

Dermatomykosebehandlung mit Naftifin**Therapeutische Wirksamkeit nach einmal und zweimal täglicher Applikation****Treatment of Dermatomycoses with Naftifine****Therapeutic Efficacy after Once-a-day and Twice-a-day Application**

K. Meinicke, C. Striegel und G. Weidinger

Praxis und Dermat.-Venerol. Laboratorium Grünwald
(Leiter: Prof. Dr. med. K. Meinicke)**Schlüsselwörter:** Hautmykosen - Naftifin - einmal tägliche Applikation
Key words: Dermatomycoses - Naftifine - once-a-day application

Zusammenfassung: Ziel der vorliegenden interindividuellen, doppelblinden, randomisierten Vergleichsuntersuchung an 175 Dermatomykosepatienten war es, die antimykotische Wirksamkeit von Naftifin nach einmaliger Applikation pro die mit der nach zweimaliger Applikation pro die zu vergleichen. Als interne Kontrollgruppe der Studie dienten 59 mit dem Imidazolderivat Miconazol zweimal täglich behandelte Patienten. Weder hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der mykologischen Heilung noch hinsichtlich der Gesamtzahl von 96 Prozent bzw. 98 Prozent der mykologisch sanierten Patienten am Ende der Studie bestand zwischen einer zweimaligen Naftifinapplikation pro die und einer einmal täglichen Behandlung ein Unterschied. Mit Naftifin konnten über 80 Prozent der Patienten klinisch und mykologisch geheilt werden, unabhängig von der Behandlungshäufigkeit. Das Gesamturteil über den Therapieerfolg fiel in etwa 90 Prozent der Fälle gut bzw. ausgezeichnet aus. Miconazol, zweimal täglich angewendet, führte insgesamt zu vergleichbaren Resultaten. Die Verträglichkeit beider Präparate, Naftifin und Miconazol, wurde bei über 95 Prozent der Patienten mit ausgezeichnet bzw. gut eingestuft. Zusammenfassend zeigt diese Untersuchung, daß trotz Reduktion der Applikationshäufigkeit von Naftifin die antimykotische Wirksamkeit ohne Einschränkung erhalten bleibt.

Summary: The antimycotic efficacy of Naftifine applied once-a-day or b. i. d. was assessed in this interindividual, double-blind, randomized comparison in 175 patients with dermatomycoses. 59 patients were treated with Miconazole b. i. d. as a control group.

There was no difference between once-a-day and b. i. d. application of Naftifine concerning the gradual increase in the number of mycologically healed patients during the trial or concerning the overall number of 96% respectively 98% at the end of the treatment.

Irrespective of the frequency of application more than 80% of the patients could be cured mycologically and clinically with Naftifine. In 90% of the cases the success of the treatment was judged to be "good" or "excellent". Miconazole applied b. i. d. led to comparable results.

The tolerance of both drugs, Naftifine and Miconazole, was rated as "excellent" or "good" in more than 95% of the patients.

In conclusion the present trial proved that the antimycotic efficacy of Naftifine is maintained despite reduction of the frequency of daily application.

Einleitung

Die wachsende Bedeutung der Dermatomykosen läßt die Suche nach neuen, effektiven, lokal anwendbaren Antimykotika sinnvoll erscheinen, zumal die bisher zur Verfügung stehenden, breit wirksamen Substanzen im wesentlichen einer einzigen chemischen Gruppe, den Imidazolderivaten, angehören. Nicht selten ist jedoch die therapeutische Wirksamkeit unbefriedigend, was dann sicher im allgemeinen auf die mangelnde Compliance der Patienten zurückzuführen ist. Insofern wäre es für ein Antimykotikum von großem Vorteil, trotz Reduktion der Anwendungshäufigkeit eine gleichbleibende klinische Wirksamkeit aufzuweisen. Das Ziel der vorliegenden Vergleichsuntersuchung war es daher, zu prüfen, ob dies für das neue Antimykotikum Naftifin*), das chemisch mit den Imidazolderivaten nicht verwandt ist (7) und auch einen anderen Wirkungsmechanismus aufweist (6), Gültigkeit hat.

