichtig ist auch hier der Hinweis darauf, dass auch eine systemische Therapie nicht vor einer Reinfektion schützt [5].

DAS MÜNCHNER MODELL DER ND:YAG-LASER-THERAPIE

Seit 2009 wurde ein Nd:YAG-LASER speziell zur Therapie der Onychomykose optimiert, der Pinpointe™ Footlaser (Nuvolase, CA). Für die Indikation der Normalisierung der Nagelsubstanz (clearance of the nail plate) wurde erstmals 2010 die FDA-Zulassung in den U.S.A. und die CE-Zulassung in Europa erteilt [6–8]. Mittlerweile gibt es in Deutschland sehr viele Praxen, vorwiegend von Dermatologen, aber auch Ärzten anderer Fachrichtungen, welche die Therapie der Onychomykose mit Lasern unterschiedlichster Wellenlängen und Energiedichten anbieten. Obwohl mehrere Veröffentlichungen von offenen Studien den deutlichen Vorteil dieser Therapie gezeigt haben, wird allzu oft an den alten Therapieschemata mit äußerlichen Therapie-maßnahmen oder oraler Antimykotikagabe festgehalten. Zudem

Betroffenes Areal		Nähe zur Matrix		Subunguale Hyperkeratose	
Betroffene Fläche der Nagelplatte in %	Punkte	Betroffenes Gebiet gemessen vom distalen Nagelrand	Punkte	Vorhanden	Punkte
0	0			Nein	0
1–10	1	unter 1/4	1	Ja	10
11–25	2	1/4 – 1/2	2		
26–50	3	1/2 – 3/4	3		
51–75	4	über 3/4	4		
76–100	5	Matrixbefall	5		

Höchste mögliche Gesamtpunktzahl: 5 x 5 + 10 = 35

Tab. 2: Onychomycosis Severity Index (OSI) (Carney et al. 2011, 17). Die betroffene Fläche der Nagelplatte wird in 5 Stufen eingeteilt und jeder Schweregrad erhält entsprechend eine Punktzahl von 1 bis 5. Das betroffene Areal, gemessen vom anatomischen distalen Nagelrand her wird ebenfalls in 5 Stufen eingeteilt und einer Punktzahl von 1 bis 5 zugeordnet. Das Ergebnis wird multipliziert. Zusätzlich erfährt das Ergebnis eine Erhöhung des Wertes um weitere 10 Punkte, wenn eine subunguale Hyperkeratose von mehr als 2 mm gefunden wird.

kommen aber auch zweifelhafte Therapieansätze mit sehr häufigen Laserterminen (wöchentlich, monatlich) oder fragwürdiger Wirkung der Lasertherapie ins Spiel.

Daher möchten wir hier über unsere nun über 5-jährige Erfahrung mit zwei verschiedenen Lasersystemen (Nd:YAG, 1064 nm) berichten. Eine einmalige Therapie mit dem PinPoint™ Footlaser (Fa. Nuvolase, Cynosure, USA) [7–16] oder dem Genesis plus (Fa. Cutera, USA) kann zum Herauswachsen eines gesunden proximalen Anteils der Nägel innerhalb von etwa 3 Monaten führen. Um einen anhaltenden Effekt zu erreichen, und um ein erneutes Einwachsen der Mykose zu verhindern, erfolgt nach 2–4 Monaten eine zweite Nd:YAG-Lasertherapie zur Denaturierung von Pilzmaterial im Nagel und Nagelbett. Je nach Schwere des Befundes und besonders bei älteren Patienten reicht die einmalige Laserbehandlung nicht aus. Einige Patienten, bei welchen es zu einer Besserung nach einmaliger Laseranwendung gekommen war, hatten nach 6 Monaten wieder ein verschlechtertes klinisches Bild mit erneutem Einwachsen der Onychomykose, wie vor der Therapie. Dies lässt deutlich werden, dass die Nd:YAG-Lasertherapie nur zeitlich begrenzt wirksam ist und dass die betroffenen Nägel nicht vor einer Reinfektion geschützt sind.

Insbesondere, da es über die vorgeschädigten distalen Nagelanteile als Eindringpforten sehr leicht wieder zu einer Reinfektion kommen kann. Nach diesen Erkenntnissen wurde seit 2010 die Notwendigkeit einer Dreiertherapie nach dem



Abb. 1:
Betroffene Fläche der Nagelplatte (in Prozent):
 ca. 45% – 3 Punkte
Betroffenes Gebiet, gemessen vom distalen Nagelrand:
 > 3/4 – 3 Punkte
Subunguale Hyperkeratose, größer als 2 mm:
 Nicht vorhanden – 0 Punkte

Münchener Modell der Pinpoint™-Footlaser-Therapie abgeleitet [10]: 1. Reduktion des weißlichen, krümeligen Nagelanteils mittels atraumatischer Nagelpräparation, 2. Lasertherapie mit dem Pinpoint™ Footlaser (Nd:YAG-Laser, 1064 nm, ultragepulst), 3. Konsequente Prophylaxe mit einer Antimykotika-Creme (Tab. 1).

