

Onychomycosis: An update

Rithee Smithrithee MD, PhD,

Piyakan Limtanyakul MD.

ABSTRACT:

SMITHRITHEE R, LIMTANYAKUL R. ONYCHOMYCOSIS: AN UPDATE. THAI J DERMATOL 2016; 32: 179-198.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, SRINAKHARINWIROT UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Onychomycosis is a common superficial fungal infection. The infected nail shows nail discoloration, onycholysis, subungual hyperkeratosis, and onychodystrophy. Onychomycosis may cause by dermatophytes, yeasts, and mold. The definite diagnosis is made by visually detection of fungal hyphae by microscopy and fungal culture. Topical treatment show limited efficacy. The gold standard treatment is oral antifungal drugs for several months. Lately, the new modalities of treatment have been introduced in order to improve fungal eradication and minimize the adverse effect of long term drug administration. The definition of improvement and cure are vary from study to study. Even standard oral regimen were started, the resistance, fungal hyphae are found or fungal culture still positive. The treatment option for onychomycosis need further randomised clinical trials.

Keyword: onychomycosis, diagnosis, treatment

บทคัดย่อ:

ฤทธิ สมิทธิฤทธิ, ปิยากันต์ ลิ้มธัญญกุล การติดเชื้อราที่เล็บ วารสารโรคผิวหนัง 2559; 32: 179-198.

สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การติดเชื้อราที่เล็บเป็นการติดเชื้อราที่แผ่นเล็บ จัดเป็นการติดเชื้อราที่ผิวหนังชั้นตื้นที่พบได้บ่อย โดยทั่วไปนอกจากจะมีความผิดปกติของแผ่นเล็บ สีเล็บผิดปกติ มีขุยใต้เล็บ เล็บร่อนได้ เชื้อที่ก่อการติดเชื้อที่เล็บนั้น มีได้ทั้งกลุ่มสายรา dermatophytes, เชื้อกลุ่มยีสต์ และเชื้อรากลุ่ม mold การวินิจฉัยอาศัยการตรวจพบสายราจากการตรวจด้วยกล้อง

From : Division of Dermatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Corresponding author: Rithee Smithrithee, MD, PhD., email : dr.rithee@gmail.com

จุลทรรศน์ และส่งตัวอย่างเพาะเชื้อเพื่อช่วยวางแผนการรักษา การรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่มีประสิทธิภาพน้อยกว่าการรักษาด้วยยารับประทานซึ่งจัดเป็นการรักษามาตรฐาน การรักษาใช้เวลานานหลายเดือน นอกจากนี้ การประเมินผลการรักษา และการหายนั้นยังมีความหลากหลายตามงานศึกษา แม้รักษาตามการรักษามาตรฐานด้วยยาชนิดรับประทานแล้ว บางครั้งก็ยังคงพบการติดต่อกับการรักษา ยังคงพบสายราจากรอยโรค หรือเพาะเชื้อขึ้น ทำให้ต้องพัฒนานวธีการรักษาเพื่อกำจัดเชื้อราจากเล็บที่ติดเชื้อต่อไป

คำสำคัญ: เชื้อราที่เล็บ, การวินิจฉัย, การรักษา

การติดเชื้อราที่เล็บ (onychomycosis) พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีโรคของเล็บ โดยพบเป็นสาเหตุที่ทำให้เล็บเจริญผิดปกติ (onychodystrophy) ได้ถึงร้อยละ 50 การติดเชื้อราของเล็บพบได้ประมาณร้อยละ 14^{1,2} โดยจะอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นในกลุ่มคนที่มีอายุมากขึ้น โดยเฉพาะเมื่ออายุมากกว่า 60 ปี³ ในปัจจุบันพบการติดเชื้อราที่เล็บเพิ่มสูงขึ้นกว่าในอดีตมาก โดยเฉพาะในเด็กและวัยรุ่น จากการศึกษาพบว่า การติดเชื้อราในกลุ่ม dermatophyte ในเด็กนั้นเป็นการติดเชื้อราที่เล็บถึงร้อยละ 20 สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อราที่เล็บ ได้แก่ การบาดเจ็บของเล็บ (nail trauma), ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น การติดเชื้อ HIV, โรคเบาหวาน และกลุ่มโรคที่มีเลือดมาเลี้ยงอวัยวะส่วนปลายไม่พอ (peripheral vascular insufficiency) อุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นอาจเป็นผลทางอ้อมจากการใส่รองเท้าที่คับเกินไป มีผู้ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมากขึ้น และการเพิ่มการใช้ตู้เก็บของสาธารณะร่วมกัน (communal locker room)¹⁻⁶

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อราที่เล็บนิ้วเท้า ตามปกติมักเริ่มติดเชื้อกลุ่ม dermatophytes ที่เท้า (tinea pedis) มาก่อน หลังจากนั้น การติดเชื้อราจะลุกลามมายังเล็บส่วน nail bed ซึ่งกำจัดเชื้อให้หายขาดได้ยาก ทำให้บริเวณนี้เป็นแหล่งที่เชื้อซ่อนตัวอยู่ (reservoir) เมื่อรักษาจนมีอาการทางคลินิกหายเป็นปกติแล้ว ก็มักจะเกิดการติดเชื้อราชนิดเดิมซ้ำๆ หรือมีการกระจายเชื้อติดต่อไปยังบริเวณรอบๆ ได้โดยง่าย ผู้ป่วยที่ติดเชื้อราที่เล็บนิ้วหัวแม่มือเท้าจะพบว่าการติดเชื้อรา

ในตำแหน่งอื่นๆ ของร่างกายร่วมด้วยถึงร้อยละ 40 สำหรับการติดเชื้อราในตำแหน่งอื่นที่พบร่วมด้วยนั้น การติดเชื้อราที่เท้า (tinea pedis) พบได้บ่อยที่สุดเมื่อเทียบกับการติดเชื้อราที่อื่นๆ คิดเป็นร้อยละ 30⁷ การติดเชื้อราที่สามารถเกิดจากเชื้อราได้หลายกลุ่ม ทั้งกลุ่ม dermatophytes, กลุ่ม nondermatophyte molds, และกลุ่มยีสต์ (yeasts) เล็บนิ้วเท้าจะมีโอกาสติดเชื้อรามากกว่าเล็บนิ้วมือ โดยเฉพาะหัวแม่มือ และหัวแม่มือ³ การติดเชื้อราที่เล็บอาจจะเกิดเพียงนิ้วเดียวก็ได้ แต่ว่ายมักจะพบว่ามีการติดเชื้อราที่หลายเล็บมากกว่าจะพบเพียงเล็บเดียว อาจพบการติดเชื้อราที่มีร่วร่วมด้วย โดยพบได้ทั้งในมือข้างเดียวกัน มืออีกข้างหนึ่ง มือทั้งสองข้าง และยังสามารถพบการติดเชื้อราที่เท้าร่วมด้วย

เชื้อสาเหตุ

มักจะจำแนกเชื้อราที่ก่อโรคเป็นกลุ่ม dermatophytes, กลุ่ม nondermatophyte molds, และกลุ่ม yeasts การติดเชื้อราที่เล็บจะมีความผิดปกติของเล็บและเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ของเล็บ โดยอาจจะมีความผิดปกติของแผ่นเล็บและผิวหนังใต้เล็บ นอกจากนี้ยังสามารถพบว่าเชื้อราหลายชนิดสามารถสร้างเม็ดสี (fungal melanin) ได้ เมื่อมีการติดเชื้อราที่เล็บ จะทำให้เล็บมีสีผิดไปจากเล็บปกติได้ เม็ดสีที่เชื้อราสร้างขึ้น หรือ fungal melanin นั้นต่างจาก melanin ในมนุษย์ ในมนุษย์การสร้าง melanin จะใช้ tyrosine เป็นสารตั้งต้น (precursor) สำหรับเชื้อราจะสร้าง fungal melanin

จากสารตั้งต้นคือ dihydroxynaphthalene ผ่าน pentaketide pathway เพื่อการปรับตัว fungal melanin จะช่วยป้องกันเชื้อราจากภาวะเครียดจากสิ่งแวดล้อม (environmental stress) และอาจจะสามารถทนกับสภาพแวดล้อมบางอย่างได้ดีกว่าราที่ไม่ได้สร้างเม็ดสี เช่น ราที่สร้างเม็ดสีจะทนต่ออุณหภูมิที่สูงหรือต่ำมากผิดปกติ (extreme temperature variations) รวมถึงแสงอัลตราไวโอเล็ต (ultraviolet) รังสีเอ็กซ์เรย์ (X-ray) หรือรังสีแกมมา (gamma radiation) ได้ดีกว่าราที่ไม่สร้างเม็ดสี สำหรับการติดเชื้อราเหล่านี้ในมนุษย์ จากการศึกษาพบว่าเชื้อราที่สร้างเม็ดสีจะทนต่อระบบป้องกันตัว (host defense system) ที่ใช้ออนุมูลอิสระ (free radical) ได้กว่าเชื้อราที่ไม่มีสร้างเม็ดสี นั่นหมายถึงเชื้อราที่สร้างเม็ดสีได้ อาจจะมีควมรุนแรงในการก่อโรค