Patienten und Methoden

175 Patienten mit eindeutigen klinischen Zeichen einer Dermatomykose, die durch den Nachweis der Erreger im Nativpräparat sowie in der Kultur mit Erregeridentifikation gesichert war, wurden in die Studie aufgenommen. Von der Untersuchung waren 21 Patienten ausgeschlossen, bei denen diese Voraussetzungen nicht gegeben waren, die nicht zur Kontrolluntersuchung kamen, oder bei denen eine gleichzeitige Nagelmykose bestand. Eine Zusatzmedikation mit einem anderen lokalen oder systemischen Antimykotikum oder Antibiotikum war untersagt. Außerdem mußte nach eingehender Information über die Prüfung das Einverständnis des Patienten zur Teilnahme gegeben sein. Die Zuteilung der Patienten zu einer der drei Behandlungsformen mit Naftifin-Creme einmal bzw. zweimal täglich oder Miconazol-Creme zweimal pro die erfolgte randomisiert und doppelblind. Weder für den Patienten noch für den Untersucher war ersichtlich, um welches Präparat es sich im Einzelfall handelte, und nur der Patient selbst erhielt schriftlich die Information über seine eigene tägliche Behandlungshäufigkeit. Die Therapiedauer war auf höchstens acht Wochen begrenzt. Der Heilungsverlauf sowie die Verträglichkeit der Präparate wurde in vierzehntägigem Abstand kontrolliert. Dabei wurde jeweils der Kultur- und Mikroskopiebefund erhoben und die klinische Symptomatik begutachtet. Als Basis für die Beurteilung der antimykotischen Wirksamkeit diente die Häufigkeitszunahme negativer Kultur- und Mikroskopiebefunde sowie das Abklingen der klinischen Symptome Erythem, Pruritus, Schuppung, Bläschen/Pustelbildung, Infiltration, Exsudation, Mazeration, deren Einzelausprägung mit Hilfe einer Sechs-Punkte-Skala bewertet wurde (0 = keine, 2 = leicht, 4 = mäßig, 6 = stark). Am Ende der Behandlung wurde von den beteiligten Untersuchern bei den jeweiligen Patienten ohne Kenntnis des Präparates oder der Applikationsfrequenz eine Gesamtbeurteilung der Therapie durchgeführt. Hierfür waren folgende Kriterien vorgegeben:

Therapie *sehr wirksam*:

Kultur und Nativpräparat negativ,
Symptome vollständig oder fast vollständig verschwunden.

Therapie *wirksam*:

Kultur und Nativpräparat negativ,
Symptome gebessert.

Therapie *etwas wirksam*:

Kultur und/oder Nativpräparat positiv,
Symptome gebessert.

