

Diagnostik og behandling af neglesvamp

Jacob Tolstrup¹, Gregor Borut Jemec¹, Rasmus Krøger Hare², Maiken Cavling Arendrup^{2,3,4} & Ditte Marie Saunte¹



STATUSARTIKEL

- 1) Dermatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- 2) Afdeling for Bakterier, Parasitter og Svampe, Statens Serum Institut
- 3) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Rigshospitalet
- 4) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V10170785

Neglesvamp, onykomykose, er en hyppig lidelse, som er årsag til ca. 50% af alle negleforandringer [1]. I Danmark blev der i 2016 solgt 2.933.000 defineret døgndosis-tabletter terbinafin, der var ordineret i primærsektoren og hovedsageligt anvendes til behandling af neglesvamp. Mange patienter behandles for neglesvamp uden mykologisk verifikation af diagnosen. Der er derfor betydelig risiko for, at behandlingen er virningsløs, og at patienterne udsættes for en risiko for potentielle medicinske bivirkninger. Mykologisk verifikation og artsspecifik diagnose er derfor vigtig, da behandlingen varierer efter svampearten. En vellykket laboratoriediagnose er afhængig af korrekt prøvetagning og relevant undersøgelse af prøvematerialet. Det er vigtigt, at man ved ordination af svampemidler er orienteret i optimal prøvetagning, diagnostik og valg af antimykotisk behandling.

EPIDEMIOLOGI

I befolkningsbaserede undersøgelser angives prævalensen for neglesvamp til 4,3% (95% konfidens-interval: 1,9-6,8) i Europa og Nordamerika [2]. Prævalensen er højere hos nogle befolkningsgrupper end hos andre, f.eks. hos ældre og personer med sygdomme som psoriasis og diabetes mellitus samt immunsupprimerende [1, 3]. Sportsaktive eksponeres for svamp via fællesbade, og tætsiddende fodtøj øger risikoen for fodsvamp, som kan progredierte til neglesvamp. I de seneste år er der rapporteret om en stigning i antallet af børn, som har fået konstateret neglesvamp, med en prævalens på op til 2,6% [4].

ÆTIOLOGI

Svampe, som forårsager neglesvamp, kan overordnet opdeles i tre grupper; dermatofytter, gærsvampe og nondermatofytskimmelsvampe.

Dermatofytter

Disse er primært patogene, og infektion med dermatofytter i negle kaldes dermatofytosis unguium/tinea unguium. *Trichophyton rubrum* er den hyppigste årsag til neglesvamp, og mindst 50% af fingernegleinfektionerne og 90% af tånegleinfektionerne skyldes den [3, 5]. Tånegleinfektioner forudgås ofte af fodsvamp [6].

Gærsvampe

Candidosis unguium er hyppigere i fingerneglene end i tåneglene [7]. Da *Candida* er en del af den normale slimhinde flora, bør man overveje, om fundet af *Candida* er en kontamination, en kolonisation af en i forvejen beskadiget negl eller en regelret infektion. *C. albicans* [8] er den hyppigst isolerede specie, men også non-*albicans*-species som f.eks. *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* og *C. tropicalis* kan forårsage infektion [7]. Candidosis unguium er ofte ledsaget af paronykie og kan efterfølges af varig negledystrofi [6]. Fund af *Candida* ved distal negløløsning, onykolyse, bør ikke føre til systemisk antimykotisk behandling, da det regnes som en sekundær kolonisation [9].

Nondermatofytskimmelsvamp

Eksempler på denne svamp er *Aspergillus*, *Fusarium*, *Neoscytalidium* og *Scopulariopsis*, som lejlighedsvis kan inficere negle. Da disse nondermatofytskimmelsvampe findes overalt i vores omgivelser, bør man overveje, om fundet er udtryk for en tilfældig kontamination, en kolonisation af eksempelvis en traumatiseret negl eller en regelret infektion [10].

KLINIK

Der skelnes mellem fem kliniske typer af neglesvamp, og fælles for dem alle er, at de kan føre til total destruktion af neglen (**Figur 1**).

Distal lateral subungval onykomykose er den hyppigst forekommende. Neglen angribes fra undersiden af den frie neglekant og/eller fra dens laterale sider. Denne kliniske type er næsten altid associeret med infektion med dermatofytter.

Superficiel onykomykose er karakteriseret ved, at neglepladen angribes på overfladen, som dermed kommer til at fremstå gulligvid. Det er typisk *T. interdigitale* eller nondermatofytskimmelsvampe, som forårsager denne kliniske type.