Eine Kontrolle wurde nach 2–4 Monaten vereinbart. Bei stabilem, festem Nagelbild, ohne weißliche, krümelige Anteile, subunguale Keratose, oder Risse, wurde auf eine zweite Nd:YAG-Lasertherapie verzichtet. Bei den weiteren Patienten wurde die Wiederholung dieser Therapiemaßnahmen in Abständen von 2–4 Monaten in Zyklen durchgeführt [10, 11].

Zur klinischen Beurteilung des therapeutischen Erfolgs wurde die Schwere der Onychomykose mittels Onychomycosis



Abb. 2: Darstellung von Großzehennägeln, die nach dem Therapiekonzept des Münchener Modells (10) bei leichtem (Oben), mittelschwerem, moderaten (Mitte) und starkem Befall (Unten) behandelt wurden. Die Großzehennägel der 9 Patienten sind entsprechend des Onychomycosis Severity Index (OSI) beurteilt (17). Die Befunde vor (links) und etwa 1 Jahr nach Therapiebeginn (rechts) sind dargestellt.

Severity Index (OSI) evaluiert (Abb. 1 und Tab. 2). Die rasche Beurteilung des Schweregrades erfolgt an einem individuellen Nagel, kann aber auch nach einer Fotografie erfolgen. Faktoren wie prozentualer Befall der Nagelplatte, Entfernung des Befalls zur Matrixregion sowie Vorhandensein einer subungualen Hyperkeratose von über 2 mm werden berücksichtigt. Für die ersten beiden Faktoren werden Punkte von 1 bis 5 verteilt. Für das Vorhandensein einer subungualen Hyperkeratose werden noch einmal 10 Punkte vergeben. Zur Berechnung des OSI erfolgt für die Punktzahl der ersten beiden Faktoren (1. prozentualer Befall, 2. Entfernung von der Matrix) eine Multiplikation. Zum Ergebnis werden weitere zehn Punkte addiert, wenn eine subunguale Hyperkeratose von mehr als 2 mm vorliegt. So kann der Schweregrad des Befalls an einem Nagel graduell erfasst und mit maximal 35 Punkten klassifiziert werden [17].

Nach Anamnese, klinischer Einschätzung und den mykologischen Vorergebnissen erfolgt die Indikationsstellung zur Lasertherapie, ähnlich der zur systemischen Therapie. Es wird eine aussagekräftige Fotografie aller 10 Zehennägel angelegt. Dabei sollte, wenn befallen, das Subungium dargestellt sein. Sehr vorteilhaft ist die Dermatoskopie der befallenen Nägel. Dabei zeigt schon die 10-fache Vergrößerung (Dermatoskop, Fa. Heine) das Befallsmuster sehr deutlich auf und verbessert so die Einschätzung des zu therapierenden Gebiets.

Viel genauer können Nagelveränderungen und Pilzbefall mit einer hochauflösenden Methode, der Optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) dargestellt werden [18–21]. Die OCT-Diagnostik basiert auf einer schnell durchführbaren Bildgebung in Schwarz-Weiß, mittels kohärenter LASER-Strahlung (Infrarot). Mit Computer-gesteuerter Messtechnik wird ein Schnittbild in Real-time-Darstellung gebildet (Tomogramm). Dieses kann durch Datenverarbeitung in einer 3D-Annäherung von oben geschnitten und in einem zweiten Fenster (En-Face-Modus-OCT) gleichzeitig eingesehen werden. In dieser Arbeit wurde das aktuelle Vivosight-Gerät der Firma Michelson Diagnostics, (Kent, Großbritannien) verwendet. Für Finger- und Fußnägel besteht eine ausreichende Eindringtiefe von 2 mm und die Auflösung reicht bis zu 7,5 µm. Das Vivosight-OCT arbeitet mit einem Klasse 1-Nd-YAG-Laser bei einer Wellenlänge von 1320 nm als Mehrstrahl-Scanner nach dem Fourier-Domain-Prinzip und wird ohne ein Medium, direkt auf das Nagelorgan aufgesetzt. Das Verfahren ist leicht praktikabel, nebenwirkungsfrei und

kann ohne merkliche Temperaturerhöhung jederzeit wiederholt werden. Als erstes wurde diese Technik routinemäßig in der Ophthalmologie zur Untersuchung der Gefäße des Augenhintergrundes, zum Beispiel bei retinalen und angiomatösen Prozessen eingesetzt. In der Dermatologie wird die OCT-Diagnostik zur Diagnose und Abgrenzung von nicht-pigmentierten Hauttumoren, wie aktinischen Keratosen, spinozellulären Karzinomen und Basalzellkarzinomen zu einer bedeutenden Domäne. Ein besonderer Vorteil besteht in der Art der Datenkonservierung und Datenbearbeitung. Die Befunde können mit dem En-face-Modus (EFM-OCT) nach Monaten verglichen, und somit in 2 Ebenen hinsichtlich des Fortschritts der Onychomykose-therapie beurteilt werden.