(virulence) มากกว่า และ/หรือมีอาจติดต่อทางด้านเชื้อรา มากกว่าเชื้อราที่ไม่มีสร้างเม็ดสีนั่นเอง⁶

กลุ่ม dermatophytes เช่น *T. rubrum varietas nigricans* สามารถสร้างเม็ดสีทำให้เล็บเกิด longitudinal melanonychia โดยทั่วไปแถบของสีจะเล็กใกล้โคนเล็บ และกว้างออกทางปลายเล็บ เนื่องจากการติดเชื้อมักมาจากปลายเล็บเข้าสู่โคนเล็บ (distal-to-proximal extension of infection) ช่วยให้แยกจากสาเหตุอื่นๆ ของ longitudinal melanonychia อาทิ สีที่เกิดตามชาติพันธุ์ (racial melanonychia พบในคนแอฟริกา หรือคนญี่ปุ่น), โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis), หรือโรคที่มีความผิดปกติของต่อมหมวกไต เช่น Addison disease เป็นต้น

กลุ่มราดำ เช่น *Scytalidium dimidiatum*, *Aspergillus niger*, และ *Alternaria alternata* มักจะทำให้เล็บเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลทั่วๆ ทั้งแผ่นเล็บ^{7, 8}

ตารางที่ 1 แสดงชนิดของเชื้อราที่สามารถสร้างเม็ดสีได้และสร้างเม็ดสีไม่ได้

Phaeoid agents of fungal melanonychia	Nonphaeoid agents of fungal melanonychia
<i>Acroecium nigrum</i>	<i>Aspergillus niger</i>
<i>Alternaria species</i>	<i>Blastomyces</i>
<i>Alternaria alternata</i>	<i>Candida species</i>
<i>Alternaria chlamydospora</i>	<i>Candida albican</i>
<i>Alternaria tenuis</i>	<i>Candida humicola</i>
<i>Alternaria humicola</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Alternaria pluriseptata</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>Aureobasidium pullulans</i> (possible case)	<i>Trichophyton rubrum</i>
<i>Botryodiplodia (Lasiodiplodia) theobromae</i>	<i>Trichophyton soudanense</i>
<i>Chaetomium perpulchrum</i>	
<i>Cladosporium sphaerospermum</i>	
<i>Curvularia lunata</i>	
<i>Exophiala (Wangiella) jeanselmei</i>	
<i>Exophiala (Wangiella) dermatitidis</i>	

Phaeoid agents of fungal melanonychia	Nonphaeoid agents of fungal melanonychia
<i>Fusarium oxysporum</i>	
<i>Homodendrum elatum</i>	
<i>Microascus desmosporus</i>	
<i>Phyllostictina sydow</i> (possible case)	
<i>Pyrenochaeta unguis-hominis</i>	
<i>Natrassia mangiferae</i> (<i>Hendersonula toruloidea</i>)*	
<i>Scytalidium dimidiatum</i>	
<i>Scytalidium hyalinum</i> †	

*synanamorph of *Scytalidium dimidiatum*.

† hyaline mutant of *Scytalidium dimidiatum*

ที่มา Finch J, Arenas R, Baran R. Fungal melanonychia. J Am Acad Dermatol. 2012;66:830-41.

อาการทางคลินิก

อาการแสดงทางคลินิก (clinical signs) ที่บ่งว่า ผู้ป่วย น่าจะมีการติดเชื้อราที่เล็บที่สำคัญ มีลักษณะสำคัญ 4 อย่าง คือ 1) Nail discoloration หรือเล็บเปลี่ยนสี พบได้บ่อยที่สุด โดยจะพบมีแถบสี (striae) หรือปื้น (patch) สีขาว/เหลือง ไปจนถึงสีส้ม/น้ำตาล 2) Onycholysis 3) Subungual hyperkeratosis และ 4) Thickening of nail โดยจะพบเป็นอาการทางคลินิกได้ดังนี้

Dorsolateral subungual type หรือมักย่อว่า DLSO (**D**orso**l**ateral **s**ubungual **o**nychomycosis) การติดเชื้อราที่ปลายเล็บ เป็นกลุ่มที่พบได้บ่อยที่สุด สามารถเกิดได้จากเชื้อราชนิดใดก็ได้ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น เชื้อราผ่านเข้าสู่ผิวหนังกำพวด (epidermis) ในชั้น stratum corneum ของผิวหนังใต้เล็บส่วน hyponychium และ distal nail bed เชื้อราจะเริ่มก่อตัวเป็นวงทึบแสง เห็นเป็นสีขาวหรือสีเหลืองปนน้ำตาลที่ขอบด้านไกลตัวที่สุดของเล็บ (distal edge) การติดเชื้อจะกระจายผ่าน nail bed เข้าหาตัว (proximally

spreading) ไปยังด้านล่างของแผ่นเล็บ (ventral nail plate) การติดเชื้อจะรบกวนการสร้างผิวหนังปกติของ nail bed โดยทำให้เกิดการสร้าง keratin จาก nail bed มากขึ้น (subungual hyperkeratosis) และเมื่อการติดเชื้อลุกลามไปถึงแผ่นเล็บ (nail plate) จะทำให้แผ่นเล็บผิดรูป (dystrophic nail) มากขึ้นเรื่อย ๆ

สำหรับกลุ่ม nondermatophyte molds และกลุ่ม yeasts มักจะพบมีการอักเสบของผิวหนังรอบๆ เล็บร่วมด้วย (periungual inflammation) DLSO ที่เกิดจากเชื้อ *Acremonium* มักจะพบเส้นบางๆ สีขาวตามความยาวของเล็บบริเวณกลางแผ่นเล็บได้

Proximal subungual type หรือมักย่อว่า PSO (**P**roximal **s**ubungual **o**nychomycosis) หรือการติดเชื้อราที่โคนเล็บ การติดเชื้อราแบบนี้ มักเกิดจากเชื้อรา *T. rubrum* และ *T. megninii* เป็นผลให้เล็บชุ่มกลายเป็นสีขาวจนถึงสีเบจหรือสีน้ำตาลอ่อน (white to beige) บริเวณโคนเล็บ หลังจากนั้นจะลามออกซำๆ จนทั่วเล็บ และทำให้เกิด subungual hyperkeratosis,

leukonychia, proximal onycholysis และ/หรือมีการทำลายของแผ่นเล็บทั้งหมดจนเล็บผิดรูป (nail dystrophy) ผู้ป่วยที่ตรวจพบ PSO ควรได้รับการตรวจกรองการติดเชื้อ HIV เพราะการตรวจพบ PSO ถือเป็น marker ที่บ่งว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อ HIV

การติดเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds ที่ติดเชื้อราที่โคนเล็บ อาจจะทำให้โคนเล็บเกิดเปลี่ยนสี (discoloration) ได้ โดยมีสาเหตุมาจากการอักเสบของเนื้อเยื่อรอบๆ เล็บ (periungual inflammation) บางครั้งก็อาจจะพบว่าการอักเสบมากจนเป็นหนอง (purulent discharge) ร่วมด้วย ปัจจุบัน อุบัติการณ์ของการติดเชื้อราที่เล็บแบบ PSO ที่เกิดจากเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds สูงขึ้นมาก บางการศึกษาพบถึงร้อยละ 76 ของผู้ป่วยติดเชื้อราที่เล็บแบบ PSO

White superficial type หรือมักย่อว่า WSO* (White superficial onychomycosis บางครั้งเรียก SWO หรือ superficial white nail ก็มีความหมายเช่นเดียวกัน) การติดเชื้อราบนแผ่นเล็บนี้ เกิดจากการที่เชื้อราลุกลามผ่านแผ่นเล็บด้านบน (dorsal nail plate) โดยตรง เป็นผลให้เล็บเปลี่ยนเป็นสีขาว หรือสีเหลืองด้าน (dull yellow) มีขอบเขตชัดเจน ซึ่งอาจจะพบบริเวณส่วนใดของเล็บก็ได้ สำหรับนิ้วเท้า WSO มักเกิดจากเชื้อ *T. interdigitale* และยังอาจเกิดจากเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds เช่น *Aspergillus*, *Scopulariopsis*, และ *Fusarium* ได้ด้วย ส่วนเชื้อ *Candida spp.* ก็สามารถลุกลามผ่านเยื่อชั้น hyponychial (hyponychial epithelium) และติดเชื้อลุกลามไปทั่วทั้งความหนาของแผ่นเล็บ (nail plate) ได้

ตารางที่ 2 อาการทางคลินิกที่สัมพันธ์กับเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds ชนิดต่างๆ

	DLSO	PSO	WSO
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	27 (30.7)	10 (62.5)	-
<i>Aspergillus species</i>	23 (26.1)	6 (37.5)	12 (25.5)
<i>Acremonium species</i>	15 (17.0)	-	21 (44.7)
<i>Fusarium species</i>	13 (14.8)	-	13 (27.7)
<i>Onychocola canadensis</i>	4 (4.5)	-	1 (2.1)
<i>Nattractia dimidiatum</i>	4 (4.5)	-	-
<i>Scytalidium dimidiatum</i>	1 (1.1)	-	-
<i>Alternaria species</i>	1 (1.1)	-	-
	88 (100)	16 (100)	47 (100)