Proximal subungval onykomykose er kendetegnet

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Neglesvamp, onykomykose, er en hyppig lidelse, der er årsag til ca. 50% af alle negleforandringer.
- ▶ Valg af antimykotika er afhængig af svampetyper, og ved en kombination af medicinske og/eller fysiske behandlingsmuligheder opnår man størst succes.
- ▶ Det er vigtigt at orientere sig om, hvilke diagnostiske metoder man har til rådighed via sin lokale mykologiske/mikrobiologiske afdeling. En genus- og speciestype specifik behandling øger sandsynligheden for et godt behandlingsrespons.

ved, at svampen vokser under den proksimale neglevold og ind under neglen. Det er en sjælden type, der primært ses hos immunsupprimerede patienter.

Endonyx onykomykose er sjældent forekommende. Ved denne kliniske type vokser svampen midt i neglepladen, hvorved neglens overflade forbliver uforandret.

Paronychion er kendetegnet ved et læderet neglebånd, destruktion af den proksimale del af neglen samt ømme, røde og hævede omgivelser, hvorfra der kan presses pus ud. *Candida*-paronychion ses i forbindelse med udsættelse for varig fugt eller hos immunsupprimerede patienter.

HVORDAN TAGES ET SVAMPESKRAB?

Prøven bør tages der, hvor negleforandringen er. I **Tabel 1** vises en skematisk oversigt over prøvetagningsmetoden ved de fem forskellige kliniske typer af neglesvamp.

MYKOLOGISK DIAGNOSTIK OG TOLKNING AF RESULTATER

Mykologisk verifikation er vigtig forud for initiering af behandling, dels for at stille diagnosen, dels fordi valget af antimykotika er genus-/speciesafhængig.

MOLEKYLÆRBIOLOGISK DIAGNOSTIK

DNA-baserede teknologier som polymerasekædereaktion (PCR) har vist sig at være hurtigere og mere sensitive end konventionel dyrkning, når det gælder neglesvamp, der er forårsaget af dermatofytter [11]. I modsætning til direkte mikroskopi muliggør PCR specisspecifikke diagnoser inden for få døgn [12]. Man skal være opmærksom på, at PCR-metoder kan give positivt resultat i en periode efter endt sufficient behandling, da også DNA fra små mængder avital dermatofyt kan påvises. Derudover er PCR-diagnostik af neglesvamp næsten udelukkende udviklet til påvisning af dermatofytter (herunder *T. rubrum* og *T. interdigitale*), hvorfor både gær- og nondermatofytskimmelsvampe kræver supplerende diagnostik [11]. Disse udgør imidlertid en minoritet af neglesvampstilfældene i Danmark, men er en differentialdiagnostisk mulighed ved dermatofyt-PCR-negative negleforandringer [5].

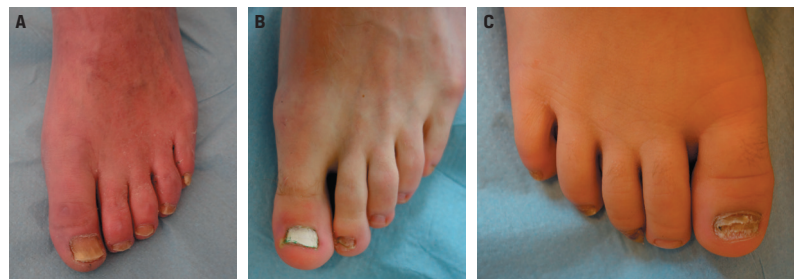
DIREKTE MIKROSKOPI OG DYRKNING

Ved direkte mikroskopi af neglevæv detekteres hyfer og konidier. Metoden er ikke genus- eller specisspecifik og siger intet om svampens vitalitet.

Ved dyrkning er genus- og speciesdiagnostik mulig, ligesom svampens vitalitet påvises. Sidstnævnte anvendes i forbindelse med kontrol af antimykotisk behandling, hvor en positiv dyrkning et halvt år efter endt behandling bør give anledning til en boosterbehandling [13]. Ved dyrkning detekteres svampetyper afhængigt

FIGUR 1

A. Distal lateral subungval onykomykose. B. Superficiel onykomykose. C. Total dystrofi.



af dyrkningsmediet, og metoden kan anvendes i tilfælde, hvor der er mistanke om en nondermatofytilinfektion. I ca. 40% af tilfældene er den direkte mikroskopi positiv, og dyrkningen er negativ [14, 15], hvilket kan skyldes, at svampen er avital f.eks. efter antimykotisk behandling/ved et negleklip distalt for den aktive infektion, eller at man tilfældigt ved deling af neglematerialet er kommet til at dele det ujævnt. I disse tilfælde anbefales det, at man supplerer med molekylærbiologisk diagnostik, hvis dette ikke allerede er gjort, eller gentager prøvetagningen.