*) Exoderil, Sandoz AG

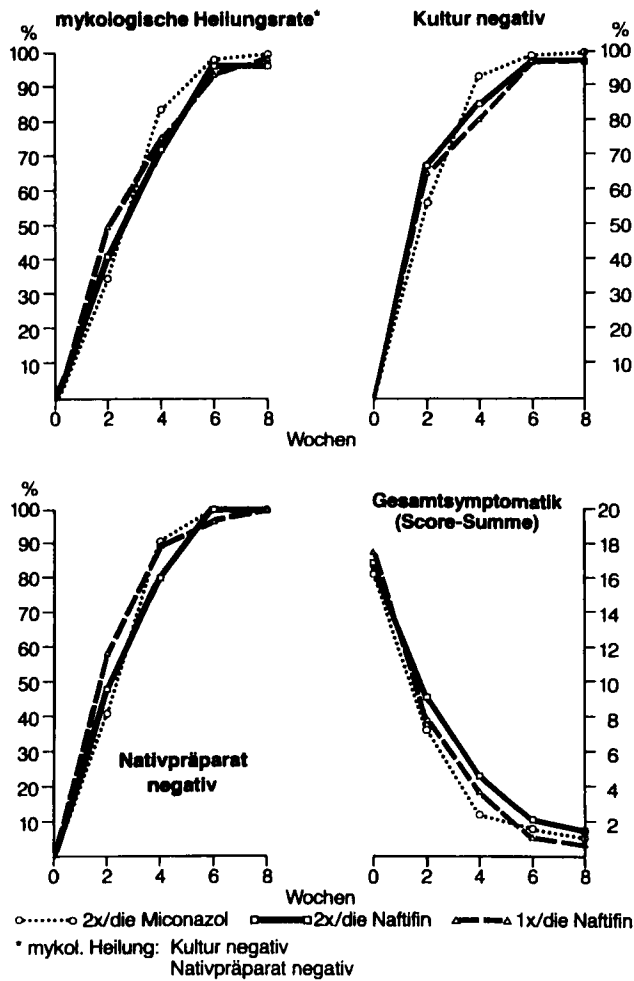


Abb. 1: Therapievergleich von Naftifin nach ein- bzw. zweimaliger Applikation/die und Miconazol (n = 175).

Therapie unwirksam:

Kultur und Nativpräparat positiv,
 Symptome unverändert oder verschlechtert.

Die statistische Analyse der mykologischen Daten sowie der Heilungsraten erfolgte mit Hilfe des „exakten Fisher-Tests“, die der Gesamtbeurteilung mit Hilfe des „exakten Rangtests nach Krauth“.

Ergebnisse

Alle drei Patientenkollektive waren hinsichtlich ihrer Basis- und Anamnesedaten voll vergleichbar (Tabelle 1, 2). Die hier untersuchten Patienten hatten den Arzt größtenteils wegen einer an den Füßen bzw. in der Inguinalregion lokalisierten Dermatomykose aufgesucht, die meist oberflächlich ausgeprägt war und bereits längere Zeit (Median vier bis sechs Wochen)

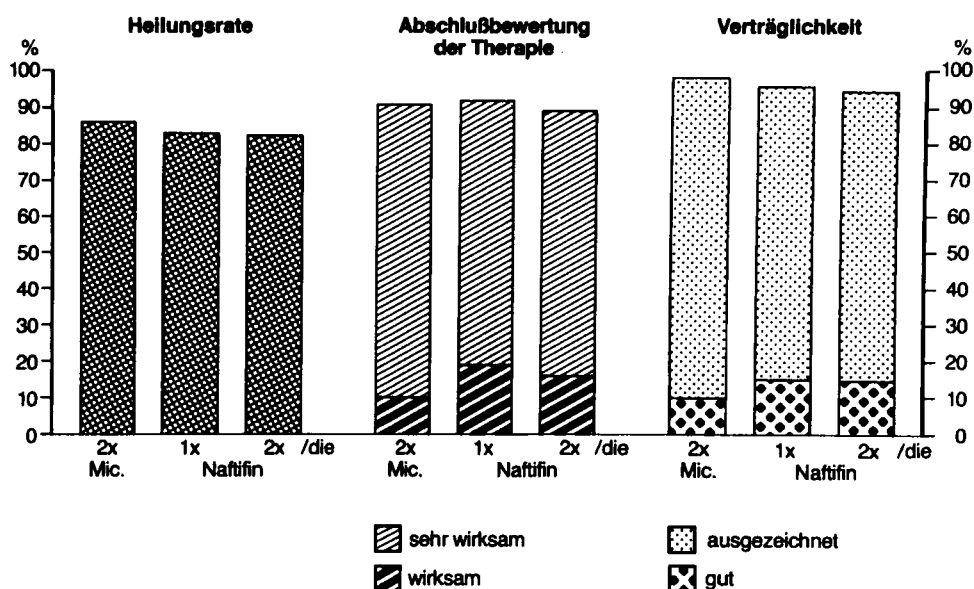


Abb. 2: Gesamtbeurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Naftifin nach ein- oder zweimaliger Applikation/die und Miconazol (Mic.) (n = 175).

