

Retrospektivní sledování dlouhodobého efektu perorální antimykotické léčby u onychomykóz nohou

Skořepová M., Stará J., Stuchlík D.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN Praha
přednosta prof. MUDr. Jiří Štork, CSc.

Souhrn

Retrospektivní sledování dlouhodobého efektu perorální antimykotické léčby u onychomykóz nohou

Byly analyzovány záznamy v ambulantních kartách u 183 pacientů, kteří byli v letech 2000–2003 léčeni pro onychomykózu nohou perorálními antimykotiky. Sledovali jsme, kolik se jich k 31. 12. 2005 vrátilo s relapsem. Itrakonazolem bylo léčeno 132 pacientů (3 nebo 4 cykly pulzní terapie 400 mg/den po dobu 1 týdne následované 6 měsíci aplikace 1% ciklopiroxu v roztoku), terbinafinem bylo léčeno 51 pacientů (3 nebo 4 měsíce kontinuální terapie 250 mg/den následované 6 měsíci aplikace 1% ciklopiroxu v roztoku). S recidivou se vrátilo 31,1 % pacientů léčených itrakonazolem průměrně po 12,1 měsících od ukončení perorální léčby a 13,7 % pacientů léčených terbinafinem průměrně po 23,4 měsících. Tyto rozdíly jsou statisticky signifikantní na 1% hladině významnosti. Preventivní opatření (dezinfekce obuvi, antimykotický zásyp na nohy) výskyt recidiv neovlivnila.

Klíčová slova: onychomykóza – terapie – recidivy

Summary

Retrospective Follow-up of the Longstanding Effect of the Systemic Antimycotic Foot Onychomycosis Treatment

Records of 183 patients treated for foot onychomycosis in the years 2000–2003 were analyzed. The number of relapses by the end of the year 2005 was evaluated. Itraconazole was used in 132 patients (3 or 4 week pulses of 400 mg a day followed by 6 months application of ciclopirox solution) and 51 patients were treated by terbinafine (3 or 4 month continuous therapy of 250 mg a day followed by 6 months application of ciclopirox solution). Relaps was noted in 31.1% of patients treated with itraconazole in a mean time of 12.1 months and in 13.7% of patients treated with terbinafine in a mean time of 23.4 months. These differences are statistically significant on 1% level. Prophylactic measures (shoe disinfection, antimycotic powder) have not influenced the recurrence rate.

Key words: onychomycosis – therapy – recurrence

ÚVOD

Léčba onychomykózy přes všechny pokroky moderní farmakologie zůstává zdoluhavou záležitostí s nejistým výsledkem. Přestože u onychomykózy nohou se délka perorální léčby zkrátila na 3 měsíce, stále zůstává pravdou, že na úplné klinické zhojení nehtů nohou je třeba čekat 12 až 18 měsíců (6). Navíc se část pacientů po čase vrací s relapsem onemocnění. Studií, které sledují pacienty 18 měsíců a déle, je málo, stejně tak přehledů o tom, v kolika procentech dochází k relapsu. Domníváme se

proto, že bude užitečné podělit se o naše zkušenosti s výsledky léčby onychomykózy itrakonazolem a terbinafinem.

MATERIÁL A METODIKA

Pacienti

Pročetli jsme záznamy v ambulantních kartách 327 pacientů (73 mužů a 117 žen), kteří v letech 2000–2003 přišli na kožní kliniku 1.LF UK a VFN k vyšetření a léčbě

ni onychomykózy na nohou. U 132 (40,4 %) pacientů byla na základě opakovaně negativního mykologického vyšetření a neúspěšné empirické antimykotické léčby diagnóza změněna na onychodystrofii. Onychomykózu jsme prokázali u 195 (59,6 %) pacientů. Z nich 183 (93,8 %) bylo indikováno k celkové léčbě, 12 (6,2 %) dostalo jen lokální léčbu (z důvodů jaterního onemocnění nebo polypragmasie u starších osob).