HVORDAN BEHANDLES NEGLESVAMP?

Behandling af neglesvamp er afhængig af de mykologiske fund og klinikken. Medicinsk behandling kan være topikal, systemisk eller en kombination af topikal og systemisk antimykotika eventuelt suppleret med biofysiske behandlinger [16] (**Tabel 2**).

Topikal behandling

Topikal behandling med antimykotika kan anvendes som monoterapi [17], hvis: 1) < 50% af neglepladen er involveret, 2) der ingen neglematrixinvolvering er,

TABEL 1

Prøvetagningsmetoder ved de fem forskellige kliniske typer af neglesvamp.

Type	Prøvetagningsmetode
Distal lateral subungval onykomykose	Der skræbes fra undersiden af neglens distale del og under neglens frie kant nær dens tilhæftning
Superficiel onykomykose	Oversiden af neglen skræbes med skarpske eller <i>curette</i>
Proksimal subungval onykomykose	Der bores hul i neglen over forandringen og materiale udtages
Endonyx onykomykose	Skarpske evt. negleaklip anvendes til prøvetagningen
Paronychion	Der podes fra områder med pus og ved samtidige negleforandringer tages der neglemateriale fra disse områder

3) < 4 negle er involveret, og 4) hvis der er risiko for lægemiddelinteraktion eller andre kontraindikationer for brug af systemisk antimykotika.

Risikoen for bivirkninger ved brug af topikale midler er lille sammenlignet med risikoen ved systemisk behandling, og de vil typisk være lokaliseret til applika-

tionsstedet. Topikal behandling skal fortsætte, til neglen er udvokset, hvilket er 9-12 måneder for tånegle og ca. seks måneder for fingernegle.

Systemisk behandling

Systemisk behandling anses generelt for at være mere effektiv end topikal behandling. Der er dog en potentiel risiko for systemiske bivirkninger og lægemiddelinteraktioner. Ved systemisk behandling ophobes antimykotika i neglevævet, der bevarer en koncentration over *minimal inhibitory concentration* i ca. seks måneder ved kontinuerlig behandling med terbinafin og ni måneder efter pulsterapi med itraconazol [18].

Kombinationsbehandling

Kombinationsbehandling med topikale og systemiske præparater har synergistisk effekt [17] med 20-30% øget mykologisk helbredelse [19].

I tilfælde, hvor neglen er fortykket, eller hvor der er et mycetom (en klump af svampehyfer), kan det være en fordel at kombinere antimykotisk behandling med mekanisk eller kemisk (urea/carbamid) fjernelse af det angrebne neglevæv.

Biofysiske metoder

FDA har godkendt laserbehandling til midlertidig normalisering af neglevækst (men ikke mykologisk helbredelse) [20]. Generelt er studierne små, og mykologisk/klinisk helbredelse varierer mellem henholdsvis 38-80% og 35-100% [21]. Laserbehandling er derfor ikke førstevalg til behandling af neglesvamp, og det er ikke blevet godkendt til mykologisk helbredelse, hvilket man bør informere patienterne om.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Negleforandringer ses ved flere hudsygdomme (Tabel 3). I disse tilfælde er de mykologiske undersøgelser som oftest negative, selvom man til tider kan se en sekundær svampeinfektion/forurening.

PROGNOSE EFTER KORREKT BEHANDLING

Målet med behandling af neglesvamp er at opnå mykologisk helbredelse og klinisk normalisering af neglen. En række faktorer er associerede med dårligt behandlingsrespons: neglematrixinvolvering, manglende neglevækst, høj alder, tidligere infektion, dermatofytom, langvarig svampeinfektion og/eller positiv svampekultur et halvt år efter systemisk behandling [22]. Disse faktorer kan være medvirkende til, at der til trods for korrekt valg af antimykotika kan ses et behandlings-svigt hos 25-40% af de behandlede [23].

FOREBYGGELSE

Behandling af fodsvamp er vigtig, da den kan progredi-ere til neglesvamp. Sokker skal vaskes ved $\geq 60^\circ\text{C}$, da

TABEL 2

Medicinsk behandling af neglesvamp.

