

Tinea Unguium Tedavisinde İtrakonazol Günlük ve İtrakonazol Pulse Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi¹

THE EVALUATION STUDY OF EFFICACY WITH CONTINUOUS AND PULSE ITRACONAZOLE IN THE TREATMENT OF TINEA UNGUIUM

Aydın TOKAN*, Yavuz PEKSARI**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Yrd.Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Amaç: Çalışmamızda itrakonazol pulse ve itrakonazol günlük tedavisinin etkinliği araştırıldı.

Yöntemler: Çalışmaya, ayak tırnaklarında klinik ve direkt mikroskopik inceleme ile tinea unguium tanısı konan 50 olgu alındı. Olgular iki gruba ayrıldı A grubundaki 25 olguya 400mg/gün ayda bir hafta boyunca toplam 3 kür itrakonazol pulse tedavisi, B grubundaki 25 olguya 100mg/gün 3 ay günlük itrakonazol tedavisi başlandı.

Bulgular: Dokuz aylık takip sonu genel değerlendirmede A grubunda klinik ve mikolojik kür %66.7, B grubunda klinik kür %44, mikolojik kür %56 olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P>0.05). Her iki grup arasında yan etki görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P>0.05).

Sonuçlar: Bu çalışmamızın sonunda her iki tedavi rejiminin de etkili ve emniyetli bir tedavi yöntemi olduğu, itrakonazol pulse tedavisinin klasik olarak kullanılan günlük tedaviye göre hasta uyumu göz önüne alındığında alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Tinea unguium, Tedavi, Günlük ve pulse itrakonazol

T Klin Dermatoloji 2004, 14:19-24

Summary

Objective: In our research the efficacy and safety of itraconazole pulse and continuous itraconazole treatment has been investigated.

Methods: This study was performed on 50 subjects who had tinea unguium diagnosed clinically and by microscopic examination. Patients were divided into two groups itraconazole was administered orally to 25 subjects in group A at the dose of 400mg/day one week per month for 3 consecutive months on the other hand itraconazole was administered at the dose of 100mg/day for 3 months to 25 subjects in group B.

Results: 50 patients underwent clinical and mycological evaluation after the end of 9 months. In group A clinical and mycological cure was 66.7%, in group B clinical was 44%, mycological cure 56%. There was no statistically significant difference (P>0.05). There was no statistically meaningful difference between the groups in terms of the frequency of side effects (P>0.05).

Conclusions: In conclusion of this research, it has been observed that both of the treatment methods effective and secure and that itraconazole pulse treatment diet could be effective in healing tinea unguium.

KeyWords: Tinea unguium, Treatment, Continuous and pulse itraconazole

T Klin J Dermatol 2004, 14:19-24

Tırnak deformasyonlarının yaklaşık %50'sini mantar enfeksiyonları oluşturmaktadır. Son zamanlarda daha sık görülmeye başlamış ve toplumdaki insidansı %2-5 oranına ulaşmıştır. Yaşamı tehdit edici ağır ve şiddetli bir hastalık olmamasından dolayı ihmal edilmesine rağmen, sosyal ve psikik açıdan kişiye rahatsızlık vermektedir. Tedaviye dirençli ve kronik bir enfeksiyon olmasından dolayı da kişide iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır (1-3). Tedavide kullanılan topikal antifungal ilaçlar ve

cerrahi yöntemler yüz güldürücü sonuçlar vermemektedir, bu nedenle sistemik antifungal ilaçlar kullanılmaya başlanmış, griseofulvin ve ketokonazol ile yapılan tedavilerin de (12-8) ay kadar uzun ve yan etkilerin olması, başarı oranlarının %20-40 gibi düşük olması ve nükslerin sık olmasından dolayı yeni sistemik antifungal ilaçların araştırılması gerekmiştir (4-7). Son on yıldır onikomikoz tedavisinde itrakonazol ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır (8-9). Tedavinin etkinliği ve emniyeti kanıtlanmıştır (10-2).

Çalışmamızda literatürlerde bildirilen etkili sonuçların ışığı altında tinea unguiumda günlük ve pulse itrakonazol tedavisinin etkinliğini araştırdık.

