

**Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van dermatomycosen, gevolgd door de Transparantiefiche van januari 2007.**

## **Dermatomycose**

Zoekdatum tot 15 september 2015

### **Medicamenteuze behandeling**

Voor de preventie van recidieven van pityriasis versicolor wordt **ketoconazol, seleniumsulfide of zinkpyrithion** via lokale behandeling 1 tot 4 maal per maand aangeraden. Deze aanbevelingen zijn echter weinig onderbouwd<sup>1</sup>.

Bij recidieven met uitgebreide letsels die niet reageren op lokale preventieve behandeling kan een profylactische orale behandeling overwogen worden met itraconazol 200 mg 2 keer per dag, 1 dag per maand<sup>a, 1, 2</sup>.

- a. In 1 RCT werden 239 patiënten met pityriasis versicolor open label behandeld met itraconazol 200mg/d gedurende 7 dagen. 209 deelnemers die 4 weken na deze behandeling een mycologische genezing vertoonden, werden gerandomiseerd naar itraconazol 2x200 mg of placebo, 1 dag van de maand gedurende zes maanden. Na zes maanden zag men mycologische genezing bij 88% in de itraconazolgroep versus 57% in de placebogroep. Dit komt overeen met een *number needed to treat (NNT)* van 4. Ongewenste effecten werden gerapporteerd bij 16% van de deelnemers in de itraconazolgroep tegenover 14% in de placebogroep. Er traden geen ernstige ongewenste effecten op.

### **Referenties**

1. Renati S, Cukras A, Bigby M. Pityriasis versicolor. BMJ 2015;350:h1394. DOI: 10.1136/bmj.h1394.
2. Faergemann J, Gupta AK, Al Mofadi A, et al. Efficacy of itraconazole in the prophylactic treatment of pityriasis (tinea) versicolor. Arch Dermatol 2002;138:69-73, Jan.

## Dermatomycosen

Publicatiedatum tot 1 september 2014

### Onychomycose

Een update van *Clinical Evidence* over onychomycose bevestigt de boodschap van de Transparantiefiche: orale behandeling met itraconazol of terbinafine is mycologisch en klinisch werkzaam, waarbij terbinafine superieur is t.o.v. itraconazol, met een klinische en cosmetisch bevredigende genezing bij slechts 50%<sup>1</sup>. Voor de meeste lokale behandelingen is er onvoldoende evidentie. Enkel voor ciclopirox-nagellak is er evidentie voor een beperkte werkzaamheid (ongeveer 30% genezing) vergeleken met placebo.

Er zijn weinig gegevens over de behandeling van onychomycose bij kinderen. In een kleine studie bij kinderen met onychomycose van de voet bleek ciclopirox werkzamer dan placebo voor het bekomen van mycologische en klinische genezing (71% versus 22%, NNT=2). De auteurs suggereren dat topische antimycotica bij kinderen werkzamer zijn dan bij volwassenen omwille van hun dunnere nagels<sup>a</sup>.

- a. In een dubbelblinde RCT werden 40 kinderen tussen 2 en 16 jaar gedurende 32 weken behandeld met ciclopirox-nagellak 8% of met placebo. Het product werd dagelijks aangebracht en elke week werd de laag verwijderd. Volledige genezing (klinisch + mycologisch) bedroeg 71% voor ciclopirox versus 22% voor placebo, een significant verschil<sup>2,3</sup>.

### Tinea corporis en tinea cruris

Een recente *Cochrane review* onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van lokale behandelingen bij tinea corporis en tinea cruris. De meeste lokale behandelingen waaronder azoolderivaten en terbinafine bleken werkzamer dan placebo. Vergelijkende studies tonen geen verschil tussen azoolderivaten en terbinafine op vlak van mycologische en klinische genezing. Toevoegen van een corticosteroïd aan een antimycoticum verhoogt de kans op klinische genezing maar geeft geen verschil in mycologische genezing. Dit zou ten onrechte aanleiding kunnen geven tot te vroegtijdig stoppen van de behandeling<sup>4</sup>.

### Referenties

1. Ferrari J. Fungal toenail infections - Overview. *Clinical Evidence* 2014.
2. Wu Chang M. Topical therapy for childhood onychomycosis. *JWatch* 2013, September 13. Comment on: Friedlander SF et al. Onychomycosis does not always require systemic treatment for cure: A trial using topical therapy. *Pediatr Dermatol* 2013 May/June; 30:3016. (<http://dx.doi.org/10.1111/pde.12064>).
3. Friedlander SF, Chan YC, Chan YH, et al. Onychomycosis does not always require systemic treatment for cure: a trial using topical therapy. *Pediatr Dermatol* 2013;30:316-22, May-June. DOI: 10.1111/pde.12064.
4. El-Gohary M, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, et al. Topical antifungal treatments for tinea cruris and tinea corporis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD009992. DOI: 10.1002/14651858.CD009992.pub2.

## Dermatomycosen

Zoekdatum tot 1 september 2013

### **Nieuwe gegevens omtrent de aanpak van onychomycosen**

In een placebogecontroleerde dubbelblinde RCT werd de doeltreffendheid van een lokale behandeling op basis van ureum (20%), propyleenglycol (> 60%) en melkzuur (10%) (Naloc®, niet als geneesmiddel vergund) onderzocht bij distale subunguale onychomycose<sup>1</sup>. Na dagelijkse toepassing gedurende 24 weken waren er bij de matige onychomycosen (tot 50 % van de nagel is aangetast) significant meer mycologische genezingen in de groep behandeld met het product (27,2% vs 10,4%). Er was geen significant verschil meer bij de ernstigere onychomycosen (51 à 75% van de nagel is aangetast). Er werden geen veiligheidsproblemen opgemerkt tijdens de studie. Het eindpunt "klinische genezing" (negatieve mycosecultuur + klinisch normale nagel) werd niet onderzocht<sup>a</sup>. Directe vergelijkingen tussen dit type behandeling en lokale antimycotische behandelingen in lakvorm ontbreken.

- a. Van de 493 patiënten die in de studie waren geïnccludeerd, kregen er 346 het actieve product en 147 placebo. Na het dagelijks aanbrengen van een occlusief verband gedurende 24 weken, gevolgd door een *wash-out* periode van 2 weken, waren er in de subgroep van patiënten met matige nagelaantasting (hoogstens 50% van het nageloppervlak aangetast door de infectie) significant meer mycologische genezingen (primair eindpunt) in de interventiegroep dan in de controlegroep (27,2% in de interventiegroep genezen vs 10,4% in de controlegroep;  $p=0,0012$ ). In de subgroep van patiënten met ernstigere nagelaantasting (51 tot 75% van het nageloppervlak aangetast door de infectie) was het verschil niet meer statistisch significant (19,1% in de interventiegroep genezen vs 7,0% in de controlegroep). Meer patiënten in de interventiegroep ondervonden een verbetering van hun toestand vanaf de 2<sup>de</sup> week ( $p=0,0148$ )<sup>1</sup>.

### **Referenties :**

1. Möck A. Hilft naloc gegen nagelpilz ? Arznei-Telegram 2013;44:46. Comment on Emtestam L., Kaaman T, Rensfeldt K. Treatment of distal subungual onychomycosis with a topical preparation of urea, propylene glycol and lactic acid: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. Mycoses 2012;55:532–40

In 2012 verschenen geen gegevens die een update vereisten.

## Aanpak van dermatomycosen

(Zoekdatum tot 1 september 2011)

### Zijn er nieuwe gegevens over de aanpak van onychomycose?

Recente gegevens bevestigen dat behandeling met ciclopiroxnagellak (in België niet beschikbaar) werkzaam is dan placebo voor behandeling van onychomycose van de teennagels<sup>a</sup>.

- a. 3 RCT's met in totaal 935 patiënten met onychomycose van de teennagels. Patiënten werden gedurende 48 weken behandeld met ciclopiroxnagellak of met placebo. Mycologische genezing bedroeg 90% in de actief behandeld groepen en 70% in de placebogroepen<sup>1</sup>.

### Zijn er nieuwe gegevens over de aanpak van pityriasis versicolor?

Een recente richtlijn<sup>2</sup> en een uitgebreide systematische review<sup>3,4</sup> bundelen de beschikbare evidentie over de behandeling van pityriasis versicolor. De geïncludeerde studies zijn meestal klein en van slechte methodologische kwaliteit. Lokale behandeling met azoolderivaten (clotrimazol, econazol, ketaconazol, miconazol), seleniumsulfide of terbinafine bleek werkzaam dan placebo met een NNT van 1 à 3. Orale behandeling werd beperkter onderzocht: azoolderivaten (fluconazol, itraconazol, ketoconazol) bleken werkzaam dan placebo, de NNT's waren globaal genomen hoger dan voor lokale behandeling. Andere systemische behandelingen werden niet onderzocht. Er zijn weinig studies die lokale en systemische behandeling vergelijken. Omwille van de potentieel ernstige ongewenste effecten van orale behandeling, blijft lokale behandeling de eerste keus in de aanpak van pityriasis versicolor. De evidentie ontbreekt om tussen deze verschillende topische behandelingen een voorkeursbehandeling voorop te stellen.

### Zijn er nieuwe gegevens over ongewenste effecten?

Het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb ontving 6 meldingen van ernstig gehoorsverlies tot doofheid bij patiënten behandeld met terbinafine per os. Het gehoorsverlies was in de meeste gevallen irreversibel. De Europese databank van Eudravigilance en de mondiale database van het WHO bevatten tientallen meldingen van gehoorsproblemen met terbinafine per os. Dit ongewenst effect is echter tot op heden niet opgenomen in de SKP<sup>5</sup>.

### Referenties

1. Ferrari J. Fungal toenail infections. BMJ Clinical Evidence [online] 2011 [cited August 20]. [www.clinicalevidence.bmj.com](http://www.clinicalevidence.bmj.com)
2. Clinical Knowledge Summaries. Pityriasis versicolor. February 2011. [www.cks.nhs.uk](http://www.cks.nhs.uk)
3. Hu S, Bigby M. Pityriasis versicolor. A systematic review of interventions. Arch Dermatol 2010;146:1132-40.

4. Poelman T. Behandeling van pityriasis versicolor. *Minerva* 2011;10:62-3. Comment on: Hu S, Bigby M. Pityriasis versicolor. A systematic review of interventions. *Arch Dermatol* 2010;146:1132-40.

5. Anonymous. Schwerhörig durch terbinafin (Lamisil, Generika) *Arznei-telegramm* 2011;42:56.

## Aanpak van dermatomycosen: update 2008

Zoekdatum tot 1 oktober 2008

### Is er nieuwe evidentie over de behandeling van dermatomycosen?

#### *Tinea pedis*

Een recente Cochrane Review onderzocht verschillende lokale behandelingen bij schimmelinfecties van de huid van de voet en bevestigt de info uit de Transparantiefiche. Allylamines en azoles waren significant beter dan placebo in de behandeling van deze infecties<sup>a</sup>. In studies tussen verschillende allylamines onderling en verschillende azoles onderling werden geen verschillen in werkzaamheid vastgesteld. In vergelijkend onderzoek tussen beide groepen scoorden allylamines significant beter dan azoles 6 weken na begin van de behandeling. De auteurs van de herziene NHG-standaard "Dermatomycosen" zijn van mening dat het verschil tussen allylamines en azoles, hoewel statistisch significant, klinisch niet relevant is. Azoles verdienen omwille van hun betere werkzaamheid op candida-species wel de voorkeur bij candida-infecties<sup>2</sup>.

