

# Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu grzybicy paznokci

## Advances in the diagnosis and treatment of onychomycosis

Wojciech Baran<sup>1</sup>, Aleksandra Batycka<sup>2</sup>, Eugeniusz Baran<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Eugeniusz Baran

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 3: 105–110

### Streszczenie

Badania epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania grzybicy paznokci wciąż wzrasta. Do prawidłowego leczenia niezmiernie istotna jest właściwa identyfikacja patogenu. Badanie mikologiczne jest nadal *złotym standardem*, ale pojawia się coraz więcej nowych metod diagnostycznych, zwłaszcza z kręgu biologii molekularnej. Wprowadza się także modyfikacje badania mikologicznego, które zwiększają jego czułość i swoistość. W leczeniu grzybicy paznokci stosowane jest leczenie miejscowe, ogólne oraz kombinowane. Opisywane są nowe protokoły lecznicze dla leków stosowanych ogólnie i miejscowo, a nowe preparaty poszerzają możliwości terapeutyczne. Jednak pomimo wielu badań klinicznych i coraz lepszych właściwości farmakokinetycznych leków, skuteczność leczenia pozostaje niezadowolająca. Pośród wielu przyczyn takiego stanu podkreśla się ostatnio słabą penetrację leków do zmienionej chorobowo płytki paznokciowej. Badania farmakokinetyczne udowodniły, że stężenia leków w zdrowym paznokciu są znacznie wyższe niż w zmienionej chorobowo płytce. Także nawroty i reinfekcje stanowią wciąż poważny problem w leczeniu grzybicy paznokci.

**Słowa kluczowe:** grzybica paznokci, diagnostyka, leczenie, epidemiologia.

### Abstract

Prevalence of the onychomycosis increases every year. To optimize treatment the pathogens have to be identified. Mycological examination is currently a gold standard for the diagnosis but other diagnostic tools e.g. molecular genetic techniques are developed. Also many modifications of the standard diagnostic examination, which improve its sensitivity and specificity, are present. In the treatment three main strategies are present now: topical, oral and combination. The new regimens of oral and topical treatment are proposed and new antifungals which were recently developed broaden the treatment possibilities. Despite many protocols, the current treatment rate is still disappointing, and many reasons of the failure are considered. The main one is probably poor penetration of the drug into the affected nail. Pharmacokinetic researches proved that concentrations of the medicine in a healthy nail plate are much higher than in the lesional one. Also relapses and reinfections remain stubborn problems in the management of the onychomycosis.

**Key words:** onychomycosis, diagnosis, therapy, epidemiology.

### Epidemiologia i etiologia

Grzybica paznokci jest najczęstszą chorobą paznokci, wg niektórych badaczy stanowi niemal 50% wszystkich zmian chorobowych w obrębie aparatu paznokciowego [1, 2]. Częstość jej występowania ocenia się na 2–8% w populacji, natomiast wyniki najnowszego badania epidemiologicznego Achilles, przeprowadzonego u prawie 100 tys. pacjentów w 20 krajach Europy, przyniosły zaskakującą liczbę prawie 30% chorych w badanej popu-

lacji. Głównym patogenem powodującym grzybicę paznokci w skali globalnej nadal są grzyby dermatofitowe, w badaniu Achilles w 70% hodowli uzyskano ich wzrost [3], natomiast drożdżaki odgrywają większą rolę w krajach o ciepłym i wilgotnym klimacie. Główną lokalizacją grzybicy są paznokcie stóp, co jest związane z wolniejszym wzrostem płytki paznokciowej [4].

