



ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PODOLOGI



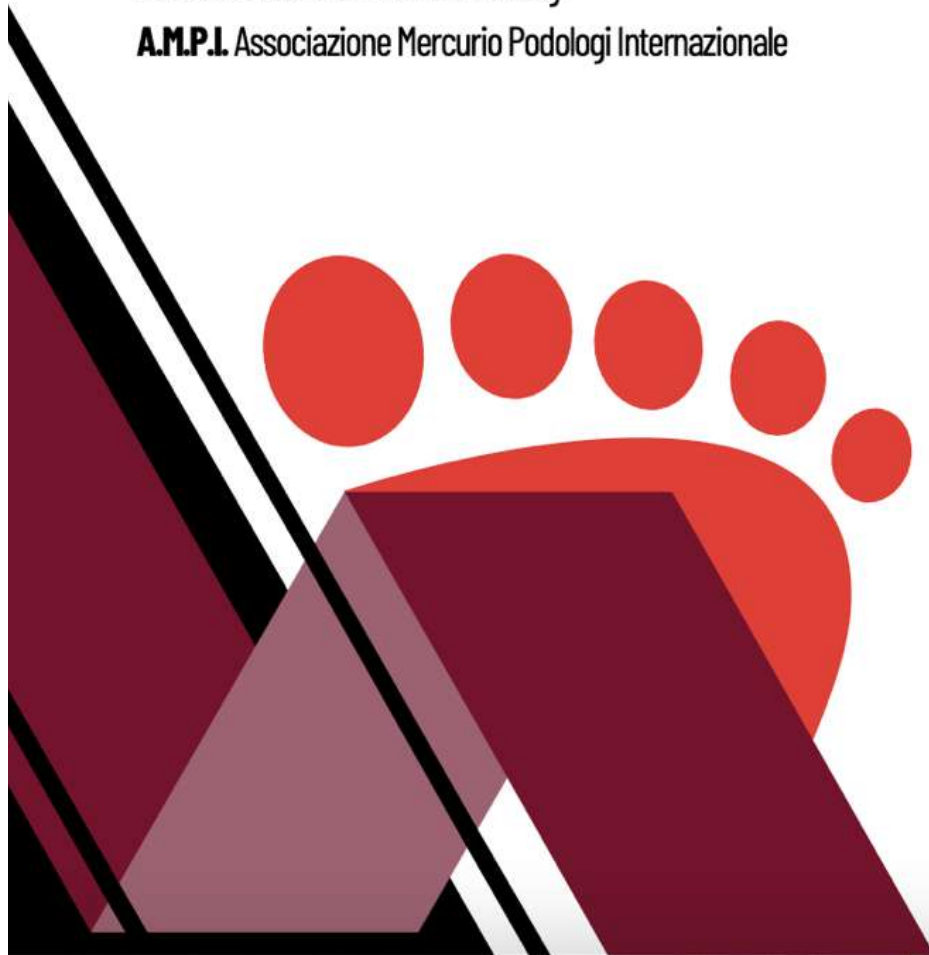
A.M.P.I. Associazione Mercurio Podologi Internazionale
Associazione Tecnico Scientifica

MANAGEMENT DELL'ONICOMICOSI

Linee Guida a cura di:

A.I.P. Associazione Italiana Podologi

A.M.P.I. Associazione Mercurio Podologi Internazionale





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 10 ottobre 2024



Linea Guida sul MANAGEMENT DELLE ONICOMICOSI

Comitato Tecnico/Scientifico

Alessandro Russo	Podologo (AIP) – segretario
Renzo Renzi	Podologo (AIP)
Dario Barone	Podologo (AMPI)
Arcangelo Marseglia	Podologo (AIP)

Membri del panel

Renzo Renzi	Chair Podologo (AIP)	Libero professionista in privato
Dario Barone	Chair Podologo (AMPI)	Libero professionista in privato
Valerio Ponti	Podologo Presidente AIP	Libero professionista in privato
Enrica Pagliari	Podologo presidente AMPI	Libero professionista in privato
Alessandro Russo	Segretario Podologo (AIP)	Libero professionista in privato
Alessia Gagliardini	Podologo (AIP)	Libero professionista in privato
Alessia Gargiulo	Podologo (AIP)	Libero professionista in privato
Arcangelo Marseglia	Podologo (AIP)	Libero professionista in privato
Elena Campione	Dermatologo (SIDEMAST)	Associato UniTorvergata
Carlotta Perrino	Podologo (AMPI)	Libero professionista in privato
Niccolò Le Donne	Podologo (AMPI)	Libero professionista in privato presso studi medici e poliambulatori, presso università degli studi di milano, presso IRCCS ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio
Francesco Cusano	Dermatologo (ADOI)	Fino al 31 maggio scorso primario UOC di dermatologia dell'ao San pio di Benevento . Attualmente in pensione
Giovanni Federici	Podologo (AIP)	libero professionista. Regime libero professionale presso Ospedale San Pietro FBF. Roma direttore UOC dermatologia Vanvitelli Napoli
Giuseppe Argenziano	Dermatologo (SIDEMAST)	libero professionista in proprio studio e in poliambulatori e
Arturo Croce	Podologo (AIP)	

Paolo Fazii	Dermatologo microbiologo (AMCLI)	cliniche day surgery private Microbiologo, Dermatologo libero professionista (attività intramoenia)
Vincenzo Piccolo	Dermatologo (EADV)	libero professionista dermatologo
Luigi Sterpone	Podologo (AIP)	libero professionista in privato
Terenzio Cosio	Dermatologo (FIMUA)	medico dipendente Roma Tor Vergata
Alice Volpini	Podologo (AIP)	Libero professionista in privato
Gabriele Carioti	Podologo (AMPI)	Libero professionista in ambulatori privati e presso l'IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio
Clarissa Garofalo	Podologo (AMPI)	dipendente gruppo Humantech
Laila Perciballi	Rappresentante dei pazienti: Consigliere nazionale Movimento Consumatori	avvocato libero professionista
Paolo Guarracino	Podologo (AMPI)	libero professionista in privato

Gruppo Metodologico

Silvia Minozzi	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano Valutazione e sintesi delle evidenze
Marien	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Milano
Gonzalez Lorenzo	Valutazione e sintesi delle evidenze

Revisori esterni

Stefano Giuseppe Beltracchini	PODOLOGO iscritto all'albo TSRM e PSTRP di Milano Como Lecco Lodi-Monza Brianza Sondrio
Marco Fortini	FARMACISTA segretario (SIFAP) società Italiana Farmacisti Preparatori
Francesca Vivaldi	FARMACISTA OSPEDALIERO coordinatore nazionale dell'Area scientifico-culturale (SIFO)
Ilaria Proietti	DERMATOLOGO MD, PhD UOC dermatologia ASL Latina (SIDEMAST)

Finanziamento

Le associazioni tecnico-scientifiche Associazione italiana podologi (AIP) e Associazione mercurio internazionale podologi (AMPI) hanno finanziato la produzione della linea guida senza influenzarne il contenuto.

Le società scientifiche Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani (ADOI) e l'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) hanno contribuito all'elaborazione del documento senza contributo economico.

Indice

1. Scopo e obiettivi della linea guida.....	pag.6
2. Introduzione	pag.8
3. Quesiti clinici: Elenco delle raccomandazioni.....	pag. 17
4. Metodologia.....	pag.19
5. Quesiti clinici affrontati dalla linea guida.....	pag. 25

Appendici

A. Strategie di ricerca, EtD e PRISMA flow Q1.....	pag. 56
B. Strategie di ricerca, EtD e PRISMA flow Q2.....	pag. 78
C. Strategie di ricerca, EtD e PRISMA flow Q3.....	pag. 111
D. Strategie di ricerca, EtD e PRISMA flow Q4.....	pag. 136
E. Revisione esterna.....	pag. 160
F. Conflitti di interesse.....	pag. 165

1. Scopo e obiettivi della linea guida

Le finalità delle raccomandazioni sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”, individuando approcci terapeutici che possano offrire al paziente un miglioramento immediato dalla sintomatologia
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”, attraverso l'individuazione di approcci terapeutici che possano aumentare l'efficacia e ridurre i tempi di trattamento delle terapie farmacologiche sia topiche che sistemiche.
3. Garantire un riferimento basato sulle migliori prove di efficacia.

Quali interventi affronta questo documento

L'onicomicosi è un'infezione fungina delle unghie solitamente causata da dermatofiti.

Può provocare scolorimento, ispessimento e scollamento delle lamine ungueali dal letto e purtroppo non è solo un problema estetico, se non trattata, l'onicomicosi può causare dolore, fastidio e disabilità fisica, con un impatto negativo sulla qualità della vita.

È considerata una delle micosi più comuni diagnosticate in tutto il mondo, con una prevalenza prossima a 10-15%, con conseguenti importanti problemi estetici e funzionali (Scher et al., 2007).

La terapia e la gestione delle 'onicomicosi rappresentano una sfida terapeutica in quanto le lamine ungueali sono strutture con una lenta crescita, (da 1-1,5 mm/mese al piede dai 3-21 mm/mese mani) non sono direttamente vascolarizzate ed oppongono una notevole penetrazione dei farmaci somministrati (Gupta et al., 2012).

Poiché molti pazienti presentano comorbidità (malattie epatiche, renali o cardiache), la somministrazione di antifungini sistemici rappresenta un rischio elevato, e poiché i trattamenti topici sono in grado di controllare i casi di gravità da lieve a moderata, è necessario individuare nuove strategie sicure ed efficaci per il trattamento delle onicomicosi (Westerberg et al., 2013). In questo documento sono state considerate strategie terapeutiche da proporre in associazione alla terapia farmacologica topica o sistemica per migliorare l'efficacia e ridurre i tempi di trattamento delle terapie farmacologiche. In particolare sono state considerate la rimozione meccanica o chimica della lamina infetta, la terapia laser e la terapia fotodinamica.

Queste strategie terapeutiche infatti, oltre ad esercitare una azione fungicida diretta o di riduzione della carica fungina, possono aumentare la penetrazione del farmaco nell'unghia e offrire un beneficio immediato per il paziente, in quanto l'assottigliamento della lamina ungueale, può ridurre il dolore e migliorare il risultato estetico.

Utilizzatori target della Linea Guida

La linea guida è rivolta ai podologi e ai dermatologi che offrono le loro prestazioni a livello ambulatoriale.

Bibliografia

- Gupta AK, Simpson FC. Medical devices for the treatment of onychomycosis, *Dermatol Ther* 2012;25(6):574-581 Gupta AK, Simpson FC. Medical devices for the treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther*. 2012 Nov-Dec;25(6):574-81. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01519.x. PMID: 23210756.
- 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 Jun;56(6):939-44. doi: 10.1016/j.jaad.2006.12.019. Epub 2007 Feb 16.
- Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2013 Dec 1;88(11):762-70. PMID: 24364524.

2. Introduzione - l'ablazione e rimozione della lamina infetta. La terapia fisica strumentale in combinazione con la terapia farmacologica topica o sistemica per soggetti con infezione fungina dell'unità ungueale

L'Onicomicosi è un'infezione fungina cronica dell'unghia molto comune, con una prevalenza stimata fino al 25% della popolazione mondiale (Lipner et al. 2019) e rappresenta il 50% di tutte le patologie ungueali (Gupta et al. 2020).

La Patologia può interessare la lamina, il letto ed anche la matrice dell'unghia ed è causata prevalentemente dall'infezione da parte di *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, lieviti come *Candida albicans* e muffe non dermatofite (Sigurgeirsson et al. 2015, Gupta et al. 2012)

L'infezione è particolarmente frequente nei soggetti immunodepressi (Ghannoum et al. 2020), nei soggetti diabetici (Tchernev et al. 2013), nei soggetti con disturbi circolatori degli arti inferiori, come l'insufficienza venosa cronica e la malattia arteriosa periferica, e (Ozkan et al. 2013, Kulac et al. 2005,) nei soggetti con psoriasi ungueale (Nenoff et al. 2023).

Tra i giovani sani sono fattori favorenti i danni alla lamina ungueale a seguito di traumi o infortuni, l'utilizzo di scarpe strette, la deformità dei piedi, traumi ripetuti o gravi (per esempio tra gli sportivi), l'utilizzo di Lacche ungueali sintetiche, unghie artificiali e la traspirazione frequente ed eccessiva (iperidrosi, tinea pedis) (Nenoff et al. 2023).

La sintomatologia dolorosa e l'aspetto estetico possono causare difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane (difficoltà a camminare, di indossare le scarpe, imbarazzo sociale) e impattare negativamente sulla qualità della vita del paziente (Zhang et al. 2023).

La malattia è difficile da curare e le recidive sono molto frequenti (Gupta et al. 2020) Vi sono numerose strategie terapeutiche disponibili, sia farmacologiche che non farmacologiche (Ameen et al. 2014, Crawford et al. 2002).

La terapia farmacologica sistemica con gli antifungini orali ha un alto tasso di guarigione, ma presenta svantaggi non trascurabili, come i lunghi periodi di trattamento, una frequenza non trascurabile di reazioni avverse quali la tossicità epatica e renale (Dong et al. 2022), possibili disturbi cardiaci ed il rischio d'interazioni farmacologiche con altri trattamenti in corso (Aggarwal et al. 2020, Chaudhary et al. 2019, Katz 1999).

La terapia farmacologica topica con antifungini mostra effetti collaterali minimi, nessuna interazione farmacologica, ma necessita di periodi di trattamento molto prolungati (un anno) ed è spesso scarsamente efficace a causa della scarsa permeabilità dell'unghia (Gupta et al. 2021, Elewski et al. 2013, Gupta 2001, Elewski 1999). Inoltre, altri fattori possono limitare il successo del trattamento farmacologico topico, la scarsa compliance del paziente a trattamenti di durata molto prolungata, la presenza di dermatofitomi, la resistenza biologica agli antifungini (problematica sempre più crescente (Saunte et al. 2019, Yamada et al. 2017), lo spessore dell'unghia, la scarsa vascolarizzazione e la crescita lenta delle unghie del piede.

Alla luce dei limiti della terapia farmacologica sistemica e topica, sono stati studiati altri approcci terapeutici.

Uno di questi è il debridement meccanico o chimico associato alla terapia sia topica che sistemica, allo scopo di ridurre lo spessore della lamina ungueale e di diminuire la massa fungina critica (Grover et al. 2007, Di Chiacchio et al. 2003).

In particolare, la propedeutica e periodica procedura di debridement ungueale in combinazione con la farmacoterapia topica, trova il proprio razionale proprio nell'esigenza di superare l'effetto barriera rappresentato dalla lamina ungueale infetta. L'attività di debridement è volta alla riduzione della forza dei legami intercellulari della lamina, alla rimozione conservativa della sola porzione di unghia infetta e allo sbrigliamento del materiale sub ungueale devitalizzato influenzando così positivamente l'efficacia e i tempi della farmacoterapia topica per incremento della capacità di assorbimento del farmaco, per aumento dei tempi di persistenza dello stesso nel sito infetto e per la riduzione della carica locale microbica (Paul et al. 2013, Bassiri-Tahromi et al. 2012,).

Un ulteriore vantaggio del debridement è costituito dal sollievo di cui il paziente può beneficiare a seguito dell'assottigliamento della lamina sia per ragioni sintomatologiche che estetiche.

Altri approcci terapeutici prevedono l'utilizzo della terapia fisica strumentale in associazione o meno alla terapia topica.

I dispositivi utilizzati nella terapia fisica strumentale hanno diversi meccanismi d'azione. Si ritiene che i sistemi laser agiscano attraverso la fototermolisi selettiva, ovvero la conversione dell'energia luminosa in energia termica che viene confinata a un bersaglio specifico (Anderson et al. 1983). In questo caso il bersaglio specifico sono i funghi, che assorbono selettivamente il calore che porta alla morte delle cellule (Gupta et al. 2014). La terapia fotodinamica utilizza una fonte di luce a spettro stretto per attivare i fotosensibilizzanti applicati topicamente (Piraccini et al. 2008). L'attivazione del fotosensibilizzatore crea un danno cellulare che uccide le cellule fungine (Piraccini 2008).

La terapia fotodinamica (PDT) si basa sulla interazione di 3 elementi: il fotosensibilizzante; la sorgente luminosa che provoca la foto-eccitazione del sensibilizzante; la presenza di ossigeno nel tessuto trattato. Nella PDT, il sensibilizzante foto-eccitato interagisce con le molecole del tessuto malato generando radicali che, in presenza dell'ossigeno circostante, danno origine alle specie reattive dell'ossigeno che sono altamente citotossiche causando danni ai mitocondri che portano alla morte delle cellule fungine. La PDT può essere una terapia vantaggiosa rispetto alle altre terapie in quanto non è invasiva, è più comoda per i pazienti, ha come bersaglio solo il tessuto malato, ha effetti collaterali minimi, può essere combinata con altri trattamenti, il suo effetto è più rapido rispetto agli antimicotici. Altri aspetti positivi sono il basso costo della strumentazione coinvolta, la semplicità dell'intervento e la rapidità dei risultati ottenuti (Alberdi et al. 2019).

I dispositivi LASER rappresentano un'altra opzione terapeutica interessante e innovativa.

La fototermolisi frazionata è considerata un importante progresso tecnologico in dermatologia. Nei laser frazionali, il raggio laser viene suddiviso in una serie di microfasci. In questo modo si ottengono ferite termiche microscopiche nelle strutture cutanee profonde (Manstein et al. 2004). I laser frazionali

possono essere utilizzati come sistemi di somministrazione laser-assistiti, poiché favoriscono l'aumento dell'area di contatto con l'unghia, la generazione di canali per una penetrazione più profonda e la rottura dei filamenti di cheratina, consentendo a farmaci topici o composti bioattivi di penetrare attraverso la lamina ungueale (Tierney et al. 2009). Inoltre, i laser attraverso la fototermolisi selettiva esercitano effetti fungicidi diretti riscaldando fototermicamente il micelio fungino (Ortiz et al. 2014)

Rispetto alle terapie classiche, il laser offre una terapia più promettente per il trattamento della condizione nei diabetici, nei pazienti anziani con forti intolleranze ai farmaci e in quelli con malattie epatiche e renali (Ortiz et al. 2014).

Inoltre, la terapia laser in combinazione con la terapia antimicotica topica è considerata una valida alternativa anche per migliorare la penetrazione degli antimicotici topici (Gupta et al. 2018, FDA 2016)

Bibliografia

Aggarwal R, Targhotra M, Kumar B, Sahoo PK, Chauhan MK. Treatment and management strategies of onychomycosis. J Mycol Med. 2020 Jun;30(2):100949. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.100949. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32234349.

Alberdi E, Gómez C. Efficiency of methylene blue-mediated photodynamic therapy vs intense pulsed light in the treatment of onychomycosis in the toenails. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2019 Mar;35(2):69-77. doi: 10.1111/phpp.12420. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30168611.

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 Nov;171(5):937-58. doi: 10.1111/bjd.13358. PMID: 25409999.

Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption

of pulsed radiation. *Science*. 1983 Apr 29;220(4596):524-7. doi: 10.1126/science.6836297. PMID: 6836297.

Bassiri-Jahromi S, Ehsani AH, Mirshams-Shahshahani M, Jamshidi B. A comparative evaluation of combination therapy of fluconazole 1% and urea 40% compared with fluconazole 1% alone in a nail lacquer for treatment of onychomycosis: therapeutic trial. *J Dermatolog Treat*. 2012 Dec;23(6):453-6. doi: 10.3109/09546634.2011.588191. Epub 2011 Jul 24. PMID: 21781012.

Chaudhary RG, Rathod SP, Jagati A, Zankat D, Brar AK, Mahadevia B. Oral Antifungal Therapy: Emerging Culprits of Cutaneous Adverse Drug Reactions. *Indian Dermatol Online J*. 2019 Mar-Apr;10(2):125-130. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_353_18. PMID: 30984585; PMCID: PMC6434756.

Crawford F, Young P, Godfrey C, Bell-Syer SE, Hart R, Brunt E, Russell I. Oral treatments for toenail onychomycosis: a systematic review. *Arch Dermatol*. 2002 Jun;138(6):811-6. doi: 10.1001/archderm.138.6.811. PMID: 12056964.

Di Chiacchio N, Kadunc BV, de Almeida AR, Madeira CL. Nail abrasion. *J Cosmet Dermatol*. 2003 Jul;2(3-4):150-2. doi: 10.1111/j.1473-2130.2004.00095.x. PMID: 17163921.

Dong Q, Kang Y, Zhang R. Treatment of Superficial Mycoses Using Photodynamic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2023 Feb;41(2):37-47. doi: 10.1089/photob.2022.0117. PMID: 36780576.

Elewski BE, Rich P, Pollak R, Pariser DM, Watanabe S, Senda H, Ieda C, Smith K, Pillai R, Ramakrishna T, Olin JT. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Apr;68(4):600-608. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.013. Epub 2012 Nov 20. Erratum in: *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):399. PMID: 23177180.

Elewski BE. A full "cure" for onychomycosis is not always possible. *Arch Dermatol.* 1999 Jul;135(7):852-3. doi: 10.1001/archderm.135.7.852. PMID: 10411167.

FDA. Medical devices and clinical trial design for the treatment or improvement in the appearance of fungally-infected nails; draft guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff; Availability. 2016 Mar;81(44):29

Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Summerbell R, Sullivan S, Daniel R, Krusinski P, Fleckman P, Rich P, Odom R, Aly R, Pariser D, Zaiac M, Rebell G, Leshner J, Gerlach B, Ponce-De-Leon GF, Ghannoum A, Warner J, Isham N, Elewski B. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Oct;43(4):641-8. doi: 10.1067/mjd.2000.107754. PMID: 11004620.

Grover C, Bansal S, Nanda S, Reddy BS, Kumar V. Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007 Aug;157(2):364-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08014.x. Epub 2007 Jun 15. PMID: 17573877.

Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Topical therapy for toenail onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2014 Dec;15(6):489-502. doi: 10.1007/s40257-014-0096-2. PMID: 25257931.

Gupta AK, Drummond Main C. Cooper EA. et al. Systematic review of non dermatophyte mold onychomycosis: diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3); 494-502. Doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.038. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21820203

Gupta AK, Foley KA, Mays RR, Shear NH, Piguet V. Monotherapy for toenail onychomycosis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2020 Feb;182(2):287-299. doi: 10.1111/bjd.18155. Epub 2019 Aug 25. PMID: 31120134.

- Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Shear NH, Piguet V. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018 Dec;16(12):929-938. doi: 10.1080/14787210.2018.1544891. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30411650.
- Gupta AK, Stec N. Emerging drugs for the treatment of onychomycosis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019 Dec;24(4):213-220. doi: 10.1080/14728214.2019.1685493. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31652088.
- Gupta AK, Venkataraman M, Anbalagan N, Guenin EP. One size does not fit all: the need for individualized treatment based on factors that may affect the therapeutic outcome of efinaconazole 10% solution for the treatment of toenail onychomycosis. *Int J Dermatol*. 2021 Oct;60(10):1296-1302. doi: 10.1111/ijd.15739. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34216026.G
- Gupta AK. Ciclopirox nail lacquer: a brush with onychomycosis. *Cutis*. 2001 Aug;68(2 Suppl):13-6. PMID: 11665723.
- Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br J Dermatol*. 1999 Nov;141 Suppl 56:26-32. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.00011.x. PMID: 10730911.
- Kulac M, Acar M, Karaca S, Cetinkaya Z, Albayrak R, Haktanir A, Demirel R. Venous insufficiency in patients with toenail onychomycosis. *J Ultrasound Med*. 2005 Aug;24(8):1085-9. doi: 10.7863/jum.2005.24.8.1085. PMID: 16040823.
- Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):835-851. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.062. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29959961.
- Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med*. 2004;34(5):426-38. doi: 10.1002/lsm.20048. PMID: 15216537.
- Nenoff P, Reinell D, Mayser P, Abeck D, Bezold G, Bosshard PP, Brasch J, Daeschlein G, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G, Gräser Y, Hamm G, Hengge U, Hipler UC, Höger P, Kargl A, Kolb-

Mäurer A, Krüger C, Malisiewicz B, Mayer J, Ott H, Paasch U, Schaller M, Uhrlaß S, Zidane M. S1 Guideline onychomycosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2023 Jun;21(6):678-692. doi: 10.1111/ddg.14988. Epub 2023 May 22. PMID: 37212291.

Ortiz AE, Avram MM, Wanner MA. A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis. Lasers Surg Med. 2014 Feb;46(2):117-24. doi: 10.1002/lsm.22211. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24375507.

Ozkan F, Ozturk P, Ozyurt K, İnci MF, Kalender AM, Bakan B, Yuksel M. Frequency of peripheral arterial disease and venous insufficiency in toenail onychomycosis. J Dermatol. 2013 Feb;40(2):107-10. doi: 10.1111/1346-8138.12020. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23050837.

Paul C, Coustou D, Lahfa M, Bulai-Livideanu C, Doss N, Mokthar I, Turki H, Nouria R, Fazaa B, Ben Osman A, Zourabichvili O, Cazeau C, Coubetergues H, Picot S, Bienvenu AL, Voisard JJ. A multicenter, randomized, open-label, controlled study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a sequential therapy with RV4104A ointment, ciclopiroxolamine cream and ciclopirox film-forming solution with amorolfine nail lacquer alone in dermatophytic onychomycosis. Dermatology. 2013;227(2):157-64. doi: 10.1159/000353667. PMID: 24051622.

Piraccini BM, Rech G, Tosti A. Photodynamic therapy of onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. J Am Acad Dermatol. 2008 Nov;59(5 Suppl):S75-6. doi: 10.1016/j.jaad.2008.06.015. PMID: 19119130.

Saunte DML, Hare RK, Jørgensen KM, Jørgensen R, Deleuran M, Zachariae CO, Thomsen SF, Bjørnskov-Halkier L, Kofoed K, Arendrup MC. Emerging Terbinafine Resistance in *Trichophyton*: Clinical Characteristics, Squalene Epoxidase Gene Mutations, and a Reliable EUCAST Method for Detection. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Sep 23;63(10):e01126-19. doi: 10.1128/AAC.01126-19. PMID: 31383665; PMCID: PMC6761549.

Sigurgeirsson B, Baran R. The prevalence of onychomycosis in the global population: a literature

study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Nov;28(11):1480-91. doi: 10.1111/jdv.12323. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24283696.

Tchernev G, Penev PK, Nenoff P, Zisova LG, Cardoso JC, Taneva T, Ginter-Hanselmayer G, Ananiev J, Gulubova M, Hristova R, Nocheva D, Guarneri C, Martino G, Kanazawa N. Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches. *Wien Med Wochenschr*. 2013 Jan;163(1-2):1-12. doi: 10.1007/s10354-012-0139-3. Epub 2012 Sep 30. PMID: 23053563.

Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW. Review of fractional photothermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatol Surg*. 2009 Oct;35(10):1445-61. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01258.x. Epub 2009 Jul 20. PMID: 19686366.

Yamada T, Maeda M, Alshahni MM, Tanaka R, Yaguchi T, Bontems O, Salamin K, Fratti M, Monod M. Terbinafine Resistance of Trichophyton Clinical Isolates Caused by Specific Point Mutations in the Squalene Epoxidase Gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Jun 27;61(7):e00115-17. doi: 10.1128/AAC.00115-17. PMID: 28416557; PMCID: PMC5487658.

Zhang J, Lin P, Li J, Guo C, Zhai J, Zhang Y. Efficacy of laser therapy combined with topical antifungal agents for onychomycosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lasers Med Sci*. 2022 Aug;37(6):2557-2569. doi: 10.1007/s10103-022-03561-9. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35484440.

3. Quesiti clinici: Elenco raccomandazioni

1. **Nelle persone con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede, è indicata l'ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con terapia farmacologica topica rispetto a solo terapia topica?**

Raccomandazione clinica: Nelle persone di qualunque età e genere con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede il panel suggerisce di utilizzare l'ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con terapia farmacologica topica rispetto alla sola terapia topica

Certezza nelle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

2. **Nelle persone con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede, è indicata l'ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con terapia farmacologica sistemica rispetto a solo terapia sistemica?**

Raccomandazione clinica: Nelle persone di qualunque età e genere con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede il panel suggerisce di utilizzare l'ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con terapia farmacologica sistemica rispetto alla sola terapia sistemica

Certezza nelle prove: bassa per la rimozione con mezzi meccanici, molto bassa per la rimozione con mezzi chimici (urea)

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

3. **Nelle persone con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede, è indicata l'ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con la terapia fisica strumentale rispetto alla sola terapia fisica strumentale?**

I membri del panel si trovano concordi nel ritenere che, vista la carenza delle evidenze disponibili (mancanza di studi controllati, numero di partecipanti esiguo negli studi senza

gruppo di controllo reperiti, grande variabilità delle percentuali di successo del trattamento) non vi siano i presupposti per formulare una raccomandazione per la pratica clinica

Certezza nelle prove: molto bassa

Priorità per la ricerca: I membri del panel sono concordi nell'auspicare la realizzazione di studi controllati con campioni più ampi, in particolare, che valutino l'aggiunta della rimozione meccanica alla terapia con mezzi fisici e strumentali

4. Nelle persone con infezione fungina a carico nell'unità ungueale del piede, è indicata la terapia laser in combinazione con la terapia farmacologica topica rispetto alla sola terapia farmacologica topica?

Raccomandazione clinica: Nelle persone di qualunque età e genere con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede il panel raccomanda di utilizzare la terapia laser in combinazione con la terapia farmacologica topica rispetto alla sola terapia topica

Certezza nelle prove: bassa

Forza della raccomandazione: forte a favore

Giustificazione: il panel ha ritenuto di formulare una raccomandazione forte a favore pur in presenza di una certezza complessiva dell'evidenza bassa in quanto gli esiti clinicamente più importanti (guarigione clinica e micologica) hanno certezza moderata, mentre gli eventi indesiderabili, che hanno una certezza giudicata bassa, sono clinicamente molto poco rilevanti e transitori (dolore moderato, sensazione di bruciore o irritazione transitori)”

4. Metodologia

Sviluppo del quesito clinico

I quesiti affrontati in questa Linea guida sono stati formulati dal Panel seguendo l'acronimo **PICO** (**Popolazione, Intervento, Confronto e Outcome**) e affrontati con il metodo GRADE (Guyatt et al. 2011, Guyatt et al. 2008):

Il Panel ha individuato gli esiti di interesse stabilendone l'importanza mediante votazione:

- esiti importanti ed essenziali (anche indicati come “critici”);
- esiti importanti ma non essenziali;
- esiti non importanti

secondo i criteri riportati in **Tabella 1**. In questa fase sono stati individuati sia gli esiti desiderabili sia quelli indesiderabili.