- a. Deze review includeerde in totaal 67 studies. Allylamines waren significant meer werkzaam dan placebo (11 studies (n=1116), RR op therapiefalen 0,33 (95% BI 0,24 tot 0,44)). Ook azoles waren significant meer werkzaam dan placebo (13 studies (n=1235), RR op therapiefalen 0,40 (95% BI 0,35 tot 0,46)). Veel minder sterke evidentie (omwille van minder en kleinere trials) werd er gevonden voor butenafine (RR op therapiefalen 0,33), ciclopiroxolamine (RR 0,27), tolciclate en tolnaftate (RR 0,19) (geen van alle in België op de markt). In directe vergelijking met azoles tonen allylamines zich significant werkzamer wanneer er geëvalueerd wordt 6 weken na start van de behandeling (8 studies (n=962), RR op therapiefalen met allylamines 0,63 (95% BI 0,42 tot 0,94) in vergelijking met azoles). Dit verschil is nog niet merkbaar twee weken na start van de behandeling<sup>1</sup>.

#### *Onychomycose*

Recent verschenen enkele systematische reviews en een Cochrane Review over de behandeling van onychomycose. Ook de herziene NHG-standaard "Dermatomycosen" heeft aandacht voor onychomycose. De conclusies liggen volledig in de lijn van de inhoud van de Transparantiefiche. Indien een systemische behandeling gestart wordt is terbinafine oraal de beste keuze<sup>a,b,c</sup>. Continue toediening van terbinafine geeft betere resultaten dan een pulse-regime<sup>a</sup>. Voor azoles zijn continue toediening en pulse-regimes evenwaardig<sup>a</sup>. Voor topische behandeling van onychomycose ontbreekt evidentie; het lijkt minder werkzaam dan orale therapie<sup>a,b,c,d</sup>. Combinatie van topische en systemische behandeling kan geprobeerd worden bij zeer weerstandige infecties, maar ook hier ontbreekt evidentie. Ook voor nageldestructie (destructie met ureum, chirurgisch debridement of volledige wegname van de aangetaste nagel), al dan niet in combinatie met topische of orale behandeling, is er onvoldoende evidentie<sup>a,b,c</sup>.

Er zijn weinig gegevens over de behandeling van onychomycose van de vingernagels<sup>2</sup>.

- a. In deze systematische review wordt verwezen naar een meta-analyse (2004) die aantoont dat terbinafine 250 mg/d (n=993) een significant hogere mycologische genezingsgraad geeft dan itraconazole 200mg/d (n=1131) of itraconazole pulsschema (400 mg/d gedurende 1 week, met erna 3 geneesmiddelvrije weken) (n=318): respectievelijk 76%, 59% en 63%. De klinische genezingspercentages verschilden niet significant en bedroegen allen rond de 70%. Een RCT (2005) toonde aan dat terbinafine 250 mg/d continu significant betere mycologische genezing gaf dan een pulse regime (terbinafine 500mg/d gedurende 1 week met erna 3 vrije weken): respectievelijk 71% en 59%. Op basis van een

Cochrane Review (zie hieronder) en enkele kleine, niet blinde studies vindt men onvoldoende evidentie om uitspraken te doen over de werkzaamheid van lokale antimycotica in onychomycose. In een relatief grote RCT (n=504) werd geen meerwaarde gevonden voor terbinafine in combinatie met chirurgische behandeling ten opzichte van terbinafine alleen: respectievelijk 32,5% en 37,8% volledige genezing. Een kleine studie (n=27) toonde goede genezingspercentages met de combinatie van heelkunde en lokale therapie; de resultaten zijn onbetrouwbaar door het kleine aantal deelnemers en een zwak studiedesign<sup>3</sup>.

- b. Onychomycose komt ook aan bod in de nieuwe NHG-standaard Dermatomycosen. Met ciclopirox lokaal worden genezingspercentages van 34% tot 66% gezien, met de overige lokale middelen zijn onvoldoende studies gedaan om uitspraak over werkzaamheid te doen. Ook over nageldestructie met ureum kan om die reden geen uitspraak gedaan worden. Orale terbinafine en itraconazol zijn werkzaam bij de behandeling van onychomycosen. Verschillende meta-analyses (zie ook a.) hebben aangetoond dat op het vlak van mycologische genezing terbinafine de voorkeur verdient. Terbinafine zou ook op langere termijn betere effecten hebben. In een klein prospectief onderzoek in IJsland (n=151) was er na 54 maanden een significant hoger genezingspercentage (46% vs 13%) en significant lagere mycologische (53% vs 23%) en klinische (48% vs 21%) recidiefpercentages in de terbinafinegroep. Onychomycose van de vingernagels wordt meestal veroorzaakt door *Candida* en daarom is itraconazole daar eerste keus<sup>2</sup>.
- c. Deze systematische review vindt weinig evidentie voor werkzaamheid van lokale behandeling. Azoles tonen in kleine studies een beperkt betere werkzaamheid tov placebo. Lokale behandeling met amorolfine en ciclopirox zou werkzaam zijn in 30% van de gevallen (het is onduidelijk of deze cijfers komen uit gerandomiseerd onderzoek). Er werden geen studies gevonden over de werkzaamheid van nageldestructie met een hoge concentratie ureum in combinatie met lokale antimycotische behandeling of over de werkzaamheid van heelkundige behandeling. Terbinafine oraal is meer werkzaam dan placebo en dan de azoles en griseofulvine, met klinische en mycologische succespercentages tussen 50 en 90%<sup>4</sup>.
- d. Er werden slechts 6 trials voor de lokale behandeling van onychomycose geïnccludeerd in deze Cochrane review. De geïnccludeerde behandelingen zijn verscheiden, maar voor geen enkele werd er voldoende evidentie gevonden. Amorolfine lijkt werkzamer dan ciclopiroxolamine (niet verkrijgbaar in België), maar verder onderzoek is noodzakelijk om hierover gefundeerde uitspraken te doen<sup>1</sup>.

## *Dermatomycosen door gisten*

### *Pityriasis versicolor*

Voor de behandeling van pityriasis versicolor behoudt de NHG standaard seleniumsulfide lokaal als eerste keus. Bij onvoldoende resultaat kan een lokaal azool derivaat geprobeerd worden. Bij frequente recidieven dient een orale behandeling met itraconazol overwogen te worden<sup>a</sup>.

- a. Seleniumshampoo scoorde significant beter in de behandeling van pityriasis versicolor tov placebo (genezingspercentage 87% vs 16%). Seleniumshampoo en lokale azoles verschillen onderling weinig qua werkzaamheid. Orale azoles zijn ook zeer werkzaam in vergelijking met placebo (94% vs 6%). Recidieven zijn zeer frequent bij deze aandoening. Ter preventie hiervan kan men de lokale (of de orale) behandeling maandelijks herhalen. Deze praktijk is echter onvoldoende bestudeerd en berust niet op evidentie<sup>2</sup>.

## **Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten van antimycotica?**

De auteurs van een recente meta-analyse concludeerden dat de risico's op ongewenste effecten tijdens een behandeling met orale antimycotica voor oppervlakkige schimmelinfecties van de huid of de nagels beperkt zijn<sup>a</sup>.

In de Engelse bijsluiters van terbinafine werd recent een waarschuwing opgenomen voor een potentiële interactie met warfarine. Enkele gevallen van ontregeling van INR en/of protrombinetijd werden gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van terbinafine en warfarine.

- a. 122 studies met meer dan 10.000 deelnemers werden geïnccludeerd in deze meta-analyse. Absolute risico's op stopzetten van behandeling omwille van ongewenste effecten werden berekend voor terbinafine, itraconazole en fluconazole in verschillende doseringsschema's en placebo en varieerden van 1,5% (fluconazole 50 mg/dag) tot 5,8% (fluconazole 300 tot 450 mg/week). In de placebogroep bedroeg het risico 3,2%. Het absolute risico op leverschade (verhoogde leverenzymen in bloed) zonder noodzaak tot stoppen van de behandeling was in alle groepen lager dan 2% (1,2% in de placebogroep). Deze bevindingen bevestigen het beperkte risico op potentieel ernstige ongewenste effecten. Het correct inschatten van mogelijke geneesmiddeleninteracties en het adequaat onderkennen ervan worden in een commentaar op deze studie aangehaald als minstens even belangrijk bij het beoordelen van de veiligheid van deze middelen<sup>5</sup>.

## Referenties

1. Crawford F, Hollis S. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD001434. DOI: 10.1002/14651858.CD001434.pub2.
2. Van Puijenbroek EP, Duyvendak RJP, De Kock CA et al. NHG-Standaard Dermatomyosen (Eerste herziening). Huisarts Wet 2008; 51:76-84.
3. Anonymous. How should fungal nail infection be treated? Drug Ther Bull 2008; 46:3-8.
4. Anonymous. Mycoses unguéales. Rev Prescrire 2008; 28: 205-11.
5. Shear NH. Review: oral antifungal therapy has low risk for adverse events in superficial dermatophytosis and onychomycosis. ACP Journal Club 2008; 148: 14. Bespreking van: Chang C, Young-Xu Y, Kurth T et al. The safety of oral antifungal treatments for superficial dermatophytosis and onychomycosis: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120: 791-798.



# Aanpak van dermatomycosen

Januari 2007

## Inhoud

Kernboodschappen	
Samenvatting en conclusies. . . . .	2
1. Definitie en epidemiologie. . . . .	4
2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling . . . . .	6
3. Welke zijn de relevante eindpunten – welke eindpunten worden in de studies gebruikt bij evaluatie van de behandeling? . . . . .	7
4. Behandeling . . . . .	7
4.1. Tinea pedis . . . . .	8
4.2. Onychomycose . . . . .	14
4.3. Tinea cruris en tinea corporis . . . . .	21
4.4. Dermatomycosen veroorzaakt door gisten . . . . .	25
5. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties . .	27
6. Prijsvergelijking . . . . .	29
Referenties . . . . .	32

### Kernboodschappen

- Lokale behandeling van oppervlakkige schimmelinfecties is doeltreffend en veilig.
- Voor onychomycose is alleen systemische behandeling met fluconazol, itraconazol en terbinafine goed gedocumenteerd. Terbinafine oraal is iets werkzaamere dan itraconazol oraal voor de behandeling van onychomycose.
- Ondanks systemische behandeling met antimycotica, wordt klinisch en cosmetisch bevredigende genezing van de nagel slechts bereikt bij de helft van de patiënten.
- De soms ernstige ongewenste effecten, de vele mogelijke interacties en de kostprijs van antimycotica moeten in overweging genomen worden alvorens een systemische behandeling te beginnen.

*De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)*

## Samenvatting en conclusies

In deze Transparantiefiche wordt een overzicht gegeven van de aanpak van de meest frequente vormen van dermatomycosen: *tinea pedis* (athlete's foot), onychomycose (nagelmycose), *tinea corporis*, *tinea cruris*, *Candida intertrigo* (in de huidplooien) en *pityriasis versicolor*. Bij vrijwel alle patiënten is een behandeling alleen noodzakelijk vanuit cosmetisch standpunt of voor het comfort (jeuk).

Voor de vaak voorkomende *tinea pedis* is een lokale toepassing van antimycotica werkzaam en veilig. Azoolderivaten en allylamines (in België alleen terbinafine) zijn duidelijk werkzamer dan placebo. Mogelijk zijn de lokale azoolderivaten iets minder werkzaam dan de lokale allylamines, maar ze zijn beduidend goedkoper. Binnen de groep van de lokale azoolderivaten is er geen bewijs van verschil qua werkzaamheid. Wanneer lokale behandeling onvoldoende doeltreffend is, kan systemische behandeling overwogen worden. Terbinafine oraal en itraconazol oraal lijken even werkzaam voor het bereiken van mycologische genezing. De voor- en nadelen van systemische behandeling dienen steeds zorgvuldig afgewogen te worden, vooral omdat in beperkt onderzoek geen verschil qua werkzaamheid tussen lokale en systemische behandeling gevonden werd.