Ze 183 pacientů indikovaných k celkové léčbě bylo 175 (95,6 %) mikroskopicky pozitivních a 109 (59,6 %) kultivačně pozitivních. Spektrum vykultivovaných mikromycet ukazuje tabulka 1. Saprofyty jsou jako pozitivní kultivační nález uvedeny pouze za těchto podmínek: 1. mikroskopický preparát z materiálu musí být pozitivní, 2. saprofyty musí růst v čisté kultuře ve dvou ze tří naočkovaných zkumavek. K bezpečnému průkazu etiologické souvislosti by patřila ještě opakovaná kultivace téhož druhu saprofyty, tuto podmínku však při rutinním provozu nelze téměř nikdy dodržet, protože pozitivní mikroskopický nález v materiálu je dostačující k zahájení antimykotické léčby. Celkovou antimykotickou léčbu jsme indikovali u onychomykózy pozitivní buď mikroskopicky, nebo kultivačně.

Tab. 1. Kultivační výsledky u 109 pacientů s onychomykózou. U saprofytů jsou uvedeny jen ty kultivace, kde byl pozitivní mikroskopický preparát z materiálu, takže kauzální souvislost s onemocněním nelze vyloučit

Dermatofyty	<i>Trichophyton rubrum</i>	79
	<i>Trichophyton interdigitale</i>	2
	<i>Trichophyton tonsurans</i>	1
	<i>Epidermophyton floccosum</i>	1
Kvasinky	<i>Candida parapsilosis</i>	7
	<i>Trichosporon mucoides</i>	3
	<i>Candida guilliermondii</i>	1
Saprofyty	<i>Alternaria sp.</i>	7
	<i>Scopulariopsis sp.</i>	2
	<i>Aspergillus sp.</i>	1
	<i>Fusarium sp.</i>	1
	jiné	4

LÉČBA

Pacienti indikovaní k celkové antimykotické léčbě byli léčeni buď itraconazolem (skupina ITRA), nebo terbinafinem (skupina TER). V případě, že bylo pozitivní pouze mikroskopické vyšetření, jsme dávali přednost itraconazolu vzhledem k širšímu spektru účinnosti, v případě nálezu dermatofyty v čisté kultuře jsme dávali přednost terbinafinu. Dalšími faktory, které ovlivňovaly volbu perorálního antimykotika, byly případné interakce se souběžnou medikací a také individuální preference pacienta pro pulzní nebo kontinuální režim. V záznamech je uvedeno 132 pacientů (49 mužů a 83 žen) ve věku 18–80 let léčených itraconazolem a 51 pacientů (24 mužů a 27 žen) ve věku

24–77 let léčených terbinafinem. Po skončení celkové kúry následovalo 6 měsíců lokální léčby ciklopiroxolaminem v roztoku. Pacienti ve skupině ITRA dostávali pulzní itraconazol v dávce 400 mg denně po 1 týden v měsíci, a to buď 3 (110 pacientů), nebo 4 (29 pacientů) po sobě následující pulzy. Pacienti ve skupině TER dostávali kontinuálně terbinafin v dávce 250 mg denně po 3 (45 pacientů), případně 4 (6 pacientů) měsíce. Důvodem k prodloužení kúry bylo odrůstání nehtů o méně než 2 mm po 3 měsících léčby. Po klinickém vyléčení nehtů jsme pacientům doporučovali preventivní dezinfekci obuvi volně prodejným antimykotickým sprejem a preventivní ošetřování nohou volně prodejným antimykotickým zásypem, spolu se zásadami hygieny nohou (udržování kůže nohou v suchu, vzdušná obuv, bavlněné ponožky).

SLEDOVÁNÍ

V ambulantních kartách je zaznamenán efekt léčby po 3, 6, event. 9 měsících od zahájení terapie. Je formulován jako „nehty odrostlé o xx mm“, „nehty z poloviny odrostlé“, „nehty téměř odrostlé“, „třepení na okrajích nehtů“, „nehty zhojené ad integrum“, případně je rozsah postižení zakreslen na obrázku. Na základě těchto záznamů jsme sestavili tabulku bodového hodnocení efektu (tab. 2).