Tabella 1 – Classificazione degli esiti proposta dal metodo GRADE		
Punteggio (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
da 7 a 9	esiti critici	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: SÌ
da 4 a 6	esiti importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: NO
da 1 a 3	esiti non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Ricerca bibliografica e selezione della letteratura

È stata sviluppata una ricerca bibliografica *ad hoc* (ultimo aggiornamento a marzo 2024), volta a individuare: 1) le revisioni sistematiche o gli studi primari relativi alla efficacia e sicurezza dei trattamenti, 2) gli studi relativi ai valori e preferenze dei pazienti, alla accettabilità e fattibilità.

Valutazione della qualità delle prove

Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di *bias*, imprecisione, inconsistenza, *indirectness*, *bias* di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa), come riportato in **Tabella 2**.

Tabella 2 – Graduatoria della certezza delle prove		
Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	Risultati poco Credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	Dati esaminati totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

Sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni

Il gruppo metodologico ha riassunto le prove di efficacia e sicurezza degli interventi in tabelle sinottiche che riportano le caratteristiche generali dello studio, la sintesi degli effetti con l'indicazione della loro entità e la qualità delle prove. Le tabelle includono gli esiti valutati come “critici” o “importanti”.

Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD) (Alonso-Coello et al. 2016). Secondo questo metodo, le raccomandazioni possono essere espresse come “forti” o “condizionate” (a favore o a sfavore), mediante espressioni standard quali:

- Il panel raccomanda di utilizzare (raccomandazione “forte a favore”)
- Il panel suggerisce di utilizzare (raccomandazione “condizionata a favore”)
- Il panel suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “condizionata a sfavore”)
- Il panel raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “forte a sfavore”)

Infine, il panel ha fornito le giustificazioni per le raccomandazioni finali, includendo rilevanti considerazioni sull'implementazione, sugli indicatori di monitoraggio e valutazione e sulle priorità per la ricerca.

Revisione esterna del documento

Il documento in fase avanzata di stesura, previa approvazione del panel, è stato inviato a esperti esterni per una revisione del contenuto. Sulla base dell'esperienza, pratica clinica e di pubblicazioni sul tema oggetto della raccomandazione, sono stati identificati un podologo, due farmacisti e un dermatologo esperti del settore delle onicomicosi.

Le modifiche suggerite dagli esperti sono state revisionate dal panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nella compilazione di un questionario che prevede 4 affermazioni per ogni raccomandazione oggetto della consultazione. Ogni valutatore è stato chiamato a esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d'accordo”.

Le quattro affermazioni erano:

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.

2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
 3. La forza della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.
 4. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
- Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti i valutatori hanno facoltà di aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

Aggiornamento

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche e della conseguente disponibilità di letteratura di interesse, l'aggiornamento del documento è previsto entro quattro anni.

In particolare, le ricerche bibliografiche saranno aggiornate dalla data dell'ultima ricerca fino alla data del previsto aggiornamento, e si cercheranno e valuteranno per l'inclusione di nuovi studi reperiti e pertinenti ai singoli quesiti.

Applicabilità

Le raccomandazioni sono state elaborate e formulate per rendere direttamente applicabili alla popolazione italiana le evidenze scientifiche relative agli approcci terapeutici considerati nella presente linea guida.

Implicazioni sulle risorse

Per le presenti raccomandazioni non è stata effettuata una valutazione dei costi e delle conseguenti implicazioni sull'uso delle risorse poiché la linea guida è stata sviluppata secondo la prospettiva individuale e per l'impossibilità del rimborso da parte del SSN al singolo assistito (per le pratiche eseguite dal professionista sanitario e/o prescrizione di dispositivi medici o altri prodotti ad uso esclusivamente topico per il trattamento delle onicomicosi).

Indicatori per il monitoraggio

- frequenza di utilizzo della l'ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con terapia farmacologica topica;
- frequenza di utilizzo della l'ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con terapia farmacologica sistemica;
- frequenza di utilizzo della terapia laser in combinazione con terapia farmacologica topica.

Ente finanziatore

Le società scientifiche Associazione Italiana Podologi (AIP) e Associazione Mercurio Podologi Internazionale (AMPI) hanno finanziato la realizzazione del documento supportando le spese relative alla revisione sistematica della letteratura e alla valutazione e sintesi delle prove secondo il metodo GRADE, effettuata da esperti metodologi membri del International GRADE Working Group. Gli enti finanziatori dichiarano di non aver influenzato in alcun modo il contenuto della Linea Guida.

Conflitti di interesse

I membri del panel hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse.

I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione,
- quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche o industrie titolari del farmaco o della strumentazione in esame.

Bibliografia

Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well-informed healthcare choices: 1. Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PMID: 27353417.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD. PMID: 18436948; PMCID: PMC2335261.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012. Epub 2010 Dec 30. PMID: 21194891.

5. Quesiti clinici affrontati dalla linea guida

Quesito 1) *Nelle persone con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede, è indicata la ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con terapia farmacologica topica rispetto a solo terapia topica?*

P (partecipanti): popolazione di qualunque età e genere che presentano infezione fungina a carico dell'unità ungueale.

I (intervento): ablazione e rimozione (meccanica o chimica) in combinazione con terapia farmacologica topica

C (comparatore): terapia farmacologica topica

O (esiti): guarigione completa misurata con esame micologico e/o clinico (assenza di sintomi e segni) (post-trattamento e follow up ≥ 6 mesi); n. persone con qualsiasi evento avverso (a qualsiasi follow up); qualità della vita (post-trattamento e follow up ≥ 3 mesi); numero di persone che abbandonano il trattamento

Raccomandazione

Nelle persone di qualunque età e genere con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede il Panel suggerisce di utilizzare l'ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con terapia farmacologica topica rispetto alla sola terapia farmacologica topica

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione si applica particolarmente ai soggetti affetti da diabete, insufficienza renale cronica o, comunque, patologie causanti ipercheratosi dell'unità ungueale che presentano un alto rischio di onicomicosi.

Considerazioni per l'implementazione

Il debridement (sbrigliamento) MECCANICO della lamina si effettua solitamente al T0 e poi ogni 2 mesi fino al termine della terapia con antimicotico alla 24 settimana. Ci si avvale maggiormente dell'utilizzo di strumenti rotanti con frese (diamantate, in ceramica, rubinate o in carburo di tungsteno) di differenti misure o con l'utilizzo più comune di tronchesi adatte al taglio dell'area onicolitica.

Nel debridement CHIMICO è comune l'utilizzo di UREA al 40% (con medicazione occlusiva per 12 ore durante la notte). Il trattamento va continuato fino a quando la lamina diventa di consistenza tale da poter

essere asportata meccanicamente. È possibile associare all'urea 40%, anche vaselina 25 gr, lanolina 25 gr e cera bianca 10 gr.

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

L'onicomicosi è un'infezione fungina delle unghie causata da dermatofiti, non dermatofiti e lieviti, che provoca unghie fragili, scolorite e ispessite. È uno dei disturbi più comuni delle unghie e può causare dolore, disagio, difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e impattare negativamente sulla qualità della vita del paziente.

La terapia è un processo di lunga durata e deve essere individualizzata in base al grado di coinvolgimento dell'unghia del paziente, all'organismo infettante, alle co-morbilità, ai farmaci concomitanti, ai costi e alle preferenze (Frazier et al. 2021, Aggarwal et al. 2020).

La terapia topica, grazie alla sua non invasività, alla destinazione del farmaco al sito d'azione, all'eliminazione degli eventi avversi sistemici e delle interazioni farmacologiche, alla maggiore compliance del paziente e all'eventuale riduzione del costo del trattamento, è solitamente preferita rispetto alla terapia sistemica.

Tuttavia, anche se la terapia topica evita gli effetti collaterali associati al trattamento sistemico, la sua efficacia è limitata dalla bassa permeabilità della lamina ungueale (Baswan et al. 2017). Per una terapia topica efficace, la permeazione ungueale dei farmaci deve essere migliorata (Di Chiacchio et al. 2003).

L'abrasione meccanica o chimica dell'unghia mira a ridurre lo spessore della lamina ungueale e a diminuire la massa fungina critica (Di Chiacchio et al. 2003). Inoltre, il paziente trarrà beneficio dall'assottigliamento della lamina ungueale, sia per il sollievo dal dolore che per il risultato estetico. È importante verificare se l'abrasione meccanica o chimica dell'unghia possa aumentare l'efficacia del trattamento farmacologico

topico migliorando la permeazione dei farmaci (Kreutz et al. 2019, Murdan et al. 2008).

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 3 ottobre 2023, senza limitazioni di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. La strategia di ricerca ha identificato 753 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati da full text 7 studi come potenzialmente eleggibili. Sono stati inclusi 2 RCTs (Bassiri-Jahromi et al. 2012, Paul et al. 2013), con un totale di 212 partecipanti.

Bassiri-Jahromi 2012 include 70 partecipanti con micosi delle unghie delle mani e dei piedi. La diagnosi di infezione fungina era basata su morfologia microscopica e coltura. L'età media dei partecipanti era di 50 anni. I trattamenti a confronto erano fluconazolo 1% verso fluconazolo 1% più urea 40% una volta al giorno per 6 mesi. La valutazione degli esiti è stata effettuata alla fine del trattamento. Lo studio è stato condotto in Iran.

Paul 2013 include 142 partecipanti con micosi dell'alluce. L'età media era di 47 anni. La diagnosi di infezione fungina era basata su morfologia microscopica e coltura. Un gruppo di trattamento ha ricevuto amorolfina 5% smalto due volte la settimana per 9 mesi. Il secondo gruppo ha ricevuto un trattamento sequenziale costituito da: ablazione chimica dell'unghia con unguento contenente urea 40%, sbrigliamento e avulsione meccanica dell'unghia dopo 3 settimane seguito da ciclopirox crema per 8 settimane e ciclopirox smalto per 25 settimane. La valutazione degli esiti è stata effettuata alla fine del trattamento e dopo 3 mesi dalla fine del trattamento. Lo studio è stato condotto in 17 centri tra Francia e Tunisia.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili: gli esiti considerati dagli studi erano la guarigione clinica a fine trattamento e quattro mesi dopo il termine del trattamento, la guarigione micologica a fine trattamento e la percentuale di pazienti che riferivano una tollerabilità del trattamento buona o molto buona.

Alla fine del trattamento, la combinazione terapia micologica topica più ablazione chimica dell'unghia mediante urea al 40% è risultata più efficace della sola terapia topica nell'ottenere la guarigione sia clinica

(53.3% vs 29.1%) che micologica (66.7% vs 53.4%), sebbene le stime relative alla guarigione clinica siano molto imprecise a causa della numerosità del campione scarsa. Paul 2013 riporta risultati ancora più soddisfacenti tre mesi dopo la fine del trattamento nella percentuale di soggetti con guarigione clinica (53.5% vs 16.9%). Questi risultati sembrano essere ascrivibili al fatto che l'agente cheratolitico contenuto nella formulazione ungueale antimicotica è responsabile dell'indebolimento dei legami intercellulari della placca ungueale infetta facilitando il trasporto della molecola antifungina e il raggiungimento delle concentrazioni volute nel sito di interesse. Lo studio di Paul 2013 valuta anche la tollerabilità del trattamento come percentuale di soggetti che riferiscono una tollerabilità locale buon o molto buona. La tollerabilità locale è stata buona o molto buona nel 100% dei soggetti in entrambi i gruppi.

Effetti indesiderabili: Solo lo studio di Paul 2013 considera gli effetti indesiderabili, in termini di numero di soggetti che interrompevano il trattamento prematuramente e il numero di soggetti con almeno un evento avverso. I risultati sembrano essere a favore del trattamento combinato sia per il numero di soggetti con almeno un evento avverso (18.3% vs 29.6%), sia per il numero di soggetti che interrompono prematuramente il trattamento (2.8% vs 7,7%) ma le stime sono molto imprecise a causa della bassa numerosità campionaria. La gran parte degli eventi avversi erano di severità media o moderata. Questi risultati, in particolare il minor numero di soggetti che abbandonano prematuramente il trattamento può essere ascrivibile al fatto che la procedura di rimozione della porzione di unghia infetta e di sbrigliamento dell'accumulo di materiale infetto in sede subungueale, non solo favorisce l'eradicazione dell'infezione ma, inoltre, contribuisce al miglioramento dell'aspetto clinico ungueale riducendone i segni e la sintomatologia.

Certezza globale delle prove

Complessivamente la fiducia nelle prove è MOLTO BASSA a causa principalmente della grande imprecisione delle stime, e per i rischi di distorsione degli studi (mancanza di cecità dei partecipanti, dell'operatore e di chi ha valutato gli esiti) e uno degli studi è stato finanziato dall'industria.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 28 ottobre 2023, senza alcuna limitazione per disegno di studio o di lingua di pubblicazione. La strategia di ricerca ha identificato 446 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 14 referenze.

Nessuno studio è stato incluso.

I membri del panel hanno ritenuto che probabilmente non vi è importante incertezza e variabilità nei valori e nelle preferenze dei pazienti. Infatti, i pazienti, anche se prima di iniziare la terapia di rimozione dell'unghia possono avere delle resistenze e delle paure, in seguito alla spiegazione del modus operandi e dell'importanza del debridement, rimangono molto soddisfatti anche del miglioramento estetico dell'unghia.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia probabilmente a favore della terapia combinata di ablazione e rimozione (meccanica o chimica) con terapia farmacologica topica.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 28 ottobre 2023, senza alcuna limitazione per disegno di studio e lingua di pubblicazione. La strategia di ricerca ha identificato 446 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full tex 14 referenze.

Nessuno studio è stato incluso.

Sono stati considerati i dati relativi alla frequenza di interruzione del trattamento riportati dallo studio Paul 2013 come misura dell'accettabilità del trattamento. I risultati sembrano essere a favore del trattamento combinato (2.8% verso 7%), ma le stime sono molto imprecise a causa della bassa numerosità campionaria.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia accettabile.

Il panel ritiene, in base alla esperienza clinica, che:

Il trattamento chimico:

- non avviene nell'immediato ma richiede l'applicazione quotidiana del cheratolitico e la sua occlusione.

Per quanto concerne i tempi, è difficoltoso stimare le tempistiche necessarie per arrivare al risultato finale; pertanto, può essere anche un costo aggiuntivo da sostenere.

- con il trattamento chimico si possono verificare eventi avversi come reazioni infiammatorie, allergiche o da ustione a carico dei tessuti molli peri ungueali per diffusione dell'agente cheratolitico. Complicanze particolarmente difficili da gestire nei pazienti fragili.

Per quanto riguarda l'approccio meccanico:

- rimuove il tessuto infetto, con strumentazione rotante e non rotante, nell'immediato e in breve tempo.

- interviene direttamente e selettivamente sulla sola porzione di unghia che presenta l'infezione preservando la parte di unghia sana e i tessuti peri ungueali.

- nel caso di onicomicosi subungueale disto-laterali lievi/moderate/severe, nel caso di onicomicosi subungueale prossimale o nell'onicomicosi totale, nonostante ci sia un'alterazione dell'aspetto estetico della lamina, l'approccio meccanico permette di ottenere nell'immediato un miglioramento della sintomatologia incentivando così la compliance del paziente.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 28 ottobre 2023, senza alcuna limitazione per disegno di studio e lingua di pubblicazione. La strategia di ricerca ha identificato 446 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 14 referenze.

Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia fattibile.

Il panel ritiene che, in base alla esperienza clinica:

- il trattamento chimico richiede l'applicazione quotidiana del cheratolitico e la sua occlusione. Per quanto concerne i tempi, è difficoltoso stimare le tempistiche necessarie per arrivare al risultato finale; pertanto, può essere anche un costo aggiuntivo da sostenere.

- con il trattamento chimico è difficoltosa la gestione domiciliare soprattutto nei pazienti fragili per età e comorbidità.
- con il trattamento chimico è difficoltoso intervenire in maniera selettiva sulla sola porzione di lamina infetta per possibilità di diffusione dell'agente che può così interessare la parte di unghia sana.
- con il trattamento chimico si possono verificare eventi avversi come reazioni infiammatorie, allergiche o da ustione a carico dei tessuti molli peri ungueali per diffusione dell'agente cheratolitico. Complicanze particolarmente difficili da gestire nei pazienti fragili.

Viceversa, il panel ritiene che l'approccio meccanico consenta di:

- rimuovere il tessuto infetto, con strumentazione rotante e non rotante, nell'immediato e in breve tempo.
- intervenire direttamente e selettivamente sulla sola porzione di unghia che presenta l'infezione preservando la parte di unghia sana e i tessuti peri ungueali.

In appendice A sono riportati: Evidence to Decision Framework, la strategia di ricerca, il PRISMA flow diagram, la tabella degli studi esclusi, i forest plot e la valutazione del rischio di bias.

Bibliografia

- Aggarwal R, Targhotra M, Kumar B, Sahoo PK, Chauhan MK. Treatment and management strategies of onychomycosis. *J Mycol Med.* 2020 Jun;30(2):100949. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.100949. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32234349.
- Bassiri-Jahromi S, Ehsani AH, Mirshams-Shahshahani M, Jamshidi B. A comparative evaluation of combination therapy of fluconazole 1% and urea 40% compared with fluconazole 1% alone in a nail lacquer for treatment of onychomycosis: therapeutic trial. *J Dermatolog Treat.* 2012 Dec;23(6):453-6.
- Baswan S, Kasting GB, Li SK, Wickett R, Adams B, Eurich S, Schamper R. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. *Mycoses.* 2017 May;60(5):284-295. doi: 10.1111/myc.12592. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28098391; PMCID: PMC5383514.

- Di Chiacchio N, Kadunc BV, de Almeida AR, Madeira CL. Nail abrasion. *J Cosmet Dermatol*. 2003 Jul;2(3-4):150-2. doi: 10.1111/j.1473-2130.2004.00095.x. PMID: 17163921.
- Frazier WT, Santiago-Delgado ZM, Stupka KC 2nd. Onychomycosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2021 Oct 1;104(4):359-367. PMID: 34652111.
- Kreutz T, de Matos SP, Koester LS. Recent Patents on Permeation Enhancers for Drug Delivery Through Nails. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2019;13(3):203-218. doi: 10.2174/1872211313666191030155837. PMID: 31663846; PMCID: PMC7011684.
- Murdan S. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008 Nov;5(11):1267-82. doi: 10.1517/17425240802497218. PMID: 18976136.
- Paul C, Coustou D, Lahfa M, Bulai-Livideanu C, Doss N, Mokthar I, Turki H, Nouria R, Fazaa B, Ben Osman A, Zourabichvili O, Cazeau C, Coubetergues H, Picot S, Bienvenu AL, Voisard JJ. A multicenter, randomized, open-label, controlled study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a sequential therapy with RV4104A ointment, ciclopiroxolamine cream and ciclopirox film-forming solution with amorolfine nail lacquer alone in dermatophytic onychomycosis. *Dermatology*. 2013;227(2):157-64. doi: 10.1159/000353667. PMID: 24051622.

Quesito 2) *Nelle persone con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede, è indicata la ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con terapia farmacologica sistemica rispetto alla sola terapia sistemica?*

P (partecipanti): popolazione di qualunque età e genere che presentano infezione fungina a carico dell'unità ungueale.

I (intervento): ablazione e rimozione (meccanica e chimica) in combinazione con terapia farmacologica sistemica

C (comparatore): solo terapia farmacologica sistemica

O (esiti): numero di persone con guarigione completa misurata con esame micologico e/o clinico (assenza di sintomi e segni) (post-trattamento e follow up ≥ 6 mesi); qualsiasi evento avverso (a qualsiasi follow up); qualità della vita (post-trattamento e follow up ≥ 3 mesi); numero di persone che abbandonano il trattamento

Raccomandazione

Nelle persone con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede, il panel suggerisce l'utilizzo dell'ablazione e rimozione (meccanica e chimica) in combinazione con terapia farmacologica sistemica.

Considerazioni per i sottogruppi la raccomandazione si applica particolarmente ai soggetti affetti da diabete, insufficienza renale cronica o, comunque, patologie causanti ipercheratosi dell'unità ungueale che presentano un alto rischio di onicomicosi.

Considerazioni per l'implementazione

Il debridement (sbrigliamento) MECCANICO della lamina si effettua solitamente al T0 e poi ogni 2 mesi fino al termine della terapia con antimicotico fino alla ventiquattresima settimana. Ci si avvale maggiormente dell'utilizzo di strumenti rotanti con frese (diamantate, in ceramica, rubinate o in carburo di tungsteno) di differenti misure o con l'utilizzo più comune di tronchesi adatte al taglio dell'area onicolitica. Nel debridement CHIMICO è comune l'utilizzo di UREA al 40% (con medicazione occlusiva per 12 ore durante la notte. Il trattamento va continuato fino a quando la lamina diventa di consistenza tale da poter essere asportata meccanicamente. È possibile associare all'urea 40%, anche vaselina 25 gr, lanolina 25 gr e

cera bianca 10 gr.

Forza della raccomandazione condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

L'onicomicosi è un'infezione fungina delle unghie causata da dermatofiti, non dermatofiti e lieviti, che provoca unghie fragili, scolorite e ispessite. È una delle patologie ungueali più comuni e può causare dolore, disagio, difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e influire negativamente sulla qualità della vita del paziente.

La terapia è un processo di lunga durata e deve essere individualizzata in base al grado di coinvolgimento dell'unghia del paziente, all'organismo infettante, alle co-morbilità, ai farmaci concomitanti, ai costi e alle preferenze (Frazier et al. 2021, Aggarwal et al. 2020).

L'abrasione meccanica o chimica dell'unghia mira a ridurre lo spessore della lamina ungueale, con conseguente maggiore comfort per il paziente, e a diminuire la massa fungina critica (Di Chiacchio et al. 2003). La riduzione della massa fungina può contribuire ad aumentare l'efficacia del trattamento sistemico. Anche il paziente trarrà beneficio dall'assottigliamento della lamina ungueale, sia per il sollievo dal dolore che per il risultato estetico.

È importante verificare se l'abrasione meccanica o chimica dell'unghia possa aumentare l'efficacia del trattamento farmacologico sistemico.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 26 dicembre 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a RCT e revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati sono stati individuati 925 records. Quattordici studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti.

Sono stati inclusi 2 RCTs riportati in 5 pubblicazioni (Arenas et al., 1991, Jennings et al., 2006, Potter et al., 2007, Potter et al., 2006, Tavakkol et al., 2006) con un totale di 564 partecipanti.

Arenas 1991 include 60 partecipanti con onicomicosi del primo dito del piede. La diagnosi di infezione fungina era basata su esame fisico o esami di laboratorio. L'età media dei partecipanti era di 40.5 anni. I trattamenti a confronto erano Itraconazolo (100 mg al giorno) o Griseofulvina (500 mg al giorno) verso gli stessi trattamenti più urea 40% con cerotto occlusivo cambiato una volta alla settimana per 6 mesi. Se il trattamento con griseofulvina non mostrava miglioramenti dopo un mese di trattamento, la dose veniva raddoppiata. Questo si è verificato in tutti i pazienti che hanno ricevuto griseofulvina. La valutazione degli esiti è stata effettuata alla fine del trattamento. Lo studio è stato condotto in Messico.

Jennings 2006 è uno studio multicentrico (IRON-CLAD) che include 504 partecipanti con micosi di almeno un alluce del piede. L'età media era di 49 anni. La diagnosi di infezione fungina era basata su morfologia microscopica e coltura. I trattamenti a confronto erano: terbinafina 250 mg/die per 3 mesi verso lo stesso trattamento più debridement meccanico. Il debridement è stato effettuato al baseline, e alle settimane 6, 12 e 24. La valutazione degli esiti è stata effettuata 8 mesi dopo la fine del trattamento. Lo studio è stato condotto in 33 centri podologici in USA.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili Lo studio che confronta la combinazione di urea più terapia sistemica verso la sola terapia sistemica (Arenas et al. 1991) riporta solo l'esito guarigione completa (clinica e micologica). I risultati non evidenziano una differenza significativa fra i due gruppi (60.7% vs 59.3%). Lo studio evidenzia però che una minor percentuale di soggetti con terapia combinata abbandona il trattamento prima del termine rispetto a quelli che ricevono la sola terapia sistemica (6.7% vs 10%). I risultati di questo studio sono però molto imprecisi a causa della numerosità del campione molto piccola (60 partecipanti).

Lo studio che confronta la combinazione dell'ablazione meccanica più terapia sistemica verso la sola terapia sistemica (Jennings et al. 2006) riporta i risultati relativamente alla guarigione completa, la sola guarigione clinica e la sola guarigione micologica. Tutti i risultati sono a favore della terapia combinata anche se il beneficio aggiuntivo è complessivamente è stato giudicato di piccola entità. Infatti, a 12 mesi di follow up, il 37.8% dei partecipanti ottengono guarigione completa con il trattamento combinato rispetto al 32.5% con la sola terapia sistemica; il 67.5% rispetto al 62.6% ottengono la guarigione micologica e il 59.8% rispetto al 51.4% ottengono la guarigione clinica. Anche in questo studio la percentuale di soggetti che abbandonano

il trattamento prima del termine è leggermente inferiore tra i partecipanti che ricevono il trattamento combinato (11.2% verso 16.15).

Lo studio che confronta la combinazione dell'ablazione meccanica con la terapia sistemica verso la sola terapia sistemica valuta anche l'esito qualità della vita misurato con il questionario OnyCOE-tTM, un questionario validato specifico per la malattia, che prevede risposte con una scala numerica da 1 a 100 e in cui punteggi più alti indicano un miglioramento. Il questionario comprendeva sei scale a più item (frequenza dei sintomi, fastidiosità dei sintomi, problemi estetici, problemi legati all'attività fisica, stigma e problematicità complessiva). A 12 mesi di follow up, lo studio riporta punteggi di poco superiori indicanti un miglioramento per i domini frequenza dei sintomi (punteggio medio 76.2 verso 73.7), fastidiosità dei sintomi (81.1 verso 80.5), problemi estetici (75.7 verso 74.7), soddisfazione per il trattamento (80.5 verso 76.2). Complessivamente, le differenze fra i due gruppi sono di piccola entità e non rilevanti.

Effetti indesiderabili

In nessuno dei due studi sono riportati eventi avversi riferibili all'ablazione meccanica o chimica.

Il panel ha ritenuto che, sulla base dell'esperienza clinica, l'utilizzo dell'urea può avere più effetti collaterali rispetto alla ablazione meccanica; infatti, con il trattamento chimico si possono verificare eventi avversi come reazioni infiammatorie, allergiche o da ustione a carico dei tessuti molli peri-ungueali per diffusione dell'agente cheratolitico. Questo può essere dovuto ad una impropria autosomministrazione al domicilio da parte del paziente. Viceversa, il panel ha ritenuto che gli eventi avversi della ablazione meccanica siano irrilevanti.

Certezza globale delle prove

Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata MOLTO BASSA per il confronto urea più terapia sistemica verso terapia sistemica.

Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata BASSA per il confronto debridement

meccanico più terapia sistemica verso terapia sistemica.

La certezza è stata abbassata per rischio di bias e imprecisione della stima.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 dicembre 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 463 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 7 referenze.

Nessuno studio è stato incluso.

I membri del panel hanno ritenuto che probabilmente non vi è incertezza e variabilità importanti nei valori e nelle preferenze dei pazienti. Infatti, i pazienti probabilmente non hanno importanti incertezze nell'accettare l'aggiunta della terapia meccanica in quanto priva di avventi avversi; alcuni pazienti possono avere resistenza ad iniziare il trattamento per problemi estetici ma una volta spiegato il modus operandi e l'importanza del debridement nella terapia, rimangono molto soddisfatti. anche del miglioramento estetico dell'unghia.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia probabilmente a favore della terapia combinata ablazione e rimozione (meccanica o chimica) e terapia farmacologica sistemica.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 dicembre 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 463 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 7 referenze.

Uno studio è stato incluso (Potter et al., 2007) che riporta i dati relativi alla soddisfazione dei pazienti dello studio IRON-CLAD. La soddisfazione dei pazienti è stata valutata con il questionario OnyCOE-tTM. Lo studio riporta un punteggio medio leggermente superiore nel trattamento combinato (80.3 verso 76.2).

Infine, è stato considerato l'esito relativo ai soggetti che abbandonano il trattamento prima del termine come misura dell'accettabilità: i risultati sembrano essere a favore del trattamento combinato (11,2% verso 16,1% per debridement meccanico; 6,7% verso 10% per urea), ma le stime sono imprecise a causa della bassa numerosità campionaria.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia accettabile.

Il panel ritiene, in base alla esperienza clinica, che il trattamento chimico:

- non avviene nell'immediato ma richiede l'applicazione quotidiana del cheratolitico e la sua occlusione.

Per quanto concerne i tempi, è difficoltoso stimare le tempistiche necessarie per arrivare al risultato finale; pertanto, può essere anche un costo aggiuntivo da sostenere.

- con il trattamento chimico si possono verificare eventi avversi come reazioni infiammatorie, allergiche o da ustione a carico dei tessuti molli peri ungueali per diffusione dell'agente cheratolitico. Complicanze particolarmente difficili da gestire nei pazienti fragili.

Per quanto riguarda l'approccio meccanico il panel ritiene che:

- rimuove il tessuto infetto, con strumentazione rotante o altro, nell'immediato e in breve tempo;

- interviene direttamente e selettivamente sulla sola porzione di unghia che presenta l'infezione preservando la parte di unghia sana e i tessuti peri ungueali;

- nel caso di onicomicosi subungueale disto-laterali lievi/moderate/severe, nel caso di onicomicosi subungueale prossimale o nell'onicomicosi totale, nonostante ci sia un'alterazione dell'aspetto estetico della lamina, l'approccio meccanico permette di ottenere nell'immediato un miglioramento della sintomatologia incentivando così la compliance del paziente.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 dicembre 2023, senza alcuna limitazione. La strategia

di ricerca ha identificato 463 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 7 referenze.

Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia fattibile.

Il panel ritiene che, in base alla esperienza clinica:

- il trattamento chimico richiede l'applicazione quotidiana del cheratolitico e la sua occlusione. Per quanto concerne i tempi, è difficoltoso stimare le tempistiche necessarie per arrivare al risultato finale; pertanto, può essere anche un costo aggiuntivo da sostenere;
- con il trattamento chimico è difficoltosa la gestione domiciliare soprattutto nei pazienti fragili per età e comorbidità;
- con il trattamento chimico è difficoltoso intervenire in maniera selettiva sulla sola porzione di lamina infetta per possibilità di diffusione dell'agente che può così interessare la parte di unghia sana;
- con il trattamento chimico si possono verificare eventi avversi come reazioni infiammatorie, allergiche o da ustione a carico dei tessuti molli peri ungueali per diffusione dell'agente cheratolitico. Complicanze particolarmente difficili da gestire nei pazienti fragili.