Ook *onychomycose* is zeer frequent. Lokale behandeling is hier onvoldoende bestudeerd en de beschikbare gegevens tonen beperkte werkzaamheid. Systemische behandeling met itraconazol, fluconazol of terbinafine is werkzamer dan placebo. Er zijn weinig gegevens over de optimale duur van behandeling. Er werden geen studies gevonden die de verschillende orale azoolderivaten of verschillende orale allylamines onderling vergelijken. Itraconazol oraal is minder werkzaam dan terbinafine oraal voor de behandeling van onychomycose van de teennagels. Er werden geen onderzoeken gevonden die terbinafine vergelijken met andere azoolderivaten. In pulstherapie blijkt itraconazol even werkzaam als in continue toediening. Voor de vergelijking tussen continue behandeling en pulstherapie met terbinafine zijn de resultaten van de onderzoeken niet eenduidig.

Mycologische genezing van de nagel gaat in de helft van de gevallen niet gepaard met klinische genezing en een cosmetisch goed resultaat: zelfs een volledig teruggegroeide nagel kan vervormd of verkleurd zijn. Het risico van zeldzame maar heel ernstige ongewenste effecten, de vele mogelijke interacties en de kostprijs (die vooral door de gemeenschap gedragen wordt) moeten in overweging genomen worden.

Voor het bereiken van mycologische genezing van *tinea corporis* en *tinea cruris* is lokale behandeling met allylamines of azoolderivaten werkzamer dan placebo. Er zijn geen argumenten om de ene lokale behandeling te verkiezen boven de andere. Systemische behandeling werd slechts beperkt onderzocht. Lokale en orale azoolderivaten lijken even werkzaam.

De behandeling van *intertrigo door Candida* is weinig onderzocht. De klassieke behandeling met nystatine crème werd nauwelijks of niet geëvalueerd in gecontroleerd onderzoek. Lokale azoolderivaten zijn werkzaam; er zijn geen argumenten dat ze daarbij onderling zouden verschillen in werkzaamheid. Systemische behandeling en lokale behandeling met terbinafine werden niet onderzocht.

*Pityriasis versicolor* wordt bij voorkeur lokaal behandeld met seleniumsulfide, een azoolderivaat of terbinafine.

## 1. Definitie en epidemiologie

Deze Transparantiefiche bespreekt de aanpak van oppervlakkige mycosen van de huid en de nagels (dermatomycosen). Systemische mycosen, diepe mycosen van behaarde hoofdhuid en baardstreek, mycosen van de slijmvliezen en van de uitwendige gehoorgang vallen buiten het bestek van deze Fiche.

Oppervlakkige mycosen infecteren het verhoorde deel van de epidermis, de nagels en het haar. Slechts bij uitzondering worden ook dieper gelegen structuren aangetast, zoals bij patiënten met een verminderde afweer<sup>1</sup>.

Dermatomycosen worden voornamelijk veroorzaakt door dermatofyten (*Trichophyton*, *Microsporum* en *Epidermophyton* species) en gisten (vooral *Candida albicans* en *Malassezia* species)<sup>2,3,4</sup>.

Dermatomycosen kunnen optreden op verschillende plaatsen. Van de infecties veroorzaakt door *dermatofyten* is de prevalentie van tinea pedis (voetschimmel, athlete's foot) het hoogst<sup>1,3</sup>. Andere mogelijke oppervlakkige infecties met dermatofyten zijn onychomycose (nagelmycose), tinea corporis en tinea cruris. Huidinfecties door *gisten* betreffen voornamelijk onychomycose van de handen, Candida intertrigo en pityriasis versicolor.

*Tinea pedis* gaat gepaard met schilfering, maceratie en fissuren van de huid. Meestal wordt de interdigitale ruimte tussen de 4<sup>e</sup> en 5<sup>e</sup> teen aangetast. De infectie kan zich verder verspreiden over de voetzool, de voetrug en de ruimtes tussen de andere tenen. Het mocassin-type (droog type) komt minder vaak voor en presenteert zich als diffuus erytheem en hyperkeratose van de voetzool. Tinea pedis komt vaker voor bij jongeren of jongvolwassenen<sup>3</sup>.

Tinea pedis gaat vaak gepaard met *onychomycose* van de voet: 30% van de patiënten met tinea pedis hebben ook onychomycose. Onychomycose van de voet wordt meestal (> 90%) veroorzaakt door dermatofyten. In geval van onychomycose van de hand, is *Candida* de meest frequente verwekker<sup>5</sup>.

Onychomycose wordt in 2% van de gevallen veroorzaakt door non-dermatofyten (in de Engelse literatuur ook "moulds" genoemd) zoals *Fusarium* en *Aspergillus*<sup>5</sup>.

*Tinea corporis* ('katrienewiel') manifesteert zich als schilferende circulaire erythematuze plaques en kan voorkomen op de extremiteiten, het gelaat, de hals en de romp<sup>6</sup>.

Bij *tinea cruris*, dermatomycose van de lies, is meestal de mediale kant van de dijen en de inguinale plooien aangetast. Vaak is de infectie bilateraal<sup>3</sup>. *Intertrigo* is een infectie meestal veroorzaakt door *Candida*, die ook vaak voorkomt in de liesstreek. In tegenstelling tot infectie met dermatofyten, wordt bij *Candida* intertrigo het scrotum vaak niet gespaard<sup>4</sup>.

*Pityriasis versicolor* wordt veroorzaakt door een overgroei van de gisten *Malassezia* species, die behoren tot de normale commensale flora van de huid. Dit leidt tot een klinisch beeld van schilferende vlekken die minder gepigmenteerd zijn dan de niet aangetaste huid. Bij de heel blanke huid zijn de aangetaste plekken vaak juist iets donkerder dan de normale huid.

De incidentie van dermatomycosen in de Nederlandse huisartspraktijk bedraagt 28 tot 35 per 1000 patiënten per jaar. De incidentie van dermatomycose door *Candida* is 4 per 1000 patiënten per jaar. Onychomycose wordt in de open populatie bij ongeveer 30 per 1000 mensen aangetroffen; meestal betreft het een teennagelmycose<sup>6</sup>. Er werden geen Belgische gegevens gevonden hieromtrent.

## 2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling

### Natuurlijk verloop

Een infectie van de hoornlaag van de epidermis met dermatofyten roept in het lichaam een ontstekingsreactie op waardoor immunologische en niet-immunologische afweermechanismen op gang komen. Hierdoor wordt invasie in diepere lagen van de huid tegengegaan en treedt vaak binnen de twee maanden spontane genezing op. Als geen cellulaire immuniteit opgeroepen wordt, ontstaat slechts een geringe ontstekingsreactie en krijgt de infectie gemakkelijk een chronisch en recidiverend karakter. Dit lijkt meer voor te komen bij mensen met een atopische constitutie (astma en allergische rhinitis) en verhoogde specifieke IgE spiegels. Deze mensen hebben een normale immunologische afweer tegen andere ziekteverwekkers; de exacte oorzaak van het falen van hun immuunsysteem tegen mycosen is niet duidelijk<sup>6</sup>.

Na besmetting van de nagel invadeert de schimmel het hyponychium of de laterale nagelplooi en na het bereiken van het nagelbed migreert hij proximaal naar de nagelmatrix. Het is niet duidelijk waarom de schimmelinfectie soms jaren niet verder evolueert. Alhoewel er enige immuunrespons is aangetoond, is spontane genezing bij onychomycose onwaarschijnlijk<sup>6</sup>. Toch wordt in de klinische studies een genezingspercentage van 5 tot 10% gevonden in de placebogroepen.

### Doelstelling van de behandeling

- Behandeling gebeurt voornamelijk om cosmetische redenen en om het comfort van de patiënt te verhogen. Klachten die kunnen optreden bij dermatomycosen zijn jeuk en pijn. In geval van onychomycose kunnen soms vermindering van de mobiliteit en problemen met het dragen van schoenen optreden.
- Behandeling kan ook gebeuren om verdere verspreiding bij de patiënt en transmissie van de besmetting naar anderen te voorkomen.
- Tinea pedis kan fungeren als ingangspoort voor *Streptococcus pyogenes* of *Staphylococcus aureus* bij het ontstaan van cellulitis of erysipelas, al of niet op afstand.
- Op theoretische basis lijkt behandeling van oppervlakkige mycosen zinvol om systemische aantasting te voorkomen; bij immuuncompetente patiënten heeft dit echter geen klinisch belang.
- Een zeldzame complicatie van dermatomycose is de zogenaamde ide-reactie of mykide, een type IV-overgevoelighedsreactie op schimmelantigeen, waarbij de huidlaesies op een andere plaats optreden dan waar de dermatomycose gelocaliseerd is<sup>6</sup>.

### 3. Welke zijn de relevante eindpunten – welke eindpunten worden in de studies gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?

Volgende eindpunten worden in de studies gehanteerd:

- volledige genezing (verdwijnen van alle klinische tekenen plus negatieve mycologische analyse): deze klinisch meest relevante uitkomstmaat wordt slechts zelden gerapporteerd.
- mycologische genezing (negatieve microscopie en cultuur): is de meest frequent gerapporteerde uitkomstmaat.

### 4. Behandeling

Lokale behandeling	Systemische behandeling
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hygiënische maatregelen</li> <li>▪ ciclopirox *</li> <li>▪ amorolfine</li> <li>▪ allylamines               <ul style="list-style-type: none"> <li>- terbinafine</li> <li>- naftifine *</li> </ul> </li> <li>▪ azoolderivaten               <ul style="list-style-type: none"> <li>- bifonazol</li> <li>- clotrimazol</li> <li>- isoconazolnitraat</li> <li>- ketoconazol</li> <li>- miconazol</li> <li>- sulconazolnitraat</li> <li>- tioconazol</li> </ul> </li> <li>▪ griseofulvine **</li> <li>▪ Whitfieldzalf **</li> <li>▪ joodpovidon</li> <li>▪ nystatine **</li> <li>▪ seleniumsulfide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ allylamines               <ul style="list-style-type: none"> <li>- terbinafine</li> </ul> </li> <li>▪ azoolderivaten               <ul style="list-style-type: none"> <li>- fluconazol</li> <li>- itraconazol</li> <li>- (ketoconazol)</li> </ul> </li> </ul>

\* niet beschikbaar in België

\*\* enkel als magistrale bereiding beschikbaar in België

## 4.1. Tinea pedis

- Tinea pedis reageert meestal goed op lokale toepassing van antimycotica.
- Voor het bereiken van mycologische genezing is *lokale behandeling* met azoolderivaten of allylamines duidelijk werkzaam dan placebo, met een NNT 2 tot 3. Er zijn geen bewijzen van verschil in werkzaamheid tussen de lokale azoolderivaten; evenmin is dit het geval voor de lokale allylamines onderling. Mogelijk zijn de lokale azoolderivaten iets minder werkzaam dan de lokale allylamines. Lokale behandeling met joodpovidon, Whitfieldzalf en griseofulvine is onvoldoende onderzocht.
- *Systemische behandeling* van tinea pedis is slechts zelden aangewezen en is weinig onderzocht. In een beperkt aantal kleine studies blijken itraconazol en terbinafine werkzaam dan placebo voor het bereiken van mycologische genezing. Er is geen bewijs dat de orale azoolderivaten onderling verschillen qua werkzaamheid; terbinafine oraal en itraconazol oraal lijken even werkzaam. Systemische behandeling met griseofulvine lijkt minder werkzaam dan systemische behandeling met terbinafine. De voor- en nadelen van systemische behandeling dienen steeds zorgvuldig afgewogen te worden.
- Uit beperkt onderzoek blijkt geen verschil in werkzaamheid tussen clotrimazol lokaal en terbinafine oraal.

### A. Hygiënische maatregelen

Er werden geen systematische reviews of RCT's gevonden over het nut van voethygiëne bij tinea pedis. In de RCT's die medicamenteuze behandeling van tinea pedis onderzoeken, worden aan de patiënten ook meestal aanbevelingen over voethygiëne gegeven: dagelijks wassen en goed afdrogen van de voeten, dagelijks verse kousen, regelmatig wisselen van schoeisel. Dat in de placebogroepen van deze studies toch ook een bepaald percentage genezing optreedt, zou kunnen duiden op een zekere werkzaamheid van verbeterde voethygiëne<sup>7</sup>.