Wśród dermatofitów powodujących grzybicę paznokci dominują 2 gatunki: *Trichophyton rubrum* (71%) i *Tri-*

**Adres do korespondencji:** dr med. Wojciech Baran, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Akademia Medyczna, ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław, tel. +48 71 327 09 41, faks +48 71 327 09 42, e-mail: wbaran@derm.am.wroc.pl

*chophyton mentagrophytes var. granulare* (20%). Grzyby drożdżopodobne stanowią znacznie mniejszy procent, a najczęściej izolowany jest gatunek *Candida albicans*. Natomiast grzyby pleśniowe, a zwłaszcza *Scopulariopsis brevicaulis* stanowią 2,3–11% [5, 6].

### Czynniki ryzyka

Tradycyjnie do czynników ryzyka grzybicy paznokci zalicza się: starszy wiek, płeć męską, częste urazy paznokci, zaburzenia układu immunologicznego, cukrzycę i choroby naczyń obwodowych, specyficzne warunki pracy oraz uprawianie sportu [7]. Wstępne rezultaty najnowszych badania epidemiologicznego EUROO (*European Onychomycosis Observatory*) potwierdzają ich wpływ na częstość występowania grzybicy paznokci – ponad połowa z prawie 45 tys. pacjentów przekroczyła 46. rok życia, a 1/3 – 60. Częściej niż w populacji zdrowej występowały wśród nich schorzenia, takie jak cukrzyca – 13,1%, choroby naczyń – 11,7%, łuszczyca – 3,7%. U 1% badanych występowały zaburzenia odporności. Co ciekawe, ponad 70% pacjentów deklaroowało, że nie uprawia żadnego sportu, co jest w opozycji do rozpowszechnionego poglądu o częstszym występowaniu grzybicy paznokci u osób aktywnych [1]. Wyniki innych badań różnią się od siebie, jednak zawsze potwierdzają występowanie tych samych czynników ryzyka. W literaturze obecne są doniesienia o wpływie predyspozycji genetycznych na podatność na infekcje grzybicze. Wskazują na to obserwacje, że grzybica paznokci wywołwana przez *Trichophyton rubrum* występuje częściej w pewnych rodzinach, ale nie pojawia się u osób niespokrewnionych, żyjących w tym samym środowisku [8, 9]. Badania przeprowadzone przez Zaitz i wsp. [10] u osób z grzybicą paznokci wykazały pewne różnice w antygenach HLA pomiędzy osobami zdrowymi i chorującymi na grzybicę paznokci. U osób chorych wykazano obecność antygeny HLA-DR52, który w ogóle nie występował w grupie kontrolnej osób zdrowych, w której z kolei był obecny antygen HLA-DR53, nieobecny w grupie chorych. Są to jedynie wstępne doniesienia i problem genetycznego uwarunkowania podatności na infekcje grzybicze wymaga dalszych badań.

### Obraz kliniczny

Według najnowszych badań u ok. 30% chorych zajęty jest tylko 1 paznokieć, podobnie liczna jest grupa chorych z 2 chorymi płytkami paznokciowymi.

Grzybica podpłytkowa proksymalna (ang. *proximal subungual onychomycosis*, PSO) jest postacią typową dla osób z zaburzeniami układu immunologicznego i występuje u nich z częstością 4,3%, w porównaniu z 0,3% w populacji ogólnej [11]. Pozostałe typy grzybicy dermatofitowej to najczęstsza w populacji odmiana podpaznokciowa dystalna i boczna (ang. *distal and lateral subungual onychomycosis*, DLSO) oraz biała powierzchowna grzybica pa-

znokci (ang. *white superficial onychomycosis*, WSO) wraz z odmianą czarną (ang. *black superficial onychomycosis*, BSO), w której ciemny kolor płytki jest związany ze wzrostem grzybów *Scytalidium dimidatum* lub *Trichophyton rubrum*. W obecnie przyjętej klasyfikacji oprócz trzech głównych typów grzybicy paznokci opisanych powyżej wyróżnia się postać śródpłytkową, zajmującą jedynie środkową warstwę (rdzeń) płytki paznokciowej (ang. *endonyx onychomycosis*) i postać z całkowitą dystrofią aparatu paznokciowego (ang. *total dystrophic onychomycosis*, TDO), występującą w przebiegu przewlekłej drożdżycy skóry i śluzówek (ang. *chronic mucocutaneous candidiasis*) lub będącą najbardziej zaawansowanym etapem klasycznych typów grzybicy paznokci tj. PSO, DLSO i WSO [7, 12].