Tab. 2. Stupnice hodnocení efektu perorální léčby onychomykózy

Slovní klinické hodnocení	Počet bodů
Beze změny	0
Odrostlé 2–3 mm	1
Odrostlé o cca 50 %	2
Odrostlé o cca 90 %	3
Zhojené ad integrum	4

Po dokončení léčby pacienti buď přestali docházet na kontroly, či se po čase vrátili s jinými dermatózami (pak bylo možno prohlédnout nehty a zjistit, zda výsledek antimykotické léčby trvá, a též zeptat se pacienta, zda dodržuje preventivní opatření), nebo se po nějaké době objevili s opětovnými projevy onychomykózy. Soustředili jsme se především na tyto poslední pacienty a sledovali a) počet navrátilivších se pacientů ve skupinách ITRA a TER, b) dobu od ukončení celkové léčebné kúry do návratu onychomykózy ve skupinách ITRA a TER. Sledování jsme ukončili k 31. 12. 2005.

Tolerance léčby

V obou skupinách jsme sledovali výskyt nežádoucích účinků: gastrointestinálních obtíží (nauzea, průjem, zácpa), elevace jaterních testů, rozvoj exantémů a jiných obtíží (např. senzorická porucha chuti po terbinafinu či edémy po itraconazolu).

Tab. 3. Postup odrůstání nehtů ve skupině TER (léčba terbinafinem). Tříměsíční kúru nedokončilo 5 pacientů

Kontrola	Počet pacientů	0 bodů	1 bod	2 body	3 body	4 body
Po 3 měsících	27/51	2 (7 %)	23 (86 %)	2 (7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Po 6 měsících	25/51	0 (0 %)	2 (8 %)	21 (84 %)	2 (8 %)	0 (0 %)
Po 9 měsících	24/51	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (9 %)	13 (54 %)	9 (37 %)

Tab. 4. Postup odrůstání nehtů ve skupině ITR (léčba itrakonazolem) Tříměsíční kúru nedokončilo 12 pacientů

Kontrola	Počet pacientů	0 bodů	1 bod	2 body	3 body	4 body
Po 3 měsících	88/132	20 (22 %)	59 (68 %)	8 (9 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Po 6 měsících	76/132	4 (5 %)	17 (22 %)	45 (60 %)	7 (9 %)	3 (4 %)
Po 9 měsících	57/132	5 (9 %)	1 (2 %)	10 (17 %)	26 (46 %)	15 (26 %)

Tab. 5. Výskyt nežádoucích účinků při perorální léčbě onychomykózy

Skupina	GIT	Elepace transamináz	Exantém	Jiné
TER (51 pacientů)	5 (9,8 %)	3 (5,9 %)	2 (3,9 %)	3 (5,9 %)
ITR (132 pacientů)	5 (3,8 %)	3 (2,3 %)	3 (2,3 %)	2 (1,5 %)

Statistika

Pro porovnání procenta relapsů ve skupině TER a ITR jsme použili analýzu populačních pravděpodobností na 5% a 1% hladině významnosti. Pro porovnání délky intervalu do návratu s relapsem ve skupině TER a ITR jsme použili Studentův *t*-test na 5% a 1% hladině významnosti. Výpočty jsme provedli pomocí statistických funkcí programu Microsoft Excel 2000 (Microsoft Corporation, USA) na počítači Scenic T (Fujitsu Siemens Computers, Německo).

VÝSLEDKY

Celkovou léčbu nedokončilo 5 pacientů ve skupině TER a 12 pacientů ve skupině ITRA. Ke kontrole po třech měsících léčby se dostavilo 27 pacientů (52,9 %) ze skupiny TER a 88 pacientů (66,7 %) ze skupiny ITRA. Ke kontrole po šesti měsících od zahájení léčby se dostavilo 25 pacientů (49,0 %) ze skupiny TER a 76 pacientů (57,6 %) ze skupiny ITRA. Po devíti měsících se na kontrolu dostavilo 24 pacientů (47,0 %) ze skupiny TER a 57 pacientů (43,2 %) ze skupiny ITRA. Postup odrůstání nehtů je patrný z tabulek 3 (TER) a 4 (ITRA). Z tabulek vyplývá, že po devíti měsících (šest měsíců po ukončení celkové léčby) bylo ve skupině TER úplně klinicky zhojeno 37 % pacientů, s reziduální deformací asi 10 % plochy nehtu 54 % pacientů („klinický efekt“ celkem u 91 % pacientů). Ve skupině ITRA bylo touto dobou úplně klinicky zhojeno 26 % pacientů, s reziduální deformací asi 10 % plochy nehtu 46 % pacientů („klinický efekt“ celkem u 72 % pacientů). Vzhledem k tomu, že na kontroly po léčbě se dostavovala jen menší část pacientů, mají tato data pouze orientační význam a nelze je statisticky zpracovat. Signifikantní jsou pouze data týkající se návratu pacientů s obnovenými projevy onychomykózy.

