



Orale antimycotica voor de behandeling van teennagelmycose

Referentie

Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, et al. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD010031.pub2

Duiding

Ellen Van Leeuwen, Klinische Farmacologie, Vakgroep Fundamentele en Toegepaste Medische Wetenschappen; Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

Minerva besprak in 2000 een multicenter RCT over het effect van terbinafine versus itraconazol voor de behandeling van teennagelmycose (of onychomycosis) (1,2). In deze studie bleek dat een dagelijkse inname van 250 mg terbinafine gedurende 12 tot 16 weken werkzamer was dan een intermitterende toediening van itraconazol (400 mg/d gedurende één week en dit om de 4 weken).

Een recente systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van verschillende orale antimycotica bij onychomycosis (3). Men includeerde 48 RCT's met een totaal van 10 200 patiënten die last hadden van een teennagelmycose waarvoor een behandeling van minimaal 12 weken met terbinafine, azoolderivaten (merendeel itraconazol) en griseofulvine onderling of met placebo vergeleken werd. De behandelingsschema's en -dosissen van eenzelfde geneesmiddel varieerden naargelang de studie (bijvoorbeeld dagelijkse versus intermitterende toediening, hoge versus lage dosis, enzovoort). De studieduur was meestal 12 tot 15 maanden. De reviewers kozen klinische genezing (verdwijnen van alle klinische tekenen) en mycologische genezing (bevestigd met negatieve microscopie of cultuur) als primaire eindpunten. Secundaire eindpunten waren kwaliteit van leven, ongewenste effecten en preventie van recidief.

De bewijskracht voor de resultaten varieerde van hoog tot zeer laag. De belangrijkste reden voor een zwakkere bewijskracht was de geringe methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies. Van de 48 studies rapporteerden slechts 8 studies een correcte **randomisering**, 3 studies **concealment of allocation** en 12 studies **dubbele blindering**. De reviewers wezen ook op de kleinschaligheid van de studies en de grote **heterogeniteit** tussen de studies.

Resultaten

Klinische en mycologische genezing

Vergelijkend onderzoek toonde aan dat terbinafine doeltreffender is dan azoolderivaten (itraconazol in 10 van de 16 geselecteerde studies) voor klinische genezing (58% versus 46%) met een **relatief risico** (RR) van 0,82 met 95% BI van 0,72 tot 0,95 (N=15; n=2 168 patiënten, GRADE matig) en voor mycologische genezing (68% versus 52%) met RR 0,77 met 95% BI van 0,68 tot 0,88 (N=17; n=2 544 patiënten, GRADE matig).

Sterk bewijs (GRADE hoog) toont aan dat zowel terbinafine als azoolderivaten doeltreffender zijn in vergelijking met placebo. Terbinafine is werkzamer dan placebo voor klinische genezing (48% versus 6%) en voor mycologische genezing (58,8% versus 16,7%). Ook azoolderivaten zijn werkzamer dan placebo voor klinische genezing (30,5% versus 13,9%) en voor mycologische genezing (34,8% versus 7,4%).

Het is belangrijk om vast te stellen dat ondanks behandeling met terbinafine of azoolderivaten slechts 31 tot 57% van alle patiënten klinische genezing en 43% tot 76% mycologische genezing (negatieve microscopie en cultuur) bereikten. Klinische genezing betekende een normaal uitzijende nagel zonder enige nagelafwijking. Voor mycologische genezing volstond afwezigheid van schimmel bij microscopisch onderzoek of na cultuur. Vals negatieve resultaten bij microscopisch onderzoek kunnen het effect echter **vertekend** hebben.

Ongewenste effecten

Er was geen verschil in ongewenste effecten tussen azoolderivaten versus terbinafine, terbinafine versus placebo en azoolderivaten versus placebo. De meest voorkomende ongewenste effecten waren zowel in de terbinafine- als de azoolderivatengroep hoofdpijn, virale infectie en nausea.

Er waren geen of onvoldoende gegevens beschikbaar om het effect van de behandeling op de preventie van recidief en op levenskwaliteit te beoordelen. Om dezelfde reden was het niet mogelijk om de ernst van de ongewenste effecten en de hepatotoxiciteit, het effect bij risicogroepen zoals diabetici, het effect bij infecties met non-dermatofyten ("moulds") en *Candida* te beoordelen. De reviewers onderzochten niet het effect van verschillende

behandelingsschema's en -dosissen van eenzelfde geneesmiddel en kunnen dus niet beoordelen welke behandelingsdosis of behandelingsschema het meest optimaal is.

Besluit

Uit deze zeer goed uitgevoerde systematische review en meta-analyse kunnen we besluiten dat zowel terbinafine als azoolderivaten doeltreffender zijn dan placebo voor zowel de klinische als de mycologische genezing van onychomycosen zonder verschil in ongewenste effecten. In de directe vergelijking tussen terbinafine en azoolderivaten was terbinafine doeltreffender dan azoolderivaten zonder verschil in ongewenste effecten. Ondanks behandeling werd maar bij ruim de helft van de patiënten mycologische genezing en bij minder dan de helft van de patiënten klinische genezing vastgesteld.

Voor de praktijk

In de meeste gevallen is het medisch niet noodzakelijk om een onychomycose te behandelen (4). Behandeling is alleen aangewezen in geval van verminderde algemene weerstand of diabetes mellitus (5). De bestaande richtlijnen bevelen zowel terbinafine als itraconazol aan als behandeling bij onychomycosen. Terbinafine 250 mg eenmaal per dag gedurende drie maanden wordt hierbij als eerste keuze gezien (4-6). Deze meta-analyse bevestigt de bestaande richtlijnen (4-7). Echter, artsen moeten de beperkte doeltreffendheid van orale antimycotica bij onychomycosis samen met de soms ernstige ongewenste effecten, de vele mogelijke interacties en de kostprijs van antimycotica in overweging nemen en overleggen met de patiënt alvorens een orale behandeling op te starten.

Referenties

1. Vermeire E. Behandeling van teennagelmycose. *Minerva* 2000;29(1):69.
2. Evans EG, Sigurgeirsson B; LION Study Group. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. *BMJ* 1999;318:1031-5.
DOI: 10.1136/bmj.318.7190.1031
3. Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, et al. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD010031.pub2
4. Van Puijenbroek EP, Duyvendak RJ, De Kock CA, et al. NHG-Standaard Dermatomycosen (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2008;51:76-84.
5. Candidosen en mycosen. In: BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Editie 2012.
6. Dermatomycosen. *Ebpracticienet* 1/1/2000. Laatste update 30/05/2017.
7. BCFI. Transparantiefiche Dermatomycosen (eTF) 2018.