### Diagnostyka i różnicowanie

Podstawą rozpoznania zakażeń grzybiczych jest wciąż badanie mikologiczne. Niezmiernie istotne dla prawidłowej diagnozy jest pobranie materiału do badania i nadal stanowi ono punkt krytyczny w diagnostyce grzybicy paznokci. Według najnowszych zaleceń materiał powinien być pobrany z centrum zmian chorobowych, w ich najbardziej proksymalnej części. Niestety, wiąże się to często z dyskomfortem dla pacjenta oraz wymaga dużo czasu i staranności. Zaleca się też, by narzędzia używane do pobierania materiału były sterylne, tak by uniknąć zanieczyszczeń materiału [13].

Bezpośrednie badanie mikologiczne jest wykonywane z użyciem 10–20% roztworu zasady potasowej (KOH), która umożliwia rozróżnienie elementów grzyba od komórek płytki paznokciowej, które ulegają przejaśnieniu. W celu przyspieszenia tego badania stosuje się dodatkowo dwumetylosulfotlenek (DMSO), natomiast lepszy obraz pod mikroskopem można uzyskać, podbarwiając preparat tuszem (Parker ink) lub preparatem Chlorazol Black E. Są już opracowane metody immunologicznej detekcji grzybów, oparte na reakcji znakowanych fluoresceiną przeciwciał, ale wciąż jest to badanie dodatkowe, niestosowane rutynowo. Nową, opisywaną ostatnio metodą zwiększającą czułość badania bezpośredniego jest badanie z kalkofluorem, który wiąże się z celulozą i chityną, co jest widoczne w postaci świecenia fragmentów grzybów w obecności promieniowania ultrafioletowego. Według niektórych autorów jest to badanie wyraźnie czulsze od standardowego preparatu rozjaśnionego KOH i zmniejsza liczbę fałszywie ujemnych wyników badania bezpośredniego o ok. 10% [4, 14]. Badanie bezpośrednie jest tanie, szybkie i umożliwia doświadczonej osobie rozróżnienie dermatofitów, grzybów niedermatofitowych (pleśni) oraz drożdżaków. Jednak na jego podstawie niezmiernie trudno jest określić gatunek patogenu, co może być istotne dla dalszego postępowania z pacjentem. Dlatego drugą częścią badania mikologicznego jest założenie hodowli na określonych podłożach. Najczęściej materiał wysiewa się na podłoże Sabouraud oraz Sabouraud z aktidionem

(cykloheksimid) i inkubuje się przez określony czas w wymaganej temperaturze – dla dermatofitów 3–4 tyg. w temperaturze 26–30°C, dla drożdżaków 24–48 godz. w temperaturze 37°C, a dla grzybów pleśniowych 10–14 dni w temperaturze pokojowej [13, 15, 16].

Do rzadziej stosowanych metod diagnostycznych należą biopsja i badanie histologiczne z zastosowaniem odpowiednich barwień – hematoksyliną i eozyną, PAS, błękitem toluidyny, impregnacja srebrem. Najnowsze doniesienia w literaturze dotyczącej diagnostyki grzybicy paznokci wskazują, że biopsja i badanie z użyciem barwienia PAS jest czulszą metodą diagnostyczną niż standardowe badanie mikologiczne, chociaż nie umożliwia dokładnego określenia patogenu [17, 18]. Oprócz klasycznego badania mikologicznego badanie histologiczne może być bardzo pomocne w rozpoznawaniu wątpliwych przypadków grzybicy paznokci.