Yöntemler

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, son altı aydır sistemik ve topikal antifungal tedavi uygulanmamış klinik ve mikolojik olarak tinea unguium tanısı konulan 50 olgu alındı. Anamnez ve klinik muayeneden sonra olgular üç aylık tedavi programı sırasında her ay, altı aylık takip süresi boyunca iki kez klinik muayeneden geçirildi. Tedavi öncesi, bitimi ve takip dönemi sonunda olmak üzere üç kez mikolojik muayene yapıldı. Olgular her klinik muayenede, her bir tutulan tırnak ayrı olmak üzere, onikoliz subungual hiperkeratoz ve tutulan tırnak yüzdesi ayrı olarak, 0-4 arasında skorlandı. Onikoliz ve subungual hiperkeratoz şiddetine göre ayrı olarak değerlendirildi. 0-yok 1-hafif 2-orta 3-fazla 4-şiddetli. Tutulan tırnak bölümünün skoru; tüm tırnağa göre tutulan tırnak yüzdesi olarak değerlendirildi. 0-Tutulmuş yok 1-%0-25 tutulum 2-%26-50 tutulum 3-%51-75 tutulum 4-%76-100 tutulum.

Her bir olgunun tüm skorları toplanıp ikiye, birden fazla tırnak tutulumunda her bir tırnağın skoru ayrı hesaplanarak tırnak sayısına bölünerek olgunun klinik toplam şiddet skoru elde edildi. Rastgele seçilen 25 olguya itrakonazol 400mg/gün pulse ayda bir hafta boyunca toplam 3 kür, 25 olguya itrakonazol günde 100mg üç ay boyunca yemeklerden sonra verildi.

Tedavi öncesinde, tedavi sırasında ayda bir ve tedavi bitiminde iki kez olmak üzere tam kan, tam idrar, açlık kan glukoz düzeyi, üre, ürik asit, kreatinin transaminazlar (ALT,AST,GGT), alkalin fosfataz, bilirubinler, kolesterol ve trigliserit düzeyleri takip edildi. Her muayenede olgulara yan etkiler soruldu ve kaydedildi. Çalışma sonunda klinik değerlendirme tedavi bitimi ve takip dönemi sonu ayrı olarak, altı kategoride yapıldı.

1-Tam Düzelleme: Toplam skordaki azalma (iyileşme yüzdesi) %100 olanlar.

2-Belirgin Düzelleme: Toplam skordaki azalma %76-99 arasında olanlar.

3-Orta Derecede Düzelleme: Toplam skordaki azalma %51-75 arasında olanlar.

4-Hafif Düzelleme: Toplam skordaki azalma %1-50 arasında olanlar.

5-Değişiklik Yok: Toplam skordaki azalma %0 olanlar.

6-Kötüleşme: Toplam skordaki azalma eksi değerlerde olanlar.

Mikolojik Değerlendirme

%20'lik KOH ile nativ preparat incelemesinde negatif olma durumu mikolojik başarı, pozitif olma durumu da mikolojik başarısızlık olarak değerlendirildi. Kültürlerde az üreme olmasından dolayı çalışmaya alınmadı. Genel değerlendirme, tedavi bitimi ve takip dönemi sonu ayrı olarak, dört kategoride değerlendirildi.

1-Tam İyileşme: Mikolojik başarı + Tam düzelme

2-Mikolojik İyileşme: Mikolojik başarı + Belirgin düzelme

3-Belirgin İyileşme: Mikolojik başarı veya başarısızlık + Tam veya Belirgin veya orta derecede düzelme.

4-Başarısızlık: Mikolojik başarısızlık + Hafif düzelme veya Değişiklik olmaması veya kötüleşme

İstatistiksel analiz

Yaş ve yıl gibi ölçüm ile elde edilen değerler ortalama standart sapmalarına göre, ortalama şiddet skoru tek yönlü varyans analizi ile, kategorik değişkenler görülme sıklıklarına göre, görülme sıklıkları arasındaki farklılıklar Pearson khi-kare ve gerekli durumlarda düzeltilmiş khi-kare testi ile karşılaştırıldı, tüm testler iki yönlü olarak uygulandı ve anlamlılık düzeyi P= 0.05 değeri alındı.