Type	Systemisk terapi		Topikal terapi	Kommentar
	1. valg	2. valg		
Dermatofytter	Terbinafin	Itraconazol	Amorolfin Ciclopirox	Primær patogen
Nondermatofyt-skimmelsvampe	Genus- og speciefafhængig		Amorolfin Ciclopirox	Anses som specialistbehandling
Gærsvampe	-	-	--	Ved fugtigt arbejde forebyggende tiltag Udeluk evt. immunsuppression
<i>Candida albicans</i>	Fluconazol	Itraconazol	Amorolfin Ciclopirox	Ved fugtigt arbejde forebyggende tiltag Udeluk evt. immunsuppression
Non- <i>C. albicans</i>	Speciefafhængig		Amorolfin Ciclopirox	Ved fugtigt arbejde forebyggende tiltag Udeluk evt. immunsuppression

TABEL 3

Eksempler på differentialdiagnoser til neglesvamp.

Differentialdiagnose	Typiske negleforandringer	Adskillelse fra neglesvamp
Lichen planus	Pterygium Longitudinale fissurer Trachonychia Onykolyse Subungval hyperkeratose	Symptomatiske manifestationer andre steder på slimhinder eller hud, f.eks. netmelontegning på slimhinder Kantede papler på huden
Psoriasis	Fingerbølprick Oliepletter Onykolyse Distal subungval hyperkeratose Total dystrofi af negle	Symptomatiske manifestationer andre steder på huden, f.eks. psoriasisplaques
Paronychion, bakteriel	Smerte Ømhed Hævelse Pusansamling under neglefolden	Podning for <i>Candida</i> -negativ Bakteriepodning positiv
Eksem	Periungval skældannelse <i>Pitting</i>	Symptomatiske manifestationer andre steder på huden, f.eks. eksem svarende til bøjefurer evt. alopecia areata
Alopecia areata	<i>Pitting</i>	Symptomatiske manifestationer fra hårfollikler
<i>Yellow nail syndrome</i>	Hård tyk gul negl	Ses hos patienter med kardiopulmonal lidelse eller obstruktion af lymfekar
Traumebetingede forandringer	Initial blødning af den traumatiserede negl, senere kan der ses permanent negledystrofi	Forandring er opstået ved et traume
Subungval tumor	Misfarvning af neglevæv og evt. destruktion af neglen	Histologisk eller evt. MR-skanning/ UL-skanning/røntgen med påvisning af tumor

potentielle patogener svampe destrueres ved denne temperatur [24].

NYE DIAGNOSTISKE OG TERAPEUTISKE MULIGHEDER PÅ VEJ

Ud over eksisterende kommercielle PCR-kits (eksempelvis DermaGenius (Pathonostics) og Dermatophyte PCR Kit (SSI Diagnostica)), bliver der stadig beskrevet nye PCR-strategier til direkte detektion af dermatofytter i kliniske prøver [25, 26]. En af udfordringerne er molekylær detektion af nondermatofytsvampe, da disse nondermatofytter findes i miljøet og ikke er obligate patogener, hvorfor påvisning ikke er ensbetydende med infektion [27]. Nye metoder til identifikation af fremdyrkede kulturer omfatter ud over DNA-baserede metoder også MALDI-TOF MS [28], som er en automatiseret analyse af proteinsammensætningen af dyrket svampemateriale og dermed muliggør speciesidentifikation uden indgående mykologisk ekspertise. Såvel MALDI-TOF MS som DNA-identifikationsmetoder er dog dyrkningsafhængige, hvilket for neglesvamp stadig må anses for at være en flaskehals ift. sensitiviteten.

Nye topikale midler (efinaconazol og tavaborol) og systemiske (f.eks. VT-1161) er under afprøvning og vil være en værdifuld udvidelse af det terapeutiske armamentarium. Desuden undersøges muligheden for at øge penetrationen af antimykotika, f.eks. ved at anvende fraktioneret CO₂-laser til at lave små porer i neglevævet med eller ved at ændre de fysiske egenskaber af eksisterende antimykotikaformuleringer [29]. Fotodynamisk terapi, det vil sige kombinationen af synligt lys og et fotosensibiliserende middel, til fotoinaktivering af svampen synes at være lovende, men der mangler fortsat større randomiserede studier, hvorfor denne behandling regnes som eksperimentel [30].