W literaturze opisuje się także badania immunohistochemiczne, mikroskopię konfokalną, cytometrię przepływową, stosowane do diagnostyki grzybicy paznokci, ale są to wciąż pojedyncze doniesienia, niemające obecnie zastosowania praktycznego. Podobne miejsce w diagnostyce zajmują obecnie metody biologii molekularnej – PCR (ang. *polymerase chain reaction* – reakcja łańcuchowej polimerazy, PCR) i PCR-RFLP (ang. *restriction fragment length polymorphism* – polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych, RFLP). Metody te są ciągle rozwijane i udoskonalane i możliwa jest już identyfikacja poszczególnych szczepów dermatofitów, co ma znaczenie w ocenie niepowodzeń leczenia lub określenia prawdopodobieństwa powtórnej infekcji innym gatunkiem grzyba [15, 19–22].

Ciekawą metodę wspomagającą diagnostykę opublikował w 2004 r. Fletcher i wsp. [23]. W grupie 209 pacjentów z podejrzeniem grzybicy paznokci (u 169 potwierdzono zakażenie) przeprowadzono badanie ankietowe z 25 pytaniami dotyczącymi przeszłości chorobowej oraz objawów klinicznych powiązanych z obecnym schorzeniem. Okazało się, że cztery z nich istotnie korelowały z pozytywnym wynikiem badania mikologicznego: przebyta grzybica stóp w ciągu ostatniego roku, złuszczenie na jednej lub obu podszewkach stóp, białe plamy na płytce paznokciowej oraz zmiana jej koloru. Wydaje się, że ten kierunek badań dotyczących diagnostyki klinicznej jest bardzo istotny z punktu widzenia lekarza praktyka, który nie zawsze ma dostęp do badań specjalistycznych, jednak badanie mikologiczne wciąż pozostaje *złotym standardem* niezbędnym do prawidłowej diagnostyki zakażeń grzybiczych [15].

### Leczenie miejscowe

Głównym wskazaniem do leczenia miejscowego jest grzybica paznokci bez zajęcia macierzy. Najskuteczniejsze preparaty miejscowe to cyklopiroks i amorolfina, obydwa dostępne w formie lakieru. Pomimo dobrych wyników badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących penetracji i kumulowania się ich w płytce paznokciowej, skuteczność

monoterapii nie jest już tak wysoka i wynosi 32–76% (jako wyleczenie przyjmuje się ujemny wynik hodowli i mniej niż 10% powierzchni pierwotnie zmienionej chorobowo płytki) [24–26]. Nie jest do końca jasne, dlaczego mimo bardzo dobrych właściwości farmakokinetycznych skuteczność leczenia nie jest zbyt wysoka, być może jest ona związana z powolnym wzrostem paznokci, co ułatwia reinfekcję, opornością niektórych szczepów lub bardzo powolną regeneracją płytki paznokciowej, która może wciąż imitować infekcję mimo braku patogenu [7].

Modyfikacją klasycznej terapii miejscowej jest tzw. terapia wspomaganą (ang. *boosted, supplemental therapy*). Związana jest z poglądem, że niepowodzenia lecznicze są efektem obecności chlamydospor i arthrokonidii grzybów w okresie spoczynku, co uodpornia je na leczenie. W protokole wspomaganego leczenia miejscowego (ang. *boosted antifungal topical treatment, BATT*) oprócz miejscowej aplikacji leku dodatkowo na 7 dni zakłada się na płytkę agar Sabouraud, co ma pobudzić grzyby do przejścia w formy wrażliwe na leczenie [27]. Pierwsze doniesienia na temat tej metody są obiecujące, natomiast nie wiadomo, jakie jest ryzyko niekontrolowanego wzrostu grzyba.