ERGEBNISSE

In unseren dermatologischen Praxen wird seit Anfang 2010 der PinPointe™-Footlaser eingesetzt. Mittlerweile wurden über 600 Patienten, zum größten Teil erfolgreich behandelt (Abb.1). Exemplarisch werden zwei Fallberichte von Patienten mit mittleren und schweren Befall an der Großzehe vor und nach der Nd:YAG-Lasertherapie vorgestellt. Die Diagnosesicherung erfolgte durch Anamnese, mikroskopischen oder kulturellen Erregernachweis, Polymerasekettenreaktion sowie Dermatoskopie und mittels OCT. Die Behandlung erfolgte bei allen Patienten nach dem Münchner Modell der Nd:YAG-Lasertherapie. Wenn notwendig, wurde eine podologische Komplettbehandlung vor der Nd:YAG-Lasertherapie eingeleitet.

Bei allen Patienten wurde die äußerliche Anwendung von Terbinafin-Creme an jedem 2. Tag an der Nagelkante und dem Paronychium als adjuvante antimykotische Therapie von den Patienten selbst vorgenommen.

FALLBERICHT 1

Die 57-jährige Patientin stellte sich am 7. Januar 2013 erstmals mit einer vorab kulturell gesicherten Onychomykose vor. Die Erstdiagnose erfolgte extern bereits im Jahr 2002 und die Patientin befand sich seitdem in kontinuierlicher Behandlung. Dabei kamen verschiedene Ansätze von topischen Therapeutika mit antimykotischem Nagellack (Cyclopiroxolamin, Amorolfin), sowie mehrere Therapiezyklen mit Terbinafin-Tabletten (250 mg/

Präparat (oral)	Dosis	Einnahmefrequenz	Zeitraum
Terbinafin	250 mg	1/die	April bis Oktober 2006
Terbinafin	250 mg	1/die	Oktober 2008 bis Januar 2009
Terbinafin	250 mg	1/die	Oktober 2009 bis April 2010
Terbinafin	250 mg	1/die	Dezember 2010 bis September 2011
Terbinafin	250 mg	1/die	Februar und März 2012
Terbinafin	250 mg	1/die	Mai bis Oktober 2012

Tab. 3: Zeitintervalle der Einnahme von systemischen Antimykotika von April 2006 bis Oktober 2012 bei der Patientin des Fallbeispiel 1. Es wurden insgesamt 36 Packungen à 28 Tabletten an Terbinafin verschrieben.

die) zum Einsatz (Tab. 3). Die Therapie mittels Nagellack wurde bis Januar 2013 regelmäßig weiter geführt.

Extern wurde systemisch eine Therapie mit Terbinafin-Tabletten (Lamisil), intermittierend in den Jahren 2006, 2008, 2009, 2010, 2011 sowie 2012, zumeist über einen Zeitraum von je 3–4 Monaten hinweg, versucht. Die tägliche Dosis betrug dabei je eine Tablette Terbinafin (250 mg) (Tab. 3).

Die empfohlenen, regelmäßigen Laborwertkontrolltermine mit Blutentnahmen wurden durchgeführt. Eine vorübergehende Besserung wurde von der Patientin angegeben. Nach Absetzen der oralen Therapie kam es aber jedes Mal zu Rezidiven. Leberenzymwerterhöhungen oder andere Nebenwirkungen wurden verneint.

Auf Grund des fehlenden anhaltenden Erfolges wurde zwischen August und Dezember 2012 extern eine Therapie mit 10 Zyklen einer Lasertherapie in wöchentlichem Abstand durchgeführt. Zum Einsatz kam ein lang-gepulster Nd:YAG-Laser, Gentle-YAG (Fa. Syneron, 1064 nm). Dieser Laser ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht für die Behandlung der Onychomykose zugelassen, wird auch nicht als solcher beworben. Die Behandlung wurde subjektiv von der Patientin auch nicht als „gentle“ empfunden. Eine japanische offene Studie findet sich jedoch zur Anwendung des Gentle-YAG zu dieser Indikation, in der es zumindest zeitweise zu einer Verbesserung der Befunde bei Onychomykose kam [14].

Eine erneute mykologische Untersuchung nach der extern durchgeführten Nd:YAG-Lasertherapie erbrachte einen negativen Kulturbefund im Dezember 2012. Eine zufriedenstellende Verbesserung des Erscheinungsbildes stellte sich jedoch nicht ein.