Viceversa, il panel ritiene che l'approccio meccanico consenta di:

- rimuovere il tessuto infetto, con strumentazione rotante o altro nell'immediato e in breve tempo;
- intervenire direttamente e selettivamente sulla sola porzione di unghia che presenta l'infezione preservando la parte di unghia sana e i tessuti peri ungueali.

In appendice B sono riportati: Evidence to Decision Framework, la strategia di ricerca, il PRISMA flow diagram, la tabella degli studi esclusi, i forest plot e la valutazione del rischio di bias.

Bibliografia

Aggarwal R, Targotra M, Kumar B, Sahoo PK, Chauhan MK. Treatment and management strategies of onychomycosis. J Mycol Med. 2020 Jun;30(2):100949. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.100949. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32234349.

Arenas R, Fernández G, Domínguez L. Onychomycosis treated with itraconazole or griseofulvin alone with

and without a topical antimycotic or keratolytic agent. *International journal of dermatology*. 1991;30(8):586-9.

Di Chiacchio N, Kadunc BV, de Almeida AR, Madeira CL. Nail abrasion. *J Cosmet Dermatol*. 2003 Jul;2(3-4):150-2. doi: 10.1111/j.1473-2130.2004.00095.x. PMID: 17163921.

Frazier WT, Santiago-Delgado ZM, Stupka KC 2nd. Onychomycosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2021 Oct 1;104(4):359-367. PMID: 34652111.

Jennings MB, Pollak R, Harkless LB, Kianifard F, Tavakkol A. Treatment of toenail onychomycosis with oral terbinafine plus aggressive debridement: IRON-CLAD, a large, randomized, open-label, multicenter trial. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2006 Nov-Dec;96(6):465-73. doi: 10.7547/0960465. PMID: 17114599.

Potter LP, Mathias SD, Raut M, Kianifard F, Landsman A, Tavakkol A. The impact of aggressive debridement used as an adjunct therapy with terbinafine on perceptions of patients undergoing treatment for toenail onychomycosis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2007;18(1):46-52.

Potter LP, Mathias SD, Raut M, Kianifard F, Tavakkol A. The OnyCOE-t questionnaire: responsiveness and clinical meaningfulness of a patient-reported outcomes questionnaire for toenail onychomycosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:50.

Potter LP, Mathias SD, Raut M, Kianifard F, Tavakkol A. The OnyCOE-t questionnaire: responsiveness and clinical meaningfulness of a patient-reported outcomes questionnaire for toenail onychomycosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Aug 15;4:50. doi: 10.1186/1477-7525-4-50. PMID: 16911778; PMCID: PMC1560108.

Tavakkol A, Fellman S, Kianifard F. Safety and efficacy of oral terbinafine in the treatment of onychomycosis: analysis of the elderly subgroup in Improving Results in ONychomycosis-Concomitant Lamisil and Debridement (IRON-CLAD), an open-label, randomized trial. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006 Mar;4(1):1-13. doi: 10.1016/j.amjopharm.2005.12.012. PMID: 16730616.

Quesito 3) Nelle persone con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede, è indicata l'ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con la terapia fisica strumentale rispetto alla sola terapia fisica strumentale?

P (partecipanti): popolazione di qualunque età e genere che presentano infezione fungina a carico dell'unità ungueale

I (intervento): ablazione e rimozione (meccanica e chimica) in combinazione con terapia fisica strumentale
terapia fisica strumentale (qualsiasi laser, fotodinamica (PDT), luce pulsata (IPL))

C (comparatore): solo terapia fisica strumentale

O (esiti): numero di persone con guarigione completa misurata con esame micologico e/o clinico (assenza di sintomi e segni) (post-trattamento e follow up ≥ 6 mesi); qualsiasi evento avverso (a qualsiasi follow up); qualità della vita (post-trattamento e follow up ≥ 3 mesi); numero di persone che abbandonano il trattamento

I membri del panel si sono trovati concordi nel ritenere che, vista la carenza delle evidenze disponibili (mancanza di studi controllati, numero di partecipanti esiguo negli studi senza gruppo di controllo reperiti, grande variabilità delle percentuali di successo del trattamento) non vi siano i presupposti per formulare una raccomandazione per la pratica clinica.

Priorità per la ricerca: I membri del panel sono concordi nell'auspicare la realizzazione di studi controllati con campioni più ampi, in particolare che valutino l'aggiunta della rimozione meccanica, alla terapia con mezzi fisici strumentali

COI: nessuno

Priorità del problema

L'onicomicosi è un'infezione fungina delle unghie causata da dermatofiti, non dermatofiti e lieviti, che provoca unghie fragili, scolorite e ispessite. È una delle patologie ungueali più comuni e può causare dolore, disagio, difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e influire negativamente sulla qualità della vita

del paziente.

La terapia è un processo di lunga durata e deve essere individualizzata in base al grado di coinvolgimento dell'unghia del paziente, all'organismo infettante, alle co-morbilità, ai farmaci concomitanti, ai costi e alle preferenze (Frazier et al. 2021, Aggarwal et al. 2020).

I trattamenti tradizionali per l'onicomicosi comprendono terapie topiche, orali, meccaniche e chimiche. (Crawford et al. 2002). I trattamenti farmacologici topici di solito hanno un successo limitato perché non sono in grado di penetrare nella lamina ungueale (Gupta 2001, Elewski 1999). Gli agenti antimicotici orali possono produrre reazioni avverse a causa di un rischio significativo di tossicità epatica e renale e di interazioni farmacologiche che si verificano all'interno dell'organismo (Katz 1999).

I dispositivi utilizzati nella terapia fisica strumentale hanno diversi meccanismi d'azione. Si ritiene che i sistemi laser agiscano attraverso la fototermolisi selettiva, ovvero la conversione dell'energia luminosa in energia termica che viene confinata a un bersaglio specifico (Anderson et al. 1983). In questo caso il bersaglio specifico sono i funghi, che assorbono selettivamente il calore che porta alla morte delle cellule (Gupta et al. 2014). La terapia fotodinamica utilizza una fonte di luce a spettro stretto per attivare i fotosensibilizzanti applicati topicamente (Piraccini et al. 2008). L'attivazione del fotosensibilizzatore crea un danno cellulare che uccide le cellule fungine (Piraccini et al. 2008).

L'abrasione meccanica o chimica dell'unghia mira a ridurre lo spessore della lamina ungueale e a diminuire la massa fungina critica (Di Chiacchio et al. 2003). Anche il paziente trarrà beneficio dall'assottigliamento della lamina ungueale, sia per il sollievo dal dolore che per il risultato estetico.

È importante verificare se l'abrasione meccanica o chimica dell'unghia possa aumentare l'efficacia del trattamento con terapia fisica strumentale.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 26 febbraio 2024 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a RCT e revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati sono stati individuati 453 records. Ventuno studi sono stati

giudicati potenzialmente rilevanti. Diciannove sono stati reperiti e valutati.

Cinque articoli riportavano i risultati di 4 RCTs, 13 erano revisioni sistematiche, una era una Linea Guida. Nessun RCT e nessuno studio primario incluso nelle revisioni sistematiche valutava il confronto di interesse; di conseguenza non è stato individuato nessuno studio primario o revisione sistematica che possa rispondere direttamente al quesito clinico.

La linea guida individuata (Nenoff et al. 2023) è stata realizzata da società scientifiche tedesche di dermatologia, micologia, pediatria. Da un punto di vista metodologico la LG è di bassa qualità (non viene descritto il metodo utilizzato per reperire e valutare la letteratura e per formulare le raccomandazioni, la letteratura non è descritta, non è riportata la forza delle raccomandazioni e il livello di evidenza a sostegno delle stesse). L'unica affermazione che viene riportata relativamente alla combinazione della ablazione chimica con la terapia fisica strumentale è la seguente: "L'avulsione atraumatica dell'unghia è utile prima della terapia fotodinamica (PDT) e del trattamento laser." Nessun riferimento bibliografico viene fornito a supporto di questa affermazione.

Per poter fornire al panel delle indicazioni, seppur indirette, sulla utilità della aggiunta della ablazione meccanica o chimica alla terapia fisica strumentale, sono stati considerati i bracci degli studi degli RCTs individuati e le serie di casi non controllate incluse nelle revisioni sistematiche che valutassero l'efficacia e la sicurezza dell'ablazione e rimozione (meccanica e chimica) in combinazione con terapia fisica strumentale. Si tratta dunque di valutazioni effettuate senza un gruppo di controllo.

Tre RCTs (Alberdi et al. 2019, Alberdi et al. 2023, Gilaberte et al. 2017) effettuavano il trattamento di interesse ma non confrontandolo con la sola terapia strumentale. Sono stati dunque riportati i risultati dei bracci sperimentali degli RCTs, considerandoli come studi senza gruppo di controllo e di 4 studi osservazionali non controllati (Souza et al. 2013, Souza et al. 2014, Morgado et al. 2017, Sotiriou et al. 2010). Il numero totale di partecipanti inclusi è di 148. Gli interventi valutati erano:

-pretrattamento con urea al 40% seguito da: terapia fotodinamica con blu di metilene (MB/PDT) in due studi; terapia fotodinamica con methyl aminolevulinate (MAL-PDT) in uno studio; terapia fotodinamica mediata da Aluminium-Phthalocyanine Chloride (AL-PDT) in uno studio; luce pulsata (IPL) in uno studio;
-pretrattamento con urea al 20% seguito da terapia fotodinamica con acido 5-aminolevulinico (ALA/PDT)

in uno studio;

-abrasione con dispositivo abrasivo rotante a punta diamantata di 3 mm in caso di penetrazione non completa del colorante o in caso di ipercheratosi o dermatofitoma più terapia fotodinamica con blu di metilene (MB/PDT) in due studi.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili gli esiti considerati dagli studi erano la guarigione clinica e la guarigione micologia a diversi periodi di follow up. La percentuale di soggetti con guarigione clinica variava dal 19% al 100% nei diversi studi a seconda del tipo di terapia fisica strumentale e della durata del follow up; la percentuale di soggetti con guarigione micologica variava dal 20% al 100%.

Effetti indesiderabili sette studi riportano che nessun evento avverso significativo della terapia combinata è stato riscontrato.

Certezza globale delle prove

La certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa in quanto deriva soltanto da studi senza gruppo di controllo con numero di partecipanti molto piccoli.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 febbraio 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 100 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessuno studio è stato incluso.

Dal momento che i membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili relativamente agli effetti desiderabili e indesiderabili erano insufficienti per formulare una raccomandazione, non hanno ritenuto

opportuno procedere con la valutazione degli altri domini.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto non valutabile il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 febbraio 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 100 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessuno studio è stato incluso.

Uno degli studi inclusi per i dati di efficacia e sicurezza (Alberdi et al., 2023) riportava informazioni relative alla soddisfazione dei pazienti utilizzando una scala da 1 a 5 (1 molto insoddisfatto, 5 estremamente soddisfatto). Il 60% dei pazienti si è dichiarato abbastanza soddisfatto.

Dal momento che i membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili relativamente agli effetti desiderabili e indesiderabili erano insufficienti per formulare una raccomandazione, non hanno ritenuto opportuno procedere con la valutazione degli altri domini.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 febbraio 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 100 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessuno studio è stato incluso

Dal momento che i membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili relativamente agli effetti desiderabili e indesiderabili erano insufficienti per formulare una raccomandazione, non hanno ritenuto opportuno procedere con la valutazione degli altri domini.

In appendice C sono riportati: Evidence to Decision Framework, la strategia di ricerca, il PRISMA flow diagram, la tabella degli studi esclusi, la tabella degli studi inclusi.

Bibliografía

- Aggarwal R, Targhotra M, Kumar B, Sahoo PK, Chauhan MK. Treatment and management strategies of onychomycosis. *J Mycol Med*. 2020 Jun;30(2):100949. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.100949. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32234349.
- Alberdi E, Gómez C. Efficiency of methylene blue-mediated photodynamic therapy vs intense pulsed light in the treatment of onychomycosis in the toenails. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019 Mar;35(2):69-77. doi: 10.1111/phpp.12420. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30168611.
- Alberdi E, Gómez C. Urea versus fractional Er:YAG laser pretreatment of methylene blue photodynamic therapy in the treatment of moderate toenail onychomycosis: short- and medium-term effects. *Arch Dermatol Res*. 2023 May;315(4):787-794. doi: 10.1007/s00403-022-02448-7. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36316511; PMCID: PMC10085931.
- Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983 Apr 29;220(4596):524-7. doi: 10.1126/science.6836297. PMID: 6836297.
- Crawford F, Young P, Godfrey C, et al. Oral treatments for toenail onychomycosis: a systematic review. *Arch Dermatol* 2002;138:811–6.
- Di Chiacchio N, Kadunc BV, de Almeida AR, Madeira CL. Nail abrasion. *J Cosmet Dermatol*. 2003 Jul;2(3-4):150-2. doi: 10.1111/j.1473-2130.2004.00095.x. PMID: 17163921.
- Elewski BE. A full "cure" for onychomycosis is not always possible. *Arch Dermatol*. 1999 Jul;135(7):852-3. doi: 10.1001/archderm.135.7.852. PMID: 10411167.
- Frazier WT, Santiago-Delgado ZM, Stupka KC 2nd. Onychomycosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2021 Oct 1;104(4):359-367. PMID: 34652111.
- Gilaberte Y, Robres MP, Frías MP, García-Doval I, Rezusta A, Aspiroz C. Methyl aminolevulinate photodynamic therapy for onychomycosis: a multicentre, randomized, controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Feb;31(2):347-354. doi: 10.1111/jdv.13842. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27515478.
- Gupta AK, Daigle D, Foley KA. Topical therapy for toenail onychomycosis: an evidence-based review. *Am*

- J Clin Dermatol. 2014 Dec;15(6):489-502. doi: 10.1007/s40257-014-0096-2. PMID: 25257931.
- Gupta AK. Ciclopirox nail lacquer: a brush with onychomycosis. Cutis. 2001 Aug;68(2 Suppl):13-6. PMID: 11665723.
- Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents. Br J Dermatol. 1999 Nov;141 Suppl 56:26-32. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.00011.x. PMID: 10730911.
- Morgado LF, Trávolo ARF, Muehlmann LA, Narcizo PS, Nunes RB, Pereira PAG, Py-Daniel KR, Jiang CS, Gu J, Azevedo RB, Longo JPF. Photodynamic Therapy treatment of onychomycosis with Aluminium-Phthalocyanine Chloride nanoemulsions: A proof of concept clinical trial. J Photochem Photobiol B. 2017 Aug;173:266-270. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.06.010. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28622558.
- Nenoff P, Reinel D, Mayser P, Abeck D, Bezold G, Bosshard PP, Brasch J, Daeschlein G, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G, Gräser Y, Hamm G, Hengge U, Hipler UC, Höger P, Kargl A, Kolb-Mäurer A, Krüger C, Malisiewicz B, Mayer J, Ott H, Paasch U, Schaller M, Uhrlaß S, Zidane M. S1 Guideline onychomycosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2023 Jun;21(6):678-692. doi: 10.1111/ddg.14988. Epub 2023 May 22. PMID: 37212291.
- Piraccini BM, Rech G, Tosti A. Photodynamic therapy of onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. J Am Acad Dermatol. 2008 Nov;59(5 Suppl):S75-6. doi: 10.1016/j.jaad.2008.06.015. PMID: 19119130.
- Sotiriou E, Koussidou-Eremonti T, Chaidemenos G, Apalla Z, Ioannides D. Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: Preliminary results of a single-centre open trial. Acta Derm Venereol. 2010 Mar;90(2):216-7. doi: 10.2340/00015555-0811. PMID: 20169321.
- Souza LW, Souza SV, Botelho AC. Distal and lateral toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. An Bras Dermatol. 2014 Jan-Feb;89(1):184-6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142197. PMID: 24626676; PMCID: PMC3938382
- Souza LW, Souza SV, Botelho AC. Endonyx toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. An Bras Dermatol. 2013 Nov-

Dec;88(6):1019-21. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132180. PMID: 24474123; PMCID:
PMC3900365.

Quesito 4) *Nelle persone con infezione fungina a carico nell'unità ungueale del piede, è indicata la terapia laser in combinazione con la terapia farmacologica topica rispetto alla sola terapia farmacologica topica?*

P (partecipanti): popolazione di qualunque età e genere con infezione fungina a carico nell'unità ungueale

I (intervento): terapia laser in combinazione con terapia farmacologica topica

C (comparatore): solo terapia farmacologica topica

O (esiti): numero di persone con guarigione completa misurata con esame micologico e/o clinico (assenza di sintomi e segni) (post-trattamento e follow up ≥ 6 mesi); qualsiasi evento avverso (a qualsiasi follow up); qualità della vita (post trattamento e follow up ≥ 3 mesi); numero di persone che abbandonano il trattamento

Raccomandazione

Nelle persone di qualunque età e genere con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede il panel raccomanda di utilizzare la terapia laser in combinazione con terapia farmacologica topica rispetto alla sola terapia farmacologica topica.

Giustificazione: il panel ha ritenuto di formulare una raccomandazione forte a favore pur in presenza di una certezza complessiva dell'evidenza bassa in quanto gli esiti clinicamente più importanti (guarigione clinica e micologica) hanno certezza moderata, mentre gli eventi indesiderabili, che hanno una certezza giudicata bassa, sono clinicamente molto poco rilevanti e transitori (dolore moderato, sensazione di bruciore o irritazione transitori)"

Considerazioni per i sottogruppi la raccomandazione si applica particolarmente ai soggetti affetti da diabete, insufficienza renale cronica o, comunque, patologie causanti ipercheratosi dell'unità ungueale che presentano un alto rischio di onicomicosi.

Considerazioni per l'implementazione in caso di sensazione di bruciore moderato durante la prestazione si può allontanare lo strumento dall'area trattata per qualche secondo.

Forza della raccomandazione: forte a favore

COI: nessuno

Priorità del problema

L'onicomicosi è un'infezione fungina delle unghie causata da dermatofiti, non dermatofiti e lieviti, che provoca unghie fragili, scolorite e ispessite. È una delle patologie ungueali più comuni e può causare dolore, disagio, difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e influire negativamente sulla qualità della vita del paziente. La terapia è un processo di lunga durata e deve essere individualizzata in base al grado di coinvolgimento dell'unghia del paziente, all'organismo infettante, alle co-morbilità, ai farmaci concomitanti, ai costi e alle preferenze (Frazier et al. 2021, Aggarwal 2020). Gli antimicotici orali, gli antimicotici topici e le terapie meccaniche sono tutte opzioni disponibili. Gli antimicotici orali hanno un alto tasso di guarigione, ma presentano diversi svantaggi non trascurabili, come lunghi periodi di trattamento, reazioni avverse come tossicità epatica e renale, disturbi cardiaci e interazioni farmacologiche (Aggarwal et al. 2020). Gli antimicotici topici presentano effetti collaterali minimi, non presentano interazioni farmaco-farmaco e sono spesso preferiti dal paziente, ma hanno un tasso di efficacia minore rispetto alla terapia sistemica causata anche dalla scarsa permeabilità dell'unghia (Gupta et al. 2021, Elewski et al. 2013).

La fototermolisi frazionata è considerata un importante progresso tecnologico in dermatologia. Nei laser frazionati, il raggio laser viene suddiviso in una serie di microfasci. In questo modo si ottengono ferite termiche microscopiche nelle strutture cutanee profonde (Manstein et al. 2004). I laser frazionati possono essere utilizzati come sistemi di somministrazione laser-assistiti, poiché favoriscono l'aumento dell'area di contatto con l'unghia, la generazione di canali per una penetrazione più profonda e la rottura dei filamenti di cheratina, consentendo a farmaci topici o composti bioattivi di penetrare attraverso la lamina ungueale (Tierney et al. 2009). Inoltre, i laser attraverso la fototermolisi selettiva esercitano effetti fungicidi diretti riscaldando fototermicamente il micelio fungino (Ortiz et al. 2014).

La terapia laser in combinazione con la terapia antimicotica topica è considerata una valida alternativa anche per migliorare la penetrazione degli antimicotici topici (Gupta et al. 2018, FDA 2016). È importante analizzare l'effetto della combinazione della terapia laser con antimicotici topici in termini di efficacia e

sicurezza rispetto al solo trattamento topico.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 28 marzo 2024 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a RCT e revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati sono stati individuati 764 records. Ventinove studi sono stati giudicati potenzialmente rilevanti.

Sono stati inclusi una revisione sistematica (Zhang et al., 2022) di buona qualità metodologica che includeva studi randomizzati che effettuavano il confronto di interesse e tre studi primari randomizzati (Bashir et al., 2021, El-Tatawy et al., 2019, Park et al., 2017,) individuati con la ricerca e non inclusi nella revisione.

In totale sono stati inclusi dati provenienti da 15 studi randomizzati, con un totale di 1077 partecipanti sono stati analizzati. Otto studi sono stati condotti in Cina, due in Egitto, due in Corea e uno negli Stati Uniti, Tailandia, ed India, rispettivamente.

Tutti gli studi valutavano l'effetto della combinazione di laser e terapia antimicotica topica. I farmaci utilizzati erano: luliconazolo, tioconazolo terbinafina, naftifina, ketoconazolo, efinaconazolo, amorolfina.

La terapia laser utilizzata era: Fractional CO₂, 1064 nm Nd:YAG, Ablative CO₂, Fractional 2940-nm Er:YAG. La durata del trattamento variava fra 3 e 12 mesi; in due studi non era riportata.

Nessuno studio è stato individuato che valutasse l'efficacia degli altri tipi di terapia fisica strumentale.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili gli esiti valutati dagli studi erano: il tasso di guarigione completa (clinica e micologica), il tasso di guarigione clinica e il tasso di guarigione micologica. Due studi hanno valutato anche la percentuale di miglioramento nel punteggio OSI.

Tutti i risultati sono decisamente a favore dell'intervento combinato, con percentuali di soggetti con guarigione del 19% in più per la guarigione micologica (69.4% nel trattamento combinato verso il 47.3% con la sola terapia farmacologica topica), del 24% in più per la guarigione clinica (71.1% nel trattamento combinato verso il 40.7% con la sola terapia farmacologica topica) e del 26% in più per la guarigione completa (44.2% nel trattamento combinato verso il 11.3% con la sola terapia farmacologica topica).

Effetti indesiderabili gli eventi avversi sono stati riportati soltanto in 6 studi: gli eventi avversi riportati sono il dolore, la sensazione di bruciore o fastidio durante l'irradiazione, tutti di entità media o moderata, in percentuali di pazienti che variano dal 2.5% al 90% nei diversi studi. Il panel ha ritenuto che la terapia fisica in esame presenta un grado di correlazione 3 per gli eventi avversi (probabile) ma la cui severità è di grado 1 (lieve) ossia non comporta alterazioni funzionali per il soggetto in trattamento e neanche la necessità di terapia medica. La sensazione di bruciore e il dolore sono eventi attesi durante la terapia laser ma solitamente di durata limitata e di intensità moderata.

Certezza globale delle prove

Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata bassa. La certezza dell'evidenza è stata giudicata moderata per la guarigione micologica e per la guarigione clinica, bassa per gli effetti indesiderabili; la certezza è stata abbassata per rischio di distorsione negli studi (mancanza di cecità del 'paziente, dell'operatore e, in molti studi, anche del valutatore degli esiti); per alcuni esiti la certezza è stata abbassata per imprecisione della stima.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 29 aprile 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 436 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.

I membri del panel hanno ritenuto, sulla base della loro esperienza clinica, che probabilmente non c'è un'incertezza o una variabilità importante nell'accettare l'aggiunta della terapia laser in quanto priva di avventi avversi importanti e probabilmente efficace in tempi più rapidi rispetto alla sola terapia topica.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

Il panel ha ritenuto che complessivamente il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili è a favore della terapia combinata laser e antimicotico topico.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla

data di creazione delle rispettive banche dati fino al 29 aprile 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 436 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Sono stati inclusi 4 studi (Zhang et al., 2022, Bashir et al., 2021, El-Tatawy et al., 2019, Park et al., 2017) considerati anche per l'efficacia. Uno è una revisione sistematica (Zhang et al. 2022) e gli altri 3 sono RCT (Park et al. 2017, Bashir et al. 2021 e El- Tatawy et al. 2019).

Gli studi inclusi hanno valutato la soddisfazione del paziente con il trattamento. Il tasso di soddisfazione dei partecipanti è stato definito come la percentuale totale di partecipanti molto soddisfatti e soddisfatti.

I risultati dell'analisi hanno indicato che il numero di pazienti soddisfatti o molto soddisfatti con il trattamento nel gruppo sperimentale era in media del 33% superiore rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto la sola terapia antimicotica topica (63% nel trattamento combinato verso il 28.4% con la sola terapia farmacologica topica).

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 29 aprile 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 436 documenti dopo la rimozione dei duplicati.

Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente fattibile, anche se è importante sottolineare che vi può essere una limitazione nell'accesso a strutture e/o personale formato e/o in possesso della strumentazione indicata.

Inoltre, la necessità di eseguire il trattamento in cicli ripetuti può essere una limitazione nella scelta da parte dei pazienti.

In appendice D sono riportati: Evidence to Decision Framework, la strategia di ricerca, il PRISMA flow diagram, la tabella degli studi esclusi, i forest plot e la valutazione del rischio di bias.

Bibliografia

- Aggarwal R, Targhotra M, Kumar B, Sahoo PK, Chauhan MK. Treatment and management strategies of onychomycosis. *J Mycol Med.* 2020 Jun;30(2):100949. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.100949. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32234349.
- Bashir S, Hassan I, Mubashir S. Carbon Dioxide Laser Plus Topical 5% Luliconazole: A Better Combination Therapeutic Modality for Onychomycosis. *J Cutan Aesthet Surg.* 2021 Jul-Sep;14(3):318-322. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_70_20.
- Frazier WT, Santiago-Delgado ZM, Stupka KC 2nd. Onychomycosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2021 Oct 1;104(4):359-367. PMID: 34652111.
- El-Tatawy RA, Aliweh HA, Hegab DS, Talaat RAZ, Shams Eldeen MA. Fractional carbon dioxide laser and topical tioconazole in the treatment of fingernail onychomycosis. *Lasers Med Sci.* 2019 Dec;34(9):1873-1880. doi: 10.1007/s10103-019-02789-2. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31025207.
- Elewski BE, Rich P, Pollak R, Pariser DM, Watanabe S, Senda H, Ieda C, Smith K, Pillai R, Ramakrishna T, Olin JT. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Apr;68(4):600-608. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.013. Epub 2012 Nov 20. Erratum in: *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70(2):399. PMID: 23177180.
- FDA. Medical devices and clinical trial design for the treatment or improvement in the appearance of fungally-infected nails; draft guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff; Availability. 2016 Mar;81(44):29
- Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Shear NH, Piguet V. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018 Dec;16(12):929-938. doi: 10.1080/14787210.2018.1544891. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30411650.
- Gupta AK, Venkataraman M, Anbalagan N, Guenin EP. One size does not fit all: the need for individualized treatment based on factors that may affect the therapeutic outcome of

- efinaconazole 10% solution for the treatment of toenail onychomycosis. *Int J Dermatol*. 2021 Oct;60(10):1296-1302. doi: 10.1111/ijd.15739. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34216026.
- Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med*. 2004;34(5):426-38. doi: 10.1002/lsm.20048. PMID: 15216537.
- Ortiz AE, Avram MM, Wanner MA. A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis. *Lasers Surg Med*. 2014 Feb;46(2):117-24. doi: 10.1002/lsm.22211. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24375507.
- Park KY, Suh JH, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy with Short-Pulsed 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser and Amorolfine Nail Lacquer for Onychomycosis. *Ann Dermatol*. 2017 Dec;29(6):699-705. doi: 10.5021/ad.2017.29.6.699. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29200757; PMCID: PMC5705350.
- Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW. Review of fractional photothermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatol Surg*. 2009 Oct;35(10):1445-61. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01258.x. Epub 2009 Jul 20. PMID: 19686366.
- Zhang J, Lin P, Li J, Guo C, Zhai J, Zhang Y. Efficacy of laser therapy combined with topical antifungal agents for onychomycosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lasers Med Sci*. 2022 Aug;37(6):2557-2569. doi: 10.1007/s10103-022-03561-9. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35484440.