### Leczenie ogólne

W leczeniu ogólnym stosuje się obecnie 3 preparaty: itraconazol, terbinafinę i flukonazol. Itrakonazol, który jest stosowany zarówno w grzybicy dermatofitowej, jak i wywołanej przez drożdżaki i grzyby pleśniowe, może być stosowany w terapii ciągłej w dawce 200 mg/dzień przez 6 tyg. w grzybicy paznokci i 12 tyg. w grzybicy stóp, albo w formie leczenia pulsowego przez 7 dni w miesiącu w dawce 400 mg/dzień, odpowiednio 2 pulsy do leczenia grzybicy paznokci rąk i 3 w grzybicy paznokci stóp. Pomimo dobrych właściwości farmakokinetycznych kliniczna skuteczność monoterapii tym preparatem nie zawsze jest zadowalająca i wynosi wg różnych autorów 24–81% [28–30].

Terbinafina jest zwykle stosowana w dawce 250 mg/dzień przez 6 lub 12 tyg. odpowiednio w grzybicy paznokci rąk i stóp. Badania kliniczne wykazały, że dłuższe leczenie nie przynosi poprawy skuteczności [31, 32]. Obecnie proponowane są schematy leczenia pulsowego terbinafiną – 250 mg/dzień przez 7 dni w miesiącu, odpowiednio, co 2 bądź 3 mies. przez 24–26 mies. [33, 34] lub 500 mg/dzień przez 7 dni w miesiącu przez 3 mies. Skuteczność kliniczna monoterapii terbinafiną (w terapii ciągłej lub pulsowej) wynosi wg różnych autorów 35–78% [28, 35]. Niektóre badania wykazują znaczną przewagę terapii ciągłej terbinafiną nad pulsową itraconazolem, opublikowano również całkowicie odwrotne wyniki i obecnie nie ma przekonujących dowodów wskazujących na wyższość któregoś z tych preparatów [36].

Flukonazol jest zazwyczaj stosowany w dawce 150 mg/tydz. przez 3 lub 6 mies., odpowiednio w grzybicy paznokci rąk i stóp. Pomimo że preparat jest kumulowany w płytce paznokciowej, zaleca się stosowanie go aż do całkowitego wyleczenia [36]. Podawanie wyższych dawek te-

go leku (300 mg/tydz., 450 mg/tydz.) zwiększa jego stężenie w płytce paznokciowej i skuteczność leczenia [37], która przy stosowaniu dawki standardowej wydaje się niższa niż w przypadku terbinafiny i itraconazolu [38].

Podobnie jak w przypadku monoterapii miejscowej, także w systemowej istnieje jej modyfikacja, określana jako terapia wspomagana. Protokół leczenia BOAT (ang. – *boosted oral antifungal treatment*) oprócz standardowej terapii pulsowej itraconazolem zaleca założenie na zmienioną płytkę paznokciową agaru Sabouraud na 48 godz./tydz. po zakończeniu każdego pulsu [39]. Wstępne wyniki wskazują, że skuteczność wyleczenia mikologicznego przy zastosowaniu tej terapii wynosi ponad 90%.

Nowym lekiem stosowanym w grzybicy paznokci jest rawukonazol, preparat triazolowy drugiej generacji o szerokim zakresie działania przeciwgrzybiczego. Ma on mniejsze niż inne triazole powinowactwo do enzymu CYP3A4, co powinno ograniczyć interakcje z innymi lekami. Według obecnie dostępnych badań najlepszy schemat dawkowania to 200 mg/dzień przez 12 tyg., jego skuteczność mikologiczna wynosi 59%, a całkowite wyleczenie, definiowane jako ujemne badanie mikologiczne i brak zmian lub przynajmniej 30-% poprawa kliniczna, osiągnięto u 56% badanych [40].

Inne leki, które być może znajdą zastosowanie w leczeniu grzybicy paznokci, to nowe triazole – R126638, wotikonazol, posikonazol, syntetyczna pochodna pirydonu – rilopiroks, leki z grupy imidazoli – lakonazol, eberkonazol, NND-502, pochodna benzylaminy – butenafina i preparat z grupy echinokandyn – kaspofungina [36, 41].