Bei Erstvorstellung zeigte die Optische Kohärenz-Tomographie (OCT)-Untersuchung im Januar typische Zeichen einer floriden Onychomykose wie „dots“, „bars“ und „arcs“ und bestätigte die Diagnose (Abb. 3a). Nach Dermatoskopie und Anlage einer digitalen Fotografie sowie einer Probenentnahme zur mykologischen Diagnostik erfolgte die Erstbehandlung nach dem Münchner Modell mit 17.000 Laserimpulsen mittels PinPointe™-Footlaser. Es wurde die adjuvante topische Therapie mit Terbinafin-Creme an den Nagelvorderkanten und am Paronychium, jeweils morgens an jedem 2. Tag, zur äußerlichen Therapie eingesetzt. Regelmäßige Wiedervorstellungstermine in 3-monatigen Abständen (März, Juni, Oktober 2013) wurden wahrgenommen.

Die mykologische Laboruntersuchung erbrachte sowohl im Nativpräparat, als auch in der Kultur negative Ergebnisse.

Ab Juni 2013 zeigte sich eine deutliche Besserung des Befundes und eine Nachbehandlung mit 8.000 Laserimpulsen (PinPointe™-Laser) zur Erhaltung des Therapiererfolges wurde vorgenommen. Im September 2013 wurde eine weitere Kontrolle durchgeführt; bis dahin leichte Verbesserung des Befundes. Es wurde eine erneute Behandlung mittels PinPointe™-Laser (12.000 Laserimpulse) und ein Kontroll-OCT am 9. Oktober 2013 durchgeführt (Abb. 3b). Dabei zeigte sich sowohl im OCT, als auch bei der klinischen Untersuchung (D I links, Rückgang des OSI von 12 auf 2) wieder eine Besserung des Befundes. Im OCT waren nur noch geringe Zeichen für Onychomykose, marginal in den befallenen Arealen zu erkennen. Subjektiv bestand

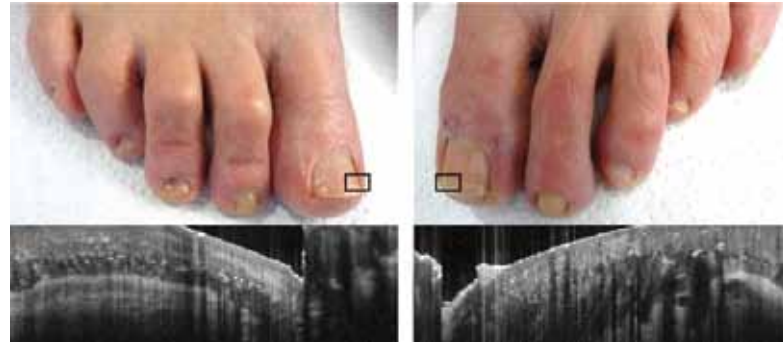


Abb. 3a: Übersichtsaufnahme der Füße einer 57-jährigen Patientin vor Beginn der Behandlung mittels PinPointe™-Laser. Darunter befindet sich jeweils ein OCT des distalen medialen Anteils der Großzehen. Im OCT deutlich sichtbare Ansammlungen von hyperreflektiven punkt- bis bogenförmigen Signalen, vor allem im Bereich des Falzes und unter der Nagelplatten.

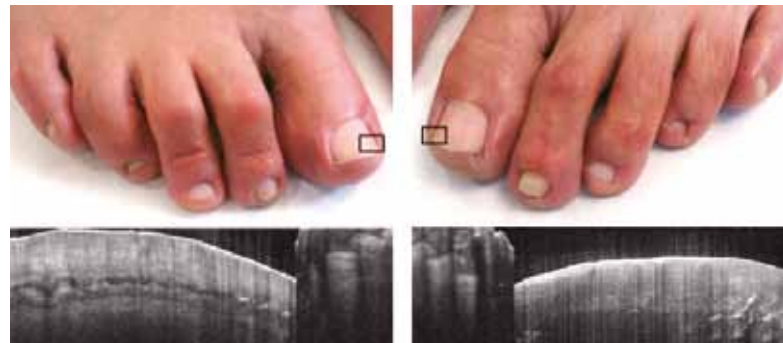


Abb. 3b: Übersichtsaufnahme der Füße der selben Patientin während der Behandlung mittels PinPointe™-Laser. Darunter findet sich jeweils ein OCT des distalen medialen Anteils beider Großzehen. Es kommen deutlich weniger hyperreflektive Dots und Arcs zur Darstellung.

bereits von Seiten der Patientin nach neun Monaten Nd:YAG-Lasertherapie nach dem Münchner Modell deutliche Zufriedenheit. Weitere Behandlungs-, beziehungsweise Kontrolltermine wurden mit der Patientin vereinbart.