APPENDICE A

STRATEGIE DI RICERCA, EtD e PRISMA FLOW Q1

STRATEGIE DI RICERCA Q1

PUBMED

3/10/2023

Totale di records: 432

("fungal nail infection"[Title/Abstract] OR "fungal nail infections"[Title/Abstract] OR "nail infection"[Title/Abstract] OR "nail infections"[Title/Abstract] OR "Nail fungus"[Title/Abstract] OR "tinea unguium"[Title/Abstract] OR "Onychomycosis"[Title/Abstract] OR "onychomycoses"[Title/Abstract] OR "Onychomycosis"[MeSH Terms])

AND

"ablation"[Title/Abstract] OR "ablations"[Title/Abstract] OR "ablation technique"[Title/Abstract] OR "ablation techniques"[Title/Abstract] OR "Ablation Techniques"[MeSH Terms] OR "nail removal"[Title/Abstract] OR "toenail removal"[Title/Abstract] OR "antifungal medications"[All Fields] OR "antifungal medication"[All Fields] OR "antifungal agents"[All Fields] OR "antifungal agent"[All Fields] OR "antifungal drug"[All Fields] OR "antifungal drugs"[All Fields] OR "Therapeutic Fungicide"[All Fields] OR "Therapeutic Fungicides"[All Fields] OR "Antifungal Antibiotics"[All Fields] OR "urea ointment"[Title/Abstract] OR "urea"[Title/Abstract] OR "Debridement"[Title/Abstract] OR "Unbridling"[Title/Abstract] OR "amorolfine"[All Fields] OR "amorolfine"[Supplementary Concept] OR "amorolfine"[All Fields] OR "ciclopirox"[MeSH Terms] OR "ciclopirox"[All Fields] OR "Efinaconazole solution"[All Fields] OR "Tavaborole solution"[All Fields] OR "bifonazol"[Title/Abstract] OR "bifonazole"[Supplementary Concept] OR "bifonazole"[Title/Abstract] OR "Bifonazole cream"[All Fields] OR "clotrimazole"[MeSH Terms] OR "clotrimazole"[Title/Abstract] OR "clotrimazol"[Title/Abstract] OR "econazole"[MeSH Terms] OR "econazole"[Title/Abstract] OR "econazol"[Title/Abstract] OR "fenticonazole"[Supplementary Concept] OR "fenticonazole"[Title/Abstract] OR "fluconazole"[MeSH Terms] OR "fluconazole"[All Fields] OR "fluconazol"[Title/Abstract] OR "ketoconazole"[MeSH Terms] OR "ketoconazole"[Title/Abstract] OR "ketoconazol"[Title/Abstract] OR "ketoconazole"[Title/Abstract] OR "isoconazole"[Supplementary Concept] OR "isoconazole"[Title/Abstract] OR "miconazole"[MeSH Terms] OR "miconazole"[Title/Abstract] OR "miconazol"[Title/Abstract] OR "sulconazole"[Supplementary Concept] OR "sulconazole"[Title/Abstract] OR "tioconazole"[Supplementary Concept] OR "tioconazole"[Title/Abstract] OR "Allylamine"[Title/Abstract] OR "Terbinafine"[Title/Abstract] OR "naftifine"[Title/Abstract] OR "Allylamine"[MeSH] OR "Terbinafine"[MeSH] OR "naftifine"[Supplementary Concept] OR "paraffin"[MeSH Terms] OR "paraffin"[Title/Abstract] OR "paraffins"[Title/Abstract] OR "paraffine"[Title/Abstract] OR "Polyacrylamide"[Title/Abstract] OR "Salicylic acid"[Title/Abstract] OR "Salicylic Acid"[MeSH] OR "Colloidal Sulphur"[Title/Abstract] OR "Mandelic acid"[Title/Abstract]

AND

("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract])

AND Filters: Humans

Embase

3/10/2023

Totale di records: 646

'onychomycosis'/exp OR 'onychomycosis' OR 'fungal nail infection':ti,ab OR 'fungal nail infections':ti,ab OR 'nail infections':ti,ab OR 'nail infection':ti,ab OR 'nail fungus':ti,ab OR 'tinea unguium':ti,ab

AND

('ablation therapy':ti,ab OR 'ablation therapies':ti,ab OR 'ablation therapy'/exp OR 'ablation therapy' OR 'nail removal' OR 'toenail removal' OR 'antifungal agent'/exp OR 'antifungal agent' OR 'therapeutic fungicide*' OR 'amorolfine'/exp OR 'amorolfine' OR 'ciclopirox'/exp OR ciclopirox OR 'bifonazole cream':ab,ti OR 'urea ointment' OR 'efinaconazole solution' OR 'tavaborole solution' OR 'antifungal medication*' OR 'antifungal antibiotic*' OR ablation*:ti,ab) OR

('fenticonazole'/exp OR fenticonazole OR 'fluconazole'/exp OR fluconazole OR 'bifonazole'/exp OR 'bifonazole' OR 'clotrimazole'/exp OR clotrimazole OR 'econazole'/exp OR econazole OR 'ketoconazole'/exp OR 'ketoconazole' OR 'isoconazole'/exp OR 'isoconazole' OR 'miconazole'/exp OR 'miconazole' OR 'sulconazole'/exp OR 'sulconazole' OR 'tioconazole'/exp OR 'tioconazole' OR 'allylamine'/exp OR 'allylamine' OR 'terbinafine'/exp OR 'terbinafine' OR 'naftifine'/exp OR 'naftifine' OR 'paraffin'/exp OR 'paraffin' OR polyacrylamide OR 'salicylic acid'/exp OR 'salicylic acid' OR 'colloidal sulphur' OR 'mandelic acid'/exp OR 'mandelic acid' OR urea:ti,ab OR debridement:ti,ab OR unbridling:ti,ab)

AND

[(cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial')

AND [humans]/lim

Cochrane Library:

3/10/2023 22:27:50

Totale di records: 197

ID Search Hits

#1 (onychomycoses OR onychomycosis OR fungal nail infection OR fungal nail infections OR nail infections OR nail infection OR nail fungus OR tinea unguium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 MeSH descriptor: [Onychomycosis] explode all trees

#3 #1 OR #2

#7 MeSH descriptor: [Ablation Techniques] explode all trees

#8 ('ablation therapy' OR 'ablation therapies' OR 'nail removal' OR 'toenail removal' OR 'therapeutic fungicide' OR 'therapeutic fungicides' OR 'amorolfin' OR 'amorolfine' OR 'ciclopirox' OR 'bifonazole cream' OR 'urea ointment' OR 'efinaconazole solution' OR 'tavaborole solution' OR 'antifungal medication' OR 'antifungal antibiotic' OR ablation OR 'antifungal medications' OR 'antifungal antibiotics' OR ablations):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#9 MeSH descriptor: [Ciclopirox] explode all trees

#10 MeSH descriptor: [Antifungal Agents] explode all trees

#13 #7 OR #8 OR #9 OR #10

#16 (bifonazol OR bifonazole OR clotrimazole OR clotrimazol OR econazole OR fenticonazole OR fluconazole OR fluconazol OR ketoconazole OR isoconazole OR miconazole OR miconazol OR sulconazole OR tioconazole OR Allylamine OR Terbinafine OR naftifine OR paraffin OR paraffins OR paraffine OR Polyacrylamide OR 'Salicylic acid' OR 'Colloidal Sulphur' OR 'Mandelic acid' OR Debridement OR Unbridling):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#18 (urea):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#19 #13 OR #18 OR #16

#20 MeSH descriptor: [Clotrimazole] explode all trees

#22 MeSH descriptor: [Econazole] explode all trees

#23 MeSH descriptor: [Ketoconazole] explode all trees

#24 MeSH descriptor: [Miconazole] explode all trees

#25 MeSH descriptor: [Allylamine] explode all trees
#26 MeSH descriptor: [Terbinafine] explode all trees
#27 MeSH descriptor: [Paraffin] explode all trees
#28 #19 OR #20 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
#29 #3 AND #28 in Cochrane Reviews, Trials **197**

ETD Q1

DOMANDA

Dovrebbe ablazione e rimozione (meccanica e chimica in combinazione con terapia farmacologica TOPICA vs solo terapia farmacologica TOPICA essere utilizzato per popolazione di qualunque età e genere con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede

POPULATION:	popolazione di qualunque età e genere con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede
INTERVENTION:	ablazione e rimozione (meccanica e chimica in combinazione con terapia farmacologica TOPICA
COMPARISON:	solo terapia farmacologica TOPICA
MAIN OUTCOMES:	mycological cure end of treatment; clinical cure end of treatment; clinical cure at follow up; treatment discontinuation; at least 1 AE; local tolerability good or very good;
SETTING:	ambulatoriale
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun COI dichiarato

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't	L'onicomicosi è un'infezione fungina delle unghie causata da dermatofiti, non dermatofiti e lieviti, che provoca unghie fragili, scolorite e ispessite. È uno dei disturbi più comuni delle unghie e può causare dolore, disagio, difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e impattare negativamente sulla qualità della vita del paziente. La terapia è un processo di lunga durata e deve essere individualizzata in base al grado di coinvolgimento dell'unghia del paziente, all'organismo infettante, alle co-morbidità, ai farmaci concomitanti, ai costi e alle preferenze (1, 2). L'abrasione meccanica o chimica dell'unghia mira a ridurre lo spessore della lamina ungueale, con conseguente maggiore comfort per il paziente, e a diminuire la massa fungina critica (3). Anche se la terapia topica evita gli effetti collaterali associati al trattamento sistemico, la sua efficacia è limitata dalla bassa permeabilità della lamina	

know	ungueale (4). È importante verificare se l'abrasione meccanica o chimica dell'unghia possa aumentare il trattamento farmacologico topico migliorando la permeazione dei farmaci (5, 2).						
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?							
GIUDI ZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERA ZIONI AGGIUNTIVE		
o Trivi al o Small ● Modera te o Large o Varies o Don't know	I criteri di inclusione nella revisione erano: PARTECIPANTI: popolazione di qualunque età e genere che presentano infezione fungina a carico dell'unità ungueale. INTERVENTO: ablazione e rimozione (meccanica e/o chimica) in combinazione con terapia farmacologica TOPICA CONFRONTO: solo terapia farmacologica TOPICA È stata effettuata una ricerca bibliografica dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 3 ottobre 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche (SR). Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati sono stati individuati 753 records. Sette studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti (In appendice il PRISMA flow diagram con la selezione degli studi; e la tabella con gli studi esclusi). Sono stati inclusi 2 RCTs (6, 7) con un totale di 212 partecipanti. Bassiri-Jahromi 2012 include 70 partecipanti con micosi delle unghie delle mani e dei piedi. La diagnosi di infezione fungina era basata su morfologia microscopica e cultura. L'età media dei partecipanti era di 50 anni. I trattamenti a confronto erano fluconazolo 1% verso fluconazolo 1% più urea 40% una volta al giorno per 6 mesi. La valutazione degli esiti è stata effettuata alla fine del trattamento. Lo studio è stato condotto in Iran. Paul 2013 include 142 partecipanti con micosi di almeno un grosso dito del piede. L'età media era di 47 anni. La diagnosi di infezione fungina era basata su morfologia microscopica e cultura. I trattamenti a confronto erano: Amorolfine 5% smalto due volte la settimana per 9 mesi verso trattamento sequenziale con ablazione chimica dell'unghia con unguento contenente urea 40% seguito da ciclopirox crema per 8 settimane e ciclopirox smalto per 25 settimane. La valutazione degli esiti è stata effettuata alla fine del trattamento e dopo 3 mesi dalla fine del trattamento. Lo studio è stato condotto in 17 centri in Francia e Tunisia.						
	Esiti		Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effett o relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
			Rischio con solo terapia farmacologica TOPICA	Rischio con ablazione e rimozione (meccanica e chimica in combinazione con terapia farmacologica TOPICA			
	mycological cure end of treatment follow up: intervallo 6 mesi a 9 mesi		Popolazione in studio		RR 1.24 (1.01 a 1.53)	208 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
			53 per 100	66 per 100 (54 a 82)			
clinical cure		Popolazione in studio		RR	208		

	end of treatment follow up: intervallo 6 mesi a 9 mesi	29 per 100	58 per 100 (14 a 100)	1.98 (0.47 a 8.37)	(2 RCT) ^{1,2}	⊕○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
	clinical cure at follow up follow up: medio 12 mesi	Popolazione in studio		RR 3.17 (1.81 a 5.54)	142 (1 RCT) ¹	⊕○○ ○ Molto bassa ^{a,c}
		17 per 100	54 per 100 (31 a 94)			
1. Paul , C, Coustou , D, Lahfa, M, Bulai-Livideanu , C, Doss, N, Mokthar, I, Turki, H, et al, . A Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study Comparing the Efficacy, Safety and Cost-Effectiveness of a Sequential Therapy with RV4104A Ointment, Ciclopiroxolamine Cream and Ciclopirox Film-Forming Solution with Amorolfine Nail Lacquer Alone in Dermatophytic Onychomycosis. Dermatology; 2013. 2. Bassiri-Jahromi, S, Ehsani, AH,, Mirshams-Shahshahani M, M, Jamshidi B, B. A comparative evaluation of combination therapy of fluconazole 1% and urea 40% compared with fluconazole 1% alone in a nail lacquer for treatment of onychomycosis: therapeutic trial. Journal of Dermatological Treatment; 2012. a. abbassato di un livello per rischio di bias: uno studio ad alto rischio di performance e detection bias, uno studio finanziato dall'industria b. abbassato di 2 livelli per imprecisione della stima: meno di 100 eventi. Gli intervalli di confidenza includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni c. abbassato di 2 livelli per imprecisione: meno di 100 eventi *Paul 2013: clinical cure: disappearance of all lesions on each nail or residual disease of no more than 10% of the original total diseased surface; Mycological cure: negative mycology comprising both negative direct microscopy and negative culture. Bassiri-Jahromi 2012: clinical cure: not defined In appendice i forest plot e la valutazione del rischio di bias degli studi inclusi.						
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?						
GIUDI ZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERA ZIONI AGGIUNTIVE

● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
		Rischio con solo terapia farmacologica TOPICA	Rischio con ablazione e rimozione (meccanica e chimica in combinazione con terapia farmacologica TOPICA)			
	treatment discontinuation follow up: mediana 9 mesi	Popolazione in studio		RR 0.40 (0.08 a 1.99)	142 (1 RCT) ¹	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
		7 per 100	3 per 100 (1 a 14)			
	at least 1 AE follow up: medio 9 mesi	Popolazione in studio		RR 0.62 (0.34 a 1.14)	142 (1 RCT) ¹	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
30 per 100		18 per 100 (10 a 34)				
local tolerability good or very good follow up: medio 9 mesi	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.97 a 1.03)	142 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^a	
	100 per 100	100 per 100 (97 a 100)				
1. Paul , C, Coustou , D, Lahfa, M, Bulai-Livideanu , C, Doss, N, Mokthar, I, Turki, H, et al, . A Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study Comparing the Efficacy, Safety and Cost-Effectiveness of a Sequential Therapy with RV4104A Ointment, Ciclopiroxolamine Cream and Ciclopirox Film-Forming Solution with Amorolfine Nail Lacquer Alone in Dermatophytic Onychomycosis. Dermatology; 2013. a. abbassato di un livello per rischio di bias: uno studio ad alto rischio di performance e detection bias, uno studio finanziato dall'industria b. abbassato di 2 livelli per imprecisione della stima: meno di 100 eventi. Gli intervalli di confidenza includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni In appendice i forest plot e la valutazione del rischio di bias degli studi inclusi.						
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?						
GIUDICI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERA

ZI		ZIONI AGGIUNTIVE
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Complessivamente la fiducia nelle prove è MOLTO BASSA a causa principalmente della grande imprecisione delle stime, e per i rischi di distorsione degli studi (per performance e detection bias e uno degli studi è stato finanziato dall'industria).	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDI ZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERA ZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably not important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 28 ottobre 2023, senza alcuna limitazione per disegno di studio, di data e di lingua di pubblicazione. La strategia di ricerca ha identificato 446 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 14 referenze. Nessuno studio è stato incluso.	Il panel ritiene che la gran parte dei pazienti riferiscono una resistenza ad iniziare il trattamento ma, una volta accettato, risultano essere soddisfatti.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 28 ottobre 2023, senza alcuna limitazione per disegno di studio o lingua di pubblicazione. La strategia di ricerca ha identificato 446 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 14 referenze. Nessuno studio è stato incluso. Si riportano i dati di Treatment discontinuation trovati nello studio incluso Paul 2013.	Il panel ritiene che, in base alla esperienza clinica: Il trattamento chimico:

know

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischi o con solo terapia farmacologica TOPICA	Rischi o con ablazione e rimozione (meccanica e chimica in combinazione con terapia farmacologica TOPICA)				
treatment discontinuation follow up: mediana 9 mesi	Popolazione in studio		RR 0.40 (0.08 a 1.99)	142 (1 RCT) ¹	⊕○ ○○ Molto bassa ^{a,b}	
	7 per 100	3 per 100 (1 a 14)				

1. , , Paul C, Coustou D,Lahfa M,Bulai-Livideanu C,Doss N,Mokhtar I,Turki H et al. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study Comparing the Efficacy, Safety and Cost-Effectiveness of a Sequential Therapy with RV4104A Ointment, Ciclopiroxolamine Cream and Ciclopirox Film-Forming Solution with Amorolfine Nail Lacquer Alone in Dermatophytic Onychomycosis. Dermatology; 2013.

a. abbassato di un livello per rischio di bias: uno studio ad alto rischio di performance e detection bias, uno studio finanziato dall'industria

b. abbassato di 2 livelli per imprecisione della stima: meno di 100 eventi. Gli intervalli di confidenza includono apprezzabili benefici e apprezzabili danni

- non avviene nell'immediato ma richiede l'applicazione quotidiana del cheratolitico e la sua occlusione. Per quanto concerne i tempi, è difficoltoso stimare le tempistiche necessarie per arrivare al risultato finale; pertanto, può essere anche un costo aggiuntivo da sostenere.

- con il trattamento chimico si possono verificare eventi avversi come reazioni infiammatorie, allergiche o da ustione a carico dei tessuti molli peri ungueali per diffusione dell'agente cheratolitico. Complicanze particolarmente difficili da gestire nei pazienti fragili.

Per quanto riguarda

		l'approccio meccanico: - rimuove il tessuto infetto, con strumentazione rotante e non rotante, nell'immediato e in breve tempo. - interviene direttamente e selettivamente sulla sola porzione di unghia che presenta l'infezione preservando la parte di unghia sana e i tessuti peri ungueali. - nel caso di onicomicosi subungueale disto-laterali lievi/moderate/severe, nel caso di onicomicosi subungueale prossimale o nell'onicomicosi totale, nonostante ci sia un'alterazione dell'aspetto estetico della lamina, l'approccio meccanico permette di ottenere nell'immediato un miglioramento della
--	--	---

		sintomatologia incentivando così la compliance del paziente.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 28 ottobre 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 446 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 14 referenze. Nessuno studio è stato incluso.	Il panel ritiene che, in base alla esperienza clinica: Il trattamento chimico: - non avviene nell'immediato ma richiede l'applicazione quotidiana del cheratolitico e la sua occlusione. Per quanto concerne i tempi, è difficoltoso stimare le tempistiche necessarie per arrivare al risultato finale; pertanto, può essere anche un costo aggiuntivo da sostenere. - con il trattamento chimico è difficoltosa la gestione

		domiciliare soprattutto nei pazienti fragili per età e comorbidità. - con il trattamento chimico è difficoltoso intervenire in maniera selettiva sulla sola porzione di lamina infetta per possibilità di diffusione dell'agente interessando così la parte di unghia sana. - con il trattamento chimico si possono verificare eventi avversi come reazioni infiammatorie, allergiche o da ustione a carico dei tessuti molli peri ungueali per diffusione dell'agente cheratolitico. Complicanze particolarmente difficili da gestire nei pazienti fragili. Per quanto riguarda l'approccio meccanico: - rimuovere il tessuto infetto, con strumentazione
--	--	--

		rotante e non rotante, nell'immediato e in breve tempo. - intervenire direttamente e selettivamente sulla sola porzione di unghia che presenta l'infezione preservando la parte di unghia sana e i tessuti peri ungueali.
--	--	---

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

FEASIBILITY	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

In una popolazione di qualunque età e genere che presentano infezione fungina a carico dell'unità ungueale il panel suggerisce l'ablazione e rimozione (meccanica e chimica) in combinazione con terapia farmacologica TOPICA) rispetto alla solo terapia farmacologica TOPICA (**Certeza delle prove: molto bassa; Forza della raccomandazione: condizionata a favore**)

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

1. Frazier, W. T., Santiago-Delgado, Z. M., Stupka, K. C., 2nd. Onychomycosis: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician; Oct 1 2021.
2. Aggarwal, R., Targhotra, M., Kumar, B., Sahoo, P. K., Chauhan, M. K.. Treatment and management strategies of onychomycosis. J Mycol Med; Jun 2020.
3. Di Chiacchio, N., Kadunc, B. V., de Almeida, A. R., Madeira, C. L.. Nail abrasion. J Cosmet Dermatol; Jul 2003.
4. Baswan, S., Kasting, G. B., Li, S. K., Wickett, R., Adams, B., Eurich, S., Schamper, R.. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. Mycoses; May 2017.
5. Murdan, S.. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs. Expert Opin Drug Deliv; Nov 2008.
6. Bassiri-Jahromi, S, Ehsani, AH,, Mirshams-Shahshahani M, M, Jamshidi B, B. A comparative evaluation of combination therapy of fluconazole 1% and urea 40% compared with fluconazole 1% alone in a nail lacquer for treatment of onychomycosis: therapeutic trial. Journal of Dermatological Treatment; 2012.
7. Paul , C, Coustou , D, Lahfa, M, Bulai-Livideanu , C, Doss, N, Mokhtar, I, Turki, H, et al . A Multicenter, Randomized, Open-Label, Controlled Study Comparing the Efficacy, Safety and Cost-Effectiveness of a Sequential Therapy with RV4104A Ointment, Ciclopiroxolamine Cream and Ciclopirox Film-Forming Solution with Amorolfine Nail Lacquer Alone in Dermatophytic Onychomycosis. Dermatology; 2013.



PRISMA Flow Diagram Q1

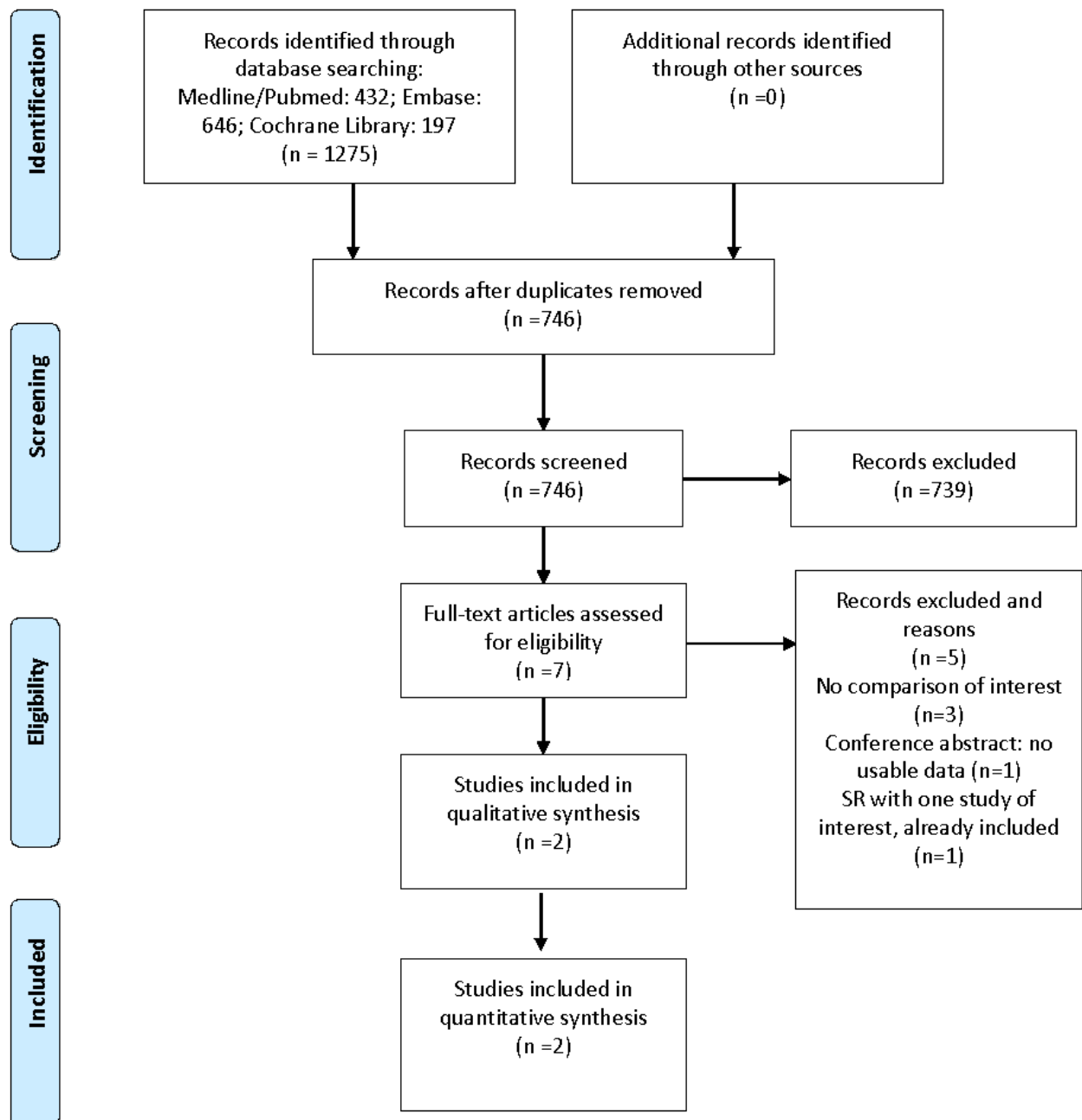
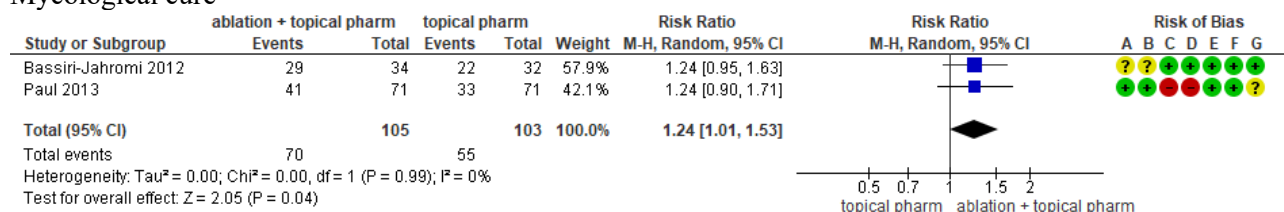


Tabella studi esclusi Q1

Referenza	Motivo di esclusione
1. Ferrari J. Fungal toenail infections. BMJ Clin Evid. 2014 Mar 13;2014:1715. PMID: 24625577; PMCID: PMC3952548.	No comparison of interest
2. Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD012093.	No comparison of interest
3. Lipner S.R.; Vlahovic T.C.; Elewski B.; Ghannoum M.; Joseph W.S. Onychomycosis dermatophytoma treatment: A systematic review of the literature. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology (2023) 16:4 Supplement 1 (S22).	Conference abstract. No usable data
4. Hay RJ, Roberts DT, Doherty VR, Richardson MD, Midgley G. The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation. Clin Exp Dermatol. 1988 May;13(3):164-7.	No comparison of interest. The study assesses the effect of the same treatment done by patients themselves or by the physician. No study design of interest: Not RCT
5. Hay RJ, Roberts DT, Doherty VR, Richardson MD, Midgley G. The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation. Clin Exp Dermatol. 1988 May;13(3):164-7.	No comparison of interest. The study assesses the effect of the same treatment done by patients themselves or by the physician. No study design of interest: Not RCT
6. Dars S, Banwell HA, Matricciani L. The use of urea for the treatment of onychomycosis: a systematic review. J Foot Ankle Res. 2019 Apr 11;12:22.	Only one of the included studies met our inclusion criteria and it was already been found by our search and included

Forest plot e valutazione del Rischio di Bias

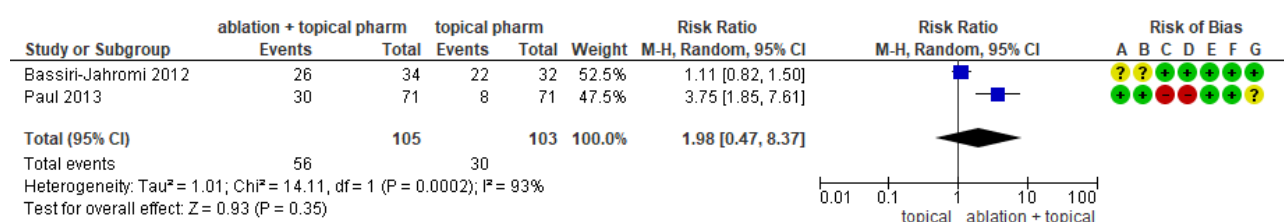
Mycological cure



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

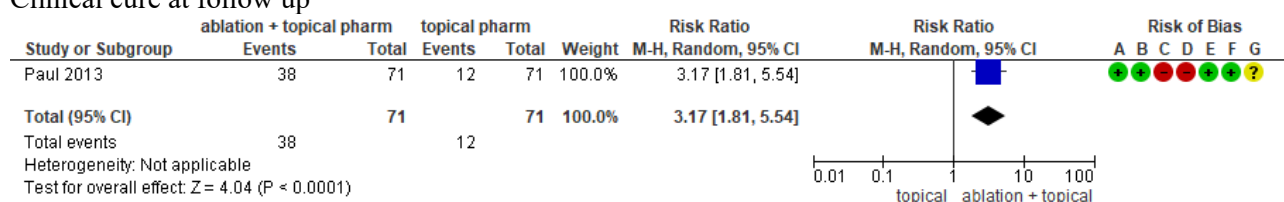
Clinical cure end of treatment



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

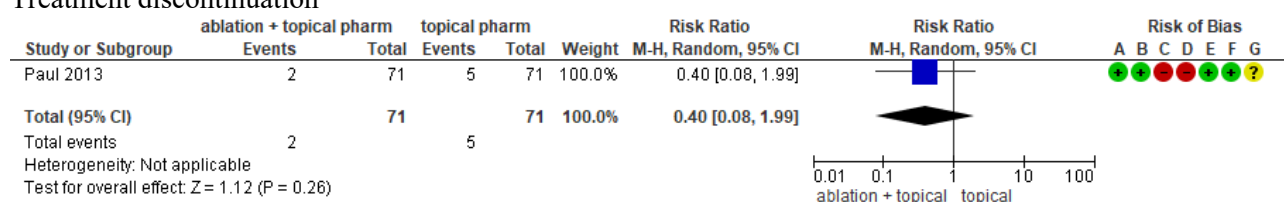
Clinical cure at follow up



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Treatment discontinuation



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

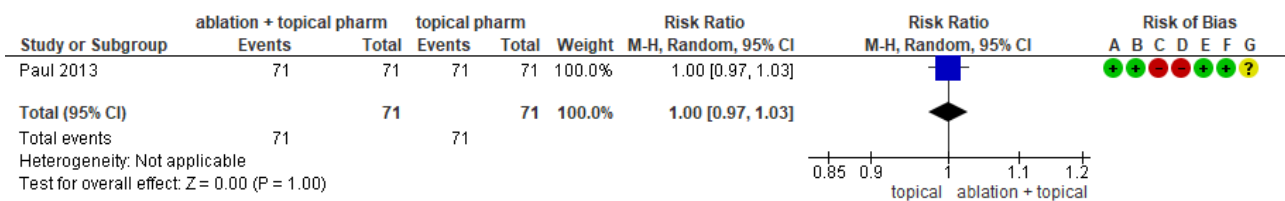
Participants with at least one adverse event



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Local tolerability good or very good



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

APPENDICE B

STRATEGIE DI RICERCA, EtD e PRISMA FLOW Q2

STRATEGIE DI RICERCA Q2

PUBMED

26/12/2023

Totale di records: 434

("fungal nail infection"[Title/Abstract] OR "fungal nail infections"[Title/Abstract] OR "nail infection"[Title/Abstract] OR "nail infections"[Title/Abstract] OR "Nail fungus"[Title/Abstract] OR "tinea unguium"[Title/Abstract] OR "Onychomycosis"[Title/Abstract] OR "onychomycoses"[Title/Abstract] OR "Onychomycosis"[MeSH Terms])