ที่มา Gupta AK, Drummond-Main C, Cooper EA, Brintnell W, Piraccini BM, Tosti A. Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. J Am Acad Dermatol. 2012;66:494-502

การติดเชื้อราแบบ WSO จากเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds นั้นมักไม่มีอาการทางคลินิก แตกต่างจากการติดเชื้อกลุ่ม dermatophytes ทำให้การ

แยกจากกลุ่ม dermatophytes ได้ยากมาก อย่างไรก็ตาม การติดเชื้อราในกลุ่ม nondermatophyte molds มีแนวโน้มจะกินลึกลงไปใแผ่นเล็บมากกว่า และมักพบรอย

โรคมีขนาดใหญ่กว่า หรืออาจจะมีการติดเชื้อทั้งแผ่นเล็บก็ได้^{7, 9} สำหรับในประเทศไทย จากการทบทวนวรรณกรรมในฐานข้อมูลพบสถิติการติดเชื้อราที่เท้าและนิ้วเท้าไว้ตั้งแต่ปี 2547 ที่สถาบันโรคผิวหนัง กรมการแพทย์

กรุงเทพมหานคร¹⁰ เป็นที่น่าสังเกตว่า เชื้อก่อโรคที่พบในแต่ละท้องถิ่น แต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน ดังนั้นจึงควรทำการตรวจเพาะเชื้อทุกครั้งที่พบการติดเชื้อราที่เล็บ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและสามารถให้การรักษาได้อย่างเหมาะสม

ตารางที่ 3 เชื้อราที่ก่อโรคที่เท้าในประเทศไทย

เชื้อที่แยกได้	Onychomycosis	Tinea pedis
<u>Dermatophytes</u>	12 (36.3)	28 (36.8)
<i>T. rubrum</i>	10 (30.3)	10 (13.2)
<i>T. mentagrophytes</i>	1 (3.0)	14 (18.4)
<i>E. floccosum</i>	1 (3.0)	4 (5.2)
<u>Nondermatophytes</u>	17 (51.6)	44 (57.9)
<i>Scytalidium dimidiatum</i>	12 (36.4)	41 (54.0)
<i>Fusarium species</i>	5 (15.2)	3 (3.9)
<u>Yeasts</u>	2 (6.0)	2 (2.6)
<i>C. albicans</i>	1 (3.0)	2 (2.6)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (3.0)	0
<u>Mixed infection</u>	1 (3.0)	0
<i>T. rubrum</i> + <i>Fusarium species</i>	1 (3.0)	0
Unidentified	1 (3.0)	2 (2.6)

ที่มา Ungpakorn R, Lohapathan S, Reangchainam S. Prevalence of foot diseases in outpatients attending the Institute of Dermatology, Bangkok, Thailand. Clin Exp Dermatol. 2004;29:87-90.

การวินิจฉัย

แม้ผู้ป่วยที่มาด้วยเล็บผิดปกติ (dystrophic nail) จะมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อราที่เล็บถึงร้อยละ 50 ก็ตาม แต่ก็ยังจำเป็นต้องตรวจเพื่อยืนยันว่าเล็บที่ผิดปกติเกิดจากการติดเชื้อราจริง เพราะการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อราชนิดรับประทานมีผลข้างเคียงค่อนข้างสูง และใช้เวลานานในการรักษา สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วย

วินิจฉัยที่นิยมกันในปัจจุบันได้แก่ 1) การการตรวจ KOH preparation จากสิ่งส่งตรวจที่เก็บจากผิวหนังใต้เล็บ 2) การตรวจย้อมแผ่นเล็บด้วยสีย้อม PAS (Periodic acid-Schiff stain) เพื่อดูตรวจหาสาหร่ายหรือเชื้อรา โดยพบว่าหากผลการเพาะเชื้อราเป็นบวก การตรวจด้วยการย้อมมีความไว (sensitivity) สูงกว่าการตรวจสาหร่ายด้วย KOH preparation¹¹ 3) การเพาะเชื้อรา (fungal culture) ใน

SDA (Sabouraud Dextrose Agar) ที่ผสมยาปฏิชีวนะหรือไม่ผสมยาปฏิชีวนะ เพื่อให้สามารถระบุเชื้อราที่เป็นสาเหตุได้

ในกรณีที่เพาะเชื้อได้ผลบวก มีแนวทางในการพิจารณาดังนี้

1.1. ถ้าการเพาะเชื้อแยกได้เชื้อกลุ่ม dermatophyte แสดงว่าเชื้อที่แยกได้เป็นเชื้อก่อโรค

1.2. ถ้าการเพาะเชื้อ แยกได้เชื้อกลุ่ม nondermatophyte mold หรือ yeast จะถือว่าเป็นเชื้อก่อโรคเมื่อการตรวจสิ่งตรวจพบมีสายรา (hyphae), สปอร์ (spore) หรือพบ yeast

1.3. การเพาะเชื้อพบมีการเติบโตของเชื้อรากลุ่ม nondermatophyte mold อย่างมาก โดยไม่พบว่าเชื้อกลุ่ม dermatophyte ร่วมด้วย

แม้ว่าลักษณะทางคลินิกจะเข้าได้กับเชื้อรา และการตรวจ KOH preparation ก็พบเชื้อรา แต่การเพาะเชื้อ มักจะได้ผลลบ เพื่อลดอุบัติการณ์ของผลลบลง (false negative result) ดังกล่าว อาจจะแก้ไขโดยการตัดเล็บที่จะส่งเพาะเชื้อให้มีขนาดใหญ่ขึ้น และเก็บตัวอย่างซ้ำใน

กรณีที่ไม่มีพบเชื้อ แต่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้และการตรวจ KOH preparation พบเชื้อรา นอกจากนี้ สามารถใช้ dermoscopy ช่วยเลือกจุดที่มีโอกาสส่งตรวจพบเชื้อรามากที่สุดได้ด้วย¹²

ปัจจุบันมีการศึกษาการตรวจด้วยการตรวจการติดเชื้อราที่ผิวหนังขั้นต้นด้วย molecular biology technique โดยการเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อหาสารพันธุกรรม (RNA หรือ DNA) ตรวจด้วยชุดตรวจที่ผลิตจำหน่ายทั่วไป^{13, 14} อย่างไรก็ตาม สำหรับเชื้อราที่เล็บพบว่า การนำวิธีการนี้มาใช้ยังมีข้อจำกัด ทั้งผลการตรวจ ค่าใช้จ่าย และไม่สามารถตรวจสอบความไวต่อยาด้านเชื้อราได้¹⁴

ในกลุ่มเชื้อราที่เป็นกลุ่ม non-dermatophyte mold อาจพบสายราแต่การเพาะเชื้อให้ผลลบ ในกรณีที่อาการเข้าได้ ควรส่งเพาะเชื้อซ้ำ 2 – 3 ครั้ง เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย¹⁵

สำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อราที่เล็บจากเชื้อรากลุ่ม dermatophytes อาจจะพิจารณาตามเกณฑ์วินิจฉัยดังตาราง¹⁶

ตารางที่ 4 เกณฑ์ในการวินิจฉัยการติดเชื้อราที่เล็บจากเชื้อรากลุ่ม dermatophyte

Clinical	Primary criteria	White/yellow or orange/brown patches or streaks Onycholysis
	Secondary criteria*	Subungual hyperkeratosis/debris
		Nail plate thickening
Laboratory	Positive microscopic evidence	
	Positive culture of dermatophyte	

*Tinea pedis often occurs concomitantly with pedal onychomycosis, and tinea manuum with infected fingernails.

ที่มา Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, Hay RJ, Joseph WS, Tosti A, Fleckman P, Ghannoum M, Armstrong DG, Markinson BC, Elewski BE. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. J Am Acad Dermatol. 2007;56:939-44.

ปัจจัยที่บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่¹⁶

1. การติดเชื้อราที่เล็บ มีพื้นที่มากกว่าร้อยละ 50 แสดงถึงการมีปริมาณเชื้อรามาก
2. มีการติดเชื้อราที่ด้านข้างของเล็บชัดเจน เนื่องจากข้างเล็บจะมีช่องว่างระหว่างแผ่นเล็บกับผิวหนังใต้เล็บ เป็นส่วนที่เชื้อราสามารถซ่อนตัวอยู่ได้
3. Subungual hyperkeratosis มีความหนา มากกว่า 2 มิลลิเมตร
4. มีเส้น (streaks) สีขาว/เหลืองหรือสีส้ม/น้ำตาลในแผ่นเล็บ
5. เล็บผิดรูปมาก (total dystrophic onychomycosis) แสดงถึง nail matrix มีการติดเชื้อด้วย
6. ชนิดของการติดเชื้อ เช่น ติดเชื้อราที่ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา เช่น *Scytalidium spp.* Mold, yeasts หรือการมีการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย
7. ผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากสาเหตุต่างๆ รวมถึงเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี
8. การไหลเวียนโลหิตปลายมือปลายเท้าไม่ดีอย่างมาก (diminished peripheral circulation)