FALLBERICHT 2

65-jähriger Patient mit schwerer Onychomykose an mehreren Zehennägeln, seit mehr als 5 Jahren unter Therapie. Ein kultureller Pilznachweis wurde extern als positiv erbracht. Äußerliche Therapiemaßnahmen mit Antimykotika in Form von Lacken und Cremes wurden ohne Erfolg eingesetzt. Eine orale Therapie mit Terbinafin-Tablettengabe wurde nicht vertragen und nach kürzester Zeit aufgrund von intestinalen Beschwerden wieder abgesetzt. Der Befund verschlechterte sich erheblich durch einen longitudinalen Riss, der den medialen Anteil des linken Großzehennagels teilte (Abb. 4a). Die durchgeführte OCT-Untersuchung der Zehen bewies den Befall bis zur Matrix (Abb. 4a, rechts). Weitere Zehennägel waren zusätzlich betroffen. Eine Nd:YAG-Lasertherapie mit dem Gerät Genesis plus (Fa. Cutera) wurde gewählt, da bei diesem Gerät durch die größere Spotöffnung und



Abb. 4a: Übersichtsaufnahme beider Füße vor Beginn der Genesis-plus-Nd:YAG-Therapiesitzung. Regelmässige Kontrolltermine und Nd:YAG-Lasertherapien erfolgten in 3-monatigen Abständen. Vergrößerte Darstellung des linken Großzehenagels mit Onychoschisis. Nach Optischer Kohärenz-Tomographie (OCT) Befall bis in die Matrix nachweisbar (Rechts). Zur Therapie wurde das Gerät Genesis plus (Fa. Cutera) mit 2000 Laserimpulsen (14 J/cm^2) eingesetzt.



Abb. 4b: Klinischer Befund nach 9 Monaten nach der Genesis-plus-Nd:YAG-Lasertherapie. Der linke Großzehenagel ist nahezu komplett durchsichtig, die Onychoschisis wieder geschlossen. Lediglich die distalen Nagelkanten und die Oberfläche weisen noch residuale Befunde und weißliche Anteile auf. Der proximale Anteil der Nagelplatte zeigt ein gesundes, pilzfreies, lamelläres Nagelwachstum auf (Abb. 4b, rechts). Der OSI ist von initial 30 auf 6 gesunken.

eine stufenlos regelbare Energiezufuhr eine sehr hohe Energiedosis den keratotischen Nagelanteil besser durchdringen kann. 2.000 Impulse (14 J/cm^2) pro Sitzung wurden appliziert. Die adjuvante Therapie wurde nach dem Münchner Modell mit äußerlicher Anwendung von Amorolfín-Creme (jeden 2. Tag) und zusätzlich Amorolfín-Lack (1 mal wöchentlich) durchgeführt. Nach Wiedervorstellung in Abständen von 3 Monaten kam es kontinuierlich zu einer Befundverbesserung (Abb. 4 b).

Im Rahmen der erneuten Ausbildung einer gesunden Nagelplatte verfestigte sich die Onychoschisis von basal und proximal. Die Verwendung von Amorolfín in Creme, tagsüber während des Tragens von Schuhen, verschafft neben der

antimykotischen Wirkung auch eine gewisse Elastizität, die der Abheilung zuträglich ist. Die wöchentliche Anwendung von Amorolfín-Lack hingegen kann die Restitution der Oberfläche spezifisch unterstützen. Die tiefen Schichten des Nagels und die Matrixregion jedoch sind nur durch die durchdringenden Infrarot-Pulse erreichbar. Die Kombination dieser Maßnahmen war nach 3 Nd:YAG-Lasertherapie-Zyklen (je 2.000 Impulse, 14 J/cm^2) erfolgreich (März, Juni, Oktober 2015). Das Vorgestellte Therapieregime wird derzeit in unserer Arbeitsgruppe an mehreren Patienten evaluiert (Manuskript in Vorbereitung).

Die kontinuierliche Verbesserung der Nagelbefunde wurde mittels begleitender OCT-Untersuchungen bestätigt. Die vorab bestehende Onychoschisis ist nun komplett geschlossen. Die Nagelplatte zeigt noch gewisse Restbefunde für Onychomykose im OCT (Abb. 4b). Der Patient ist mit dem stark verbesserten kosmetischen Ergebnis zufrieden und es ist zu erwarten, dass nach weiteren 3 Monaten die Nd:YAG-Lasertherapie abgesetzt werden kann.

DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirksamkeit der kombinierten Nd:YAG-Lasertherapie mit einer kontinuierlichen externen Anwendung von Antimykotika-Creme, jeden 2. Tag, zur adjuvanten Therapie hat sich in unseren Händen seit nun mehr als 5 Jahren bei über 80% der Patienten mit deutlichen Therapieerfolgen bestätigt. Dieses Münchner Modell der Nd:YAG-Lasertherapie der Onychomykose vereint die therapeutischen Ansatzpunkte einer in die Tiefe und bis zur Matrix des Nagelorgans reichenden thermolytischen Behandlung in einem wiederholbaren Ansatz und der Ko-Therapie mit Antimykotika-Creme, welche die Eindringpforten an Nagelkante und Paronychium schützt. Nicht zuletzt kommt hinzu, dass durch eine regelmäßige Nagelpflege und die mechanische Entfernung von krümeligen Nagelanteilen, sowohl die äußerliche Therapie unterstützt wird (3, 4), als auch das Eindringen und somit die Effizienz der Laserbehandlung verbessert wird.