## B. Antimycotica

### 4.1.1. PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK

#### ◆ LOKALE BEHANDELING VAN TINEA PEDIS: PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK

##### Allylamines

Lokale behandeling van tinea pedis met allylamines (terbinafine, naftifine) is duidelijker werkzamer dan placebo voor het bereiken van mycologische genezing, met een NNT van 2 of minder<sup>a,b,c</sup>. Naftifine is in België niet beschikbaar.

- a. *Meta-analyse van 12 RCT's met in totaal 1.433 patiënten. Behandelingsduur varieerde van 1 tot 4 weken. Onderzochte producten waren naftifine en terbinafine, beiden in een concentratie van 1%. Uitkomstmeting gebeurde op 6 weken. Mycologische genezingspercentages bedroegen 73% versus 20% (RR= 3,7; 95% BI 3,2 tot 4,4; NNT=2)<sup>7,8</sup>.*
- b. *In 3 bijkomende RCT's met in totaal 293 patiënten met interdigitale tinea pedis werd terbinafine 1% (gel, crème of oplossing) gedurende 1 week vergeleken met placebo. Bij uitkomstmeting op 7-8 weken bedroegen de mycologische genezingspercentages in 2 RCT's 80-91% voor de terbinafinegroepen vergeleken met 33-37% voor de placebo-groepen, wat telkens significant verschilde. In de derde RCT bedroegen de gecombineerde genezingspercentages (mycologische plus klinische genezing) 64% versus 4%<sup>7</sup>.*
- c. *In een vierde bijkomende RCT werden 60 patiënten met tinea pedis van het moccasintype gerandomiseerd naar behandeling met terbinafinecrème 1% gedurende 2 weken, naar butenafinecrème 1% gedurende 1 week of naar placebo. Mycologische genezingspercentages bij meting na 2 weken waren significant hoger voor de actieve behandelgroepen: respectievelijk 90% en 80% voor de actieve medicatie versus 10% voor placebo<sup>7</sup>.*

##### Azoolderivaten

Lokale behandeling van tinea pedis met azoolderivaten is duidelijk werkzamer dan placebo voor het bereiken van mycologische genezing, met een NNT van 3 of minder<sup>a</sup>. In België zijn bifonazol, clotrimazol, econazolnitraat, isoconazolnitraat, ketoconazol, miconazolnitraat en sulconazolnitraat beschikbaar.

- a. *Meta-analyse van 17 RCT's met in totaal 1.259 patiënten. Onderzochte producten waren bifonazol, clotrimazol, sulconazolnitraat en tioconazol. De concentratie van deze producten was 1%, behalve 2% voor miconazol. Behandelingsduur varieerde van 4 tot 6 weken, uitkomstmeting gebeurde op 6 tot 10 weken. De percentages van mycologische genezing bedroegen 71% voor de azoolderivaten versus 39% voor placebo (RR= 2,1; 95% BI 1,85 tot 2,3; NNT=3)<sup>7,8</sup>.*

## Varia

### - Griseofulvine

Er is beperkt bewijs voor de werkzaamheid van griseofulvine in de lokale behandeling van tinea pedis<sup>a</sup>. Griseofulvine is alleen werkzaam tegen dermatofyten, niet tegen Candida.

a. In een RCT werden 98 patiënten gedurende 4 weken behandeld met griseofulvinespray of placebo. Bij uitkomstmeting op 6 weken bedroegen de mycologische genezingspercentages 66% versus 19% (RR van niet-genezing 0,29 [95% BI 0,16-0,54; NNT=2])<sup>8</sup>.

### - Whitfieldzalf

Er werd geen placebo-gecontroleerd onderzoek met Whitfield-preparaten gevonden.

### - Joodpovidon

Er werd geen placebo-gecontroleerd onderzoek met joodpovidon gevonden.

## ◆ SYSTEMISCHE BEHANDELING VAN TINEA PEDIS: PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK

Systemische behandeling van tinea pedis is weinig onderzocht. Uit de beschikbare RCT's blijkt dat terbinafine oraal<sup>a</sup> en itraconazol oraal<sup>b</sup> werkzaam zijn dan placebo voor het bereiken van mycologische genezing. Er werden geen RCT's gevonden die griseofulvine vergeleken met placebo.

a. RCT met 41 patiënten die gedurende 6 weken behandeld werden met terbinafine 250 mg/d of met placebo. Bij evaluatie op 8 weken was terbinafine werkzaam dan placebo voor het bereiken van mycologische genezing (65% versus 0%)<sup>9</sup>.

b. RCT met 72 patiënten die gedurende 1 week behandeld werden met itraconazol 2x200 mg/d of met placebo. Bij evaluatie op 4 weken bleek er geen verschil tussen de groepen. Bij evaluatie op 9 weken was itraconazol beter dan placebo voor het bereiken van mycologische genezing (56% versus 8%)<sup>9</sup>.

#### 4.1.2. VERGELIJKENDE STUDIES

##### ◆ LOKALE BEHANDELING VAN TINEA PEDIS: ONDERLINGE VERGELIJKING

###### Lokale allylamines onderling

Er is geen bewijs van verschil tussen allylamines onderling<sup>a</sup>.

- a. In een RCT met 60 patiënten bleek bij uitkomstmeting op 8 weken geen verschil tussen 2 weken behandeling met naftifine of terbinafine (mycologisch genezingspercentage 75% voor naftifine versus 81% voor terbinafine, wat niet significant verschillend is)<sup>7</sup>.

###### Lokale azoolderivaten onderling

Er is geen duidelijk bewijs voor een verschil tussen de azoolderivaten onderling<sup>a,b,c</sup>.

- a. Systematische review van 15 RCT's met een totaal van 618 patiënten. Behandelingsduur 3 tot 7 weken. Onderzochte producten waren bifonazol, clotrimazol, econazol, miconazol, sulconazol en tioconazol. Voor de meeste vergelijkingen werden geen significante verschillen gevonden. Enkel voor de vergelijking sulconazol versus miconazol bleek uit 3 RCT's dat het percentage van mycologische genezing telkens significant lager was met sulconazol. Brede betrouwbaarheidsintervallen en verschillen in follow-up maken het moeilijk uit te maken of de azoolderivaten klinisch equivalent zijn<sup>7</sup>.
- b. In een bijkomende RCT met 100 patiënten werd behandeling met clotrimazolcrème 1% vergeleken met ketoconazolcrème 2%, beide gedurende 4 weken. Bij evaluatie op 8 weken bedroegen de mycologische genezingspercentages 84% versus 77%, wat niet significant verschild<sup>3</sup>.
- c. Fenticonazol, een azoolderivaat dat niet in België beschikbaar is, vertoonde in dubbelblinde RCT's een gelijkaardige werkzaamheid als bifonazol, clotrimazol, econazol en miconazol<sup>10</sup>.

###### Lokale allylamines versus lokale azoolderivaten

Lokale azoolderivaten zijn mogelijk iets minder werkzaam dan lokale allylamines voor de behandeling van tinea pedis. De vergelijkende studies zijn niet eenduidig<sup>a,b</sup>.

- a. Meta-analyse van 12 RCT's met in totaal 1.487 patiënten met tinea pedis. De behandeling met allylamines (naftifine, terbinafine) duurde 1 tot 6 weken, de behandeling met azoolderivaten (bifonazol, clotrimazol, miconazol) minstens 4 weken. Mycologische genezingspercentages bij evaluatie op 3 tot 12 weken bedroegen 81% versus 69%, een significant verschil in het voordeel van de allylamines. (RR= 2,6; 95%BI 2,3 tot 2,9; NNT= 8)<sup>7</sup>.
- b. Drie bijkomende RCT's vonden geen significant verschil qua werkzaamheid tussen terbinafine en een azoolderivaat. De eerste RCT (n=429) vergeleek behandeling met terbinafinecrème 1% gedurende 1 week met 4 weken behandeling met clotrimazolcrème 1%. Uitkomstmeting gebeurde op 8 weken, de mycologische genezingspercentages

waren niet significant verschillend (73% versus 72%). De tweede RCT met 48 patiënten vond evenmin een verschil tussen 1 week behandeling met terbinafine 1% crème en 4 weken behandeling met clotrimazolcrème 2% bij uitkomstmeting op 10 weken (53 versus 55%). De derde RCT (n=78) vond geen verschil tussen 2 weken behandeling met terbinafinecrème 1% en 2 weken behandeling met bifonazolcrème 1%. Bij evaluatie op 8 weken bedroegen de mycologische genezingspercentages respectievelijk 83% versus 63%, hetgeen niet significant verschilde<sup>7</sup>.

### **Whitfieldzalf/crème versus lokale azoolderivaten**

De resultaten van vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid van een azool-derivaat en een Whitfieldpreparaat zijn niet eenduidig: enkele onderzoeken tonen aan dat het azoolderivaat effectiever is dan de Whitfieldbereiding, andere studies tonen geen verschil<sup>6</sup>. Whitfieldpreparaten zijn in België enkel verkrijgbaar als magistrale bereiding.

### **Combinaties met lokale corticosteroiden**

Combinaties van een lokaal antimycoticum met een lokaal corticosteroid worden niet routinematig aanbevolen, hoewel een korte behandeling met corticosteroiden in geval van ernstige inflammatie snelle symptoomverlichting kan geven<sup>3</sup>. Met de combinatie nemen de ontstekingsverschijnselen mogelijk sneller af maar de totale genezingsduur wordt niet bekort<sup>a</sup>. Door het anti-inflammatoir effect van het corticosteroid kunnen de letsels genezen lijken zonder dat de mycotische infectie verdwenen is<sup>11</sup>. Lokale corticosteroiden mogen nooit alleen gebruikt worden bij tinea pedis.

- a. Er werden 2 dubbelblinde gerandomiseerde studies gevonden naar de waarde van lokale combinatiepreparaten met miconazol en een corticosteroid bij de behandeling van dermatomycosen met ontstekingsverschijnselen. In beide studies waren de patiëntengroepen heterogeen gezien zowel schimmels, gisten als bacteriën werden gekweekt uit de huid-aandoeningen. In de ene studie (n=63) werd de combinatie vergeleken met elk der bestanddelen afzonderlijk. Na 1 week waren de klachten in de groep behandeld met het combinatiepreparaat sterker afgenomen dan in de andere 2 groepen; op het eind van het onderzoek na 4 weken behandeling was het genezingspercentage bij de eerste groep 86%, bij miconazol alleen 40% en bij hydrocortison alleen 4%. In het andere recentere onderzoek (n=214) werd het combinatiepreparaat vergeleken met miconazol alleen. Ook hier waren na 1 week de klachten met het combinatiepreparaat sterker afgenomen, maar na 4 weken waren de genezingspercentages vrijwel gelijk (82 versus 83%)<sup>6</sup>.

## ◆ SYSTEMISCHE BEHANDELING VAN TINEA PEDIS: ONDERLINGE VERGELIJKING

### **Systemische allylamines onderling**

Er werden geen RCT's gevonden die de orale allylamines onderling vergelijken voor de behandeling van tinea pedis.

### **Systemische azoolderivaten onderling**

Er is geen bewijs voor een verschil in werkzaamheid tussen de orale azoolderivaten onderling bij de behandeling van tinea pedis<sup>a</sup>.

- a. *In een kleine RCT werden 35 patiënten behandeld met itraconazol 100 mg/d of fluconazol 50 mg/d gedurende 30 dagen. In een andere RCT werden 53 patiënten gedurende 4 weken behandeld met hetzij fluconazol 50 mg/d, hetzij ketoconazol 200 mg/d. Beide studies vonden gelijkaardige mycologische genezingspercentages (ongeveer 90%) voor de drie geneesmiddelen. Deze studies hadden, gezien de kleine patiëntenaantallen, onvoldoende power om significante verschillen vast te stellen<sup>9</sup>.*

### **Systemische behandeling: allylamines versus azoolderivaten**

Terbinafine oraal en itraconazol oraal lijken even werkzaam voor de behandeling van tinea pedis<sup>a</sup>. Andere allylamines en azoolderivaten werden niet onderzocht voor deze indicatie.