Bulgular

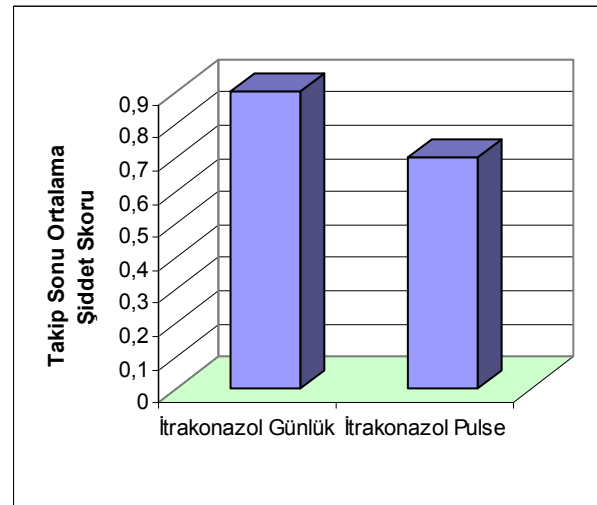
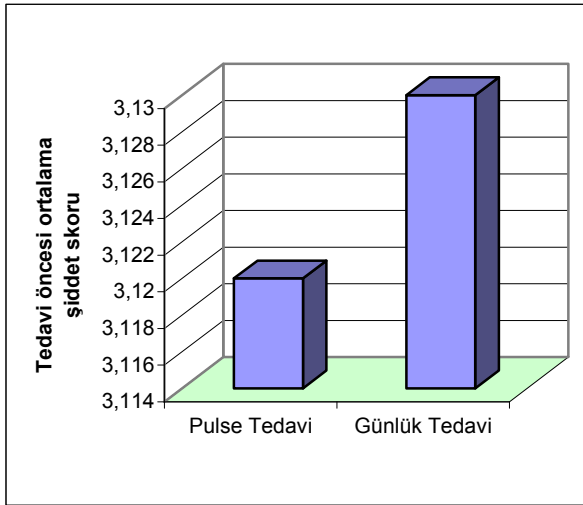
Tüm olguların 24'ü kadın (%48) ,26'sı erkek (%52) olup ortalama yaş 50.6 ve 48.9, ortalama hastalık süresi ise 4.6 ve 6.1 olarak hesaplandı. Genel özellikler yönünden tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı

Tablo 1. Her iki tedavi grubunun genel özellikleri P>0.05

	A grubu	B grubu
Çalışmaya alınan olgu sayısı	25 (%100)	25 (%100)
Erkek/ Kadın	11/14 (%44-56)	15/10 (%60-40)
Yaş	50.6	48.9
Hastalık süresi	4.6	6.1
Ort. Şiddet skoru T Ö	3.12	3.13

(P>0.05) (Tablo 1). Her iki grupta da tedavi öncesi ile takip dönemi sonu arasındaki ortalama şiddet skoru açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P<0.05). Her iki ilacın da etkili olduğu saptandı. Her iki tedavi grubu arasında tedavi öncesi ve takip sonu ortalama şiddet skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Grafik 1,2). Klinik değerlendirmede; tedavi bitimi ve takip sonu her iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanma-

dı (p>0.05). Tam düzelme ile belirgin düzelmeyi klinik başarı olarak kabul edersek takip dönemi sonunda A tedavi grubunda %79.2, B tedavi grubunda %56 klinik başarı elde edildi (Tablo 2). Mikolojik değerlendirmede; tedavi bitimi ve takip sonu her iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Takip dönemi sonunda A tedavi grubunda %66.7, B tedavi grubunda %56 mikolojik başarı elde edildi. Genel değerlendirmede; tedavi bitimi ve takip sonu her iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tam iyileşme ile mikolojik iyileşmeyi genel başarı olarak kabul edersek, A tedavi grubunda %66.7, B tedavi grubunda %44 genel başarı elde edildi (Tablo 3). Olgularımızda, A tedavi grubundaki bir olgu dışında tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek şiddette geçici yan etkiler saptandı. A tedavi grubunda %4, B tedavi grubunda %20 oranında yan etki saptandı. Her iki tedavi grubu arasında yan etki görülme