### Leczenie skojarzone i sekwencyjne

Wydaje się, że najwyższą skuteczność w terapii grzybicy paznokci ma leczenie skojarzone, opierające się na połączeniu leczenia doustnego i miejscowego. Proponowane są różne schematy, m.in. itraconazol i cyklopiroks, terbinafina i cyklopiroks, terbinafina i amorolfina, itraconazol i amorolfina, flukonazol i amorolfina [36]. Preparat doustny jest zwykle stosowany w krócej, np. 8 tyg. leczenia terbinafiną, zamiast 12 z równoczesnym podawaniem miejscowo lakieru (amorolfina lub cyklopiroks) przez kilka–kilkanaście miesięcy [42]. Badania kliniczne wykazały zdecydowanie, że w każdym przypadku terapia skojarzona jest bardziej skuteczna od monoterapii. Zarówno w przypadku łączenia itraconazolu z amorolfiną (skuteczność mikologiczna 83,7–93,9%) [43], jak i terbinafiny z amorolfiną (całkowita skuteczność 72,3%) [44] wyniki są bardzo obiecujące, a wzrost kosztów terapii jest pozorny, ze względu na mniejszą liczbę niepowodzeń leczniczych i nawrotów choroby.

Odmianą leczenia skojarzonego jest terapia sekwencyjna. Stosuje się w niej 2 preparaty doustne, np. 2 pulsy itraconazolu i 1 puls terbinafiny. Wyniki takiego leczenia są – w zależności od badania – podobne lub lepsze od monoterapii [45, 46].

### Leczenie chirurgiczne

Leczenie, polegające na mechanicznym lub chemicznym usunięciu fragmentu lub całej płytki paznokciowej, jest zalecane głównie w przypadkach zajęcia bocznej części płytki (DLSO), bardzo zaawansowanych innych postaci grzybicy paznokci, a także w przypadku obecności *dermatophytoma*. Również u osób z grup ryzyka związanych z przypuszczalnym upośledzeniem penetracji leków do aparatu paznokciowego wskazane jest wykonanie tych zabiegów. Do chemicznego złuszczenia płytki jest zwykle stosowany 40-% mocznik, natomiast w leczeniu chirurgicznym stosuje się zarówno tradycyjne narzędzia, jak i aparaty do mikroabrazji i lasery. Oczywiście, leczenie zabiegowe musi być połączone z farmakoterapią. Całkowite usunięcie płytki nie jest polecane ze względu na problemy z jej prawidłowym odrostem, związane z nadmiernym przerostem łożyska dystalnie od macierzy, co może powodować wrastanie paznokcia w tkankę miękką, oraz uszkodzeniem łożyska podczas zabiegu [41].

### Przyczyny niepowodzeń leczniczych

Częstość niepowodzeń leczniczych szacuje się na 25–50% chorych [36]. U części chorych brak skuteczności terapii bez wątpienia jest związany z nieodpowiednim leczeniem lub brakiem współpracy z pacjentem [47]. Obecnie za najistotniejszą przyczynę niepowodzenia uważa się słabą penetrację leku do łożyska i macierzy chorego paznokcia związaną z onycholizą, zajęcie bocznych części płytki, czyli okolicy słabo unaczynionej oraz obecność *dermatophytoma* [36]. Badania farmakokinetyczne udowodniły, że stężenie leków w zdrowej części płytki może być bardzo wysokie, a jednocześnie minimalne w części chorej znajdującej się obok [48]. Najważniejszym postępowaniem zwiększającym skuteczność leczenia wydaje się więc prawidłowy wybór metody leczniczej, a zwłaszcza kombinacja farmakoterapii z chemicznym lub zabiegowym usuwaniem zmienionej chorobowo części paznokcia.