An den hier exemplarisch gezeigten 11 Patienten mit leichtem, mittlerem und schwerem Befall der Großzehenagel konnte innerhalb eines Jahres eine deutliche Besserung der klinischen (klinische Bilder und OSI), sowie der OCT-Befunde beobachtet werden (Abb. 2–4). Es zeichnete sich bei fast allen Patienten mit leichtem Befall nach 9 Monaten, bei mittlerem und schwerem Befall nach 12 Monaten ein therapeutischer Durchbruch ab.

Initiale OSI-Scores von 10–25 ergaben nach 9 Monaten nur noch ein Viertel oder weniger. Bei mittelschwerem und schwerem Befall ist eine Therapiedauer nach dem Münchner Modell von etwa einem Jahr oder länger notwendig. Dieses hängt auch deutlich von der Wachstumsgeschwindigkeit durch individuelle Verhältnisse und vor allem dem Alter der Patienten ab. Bei schwersten Fällen mit orthopädischen Fehlstellungen und chronischer mechanischer Belastung der Nagelkanten oder Nagelplatten können auch längere Behandlungszeiten, gegebenenfalls mit gestreckten Intervallen, notwendig werden.

An unserem Kollektiv wurde deutlich, dass ohne jegliche Zugabe von systemischen Antimykotika die Nd:YAG-Lasertherapie

in der Lage ist, eine schwere, tiefe Onychomykose im Rahmen des Münchner Modells auszuheilen, und somit eine Tabletten-gabe zu ersetzen.

Leider besteht aber bis dato eine große Verunsicherung hinsichtlich des geeigneten Lasers und der richtigen zeitlichen Intervalle bei der Anwendung. Dadurch kommt es zu vielen unterschiedlichen Ansichten und auch Studienergebnissen [8–16].

In unseren Händen hat es keinen Sinn gemacht, in monatlichen Abständen [12, 22], oder kürzer, eine Nd:Yag-Lasertherapie durchzuführen. Die Nägel müssen erst wachsen und der Einsatz des Nd:YAG-Lasers erfolgt problemorientiert, auf die Bereiche, die trotz des vorherigen Einsatzes noch nicht klar herauswachsen. Die podologische Behandlung vor der Lasertherapie hilft dabei den krümeligen Nagelanteil zu verkleinern und die adjuvante äußerliche Therapie reduziert die Gefahr eines erneuten Schubes der Erkrankung.

Neben der Wahl der richtigen Intervalle, besteht heute ein großer Unterschied in der Anwendung des richtigen Lasergerätes für die Onychomykose-therapie. Viele Studien sind auch daher nicht miteinander vergleichbar. Heiße Zehennägel vermögen viele Geräte zu produzieren. Die Kunst besteht jedoch in der Einbringung einer möglichst großen Energiemenge (Dosis) unterhalb der Nagelplatte, ohne diese zu schnell zu erhitzen. Das optimierte Gerät hierfür ist der PinPointe™-Laser (Fa. Cynosure), da dieser über eine sehr kleine Öffnung (Spotgröße) und einen ultragepulsten Modus verfügt. Somit erhitzt sich die Nagelplatte nicht so schnell.

Die Behandlung mit dem Infrarotlaser Genesis plus (Fa. Cutera) stellt sich in unseren Händen ebenso als schmerzfrei und effektiv dar, obwohl dieser an Energie stärker ist, und über einen größeren Spot verfügt. Die Schmerzschwelle kann vom Anwender mittels eines eingebauten Temperatursensors erahnt und dadurch unterschritten werden. Der Wechsel zwischen den Nägeln erfolgt rascher. Die Anwendung geht schneller und die Laserzeit bis zum Erreichen des Therapiezieles ist kürzer. Zudem dringt der Genesis plus-Laser tiefer ein und es können dickere Nagelanteile durchdrungen und erhalten werden. Dies bedeutet, dass die befallenen Nagelplatten oft nicht komplett débridiert werden müssen.

Neben den Nd:YAG-Lasern gibt es noch Diodenlaser und Infrarotlaser mit anderen Trägerstoffen, welche daher in anderen Wellenlängen arbeiten. Die schnell gepulsten Systeme PinPoint™ Footlaser (Fa. Cynosure) und Genesis plus (Fa. Cutera) sind genau auf die Anforderungen zur Behandlung des Nagelorgans eingestellt und wurden zuerst in den USA zu dieser Indikation zugelassen (Tab. 4).