Tabelle 1
Basis- und Anamnesedaten

	Miconazol	Naftifin einmal/die	Naftifin zweimal/die
Anzahl der Patienten	59	59	57
Geschlecht: männlich	44	42	39
weiblich	15	16	17
keine Angabe	-	1	1
Alter (Jahre) m	39.4	36.6	37.2
Dauer der Infektion (Wochen) m	6	4	6
Lokalisation (Mehrfachnennung möglich)			
Arme	2	1	1
Rumpf	7	5	8
Beine	4	5	3
Füße	23	30	24
Hände	3	4	5
Leiste	23	21	17
Gesäß	4	4	5
andere	-	3	6
Lokalisation in der Haut			
oberflächlich	48	52	49
tief	3	2	5
follikulär	6	1	1
tief und follikulär	-	1	-
vorbehandelt: ja	12	12	13
nein	47	47	44
Zusatzkrankung bzw. -therapie			
ja	3	7	1
nein	56	52	56

Tabelle 2
Erregerspektrum

	Miconazol	Naftifin einmal/die	Naftifin zweimal/die
Klinische Diagnose (Mehrfachnennung möglich)			
Dermatophyteninfektion	35	42	45
Hefeinfektion	20	20	13
Schimmelpilzinfektion	9	8	7
Identifikation			
Hefe/Candida species	2	8	1
Candida albicans	10	7	6
Rhodotorula	3	-	1
Torulopsis species	-	1	-
Torulopsis candida	-	1	-
Trichosporum cutaneum	-	-	1
Trichophyton rubrum	20	24	27
Trichophyton mentagrophytes	6	9	7
Trichophyton species	1	-	-
Trichophyton violaceum	-	-	2
Trichophyton verrucosum	-	2	1
Trichophyton tonsurans	-	1	-
Epidermophyton floccosum	7	5	6
Microsporum canis	-	1	2
Aspergillus	1	-	-
Schimmel (nicht spezifiziert)	6	8	7
Cladosporium	1	-	-
Geotrichum	1	-	-
Cephalosporium species	1	-	-
Malassezia furfur	4	3	4

Tabelle 3
Gesamtbeurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und Verträglichkeit

	einmal/die	Naftifin zweimal/die	Miconazol zweimal/die
Gesamtbeurteilung			
sehr wirksam/wirksam	91.6%	89.0%	91.6%
etwas wirksam/unwirksam	8.4%	11.0%	8.4%
Heilungsrate	83.1%	82.1%	86.4%
Verträglichkeit			
ausgezeichnet/gut	96.0%	94.0%	98.0%
mäßig/schlecht	4.0%	6.0%	2.0%

vorhanden war. Bei insgesamt elf Patienten lag eine das Entstehen der Mykose und den Therapieverlauf unter Umständen beeinflussende Begleiterkrankung, wie z. B. Diabetes, Adipositas, virale Erkrankung, oder eine Corticosteroidtherapie vor.

In Abbildung 1 ist der Heilungsverlauf unter den drei Behandlungsformen dargestellt. Vor Beginn der Therapie waren bei allen Patienten sowohl der Kulturbefund positiv gewesen als auch Pilzelemente im Nativpräparat nachgewiesen worden. Nach zwei Wochen Therapie mit Naftifin bei einmaliger Anwendung pro Tag konnte bereits bei 51 Prozent der Patienten weder kulturell noch mikroskopisch der Erreger mehr gefunden werden, im Vergleich zu 40

Prozent nach zweimal täglicher Anwendung von Naftifin sowie 34 Prozent nach Miconazol-Behandlung. Dieser Anteil erhöhte sich im Verlauf der Studie auf 96 bis 98 Prozent unter Naftifin und auf 100 Prozent unter Miconazol. Hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der mykologischen Heilungsrate und der Höhe der Heilungsrate am Ende der Therapie bestand zwischen den drei Gruppen kein Unterschied (Abb. 1). Dies betrifft auch die Zunahme der negativen Kulturbefunde und der negativen Nativpräparate (Abb. 1).