- a. *Meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 339 patiënten. Terbinafine 250 mg/d gedurende 2 weken werd vergeleken met itraconazol 100 mg/d gedurende 2 of 4 weken. Er waren bij uitkomstmeting tot 12 weken geen significante verschillen in mycologische genezingspercentages tussen de behandelgroepen (78% versus 69%)<sup>9</sup>.*

### **Griseofulvine oraal versus allylamines/azoolderivaten oraal**

Systemische behandeling met griseofulvine lijkt minder werkzaam dan systemische behandeling met terbinafine voor de behandeling van tinea pedis<sup>a</sup>. Griseofulvine werd nauwelijks vergeleken met orale azoolderivaten voor deze indicatie<sup>b</sup>.

- a. *In twee kleine RCT's met in totaal 71 patiënten bleek behandeling met griseofulvine 500 mg/d telkens minder werkzaam dan terbinafine 250 mg/d gedurende 4 of 6 weken. In de 4 weken durende studie bedroegen de mycologische genezingspercentages 86% versus 33%. In de 6 weken durende studie bedroegen de genezingspercentages 100% versus 50%<sup>9</sup>.*
- b. *Een RCT met 29 patiënten vond geen verschil tussen 4 weken behandeling met griseofulvine 1000 mg/d en ketoconazol 200 mg/d. Deze studie had gezien het geringe patiëntenaantal onvoldoende power om significante verschillen vast te stellen<sup>9</sup>.*

#### ◆ LOKALE VERSUS SYSTEMISCHE BEHANDELING VAN TINEA PEDIS

Er is geen bewijs dat bij tinea pedis systemische behandeling werkzamer is dan lokale behandeling. Hieromtrent is weinig onderzoek gebeurd<sup>a</sup>.

- a. *In een RCT met 137 patiënten werd perorale behandeling met terbinafine 250 mg/d gedurende een week vergeleken met clotrimazolcrème 1% gedurende 4 weken. Bij evaluatie op 4 weken was er geen verschil wat betreft mycologische genezing (72% versus 71%)<sup>3</sup>.*

### 4.2. Onychomycose

- Enkel onychomycose van de voet is goed onderzocht.
- Het wordt aangeraden de diagnose van onychomycose te bevestigen via mycologisch onderzoek alvorens de behandeling te starten.
- Wat betreft lokale behandeling van onychomycose, is enkel over ciclopirox gecontroleerd onderzoek gevonden. Dit product dat niet in België beschikbaar is, is iets werkzamer dan placebo.
- Systemische behandeling met itroconazol, fluconazol of terbinafine is werkzamer dan placebo.
- Er werden geen systematische reviews of RCT's gevonden die orale azoolderivaten onderling of orale allylamines onderling vergelijken. Ketoconazol wordt gezien zijn hepatotoxiciteit, enkel gebruikt bij ernstige systemische infecties, en komt dus niet in aanmerking voor de behandeling van onychomycose.
- Itraconazol oraal is minder werkzaam dan terbinafine oraal voor de behandeling van onychomycose van de teennagels. Dit verschil hangt niet af van het doseringsschema dat gehanteerd wordt (continue toediening versus pulstherapie). Er werden geen onderzoeken gevonden die terbinafine vergelijken met andere azoolderivaten.
- Itraconazol in pulstherapie blijkt even werkzaam als continue toediening ervan. Voor terbinafine zijn de resultaten van de onderzoeken die continue behandeling met pulstherapie vergelijken, niet eenduidig.
- Lokale behandeling werd in gerandomiseerd onderzoek niet vergeleken met systemische behandeling.
- Mycologische genezing van de nagel gaat in de helft van de gevallen niet gepaard met klinische genezing en een cosmetisch goed resultaat: zelfs een volledig teruggegroeide nagel kan vervormd of verkleurd zijn.
- Er zijn weinig gegevens over de optimale duur van de behandeling.

De meeste studies werden uitgevoerd bij onychomycose van de voet. Onychomycose van de hand (meestal door Candida-infectie) is slechts beperkt onderzocht. Infectie door non-dermatofyten ("moulds") is niet onderzocht in gecontroleerd onderzoek van goede kwaliteit.

#### 4.2.1. PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK

Voordat de verschillende studies besproken worden, is het belangrijk te melden dat wanneer een gecombineerd criterium van klinische en mycologische genezing wordt gehanteerd, de genezingspercentages beduidend lager zijn dan de uitkomsten van de studies die alleen mycologische genezing als uitkomst rapporteren. Hooguit de helft van de patiënten bereikt dit resultaat<sup>a,b</sup>.

- a. *Een systematische review onderzocht specifiek de langetermijnuitkomsten van perorale behandeling van teennagelmycose en hanteerde een strengere uitkomstmaat dan de meeste andere studies. Als criterium voor genezing was de combinatie van een klinisch normale nagel met negatieve resultaten van microscopie en cultuur vereist. Er waren geen gegevens voor fluconazol. Met itraconazol (3 RCT's versus placebo) gedurende 3 maanden werd een genezingspercentage van ongeveer 35% bereikt, onafhankelijk van het toedieningsschema (continue of pulsbehandeling). Met terbinafine (6 RCT's versus placebo) werden genezingspercentages van 40 tot 50% bereikt<sup>12,13</sup>.*
- b. *Een RCT randomiseerde 306 patiënten met ernstige onychomycose van de voet en hanteerde het uitkomstcriterium "klinische en mycologische genezing van alle 10 teennagels" Behandeling gedurende 3 maanden met continu terbinafine 250 mg/d werd vergeleken met pulstherapie (500 mg/week). Uitkomstmeting gebeurde op 18 maanden. Volledige genezing (klinisch en mycologisch) van alle 10 teennagels werd gevonden bij 25% met continue behandeling en bij 15% van de patiënten behandeld met pulstherapie<sup>14</sup>.*

#### ◆ LOKALE BEHANDELING VAN ONYCHOMYCOSE: PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK

Het lokaal gebruik van allylamines, azoolderivaten en amorolfinenagellak werd niet onderzocht in placebo-gecontroleerde RCT's. Er is geen placebo-gecontroleerd onderzoek met statistische toets over lokale behandeling van Candida onychomycose<sup>14</sup>. Enkel ciclopirox, dat niet in België beschikbaar is, werd vergeleken met placebo.

##### **Ciclopirox**

Lokale behandeling met ciclopirox blijkt werkzaamere dan placebo voor de behandeling van onychomycose van de voet<sup>a</sup>.

- a. In een RCT werden 211 patiënten met onychomycose van de voet gedurende 48 weken behandeld met ciclopiroxnagellak 8% of met placebo. Het product werd dagelijks aangebracht. Zowel de nagelplaat als 5mm van de omringende huid werden bedekt. Elke week werd de laag verwijderd. Evaluatie gebeurde na 14 maanden. Mycologische genezing bedroeg 34% voor ciclopirox versus 10% met placebo, een significant verschil (NNT=4)<sup>15</sup>.

#### ◆ SYSTEMISCHE BEHANDELING VAN ONYCHOMYCOSE: PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK

##### **Orale azolderivaten**

Systemische behandeling met fluconazol<sup>a</sup> en itraconazol<sup>b</sup> is werkzaam dan placebo voor de behandeling van onychomycose van de voet, met een NNT van 1 tot 3.

- a. Systematische review met 2 RCT's. In de eerste RCT werden 331 patiënten met onychomycose van de teennagels gedurende 16, 26 of 39 weken behandeld met fluconazol 150 mg/week of met placebo. De mycologische genezingspercentages bedroegen na 16 weken respectievelijk 31% versus 7%, na 26 weken 48% versus 7% en na 39 weken 53% versus 7%. In de tweede RCT werden 361 patiënten gedurende maximaal 12 maanden behandeld met fluconazol 150, 300 of 450 mg/week. De genezingspercentages bij maximale follow-up van maximum 1 jaar waren telkens significant verschillend en bedroegen 43% versus 13% voor de laagste dosis, 47% versus 13% voor de 300 mg-dosis en 51% versus 13% voor de hoogste dosis<sup>15</sup>.
- b. Systematische review van 3 RCT's met korte duur. 433 patiënten met onychomycose van de voet werden gedurende 12 weken behandeld met itraconazol oraal 200 mg/d of met placebo. Bij evaluatie op het einde van de behandeling bedroegen de mycologische genezingspercentages 63% versus 4%, een significant verschil<sup>15</sup>.

##### **Oraal terbinafine**

Systemische behandeling met terbinafine is werkzaam dan placebo voor het bereiken van mycologische genezing van onychomycose van de voet<sup>a</sup>.

- a. Systematische review van 3 RCT's met in totaal 337 patiënten met onychomycose van de teennagels. Terbinafine 250 mg/d gedurende 12 weken werd vergeleken met placebo. Bij evaluatie op het einde van de behandeling bedroegen de mycologische genezingspercentages 63% voor terbinafine versus 20% voor placebo, hetgeen significant verschilde. In 2 bijkomende RCT's bleek dat terbinafine 250 mg/d gedurende 12, 16 of 24 weken beter was dan placebo bij uitkomstmeting op 48 of 72 weken. Deze verschillen waren telkens statistisch significant<sup>15</sup>.

##### **Griseofulvine**

Er werden geen RCT's gevonden die griseofulvine oraal vergeleken met placebo.



#### 4.2.2. VERGELIJKENDE STUDIES

##### ◆ LOKALE BEHANDELING VAN ONYCHOMYCOSE: VERGELIJKEND ONDERZOEK

Er werden geen RCT's gevonden die lokale behandelingen met allylamines en azoolderivaten vergelijken. Er zijn ook geen studies die de verschillende producten binnen de groepen onderling vergelijken<sup>15</sup>.

##### **Amorolfine**

Amorolfine 5% (de in België gecommmercialiseerde concentratie) blijkt werkzaam dan amorolfinenagellak 2%<sup>a</sup>. Er is geen verschil tussen 1x of 2x/week aanbrengen van amorolfinenagellak voor de behandeling van onychomycose van hand of voet<sup>b</sup>.

- a. Een RCT includeerde 157 patiënten met onychomycose van hand of voet, waarbij de aantasting van de nagel niet meer dan 80% bedroeg. Patiënten werden gedurende 6 maanden 1x/week behandeld met amorolfinenagellak 2% of 5%. Na 9 maanden bedroeg de combinatie van klinische en mycologische genezing 12% voor de laagste concentratie en 38% voor de hoogste concentratie, een significant verschil<sup>14</sup>.
- b. Een andere RCT vergeleek behandeling met amorolfine 5% 1 of 2 maal per week gedurende 6 maanden bij 373 patiënten met onychomycose van hand of voet. Op 9 maanden bedroegen de mycologische genezingspercentages 31% versus 42%, hetgeen niet significant verschilde<sup>14,16</sup>. Er was een hoge uitval in deze beide RCT's: slechts 59% van de geïncludeerde patiënten kon worden geëvalueerd<sup>16</sup>.

##### ◆ SYSTEMISCHE BEHANDELING VAN ONYCHOMYCOSE: VERGELIJKEND ONDERZOEK

##### **Orale azoolderivaten onderling**

Er werden voor de aanpak van onychomycose geen systematische reviews (SR) of RCT's gevonden die verschillende orale azoolderivaten onderling vergelijken.

##### **Orale allylamines onderling**

Er werden voor de aanpak van onychomycose geen SR of RCT's gevonden die verschillende orale allylamines onderling vergelijken.