Es ist nicht jeder Nd:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 1064 nm zur Therapie einer Onychomykose geeignet. Entscheidend sind Faktoren wie Energiedichte, Pulsfrequenz und Durchmesser des Laserstrahls. Damit erklärt sich unter anderem, weshalb es in einigen offenen Studien nicht zu den gewünschten positiven Ergebnissen gekommen ist.

Eine Methode, das Befallsmuster der Nägel genau zu untersuchen, ist neben einer Dermatoskopie, die Optische Kohärenz-Tomographie (OCT) [10, 18–21]. Mit diesem Verfahren kann man in zwei Ebenen das genaue Befallsmuster anhand der unterschiedlichen Dichte zwischen Luft und Keratin visualisieren. Die Einschlüsse der obligat von Sauerstoff abhängenden Trichophyten sind somit weißlich in der Darstellung und sehr gut zu erkennen. Weitere Nagelveränderungen wie z. B. Zysten, Warzen oder eine Psoriasis der Nägel sollten differenzialdiagnostisch mit in Betracht gezogen werden [23]. Ob in den Lufteinschlüssen eine floride Mykose besteht, ist natürlich nur mittels Polymerasekettenreaktion oder anhand anderer Pilznachweise schlussendlich zu beweisen. Eine initiale Onychomykose, oder auch ein Rezidiv sind mittels OCT sehr gut diagnostizierbar, sodass die Nd:YAG-Lasertherapie in der Durchführung sehr von diesen Informationen profitiert und im Verlauf eine gezielte Lasertherapie möglich ist.

Auch bei maximaler Ausprägung einer Onychomykose kann durch die Nd:YAG-Lasertherapie der Onychomykose eine systemische Antimykotikagabe ersetzt werden. Regelmäßige Kontrollen, wiederholbare atraumatische Nagelpräparation und äußerliche adjuvante Therapie mit topischen Antimykotika sind allerdings für den Therapieerfolg von größter Bedeutung. Bei dem zweiten Patienten wurde neben der Antimykotika-Creme noch ein fester Amorolfn-Nagellack einmal wöchentlich auf die Nageloberfläche aufgetragen. Wir sehen darin Vorteile, um bei zerstörter Nageloberfläche wieder eine gesunde, integere Nageloberfläche zu erreichen (Abb. 4b).

Gerät	Hersteller	Typ	Energiedichte/ Leistung	Spotgröße	FDA-Zulassung (510 K)
PinPointe	Cynosure	Nd:YAG 1064 nm	25,5 J/cm ²	1–1,5 mm	10/2010
Genesis Plus	Cutera	Nd:YAG 1064 nm	5–40 J/cm ²	1 mm / 5 mm	04/2011
Varia Breeze	Cool Touch	Nd:YAG 1064 nm	n.a.	1 mm	11/2011
Joule Clear Sense	Sciton	Nd:YAG 1064 nm	max. 120 J/cm ²	n.a.	12/2011
Dualis SP (5)	Fotona	Er:YAG 2940 nm, Nd:YAG 1064 nm	35–40 J/cm ²	4 mm	03/2012
Noveon	Nomir Medical Technologies	Diodenlaser 870/930 nm	1,0–1,7 W/cm ²	1,3–1,9 cm	03/2014
FOX	A.R.C. Laser	Diodenlaser 1064 nm	10 Watt	4 mm	–

Tab. 4: Auswahl von Lasergeräten, die zur Therapie der Nagelmykose eingesetzt werden. Die Geräte PinPointe™-Laser (Fa. Nuvolase, Fa. Cynosure) und Genesis plus (Fa. Cutera) waren die ersten Laser mit einer Zulassung von der FDA. In Europa besteht die CE-Zulassung für diese Indikation.

Die Nd:YAG-Lasertherapie der Onychomykose nach dem Münchner Modell weist eine hohe Erfolgsrate bei praktisch nicht vorhandenen Nebenwirkungen auf. Eine Überhitzung des gesunden Materials ist kaum möglich, da der Patient dem behandelnden Arzt ausreichend früh das Signal zum Pausieren gibt. Die Vermeidung von Hitze als Schmerz hängt dabei besonders vom behandelnden Arzt ab und Schmerzen bedeuten insbesondere nicht, dass die Therapie besser wirkt und sollten vermieden werden.

Sehr wichtig ist bei diesem Therapieregime natürlich auch die Compliance der Patienten, da die äußerliche Antimykotikatherapie über einen sehr langen Zeitraum durchgeführt werden muss und nach Abschluss auch weiterhin, etwa 2 mal pro Woche, als eine pro-aktive Therapiemaßnahme den erneuten Befall verhindern kann.

Aufgrund des individuellen Nagelbefalls und der unterschiedlichen und komplexen Bedingungen während der Durchführung gehört die Lasertherapie der Onychomykose in die Hände der Dermatologen.