การตรวจทางพยาธิวิทยา

การตัดเชื้อเนื้อ ในที่นี้หมายถึงการตัดแผ่นเล็บบริเวณที่ติดเชื้อรา รวมถึงเนื้อเยื่อใต้แผ่นเล็บ เช่น nail bed หรือ nail matrix เพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา นอกจากจะช่วยในการวินิจฉัยแล้ว บางครั้งการตัดชิ้นเนื้อในบริเวณที่มีการติดเชื้อออกเป็นการกำจัดเชื้อ ช่วยในการรักษาด้วย การตรวจทางพยาธิวิทยา จะทำได้โดยการตัดแผ่นเล็บมาตรวจ หรืออาจจะใช้ punch biopsy ตัดเล็บ ลงไปถึงผิวหนังใต้เล็บ (nail bed หรือ nail matrix) มีรายงานว่าไม่พบการตรวจ KOH จากขุยใต้เล็บ แต่ตรวจพบในแผ่นเล็บ (nail plate) ได้ถึงร้อยละ 3¹⁷ ในรายที่มีอาการเข้าได้แต่ตรวจ

KOH ไม่พบสายรา ควรส่งตรวจทางพยาธิวิทยาร่วมด้วย การตรวจทางพยาธิวิทยาของแผ่นเล็บ จะพบสายรา ระหว่างชั้นของแผ่นเล็บ (nail laminae) ที่เรียงตัวขนานกับผิวของแผ่นเล็บ ที่แผ่นเล็บด้านล่างที่ติดกับ nail bed และที่ชั้น stratum corneum ของ nail bed

การตรวจทางพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อด้วย punch biopsy นอกจากจะพบความผิดปกติที่แผ่นเล็บแล้ว ผิวหนังชั้น epidermis อาจพบมี spongiosis และ focal hyperkeratosis แสดงถึงการอักเสบในชั้น epidermis สำหรับในชั้น dermis อาจพบมีการอักเสบ (dermal inflammation response) ได้แต่จะมีความรุนแรงน้อยมาก

ในกลุ่ม WSO จะพบเชื้อก่อโรค (organisms) จะพบบริเวณด้านบนของแผ่นเล็บ (dorsal nail) และจะมีลักษณะเฉพาะคือ perforating organs สาย mycelium ของเชื้อราบนแผ่นเล็บ (nail plate) และ eroding fronds พบสายราแทรกเข้าไปในแผ่นเล็บ (nail plate) ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV พบว่าเชื้อราจะแทรกลึกในแผ่นเล็บ¹⁸

ในกลุ่มการติดเชื้อราที่เล็บจากเชื้อรากลุ่ม *Candida spp.* จะพบมีสายราแบบ pseudohyphae แทรกตัวเข้าไปทั่วทั้งแผ่นเล็บ, cuticle ที่อยู่ใกล้เคียง, ชั้นผิวหนัง stratum granulosum และ stratum spinosum ของ nail bed และ stratum corneum ของผิวหนังใต้เล็บ ส่วน hyponychium ด้วย

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis)

จากลักษณะของเล็บที่มีความผิดปกติ อาจจะว่ามีลักษณะคล้ายความผิดปกติของเล็บในโรคผิวหนังกลุ่ม Inflammatory skin diseases (psoriasis, lichen planus, lichen striatus, alopecia areata, chronic dermatitis, pityriasis rubra pilaris) โรค autoimmune bullous diseases (pemphigus

vulgaris, bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita, dermatitis herpetiformis), การติดเชื้อชนิดอื่นๆ นอกเหนือจากเชื้อรา เช่น หูด หิด โรคผิวหนัง Genodermatoses เช่น bullous epidermolysis, Darier disease, congenital pachyonychia, การบาดเจ็บของเล็บและแผ่นเล็บ ทั้งจากการร่อนเท้า การทำเล็บ หรือจากการมีกระดูกงอกใต้เล็บ (subungual exostosis) และกลุ่มเนื้องอกต่างๆ (Bowen's disease, squamous cell carcinoma, fibroma, subungual keratoacanthoma, myxoid cyst, melanoma) นอกจากนี้ ยังอาจจะเกิดจากโรคตามระบบ เช่น Amyloidosis, เบาหวาน, thyroid disease, porphyria, Yellow nail syndrome, paraneoplastic syndrome, Bazex paraneoplastic acrokeratosis, โรคที่มีความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่น lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, scleroderma ผลจากภาวะขาดสารอาหาร หรือจากยาบางชนิด เช่น tetracycline, retinoids, และ antiretroviral drugs ก็ได้

สำหรับ candida paronychia อาการทางคลินิก มักจะพบการอักเสบของผิวหนังข้างเล็บ (nail fold) และพบมีตุ่มหนองร่วมด้วย จึงจะต้องแยกจาก Acute bacterial paronychia ด้วย เพราะมีการรักษาแตกต่างกัน นอกจากนี้ จะต้องแยกจาก paronychia ที่พบร่วมกับโรคตามระบบอื่นๆ เช่น Hypoparathyroidism, Celiac disease, acrodermatitis enteropathica, reactive arthritis syndrome, acrokeratosis paraneoplastica, และในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่ม retinoid¹⁹

การรักษา

การรักษาการติดเชื้อราที่เล็บนั้น ใช้เวลาในการรักษานาน การรักษาในปัจจุบันจึงมีเป้าหมายในการเพิ่ม

ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อรา ลดระยะเวลาการรักษาให้สั้นลงเพื่อลดผลข้างเคียงของยา การรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ การรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ ทั้งการทายาเพียงอย่างเดียว และวิธีการต่างๆ ที่พัฒนาขึ้นเพื่อให้ยาทาเฉพาะที่สามารถซึมผ่านแผ่นเล็บได้ดีขึ้น การรักษาด้วยยากิน และการรักษาด้วยแสงและเลเซอร์ รวมถึง Photodynamic therapy และการผ่าตัด

การรักษาด้วยยาทา²⁰⁻²⁶

เนื่องจากยากินที่ต้องใช้ระยะเวลานานและมีผลข้างเคียง รวมถึงปฏิกิริยากับยากินชนิดอื่นๆ จึงมีการพัฒนายาทาเฉพาะที่เพื่อรักษาเชื้อราที่เล็บ แต่ด้วยข้อจำกัดด้านการซึมผ่านของยาทาเฉพาะที่ผ่านแผ่นเล็บ ยาทาเฉพาะที่จึงมักได้ผลดีกับ WSO อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่มี WSO การใช้ยาทาเฉพาะที่อย่างเดียวอาจไม่ได้ผล¹⁸ คุณสมบัติของยาทาที่สามารถผ่านเข้าสู่แผ่นเล็บได้ดี ควรมีน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) ต่ำ มีความสามารถในการละลายน้ำได้ดี (hydrophilic property) และไม่ยึดเกาะกับเคราติน (keratin binding)²⁷

Efinaconazole

เป็นยาในกลุ่ม triazole ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ lanosterol 14 α -demethylase ซึ่งจำเป็นในการกระบวนการสังเคราะห์ ergosterol ที่เป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อรา

Efinaconazole มีในจำหน่ายในรูปแบบของ 5% efinaconazole solution และ 10% efinaconazole solution ใช้ทาบนแผ่นเล็บวันละครั้งนาน 48 สัปดาห์ โดยให้ผลการรักษาดีแม้ในผู้ป่วยเบาหวาน²⁸

10% efinaconazole solution ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาในสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่เล็บแบบ DLSO ที่อาการน้อยถึงปานกลาง

ซึ่งมีอาการดังนี้ 1) แผ่นเล็บติดเชื้อราร้อยละ 20-50 โดยไม่พบกลุ่มก้อนเชื้อรา (fungal spike) และการติดเชื้อไม่ลุกลามไปยัง matrix และ lanula 2) มีการติดเชื้อของเล็บห่างจากโคนเล็บ (proximal nail) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิเมตร 3) ความหนาของเล็บ (thickness) น้อยกว่า 3 มิลลิเมตร และ 4) เชื้อสาเหตุเป็นเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes หรือติดเชื้อร่วมกันระหว่างเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes และ *candida spp.* (จากผล KOH preparation หรือผลเพาะเชื้อ)

Luliconazole

เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม imidazole มีจำหน่ายในรูปแบบ 1% luliconazole cream สำหรับการติดเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes ขณะนี้กำลังมีการศึกษา 10% luliconazole cream ในการรักษา DLSO ยานี้มีจำหน่ายในประเทศญี่ปุ่น

Terbinafine

เป็นอนุพันธ์ของ allylamine โดย terbinafine ยับยั้งการสังเคราะห์ ergosterol โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ squalene epoxidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์สารที่ส่วนประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อรา ซึ่งได้ผลดีกับเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes และ yeast อยู่ในรูปของ topical terbinafine solution โดยใช้ทาวันละ 1-2 ครั้งนาน 6-12 เดือน

Amorolfine

Amorolfine เป็นยาในกลุ่ม morpholine ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ D14 reductase และเอนไซม์ D7-D8 isomerase ซึ่งทำให้การสังเคราะห์ ergosterol ลดลงและเพิ่มการสะสมของ ignosterol ที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านใน (cytoplasmic cell membrane) ทำให้เชื้อราไม่สามารถสร้างเยื่อหุ้มเซลล์ได้

Amorolfine มีจำหน่ายในรูปแบบของยาทาเล็บ (nail lacquer) 5% amorolfine nail lacquer โดยจะทาเล็บแต่ละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน

Amorolfine พบว่า สามารถใช้ได้ผลดีในการรักษาเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes, *Candida spp.*, และ nondermatophyte molds บางชนิด แม้ยานี้ได้รับการรับรองให้ใช้ได้ในทวีปยุโรป แต่ยังไม่ได้รับการรับรองในทวีปอเมริกาเหนือ

Ciclopirox²⁹

อยู่ในรูป ciclopirox olamine ยา ciclopirox เป็นอนุพันธ์ของ hydroxypyridone กลไกในการออกฤทธิ์ของ ciclopirox ยังไม่ชัดเจนนัก เท่าที่มีรายงานในปัจจุบันพบว่า ciclopirox จะทำหน้าที่จับ (chelation) กับ trivalent cations metal (เช่น Fe^{3+}) มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ต้องใช้โลหะ (metal-dependent enzymes) เช่น catalase และ peroxidase โดยมีผลให้เกิด disrupting DNA repair, cell division signals และ structures (mitotic spindles) และรบกวนการทำงานของบางอย่าง intracellular transport ด้วย จึงมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อราและสามารถใช้ ciclopirox ร่วมกับยาอื่น ๆ ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะแบคทีเรียแกรมลบ (gram negative bacteria) หลายชนิดด้วย นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า ciclopirox ในรูปกินสามารถรักษามะเร็งทางโลหิตวิทยาได้ นอกจากนี้ยังพบว่า ciclopirox ทำให้เซลล์มะเร็งชนิด rhabdomyosarcoma เกิดการตายแบบ autophagy ผ่านการกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งสร้างอนุมูลอิสระชนิด reactive oxygen species ได้ ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้

Ciclopirox มีจัดจำหน่ายในรูปแบบยาทาเล็บ 8% ciclopirox lacquer มีฤทธิ์ต้านเชื้อกลุ่ม

dermatophytes, nondermatophyte molds, และ yeast โดยทาทุกวันติดต่อกันเป็นเวลา 9 – 12 เดือน

Tavaborole

Tavaborole เป็น benzoxaborole molecule ในกลุ่ม oxaborole ยา tavaborole ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ Leucyl-tRNA synthetase ซึ่งทำหน้าที่สังเคราะห์โปรตีน

Tavaborole มีจำหน่ายในรูป 5% tavaborole solution ใช้ทาวันละ 1 ครั้งติดต่อกัน 48 สัปดาห์

Tazarotene

0.1% Tazarotene gel มีข้อบ่งชี้ในการรักษา psoriasis nail มีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 15 ราย พบว่าในผู้ป่วยมีการติดเชื้อราที่เล็บชนิด DLSSO พบว่า tazarotene gel มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อรากลุ่ม Candida และ Trichophyton บางสายพันธุ์ได้³⁰

ME1111

Succinate dehydrogenase inhibitors เดิมแพร่หลายในกลไกการยับยั้งเชื้อราศัตรูพืช ME1111 เป็นสารที่มีขนาดน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ยับยั้ง succinate dehydrogenase complex II ในเชื้อ dermatophytes โดยพบว่ามีความสามารถในการซึมผ่านเล็บได้ดีตามความเข้มข้น และกำจัดเชื้อราได้ผลดี ขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา

LTX-109³¹

Antimicrobial peptides เป็นสารประกอบโปรตีนที่ทำหน้าที่กำจัดเชื้อใน innate immune system สาร LTX-109 เป็น short cationic antimicrobial peptides ที่สังเคราะห์ขึ้น มีฤทธิ์กำจัดเชื้อราผ่านการทำให้เยื่อหุ้มเซลล์แตก การศึกษาพบว่า LTX-109 มีประสิทธิภาพในการกำจัด *C. albican* และ *T. rubrum* สูงกว่า topical terbinafine และ amorolfine lacquer ในเล็บที่ติดเชื้อราในหลอดทดลอง

การเพิ่มการซึมผ่านยาทาเฉพาะที่

Ultraviolet-curable gel formulation

โดยการใช้เจลที่มีส่วนผสมของ ethanol หรือ 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP) ร่วมกับ amorolfine หรือ terbinafine ลงบนเล็บแล้วฉายด้วย UV light พบว่าสามารถเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของยา และยาจะอยู่ในแผ่นเล็บได้นานกว่า โดยสามารถใช้เพียง 2 ครั้งต่อเดือนเท่านั้น²⁵

Liposomal film formulation

โดยการนำ terbinafine ในรูปของ liposomal formulation มาผสมกับ bioadhesive polymers แล้วทาลงบนแผ่นเล็บวันละครั้ง²⁵

Iontophoresis³²

Iontophoresis เป็นเทคนิคในการเพิ่มการดูดซึมของสารผ่านผิวหนังด้วยการใช้ไฟฟ้าผลักระหว่างขั้วไฟฟ้า มีรายงานการใช้เครื่อง iontophoresis ผลักยา terbinafine และ Ciclopirox ผ่านแผ่นเล็บ (nail plate) เพื่อรักษาเชื้อราที่เล็บ ประสิทธิภาพในการรักษาขึ้นกับความเข้มข้น (pH) ของสารตัวกลาง, ความเข้มข้นของประจุในสารที่จะให้ผล และพลังงานไฟฟ้า (current density) ที่ใช้

Ultrasound³²

การใช้คลื่นเสียง ultrasound เพื่อเพิ่มการดูดซึมของสารต่าง ๆ ผ่านผิวหนัง รวมถึงเล็บได้ อย่างไรก็ตาม จนถึงปัจจุบันยังไม่มีรายงานใช้รักษาการติดเชื้อราที่เล็บ

การเจาะแผ่นเล็บก่อนใช้ยาทาเฉพาะที่

มีการใช้ Fractional laser ทั้งชนิด fractional CO₂ laser³³ และ fractional Er:YAG laser³⁴ ทำให้เกิดรูบนแผ่นเล็บ ร่วมกับยาทาเฉพาะที่ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการดูดซึมของยาทา พบว่าได้ผลการรักษาดี โดยสามารถลดระยะเวลาที่ใช้ในการทายาเฉพาะที่ลงได้ แต่มี

ค่าใช้จ่ายที่สูง มีรายงานการพัฒนาเครื่องมือที่ออกแบบพิเศษ เพื่อเจาะผ่านแผ่นเล็บก่อนจะทาด้วย 1% terbinafine solution พบว่ามีประสิทธิภาพในการเพิ่มการดูดซึมของยาทาเฉพาะที่ผ่านรูที่เจาะบนแผ่นเล็บ³⁵ การรักษาด้วยวิธีเหล่านี้ยังมีข้อจำกัดเรื่องของจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยมีน้อย

การรักษาด้วยยารับประทาน^{20, 22, 36, 37}

การรักษาด้วยยารับประทานจัดว่าเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน มีรายงานการศึกษาจำนวนมาก มีรายละเอียดต่างๆ กันไป ยาที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ในปัจจุบันสามารถสรุปได้ดังนี้

Terbinafine

ในขนาด 250 มิลลิกรัม/วัน โดยมีการศึกษาระยะเวลาในการให้ยาเป็นเวลานานต่าง ๆ กัน รวมถึงการให้แบบ pulse therapy พบว่า การรักษาที่ได้ผลดี ผลข้างเคียงน้อย และคุ้มค่าการรักษามากที่สุดคือการใช้ยาในขนาด 250 มิลลิกรัม/วัน นาน 12 สัปดาห์

Fluconazole

Fluconazole เป็นยาในกลุ่ม triazole จากการศึกษายืนยันผลการรักษา ผลข้างเคียง และความคุ้มค่าการรักษา พบว่าการใช้ยาขนาด 150 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน ได้ผลดีที่สุด

Itraconazole

Itraconazole ก็เป็นยาในกลุ่ม triazole เช่นกัน การศึกษาเปรียบเทียบพบว่า การบริหารยาแบบ pulse therapy ให้ผลการรักษาไม่ต่างจากการบริหารยาแบบกินทุกวัน สำหรับขนาดและระยะเวลาในการรักษาที่แนะนำคือ ขนาด 400 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์/เดือน เป็นเวลา 3 เดือนสำหรับเล็บนิ้วมือและ 4 เดือนสำหรับเล็บเท้า หรือขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 12 สัปดาห์

Albaconazole

Albaconazole เป็นยาในกลุ่ม triazole ที่ใช้เพียงสัปดาห์ละครั้ง การศึกษาพบว่าได้ผลดีที่ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ติดต่อกันนาน 36 สัปดาห์³⁸ การศึกษาพบว่าไม่ทำให้มีความปกติของการเดินของหัวใจ³⁹

Posaconazole

Posaconazole หรือ Noxafil® เป็นยาในกลุ่ม broad spectrum triazole ที่พัฒนามาจากยา itraconazole โดยจะมีฤทธิ์คลุมเชื้อราได้มากกว่า itraconazole มักใช้ในการป้องกันเชื้อราในกลุ่ม *Aspergillus spp.* และ *Candida spp.* ในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และใช้ในกรณีที่เป็น oropharyngeal candidiasis ที่ดื้อยา itraconazole และ fluconazole

ในปัจจุบันยังอยู่ระหว่างการทบทวนเพื่อใช้ในการรักษาเชื้อราที่เล็บ ยานี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