##### **Systemische azoolderivaten versus systemische allylamines**

Itraconazol oraal is minder werkzaam dan terbinafine oraal voor de behandeling van onychomycose van de teennagels, met een NNT 4 tot 5. Dit verschil hangt niet af van het doseringsschema dat gehanteerd wordt (continue toediening versus pulsbehandeling)<sup>a</sup>. Er werden geen onderzoeken gevonden die terbinafine vergelijken met andere orale azoolderivaten.

- a. Een systematische review vond 4 RCT's die itraconazol vergeleken met terbinafine bij patiënten met onychomycose van de voet<sup>15</sup>. Er werden geen RCT's gevonden die andere azoolderivaten onderzochten. De eerste twee RCT's includeerden een totaal van 501 patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden met itraconazol 200 mg/d of terbinafine 250 mg/d. Bij uitkomstmeting na een jaar bedroegen de mycologische genezingspercentages respectievelijk 48% versus 69%, een significant verschil in het voordeel van terbinafine. De derde RCT, een open label studie met 60 patiënten, vergeleek drie behandelingen gedurende 16 weken. Uitkomstmeting gebeurde op 43 weken. Itraconazol in pulstherapie (400 mg/d gedurende 1 week, om de 4 weken) werd vergeleken met terbinafine in pulstherapie (500 mg/d gedurende 1 week, om de 4 weken) en continue behandeling met terbinafine (250 mg/d gedurende 16 weken). De mycologische genezingspercentages bedroegen 94% met continue terbinafine, 80% met gepulst terbinafine en 75% met itraconazol. Deze verschillen waren niet significant. De vierde RCT, met 496 patiënten, vergeleek vier behandelingenregimes. Itraconazol in pulstherapie gedurende 12 of 16 weken (400 mg/d gedurende 1 week, elke 4 weken) werd vergeleken met continue behandeling met terbinafine (250 mg/d gedurende 12 of 16 weken). De uitkomstmeting gebeurde op 72 weken. Onafhankelijk van de behandelingsduur, bleek de frequentie van mycologische genezing in de met terbinafine behandelde groepen telkens hoger (12 weken behandeling: 33% voor itraconazol versus 65% voor terbinafine; 16 weken behandeling: 53% versus 80%)<sup>15</sup>.

### Vergelijking tussen continue behandeling en pulstherapie bij onychomycose van de voet

Itraconazol blijkt in pulstherapie even werkzaam als bij continue toediening<sup>a</sup>. Voor de vergelijking tussen continue behandeling en pulstherapie met terbinafine zijn de resultaten van de onderzoeken niet eenduidig; pulstherapie blijkt nooit superieur<sup>b,c</sup>. Er werden geen RCT's gevonden over verschillende behandelingschema's van fluconazol.

- a. Een systematische review vond 2 RCT's die continue behandeling met itraconazol vergelijken met pulstherapie bij patiënten met onychomycose van de voet. De eerste RCT, met 121 patiënten, vergeleek behandeling met itraconazol 200 mg dagelijks gedurende 12 weken met itraconazol in pulstherapie (400 mg/d gedurende 1 week, om de 4 weken). Bij uitkomstmeting op 52 weken waren de mycologische genezingspercentages niet significant verschillend (66% versus 69%). De tweede RCT, met 64 patiënten, vergeleek itraconazol 200 mg dagelijks gedurende 12 of 16 weken met itraconazol in pulstherapie (400 mg/d gedurende 1 week, om de 4 weken). Bij uitkomstmeting op 48 weken waren de mycologische genezingspercentages niet significant verschillend (12 weken behandeling: 68% versus 50%; 16 weken behandeling: 64% versus 64%)<sup>15</sup>.

- b. Een kleine RCT onderzocht verschillende toedieningsschema's van terbinafine. Zestig patiënten met onychomycose van de voet werden gerandomiseerd naar dagelijkse behandeling met terbinafine (250 mg/d gedurende 3 maanden) of naar pulstherapie (500 mg/d gedurende 7 dagen, elke eerste week van de maand). Bij uitkomstmeting op 48 weken bedroegen de mycologische genezingspercentages 79% in de continue behandelde groep en 74% voor de patiënten behandeld met pulstherapie. Dit verschil was niet significant<sup>17</sup>.
- c. In een RCT randomiseerde men 306 patiënten met ernstige onychomycose van de voet. Behandeling gedurende 3 maanden met continue terbinafine (250 mg/d) werd vergeleken met pulstherapie (500 mg/d gedurende 1 week). Uitkomstmeting gebeurde op 18 maanden. Mycologische genezing van de "target" nagel werd bereikt bij 71% in de groep met continue behandeling en bij 59% in de groep met pulstherapie (RR= 1,21; 95% BI 1,02 tot 1,4). Klinische genezing werd bereikt bij respectievelijk 45% versus 29% (RR= 1,52; 95% BI 1,11 tot 2,07). Volledige genezing, gedefinieerd als klinische én mycologische genezing, werd bereikt bij 41% in de continue behandelde groep vergeleken met 28% in de groep behandeld met pulstherapie. (RR=1,45; 95% BI 1,04 tot 2,01). Deze verschillen waren telkens significant in het voordeel van de continue behandeling. Volledige genezing (klinisch en mycologisch) van de 10 teennagels werd slechts gevonden bij 25% van de patiënten met continue behandeling en bij 15% van de patiënten behandeld met pulstherapie<sup>14</sup>.

### Griseofulvine oraal versus allylamines oraal

Systemische behandeling met griseofulvine is minder werkzaam dan terbinafine oraal voor het bereiken van mycologische genezing van onychomycose van de voet<sup>a</sup>.

- a. Een systematische review vond 3 RCT's. In de eerste RCT werden 120 patiënten gedurende 52 weken behandeld met griseofulvine 1000 mg/d of terbinafine 250 mg/d. Bij evaluatie op het einde van de behandeling bedroegen de mycologische genezingspercentages 63% versus 75%, een significant verschil in het voordeel van terbinafine. In een tweede RCT werden 171 patiënten gedurende 24 weken behandeld met griseofulvine 1000 mg/d of terbinafine 250 mg/d. Bij evaluatie op 72 weken bedroegen de mycologische genezingspercentages 47% versus 62%, een significant verschil in het voordeel van terbinafine. Een derde RCT met 84 patiënten vergeleek 52 weken behandeling met griseofulvine 500 mg/d met 16 weken behandeling met terbinafine 250 mg/d. Mycologische genezingspercentages bij evaluatie op 52 weken bedroegen 46% versus 84%, een significant verschil in het voordeel van terbinafine<sup>15</sup>.

## Griseofulvine oraal versus azoolderivaten oraal

Systemische behandeling met griseofulvine is even weinig werkzaam als (laaggedoseerd) itraconazol<sup>a</sup> of ketoconazol<sup>b</sup> voor het bereiken van mycologische genezing van onychomycose van de voet. Er werden geen RCT's gevonden die griseofulvine vergelijken met fluconazol.

- a. Een systematische review includeerde 3 RCT's. In de eerste RCT werd bij 19 patiënten griseofulvine 500 mg/d vergeleken met itraconazol 100 mg/d gedurende 24 weken. Mycologische genezingspercentages bedroegen 0% versus 0%. De tweede RCT vergeleek bij 61 patiënten griseofulvine 500 mg/d met itraconazol 100 mg/d gedurende 24-36 weken. Mycologische genezingspercentages bedroegen 30% versus 37%. De derde RCT met 108 patiënten vergeleek griseofulvine 660 of 990 mg/d met itraconazol 100 mg/d gedurende 72 weken. Mycologische genezingspercentages bedroegen 6% versus 8%<sup>15</sup>.
- b. Een systematische review includeerde twee kleine RCT's, waaruit geen significant verschil bleek qua werkzaamheid. In de eerste RCT werden 16 patiënten gedurende 49 weken behandeld met griseofulvine of ketoconazol (dosis niet gespecificeerd). De mycologische genezingspercentages bedroegen respectievelijk 0% versus 11%. In de tweede RCT werden 26 patiënten gedurende 24 weken behandeld met griseofulvine 1000 mg/d of met ketoconazol 200 mg/d. De mycologische genezingspercentages bedroegen 42% versus 36%<sup>15</sup>.

### ◆ LOKALE VERSUS PERORALE BEHANDELING VAN ONYCHOMYCOSE

Er werden geen RCT's gevonden die lokale behandeling vergelijken met perorale behandeling.

### ◆ COMBINATIE VAN SYSTEMISCHE EN LOKALE BEHANDELING BIJ ONYCHOMYCOSE

Er is beperkt bewijs dat de combinatie van systemische en lokale behandeling van onychomycose van de voet werkzamer is dan systemische behandeling alleen<sup>a</sup>. Voor de behandeling van Candida onychomycose van de hand lijkt de combinatie van systemische en lokale behandeling geen voordeel te bieden<sup>b</sup>.

- a. In twee open label RCT's werd de combinatie van systemische en lokale behandeling onderzocht bij patiënten met onychomycose van de voet. De combinatie terbinafine oraal plus amorolfinenagellak en de combinatie itraconazol oraal plus amorolfinenagellak, bleken beter dan alleen therapie oraal<sup>14</sup>.

- b. Een RCT includeerde 90 patiënten met matig ernstig tot ernstige *Candida onychomycose* van de hand. Gecombineerde behandeling (itraconazol in pulstherapie gedurende 2 maanden plus amorolfinenagellak gedurende 6 maanden) werd vergeleken met systemische behandeling alleen (itraconazol pulstherapie gedurende 3 maanden). Bij evaluatie op 9 maanden bedroeg de combinatie van klinische en mycologische genezing 93% in de combinatiegroep, vergeleken met 81% in de groep behandeld met monotherapie, een niet-significant verschil<sup>14</sup>.

### 4.3. Tinea cruris en tinea corporis

- Lokale behandeling met allylamines of azoolderivaten is werkzaamere dan placebo voor het bereiken van mycologische genezing van tinea corporis en tinea cruris.
- Er zijn geen argumenten om de ene lokale behandeling te verkiezen boven de andere.
- Systemische behandeling met allylamines en azoolderivaten werd slechts beperkt onderzocht in placebo-gecontroleerd onderzoek.
- Er zijn geen argumenten om een keuze te maken tussen allylamines oraal en azoolderivaten oraal.
- Lokale en orale azoolderivaten lijken even werkzaam voor de behandeling van tinea corporis en tinea cruris.

#### 4.3.1. PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK

##### ◆ LOKALE BEHANDELING VAN TINEA CORPORIS EN TINEA CRURIS

#### **Allylamines**

Lokale behandeling met terbinafine is werkzaamere dan placebo voor het bereiken van mycologische genezing van tinea corporis en tinea cruris<sup>a</sup>.

- a. Drie RCT's vergeleken lokale behandeling met terbinafine met placebo. In de eerste RCT werden 66 patiënten met tinea corporis of tinea cruris behandeld met terbinafine oplossing 1% of met placebo gedurende 1 week. Na 4 weken bedroegen de mycologische genezingspercentages 65% versus 8%. In een tweede RCT werden 117 patiënten gedurende 1 week behandeld met terbinafinecrème 1% of met placebo. Na 8 weken bedroegen de mycologische genezingspercentages 84% versus 23%. In een derde RCT werden 83 patiënten met tinea cruris of tinea corporis gedurende 1 week behandeld met terbinafinegel 1% of met placebo. Na 8 weken bedroegen de mycologische genezingspercentages 83% versus 27%. Deze verschillen waren telkens significant<sup>3</sup>.

## Azoolderivaten

Clotrimazol is werkzaam dan placebo voor de behandeling van diverse vormen van dermatomycose<sup>a</sup>. Andere lokale azoolderivaten werden niet onderzocht in placebo-gecontroleerd onderzoek.

- a. In 2 RCT's met in totaal 1.361 patiënten werd gedurende 4-6 weken clotrimazol 1% (crème of oplossing) vergeleken met de respectievelijke placebovehikels. Patiënten hadden tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, pityriasis versicolor of Candida intertrigo. Beide vormen van clotrimazol waren significant beter dan placebo wat betreft mycologische genezing en klinische verbetering<sup>3</sup>.