**Grafik 1,2.** Tedavi öncesi ve takip sonu ortalama şiddet skorları.**Tablo 2.** Takip sonu klinik değerlendirme

GRUP	Takip Sonu Klinik Değerlendirme				N	P
	Tam Düzelme	Belirgin Düzelme	Orta Derecede Düzelme	Hafif Düzelme		
Günlük Tedavi	6(%24)	8(%32)	10(%40)	1(%4)	25	0.32
Pulse Tedavi	9(%37.5)	10(%41.7)	5(%20.8)	-	24	0.32

P>0.05

Tablo 3. Takip sonu genel değerlendirme

GRUP	TAKİP SONU GENEL DEĞERLENDİRME				N	P
	Tam İyileşme	Mikolojik İyileşme	Belirgin İyileşme	Başarısızlık		
İtrakonazol Günlük Tedavi	6(%24)	5(%20)	13(%52)	1(%4)	25	0.38
İtrakonazol Pulse Tedavi	9(%37.5)	7(%29.2)	8(%33.3)	-	24	0.38

P>0.05

Tablo 4. Yan etkilerin tedavi grubuna göre dağılımı

GRUP	YAN ETKİ					N
	AST/ALT/GGT	GGT	Dispepsi	Bulantı	Kusma	
İtrakonazol Pulse Tedavi					1	25
İtrakonazol Günlük Tedavi	2	1	1	1		25

P>0.05

sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). A tedavi grubunda bir olguda şiddetli kusma nedeniyle ilaç kesildi ve çalışma dışı bırakıldı (Tablo 4).

Tartışma

Tırnak deformasyonlarının yaklaşık %50'sini mantar enfeksiyonları oluşturmaktadır. Son zamanlarda daha sık görülmeye başlamış ve toplumdaki insidansı %2-3 oranına ulaşmıştır (1,2). Son zamanlarda tinea unguium tedavisinde triazol grubu antifungal ilaçlardan itrakonazol grubu ile etkili ve emniyetli sonuçlar alındığı bildirilmektedir(10,12). İtrakonazol geniş spektrumlu keratofilik ve lipofilik bir antifungaldir (13-16). Tırnak yatağından diffüzyon yoluyla tırnağa penetre olur, tedavinin yedinci günü içinde distal tırnakta görülmeye başlar ve tırnakta dokuz ay gibi uzun süre kalmaktadır (11,15-19). İtrakonazol farmakokinetiği ile ilgili yapılan bir çalışmada, itrakonazol ve hidroksi itrakonazol plasma seviyeleri bir haftalık tedavi süresi sonunda maksimum plasma seviyesine ulaştığı, üç haftalık tedavi süresi sonunda bazal seviyeye indiği saptanmıştır.48 hafta sonunda tırnaktaki konsantrasyonu terapötik seviyede saptanmıştır, bu çalışma sonunda itrakonazol pulse tedavisi ile daha az total ilaç maruziyeti ile etkili ve emniyetli sonuçlar alınabileceği düşünülmektedir(20). İtrakonazol otörler tarafından, tinea unguium tedavi-

sinde yetişkinlerde oral yolla günde 100-200mg üç ay veya pulse tedavi şeklinde günde 400mg bir hafta el tırnakları için iki kür, ayak tırnakları için üç kür önerilmektedir(6,7,20). Çalışmamızda itrakonazol tedavisinin etkinliğini bildiren literatürlerin ışığı altında 100mg/gün üç ay günlük, 400mg/gün bir hafta üç kür pulse tedavisinin etkinliğini değerlendirdik. Literatürlerde direkt olarak elde ettiğimiz sonuçları karşılaştırabileceğimiz benzer bir çalışmaya rastlamadık. Literatürlerde onikomikoz tedavisinde, itrakonazol pulse ve itrakonazol günlük tedavisi ile yapılan çalışmalarda, etkili ve emniyetli sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Havu ve arkadaşlarının onikomikoz tanısı konan 129 hastada yaptıkları çalışmada, 64 hastaya 400mg/gün bir hafta pulse ve 65 hastaya 200mg/gün üç ay itrakonazol verilmiştir. 9 aylık takip sonu itrakonazol pulse tedavi grubunda %81, itrakonazol günlük tedavi grubunda %69 klinik başarı elde edilmiştir (11). Willemsen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada üç ay süre ile itrakonazol 100-200mg/gün verilmiştir, altı aylık takip dönemi sonunda 100mg/gün itrakonazol tedavi grubunda %52 klinik başarı, 200mg/gün itrakonazol tedavi grubunda %79 klinik başarı elde edilmiştir (19). Khosvari ve arkadaşının 46 el ve 51 ayak, toplam 97 onikomikozlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada 400mg bir hafta üç kür itrakonazol pulse tedavisi vermişler,hastalar tedavi