การใช้ยารับประทานร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด³⁶

มีการศึกษาที่ใช้ยาร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด โดยหวังผลเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต่อการรักษาด้วยยาเพียงตัวเดียว การใช้ยารับประทานร่วมกันหลายตัวแม้ว่าจะเพิ่มประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อรา แต่ก็ต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่าย และผลข้างเคียงจากการใช้ยาหลายตัวด้วย

- Fluconazole และ terbinafine
- Fluconazole, itraconazole และ terbinafine
- Itraconazole และ terbinafine
- Posaconazole และ terbinafine
- Griseofulvin และ terbinafine
- Griseofulvin และ itraconazole
- Fluconazole, griseofulvin, itraconazole, ketoconazole และ terbinafine

การรักษาด้วยแสงและเลเซอร์

เลเซอร์^{22, 32, 37, 40-44}

แม้กลไกการรักษาของเลเซอร์กับการติดเชื้อราที่เล็บยังไม่แน่ชัด เชื่อกันว่าอาจเป็นผลจาก photothermal effect มีการศึกษาโดยใช้ Diode laser และ Neodymium -Yttrium aluminum garnet Laser (Nd:YAG) บางรายงานพบว่าได้ผลในผู้ป่วยที่ติดเชื้อราที่เล็บที่รักษาด้วยยาทาแล้วไม่ได้ผล และมีข้อห้ามในการใช้ยารับประทาน เช่น ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงในการเกิด diabetics foot ulcer การรักษาด้วย Nd:YAG laser ที่ความยาวคลื่นตั้งแต่ 1064, 1320 และ 1540 นาโนเมตร ทั้งในแบบ Long-pulsed laser system (35 มิลลิวินาที), Short-pulsed laser system (300 – 650 ไมโครวินาที) และ Q-switched laser systems ด้วย Q-switched ND:YAG (1064 นาโนเมตร) ผลการรักษาก็ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม บางรายงานได้ผลดีกว่า แต่จำนวนผู้ป่วยน้อย การประเมินผลการรักษามักเน้นที่ลักษณะทางคลินิกและมีรายงานการวิจัยแบบ randomized controlled study ไม่มากนัก^{40, 43} นอกจากนี้ยังมีค่าใช้จ่ายสูง ในปัจจุบันยังไม่มีหรือนำมาใช้รักษาผู้ป่วยทั่วไป

Photodynamic therapy^{25, 32, 37, 44-46}

กลไกการกำจัดเชื้อราอาศัย reactive oxygen species ปัจจุบันสาร photosensitizer มีจัดจำหน่ายในท้องตลาดอยู่ 2 ชนิด ได้แก่ 5-aminolevulinic acid (20% ALA) และ methyl aminolevulinate (16% MAL) สารทั้งสองชนิดนี้ทำให้เกิดการสะสมของ protoporphyrin X เมื่อทาสารดังกล่าวไว้บนรอยโรค 3-5 ชั่วโมง สาร protoporphyrin X มีความสามารถในการดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่น 410 และ 630 นาโน

เมตรได้ดี จึงมีการนำแสงสีแดงและแสงสีฟ้ามาใช้ในการรักษาร่วมด้วย

แสงสีแดงมีประสิทธิภาพในการผ่านลงไปยังแผ่นเล็บได้ดีกว่าแสงสีฟ้า เพื่อให้ ALA และ MAL สามารถดูดซึมได้มากขึ้น สามารถใช้ 20% หรือ 40% urea cream หรือ urea ointment ทาบนแผ่นเล็บก่อน ผลการรักษายังมีความแตกต่างกันมาก จำเป็นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม⁴⁶

Hematoporphyrin derivatives เป็นสารที่ผสมระหว่าง monomeric และ oligomeric porphyrins ที่ได้จากเลือด มีในรูปชื่อการค้า Photogem® solution (5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) เมื่อใช้ 20% urea cream ทา 10 นาที แล้วกรอแผ่นเล็บด้วย pneumatic diamond drill จากนั้นทา Photogem 1 ชั่วโมงก่อนจะฉายแสงความยาวคลื่น 630 นาโนเมตร พลังงาน 54 จูล/ตารางเซนติเมตรเป็นเวลา 9 นาที สัปดาห์ละครั้ง พบว่า หลังการรักษา 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยหายโดยไม่พบเชื้อรา

Methylene blue สามารถดูดซึมแสงในช่วงความยาวคลื่น 600 – 660 นาโนเมตร พบว่า สามารถรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อราที่เล็บรุนแรง (มีการลุกลามไปยัง lanula และ matrix, แผ่นเล็บติดเชื้อรามากกว่าร้อยละ 50 ร่วมกับมีก้อนรา (dermatophytoma) หรือมี subungual hyperkeratosis หนากว่า 2 มิลลิเมตร

Toluidine blue ในรูปของ toluidine gel (100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) จะดูดซึมแสงในช่วงความยาวคลื่น 635 นาโนเมตร พบว่าสามารถใช้รักษาการติดเชื้อราที่เล็บจากเชื้อรากลุ่ม dermatophytes ได้

การรักษาด้วยวิธีนี้แม้จะรายงานว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อราที่เล็บ มีผลแทรกซ้อนต่ำ แต่ก็มีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนไม่มากนัก นอกจากนี้ยังพบว่า เชื้อก่อโรคแต่ละชนิดยังมีการตอบสนองไม่เหมือนกันอีกด้วย การรักษาด้วยวิธีนี้จำเป็นต้องรอการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มี

จำนวนมากขึ้นก่อนจะสามารถสรุปได้ถึงประสิทธิภาพในการรักษา

การผ่าตัด²²

การถอดเล็บ (nail avulsion) เป็นการผ่าตัดเพื่อนำส่วนที่ติดเชื้อของเล็บ หรือการถอดเล็บทั้งแผ่นเล็บออก การถอดเล็บสามารถทำได้ทั้งการผ่าตัด และการถอดเล็บด้วยการใช้สารเคมี (chemical nail avulsion) ขอบ่งชี้ในการทำการผ่าตัด ได้แก่

1. การติดเชื้อลุกลามไปยังเนื้อเยื่อที่อยู่รอบ ๆ เกินเนื้อเยื่อข้างเล็บ (nail fold)
2. ในกรณีที่มีการติดเชื้อซ้ำ ๆ ของแผ่นเล็บ (nail plate) และ nail bed
3. เพื่อกำจัดแผ่นเล็บและ nail bed ที่ติดเชื้อ
4. การตัดส่วนของ nail matrix ที่ติดเชื้อออก โดยใช้ punch biopsy

การถอดเล็บด้วยการผ่าตัด (surgical nail avulsion)

การถอดเล็บด้วยการผ่าตัด สามารถกระทำได้ 2 วิธี แยกตามลักษณะทางกายวิภาคของเล็บ โดยแบ่งเป็น distal nail avulsion และ proximal nail avulsion

Distal nail avulsion จะถอดเล็บโดยใช้อุปกรณ์ผ่าตัดสอดไปบริเวณปลายเล็บแล้วค่อย ๆ แยกแผ่นเล็บ (nail plate) ออกจากเนื้อเยื่อ nail bed ด้านล่าง หลังจากนั้นใช้อุปกรณ์แยกแผ่นเล็บออกจากเนื้อเยื่อของ nail matrix บริเวณโคนเล็บ และดึงแผ่นเล็บ (nail plate) ออกได้ทั้งแผ่น

Proximal nail avulsion จะทำได้ยากกว่า มักสงวนไว้ทำในกรณีที่การติดเชื้อราที่เล็บเป็นแบบ DLSO ที่มีเล็บส่วนปลายผิดปกติ อุปกรณ์ถอดเล็บจะใส่ไปที่ โคนเล็บ ระหว่างแผ่นเล็บ (nail plate) กับ proximal groove และ proximal nail fold เมื่อแผ่นเล็บหลุดจากโคนเล็บ

แล้วก็ใช้อุปกรณ์ถอดเล็บแยกแผ่นเล็บจากโคนเล็บไปยังปลายเล็บจนแผ่นเล็บหลุดออกไป

การถอดเล็บมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงกว่าวิธีอื่นๆ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาทาพร้อมด้วยจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น

การถอดเล็บด้วยการใช้สารเคมี (chemical avulsion)

การถอดเล็บด้วยการใช้สารเคมีนิยมทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อราที่เล็บ ที่มีภาวะหรือโรคเหล่านี้ร่วมด้วย ได้แก่ peripheral vascular disease, connective tissue disease, เบาหวาน และผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกง่ายหยุดยาก (hemostasis) สารเคมีที่ใช้ได้การสารเคมีที่มีฤทธิ์เป็น keratolytic agent เช่น salicylic acid และ urea Phenol นิยมใช้ใน chemical matricectomy และมีการใช้ 10% sodium hydroxide