### Profilaktyka i ryzyko nawrotu

W profilaktyce grzybicy paznokci niezmiennie podkreśla się konieczność przestrzegania podstawowych zasad higieny, unikania chodzenia na boso w szatniach i noszenie odpowiedniego obuwia [49]. Obecnie podkreśla się także potrzebę równoległego leczenia grzybicy stóp oraz badanie rodziny osoby chorej w celu eliminacji potencjalnego źródła infekcji. Uważa się też, że każda infekcja wywołana przez grzyby pleśniowe dodatkowo zwiększa ryzyko nawrotu z powodu braku skutecznego leczenia. Poza tym wszystkie wymienione wcześniej czynniki ryzyka związane z podatnością na infekcję grzybiczą, m.in. wiek, schorzenia towarzyszące i zaburzenia odporności, zwiększają także ryzyko nawrotu [50].

## Piśmiennictwo

- Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, et al. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 8-12.
- Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1-4.
- Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, et al. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project. *Mycoses* 2003; 46: 496-505.
- Hay R. Literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 1-7.
- Roseeuw D. Achilles foot screening project; preliminary results of patients screened by dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 6-9.
- Summerbell RC, Kane J, Krajden S. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses* 1989; 32: 609-19.
- Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 21-9.
- English MP. *Trichophyton rubrum* infection in families. *Br Med J* 1957; 30: 744-6.
- Many H, Derbes VJ, Friedman L. *Trichophyton rubrum*: exposure and infection within household groups. *Arch Dermatol* 1960; 82: 226-9.
- Zaitz C, Campbell I, Moraes JR, et al. HLA-associated susceptibility to chronic onychomycosis in Brazilian Ashkenazic Jews. *Int J Dermatol* 1996; 35: 681-2.
- Cribier B, Mena ML, Rey D, et al. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus. A prospective controlled study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1216-20.
- Baran R, Hay RJ, Tosti A, et al. A new classification of onychomycosis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 567-71.
- Ellis DH. Diagnosis of onychomycosis made simple. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 3-8.
- 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.
- Feuilhade de Chauvin M. New diagnostic techniques. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 20-4.
- Gliński W, Baran E, Nowicki R i wsp. Konsensus dotyczący leczenia powierzchownych zakażeń grzybiczych. *Przegl Dermatol* 2002; 2: 85-92.
- Lawry MA, Haneke E, Strobeck K, et al. Methods for diagnosing onychomycosis: a comparative study and review of the literature. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1112-63.
- Reisberger EM, Abels C, Landthaler M, et al. Histopathological diagnosis of onychomycosis by periodic acid-Schiff-stained nail clippings. *Br J Dermatol* 2003; 148: 749-54.
- Hongcharu W, Dwyer P, Gonzalez S, et al. Confirmation of onychomycosis by in vivo confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 214-6.
- Okeke CN, Tsuboi R, Kawai M, et al. Isolation of an intron-containing partial sequence of the gene encoding dermatophyte actin (ACT) and detection of a fragment of the transcript by reverse transcription-nested PCR as a means of assessing the viability of dermatophytes in skin scales. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 101-6.
- Menotti J, Machouart M, Benderdouche M, et al. Polymerase chain reaction for diagnosis of dermatophyte and *Scytalidium* spp. onychomycosis. *Br J Dermatol* 2004; 151: 518-9.
- Jackson CJ, Barton RC, Evans EG. Species identification and strain differentiation of dermatophyte fungi by analysis of ribosomal-DNA intergenic spacer regions. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 931-6.
- Fletcher CI, Hay RJ, Smeeton NC. Onychomycosis: the development of a clinical diagnostic aid for toenail disease. Part 1. Establishing discriminating historical and clinical features. *Br J Dermatol* 2004; 150: 701-5.
- Gupta AK, Joseph WS. Ciclopirox 8% nail lacquer in the treatment of onychomycosis of the toenails in the United States. *J Am Podiatric Med Assoc* 2000; 90: 495-501.
- Lauharanta J. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 2% versus 5% once weekly. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 41-3.
- Reinel D, Clarke C. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 5% in Onychomycosis, once-weekly versus twice-weekly. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 44-9.
- Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Arrese JE. The boosted antifungal topical treatment (BATT) for onychomycosis. *Med Mycol* 2000; 38: 391-2.
- Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? An analysis of published data. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1551-4.
- Gupta AK, de Doncker P, Scher RK, et al. Itraconazole for the treatment of onychomycosis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 303-8.
- Havu V, Brandt H, Heikkilä H, et al. A double-blind, randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toe-nail onychomycosis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 230-4.
- Svejgaard EL, Brandrup F, Kragballe K, et al. Oral terbinafine in toenail dermatophytosis. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 66-9.
- Lebwohl MG, Daniel CR, Leyden, et al. Efficacy and safety of terbinafine for nondermatophyte and mixed nondermatophyte toenail onychomycosis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 358-60.
- Zaias N, Rebell G. The successful treatment of *Trichophyton rubrum* nail bed (distal subungual) onychomycosis with intermittent pulse-dosed terbinafine. *Arch Dermatol* 2004; 140: 691-5.
- Gupta AK, del Rosso JQ. An evaluation of intermittent therapies used to treat onychomycosis and other dermatomycoses with the oral antifungal agents. *Int J Dermatol* 2000; 39: 401-11.
- Heikkilä H, Stubbs S. Long-term results in patients with onychomycosis treated with terbinafine or itraconazole. *Br J Dermatol* 2002; 146: 250-3.
- Baran R, Gupta AK, Pierard GE. Pharmacotherapy of onychomycosis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 609-24.
- Savin RC, Drake L, Babel D, et al. Pharmacokinetics of three once-weekly dosages of fluconazole (150, 300, or 450 mg) in distal subungual onychomycosis of the fingernail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 110-6.
- Arca E, Tastan HB, Akar A, et al. An open, randomized, comparative study of oral fluconazole, itraconazole and terbinafine therapy in onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2002; 13: 3-9.
- Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Arrese JE. The boosted oral antifungal treatment for onychomycosis beyond the regular itraconazole pulse dosing regimen. *Dermatology* 2000; 200: 185-7.
- Gupta AK, Leonardi C, Stolz RR, et al. A phase I/II randomized, double blind, placebo-controlled, dose-ranging study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of ravuconazole in the treatment of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 437-43.
- Lecha M, Effendy I, Feuilhade de Chauvin M, et al. Treatment options – development of consensus guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 25-33.