AND

"ablation"[Title/Abstract] OR "ablations"[Title/Abstract] OR "ablation technique"[Title/Abstract] OR "ablation techniques"[Title/Abstract] OR "Ablation Techniques"[MeSH Terms] OR "nail removal"[Title/Abstract] OR "toenail removal"[Title/Abstract] OR "antifungal medications"[All Fields] OR "antifungal medication"[All Fields] OR "antifungal agents"[All Fields] OR "antifungal agent"[All Fields] OR "antifungal drug"[All Fields] OR "antifungal drugs"[All Fields] OR "Therapeutic Fungicide"[All Fields] OR "Therapeutic Fungicides"[All Fields] OR "Antifungal Antibiotics"[All Fields] OR "urea ointment"[Title/Abstract] OR "urea"[Title/Abstract] OR "Debridement"[Title/Abstract] OR "Unbridling"[Title/Abstract] OR "paraffin"[MeSH Terms] OR "paraffin"[Title/Abstract] OR "paraffins"[Title/Abstract] OR "paraffine"[Title/Abstract] OR "Polyacrylamide"[Title/Abstract] OR "Salicylic acid"[Title/Abstract] OR "Salicylic Acid"[MeSH Terms] OR "Colloidal Sulphur"[Title/Abstract] OR "Mandelic acid"[Title/Abstract] OR "ciclopirox"[MeSH Terms] OR "ciclopirox"[All Fields] OR "bifonazol"[Title/Abstract] OR "bifonazole"[Supplementary Concept] OR "bifonazole"[Title/Abstract] OR "clotrimazole"[MeSH Terms] OR "clotrimazole"[Title/Abstract] OR "clotrimazol"[Title/Abstract] OR "econazole"[MeSH Terms] OR "econazole"[Title/Abstract] OR "econazol"[Title/Abstract] OR "fenticonazole"[Supplementary Concept] OR "fenticonazole"[Title/Abstract] OR "fluconazole"[MeSH Terms] OR "fluconazole"[All Fields] OR "fluconazol"[Title/Abstract] OR "ketoconazole"[MeSH Terms] OR "ketoconazole"[Title/Abstract] OR "ketoconazol"[Title/Abstract] OR "ketoconazole"[Title/Abstract] OR "isoconazole"[Supplementary Concept] OR "isoconazole"[Title/Abstract] OR "miconazole"[MeSH Terms] OR "miconazole"[Title/Abstract] OR "miconazol"[Title/Abstract] OR "sulconazole"[Supplementary Concept] OR "sulconazole"[Title/Abstract] OR "tioconazole"[Supplementary Concept] OR "tioconazole"[Title/Abstract] OR "Terbinafine"[Title/Abstract] OR "naftifine"[Title/Abstract] OR "Terbinafine"[MeSH Terms] OR "naftifine"[Supplementary Concept] OR "chlormidazole"[Supplementary Concept] OR "chlormidazole"[All Fields] OR "omoconazole"[Supplementary Concept] OR "omoconazole"[All Fields] OR "sertaconazole"[Supplementary Concept] OR "sertaconazole"[All Fields] OR "flutrimazole"[Supplementary Concept] OR "flutrimazole"[All Fields] OR "eberconazole"[Supplementary Concept] OR "eberconazole"[All Fields] OR "voriconazole"[MeSH Terms] OR "voriconazole"[All Fields] OR "voriconazol"[All Fields] OR "itraconazole"[MeSH Terms] OR "itraconazole"[All Fields] OR "itraconazol"[All Fields] OR "itraconazole" OR "posiconazole"[All Fields] OR "undecylenic acid"[Supplementary Concept] OR "undecylenic acid"[All Fields] OR "sulbentine"[All Fields] OR "ethyl p hydroxybenzoate"[Supplementary Concept] OR "ethyl p hydroxybenzoate"[All Fields] OR "ethylparaben"[All Fields] OR "selenium disulfide"[All Fields] OR "diamthazole"[Supplementary Concept] OR "diamthazole"[All Fields] OR "tolnaftate"[MeSH Terms] OR "tolnaftate"[All Fields] OR "tolcyclate"[All Fields] OR "flucytosin"[All Fields] OR "flucytosine"[MeSH Terms] OR "flucytosine"[All Fields] OR "griseofulvin"[MeSH Terms] OR "griseofulvin"[All Fields] OR "griseofulvine"[All Fields] OR "amphotericin b"[All Fields] OR "nistatin"[All Fields] OR "nistatine"[All Fields]

AND

("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract])
AND Filters: Humans

Embase

27/12/2023

Totale di records: 372

('onychomycosis'/exp OR 'onychomycosis' OR 'fungal nail infection':ti,ab OR 'fungal nail infections':ti,ab OR 'nail infections':ti,ab OR 'nail infection':ti,ab OR 'nail fungus':ti,ab OR 'tinea unguium':ti,ab)

AND

('clotrimazole'/exp OR 'clotrimazole' OR 'econazole'/exp OR 'econazole' OR 'fenticonazole'/exp OR 'fenticonazole' OR 'fluconazole'/exp OR 'fluconazole' OR 'ketoconazole'/exp OR 'ketoconazole' OR 'isoconazole'/exp OR 'isoconazole' OR 'miconazole'/exp OR 'miconazole' OR 'sulconazole'/exp OR 'sulconazole' OR 'tioconazole'/exp OR 'tioconazole' OR 'terbinafine'/exp OR 'terbinafine' OR 'naftifine'/exp OR 'naftifine' OR 'chlormidazole'/exp OR 'chlormidazole' OR 'ablation therapy':ti,ab OR 'ablation therapies':ti,ab OR 'ablation therapy'/exp OR 'ablation therapy' OR 'nail removal' OR 'toenail removal' OR 'antifungal agent'/exp OR 'antifungal agent' OR 'therapeutic fungicide*' OR 'ciclopirox'/exp OR ciclopirox OR 'bifonazole':ab,ti OR 'urea ointment' OR 'antifungal medication*' OR 'antifungal antibiotic*' OR ablation*:ti,ab OR 'paraffin'/exp OR 'paraffin' OR polyacrylamide OR 'salicylic acid'/exp OR 'salicylic acid' OR 'colloidal sulphur' OR 'mandelic acid'/exp OR 'mandelic acid' OR urea:ti,ab OR debridement:ti,ab OR unbridling:ti,ab OR 'omoconazole'/exp OR 'omoconazole' OR 'sertaconazole'/exp OR 'sertaconazole' OR 'flutrimazole'/exp OR 'flutrimazole' OR 'eberconazole'/exp OR 'eberconazole' OR 'vomiconazole' OR 'itraconazole'/exp OR 'itraconazole' OR 'posiconazole' OR 'undecylenic acid'/exp OR 'undecylenic acid' OR 'sulbentine'/exp OR 'sulbentine' OR 'ethylparaben'/exp OR 'ethylparaben' OR 'selenium disulfide'/exp OR 'selenium disulfide' OR 'dimazole'/exp OR 'dimazole' OR 'tolnaftate'/exp OR 'tolnaftate' OR 'tolcyclate'/exp OR 'tolcyclate' OR 'flucytosine' OR 'griseofulvin'/exp OR 'griseofulvin' OR 'amphotericin b'/exp OR 'amphotericin b' OR 'nistatin'/exp OR 'nistatin')

AND

([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial')

AND [humans]/lim AND [embase]/lim

Cochrane Library:

Totale di records: 631

Date Run: 26/12/2023 18:08:11

ID Search Hits

#16 ((onychomycoses OR onychomycosis OR fungal nail infection OR fungal nail infections OR nail infections OR nail infection OR nail fungus OR tinea unguium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1350

#17 MeSH descriptor: [Onychomycosis] explode all trees 350

#18 #16 OR #17 1350

#19 MeSH descriptor: [Ablation Techniques] explode all trees 7729

#20 MeSH descriptor: [Antifungal Agents] explode all trees 2058

#21 MeSH descriptor: [Ciclopirox] explode all trees 73

#22 MeSH descriptor: [Clotrimazole] explode all trees 259

#23 MeSH descriptor: [Econazole] explode all trees 60

#24 MeSH descriptor: [Miconazole] explode all trees 247

#25 MeSH descriptor: [Paraffin] explode all trees 87

#26 MeSH descriptor: [Fluconazole] explode all trees 702

#27 MeSH descriptor: [Ketoconazole] explode all trees 616

#28 MeSH descriptor: [Voriconazole] explode all trees 242

#29 MeSH descriptor: [Itraconazole] explode all trees 603

#30 MeSH descriptor: [Tolnaftate] explode all trees 26

#31 MeSH descriptor: [Flucytosine] explode all trees 62

#32 MeSH descriptor: [Griseofulvin] explode all trees 100

#33 ('ablation therapy' OR 'ablation therapies' OR 'nail removal' OR 'toenail removal' OR 'therapeutic fungicide' OR 'therapeutic fungicides' OR 'ciclopirox' OR 'bifonazole' OR 'urea ointment' OR 'urea' OR 'antifungal medication' OR 'antifungal antibiotic' OR ablation OR 'antifungal medications' OR 'antifungal antibiotics' OR ablations OR bifonazol OR bifonazole OR clotrimazole OR clotrimazol OR econazole OR fenticonazole OR fluconazole OR fluconazol OR ketoconazole OR isoconazole OR miconazole OR miconazol OR sulconazole OR tioconazole OR Terbinafine OR naftifine OR paraffin OR paraffins OR paraffine OR Polyacrylamide OR 'Salicylic acid' OR 'Colloidal Sulphur' OR 'Mandelic acid' OR Debridement OR Unbridling OR 'chlormidazole' OR 'omoconazole' OR 'sertaconazole' OR 'flutrimazole' OR 'eberconazole' OR 'vomiconazole' OR 'itraconazole' OR 'posiconazole' OR 'undecylenic acid' OR 'sulbentine' OR 'ethylparaben' OR 'selenium disulfide' OR 'dimazole' OR 'tolnaftate' OR 'tolcyclate' OR 'flucythosine' OR 'griseofulvin' OR 'amphotericin b' OR 'nistatin'):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 37592

#34 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 42361

#35 #18 AND #34 in Cochrane Reviews, Trials 631

ETD Q2

DOMANDA

Dovrebbe ablazione e rimozione (meccanica o chimica) in combinazione con terapia sistemica vs solo terapia sistemica essere utilizzato per popolazione di qualunque età e genere con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede	
POPULATION:	popolazione di qualunque età e genere con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede
INTERVENTION:	ablazione e rimozione (meccanica o chimica) in combinazione con terapia sistemica
COMPARISON:	solo terapia sistemica
MAIN OUTCOMES:	urea + terapia sistemica complete cure rate (mycological + clinical); urea + terapia sistemica drop out; debridement aggressivo complete cure; debridement aggressivo mycological cure; debridement aggressivo clinical cure; debridement aggressivo drop out; debridement aggressivo qualità della vita- frequenza dei sintomi; debridement aggressivo qualità della vita -fastidiosità dei sintomi; debridement aggressivo qualità della vita- problemi estetici; debridement aggressivo qualità della vita - problemi con attività fisica ; debridement aggressivo qualità della vita - problematicità complessiva ; debridement aggressivo Qualità della vita - stigma ; debridement aggressivo soddisfazione per il trattamento;
SETTING:	ambulatoriale
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun COI dichiarato

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	L'onicomicosi è un'infezione fungina delle unghie causata da dermatofiti, non dermatofiti e lieviti, che provoca unghie fragili, scolorite e ispessite. È una delle patologie ungueali più comuni e può causare dolore, disagio, difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e influire negativamente sulla qualità della vita del paziente. La terapia è un processo di lunga durata e deve essere individualizzata in base al grado di coinvolgimento dell'unghia del paziente, all'organismo infettante, alle co-morbilità, ai farmaci concomitanti, ai costi e alle preferenze (1, 2). L'abrasione meccanica o chimica dell'unghia mira a ridurre lo spessore della lamina ungueale, con conseguente maggiore comfort per il paziente, e a diminuire la massa fungina critica (3). La riduzione della massa fungina può contribuire ad aumentare l'efficacia del trattamento sistemico. Anche il paziente trarrà beneficio dall'assottigliamento della lamina ungueale, sia per il sollievo dal dolore che per il risultato estetico. È importante verificare se l'abrasione meccanica o chimica dell'unghia possa aumentare l'efficacia del trattamento farmacologico sistemico.	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	I criteri di inclusione nella revisione erano: PARTECIPANTI: popolazione di qualunque età e genere che presentano infezione fungina a carico dell'unità ungueale. INTERVENTO: ablazione e rimozione (meccanica e chimica) in combinazione con terapia farmacologica sistemica) CONFRONTO: solo terapia farmacologica sistemica È stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 26 dicembre 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche (SR). Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati sono stati individuati 925 records. Quindi studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti (In appendice il flow diagram con la selezione degli studi e la tabella studi esclusi). Sono stati inclusi 2 RCTs riportati in 5 pubblicazioni (4, 5, 6, 7, 8) con un totale di 564 partecipanti. Arenas 1991 include 60 partecipanti con onicomicosi del primo dito del piede. La diagnosi di infezione fungina era basata su esame fisico o esami di laboratorio. L'età media dei partecipanti era di 40.5 anni. I	

trattamenti a confronto erano Itraconazole (100 mg daily) o Griseofulvin (500 mg daily) verso gli stessi trattamenti più urea 40% con cerotto occlusivo cambiato una volta alla settimana per 6 mesi. Se il trattamento con griseofulvina non mostrava miglioramenti dopo un mese di trattamento, la dose veniva raddoppiata. Questo si è verificato in tutti i pazienti che hanno ricevuto griseofulvina. La valutazione degli esiti è stata effettuata alla fine del trattamento. Lo studio è stato condotto in Messico.

Jennings 2006 è uno studio multicentrico che include 504 partecipanti con micosi di almeno un grosso dito del piede. L'età media era di 49 anni. La diagnosi di infezione fungina era basata su morfologia microscopica e cultura. I trattamenti a confronto erano: terbinafine 250 mg/die per 3 mesi verso lo stesso trattamento più debridement meccanico. Debridement è stato effettuato al baseline, e alle settimane 6, 12 e 24. La valutazione degli esiti è stata effettuata 8 mesi dopo la fine del trattamento. Lo studio è stato condotto in 33 centri podologici in USA.

Esiti	Effetto assoluto anticipato * (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con solo terapia sistemica	Rischio con ablazione e rimozione (meccanica o chimica) in combinazione con terapia sistemica			
urea + terapia sistemica	Popolazione in studio		RR 1.02 (0.67	55 (1 RCT)	⊕○ ○ Molto
	59	60 per			

	complete cure rate (mycological + clinical) follow up: medio 6 mesi	per 100	100 (40 a 94)	a 1.58)		bassa ^{a,b}
	urea + terapia sistemica drop out follow up: medio 6 mesi	Popolazione in studio		RR 0.67 (0.12 a 3.71)	60 (1 RCT)	⊕○ ○ Molto bassa ^{a,b}
		10 per 100	7 per 100 (1 a 37)			
	debride ment aggressivo complete cure follow up: medio 12 mesi	Popolazione in studio		RR 1.16 (0.91 a 1.48)	489 (1 RCT)	⊕⊕ ○ Bassa ^{c,d}
		33 per 100	38 per 100 (30 a 48)			
	debride ment aggressivo mycological cure follow up: medio 12 mesi	Popolazione in studio		RR 1.08 (0.95 a 1.23)	489 (1 RCT)	⊕⊕ ○ Bassa ^{c,d}
		63 per 100	68 per 100 (59 a 77)			
	debride	Popolazione in studio		RR	489	⊕⊕

	ment aggressivo clinical cure follow up: medio 12 mesi	51 per 100	60 per 100 (51 a 70)	1.16 (0.99 a 1.36)	(1 RCT)	⊕○ Modera ta ^d
	debride ment aggressivo drop out follow up: medio 6 mesi	Popolazione in studio		RR 0.70 (0.45 a 1.09)	504 (1 RCT)	⊕⊕ ○ Bassa ^{d,e}
		16 per 100	11 per 100 (7 a 18)			
	debride ment aggressivo qualità della vita- frequenza dei sintomi valutato con: OnyCOE- tTM. scala 0-100- punteggi più alti: miglioram ento follow up: medio 12	trattamento combinato (n:246): punteggio medio: 76.2solo terapia sistemica :(n: 243) punteggio medio 73.7		-	(1 RCT)	⊕⊕ ○ Bassa ^{f,g}

	mesi					
	debride ment aggressivo qualità della vita - fastidiosit à dei sintomi valutato con: OnyCOE- tTM. scala 0-100- punteggi più alti: miglioram ento follow up: medio 12 mesi	trattamento combinato (n:246): punteggio medio: 81.1 solo terapia sistemica :(n: 243) punteggio medio 80.5	-	(1 RCT)	⊕⊕ ○○ Bassa ^{f,g}	
	debride ment aggressivo qualità della vita- problemi estetici valutato con: OnyCOE- tTM. scala 0-100-	trattamento combinato (n:246): punteggio medio: 75.7 solo terapia sistemica :(n: 243) punteggio medio 74.7	-	(1 RCT)	⊕⊕ ○○ Bassa ^{f,g}	

	punteggi più alti: miglioramento follow up: medio 12 mesi					
	debridement aggressivo qualità della vita - problemi con attività fisica valutato con: trattamento combinato (n:246): punteggio medio: 76.2 solo terapia sistemica :(n: 243) punteggio medio 73.7 OnyCOE-tTM. scala	trattamento combinato (n:246): punteggio medio: 77.5 solo terapia sistemica :(n: 243) punteggio medio 78.1	-	(1 RCT)	⊕⊕ ○○ Bassa ^{f,g}	

	0-100- punteggi più alti: miglioram ento follow up: medio 12 mesi				
	debride ment aggressivo qualità della vita - problemat icità complessi va valutato con: OnyCOE- tTM. scala 0-100- punteggi più alti: miglioram ento follow up: medio 12 mesi	trattamento combinato (n:246): punteggio medio: 65.8 solo terapia sistemica :(n: 243) punteggio medio 65.0	-	(1 RCT)	⊕⊕ ○○ Bassa ^{f,g}
	debride ment aggressivo Qualità	trattamento combinato (n:246): punteggio medio: 74.5 solo terapia sistemica	-	(1 RCT)	⊕⊕ ○○ Bassa ^{f,g}

	della vita - stigma valutato con: OnyCOE-tTM. scala 0-100- punteggi più alti: miglioramento follow up: medio 12 mesi	:(n: 243) punteggio medio 77.1				
	a. abbassato di un livello per rischio di bias: rischio di selection bias non chiaro, alto rischio di performance bias (studio in aperto) b. abbassato di due livelli per imprecisione della stima: i CI al 95% includono importanti benefici e imprtanti danni c. abbassato di un livello per imprecisione della stima. I CI al 95% includono importanti benfici ma anche danni d. abbassato di un livello per rischio di bias: alto rischio di performance bias (studio open label) e alto rischio di attrition bias e. abbassato di un livello per imprecisione della stima: OIS non raggiunto f. abbassato di un livello per rischio di bias: alto rischio di performance bias e detection bias (studio open label) e alto rischio di attrition bias g. non sono fornite le DS; impossibile stimare l'entità della differenza fra i due gruppi In appendice i forest plot e la valutazione del rischio di bias.					

Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	In nessuno dei due studi sono riportati eventi avversi riferibili all'ablazione meccanica o chimica.	Il panel ritiene che, sulla base dell'esperienza clinica, l'utilizzo dell'urea può avere più effetti collaterali rispetto alla ablazione meccanica: con il trattamento chimico si possono verificare eventi avversi come reazioni infiammatorie, allergiche o da ustione a carico dei tessuti molli peri-ungueali per diffusione dell'agente cheratolitico. Questo può

		essere dovuto ad una impropria autosomministrazione al domicilio da parte del paziente. Viceversa, il panel ha ritenuto che gli eventi avversi della ablazione meccanica siano irrilevanti. Il giudizio del panel si riferisce al debridement meccanico ed è sui dati riportati nello studio di Jennings 2006.
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata MOLTO BASSA per il confronto urea + terapia sistemica verso terapia sistemica. Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata BASSA per il confronto debridement meccanico + terapia sistemica verso terapia sistemica. La certezza è stata abbassata per rischio di bias e imprecisione della stima.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably not important	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 dicembre 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 463 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 7 referenze. Nessuno studio è stato trovato.	Il panel ritiene che alcuni pazienti possono avere resistenza ad iniziare il trattamento per problemi estetici ma una volta spiegata la ragione della rimozione ed iniziato il trattamento, i pazienti sono soddisfatti

uncertain ty or variabilit y ☐ No importan t uncertain ty or variabilit y		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDI ZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZ IONI AGGIUNTIVE
☐ Favo rs the comparis on ☐ Probabl y favors the comparis on ☐ Does not favor either the intervent ion or the comparis		

on • Probab ly favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDI ZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZ IONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabl y no ○ Probabl y yes • Yes ○ Varies ○ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 dicembre 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 463 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 7 referenze. Infine, uno studio è stato incluso, lo studio di Potter 2007 (6) incluso anche per la dimensione di efficacia. Lo studio di Potter fa parte del RCT IRON-CLAD, dove sono stati arruolati pazienti con onicomicosi con l'obiettivo di valutare il trattamento con terbinafina rispetto a terbinafina più debridement aggressivo. Un totale di 504 pazienti è stato randomizzato a uno dei due gruppi di trattamento. Il questionario OnyCOE-tTM, un questionario PRO validato specifico per la malattia, è stato compilato al basale e alle settimane 6, 12, 24 e 48. Il questionario comprendeva sei scale a più item (frequenza dei sintomi, fastidio dei sintomi, problemi di aspetto, problemi di attività fisica, stigma e soddisfazione per il trattamento) e una scala a singolo item: problema generale. La scala di soddisfazione aveva tre item (cinque opzioni di risposta). Tutti gli item del questionario sono	Il panel ritiene che, in base alla loro esperienza clinica: Il trattamento chimico: - non avviene nell'immediato ma richiede l'applicazione quotidiana del cheratolitico e

stati trasformati in una scala da 0 a 100 e assegnati in modo che i punteggi più alti indicassero un migliore funzionamento. Il punteggio di ogni scala è stato calcolato come media di tutti gli item non mancanti se almeno la metà degli item che compongono la scala erano non mancanti.

Nella tabella si presentano i risultati:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con solo terapia sistemica	Rischio con ablazione e rimozione (meccanica o chimica) in combinazione con terapia sistemica			
debridement aggressivo soddisfacente per il trattamento o valutato con: OnyCOE-	trattamento combinato (n:246): punteggio medio: 80.3 solo terapia sistemica (n: 243) punteggio medio 76.2		-	(1 RCT)	⊕⊕ ○○ Bassa ^{a,b}

la sua occlusione. Per quanto concerne i tempi, è difficoltoso stimare le tempistiche necessarie per arrivare al risultato finale; pertanto, può essere anche un costo aggiuntivo da sostenere.

- con il trattamento chimico si possono verificare eventi avversi come reazioni infiammatorie, allergiche o da ustione a carico dei tessuti molli peri ungueali per diffusione dell'agente cheratolitico. Complicanze particolarmente difficili da gestire nei pazienti fragili.

tTM. scala 0-100- punteggi più alti: miglioram ento follow up: medio 12 mesi					Per quanto riguarda l'approccio meccanico: - consente di rimuovere il tessuto infetto, con strumentazione rotante da parte di personale sanitario qualificato, nell'immediato. - si interviene direttamente e selettivamente sulla sola porzione di unghia che presenta l'infezione preservando la parte di unghia sana e i tessuti peri ungueali. - nel caso di onicomicosi subungueale disto-laterali lievi/moderate/severe, nel caso di onicomicosi subungueale prossimale o
a. abbassato di un livello per rischio di bias: alto rischio di performance bias e detection bias (studio open label) e alto rischio di attrition bias b. non sono fornite le DS; impossibile stimare l'entità della differenza fra i due gruppi Inoltre, riportiamo i dati di Dropout trovati nei due studi inclusi per Efficacia (4, 5).					

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	nell'onicomicosi totale, nonostante ci sia un'alterazione dell'aspetto estetico della lamina, l'approccio meccanico permette di ottenere nell'immediato un miglioramento della sintomatologia incentivando così la compliance del paziente.
	Rischio con solo terapia sistemica	Rischio con ablazione e rimozione (meccanica o chimica) in combinazione con terapia sistemica				
urea + terapia sistemica drop out follow up: medio 6 mesi	Popolazione in studio		RR 0.67 (0.12 a 3.71)	60 (1 RCT)	⊕○ ○ Molto bassa ^{a,b}	
	10 per 100	7 per 100 (1 a 37)				
debridement aggressivo drop out follow up: medio 6 mesi	Popolazione in studio		RR 0.70 (0.45 a 1.09)	504 (1 RCT)	⊕⊕ ○ Bassa ^{c,d}	
	16 per 100	11 per 100 (7 a 18)				
a. abbassato di un livello per rischio di bias: rischio di selection bias non chiaro, alto						

	rischio di performance bias (studio in aperto) b. abbassato di due livelli per imprecisione della stima: i CI al 95% includono importanti benefici e importanti danni c. abbassato di un livello per rischio di bias: alto rischio di performance bias (studio open label) e alto rischio di attrition bias d. abbassato di un livello per imprecisione della stima: OIS non raggiunto	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 dicembre 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 463 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 7 referenze. Nessuno studio è stato incluso.	Il panel ritiene che, in base alla loro esperienza clinica: Il trattamento chimico: - non avviene nell'immediato ma richiede l'applicazione quotidiana del cheratolitico e la sua occlusione. Per quanto

		concerne i tempi, è difficoltoso stimare le tempistiche necessarie per arrivare al risultato finale; pertanto, può essere anche un costo aggiuntivo da sostenere. - con il trattamento chimico è difficoltosa la gestione domiciliare soprattutto nei pazienti fragili per età e comorbidità. - con il trattamento chimico è difficoltoso intervenire in maniera selettiva sulla sola porzione di lamina infetta per possibilità di diffusione dell'agente interessando
--	--	---

		così la parte di unghia sana. - con il trattamento chimico si possono verificare eventi avversi come reazioni infiammatorie, allergiche o da ustione a carico dei tessuti molli peri ungueali per diffusione dell'agente cheratolitico. Complicanze particolarmente difficili da gestire nei pazienti fragili. Per quanto riguarda l'approccio meccanico: - consente di rimuovere il tessuto infetto, con strumentazione rotante da parte di personale sanitario qualificato,
--	--	--

		nell'immediato. - interviene direttamente e selettivamente sulla sola porzione di unghia che presenta l'infezione preservando la parte di unghia sana e i tessuti peri ungueali.
--	--	---

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Nelle persone con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede il panel suggerisce l'utilizzo dell'ablazione e rimozione (meccanica e chimica) in combinazione con terapia farmacologica sistemica (**Certezza nelle prove: molto bassa; Forza della raccomandazione: condizionata a favore**).

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

1. Frazier, W. T., Santiago-Delgado, Z. M., Stupka, K. C., 2nd. Onychomycosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*; Oct 1 2021.
2. Aggarwal, R., Targhotra, M., Kumar, B., Sahoo, P. K., Chauhan, M. K.. Treatment and management strategies of onychomycosis. *J Mycol Med*; Jun 2020.
3. Di Chiacchio, N., Kadunc, B. V., de Almeida, A. R., Madeira, C. L.. Nail abrasion. *J Cosmet Dermatol*; Jul 2003.
4. Arenas, R., Fernández, G., Domínguez, L.. Onychomycosis treated with itraconazole or griseofulvin alone with and without a topical antimycotic or keratolytic agent. *Int J Dermatol*; Aug 1991.
5. Jennings, M. B., Pollak, R., Harkless, L. B., Kianifard, F., Tavakkol, A.. Treatment of toenail onychomycosis with oral terbinafine plus aggressive debridement: IRON-CLAD, a large, randomized, open-label, multicenter trial. *J Am Podiatr Med Assoc*; Nov-Dec 2006.
6. Potter, L. P., Mathias, S. D., Raut, M., Kianifard, F., Landsman, A., Tavakkol, A.. The impact of aggressive debridement used as an adjunct therapy with terbinafine on perceptions of patients undergoing treatment for toenail onychomycosis. *Journal of Dermatological Treatment*; 2007.
7. Potter, L. P., Mathias, S. D., Raut, M., Kianifard, F., Tavakkol, A.. The OnyCOE-t questionnaire: responsiveness and clinical meaningfulness of a patient-reported outcomes questionnaire for toenail onychomycosis. *Health Qual Life Outcomes*; Aug 15 2006.
8. Tavakkol, A., Fellman, S., Kianifard, F.. Safety and efficacy of oral terbinafine in the treatment of onychomycosis: Analysis of the elderly subgroup in improving results in ONychomycosis-concomitant lamisil® and debridement (IRON-CLAD), an open-label, randomized trial. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*; 2006.