การใช้สารเคมีในการถอดเล็บอาจใช้ร่วมกับยาต้านเชื้อรา ที่นิยมใช้ ได้แก่ 40% urea cream, 40% urea cream และ 1% bifonazole โดยจะแบ่งการรักษาเป็น 2 ระยะคือ การรักษาในสัปดาห์แรกเพื่อให้เล็บนุ่มลง และอีก 2 สัปดาห์ต่อมาในการกำจัดแผ่นเล็บที่เหลือ ตามปกติหลังจากนั้นจะทายา 1% bifonazole cream ทาเพื่อกำจัดเชื้อราต่อไป การใช้สารเคมีแม้จะมีประโยชน์ในผู้ที่มีปัญหาเลือดออกง่าย และมีการติดเชื้อซ้ำต่ำ แต่การทำลายเนื้อเยื่อจะทำให้แผลหายช้าลง

การประเมินผลการรักษา

การประเมินความรุนแรงของการติดเชื้อราที่เล็บ รวมถึงเกณฑ์ในการประเมินว่าผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อราที่เล็บนั้น ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์ในการวินิจฉัยที่ใช้กันเป็นมาตรฐาน

การประเมินความรุนแรงของการติดเชื้อราที่เล็บ และการติดตามการรักษา อาจอาศัยการเปลี่ยนแปลงของ onychomycosis severity index (OSI)⁴⁷ ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 Onychomycosis severity index

Area of involvement		Proximity of disease to matrix		Presence of dermatophytoma or subungual hyperkeratosis > 2 mm	
Affected nail (%)	Point	Amount of involvement from distal edge	point	present	point
0	0	< 1/4	1	No	0
1 – 10	1	1/4 – 1/2	2	Yes	10
11 – 25	2	>1/2 – 3/4	3		
25 – 50	3	>3/4	4		
51 - 75	4	Matrix involvement	5		
76 - 100	5				

ตารางที่ 6 Proposed definitions of cure when assessing patient with onychomycosis in clinical trials

Criteria for cure
A) 100% absence of clinical signs of onychomycosis (mycology not required) OR
B) Negative mycological laboratory result with one or more of following clinical signs
i) Distal subungual hyperkeratosis or onycholysis leaving < 10% of nail plate affected
ii) Nail-plate thickening that does not improve with treatment because of comorbid condition
Criteria for noncure
A) Presence of positive mycological results OR
B) Any of the 4 clinical signs, even in the presence of negative mycological results
i) Residual major changes (>10%) of the nail plate compatible with dermatophyte infection
ii) White/yellow or orange/brown patches or streaks in or beneath the nail
iii) Lateral onycholysis with debris in an otherwise clear nail plate
iv) Hyperkeratosis on the lateral nail plate/nailfold edge

ที่มา Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, Hay RJ, Joseph WS, Tosti A, Fleckman P, Ghannoum M, Armstrong DG, Markinson BC, Elewski BE. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. J Am Acad Dermatol. 2007;56:939-44.

ตารางที่ 7 สรุปการใช้ยาในการรักษาเชื้อราที่เล็บจำแนกตาม Strength of recommendation*

	Treatment in adults	Suggested method of use and monitoring	Cautions
	SYSTEMICS		
A*	First line of treatment for dermatophytes onychomycosis <u>Itraconazole</u> <u>Terbinafine</u> generally preferred over itraconazole (fungicidal property)	200 mg/day for 12 weeks, or Pulse therapy 400 mg/day for 1 week/month (2 pulses for fingernails and 3 pulses for toenails). It is optimally absorbed with food and an acidic pH Monitoring hepatic function tests is recommended in 1) patients with preexisting liver impairment, 2) continuous therapy for more than a month 3) with concomitant use of hepatotoxic drugs 250 mg/day for 6 weeks for fingernails and 12-16 weeks in toenail infection History of hepatotoxicity or liver impairment: Baseline liver function tests and a complete full blood count	Headache and gastrointestinal upset CI: heart failure, hepatotoxicity Headache, taste disturbance and gastrointestinal upset. Aggravate psoriasis and cause a subacute lupus-like syndrome CI: liver and/or renal impairment
B*	<u>Fluconazole</u> : Alternative in patients unable to tolerate terbinafine or itraconazole	150-450 mg/week, 3 months in fingernail and at least 6 months in toenail infections. Baseline liver function tests and full blood count. Monitor liver function tests in high-dose or prolonged therapy and in those at risk because of concomitant hepatotoxic drug use	Headache and gastrointestinal upset CI: liver and/or renal impairment
C*	<u>Griseofulvin</u> : lower efficacy and higher relapse rates	500-1000 mg/day given for 6-9 months in fingernail infection and 12-18 months in toenail infection. It should be taken with fatty food to increase absorption	Headache and gastrointestinal upset CI: liver impairment
D*	<u>Combination treatment</u>	Only if response to topical monotherapy is likely to be poor	Drug toxicity and drug interaction
	TOPICALS: for superficial and distal onychomycosis and for patients in whom systemic therapy is contraindicated		
D*	<u>Amorolfine</u> <u>Ciclopirox</u> <u>Tioconazole</u>	5% lacquer applied once or twice a week for 6-12 months 8% lacquer applied once daily for up to 48 weeks 28% solution applied twice daily for 6-12 months	Rare: local burning, pruritus and erythema Rare: local erythema Allergic contact dermatitis

* ดูรายละเอียดเพิ่มเติมที่ Appendix

ที่มา Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. Br J Dermatol 2014;171:937-58.

สำหรับการตัดสินใจว่าผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อราที่เล็บแล้ว Scher RK et al. (2007) เสนอเกณฑ์ในการให้การประเมินผลการรักษาเชื้อราที่เล็บ โดยกำหนดให้

1. Clinical cure หมายถึง แผ่นเล็บไม่มีลักษณะของการติดเชื้อราร้อยละ 80 – 100
2. Mycological cure หมายถึง ตรวจไม่พบเชื้อราจากการตรวจ KOH preparation และผลเพาะเชื้อไม่พบเชื้อรา
3. Complete cure หมายถึง ผู้ป่วยมีทั้ง clinical cure และ mycological cure

และเสนอแนวคิดในการกำหนดค่านิยมของการรักษาเชื้อราที่สามารถกำจัดเชื้อได้ และไม่ได้ตามตารางที่ 6

อย่างไรก็ตาม การใช้เกณฑ์ประเมินดังกล่าว อาจจะทำให้เปรียบเทียบผลการวิจัยเป็นไปได้อาบาก ด้วยร้อยละของความสำเร็จในการรักษาก็ขึ้นกับความรุนแรงของการติดเชื้อราที่เล็บด้วย บางครั้งพบว่าอาการทางคลินิกหายแล้ว การเพาะเชื้อราให้ผลลบ แต่ยังพบสายราจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อยู่⁴⁸ เมื่อพิจารณาผลการรักษาควรคำนึงถึง

- การรักษาควรจะใช้เวลาอย่างน้อย 12 เดือน อาจจะยืดเวลานานถึง 18 เดือนเพื่อให้ผลการรักษาทางคลินิกแสดงถึงพยาธิสภาพที่แท้จริงของเล็บ
- ควรเริ่มประเมินครั้งแรก หลังการรักษาเป็นเวลา 3–6 เดือน เพื่อให้เซลล์เชื้อราที่ตายแล้วและยาที่ยังคงค้างอยู่หมดไปก่อน
- เกณฑ์ประเมินการหาย ไม่ควรนับการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์พบมีสายราที่ตายแล้ว และควรจะทำการเพาะเชื้อซ้ำใหม่
- การวินิจฉัยว่าการรักษาเชื้อราที่เล็บหายขาด ควรจะไม่มีอาการทางคลินิกและการเพาะเชื้อไม่ควรพบเชื้อ โดยไม่รวมผลทางกล้องจุลทรรศน์ การประเมินควรจะมี

ระยะเวลาให้เชื้อที่ตายแล้วและยาที่ใช้รักษาหมดฤทธิ์ไปก่อน (wash out period) ก่อนจะประเมินอีกครั้ง

สำหรับการรักษาเชื้อราที่เล็บ สามารถพอสรุปตามหลักฐานทางการแพทย์ (evidence-based) เพื่อให้เป็นแนวทางในการพิจารณาการรักษาการติดเชื้อราที่เล็บ ดังตารางที่ 7

การป้องกัน

การหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อราที่เล็บ เช่น หลีกเลี่ยงการบาดเจ็บของเล็บ และเนื้อเยื่อรอบเล็บจากการทำเล็บ การใส่รองเท้าที่พอดี ไม่คับหรือหลวมจนเกินไป และควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีในผู้ป่วยเบาหวาน อาจช่วยลดโอกาสติดเชื้อราที่เล็บได้

การใช้ยาที่มี fungicidal effect เช่น terbinafine อาจลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยากินพบว่า itraconazole มีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงกว่า terbinafine⁴⁹ เนื่องจากมีรายงานการติดเชื้อที่เล็บร่วมกับการติดเชื้อราที่เท้า (tinea pedis) ได้บ่อย โดยมีการแพร่ระบาดจาก tinea pedis ในกลุ่มนักศึกษา และผู้ที่ใช้พื้นที่สาธารณะร่วมกัน เช่น ห้องอาบน้ำสาธารณะ หรือสระว่ายน้ำ การหลีกเลี่ยงสถานที่ดังกล่าว หรือการสวมรองเท้าแตะในห้องอาบน้ำ อาจช่วยลดการติดเชื้อราได้ Terbinafine spray ซึ่งมีจำหน่ายทั้งในรูปสารละลาย (solution) และผงแป้ง (powder) เมื่อนำมาใช้กับรองเท้า พบว่ากำจัดเชื้อรา *T. rubrum* ได้อาจช่วยลดการติดเชื้อรา และการติดเชื้อซ้ำโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เคยมีการติดเชื้อราที่เล็บขณะใช้รองเท้านั้น⁵⁰ สำหรับการกำจัดเชื้อในรองเท้าเพื่อลดการปนเปื้อนเชื้อรา พบว่าการอบรองเท้าด้วยก๊าซโอโซน (ozone gas)⁵¹ หรือใช้แสงอัลตราไวโอเล็ต (ultraviolet)⁵² พบว่าสามารถกำจัดเชื้อราในรองเท้าได้ผลดี