SUMMARY

Jacob Tolstrup, Gregor Borut Jemec, Rasmus Krøger Hare, Maiken Cavling Arendrup & Ditte Marie Saunte:

Diagnosing and treating of onychomycosis
Ugeskr Læger 2018;180:V10170785

Onychomycosis is a frequent disorder, which accounts for approximately 50% of nail changes. Many patients are treated for onychomycosis without a mycological verification being done. The patients may be in risk of being treated for a non-existent fungal infection with lack of effect and potential adverse events. This review highlights the importance of choosing the correct sampling and diagnostic methods, as genus and/or species identification is essential when choosing the optimal treatment strategies.

KORRESPONDANCE: Jacob Tolstrup.
E-mail: jacobpeter.tolstrup@gmail.com

ANTAGET: 17. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Jonas Olsen, Sjællands Universitetshospital, Dermatologisk Afdeling, for fotografisk assistance.

LITTERATUR

1. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;149(suppl 65):1-4.
2. Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population: a literature study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1480-91.
3. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis – epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol* 2008;26:108-16.
4. Nenoff P, Krüger C, Schaller J et al. Mycology – an update, part 2: dermatomycoses: clinical picture and diagnostics. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:749-77.
5. Saunte DM, Svejgaard EL, Haedersdal M et al. Laboratory-based survey of dermatophyte infections in Denmark over a 10-year period. *Acta Derm Venereol* 2008;88:614-6.
6. Gelotar P, Vachhani S, Patel B et al. The prevalence of fungi in finger-nail onychomycosis. *J Clin Diagnostic Res* 2013;7:250-2.
7. Mügge C, Hausteiner U-F, Nenoff P. Causative agents of onychomycosis – a retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:218-28.
8. Otašević S, Barac A, Pekmezovic M et al. The prevalence of *Candida* onychomycosis in Southeastern Serbia from 2011 to 2015. *Mycoses* 2016;59:167-72.
9. Hay RJ. The management of superficial candidiasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:35-42.
10. Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA et al. Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:494-502.
11. Verrier J, Monod M. Diagnosis of dermatophytosis using molecular biology. *Mycopathologia* 2017;182:193-202.
12. Jensen RH, Arendrup MC. Molecular diagnosis of dermatophyte infections. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:126-34.
13. Gupta AK, Cooper EA, Paquet M. Recurrences of dermatophyte toenail onychomycosis during long-term follow-up after successful treatments with mono- and combined therapy of terbinafine and itraconazole. *J Cutan Med Surg* 2013;17:201-6.
14. Petrini B, von Rosen M-L. Optimal dermatophyte diagnosis requires both microscopy and culture. *Läkartidningen* 2002;99:4084.
15. Weinberg JM, Koestenblatt EK, Tutrone WD et al. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:193-7.
16. Krejlikamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L et al. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD010031.
17. Lecha M, Effendy I, de Chauvin MF et al. Treatment options – development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(suppl 1):25-33.
18. Schatz F, Brautigam M, Dobrowolski E et al. Nail incorporation kinetics of terbinafine in onychomycosis patients. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:377-83.
19. Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain. *Br J Dermatol* 2001;145(suppl 60):21-6.
20. Kushwaha A, Murthy RN, Murthy SN et al. Emerging therapies for the treatment of unguis onychomycosis. *Drug Dev Ind Pharm* 2015;41:1575-81.
21. Wiznia LE, Quatrano NA, Mu EW et al. A clinical review of laser and light therapy for nail psoriasis and onychomycosis. *Dermatologic Surg* 2017;43:161-72.
22. Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:679-84.
23. Ameen M, Lear JT, Madan V et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol* 2014;171:937-58.
24. Gupta AK, Cernea M, Foley KA. Improving cure rates in onychomycosis. *J Cutan Med Surg* 2016;20:517-31.
25. Mirhendi H, Motamedi M, Makimura K et al. Development a diagnostic pan-dermatophyte TaqMan probe real-time PCR assay based on beta tubulin gene. *Mycoses* 2016;59:520-7.
26. Watanabe S, Ishida K. Molecular diagnostic techniques for onychomycosis: validity and potential application. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:281-6.
27. Hafirassou AZ, Valero C, Gasse N et al. Usefulness of techniques based on real time PCR for the identification of onychomycosis-causing species. *Mycoses* 2017;60:638-44.
28. L'Ollivier C, Ranque S. MALDI-TOF-based dermatophyte identification. *Mycopathologia* 2017;182:183-92.
29. Gupta AK, Studholme C. Novel investigational therapies for onychomycosis: an update. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:297-305.
30. Megna M, Fabbrocini G, Marasca C et al. Photodynamic therapy and skin appendage disorders: a review. *Skin Appendage Disord* 2017;2:166-76.