S recidivou onychomykózy se vrátilo 7 (13,7 %) pacientů ze skupiny TER a 41 (31,1 %) pacientů ze skupiny ITRA. Tento rozdíl je statisticky signifikantní na 1% hladině významnosti.

Interval do relapsu činil ve skupině TER průměrně 23,4 měsíců (směrodatná odchylka $\pm 14,60$ měsíců), ve skupině ITRA průměrně 12,1 měsíců (směrodatná odchylka $\pm 7,67$ měsíců). Také tento rozdíl je vysoce statisticky signifikantní na 0,1% hladině významnosti.

S jinými kožními onemocněními se do naší ambulance vracelo 53 pacientů, z toho u 32 je v dokumentaci výslovně uvedeno, že pravidelně používají doporučenou profylaxi. Nicméně i u těchto pacientů je 30,5 % (n=7) relapsů ve skupině ITRA (n=23) a 11,1 % (n=1) relapsů ve skupině TER (n=9).

Závažné vedlejší účinky jsme nepozorovali. Mírné gastrointestinální obtíže (nauzea, průjem) byly častější po terbinafinu, nutno ovšem vzít v úvahu, že jsme používali generický preparát. Přehled nežádoucích účinků je v tabulce 5.

DISKUSE

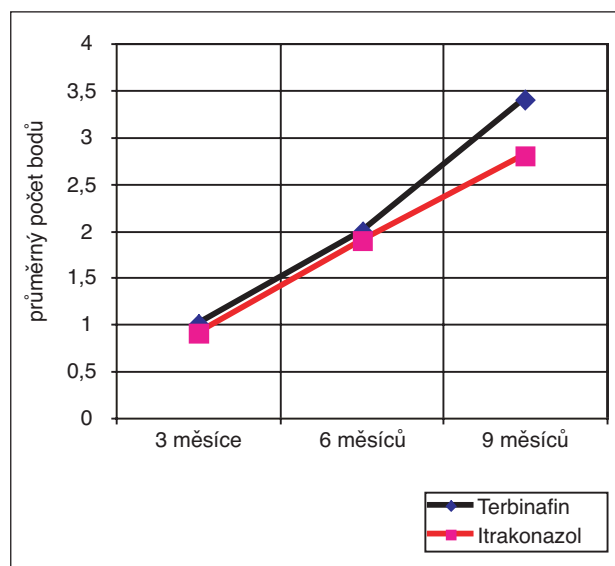
Počáteční studie, které sledovaly pacienty s onychomykózou po dobu kratší než 1 rok, udávaly přibližně stejnou účinnost itrakonazolu a terbinafinu. Studie, které sledovaly pacienty delší dobu, však ukázaly podstatně lepší výsledky u terbinafinu (1, 2, 4, 5). Nejdůkladněji se touto problematikou zabývala tzv. „islandská studie“ (6), kde lidé byli sledováni průměrně 54 měsíců. Úplného klinického i mykologického vyléčení se dosáhlo u 46 % pacientů léčených terbinafinem a jen u 13 % pacientů léčených itrakonazolem. Dále autoři zjistili, že po 18 měsících se znovu objevila onychomykóza u 9 % pacientů léčených terbinafinem a u 22 % pacientů léčených itrakonazolem. Při dalších kontrolách se procento relapsů dále zvyšovalo až na 21 % pacientů léčených terbinafinem a 23 % pacientů léčených itrakonazolem. Při kontrolách po 31 a 36 měsících však už nové recidivy nepřibývaly. Autoři z toho uzavírají, že nejde o reinfekci, nýbrž o relaps nedostatečně vyléčeného onemocnění. Upozor-

ňují však, že izolovaná islandská populace je svým způsobem specifická a že výsledky v jiné, více heterogenní populaci by mohly být odlišné.