42. Gupta AK. Onychomycosis Combination Therapy Study Group. Ciclopirox topical solution, 8% combined with oral terbinafine to treat onychomycosis: a randomized, evaluator-blinded study. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 481-5.
43. Lecha M, Alsina M, Torres Rodriguez JM, et al. An open-label, multicenter study of the combination of amorolfine nail lacquer and oral itraconazol compared with oral itraconazol alone in the treatment of severe toenail onychomycosis. *Curr Ther Res* 2002; 63: 366-79.
44. Baran R, Feuilhade M, Combemale P, et al. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1177-83.
45. Gupta AK, Konnikov N, Lynde CW. Sequential pulse therapy with itraconazole and terbinafine to treat onychomycosis of the fingernails. *J Dermatol Treat* 2000; 11: 151-4.
46. Gupta A, Lynde CW, Konnikov N. Single-blind, randomized, prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 485-91.
47. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol* 2003; 149: 5-9.
48. Goodfield MJD, Evans EGV. Combined treatment with surgery and short duration oral antifungal therapy in patients with limited dermatophyte toenail infection. *J Dermatol Treat* 2000; 11: 259-62.
49. Gupta AK, Lynch LE. Onychomycosis: review of recurrence rates, poor prognostic factors, and strategies to prevent disease recurrence. *Cutis* 2004; 74: 10-5.
50. Tosti A, Hay R, Arenas-Guzman R. Patients at risk of onychomycosis – risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 13-6.