PRISMA Flow Diagram Q2

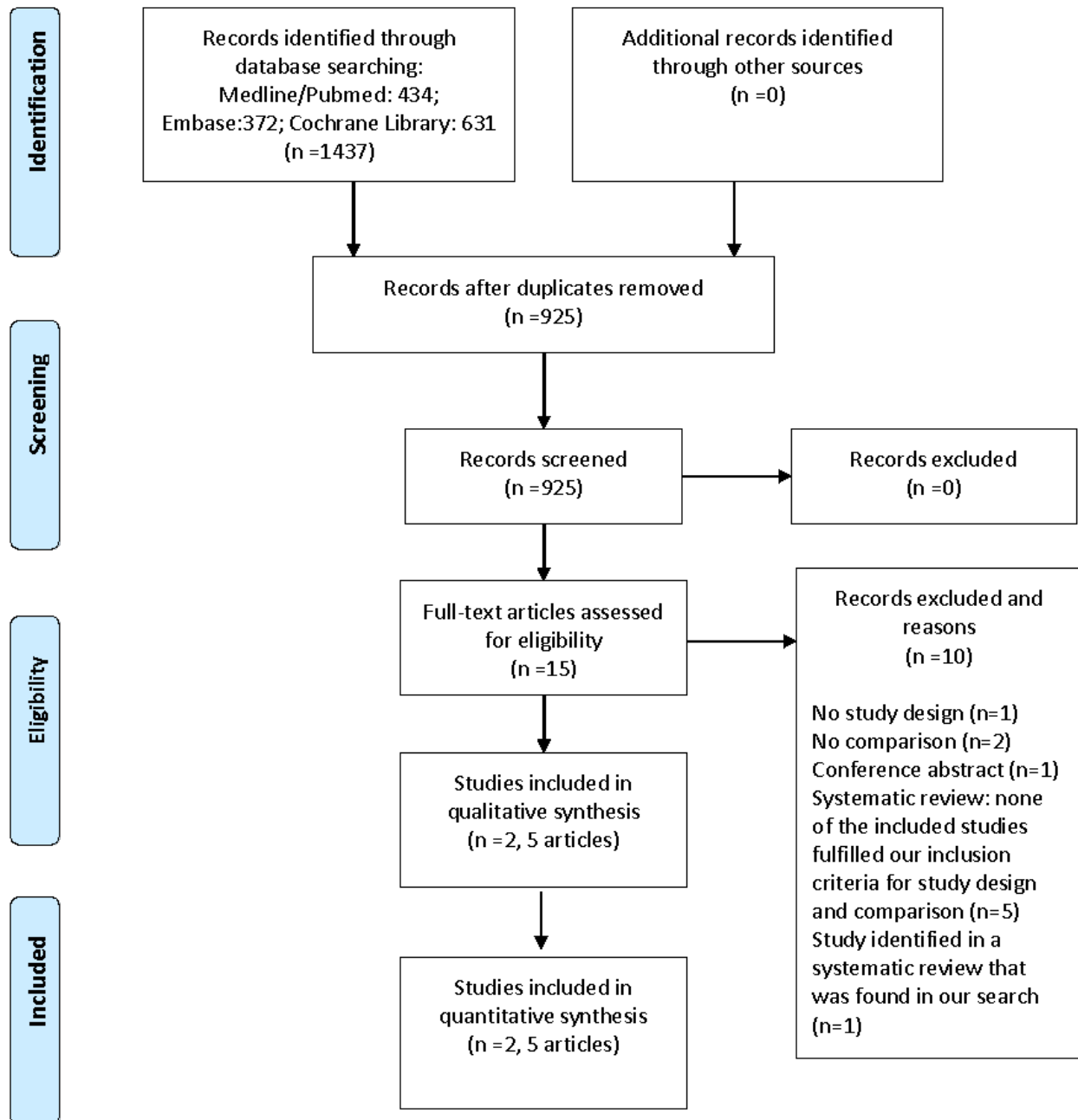
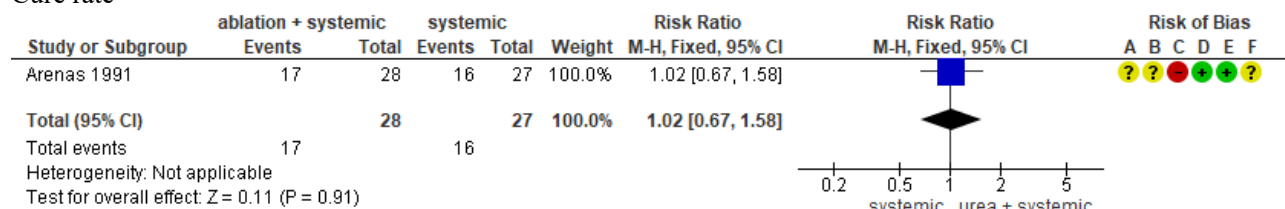


Tabella studi esclusi Q2

Referenza	Motivo di esclusione
1. Albanese G, Di Cintio R, Martini C, Nicoletti A. Short therapy for tinea unguium with terbinafine: four different courses of treatment. <i>Mycoses</i> . 1995;38(5-6):211-4.	No study design of interest
2. Alberdi E, Gómez C. Methylene blue vs methyl aminolevulinate photodynamic therapy in combination with oral terbinafine in the treatment of severe dermatophytic toenail onychomycosis: Short- and long-term effects. <i>Mycoses</i> . 2020;63(8):859-68.	No comparison of interest
3. Dars S, Banwell HA, Matricciani L. The use of urea for the treatment of onychomycosis: a systematic review. <i>Journal of foot and ankle research</i> . 2019;12:22.	Systematic review: none of the included studies fulfilled our inclusion criteria for study design and comparison
4. Fávero MLD, Bonetti AF, Domingos EL, Tonin FS, Pontarolo R. Oral antifungal therapies for toenail onychomycosis: a systematic review with network meta-analysis toenail mycosis: network meta-analysis. <i>The Journal of dermatological treatment</i> . 2022;33(1):121-30.	No comparison of interest
5. Ferrari J. Fungal toenail infections. <i>BMJ clinical evidence</i> . 2011;2011.	Systematic review that included one RCT already found by our search
6. Gupta AK, Paquet M. Systemic antifungals to treat onychomycosis in children: a systematic review. <i>Pediatric dermatology</i> . 2013;30(3):294-302.	Systematic review: none of the included studies fulfilled our inclusion criteria for study design and comparison
7. Gupta AK, Daigle D, Paquet M. Therapies for onychomycosis: A systematic review and network metaanalysis of mycologic cure. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2014;70(5):AB93.	Conference abstract
8. Gupta AK, Daigle D, Paquet M. Therapies for onychomycosis a systematic review and network meta-analysis of mycological cure. <i>Journal of the American Podiatric Medical Association</i> . 2015;105(4):357-66.	Systematic review: none of the included studies fulfilled our inclusion criteria for study design and comparison
9. Gupta AK, Foley KA, Mays RR, Shear NH, Piguet V. Monotherapy for toenail onychomycosis: A systematic review and network metaanalysis. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2019;81(4):AB241.	Systematic review: none of the included studies fulfilled our inclusion criteria for study design and comparison
10. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. <i>Dermatol Online J</i> . 2013;19(11):20392.	Systematic review: none of the included studies fulfilled our inclusion criteria for study design and comparison

Forest plot e valutazione del Rischio di Bias

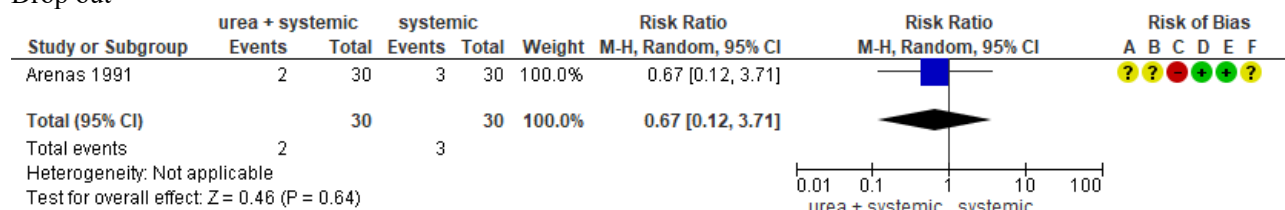
Comparison 1: urea plus systemic therapy versus systemic therapy alone
Cure rate



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

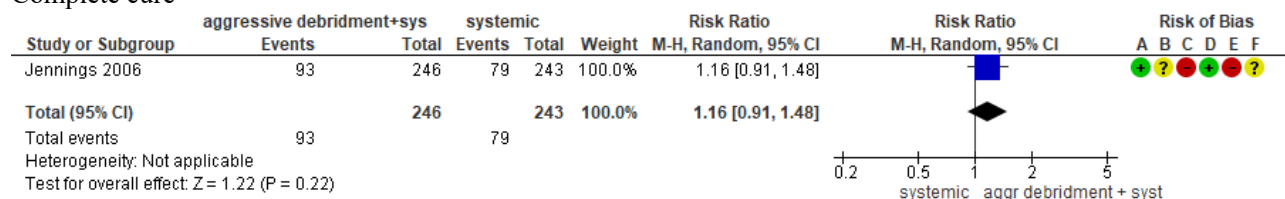
Drop out



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

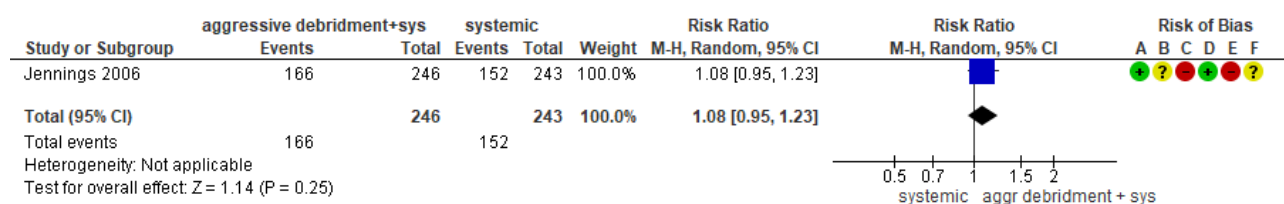
Comparison 2: aggressive debridement plus systemic therapy versus systemic therapy alone
Complete cure



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

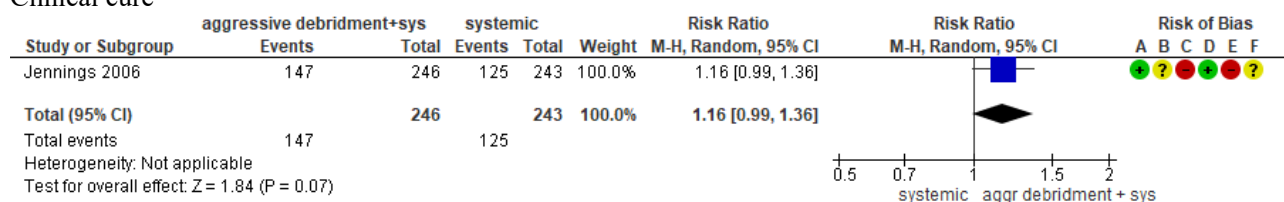
Mycological cure



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

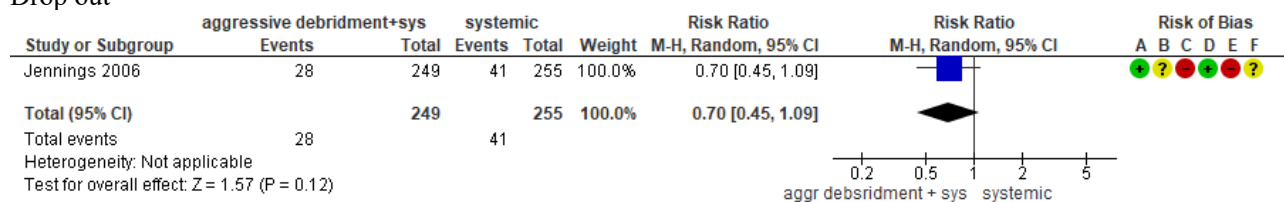
Clinical cure



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

Drop out



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

APPENDICE C

STRATEGIE DI RICERCA, EtD e PRISMA FLOW Q3

STRATEGIE DI RICERCA Q3

PUBMED 26/02/2024

Totale di records: 119

((("fungal nail infection"[Title/Abstract] OR "fungal nail infections"[Title/Abstract] OR "nail infection"[Title/Abstract] OR "nail infections"[Title/Abstract] OR "Nail fungus"[Title/Abstract] OR "tinea unguium"[Title/Abstract] OR "Onychomycosis"[Title/Abstract] OR "onychomycoses"[Title/Abstract] OR "Onychomycosis"[MeSH Terms]))

AND

((("Laser Therapy"[Mesh]) OR (laser*[Title/Abstract]) OR "Diode Laser"[All Fields] OR "Red Light"[All Fields] OR "low-level laser therapy"[All Fields] OR "low level light therapy"[MeSH Terms] OR "low level light therapy"[All Fields] OR "LLLT"[All Fields] OR "photobiomodulation"[All Fields] OR "LED"[All Fields] OR "PDT"[All Fields] OR "Photodynamic Therapy"[All Fields] OR "photochemistry"[MeSH Terms] OR "photochemistry"[All Fields] OR "photochemistries"[All Fields]) OR "Nd/Yag 1064 nm"[All Fields]) OR ("ablation"[Title/Abstract] OR "ablations"[Title/Abstract] OR "ablation technique"[Title/Abstract] OR "ablation techniques"[Title/Abstract] OR "Ablation Techniques"[MeSH Terms] OR "nail removal"[Title/Abstract] OR "toenail removal"[Title/Abstract] OR "urea ointment"[Title/Abstract] OR "urea"[Title/Abstract] OR "Debridement"[Title/Abstract] OR "Unbridling"[Title/Abstract] OR "paraffin"[All Fields] OR "paraffins"[All Fields] OR "paraffine"[All Fields] OR "All Fields"[Title/Abstract] OR "Salicylic acid"[All Fields] OR "Salicylic Acid"[Mesh] OR "Colloidal Sulphur"[All Fields] OR "Mandelic acid"[All Fields]))

AND

((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract]))

AND Filters: Humans

Embase

26/02/2024

Totale di records: 217

('onychomycosis'/exp OR 'onychomycosis' OR 'fungal nail infection':ti,ab OR 'fungal nail infections':ti,ab OR 'nail infections':ti,ab OR 'nail infection':ti,ab OR 'nail fungus':ti,ab OR 'tinea unguium':ti,ab)

AND ('ablation therapy':ti,ab OR 'ablation therapies':ti,ab OR 'ablation therapy'/exp OR 'ablation therapy' OR 'nail removal' OR 'toenail removal' OR 'paraffin'/exp OR 'paraffin' OR polyacrylamide OR 'salicylic acid'/exp OR 'salicylic acid' OR 'colloidal sulphur' OR 'mandelic acid'/exp OR 'mandelic acid' OR urea:ti,ab OR debridement:ti,ab OR unbridling:ti,ab OR 'laser therapy'/exp OR 'laser therapy' OR 'low level light therapy'/exp OR 'low level light therapy' OR 'photochemistry'/exp OR 'photochemistry' OR 'diode laser' OR 'red light' OR 'low-level laser therapy' OR 'lllt' OR 'photobiomodulation' OR 'led' OR 'pdt' OR 'photodynamic therapy' OR 'photochemistries' OR 'nd/yag 1064 nm')

AND ('review':ti,ab OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial')

AND [humans]/lim AND [medline]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [review]/lim OR [preprint]/lim)

Cochrane Library:

Totale di records: 278

Date Run: 26/02/2024 16:15:21

Comment:

#16 ((onychomycoses OR onychomycosis OR fungal nail infection OR fungal nail infections OR nail infections OR nail infection OR nail fungus OR tinea unguium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1369

#17 MeSH descriptor: [Onychomycosis] explode all trees 364

#18 #16 OR #17 1369

#19 MeSH descriptor: [Ablation Techniques] explode all trees 8282

#25 MeSH descriptor: [Paraffin] explode all trees 94

#36 ("Diode Laser" OR "Red Light" OR "low-level laser therapy" OR "LLLT" OR "photobiomodulation" OR "LED" OR "PDT" OR "Photodynamic Therapy" OR "photochemistries" OR "Nd/Yag 1064 nm"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 47637

#37 MeSH descriptor: [Laser Therapy] explode all trees 5959

#38 MeSH descriptor: [Low-Level Light Therapy] explode all trees 1600

#39 MeSH descriptor: [Photochemistry] explode all trees 16

#41 ('ablation therapy' OR 'ablation therapies' OR 'ablation therapy' OR 'nail removal' OR 'toenail removal' OR 'paraffin' OR polyacrylamide OR 'salicylic acid' OR 'colloidal sulphur' OR 'mandelic acid' OR urea OR debridement OR unbridling):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 25612

#42 #41 or #19 or #36 or #37 or #38 or #39 or #25 78069

#43 #18 AND #42 **278**

ETD Q3

DOMANDA

Dovrebbe ablazione e rimozione (meccanica e chimica) + terapia fisica strumentale (qualsiasi laser, fotodinamica (PDT), luce pulsata (IPL) vs solo terapia fisica strumentale essere utilizzato per popolazione di qualunque età e genere che presentano infezione fungina a carico dell'unità ungueale

POPULATION:	popolazione di qualunque età e genere che presentano infezione fungina a carico dell'unità ungueale
INTERVENTION:	ablazione e rimozione (meccanica e chimica) + terapia fisica strumentale (qualsiasi laser, fotodinamica (PDT), luce pulsata (IPL)
COMPARISON:	solo terapia fisica strumentale
MAIN OUTCOMES:	urea 40% + MB/PDT guarigione clinica - 12 settimane dopo il trattamento; urea 40% +MB/PDT guarigione clinica - 24 settimane dopo il trattamento; urea 40% +MB/PDT guarigione micologica - 12 settimane dopo il trattamento; urea 40% +MB/PDT guarigione micologica - 24 settimane dopo il trattamento; urea 40% + IPL guarigione clinica - 12 settimane dopo il trattamento; urea 40% + MAL/PDT guarigione clinica - 12 settimane dopo il trattamento ; urea 40% + MAL/PDT guarigione micologica - 12 settimane dopo il trattamento ; urea 40% + MAL/PDT Qualità della vita - 12 settimane dopo il trattamento; abrasione meccanica + MB/PDT guarigione clinica - A fine trattamento; abrasione meccanica + MB/PDT guarigione clinica - 24 settimane dopo il trattamento; abrasione meccanica + MB/PDT guarigione micologica - A fine trattamento; urea 40% + AL/PDT guarigione clinica - a fine trattamento ; urea 40% + AL/PDT guarigione micologica - a fine trattamento; urea 20% +ALA/PDT guarigione clinica - 48 settimane dopo il trattamento; urea 20% +ALA/PDT guarigione clinica - 72 settimane dopo il trattamento; eventi avversi significativi;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun COI dichiarato

VALUTAZIONE

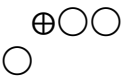
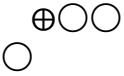
Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	L'onicomicosi è un'infezione fungina delle unghie causata da dermatofiti, non dermatofiti e lieviti, che provoca unghie fragili, scolorite e ispessite. È una delle patologie ungueali più comuni e può causare dolore, disagio, difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane e influire negativamente sulla qualità della vita del paziente. La terapia è un processo di lunga durata e deve essere individualizzata in base al grado di coinvolgimento dell'unghia del paziente, all'organismo infettante, alle co-morbilità, ai farmaci concomitanti, ai costi e alle preferenze (1, 2). I dispositivi utilizzati nella terapia fisica strumentale, attraverso diversi meccanismi d'azione, hanno un'attività fungicida (3). L'abrasione meccanica o chimica dell'unghia mira a ridurre lo spessore della lamina ungueale, con conseguente maggiore comfort per il paziente, e a diminuire la massa fungina critica (4). Anche il paziente trarrà beneficio dall'assottigliamento della lamina ungueale, sia per il sollievo dal dolore che per il risultato estetico. È importante verificare se l'abrasione meccanica o chimica dell'unghia possa aumentare l'efficacia della terapia fisica strumentale.	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know	I criteri di inclusione nella revisione erano: PARTECIPANTI: popolazione di qualunque età e genere che presentano infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede INTERVENTO: ablazione e rimozione (meccanica e chimica) in combinazione con terapia fisica strumentale (qualsiasi laser, fotodinamica (PDT), luce pulsata (IPL)) CONFRONTO: solo terapia fisica strumentale È stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 26 febbraio 2024 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche (SR). Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati sono stati individuati 453 records. Ventuno studi sono stati giudicati potenzialmente rilevanti. Diciannove sono stati reperiti e valutati. Cinque articoli riportavano i risultati di 4 RCTs, 13 erano revisioni sistematiche, una era una Linea Guida. Nessun RCT e nessuno studio primario incluso nelle revisioni sistematiche valutava il confronto di interesse; di conseguenza non è stato individuato nessuno studio primario o revisione sistematica che possa rispondere direttamente al quesito clinico (In appendice il PRISMA flow diagram e la tabella degli studi esclusi). La Linea guida individuata (5) è stata realizzata da società scientifiche tedesche di dermatologia, micologia,	I membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili sono insufficienti per poter formulare un giudizio

	pediatria. Da un punto di vista metodologico la LG è di bassa qualità (non viene descritto il metodo utilizzato per reperire e valutare la letteratura e per formulare le raccomandazioni, la letteratura non è descritta, non è riportata la forza delle raccomandazioni e il livello di evidenza a sostegno delle stesse). L'unica affermazione che viene riportata relativamente alla combinazione della ablazione chimica con la terapia fisica strumentale è la seguente: "L'avulsione atraumatica dell'unghia è utile prima della terapia fotodinamica (PDT) e del trattamento laser." Nessun riferimento bibliografico viene fornito a supporto di questa affermazione. Per poter fornire al panel delle indicazioni, seppur indirette, sulla utilità della aggiunta della ablazione meccanica o chimica alla terapia fisica strumentale, sono stati considerati i bracci degli studi degli RCTs individuati e le serie di casi non controllate incluse nelle revisioni sistematiche che valutassero l'efficacia e la sicurezza dell'ablazione e rimozione (meccanica e chimica) in combinazione con terapia fisica strumentale. Si tratta dunque di valutazioni effettuate senza un gruppo di controllo. Tre RCTs (6, 7, 8) effettuavano il trattamento di interesse ma non confrontandolo con la sola terapia strumentale. Sono stati dunque riportati i risultati dei bracci sperimentali di tre RCTs, considerandoli come studi senza gruppo di controllo e di 4 studi osservazionali non controllati (9, 10, 11, 12). Il numero totale di partecipanti inclusi è di 148. Gli interventi valutati sono: ● pretrattamento con urea al 40% più terapia fotodinamica con blu di metilene (MB/PDT): due studi; ● pretrattamento con urea al 40% più terapia fotodinamica con methyl aminolevulinate (MAL-PDT): 1 studio; ● pretrattamento con urea al 40% più terapia fotodinamica mediata da Aluminium-Phthalocyanine Chloride (AL-PDT): 1 studio; ● pretrattamento con urea al 20% più terapia fotodinamica con acido 5-aminolevulinico (ALA/PDT): 1 studio; ● pretrattamento con urea al 40% più luce pulsata (IPL): 1 studio; ● abrasione con dispositivo abrasivo rotante a punta di diamante di 3 mm in caso di penetrazione non completa del colorante o in caso di ipercheratosi o dermatofitoma più terapia fotodinamica con blu di metilene (MB/PDT): due studi. In appendice le caratteristiche degli studi inclusi.	
--	---	--

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con solo terapia fisica strumentale	Rischio con ablazione e rimozione (meccanica e chimica) + terapia fisica strumentale e (qualsiasi laser, fotodinamica (PDT), luce pulsata (IPL))			
urea 40% + MB/PDT guarigione clinica - 12 settimane dopo il trattamento o valutato con: OSI	2 studi (30 partecipanti) 60%		-	(2 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
urea 40% +MB/PDT guarigione clinica - 24 settimane dopo il trattamento o valutato con: OSI	1 studio (10 partecipanti) 60%		-	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
urea 40% +MB/PDT guarigione micologica	1 studio (10 partecipanti) 20%		-	(1 studio osservazionale)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}

	- 12 settimane dopo il trattamento				
	urea 40% +MB/PDT guarigione micologica - 24 settimane dopo il trattamento	1 studio (10 partecipanti)70%	-	(1 studio osservazionale)	 Molto bassa ^{a,b}
	urea 40% + IPL guarigione clinica - 12 settimane dopo il trattamento	1 studio (20 partecipanti)80%	-	(1 studio osservazionale)	 Molto bassa ^{a,b}
	urea 40% + MAL/PDT guarigione clinica - 12 settimane dopo il trattamento valutato con: OSI	1 studio (22 partecipanti) 18.8%	-	(1 studio osservazionale)	 Molto bassa ^{a,b}
	urea 40% + MAL/PDT guarigione micologica - 12 settimane dopo il trattamento	1 studio (22 partecipanti) 31.8%	-	(1 studio osservazionale)	 Molto bassa ^{a,b}

	urea 40% + MAL/PDT Qualità della vita - 12 settimane dopo il trattament o valutato con: questionari o specifico per onicomicos i	*1 studio (22 partecipanti) +9.9 (SD 4.8).	-	(1 studio osservazional e)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
	abrasio ne meccanica + MB/PDT guarigione clinica - A fine trattament o	2 studi (26 partecipanti)80.7%	-	(2 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
	abrasio ne meccanica + MB/PDT guarigione clinica - 24 settimane dopo il trattament o	1 studio (22 partecipanti) 100%	-	(1 studio osservazional e)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
	abrasio ne meccanica + MB/PDT guarigione micologica - A fine trattament	1 studio (4 partecipanti)100%	-	(1 studio osservazional e)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}

	o				
	urea 40% + AL/PDT guarigione clinica - a fine trattament o	1 studio (20 partecipanti) 60%	-	(1 studio osservazional e)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
	urea 40% + AL/PDT guarigione micologica - a fine trattament o	1 studio (20 partecipanti) 40%	-	(1 studio osservazional e)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
	urea 20% +ALA/PDT guarigione clinica - 48 settimane dopo il trattament o	1 studio (30 partecipanti) 43.3%	-	(1 studio osservazional e)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
	urea 20% +ALA/PDT guarigione clinica - 72 settimane dopo il trattament o	1 studio (30 partecipanti) 36.6%	-	(1 studio osservazional e)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b}
a. abbassato di 2 livelli evidenza indiretta (studi senza gruppo di controllo) b. abbassato di 2 livelli per imprecisione: campione molto piccolo *La qualità della vita è stata valutata con il questionario specifico per l'onicomicosi (13).					

Undesirable Effects									
How substantial are the undesirable anticipated effects?									
GIUDIZI		RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE			
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know						I membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili sono insufficienti per poter formulare un giudizio			
		Esiti		Effetto assoluto anticipato* (95% CI)			Effetto relativo (95% CI)	Numero dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
		Rischio con solo terapia fisica strumentale		Rischio con ablazione e rimozione (meccanica e chimica) + terapia fisica strumentale (qualsiasi laser, fotodinamica (PDT), luce pulsata (IPL))					
eventi avversi significativi		8 bracci di trattamento riportati in 7 studi (148 partecipanti). Nessun evento avverso significativo riscontrato		-	(7 studi osservazionali)	⊕○○○ ○ Molto bassa^a			
a. abbassato di 2 livelli evidenza indiretta (studi senza gruppo di controllo)									
Certainty of evidence									
What is the overall certainty of the evidence of effects?									
GIUDIZI		RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE			

● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	la Certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa in quanto deriva soltanto da studi senza gruppo di controllo con numero di partecipanti molto piccoli.	I membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili sono insufficienti per valutare il bilancio tra gli effetti desiderabili e indesiderabili.
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 febbraio 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 100 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.	Dal momento che i membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili relativamente agli effetti desiderabili e indesiderabili erano insufficienti per formulare una raccomandazione, non hanno ritenuto opportuno procedere con la valutazione degli altri

		domini.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● Don't know		I membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili sono insufficienti per valutare il bilancio tra gli effetti desiderabili e indesiderabili.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 febbraio 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 100 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.	Dal momento che i membri del panel hanno

yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Uno degli studi inclusi per i dati di efficacia e sicurezza Alberdi 2023 (7) riportava informazioni relative alla accettabilità. I dettagli delle reazioni collaterali e la soddisfazione dei partecipanti sono stati registrati a ogni visita. Per quantificare la soddisfazione dei pazienti, una volta terminato il trattamento, è stato chiesto loro di valutare il loro grado di soddisfazione su una scala da 1 a 5(1 molto insoddisfatto, 2 insoddisfatto, 3 abbastanza soddisfatto, 4 molto soddisfatto e 5 estremamente soddisfatto). Soddisfazione dei pazienti [n (%]): - Molto insoddisfatti: 0 (0%) - Insoddisfatti: 1 (10%) - Abbastanza soddisfatti: 6 (60%) - Molto soddisfatti: 3 (30%) - Estremamente soddisfatti: 0 (0%) - Valore medio: 3.2	ritenuto che le evidenze disponibili relativamente agli effetti desiderabili e indesiderabili erano insufficienti per formulare una raccomandazione, non hanno ritenuto opportuno procedere con la valutazione degli altri domini.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 26 febbraio 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 100 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.	Dal momento che i membri del panel hanno ritenuto che le evidenze disponibili relativamente agli effetti desiderabili e indesiderabili erano insufficienti per formulare una

		raccomandazione, non hanno ritenuto opportuno procedere con la valutazione degli altri domini.
--	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

I membri del panel si trovano concordi nel ritenere che, vista la carenza delle evidenze disponibili (mancanza di studi controllati, numero di partecipanti esiguo negli studi senza gruppo di controllo reperiti, grande variabilità delle percentuali di successo del trattamento) non vi siano i presupposti per formulare una raccomandazione per la pratica clinica.

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

I membri del panel sono concordi nell'auspicare la realizzazione di studi controllati con campioni più ampi, in particolare che valutino l'aggiunta della rimozione meccanica, alla terapia con mezzi fisici e strumentali.

REFERENCES SUMMARY

1. Frazier, W. T., Santiago-Delgado, Z. M., Stupka, K. C., 2nd. Onychomycosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*; Oct 1 2021.
2. Aggarwal, R., Targhotra, M., Kumar, B., Sahoo, P. K., Chauhan, M. K.. Treatment and management strategies of onychomycosis. *J Mycol Med*; Jun 2020.
3. Piraccini, B. M., Rech, G., Tosti, A.. Photodynamic therapy of onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol*; Nov 2008.
4. Di Chiacchio, N., Kadunc, B. V., de Almeida, A. R., Madeira, C. L.. Nail abrasion. *J Cosmet Dermatol*; Jul 2003.
5. Nenoff, P., Reinel, D., Mayser, P., Abeck, D., Bezold, G., Bosshard, P. P., Brasch, J., Daeschlein, G., Effendy, I., Ginter-Hanselmayer, G., Gräser, Y., Hamm, G., Hengge, U., Hipler, U. C., Höger, P., Kargl, A., Kolb-Mäurer, A., Krüger, C., Malisiewicz, B., Mayer, J., Ott, H., Paasch, U., Schaller, M., Uhrhlaß, S., Zidane, M.. S1 Guideline onychomycosis. *J Dtsch Dermatol Ges*; Jun 2023.
6. Alberdi, E., Gómez, C.. Efficiency of methylene blue-mediated photodynamic therapy vs intense pulsed light in the treatment of onychomycosis in the toenails. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*; Mar 2019.
7. Alberdi, E., Gómez, C.. Urea versus fractional Er:YAG laser pretreatment of methylene blue photodynamic therapy in the treatment of moderate toenail onychomycosis: short- and medium-term effects. *Arch Dermatol Res*; May 2023.
8. Gilaberte, Y., Robres, M. P., Frías, M. P., García-Doval, I., Rezusta, A., Aspiroz, C.. Methyl aminolevulinate photodynamic therapy for onychomycosis: a multicentre, randomized, controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; Feb 2017.
9. Souza, L. W., Souza, S. V., Botelho, A. C.. Endonyx toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. *An Bras Dermatol*; Nov-Dec 2013.
10. Souza, L. W., Souza, S. V., Botelho, A. C.. Distal and lateral toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: treatment with photodynamic therapy based on methylene blue dye. *An Bras Dermatol*; Jan-Feb 2014.
11. Morgado, L. F., Trávolo, A. R. F., Muehlmann, L. A., Narcizo, P. S., Nunes, R. B., Pereira, P. A. G., Py-Daniel, K. R., Jiang, C. S., Gu, J., Azevedo, R. B., Longo, J. P. F.. Photodynamic Therapy treatment of onychomycosis with Aluminium-Phthalocyanine Chloride nanoemulsions: A proof of concept clinical trial. *J Photochem Photobiol B*; Aug 2017.
12. Sotiriou, E., Koussidou-Eremonti, T., Chaidemenos, G., Apalla, Z., Ioannides, D.. Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*: Preliminary results of a single-centre open trial. *Acta Derm Venereol*; Mar 2010.
13. Drake, L. A., Patrick, D. L., Fleckman, P., Andr, J., Baran, R., Haneke, E., Sapède, C., Tosti, A.. The impact of onychomycosis on quality of life: development of an international onychomycosis-specific questionnaire to measure patient quality of life. *J Am Acad Dermatol*; Aug 1999.