### ◆ SYSTEMISCHE BEHANDELING VAN TINEA CORPORIS EN TINEA CRURIS

#### Allylamines

Er werden geen RCT's gevonden over de systemische behandeling van tinea corporis of tinea cruris met allylamines.

#### Azoolderivaten

Er is beperkt bewijs dat systemische behandeling met itraconazol werkzaam is dan placebo voor de aanpak van tinea corporis en tinea cruris<sup>a</sup>.

- a. In een RCT werden 67 patiënten met tinea corporis of tinea cruris behandeld met itraconazol 100 mg/d of placebo gedurende 2 weken. Bij evaluatie op het einde van de behandeling bedroegen de mycologische genezingspercentages 57% versus 17%, een significant verschil<sup>3</sup>.

### 4.3.2. VERGELIJKENDE STUDIES BIJ TINEA CORPORIS EN TINEA CRURIS

#### ◆ LOKALE BEHANDELING VAN TINEA CORPORIS EN TINEA CRURIS: VERGELIJKENDE STUDIES

##### Lokale azoolderivaten onderling

Er zijn geen argumenten voor verschillen tussen de lokale azoolderivaten onderling<sup>a</sup>, maar dit werd zeer weinig onderzocht.

- a. Een RCT includeerde 94 patiënten met tinea pedis, tinea corporis of tinea cruris. De behandeling bestond uit sulconazolnitraatcrème 1% of miconazolcrème 2% gedurende 3 weken. In week 3 waren de genezingspercentages bij patiënten met tinea corporis of tinea cruris niet significant verschillend<sup>3</sup>.

### Lokale allylamines onderling

Er werden geen RCT's gevonden die lokale allylamines onderling vergelijken.

### Lokale allylamines versus lokale azoolderivaten

Lokale allylamines werden slechts heel beperkt vergeleken met lokale azoolderivaten. De resultaten van de beschikbare onderzoeken zijn niet eenduidig<sup>a,b</sup>.

- a. In een open label RCT werden 65 patiënten met tinea corporis of tinea cruris gedurende 1 week behandeld met terbinafinegel 1% of gedurende 2 weken met ketoconazolcrème 2%. Op het einde van de twee weken was 94% mycologisch genezen in de terbinafinegroep vergeleken met 69% in de ketoconazolgroep, een significant verschil<sup>3</sup>.
- b. In een tweede, dubbelblinde RCT werden 104 patiënten met tinea cruris of tinea corporis gerandomiseerd naar naftifinecrème 1% of econazolcrème 1% gedurende 4 weken. Na 1 week behandeling, bleek naftifine werkzamer. Bij evaluatie op week 6 waren de mycologische genezingspercentages niet significant verschillend (80% versus 79%)<sup>3</sup>.

### Joodpovidon

Lokale antiseptica op basis van joodpovidon worden aangeraden voor de behandeling van dermatomycosen. Er werd echter geen placebo-gecontroleerd, noch vergelijkend onderzoek met joodpovidon gevonden.

## ◆ SYSTEMISCHE BEHANDELING VAN TINEA CORPORIS EN TINEA CRURIS: VERGELIJKEND ONDERZOEK

### Allylamines versus azoolderivaten

Er is beperkt bewijs dat terbinafine oraal en fluconazol oraal niet verschillen qua werkzaamheid voor de behandeling van tinea corporis of tinea cruris<sup>a</sup>.

- a. Een kleine RCT includeerde 40 patiënten met tinea pedis, tinea corporis of tinea cruris. Fluconazol 100 mg/d werd vergeleken met terbinafine 250 mg/d gedurende 2 tot 6 weken. Bij evaluatie op 8 weken was mycologische genezing bereikt bij 87% in de fluconazolgroep, vergeleken met 73% in de terbinafinegroep, wat niet significant verschilde<sup>3</sup>.

### Allylamines oraal versus griseofulvine oraal

Uit beperkte studies blijkt kortdurende behandeling met terbinafine oraal werkzamer dan griseofulvine oraal<sup>a</sup>; bij langer durende behandeling wordt er geen verschil gevonden tussen beide producten<sup>b</sup>.

- a. In een RCT werden 64 patiënten met tinea corporis of tinea cruris gerandomiseerd naar terbinafine 250 mg/d of griseofulvine 500 mg/d, beiden gedurende 2 weken. Bij evaluatie op 6 weken was 87% in de terbinafinegroep mycologisch genezen, vergeleken met 54% van de patiënten behandeld met griseofulvine, een significant verschil<sup>3</sup>.
- b. In een tweede RCT werden 92 patiënten met tinea corporis of tinea cruris behandeld met terbinafine 2x125 mg/d of griseofulvine 2x500 mg/d, beide gedurende 6 weken. Bij evaluatie 8 weken na het einde van de behandeling waren de mycologische genezingspercentages niet significant verschillend (95% versus 93%)<sup>3</sup>.

### **Azoolderivaten oraal versus griseofulvine oraal**

Fluconazol oraal blijkt even werkzaam als griseofulvine oraal voor de behandeling van tinea cruris en tinea corporis<sup>a</sup>. Voor de vergelijking itraconazol oraal versus griseofulvine oraal, zijn de resultaten niet eenduidig<sup>b,c</sup>.

- a. Een RCT met 230 patiënten vergeleek griseofulvine 250 mg/d met fluconazol 150 mg/week gedurende 4 tot 6 weken bij patiënten met tinea cruris of tinea corporis. Op 6 weken waren de klinische genezingspercentages niet significant verschillend (74% versus 62%)<sup>3</sup>.
- b. In een kleine RCT werden 40 patiënten met tinea corporis of tinea cruris behandeld met itraconazol 100 mg/d of griseofulvine 500 mg/d gedurende 15 dagen. Twee weken na het einde van de behandeling werd geen significant verschil gevonden wat betreft mycologische genezing (88% versus 76%)<sup>3</sup>.
- c. Een derde RCT met 78 patiënten met tinea corporis of tinea cruris vergeleek behandeling met itraconazol 100 mg/d of griseofulvine 500 mg/d gedurende 15 dagen. Bij evaluatie twee weken na het einde van de behandeling bedroegen de mycologische genezingspercentages 87% versus 57%, een significant verschil in het voordeel van itraconazol<sup>3</sup>.

### **◆ SYSTEMISCHE BEHANDELING VERSUS LOKALE BEHANDELING VAN TINEA CRURIS EN TINEA CORPORIS**

Men vindt geen verschil in werkzaamheid tussen fluconazol oraal en clotrimazol lokaal voor de behandeling van tinea corporis en tinea cruris<sup>a</sup>.

- a. Een RCT met 391 patiënten met tinea cruris, tinea corporis, tinea pedis of intertrigo. Behandeling was fluconazol oraal 150 mg 1x/week of clotrimazolcrème 1%. Behandeling duurde 2 tot 4 weken voor tinea corporis, tinea cruris of intertrigo, en 6 weken voor tinea pedis. De mycologische genezingspercentages op het eind van de behandeling waren voor tinea corporis 75% versus 80%, voor tinea cruris 90% versus 100%, niet significante verschillen<sup>3</sup>.



## 4.4. Dermatomycosen veroorzaakt door gisten

### 4.4.1. CANDIDA INTERTRIGO

De behandeling van Candida intertrigo is weinig onderzocht. Lokale azoolderivaten zijn werkzaam; er zijn geen argumenten dat ze onderling in werkzaamheid zouden verschillen. Allylamines zijn niet onderzocht. Nystatine werd niet vergeleken met placebo, noch met azoolderivaten. Systemische behandeling van Candida intertrigo werd niet onderzocht in gecontroleerde studies.

#### ◆ PLACEBO-GECONTROLEERD ONDERZOEK BIJ CANDIDA INTERTRIGO

##### Lokale allylamines

Er werd geen placebo-gecontroleerd onderzoek gevonden met lokale allylamines voor de behandeling van Candida intertrigo.

##### Lokale azoolderivaten

Lokale azoolderivaten lijken werkzamer dan placebo voor de behandeling van Candida intertrigo<sup>a,b</sup>.

- a. In 2 RCT's met in totaal 1.361 patiënten met tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis, pityriasis versicolor of Candida intertrigo, werd clotrimazol 1% (crème of oplossing) vergeleken met de respectievelijke placebovehikels gedurende 4-6 weken. Beide vormen van clotrimazol waren significant beter dan placebo wat betreft mycologische genezing en klinische verbetering<sup>4</sup>.
- b. In een kleine RCT werden 30 patiënten met Candida intertrigo behandeld met miconazolcrème 2% of met placebo gedurende 2 weken. Op het einde van de behandeling waren in de miconazolgroep 13 van de 15 patiënten mycologisch genezen en in de placebogroep geen enkele<sup>4</sup>.

##### Nystatine

Er werd geen placebo-gecontroleerd onderzoek met nystatine gevonden voor de behandeling van Candida intertrigo. Er is op dit ogenblik in België geen monopreparaat voor lokaal gebruik op basis van nystatine beschikbaar; het kan wel magistraal worden voorgeschreven<sup>11</sup>.

##### Systemische behandeling

Systemische behandeling van Candida intertrigo werd niet onderzocht in gecontroleerde studies.

## ◆ VERGELIJKEND ONDERZOEK BIJ CANDIDA INTERTRIGO

### Azoolderivaten onderling

Het is niet duidelijk of voor de behandeling van Candida intertrigo de verschillende azoolderivaten even werkzaam zijn<sup>a</sup>.

- a. Een RCT met 391 patiënten, waarvan slechts 14 patiënten met Candida intertrigo. Behandeling was fluconazol oraal 150 mg 1x/week of clotrimazolcrème 1% gedurende 2 tot 4 weken. Op het einde van de behandeling bedroegen de mycologische genezingspercentages 100% versus 71%, hetgeen niet significant verschilt; het betreft hier echter slechts 14 patiënten met deze indicatie, waardoor de bewijskracht onvoldoende is<sup>4</sup>.

**Lokale allylamines onderling en allylamines versus azoolderivaten** werden niet onderzocht in gerandomiseerd onderzoek.

### Nystatine

Er is beperkt bewijs dat lokale behandeling van Candida intertrigo met nystatine even werkzaam is als lokale behandeling met flucytosine<sup>a</sup> (een ander type antimycoticum). Deze producten zijn in België niet beschikbaar als specialiteit. Er werden geen studies gevonden die nystatine vergelijken met allylamines of azoolderivaten.

- a. In een enkelblinde RCT werden 30 patiënten met Candida intertrigo behandeld met 5-fluorocytosinecrème of nystatinecrème gedurende 2 weken. Op het einde van de behandeling waren alle patiënten mycologisch genezen<sup>4</sup>.

#### 4.4.2. PITYRIASIS VERSICOLOR

Zowel lokale als orale behandeling geven bij pityriasis versicolor op korte termijn goede resultaten. Lokale behandeling verdient de voorkeur, zeker bij kinderen<sup>18</sup>. Lokale behandeling met itraconazol, ketoconazol en terbinafine werd onderzocht in placebo-gecontroleerd onderzoek; itraconazol en ketoconazol werden vergeleken met seleniumsulfide. De lokale behandelingen verschillen onderling weinig in werkzaamheid en recidiefkans<sup>6</sup>.

Indien bij uitgebreide pityriasis versicolor wordt besloten tot een orale behandeling, kunnen azoolderivaten toegediend worden<sup>18,19</sup>. Mycologische genezing gaat niet steeds gepaard met volledige normalisatie van de pigmentatie<sup>18</sup>.