Interessenkonflikt:

G. Messer führt eine Studie für die Fa. Michelsen Diagnostics zum Nachweis einer Onychomykose mittels OCT durch.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Gerald Messer
 Facharzt für Dermatologie
 Sendlinger Tor Platz 9
 D-80336 München
 dr.gerald.messer@t-online.de
 www.Hautarzt-Messer.de

Literatur:

- Scher RK, Rich P, Pariser D, Elewski, Semin B. The epidemiology, etiology, and pathophysiology of onychomycosis. *Cutan Med Surg* 2013; 32 (Suppl 1): 2-4.
- Shemer A. Update: medical treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther* 2012; 25: 582-93. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01551.x.
- <http://www.dmykg.de/fileadmin/download/Leitlinien/Onychomykose.pdf>
- Potter LP, Mathias SD, Raut M, Kianifard F, Landsman A, Tavakkol A. The impact of aggressive debridement used as an adjunct therapy with terbinafine on perceptions of patients undergoing treatment for toenail onychomycosis. *J Dermatol Ther* 2007 18:46-52
- 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.
- Kozarev J, Vizintin Z. Novel laser therapy in treatment of onychomycosis. *J Laser Health Academy* 2010; 1: 1-8 .
- Harris DM, McDowell BA, Strisover J. Laser treatment for toenail fungus. In: Kollias N, Choi B, Zeng H, Malek RS, Wong BJ-F, Ilgner JFR, Gregory KW, Tearney GJ, Marcu L, Hirschberg H, Madsen SJ. *Proc of SPIE* 2009; 7161.
- Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. *Lasers Med Sci* 2012. DOI 10.1007/s10103-012-1232-y.
- Zhang R, Wang D, Zhuo F, Duan X, Zhang X, Zhao J. Long-pulse Nd:YAG 1064-nm laser treatment for onychomycosis. *Cin Med J* 2012; 125: 3288-3291.
- Messer G, Nguyen M, Kollmann-Hemmerich M, Deusch K. Die Revolutionierung der Behandlung der Onychomykose: Diagnostik mit Optischer Kohärenz-Tomographie (OCT) und Therapie mittels PinPointe-Footlaser und Antimykotikum-Creme. *Kosmet Med* 2012; 5: 176-81.
- Messer G, Nguyen M, Kollmann-Hemmerich M, Deusch K. Revolutionary changes in the therapy of onychomycosis: Implication of optical coherence tomography (OCT) and the PinPointe™-Laser. *Mycoses* 2013; 56 Suppl 2: 11.
- Hees H, Raulin. Lasertherapie der Onychomykose: Aktueller Stand. *Akt Dermatol* 2013; 39:278-82
- Hees H, Raulin C, Bäuml W. Der Laser in der Behandlung der Onychomykose: Eine In-vitro-Pilotstudie. *Laser treatment of onychomycosis: an in vitro pilot study. J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 10: 913-8.
- Noguchi H, Miyata K, Sugita T, Hiruma M, Hiruma M. Treatment of onychomycosis using a 1064 nm Nd:YAG Laser. *Med Mycol J* 2013; 54: 333-9.
- Carney C, Cantrell W, Warner J, Elewski B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser. *J Am Dermatol* 2013; 69: 578-582.
- Helou J, Maatouk I, Hajjar MA, Moutran R. Evaluation of Nd:YAG laser device efficacy on onychomycosis: a case series of 30 patients. *Mycosis*. Doi: 10.1111/myc. 12425 (Epub ahead of print).
- Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, DeCoster J, Elewski B. A new classification system for grading the severity of onychomycosis. *Onychomycosis severity index. Arch Dermatol* 2011; 147: 1277-82.
- Mogensen M, Thrane L, Joergensen TM, Andersen PE, Jemec GB. Optical coherence tomography for imaging of skin and skin diseases. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 196-202.
- Gambichler T, Orlikov A, Vasa R, Moussa G, Hoffmann K, Stücker M, Altmeyer P, Bechara FG. In vivo optical coherence tomography of basal cell carcinoma. *J Dermatol Sci* 2007; 45: 167-73.
- Aydin SZ, Ash Z, Del Galdo F, Marzo-Ortega H, Wakefield RJ, Emery P, McGonagle D. Optical coherence tomography: a new tool to assess nail disease in psoriasis? *Dermatology* 2011; 222: 311-3.
- Mogensen M, Thomsen JB, Skovgaard LT, Jemec GB. Nail thickness measurements using optical coherence tomography and 20-MHz ultrasonography. *Br J Dermatol* 2007; 157: 894-900.
- Nenoff P, Grunewald S, Paasch U. Laser therapy of onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; DOI:10.1111/ddg.12251.
- Löser CR, Reid L, Reeves N, Sweeney EM, Cotofana S. The human nail apparatus – an update on anatomy, pathology and treatment. *Kosmet Med* 2015; 5: 184-91.