PRISMA FLOW DIAGRAM Q3

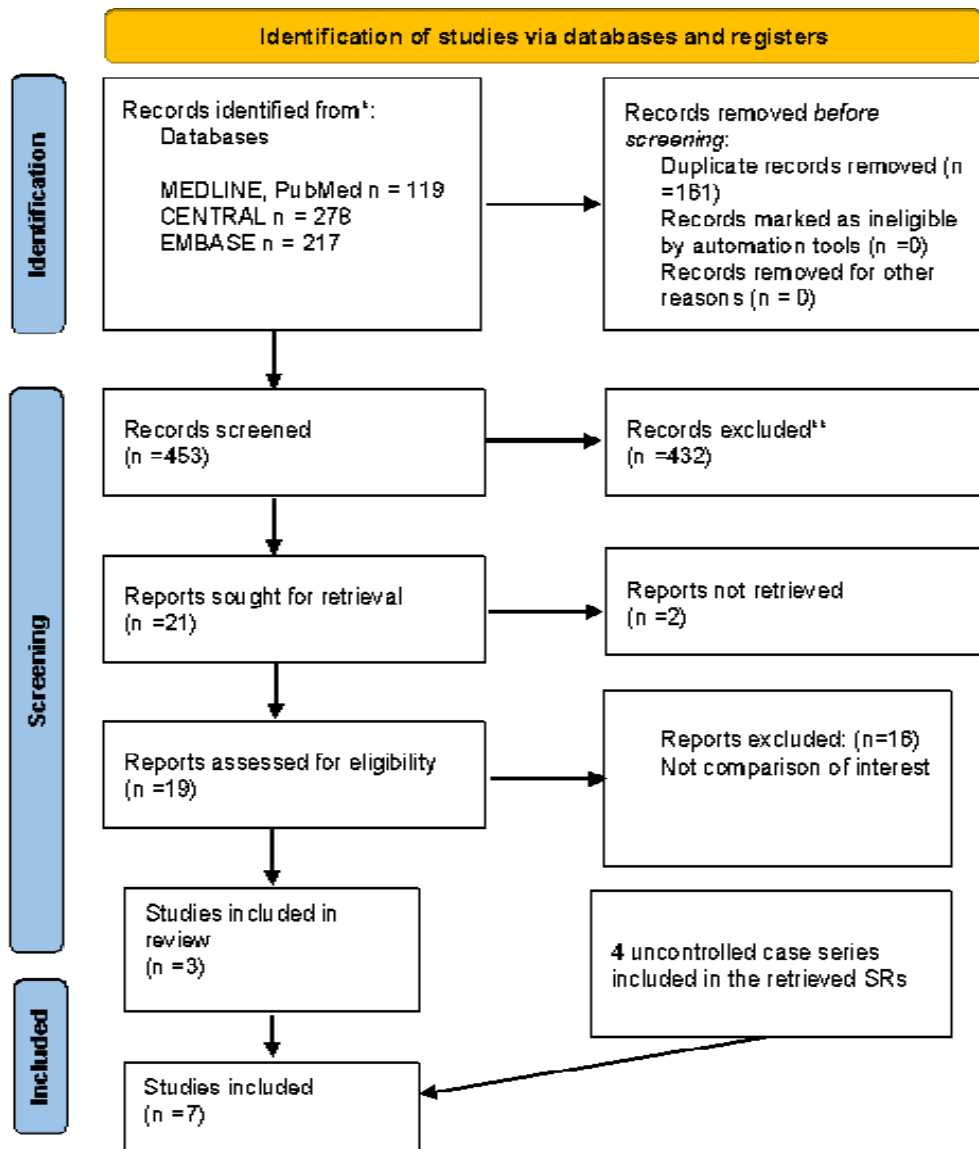


Tabella studi esclusi Q3

RCTs

Referenza	Intervento sperimentale e di confronto	Ragione di esclusione
Landsman AS, Robbins AH, Angelini PF, Wu CC, Cook J, Oster M, et al. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. Journal of the American Podiatric Medical Association. 2010;100(3):166-77.	terapia fotodinamica verso sham	non è il confronto di interesse
Landsman AS, Robbins AH. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure: some follow-up observations at 270 days. Journal of the American Podiatric Medical Association. 2012;102(2):169-71.	dati di follow up di Landsman 2010	non è il confronto di interesse
Alberdi E, Gómez C. Urea versus fractional Er:YAG laser pretreatment of methylene blue photodynamic therapy in the treatment of moderate toenail onychomycosis: short- and medium-term effects. Arch Dermatol Res. 2023;315(4):787-94.	terapia fotodinamica + urea vs terapia fotodinamica + Fractional ablative lasers (YAG)	non è il confronto di interesse
Alberdi E, Gómez C. Efficiency of methylene blue-mediated photodynamic therapy vs intense pulsed light in the treatment of onychomycosis in the toenails. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. 2019;35(2):69-77.	terapia fotodinamica mediata da blu di metilene + urea vs luce pulsata intensa + urea	non è il confronto di interesse
Gilaberte Y, Robres MP, Frías MP, García-Doval I, Rezusta A, Aspiroz C. Methyl aminolevulinate photodynamic therapy for onychomycosis: a multicentre, randomized, controlled clinical trial. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2017;31(2):347-54.	methyl aminolevulinate (MAL) terapia fotodinamica (PDT) + urea vs placebo ODT +urea	non è il confronto di interesse

Revisioni sistematiche

Referenza	Obbiettivo	Aggiornamento ricerca bibliografica	Disegni di studi inclusi	Ragione di esclusione (Studi non controllati con il trattamento combinato di interesse inclusi nella revisione)
Bhatta AK, Keyal U, Wang XL. Photodynamic therapy for onychomycosis: A systematic review. Photodiagnosis	terapia fotodinamica per onicomicosi	maggio 2016	tutti i disegni di studio	Nessuno degli studi descritti effettua il confronto di interesse Nessuno degli studi non controllati valuta

Photodyn Ther. 2016;15:228-35.				la combinazione terapia fotodinamica con ablazione meccanica o chimica
Boltes Cecatto R, Siqueira de Magalhães L, Fernanda Setúbal Destro Rodrigues M, Pavani C, Lino-Dos-Santos-Franco A, Teixeira Gomes M, et al. Methylene blue mediated antimicrobial photodynamic therapy in clinical human studies: The state of the art. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020;31:101828.	terapia fotodinamica con blue di metilene come fotosensibilizzatore per le infezioni	aprile 2019	RCTs, SRs	2 RCT su onicomicosi, nessuno con il confronto di interesse Nessuna altra SR che valutasse terapia fotodinamica con blue di metilene
Dars S, Banwell HA, Matricciani L. The use of urea for the treatment of onychomycosis: a systematic review. Journal of foot and ankle research. 2019;12:22.	urea per onicomicosi	dicembre 2017	studi comparativi	nessuno studio con il confronto di interesse Include solo studi su urea da sola o in combinazione con agenti antifungini tipici o sistemici
Dong Q, Kang Y, Zhang R. Treatment of Superficial Mycoses Using Photodynamic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2023;41(2):37-47.	terapia fotodinamica con qualunque fotosensibilizzatore per micosi superficiali	novembre 2022	RCTs o studi clinici	nessuno studio con il confronto di interesse (Alberdi 2023 : un braccio urea +PDT)
Ferrari J. Fungal toenail infections. BMJ clinical evidence. 2011;2011.	tutti i trattamenti per le infezioni fungine dell'unghia del piede	ottobre 2013	RCTs, SRs	terapia fisica strumentale e ablazione meccanica o chimica non considerate
Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D. Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(1).	terapia topica, terapia laser, terapia fotodinamica, iontoforesi, terapia fotodinamica per le infezioni fungine dell'unghia del piede	maggio 2019	RCTs	9 RCT su terapia fisica strumentale, nessuno con il confronto di interesse Nessuno studio con almeno un braccio con la terapia combinata di interesse (con ablazione meccanica o chimica)
Gupta A, Versteeg S. Critical review of	terapia laser per onicomicosi	NR	RCTs, studi comparativi,	9 RCT su terapia fisica strumentale,

improvement rates in onychomycosis patients treated with laser therapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017;76(6):AB86.	dell'unghia del piede		serie di casi	nessuno con il confronto di interesse Nessuno studio con almeno un braccio con la terapia combinata di interesse (con ablazione meccanica o chimica)
Han Y, Wang Y, Zhang XR, Chen J, Li XD. The effects of CO2 laser and topical agent combination therapy for onychomycosis: A meta-analysis. Dermatol Ther. 2021 Nov;34(6):e15136.	CO2 laser per onicomicosi	aprile 2021	RCTs	la revisione non effettua il confronto di interesse (CO2 laser + antimicotico topico vs antimicotico o laser da solo
Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. Lasers Med Sci. 2014 Mar;29(2):823-9.	Terapia Laser e terapia fotodinamica per onicomicosi	agosto 2012	RCTs, studi comparativi, serie di casi	nessuno degli studi descritti effettua il confronto di interesse 4 studi non controllati con terapia combinata con urea
Ma W, Si C, Kasyanju Carrero LM, Liu HF, Yin XF, Liu J, Xu Y, Zhou B. Laser treatment for onychomycosis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Nov;98(48):e17948.	terapia laser per onicomicosi	luglio 2018	Randomized Controlled Trial (RCT) or clinical study	nessuno degli studi descritti effettua il confronto di interesse Nessuno studio con almeno un braccio con la terapia combinata di interesse (con ablazione meccanica o chimica)
Shen JJ, Jemec GBE, Arendrup MC, Saunte DML. Photodynamic therapy treatment of superficial fungal infections: A systematic review. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020;31:101774. 5. Li Y, Yu S, Xu J, Zhang R, Zhao J. Comparison of the efficacy of long-pulsed Nd:YAG laser intervention for treatment of onychomycosis of toenails or fingernails.	terapia fotodinamica per infezioni fungine superficiali (cute, capelli e unghie)	gennaio 2020	Clinical trials, case reports, conference abstracts	nessuno degli studi descritti effettua il confronto di interesse 12 studi non controllati con trattamento combinato di interesse

Journal of drugs in dermatology : JDD. 2014;13(10):1258-63.				
Wiznia LE, Quatrano NA, Mu EW, Rieder EA. A clinical review of laser and light therapy for nail psoriasis and onychomycosis. Dermatologic Surgery. 2017;43(2):161-72.	Terapia Laser e terapia fotodinamica per psoriasi ungueale e onicomicosi	marzo 2016	RCTs, studi comparativi, serie di casi	nessuno degli studi descritti effettua il confronto di interesse 4 studi con trattamento combinato di interesse
Yeung K, Ortner VK, Martinussen T, Paasch U, Haedersdal M. Efficacy of laser treatment for onychomycotic nails: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. Lasers in medical science. 2019;34(8):1513-25.	terapia laser per onicomicosi	maggio 2018	studi controllati e non controllati	nessuno degli studi descritti effettua il confronto di interesse. Nessuno studio con almeno un braccio con la terapia combinata di interesse (con ablazione meccanica o chimica)

Studi osservazionali descritti nelle SRs ed esclusi

Referenza	Ragione di esclusione
Aspiroz C, Fortuño Cebamanos B, Rezusta A, Paz-Cristóbal P, Domínguez-Luzón F, Gené Díaz J, et al. [Photodynamic therapy for onychomycosis. case report and review of the literature]. Rev Iberoam Micol. 2011;28(4):191-3.	case report
Gilaberte Y, Aspiroz C, Martes MP, Alcalde V, Espinel-Ingroff A, Rezusta A. Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by nondermatophyte molds with methylaminolevulinate photodynamic therapy. J Am Acad Dermatol. 2011 Sep;65(3):669-671.	case report
Piraccini BM, Rech G, Tosti A. Photodynamic therapy of onychomycosis caused by Trichophyton rubrum. J Am Acad Dermatol. 2008 Nov;59(5 Suppl):S75-6.	case report
Silva A, Carbinatto F, Bagnato V, Inada N. A Promising Strategy for the Treatment of Onychomycosis with Curcumin and Photodynamic Therapy. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2015;3.	case report
Watanabe D, Kawamura C, Masuda Y, Akita Y, Tamada Y, Matsumoto Y. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. Arch Dermatol. 2008 Jan;144(1):19-21.	case report
Figueiredo Souza LW, Souza SVT, Botelho ACC. Randomized controlled trial comparing photodynamic therapy based on methylene blue dye and fluconazole for toenail onychomycosis. Dermatologic therapy. 2014;27(1):43-7.	non tutti i pazienti avevano ricevuto la rimozione meccanica o chimica

Full text non accessibile

Referenza	Disegno di studio	Intervento
-----------	-------------------	------------

Li Y, Yu S, Xu J, Zhang R, Zhao J. Comparison of the efficacy of long-pulsed Nd:YAG laser intervention for treatment of onychomycosis of toenails or fingernails. Journal of drugs in dermatology : JDD. 2014;13(10):1258-63.	RCT	long-pulse Nd:YAG 1064 nm laser
Gupta AK, Hall DC, Simkovich AJ. How Effective Are Devices in the Management of Onychomycosis?: A Systematic Review. Journal of the American Podiatric Medical Association. 2023;113(1).	SR	terapia fotodinamica, iontoforesi, plasma, microonde, ultrasuoni, foratura delle unghie, laser. Per onicomicosi

Tabella caratteristiche studi inclusi

Studio	N partecipanti	Ablazione meccanica/chimica	Terapia fisica strumentale	Durata totale trattamento	Durata follow up
Alberdi 2019	20	pretrattamento con urea 40% per 3-7 giorni	terapia fotodinamica con blu di metilene (MB/PDT)	17 settimane	12 settimane dopo il trattamento
Alberdi 2019	20	pretrattamento con urea 40% per 3-7 giorni	luce pulsata (IPL)	17 settimane	12 settimane dopo il trattamento
Alberdi 2023	10	pretrattamento con urea 40% per 4-7 giorni	(MB/PDT)	17 settimane	12 e 24 settimane dopo il trattamento
Gilaberte 2017	22	pretrattamento con urea 40% per 5 giorni	terapia fotodinamica con methyl aminolevulinate (MAL-PDT)	4 settimane	12 settimane dopo il trattamento
Figuereido Souza 2013	4	abrasione con dispositivo abrasivo rotante a punta di diamante di 3 mm in caso di penetrazione non completa del colorante	MB/PDT	24 settimane	fine trattamento
Figuereido Souza 2014b	22	abrasione con dispositivo abrasivo rotante a punta di diamante di 3 mm in caso di lesioni ipercheratosiche o dermatofitomi	MB/PDT	24 settimane	fine trattamento
Morgado 2017	20	pretrattamento con urea 40% per 7 giorni	terapia fotodinamica mediata da Aluminium-Phthalocyanine Chloride (AL-PDT)	ogni 15 giorni fino a remissione della infezione. Lo sperimentatore clinico decideva il numero di trattamenti	fine trattamento

Sotiriou 2010	30	pretrattamento con urea al 20% per 10 giorni	terapia fotodinamica con acido 5- aminolevulinico (ALA/PDT)	7 settimane	48 e 72 settimane dopo il trattamento
------------------	----	--	---	-------------	--

APPENDICE D

STRATEGIE DI RICERCA, EtD e PRISMA FLOW Q4

STRATEGIE DI RICERCA Q4

PUBMED

28/03/2024

Totale di records: 360 records

("fungal nail infection"[Title/Abstract] OR "fungal nail infections"[Title/Abstract] OR "nail infection"[Title/Abstract] OR "nail infections"[Title/Abstract] OR "Nail fungus"[Title/Abstract] OR "tinea unguium"[Title/Abstract] OR "Onychomycosis"[Title/Abstract] OR "onychomycoses"[Title/Abstract] OR "Onychomycosis"[MeSH Terms])

AND

"antifungal medications"[Title/Abstract] OR "antifungal medication"[Title/Abstract] OR "antifungal agents"[Title/Abstract] OR "antifungal agent"[Title/Abstract] OR "antifungal drug"[Title/Abstract] OR "antifungal drugs"[Title/Abstract] OR "Therapeutic Fungicide"[Title/Abstract] OR "Therapeutic Fungicides"[Title/Abstract] OR "Antifungal Antibiotics"[Title/Abstract] OR "amorolfine"[All Fields] OR "amorolfine"[Supplementary Concept] OR "amorolfine"[All Fields] OR "ciclopirox"[MeSH Terms] OR "ciclopirox"[All Fields] OR "Efinaconazole solution"[All Fields] OR "Tavaborole solution"[All Fields] OR "bifonazol"[Title/Abstract] OR "bifonazole"[Supplementary Concept] OR "bifonazole"[Title/Abstract] OR "Bifonazole cream"[All Fields] OR "clotrimazole"[MeSH Terms] OR "clotrimazole"[Title/Abstract] OR "clotrimazol"[Title/Abstract] OR "econazole"[MeSH Terms] OR "econazole"[Title/Abstract] OR "econazol"[Title/Abstract] OR "fenticonazole"[Supplementary Concept] OR "fenticonazole"[Title/Abstract] OR "fluconazole"[MeSH Terms] OR "fluconazole"[All Fields] OR "fluconazol"[Title/Abstract] OR "ketoconazole"[MeSH Terms] OR "ketoconazole"[Title/Abstract] OR "ketoconazol"[Title/Abstract] OR "ketoconazole"[Title/Abstract] OR "isoconazole"[Supplementary Concept] OR "isoconazole"[Title/Abstract] OR "miconazole"[MeSH Terms] OR "miconazole"[Title/Abstract] OR "miconazol"[Title/Abstract] OR "sulconazole"[Supplementary Concept] OR "sulconazole"[Title/Abstract] OR "tioconazole"[Supplementary Concept] OR "tioconazole"[Title/Abstract] OR "Allylamine"[Title/Abstract] OR "Terbinafine"[Title/Abstract] OR "naftifine"[Title/Abstract] OR "Allylamine"[Mesh] OR "Terbinafine"[Mesh] OR "naftifine" [Supplementary Concept] OR ("Laser Therapy"[Mesh]) OR (laser*[Title/Abstract]) OR "Diode Laser"[All Fields] OR "Red Light"[All Fields] OR "low-level laser therapy"[All Fields] OR "low level light therapy"[MeSH Terms] OR "low level light therapy"[All Fields] OR "LLLTL"[All Fields] OR "photobiomodulation"[All Fields] OR "LED"[All Fields] OR "PDT"[All Fields] OR "Photodynamic Therapy"[All Fields] OR "photochemistry"[MeSH Terms] OR "photochemistry"[All Fields] OR "photochemistries"[All Fields]) OR "Nd/Yag 1064 nm"[All Fields]

AND

("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "meta analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract])

AND Filters: Humans

Embase

29/03/2024

Totale di records: 346 records

'onychomycosis'/exp OR 'onychomycosis' OR 'fungal nail infection':ti,ab OR 'fungal nail infections':ti,ab OR 'nail infections':ti,ab OR 'nail infection':ti,ab OR 'nail fungus':ti,ab OR 'tinea unguium':ti,ab

AND

'antifungal agent'/exp OR 'antifungal agent' OR 'therapeutic fungicide*' OR 'amorolfine'/exp OR 'amorolfine' OR 'ciclopirox'/exp OR ciclopirox OR 'bifonazole cream':ab,ti OR 'urea ointment' OR 'efinaconazole solution' OR 'tavaborole solution' OR 'antifungal medication*' OR 'antifungal antibiotic*' OR ablation*:ti,ab OR
 'fenticonazole'/exp OR fenticonazole OR 'fluconazole'/exp OR fluconazole OR 'bifonazole'/exp OR 'bifonazole' OR 'clotrimazole'/exp OR clotrimazole OR 'econazole'/exp OR econazole OR 'ketoconazole'/exp OR 'ketoconazole' OR 'isoconazole'/exp OR 'isoconazole' OR 'miconazole'/exp OR 'miconazole' OR 'sulconazole'/exp OR 'sulconazole' OR 'tioconazole'/exp OR 'tioconazole' OR 'allylamine'/exp OR 'allylamine' OR 'terbinafine'/exp OR 'terbinafine' OR 'naftifine'/exp OR 'naftifine' OR 'laser therapy'/exp OR 'laser therapy' OR 'low level light therapy'/exp OR 'low level light therapy' OR 'photochemistry'/exp OR 'photochemistry' OR 'diode laser' OR 'red light' OR 'low-level laser therapy' OR 'lllt' OR 'photobiomodulation' OR 'led' OR 'pdt' OR 'photodynamic therapy' OR 'photochemistries' OR 'nd/yag 1064 nm'
 AND
 ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial')
 AND [humans]/lim

Cochrane Library:

29/03/2024

Totale di records: 528

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Onychomycosis] explode all trees 364
#2	(onychomycoses OR onychomycosis OR 'fungal nail infection' OR 'fungal nail infections' OR 'nail infections' OR 'nail infection' OR 'nail fungus' OR 'tinea unguium'):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1373
#3	#1 OR #2 1373
#4	('therapeutic fungicide' OR 'therapeutic fungicides' OR 'amorolfin' OR 'amorolfine' OR 'ciclopirox' OR 'bifonazole cream' OR 'efinaconazole solution' OR 'tavaborole solution' OR 'antifungal medication' OR 'antifungal antibiotic' OR 'antifungal medications' OR 'antifungal antibiotics' OR bifonazol OR bifonazole OR clotrimazole OR clotrimazol OR econazole OR fenticonazole OR fluconazole OR fluconazol OR ketoconazole OR isoconazole OR miconazole OR miconazol OR sulconazole OR tioconazole OR Allylamine OR Terbinafine OR naftifine):ti,ab,kw 4997
#5	MeSH descriptor: [Antifungal Agents] explode all trees 2324
#6	MeSH descriptor: [Ciclopirox] explode all trees 81
#7	MeSH descriptor: [Clotrimazole] explode all trees 296
#8	MeSH descriptor: [Econazole] explode all trees 71
#9	MeSH descriptor: [Ketoconazole] explode all trees 665
#10	MeSH descriptor: [Miconazole] explode all trees 267
#11	MeSH descriptor: [Allylamine] explode all trees 174
#12	MeSH descriptor: [Terbinafine] explode all trees 284
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 5840
#14	("Diode Laser" OR "Red Light" OR "low-level laser therapy" OR "LLLT" OR "photobiomodulation" OR "LED" OR "PDT" OR "Photodynamic Therapy" OR "photochemistries" OR "Nd/Yag 1064 nm"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 48154
#15	MeSH descriptor: [Laser Therapy] explode all trees 5979
#16	MeSH descriptor: [Low-Level Light Therapy] explode all trees 1614
#17	MeSH descriptor: [Photochemistry] explode all trees 16
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17 52312
#19	#13 OR #18 58006
#20	#3 AND #19 in Cochrane Reviews, Trials 528

ETD Q4

DOMANDA

Dovrebbe Terapia laser in combinazione con terapia farmacologica topica vs terapia farmacologica topica essere utilizzato per popolazione di qualunque età e genere con infezione fungina a carico nell'unità ungueale	
POPULATION:	popolazione di qualunque età e genere con infezione fungina a carico nell'unità ungueale
INTERVENTION:	Terapia laser in combinazione con terapia farmacologica topica
COMPARISON:	terapia farmacologica topica
MAIN OUTCOMES:	Complete cure rate (clinical+ mycological); Mycological cure; Clinical cure (marked improvement); Clinical improvement (% improvement OSI); Eventi avversi; Patients satisfaction (satisfied and very satisfied);
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

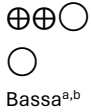
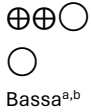
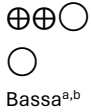
VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes	L'onicomicosi è un'infezione fungina delle unghie causata da dermatofiti, non dermatofiti e lieviti, che provoca unghie fragili, scolorite e ispessite. È una delle patologie ungueali più comuni e può causare dolore, disagio, difficoltà nello	

● Yes ○ Varies ○ Don't know	svolgimento delle attività quotidiane e influire negativamente sulla qualità della vita del paziente. La terapia è un processo di lunga durata e deve essere individualizzata in base al grado di coinvolgimento dell'unghia del paziente, all'organismo infettante, alle co-morbilità, ai farmaci concomitanti, ai costi e alle preferenze (Frazier 2021, Aggarwal 2020)(1, 2). Gli antimicotici topici presentano effetti collaterali minimi, non presentano interazioni farmaco-farmaco e sono spesso preferiti dal paziente, ma hanno un tasso di efficacia minore rispetto alla terapia sistemica causata dalla scarsa permeabilità dell'unghia (3, 4). La terapia laser esercita sia un'attività fungicida diretta (5), sia può aumentare la penetrazione del farmaco topico attraverso la generazione di canali per una penetrazione più profonda e la rottura dei filamenti di cheratina (6, 7). La terapia laser in combinazione con la terapia antimicotica topica è considerata una valida alternativa anche per migliorare la penetrazione della degli antimicotici topici. È importante analizzare l'effetto della combinazione di trattamenti laser con antimicotici topici in termini di efficacia e sicurezza rispetto al solo trattamento topico.	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know	I criteri di inclusione nella revisione erano: PARTECIPANTI: popolazione di qualunque età e genere che presentano infezione fungina a carico dell'unità ungueale INTERVENTO: terapia laser in combinazione con terapia farmacologica topica CONFRONTO: solo terapia farmacologica topica È stata effettuata una ricerca bibliografica fino al 28 marzo 2024 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche (SR). Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati sono stati individuati 764 records.	

	Ventinue studi sono stati giudicati potenzialmente rilevanti (Appendice il PRISMA con il processo di selezione e la tabella degli studi esclusi e i motivi di esclusione). Sono stati inclusi una revisione sistematica (8) di buona qualità metodologica che includeva studi randomizzati che effettuavano il confronto di interesse e tre studi primari randomizzati (9, 10, 11) individuati con la ricerca e non inclusi nella revisione. In totale sono stati inclusi dati provenienti da 15 studi randomizzati, con un totale di 1077 partecipanti sono stati analizzati. Otto studi sono stati condotti in Cina, due in Egitto, due in Corea e uno negli Stati Uniti, Tailandia, ed India, rispettivamente. Tutti gli studi valutavano l'effetto della combinazione di laser e terapia antimicotica topica. I farmaci utilizzati erano: luliconazolo, tioconazolo, terbinafine, naftifina, ketoconazolo, efinaconazolo, amorolfina. La terapia laser utilizzata era: Fractional CO2, 1064 nm Nd:YAG, Ablative CO2, Fractional 2940-nm Er:YAG. La durata del trattamento variava fra 3 e 12 mesi; in due studi non era riportata. Nessuno studio è stato individuato che valutasse l'efficacia degli altri tipi di terapia fisica strumentale. In appendice la valutazione del rischio di bias degli studi inclusi.	
--	--	--

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Rischio con terapia farmacologica a topica	Rischio con terapia fisica strumentale (laser, fototerapia (PDT), luce pulsata (IPL) in combinazione con terapia farmacologica a topica			
Complete cure rate (clinical+ mycological) follow up: intervallo 4 mesi a 6 mesi	Popolazione in studio		RR 3.25 (2.08 a 5.06)	304 (3 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
	11 per 100	37 per 100 (24 a 57)			
Mycological cure follow up: intervallo 3 mesi a 12 mesi	Popolazione in studio		RR 1.41 (1.15 a 1.73)	586 (9 RCT) ^{2,3,4}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
	47 per 100	67 per 100 (54 a 82)			
Clinical cure (marked improvement) follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi	Popolazione in studio		RR 1.59 (1.22 a 2.08)	704 (9 RCT) ^{2,3,4}	⊕⊕⊕○ Moderata ^a
	41 per 100	65 per 100 (50 a 85)			

	<table><tr><td>Clinical improvement (% improvement OSI) follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi</td><td>La media clinical improvement (% improvement OSI) era 23.71</td><td>MD 47.91 maggiore (37.42 maggiore a 58.41 maggiore)</td><td>-</td><td>80 (2 RCT)^{3,4}</td><td> Bassa^{a,b}</td></tr></table>	Clinical improvement (% improvement OSI) follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi	La media clinical improvement (% improvement OSI) era 23.71	MD 47.91 maggiore (37.42 maggiore a 58.41 maggiore)	-	80 (2 RCT) ^{3,4}	 Bassa ^{a,b}	
Clinical improvement (% improvement OSI) follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi	La media clinical improvement (% improvement OSI) era 23.71	MD 47.91 maggiore (37.42 maggiore a 58.41 maggiore)	-	80 (2 RCT) ^{3,4}	 Bassa ^{a,b}			
	1. Park, K. Y., Suh, J. H., Kim, B. J., Kim, M. N., Hong, C. K.. Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy with Short-Pulsed 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser and Amorolfine Nail Lacquer for Onychomycosis. Ann Dermatol; Dec 2017. 2. Zhang, J., Lin, P., Li, J., Guo, C., Zhai, J., Zhang, Y.. Efficacy of laser therapy combined with topical antifungal agents for onychomycosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lasers Med Sci; Aug 2022. 3. Bashir, S., Hassan, I., Mubashir, S.. Carbon Dioxide Laser Plus Topical 5% Luliconazole: A Better Combination Therapeutic Modality for Onychomycosis. J Cutan Aesthet Surg; Jul-Sep 2021. 4. El-Tatawy, R. A., Aliweh, H. A., Hegab, D. S., Talaat, R. A. Z., Shams Eldeen, M. A.. Fractional carbon dioxide laser and topical tioconazole in the treatment of fingernail onychomycosis. Lasers Med Sci; Dec 2019. a. abbassato di un livello per rischio di bias: mancanza di cecità di partecipanti, clinici e valutatori b. abbassato di un livello per imprecisione: meno di 100 partecipanti							
	In appendice i Forest plot degli outcomes valutati.							

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Rischio con terapia farmacologica a topica	Rischio con terapia fisica strumentale (laser, fototerapia (PDT), luce pulsata (IPL) in combinazione con terapia farmacologica a topica			
Eventi avversi follow up: intervallo 3 mesi a 6 mesi	Dolore medio o moderato nel 60%-90% dei pazienti: 3 studi Bruciore durante l'irradiazione nel 46% dei pazienti: 1 studio Dolore e sensazione di bruciore/fastidio in 2.5% dei pazienti/alcuni pazienti: 2 studi In 9 studi non vengono menzionati eventi avversi		-	(6 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○ ○ Bassa^{a,b}

1. Bashir, S., Hassan, I., Mubashir, S.. Carbon Dioxide Laser Plus Topical 5% Luliconazole: A Better Combination Therapeutic Modality for Onychomycosis. J Cutan Aesthet Surg; Jul-Sep 2021.
2. El-Tatawy, R. A., Aliweh, H. A., Hegab, D. S., Talaat, R. A. Z., Shams Eldeen, M. A.. Fractional carbon dioxide laser and topical tioconazole in the treatment of fingernail onychomycosis. Lasers Med Sci; Dec 2019.
3. Park, K. Y., Suh, J. H., Kim, B. J., Kim, M. N., Hong, C. K.. Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy with Short-Pulsed 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium

La terapia fisica in esame presenta un grado di correlazione 3 per gli eventi avversi (probabile) ma la cui severità è di grado 1 (lieve) ossia non comporta alterazioni funzionali per il soggetto in trattamento e neanche la necessità di terapia medica.