Parallel zu dieser mykologischen Heilung verlief das Abklingen der klinischen Symptomatik (Abb. 1). So war die mittlere Scoresumme aller vorhandenen Symptome als Index für die Gesamtsymptomatik der Mykose am Ende der achtwöchigen Behandlung mit Naftifin nach einmaliger Applikation pro die auf vier Prozent des Ausgangswertes, nach zweimaliger Applikation pro die auf zehn Prozent sowie unter Miconazol-Therapie auf sechs Prozent des Eingangswertes reduziert. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Daß die antimykotische Wirksamkeit von Naftifin trotz Einschränkung der täglichen Therapiehäufigkeit voll erhalten bleibt, zeigt weiterhin Tabelle 3. 82 Prozent der Dermatomykosen konnten durch zweimalige Naftifin-Applikation pro die klinisch und mykologisch geheilt werden, im Vergleich zu 83 Prozent bei nur einmal täglichem Auftragen der Substanz. Bestätigt wurde dieses Resultat durch die von den Untersuchern zum jeweiligen Zeitpunkt des Behandlungsendes durchgeführte Gesamtbeurteilung der Therapie (Tabelle 3). Als sehr wirksam bzw. wirksam wurde in 91,6 Prozent der Fälle die einmalige Behandlungsform, in 89 Prozent der Fälle die zweimalige Behandlungsform mit Naftifin bezeichnet. Gebesserte Symptome bei jedoch positivem Kultur- oder Mikroskopiebefund wurden unter Naftifin nur noch bei fünf bis sieben Prozent der Patienten gefunden. Miconazol führte insgesamt zu vergleichbaren Ergebnissen (Tabelle 3).

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit war, insgesamt gesehen, bei 95 Prozent der Patienten unter Naftifin-Einfluß sowie bei 98 Prozent unter Miconazol-Behandlung ausgezeichnet bzw. gut. Nur bei einem Patienten in jeder Gruppe mußte die Therapie vorzeitig wegen lokaler Nebenwirkungen abgebrochen werden. Eine Unverträglichkeitsreaktion gegenüber Naftifin wurde bei dem betreffenden Patienten mit Hilfe eines Patch-Tests ausgeschlossen.

Diskussion

Klinische Vergleichsuntersuchungen von Naftifin und den wichtigsten Imidazolderivaten haben gezeigt, daß dieses neue Antimykotikum, das aufgrund seiner Struktur einer neuen chemischen Substanzklasse mit antifungaler Wirksamkeit angehört und einen anderen Wirkungsmechanismus (7) als die Imidazole aufweist, eine Reihe von therapeutischen Vorteilen besitzt (1, 2, 3, 5). Die Anwendungshäufigkeit war dabei im allgemeinen zweimal täglich. Daher sollte im Rahmen dieser Studie geprüft werden, ob die Effektivität des Präparates bei Reduktion der Applikationsfrequenz abfällt oder unverändert bestehen bleibt, wie das pharmakokinetische Untersuchungen an Probanden sowie Penetrationsstudien an isolierter Haut (unveröffentlicht) erwarten lassen. Diese Studien haben belegt, daß Naftifin eine sehr hohe Affinität zum verhornenden Epithel aufweist, und die Konzentration in den obersten Hautschichten fünf Tage nach einmaliger Applikation noch ein Vielfaches der minimalen Hemmkonzentration gegenüber Dermatophyten beträgt. Zudem ist aufgrund der langsamen Freigabe aus der Hornschicht eine Akkumulation von Naftifin nach täglicher Applikation zu erwarten, so daß eine Reduktion der Anwendungshäufigkeit auf einmal pro Tag aus pharmakokinetischer Sicht gerechtfertigt erscheint. Dies wird durch die Resultate der vorliegenden Vergleichsprüfung bestätigt. So besteht hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der mykologischen Heilungsrate sowie hinsichtlich der Gesamtzahl der geheilten Patienten

zwischen einmaliger Naftifin-Applikation pro die und zweimaliger Naftifin-Applikation pro die kein Unterschied. Laut Urteil der beteiligten Untersucher sind am Ende der Behandlungszeit 83 Prozent der einmal pro die sowie 82 Prozent der zweimal pro die mit Naftifin behandelten Patienten sowohl mykologisch als auch klinisch geheilt.