Naše retrospektivní studie naopak ukazuje realitu středoevropské praxe, kde, jak vidno z tabulek 2 a 3, pacienti po ukončení preskripce perorálního antimykotika postupně přestávají docházet na kontroly. Nemůžeme udávat přesné procento recidiv, protože pacienti se mohli obrátit na jiné zdravotnické zařízení, můžeme jen stanovit, kolik léčených pacientů se nám vrátilo s relapsem a za jak dlouhou dobu po ukončení perorální léčby. Další rozdíl je v tom, že jsme nespořehali jen na perorální monoterapii, nýbrž po ukončení kúry jsme navázali ještě lokální aplikací 1% roztoku ciklopiroxu po dobu šesti měsíců (3). Přesto i výsledky našich pozorování ukazují signifikantní rozdíl mezi počtem pacientů s relapsem po itraconazolu a počtem pacientů s relapsem po terbinafinu.

Klinický efekt, projevující se odrůstáním nehtů, se skutečně jeví v prvních šesti měsících u itraconazolu i terbinafinu téměř stejný. „Nůžky“ se začínají rozvírat teprve mezi šestým a devátým měsícem, jak je patrné z obr. 1.

Poněkud zarážející je zjištění, že i u pacientů, kteří zachovávají doporučená preventivní opatření (hygiena nohou, dezinfekce obuvi, profylaktická aplikace antimykotického zásypu do meziprstí) je procento recidiv ony-



Obr. 1. Srovnání průměrného efektu (průměrného počtu bodů v klinickém hodnocení) po terbinafinu a itraconazolu u onychomykózy nohou v průběhu prvních 9 měsíců od zahájení léčby.

chomykózy téměř stejné jako v celém neselektovaném souboru. Považovali jsme to za chybu malých čísel, avšak Warshaw a St. Clair dospěli při své studii na 48 pacientech v průběhu 2 let ke stejnému závěru: preventivní aplikace 2% mikonazolu v zásypu do meziprstí nesnížila procento recidiv onychomykózy oproti kontrolnímu souboru bez profylaxe (7). Dosavadní doporučení zřejmě dobře chrání před recidivami mykózy v meziprstích nebo na ploskách, ale nad jejich účinností v prevenci recidiv onychomykózy asi bude nutno se zamyslet.

LITERATURA

- BRÄUTIGAM, M., NOLTING, S., SCHOFT, RE., WEIDINGER, G. German randomized double-blind multicentre comparison of terbinafine and itraconazole for the treatment of toenail tinea infection. *Br J Dermatol*, 1996, 134 (Suppl 46), p. 18–21.
- EPSTEIN, E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? *Arch Dermatol*, 1998, 134, p. 1551–1554.
- GUPTA, AK., LYNCH, LE. Management of onychomycosis: examining the role of monotherapy and dual, triple or quadruple therapies. *Cutis*, 2004, 74 (Suppl. 1), p. 5–9.
- KEJDA, J. Srovnání pulzní terapie itraconazolem s kontinuálním podáváním terbinafinu při léčbě onychomykózy nohou. *Medicína*, 1999, 6, p. 24–25.
- KROB, AH., FLEISCHER, AB. Jr., D'AGOSTINO, R. Jr., FELDMAN, SR. Terbinafine is more effective than itraconazole in treating toenail onychomycosis: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cutan Med Surg*, 2003, 7, p. 306–311.
- SIGUREIRSSON, B., OLAFSSON, JH., STEINSSON, J., PAUL C., BILLSTEIN, S., EVANS, GV. Long-term effectiveness of local treatment with terbinafine vs. itraconazole in onychomycosis. *Arch Dermatol*, 2002, 138, p. 353–357.
- WARSHAW, EM., ST. CLAIR, KR. Prevention of onychomycosis reinfection for patients with complete cure of all 10 toenails: results of a double-blind, placebo controlled, pilot study of miconazole powder 2%. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 53, p. 717–720.

Došlo do redakce: 1. 6. 2006

MUDr. Magdalena Skořepová, CSc.
Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
E-mail: mykologie.vfn@seznam.cz