La sensazione di bruciore e il dolore sono eventi attesi durante la terapia laser ma solitamente di durata limitata e di intensità moderata.

	Aluminium Garnet Laser and Amorolfine Nail Lacquer for Onychomycosis. Ann Dermatol; Dec 2017. 4. Zhang, J., Lin, P., Li, J., Guo, C., Zhai, J., Zhang, Y.. Efficacy of laser therapy combined with topical antifungal agents for onychomycosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lasers Med Sci; Aug 2022. a. abbassato di un livello per rischio di bias: mancanza di cecità di partecipanti, clinici e valutatori b. dati incompleti riportati solo in 6 studi su 15	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	Complessivamente la certezza dell'evidenza è stata giudicata moderata. La certezza dell'evidenza è stata giudicata moderata per la guarigione micologica e per la guarigione clinica e bassa per gli effetti indesiderabili; la certezza è stata abbassata per rischio di distorsione negli studi (mancanza di cecità del paziente, dell'operatore e, in molti studi, anche del valutatore degli esiti; per alcuni esiti la certezza è stata abbassata per imprecisione della stima).	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 29 aprile 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 436 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso	Il panel ritiene che i pazienti probabilmente non abbiano importanti incertezze nell'accettare l'aggiunta della terapia fisica strumentale in quanto priva di evventi avversi importanti e probabilmente efficace in tempi più rapidi rispetto alla sola terapia

variability		topica.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 29 aprile 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 436 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati inclusi 4 studi (8, 9, 11, 10) inclusi anche per efficacia. Uno è una revisione sistematica (Zhang et al. 2022) e gli altri 3 sono 3 RCT (Park et al 2017, Bashir et al. 2021 e El- Tatawy et al 2019). Gli studi inclusi hanno valutato la soddisfazione del paziente con il trattamento. Il tasso di soddisfazione dei partecipanti è stato definito come la percentuale totale di partecipanti molto soddisfatti e soddisfatti.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Rischio con terapia farmacologica topica	Rischio con Terapia laser in combinazione con terapia farmacologica topica			
Patients satisfaction (satisfied and very satisfied)	Popolazione in studio		RR 2.19 (1.32 a 3.63)	456 (7 RCT) ^{1,2,3,4}	  Bassa ^{a,b}
	28 per 100	62 per 100 (37 a 100)			

1. Bashir, S., Hassan, I., Mubashir, S.. Carbon Dioxide Laser Plus Topical 5% Luliconazole: A Better Combination Therapeutic Modality for Onychomycosis. J Cutan Aesthet Surg; Jul-Sep 2021.
2. El-Tatawy, R. A., Aliweh, H. A., Hegab, D. S., Talaat, R. A. Z., Shams Eldeen, M. A.. Fractional carbon dioxide laser and topical tioconazole in the treatment of fingernail onychomycosis. Lasers Med Sci; Dec 2019.
3. Park, K. Y., Suh, J. H., Kim, B. J., Kim, M. N., Hong, C. K.. Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy with Short-Pulsed 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser and Amorolfine Nail Lacquer for Onychomycosis. Ann Dermatol; Dec 2017.
4. Zhang, J., Lin, P., Li, J., Guo, C., Zhai, J., Zhang, Y.. Efficacy of laser therapy combined with topical antifungal agents for onychomycosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lasers Med Sci; Aug 2022.

- a. abbassato di un livello per rischio di bias: mancanza di cecità di partecipanti, clinici e valutatori
- b. abbassato di un livello per eterogeneità: I² = 80%

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 29 aprile 2024, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 436 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato incluso.	Il panel sottolinea che vi è una limitazione nell'accesso a strutture e/o personale formato e/o in possesso della strumentazione indicata. La necessità di eseguire il trattamento in cicli ripetuti può essere una limitazione nella scelta da parte dei pazienti.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

	GIUDIZI						
			intervention or the comparison				
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Nelle persone di qualunque età e genere con infezione fungina a carico dell'unità ungueale del piede il panel raccomanda di utilizzare la terapia laser in combinazione con terapia farmacologica topica rispetto alla solo terapia farmacologica topica (**Certezza delle prove: moderata; Forza della raccomandazione: forte a favore**)

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

In caso di sensazione di bruciore moderato durante la prestazione si può allontanare lo strumento dall'area trattata per qualche secondo.

Monitoring and evaluation

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

1. Frazier, W. T., Santiago-Delgado, Z. M., Stupka, K. C., 2nd. Onychomycosis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*; Oct 1 2021.
2. Aggarwal, R., Targhotra, M., Kumar, B., Sahoo, P. K., Chauhan, M. K.. Treatment and management strategies of onychomycosis. *J Mycol Med*; Jun 2020.
3. Elewski, B. E., Rich, P., Pollak, R., Pariser, D. M., Watanabe, S., Senda, H., Ieda, C., Smith, K., Pillai, R., Ramakrishna, T., Olin, J. T.. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*; Apr 2013.
4. Gupta, A. K., Venkataraman, M., Anbalagan, N., Guenin, E. P.. One size does not fit all: the need for individualized treatment based on factors that may affect the therapeutic outcome of efinaconazole 10% solution for the treatment of toenail onychomycosis. *Int J Dermatol*; Oct 2021.
5. Ortiz, AE, Avram, MM, Wanner, MA. A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis. *Lasers Surg Med*; 2014.
6. Manstein, D., Herron, G. S., Sink, R. K., Tanner, H., Anderson, R. R.. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med*; 2004.
7. Tierney, E. P., Kouba, D. J., Hanke, C. W.. Review of fractional photothermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatol Surg*; Oct 2009.
8. Zhang, J., Lin, P., Li, J., Guo, C., Zhai, J., Zhang, Y.. Efficacy of laser therapy combined with topical antifungal agents for onychomycosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lasers Med Sci*; Aug 2022.
9. Bashir, S., Hassan, I., Mubashir, S.. Carbon Dioxide Laser Plus Topical 5% Luliconazole: A Better Combination Therapeutic Modality for Onychomycosis. *J Cutan Aesthet Surg*; Jul-Sep 2021.
10. Park, K. Y., Suh, J. H., Kim, B. J., Kim, M. N., Hong, C. K.. Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy with Short-Pulsed 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser and Amorolfine Nail Lacquer for Onychomycosis. *Ann Dermatol*; Dec 2017.
11. El-Tatawy, R. A., Aliweh, H. A., Hegab, D. S., Talaat, R. A. Z., Shams Eldeen, M. A.. Fractional carbon dioxide laser and topical tioconazole in the treatment of fingernail onychomycosis. *Lasers Med Sci*; Dec 2019.

PRISMA FLOW DIAGRAM Q4

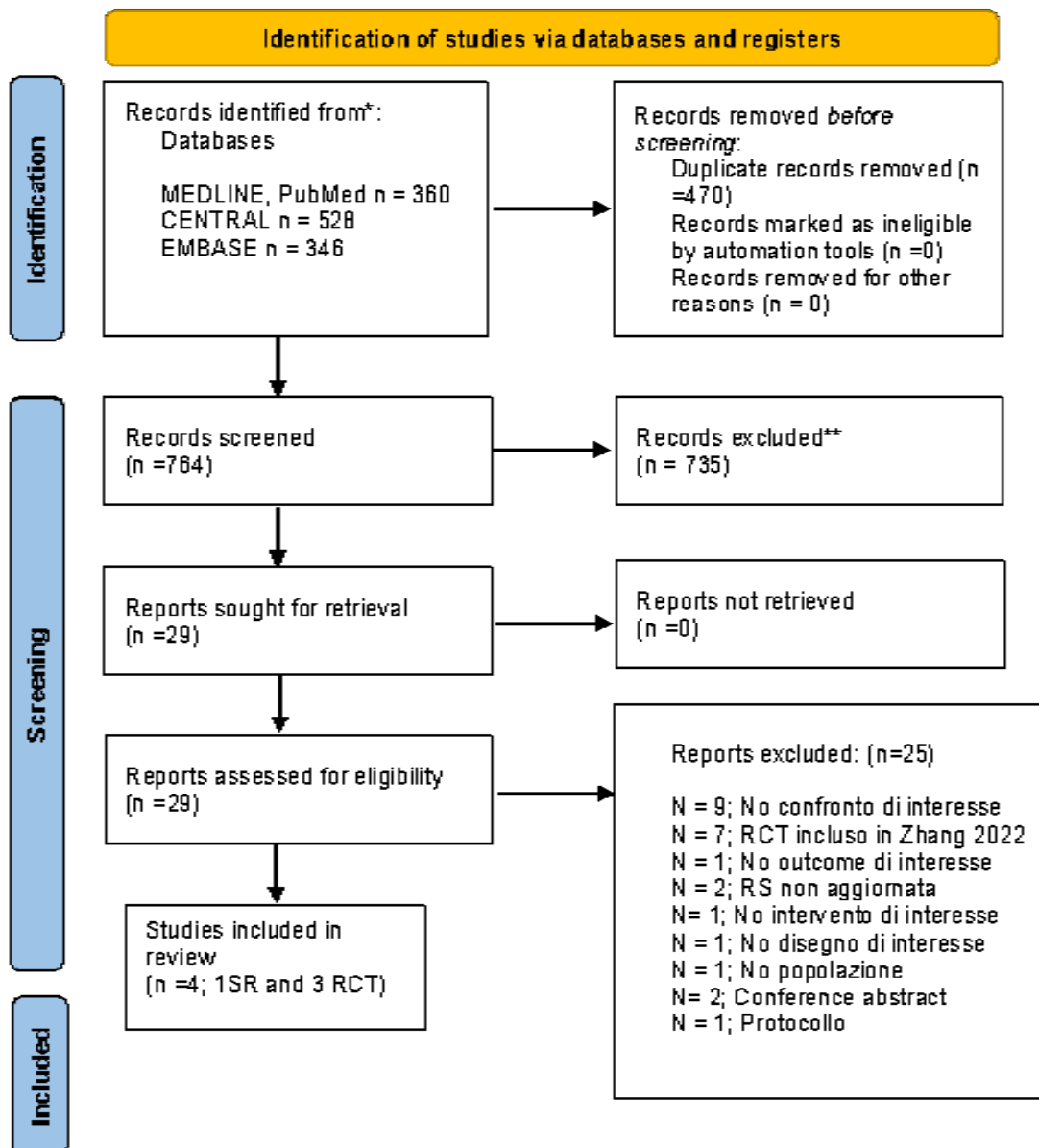


Tabella studi esclusi Q4

Referenza		Motivo di esclusione
1.	Amichai B, Nitzan B, Mosckovitz R, Shemer A. Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: a preliminary study. <i>Br J Dermatol.</i> 2010 Jan;162(1):46-50.	Non intervento di interesse
2.	Bhatta AK, Keyal U, Wang XL. Photodynamic therapy for onychomycosis: A systematic review. <i>Photodiagnosis Photodyn Ther.</i> 2016 Sep;15:228-35.	Non disegno di interesse (Revisione sistematica. Nessun RCT incluso)
3.	Bonhert K, Dorizas A, Sadick NS. Efficacy of combination therapy with efinaconazole 10% solution and 1064 nm Nd:YAG laser for treatment of toenail onychomycosis. <i>J Cosmet Laser Ther.</i> 2019;21(3):179-183.	RCT incluso in Zhang 2022
4.	Bunyaratavej S, Wanitphakdeedecha R, Ungakornpairote C, Kobwanthanakun W, Chanyachailert P, Nokdhes YN, Patthamalai P, Tantrapornpong P, Suphatsathienkul P, Kiratiwongwan R, Limphoka P, Leeyaphan C. Randomized controlled trial comparing long-pulsed 1064-Nm neodymium: Yttrium-aluminum-garnet laser alone, topical amorolfine nail lacquer alone, and a combination for nondermatophyte onychomycosis treatment. <i>J Cosmet Dermatol.</i> 2020 Sep;19(9):2333-2338.	RCT incluso in Zhang 2022
5.	Dong Q, Kang Y, Zhang R. Treatment of Superficial Mycoses Using Photodynamic Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Photobiomodul Photomed Laser Surg.</i> 2023 Feb;41(2):37-47.	Non confronto di interesse (Revisione sistematica. Nessuno studio incluso ha il confronto di interesse)
6.	Foley K, Gupta AK, Versteeg S, Mays R, Villanueva E, John D. Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2020(1).	Non confronto di interesse (Revisione sistematica. Nessuno studio incluso ha il confronto di interesse)
7.	Gupta AK, Versteeg SG. A critical review of improvement rates for laser therapy used to treat toenail onychomycosis. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2017 Jul;31(7):1111-1118.	RS non aggiornata
8.	Gupta AK, Hall DC, Simkovich AJ. How Effective Are Devices in the Management of Onychomycosis?: A Systematic Review. <i>Journal of the American Podiatric Medical Association.</i> 2023;113(1).	Non outcome di interesse (Risultati riportati in modo narrativo, nessun dato utilizzabile)
9.	Han Y, Wang Y, Zhang XR, Chen J, Li XD. The effects of CO2 laser and topical agent combination therapy for onychomycosis: A meta-analysis. <i>Dermatol Ther.</i> 2021 Nov;34(6):e15136.	Non confronto di interesse (Revisione sistematica con RCT inclusi in Zhang 2022 o senza confronto di interesse)
10.	Karsai S, Jäger M, Oesterhelt A, Weiss C, Schneider SW, Jünger M, Raulin C. Treating onychomycosis with the short-pulsed 1064-nm-Nd:YAG laser: results of a prospective randomized controlled trial. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2017 Jan;31(1):175-180.	No confronto di interesse
11.	Hamed Khater M, Khattab FM. Combined long-pulsed Nd-Yag laser and itraconazole versus itraconazole alone in the treatment of onychomycosis nails. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2020 Jun;31(4):406-409.	Non confronto di interesse
12.	Kim 2016	RCT incluso in Zhang 2022
13.	Labadie 2022	No popolazione di interesse
14.	Landsman AS, Robbins AH. Treatment of mild, moderate,	Non confronto di interesse

	and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure: some follow-up observations at 270 days. <i>Journal of the American Podiatric Medical Association</i> . 2012;102(2):169-71.	
15.	Ledon JA, Savas J, Franca K, Chacon A, Nouri K. Laser and light therapy for onychomycosis: a systematic review. <i>Lasers Med Sci</i> . 2014 Mar;29(2):823-9.	RS non aggiornata
16.	Ma W, Si C, Kasyanju Carrero LM, Liu HF, Yin XF, Liu J, Xu Y, Zhou B. Laser treatment for onychomycosis: A systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2019 Nov;98(48):e17948.	Non confronto di interesse
17.	Rajbanshi B, Shen L, Jiang M, Gao Q, Huang X, Ma J, Wang J, Hu Y, Lv H, Wu X, Zhao J. Comparative Study of Traditional Ablative CO2 Laser-Assisted Topical Antifungal with only Topical Antifungal for Treating Onychomycosis: A Multicenter Study. <i>Clin Drug Investig</i> . 2020 Jun;40(6):575-582.	RCT incluso in Zhang 2022
18.	Shen JJ, Jemec GBE, Arendrup MC, Saunte DML. Photodynamic therapy treatment of superficial fungal infections: A systematic review. <i>Photodiagnosis Photodyn Ther</i> . 2020;31:101774.	Non confronto di interesse (Revisione sistematica. Nessuno studio incluso ha il confronto di interesse)
19.	Yeung K, Ortner VK, Martinussen T, Paasch U, Haedersdal M. Efficacy of laser treatment for onychomycotic nails: a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. <i>Lasers in medical science</i> . 2019;34(8):1513-25.	Non confronto di interesse (Revisione sistematica. Nessuno studio incluso ha il confronto di interesse)
20.	Zaki AM, Abdo HM, Ebadah MA, Ibrahim SM. Fractional CO2 laser plus topical antifungal versus fractional CO2 laser versus topical antifungal in the treatment of onychomycosis. <i>Dermatol Ther</i> . 2020 Jan;33(1):e13155.	RCT incluso in Zhang 2022
21.	Zhang J, Lu S, Huang H, Li X, Cai W, Ma J, Xi L. Combination therapy for onychomycosis using a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5 % amorolfine lacquer. <i>Lasers Med Sci</i> . 2016 Sep;31(7):1391-6.	RCT incluso in Zhang 2022
22.	Zhang J, Zhang Y, Qin J, Lu S, Cai W, Li J, Huang H, Yang S, Xi L. Comparison of a fractional 2940-nm Er:YAG laser and 5% amorolfine lacquer combination therapy versus a 5% amorolfine lacquer monotherapy for the treatment of onychomycosis: a randomized controlled trial. <i>Lasers Med Sci</i> . 2021 Feb;36(1):147-152.	RCT incluso in Zhang 2022
23.	Ibrahim SMA, Zaki A, Abdo HM. Fractional co2 laser plus topical antifungal versus fractional co2 laser versus topical antifungal in the treatment of onychomycosis. <i>Journal of the Dermatology Nurses' Association</i> . 2020, 12(2).	Conference abstract
24.	Gupta A, Versteeg S. Critical review of improvement rates in onychomycosis patients treated with laser therapy. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2017;76(6):AB86.	Conference abstract
25.	ChiCTR-INR-17013504	Protocollo

Valutazione della qualità metodologica delle revisioni individuate (*checklist* AMSTAR 2)

	<i>Item</i>																Giudizio globale
Studio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Zhang 2022	si	si	si	Si	si	si	no	si	si	no	si	si	si	si	NA	si	moderata

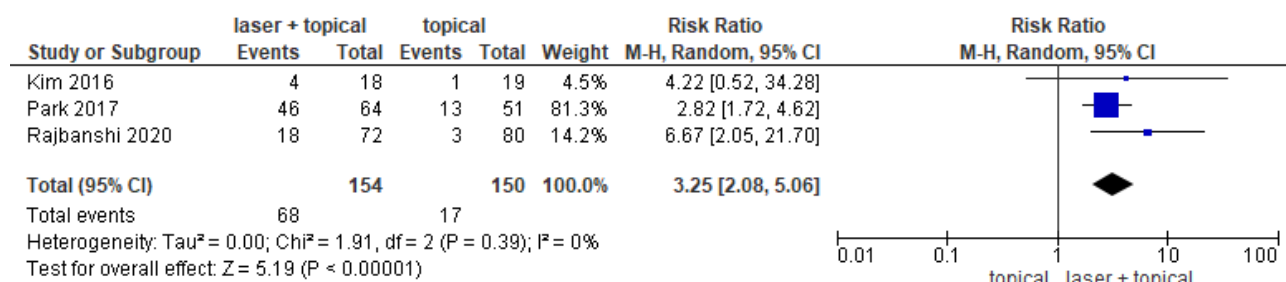
AMSTAR *checklist* (Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: strumento per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari. Evidence [2020, 12: e1000206](#). Versione italiana a cura della Fondazione GIMBE).

1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?
3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?
4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?
5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?
7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?

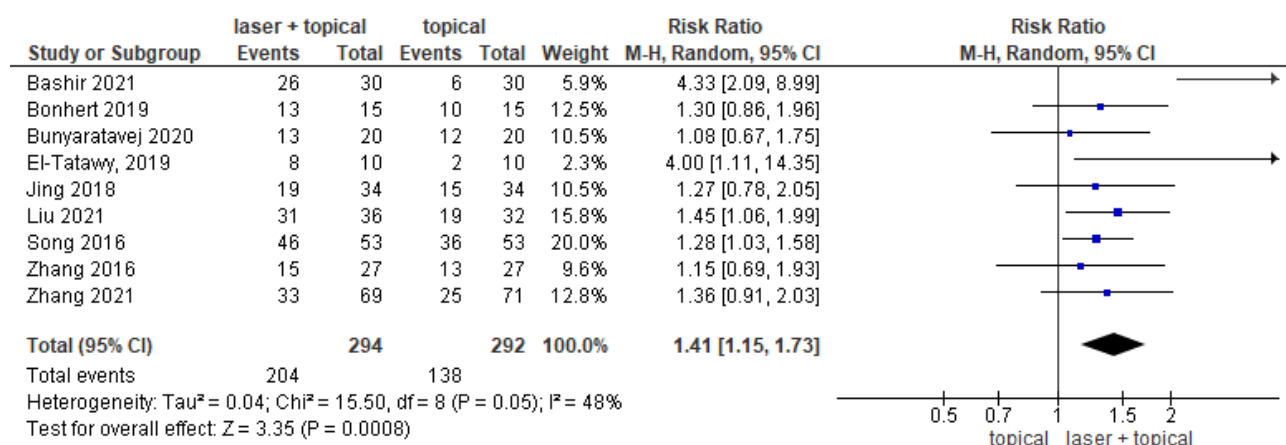
8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?
9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato per analizzare il rischio di *bias* dei singoli studi inclusi nella revisione?
10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?
11. Se è stata condotta una meta-analisi (MA), gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?
12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di *bias* dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?
13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di *bias* nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?
14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?
15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?
16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

Forest plot e valutazione del Rischio di Bias

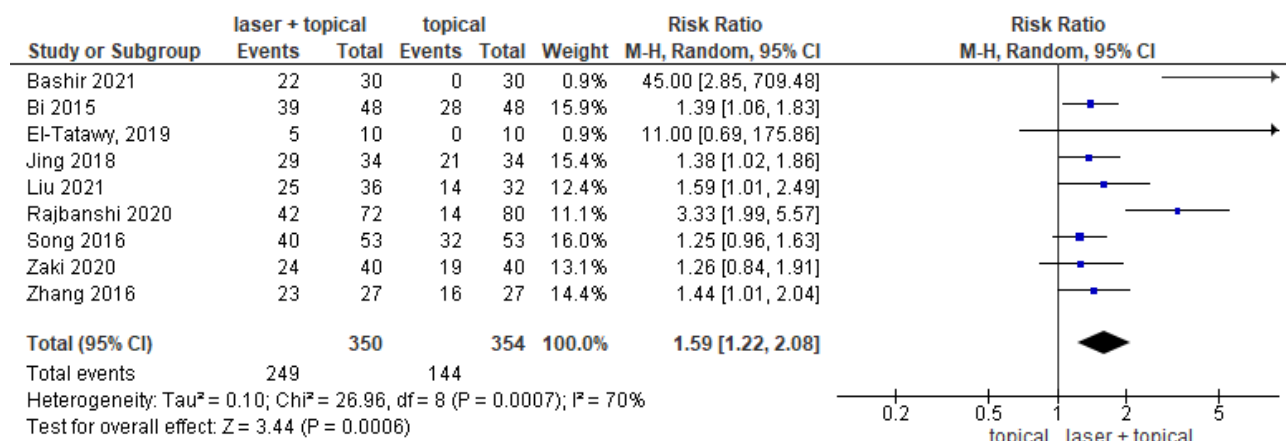
Compete cure rate (mycological and clinical)



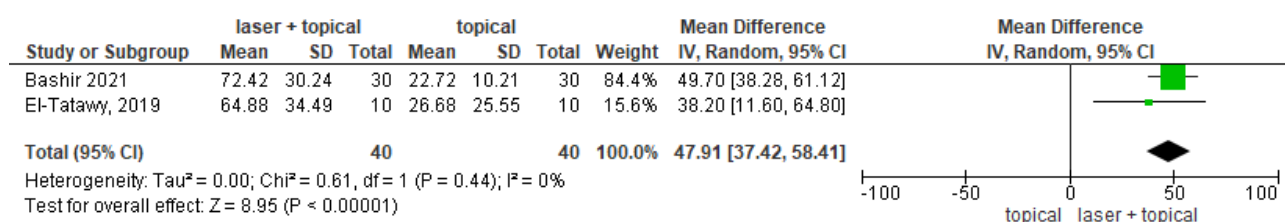
Mycological cure



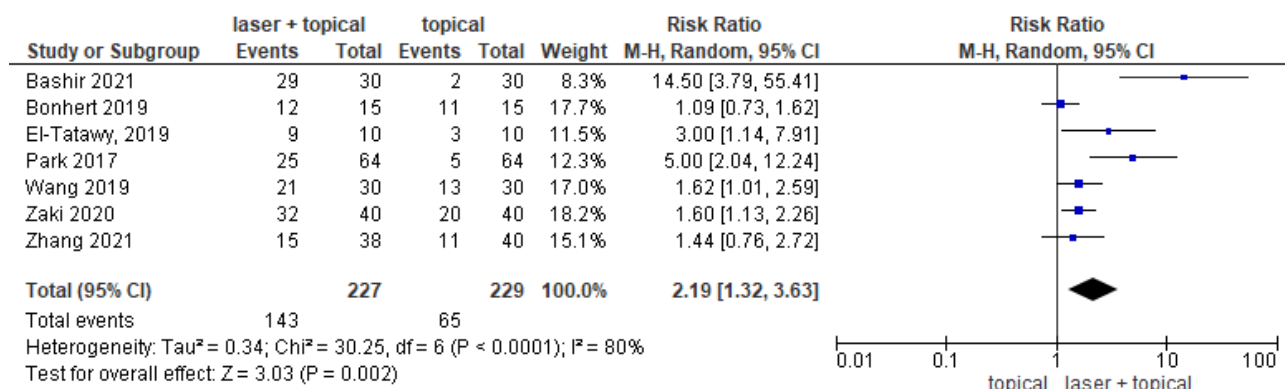
Clinical cure (including marked improvement)



Clinical improvement (% improvement in OSI)



Patients satisfaction



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Bashir 2021	?	?	-	-	+	+
Bi 2015	+	?	-	-	+	+
Bonhert 2019	+	+	-	+	+	+
Bunyaratavej 2020	+	?	+	+	+	+
El-Tatawy, 2019	?	?	-	-	+	+
Jing 2018	?	?	-	-	+	+
Kim 2016	+	+	-	-	+	+
Liu 2021	?	?	-	-	+	+
Park 2017	+	?	-	-	+	+
Rajbanshi 2020	+	+	-	-	+	+
Song 2016	+	?	-	-	+	+
Wang 2019	+	?	-	-	+	+
Zaki 2020	+	+	-	-	+	+
Zhang 2016	?	?	-	-	+	+
Zhang 2021	+	+	-	+	+	+

APPENDICE E

REVISIONE ESTERNA

NOME REVISORE	COMMENTI REVISORE	OPINIONE DEL PANEL
Francesca Vivaldi	Nessuna proposta di modifica.	
Marco Fortini	Commenti raccomandazioni 1, 2 e 3: Le indicazioni delle terapie farmacologiche non riconoscono tra prodotti industriali autorizzati e farmaci allestite nei laboratori delle farmacie, ospedaliere e di comunità. Nel caso di preparati magistrali di cui esista l'analogo industriale si dovrebbero illustrare i motivi particolari che ne giustificano la necessità. Nessuna proposta di modifica.	
Ilaria Proietti	Commenti raccomandazione 1: La raccomandazione di utilizzare l'ablazione e rimozione della lamina infetta in combinazione con la terapia farmacologica topica rispetto alla sola terapia topica sembra ben motivata e supportata dalle evidenze disponibili, sebbene queste ultime presentino alcune limitazioni in termini di numerosità del campione e precisione delle stime. La scelta di questa strategia terapeutica appare particolarmente rilevante per sottogruppi di pazienti con patologie concomitanti come il diabete e l'insufficienza	

	renale cronica, che possono beneficiare maggiormente della rimozione della massa fungina critica. Inoltre, la combinazione dei trattamenti potrebbe migliorare l'aderenza del paziente grazie al sollievo sintomatico e al miglioramento estetico immediato, elementi non trascurabili nella gestione di una patologia che impatta significativamente sulla qualità della vita. È comunque importante considerare i possibili eventi avversi associati al trattamento chimico, soprattutto nei pazienti fragili, e la necessità di un'adeguata formazione e informazione per i pazienti riguardo alle modalità di applicazione e gestione domiciliare del cheratolitico. L'approccio meccanico, per contro, offre il vantaggio di un intervento immediato e selettivo, ma potrebbe richiedere risorse strumentali e competenze specifiche. Nel complesso, la raccomandazione sembra equilibrata, tenendo conto dei benefici terapeutici, della tollerabilità, e delle preferenze dei pazienti, ma potrebbe essere utile continuare a monitorare e valutare ulteriori studi clinici per rafforzare la certezza delle prove a supporto di questa strategia terapeutica. Commenti raccomandazione 4: La raccomandazione di utilizzare la terapia laser in combinazione con la terapia farmacologica topica per trattare l'infezione fungina dell'unità ungueale del piede rappresenta un avanzamento significativo nelle opzioni terapeutiche disponibili. Tuttavia, ci sono diversi punti da considerare e limitazioni da tenere presenti:	
--	--	--

	Certezza delle prove: Nonostante gli studi randomizzati inclusi supportino l'efficacia della terapia combinata, la certezza dell'evidenza è variabile. È alta per la guarigione micologica, ma moderata per la guarigione clinica e bassa per gli effetti indesiderabili. Questo è principalmente dovuto alla mancanza di cecità (blinding) in molti studi, il che può influenzare l'obiettività dei risultati. Eventi avversi: Sebbene i dati suggeriscano che gli eventi avversi come dolore o sensazione di bruciore durante il trattamento laser siano generalmente lievi o moderati e di breve durata, è importante considerare che tali effetti possono influenzare l'adesione al trattamento, specialmente in pazienti con bassa tolleranza al dolore o sensibilità cutanea elevata. Costi e accessibilità: La fattibilità dell'intervento può essere limitata dall'accesso a strutture e personale qualificato per eseguire il trattamento laser. Inoltre, la necessità di trattamenti ripetuti può aggiungere complessità e costo aggiuntivo per i pazienti. Considerazioni per i sottogruppi: Sebbene la raccomandazione si estenda anche ai pazienti con diabete o altre condizioni predisponenti, è importante notare che potrebbero esserci variazioni nella risposta al trattamento a seconda della gravità della malattia di base e di altri fattori individuali. Preferenze del paziente: Nonostante la soddisfazione dei pazienti con il trattamento combinato sia alta, con un maggiore numero di pazienti soddisfatti rispetto alla terapia topica sola, è essenziale	
--	---	--

	considerare le preferenze individuali del paziente e coinvolgerli nella decisione terapeutica. Sebbene la terapia laser in combinazione con la terapia farmacologica topica rappresenti un'opzione promettente per l'onicomicosi dell'unghia del piede, è fondamentale valutare attentamente i rischi e i benefici in relazione a ciascun paziente, considerando anche le limitazioni logistiche e finanziarie che potrebbero influenzare l'implementazione di questo trattamento. Nessuna proposta di modifica.	
Stefano Giuseppe Beltracchini	Nessuna proposta di modifica.	

APPENDICE F

CONFLITTI DI INTERESSE