Reference

1. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol* 2010;28:197-201.
2. Cozzani E, Agnoletti AF, Speziari S, et al. Epidemiological study of onychomycosis in older adults with onychodystrophy. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16:486-91.
3. Papini M, Piraccini BM, Difonzo E, Brunoro A. Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification. *Mycoses* 2015;58:659-64.
4. Dubljanin E, Dzamic A, Vujcic I, et al. Epidemiology of onychomycosis in Serbia: a laboratory-based survey and risk factor identification. *Mycoses* 2016. Jul 29. doi: 10.1111/myc.12537.
5. Gupta AK, Gupta G, Jain HC, et al. The prevalence of unsuspected onychomycosis and its causative organisms in a multicentre Canadian sample of 30 000 patients visiting physicians' offices. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1567-72.
6. Nenoff P, Kruger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology - an update. Part 1: Dermatophytes: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:188-209; quiz 10, 188-211; quiz 2.
7. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:217-24.
8. Finch J, Arenas R, Baran R. Fungal melanonychia. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:830-41.
9. 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.
10. Ungpakorn R, Lohaprathan S, Reangchainam S. Prevalence of foot diseases in outpatients attending the Institute of Dermatology, Bangkok, Thailand. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:87-90.
11. Blake N, Zhu J, Hernandez G, Juliano PJ. A Retrospective Review of Diagnostic Testing for Onychomycosis of the Foot. *J Am Podiatr Med Assoc* 2015;105:503-8.
12. Bet DL, Reis AL, Di Chiacchio N, Belda Junior W. Dermoscopy and Onychomycosis: guided nail abrasion for mycological samples. *An Bras Dermatol* 2015;90:904-6.
13. Nenoff P, Kruger C, Schaller J, et al. Mycology - an update part 2: dermatomycoses: clinical picture and diagnostics. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:749-77.
14. Petinataud D, Berger S, Contet-Audonnet N, Machouart M. Molecular diagnosis of onychomycosis. *J Mycol Med* 2014;24:287-95.
15. Bombace F, Iovene MR, Galdiero M, et al. Non-dermatophytic onychomycosis diagnostic criteria: an unresolved question. *Mycoses* 2016;59:558-65.
16. Scher RK, Tavakkol A, Sigurgeirsson B, et al. Onychomycosis: diagnosis and definition of cure. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:939-44.
17. Chang A, Wharton J, Tam S, Kovich OI, Kamino H. A modified approach to the histologic diagnosis of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:849-53.
18. Piraccini BM, Tosti A. White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients. *Arch Dermatol* 2004;140:696-701.
19. Allevato MA. Diseases mimicking onychomycosis. *Clin Dermatol* 2010;28:164-77.
20. Nenoff P, Kruger C, Paasch U, Ginter-Hanselmayer G. Mycology - an update Part 3: Dermatophytes: topical and systemic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:387-410; quiz 1.
21. Del Rosso JQ. The role of topical antifungal therapy for onychomycosis and the emergence of newer agents. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:10-8.
22. Kushwaha A, Murthy RN, Murthy SN, et al. Emerging therapies for the treatment of ungual onychomycosis. *Drug Dev Ind Pharm* 2015;41:1575-81.
23. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol* 2014;171:937-58.
24. Auvinen T, Tiihonen R, Soini M, et al. Efficacy of topical resin lacquer, amorolfine and oral terbinafine for treating toenail onychomycosis: a prospective, randomized, controlled, investigator-blinded, parallel-group clinical trial. *Br J Dermatol* 2015;173:940-8.
25. Gupta AK, Studholme C. Novel investigational therapies for onychomycosis: an update. *Expert Opin Investig Drugs* 2016;25:297-305.
26. Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Topical therapy for toenail onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:489-502.
27. McAuley WJ, Jones SA, Traynor MJ, et al. An investigation of how fungal infection influences drug penetration through onychomycosis patient's nail plates. *Eur J Pharm Biopharm* 2016;102:178-84.
28. Vlahovic TC, Joseph WS. Efinaconazole topical, 10% for the treatment of toenail onychomycosis in patients with diabetes. *J Drugs Dermatol* 2014;13:1186-90.
29. Subissi A, Monti D, Togni G, Mailland F. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs* 2010;70:2133-52.
30. Campione E, Paterno EJ, Costanza G, et al. Tazarotene as alternative topical treatment for onychomycosis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:879-86.
31. Stensen W, Turner R, Brown M, et al. Short Cationic Antimicrobial Peptides Display Superior Antifungal Activities toward Candidiasis and Onychomycosis in Comparison with Terbinafine and Amorolfine. *Mol Pharm* 2016;13:3595-3600.
32. Gupta AK, Simpson FC. Medical devices for the treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther* 2012;25:574-81.
33. Bhatta AK, Keyal U, Huang X, Zhao JJ. Fractional carbon-dioxide (CO₂) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:916-23.
34. Zhang J, Lu S, Huang H, et al. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5 % amorolfine lacquer. *Lasers Med Sci* 2016;31:1391-6.

35. Bristow I, Baran R, Score M. Rapid Treatment of Subungual Onychomycosis Using Controlled Micro Nail Penetration and Terbinafine Solution. *J Drugs Dermatol* 2016;15:974-8.
36. de Sa DC, Lamas AP, Tosti A. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:17-36.
37. Gupta AK, Simpson FC. New pharmacotherapy for the treatment of onychomycosis: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:227-36.
38. Sigurgeirsson B, van Rossem K, Malahias S, Raterink K. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-ranging study to investigate the efficacy and safety of 4 dose regimens of oral albaconazole in patients with distal subungual onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:416-25.
39. Dietz AJ, Barnard JC, van Rossem K. A randomized, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled, dose escalation study with a 3-cohort parallel group design to investigate the tolerability and pharmacokinetics of albaconazole in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014;3:25-33.
40. Bristow IR. The effectiveness of lasers in the treatment of onychomycosis: a systematic review. *J Foot Ankle Res* 2014;7:34.
41. Nijenhuis-Rosien L, Kleefstra N, Wolfhagen MJ, Groenier KH, Bilo HJ, Landman GW. Laser therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot complications: study protocol for a randomized, double-blind, controlled trial (LASER-1). *Trials* 2015;16:108.
42. Karsai S, Jager M, Oesterhelt A, et al. Treating onychomycosis with the short-pulsed 1064-nm-Nd:YAG laser: results of a prospective randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016. Aug 13. doi: 10.1111/jdv.13798.
43. Gupta AK, Simpson FC, Heller DF. The future of lasers in onychomycosis. *J Dermatolog Treat* 2016;27:167-72.
44. Wiznia LE, Quatrano NA, Mu EW, Rieder EA. A Clinical Review of Laser and Light Therapy for Nail Psoriasis and Onychomycosis. *Dermatol Surg* 2016 Jul 25. doi: 10.1097/DSS.0000000000000841.
45. Bhatta AK, Keyal U, Wang XL. Photodynamic therapy for onychomycosis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016;15:228-35.
46. Gilaberte Y, Robres MP, Frias MP, et al. Methyl aminolevulinate photodynamic therapy for onychomycosis: a multicentre, randomized, controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Aug 12. doi: 10.1111/jdv.13842.
47. Carney C, Tosti A, Daniel R, et al. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Arch Dermatol* 2011;147:1277-82.
48. Ghannoum M, Isham N, Catalano V. A second look at efficacy criteria for onychomycosis: clinical and mycological cure. *Br J Dermatol* 2014;170:182-7.
49. Yin Z, Xu J, Luo D. A meta-analysis comparing long-term recurrences of toenail onychomycosis after successful treatment with terbinafine versus itraconazole. *J Dermatolog Treat* 2012;23:449-52.
50. Feuilhade de Chauvin M. A study on the decontamination of insoles colonized by *Trichophyton rubrum*: effect of terbinafine spray powder 1% and terbinafine spray solution 1%. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:875-8.
51. Gupta AK, Brintnell WC. Sanitization of Contaminated Footwear from Onychomycosis Patients Using Ozone Gas: A Novel Adjunct Therapy for Treating Onychomycosis and Tinea Pedis? *J Cutan Med Surg* 2013;17:243-9.
52. Ghannoum MA, Isham N, Long L. Optimization of an infected shoe model for the evaluation of an ultraviolet shoe sanitizer device. *J Am Podiatr Med Assoc* 2012;102:309-13.

Appendix

Strength of recommendation

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review or RCT* rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results Evidence drawn from a NICE** technology appraisal
B	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

RCT*, randomized controlled trial; NICE**, National Institute for Health and Care Excellence.