bitiminden sonra 9 ay takip edilmişlerdir. Takip sonunda el onikomikozu olan hastalarda %95 klinik başarı, %83 mikolojik başarı, ayak onikomikozu olan hastalarda %83 klinik başarı, %71 mikolojik başarı elde etmişlerdir (21). Chan ve arkadaşlarının değişik dozlarda verilen itraconazol tedavisinin etkinliğini karşılaştırmak ve bir haftalık itraconazol pulse tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada hastalar rastgele 4 gruba ayrılmıştır. A grubunda yer alan 42 hastaya el tırnağında onikomikozu olanlara 3 ay, ayak tırnağında onikomikozu olanlara 4 ay boyunca günde 100mg, diğer hasta gruplarına (B,C,D) el tırnağı için 3 ay, ayak tırnağı için 4 ay pulse itraconazol tedavisi verilmiştir. B grubunda yer alan 46 hastaya 400mg dozda, C grubunda yer alan 37 hastaya 300mg dozda, D grubunda yer alan 28 hastaya 200mg dozda bir haftalık itraconazol pulse tedavisi verilmiştir. Tedavi bitiminde 4 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, 6 aylık takip dönemi sonunda kür oranı A grubunda %76.2, B grubunda %91.3, C grubunda %78.4, D grubunda %28.6 olarak saptanmıştır. D grubu dışında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, D grubu diğer gruplara göre başarısız bulunmuştur. D grubundaki 20 hasta ve tam düzelme gözlenmeyen A,B,C grubundaki 16 hastaya 400mg/gün bir hafta itraconazol pulse tedavisi verilmiştir, 1. Ayın sonunda kür oranı %55.6, 2.ayın sonunda %83.3 olarak saptanmıştır. Tüm tedavi rejimleri iyi tolere edilmiştir(22). İngber'in düşük doz itraconazol pulse tedavisinin uzun süreli etkinliğini değerlendirmek için onikomikoz tanısı konan 78 hastada yaptığı bir çalışmada 200mg bir hafta 6 kür itraconazol tedavisi vermiştir. Tedaviden 6 ay sonra %88.5 mikolojik kür sağlanmıştır, 3 yıllık takipte sadece bir yıl sonra %6.5 nüks gözlenmiştir (23). Hay ve arkadaşlarının onikomikoz tanısı konan hastalarda ortalama tedavi süresini belirlemek için yaptıkları çalışmada 26 hastaya 100mg/gün itraconazol verilirken, iki ayın sonunda cevap alınamayan hastalarda 200mg/gün dozuna çıkılmıştır. 5 hastada 2.ayın sonunda cevap alınmadığı için doz artırılmıştır, tedavi bir yıl veya düzeline kadar devam edilmiştir. Tedavi sonunda el tırnağı için ortalama tedavi süresi 5 ay (3-7ay), ayak tırnağı için 9.4 ay

(5-12ay) olarak saptanmıştır hiçbir hastada yan etki nedeniyle tedavi kesilmemiştir(24).