## 5. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties

Ongewenste effecten	Contra-indicaties	Interacties
<p><b>fluconazol</b></p> <p><b>Vaak (1-10%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hoofdpijn</li> <li>- buikpijn, diarree, nausea, braken, huiduitslag</li> </ul> <p><b>Soms (0,1-1%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- flatulentie, dyspepsie</li> <li>- duizeligheid</li> <li>- stijging van de leverenzymen</li> </ul> <p><b>Zeldzaam (0,01-0,1%) maar ernstig:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anafylactische reacties</li> <li>- hepatotoxiciteit, soms fataal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zwangerschap: afgeraden</li> <li>- Borstvoeding: langdurig gebruik niet aanbevelen</li> <li>- Overgevoeligheid voor azoolderivaten</li> </ul>	<p>Verhoging van de plasmaconcentraties van o.a. fenytoïne, warfarine, cisapride, hypoglykemiserende sulfamiden, fenytoïne, zidovudine, benzodiazepines, tacrolimus (nefrotoxiciteit) en bosentan door inhibitie van CYP2C9 en CYP3A4.</p>
<p><b>itraconazol</b></p> <p><b>Vaak:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maag-darmstoornissen</li> <li>- hoofdpijn</li> <li>- duizeligheid</li> </ul> <p><b>Soms:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- voortbijgaande stijging van de leverenzymen</li> <li>- oedeem</li> <li>- allergische reacties</li> </ul> <p><b>Zeer zelden:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ernstige hepatotoxiciteit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zwangerschap en borstvoeding: afgeraden</li> <li>- Voorafbestaand leverlijden of levertoxiciteit na gebruik van andere geneesmiddelen.</li> <li>- Nierinsufficiëntie</li> <li>- Overgevoeligheid voor azoolderivaten</li> <li>- Voorzichtigheid is geboden bij hartfalen of hartfalen in de anamnese.</li> <li>- Gebruik bij kinderen wordt afgeraden gezien de gegevens beperkt zijn.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Verhoging van de plasmaconcentraties van o.a. anti-aritmica, benzodiazepines, calciumantagonisten, statines, ciclosporine, ergotamine, cisapride, (methyl)prednisolon, sildenafil, aripiprazol door inhibitie van CYP3A4.</li> <li>- Verlaging van de plasmaconcentraties van itraconazol door inductoren van CYP3A4 o.a. rifabutine, rifampicine, fenytoïne, isoniazide, carbamazepine, barbituraten, Sint-Janskruid.</li> <li>- Verhoging van de plasmaconcentraties van itraconazol door inhibitoren van CYP3A4 o.a. ritonavir, indinavir, clarithromycine en erythromycine.</li> <li>- Vermindering van de resorptie van itraconazol door H<sub>2</sub>-antihistaminica en protonpompinhibitoren.</li> <li>- Verhoging van de plasmaconcentraties van coumarine-anti-coagulantia en digoxine.</li> </ul>

### Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties (vervolg)

Ongewenste effecten	Contra-indicaties	Interacties
<b>terbinafine</b> <b>Vaak:</b> - maag-darmstoornissen - artralgieën, myalgieën - huidreacties <b>Soms:</b> smaakveranderingen <b>Zelden maar ernstig:</b> - stijging van de leverenzymen, met zeldzaam leverfalen - Stevens-Johnson-syndroom - ernstige hematologische afwijkingen	- Zwangerschap en borstvoeding: afgeraden - Lager doseren bij matige tot ernstige lever- of nierinsufficiëntie.	- Verhoging van de plasmaconcentraties van amitriptyline, carvedilol, codeïne, haloperidol, metoprolol, nortriptyline en timolol door inhibitie van CYP2D6. - Vertraagde eliminatie door cimetidine, versnelde eliminatie door rifampicine.
<b>ketoconazol</b>	Ketoconazol wordt, gezien zijn hepatotoxiciteit, nog slechts uitzonderlijk gebruikt, en dit bij ernstige systemische infecties.	
<b>lokale behandelingen</b>	De resorptie van de lokale middelen kan oplopen tot 10%, wat aanleiding kan geven tot systemische ongewenste effecten. Het gebruik van azoolderivaten en terbinafine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap gezien het gebrek aan gegevens.	

De tabel beperkt zich tot de vaak voorkomende of ernstige ongewenste effecten, contra-indicaties en interacties. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen.  
 Bronnen: geneesmiddelenbijsluiters, Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, Farmacotherapeutisch Kompas, British National Formulary.

## 6. Prijsvergelijking

### Behandeling van onychomycose

Product / (dosis en duur behandeling <sup>1</sup> )	Merknaam / vereiste aantallen <sup>1</sup> / sterkte	Publieksprijs per behandeling Remgeld per behandeling voor gewone verzekerden
fluconazol (200 mg/w, gedurende 9 maanden)	Fluconazole Teva 200 mg 2x20 caps.	200
	Fluconazole Sandoz 200 mg 2x20 caps.	200
	Doc Fluconazol 200 mg 2x20 caps.	200
	Merck-Fluconazole 200 mg 2x20 caps.	220
	Fluconazol EG 200 mg 2x20 caps.	220
	Fungimed 200 mg 2x20 caps.	220
	Diflucan 200 mg 2x20 caps.	250
itraconazol (400 mg/d gedurende 1 w gevolgd door 3 therapievrije w; 3 x te herhalen)	Sporanox 100 mg 28+60 caps.	140
	Lamisil 250 mg (2x14)+56 caps.	135
terbinafine (250 mg/d gedurende 12 weken)	Terbinafine Teva 250 mg (2x14)+56 caps.	105
	Merck-Terbinafine 250 mg (2x14)+56 caps.	105

1. Aanbevolen dosis en duur voor 1 behandeling van onychomycose van de voet. Bronnen: wetenschappelijke bijsluiters en website BCFI ([www.bcfi.be](http://www.bcfi.be); prijzen november 2006); de vereiste aantallen capsules worden in functie hiervan vermeld.

### Prijsvergelijking (vervolg)

#### Lokale behandeling van dermatomycose<sup>1</sup>

Product	Merknaam / verpakking / sterkte	Publieksprijs <sup>3</sup> per g/ml	Remgeld per g/ml voor gewoon verzekerden <sup>3</sup>
nystatine	magjstraal: nystatine TMF <sup>4</sup>	0,39	0,04
bifonazol	Canestene Derm Bifonazole crème 15 g 10 mg/g	0,68	0,68
clotrimazol	Canestene Derm spray 40 ml 10 mg/ml	0,28	0,28
econazolnitraat	Pevaryl crème 30 g 10 mg/g	0,14	0,04
	Pevaryl melk 30 ml 10 mg/g	0,14	0,04
	Pevaryl spray 30 ml 10 mg/g	0,28	0,28
isozonazolnitraat	Travogen crème 20 g 10 mg/g	0,17	0,04
ketoconazol	Nizoral crème 30 g 20 mg/g	0,18	0,05
miconazolnitraat	Daktarin <sup>2</sup> crème 30 g 20 mg/g	0,16	0,04

euro 0 0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7

## Transparantiefiche DERMATOMYCOSE – JANUARI 2007

31 ~

sulconazolnitraat	Myk I	crème	30 g	10 mg/g	
	Myk I	oplossing	20 ml	10 mg/g	
terbinafine	Lamisil	crème	15 g	10 mg/g	
	Lamisil	spray	15 ml	10 mg/g	



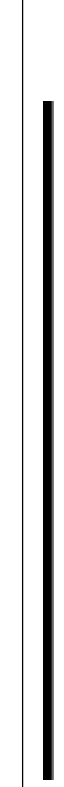






1. Systemische behandeling van dermatomycose is slechts uitzonderlijk nodig en wordt daarom niet opgenomen in deze prijsvergelijking.
2. Daktarin poeder en poederspray hebben volgens de bijsluiter alleen de indicatie "dermatomycose in combinatie met Daktarin crème" en worden bijgevolg niet opgenomen in de tabel.
3. Bron prijzen: website BCFI ([www.bcfi.be](http://www.bcfi.be); prijzen november 2006) en Tarief Magistrale Bereidingen APB.
4. Therapeutisch Magistraal Formulierium -1ste uitgave Artsen - 2003

## Systemische behandeling van dermatomycose

Product <sup>1</sup> / (rekenbasis voor 1 behandeling)	Merksnaam / vereiste aantallen <sup>1</sup> / sterkte	Publieksprijs per behandeling Remgeld per behandeling voor gewone verzekerden
---	---	--

		euro	
fluconazol pulstherapie (150 mg/w gedurende 4 weken)	Fluconazole Teva	4x1 caps. 150 mg	
	Fluconazole Sandoz	4x1 caps. 150 mg	
	Merck-Fluconazole	4x1 caps. 150 mg	
	Doc Fluconazol	4x1 caps. 150 mg	
	Fluconazol EG	4x1 caps. 150 mg	
	Fungimed	4x1 caps. 150 mg	
	Diflucan	4x1 caps. 150 mg	
	fluconazol continue behandeling (50 mg/d gedurende 4 weken)	Fluconazole Teva	3x10 caps. 50 mg
Fluconazole Sandoz		3x10 caps. 50 mg	



	Merck-Fluconazole	3x10 caps.	50 mg	
	Doc Fluconazol	3x10 caps.	50 mg	
	Fluconazol EG	3x10 caps.	50 mg	
	Diflucan	3x10 caps.	50 mg	
	Sporanox	1x28 caps.	100 mg	
itraconazol (300 mg/d gedurende 7 dagen)				
	Terbinafine Teva	1x14 caps.	250 mg	
terbinafine (250 mg/d gedurende 2 weken)	Merck-Terbinafine	1x14 caps.	250 mg	
	Lamisil	1x14 caps.	250 mg	
			euro	

1. Gemiddelde aanbevolen dosis en duur van behandeling van dermatomycose (bron: wetenschappelijke bijsluiters en BCFI); de vereiste aantallen capsules worden in functie hiervan vermeld.

## REFERENTIES

1. Sillevius Smitt JH, van Everdingen JJ. De systemische behandeling van oppervlakkige huidmycosen. *Geneesmiddelenbulletin* 1997;31:135-8.
2. Anonymous. Behandeling van dermatomycosen. *Folia Pharmacotherapeutica* 1996;23:73-5.
3. Prodigy Guidance – Fungal (dermatophyte) skin infections. May 2006. [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)
4. Prodigy Guidance – Candida – skin. May 2006. [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)
5. Prodigy guidance - Fungal and candidal nail infections. May 2006. [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)
6. De Kock CA, Duyvendak RJ, Jaspas AH, Krol SJ, Van Hove JA et al. NHG-Standaard Dermatomycosen. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/M64/start.htm>
7. Crawford F. Athlete's foot. *Clin Evid* 2006;15:2202-6.
8. Crawford F, Hart R, Bell-Syer S, Torgerson D, Young P, Russell I. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001434. DOI: 10.1002/14651858.CD001434.
9. Bell-Syer SEM, Hart R, Crawford F, Torgerson DJ, Tyrrell W, Russell I. Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003584. DOI: 10.1002/14651858.CD003584.
10. Anonymous. Fenticonazole crème dermique. *La Revue Prescrire* 1997;17:10.
11. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2006. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie.
12. Anonymous. Fungal toenail infections; definition and results. *Bandolier* 1999;68:8.
13. Epstein E. How often does oral treatment of toenail onychomycosis produce a disease-free nail? An analysis of published data. *Arch Dermatol* 1998;134:1551-4.
14. Prodigy Guidance – Fungal and candidal nail infections. May 2006. [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)
15. Crawford F, Ferrari J. Fungal toenail infections. *Clin Evid* 2006;15:2212-20.
16. Anonymous. Loceryl. *La Revue Prescrire* 1992;12:345-7.
17. Crawford F, Young P, Godfrey C, Bell-Syer SE, Hart R et al. Oral treatments for toenail onychomycosis. *Arch Dermatol* 2002;138:811-6.
18. Schwarz RA. Superficial fungal infections. *Lancet* 2004;364:1173-82.
19. Ellis D, Watson A. Systemic antifungal agents for cutaneous fungal infections. *Austr Prescr* 1996;19:72-5.