Die therapeutische Wirksamkeit eines Antimykotikums wird sicher von der substanz-spezifischen antimycetischen Qualität bestimmt, sie hängt aber auch wesentlich von der Compliance der Patienten ab. Dies betrifft sowohl die Einhaltung begleitender Maßnahmen gegen prädisponierende Faktoren als auch das regelmäßige Auftragen des Medikaments auf die erkrankte Haut. Die Erfahrung zeigt, daß insbesondere dann, wenn der für den Patienten besonders lästige Juckreiz nach den ersten Tagen der Behandlung deutlich nachläßt oder beseitigt ist, die mehrmalige Applikation am Tag nicht mehr regelmäßig vorgenommen wird. Eine der wichtigsten, compliance-fördernden Maßnahmen stellt daher die Vereinfachung des Theapieschemas dar (4). Insofern ist es für die Therapie mit Naftifin von großer Bedeutung, daß trotz Reduktion der Anwendungshäufigkeit eine gleichbleibende klinische Wirksamkeit gewährleistet ist.

Literatur

1. Friederich, H. C. & P. J. Haas et al.: Entzündliche Dermatomykosen - Therapievergleich zwischen Naftifin und einem corticosteroidhaltigen Imidazol-Derivat. Akt. Dermatol., im Druck.
2. Haas, P. J. & H. Tronnier et al.: Naftifin bei Fußmykosen. Doppelblinder Therapievergleich mit Clotrimazol. Mykosen (im Druck).
3. Hantschke, D. & M. Reichenberger (1980): Doppelblinde, randomisierte vergleichende In-vivo-Untersuchungen zwischen den Antimykotika Clotrimazol, Tolnaftat und Naftifin. Mykosen 23, 657.
4. Lüscher, T. & H. Vetter et al. (1982): Patienten-Compliance. Klin. Wschr. 60, 161.
5. Nolting, S. & G. Weidinger: Naftifin bei schweren Dermatomykosen - Kontrollierter Wirkungsvergleich mit Econazol, Mykosen, im Druck.
6. Paltauf, F. & G. Daum et al. (1982): Squalene and Ergosterol Biosynthesis in Fungi Treated with Naftifine, a New Antimycotic Agent, Biochimica et Biophysica Acta 712, 268.
7. Stütz, A. & G. Petranýi (1981): Allylamines: Structure-Activity Relationships Within a New Class of Synthetic Antifungal Agents. Current Chemother. Immunother. II, 1021, Proceedings of the 12th Intern. Congress of Chemotherapy, Florence.

Anschrift: Professor Dr. K. Meinicke, Ludwig-Thoma-Straße 39 a, D-8022 Grünwald bei München.



**Das Tiefenantisepticum
zur Lokalbehandlung bakterieller und mykotischer
Affektionen!**

Mykohaug®

Pinselung
Dermatomykosen (Epidermophytien), auch sekundär bakteriell-infizierte, mykotische Ekzeme (Interdigitalekzeme).
Trychophytien

Zusammensetzung: 100 g Lösung enthalten: Bis-(2-methyl-4-amino-chinoly-6)-carbamid hydrochl. 0,0135 g, Acid. sal. 3 g, Acid. benz. 1,75 g, Triäthanolamin 0,1 g, Undecylensäure 0,03 g, Laudacit (Wz. E. Merck) 0,01 g (quaternäre Ammoniumverb.), Isopropanol 50 g, Aqua purificata ad 100 g.

Pinselflasche zu 30 ml DM 5,30; 50 ml DM 7,41; 100 ml DM 11,80

SALUTAS · chem.-pharm. Präparate · Dr. Bosch u. Haug & Co. GmbH, 7000 Stuttgart 61