İtraconazole tolerans genellikle iyidir, yapılan tüm çalışmalarda iyi tolere edilmiştir, en sık GIS ait yan etkiler gözlenmiştir (bulantı-dispepsi) (20) Çalışmamız literatürlerde bildirilen çalışmalara benzer olarak iyi tolere edildi, her iki tedavi rejimi de etkili bulundu. İtraconazol pulse tedavi grubu hasta uyumu göz önüne alındığında klasik olarak kullanılan günlük itraconazol pulse tedavi rejimine alternatif bir tedavi rejimi olabileceği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Arnold HL, Odom RB, James WD. Diseases due to fungi and yeast, In Diseases of the skin. Eighth edition, WB Saunders company, Philadelphia. 1990: 336-40.
2. Scher RK. Onychomycosis is more cosmetic problem. Br J Dermatol 1994;130 (suppl 43): 15-6.
3. Martin AG, Kobayashi GS. Superficial fungal infections in Dermatology in General Medicine Eds, Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM Austen KF. Fourth edition, MC Graw Hill company, New York. 1993: 2439-42.
4. Gupta AK, Sauder GN, Shear NH. Antifungal agents: An overview part II. J Am Acad Dermatol 1994 (Jun); 30(6): 911-33.
5. Gupta AK, Sauder GN, Shear NH. Antifungal agents: An overview part II. J Am Acad Dermatol 1994;30: 677-98.
6. Daniel RC. Traditional management of onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1996;35: 21-5.
7. Odom R B. New therapies for onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1996;35: 526-30.
8. Roseu WD, Willemsen M, Kint R, et al. Itraconazole in the treatment of superficial mycoses, a double blind study vs. placebo. Clin Exp Dermatol 1990; 15: 101-4.
9. Walsoe I, Stongerup M, Svejgaard E. Itraconazole onychomycosis, open and double-blind studies. Acta Derm Venerol (stockh). 1990;70: 137-40.
10. De Doncker P, Decroix J, Pierand GE, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1 week pulse therapy with itraconazole. Arch Dermatol 1996;132:34-41.
11. Havu V, Brandt H, Heikkila H, et al. A double-blind randomized study comparing Itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toe-nail onychomycosis. Br J Dermatol 1997; 136: 230-4.
12. De blue K, Lubin G, Cauwenbergh G. Safety aspects of Itraconazole in vaginal candidiasis, dermatomycosis and onychomycosis. A review. Curr Ther Res 1991:272-310.
13. Van Cutsem J, Van Gervan F, Janssen PAJ. Activity of orally, topically and parentally administered Itraconazole in the treatment of superficial and deep mycoses: Animal models. Rev Infect Dis 1987;9 (suppl 1): 15-32.
14. Van Cutsem J. The in vitro antifungal spectrum of Itraconazole. Mycoses 1989;32 (suppl 1): 7-13.

15. Cauwenbergh G, Degreef H, Hetkants J, et al. Pharmacokinetic profile of orally administered Itraconazole in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1998;18:263-8.
16. Heykants J, Van Peer A, De Velde V, et al. The clinical pharmacokinetics of Itraconazole: An overview. *Mycoses* 1989;32 (suppl 1): 67-87.
17. Erdi H, Kaya İT. Yüzeysel mantar enfeksiyonlarının tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi Aralık* 1998; 3(11): 610-4.
18. Matthieu L, De Doncker P, Cauwenbergh G, et al. Itraconazole penetrates the nail via the nail matrix and the nail bed: an investigation in onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 1991;16: 374-6.
19. Willemsen M, De Doncker P, Willems J, et al. Posttreatment Itraconazole level in the nail. New implications for treatment in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:731-5.
20. Havu V, Brandt H, Heikkila H, Stubb S, et al. Continuous and intermittent Itraconazole dosing schedules for the treatment of onychomycosis: A pharmacokinetic comparison. *B J Dermatology* 1999; 140: 96-101.
21. Khosravi AR, Mansouri P. Onychomycosis in Tehran: Prevailing fungi and treatment with itraconazole. *Mycopathologia* 2001; 150(1): 9-13.
22. Chan J, Liao W, Wen H, et al. A comparison among four regimens of Itraconazole treatment in onychomycosis. *Mycoses* 1999; 42: 93-6.
23. Ingber A. Intermittent low dose itraconazole treatment for onychomycosis long term follow-u *Med Mycol* 2001 Dec; 39 (6): 471-3.
24. Hay RJ, Clayton YM, Moore MK, Midgely G. An evaluation of Itraconazole in the management of onychomycosis. *British J of Dermatology* 1988; 119: 359-66.

Geliş Tarihi: 09.09.2003

Yazışma Adresi: Dr.Aydın TOKAN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ANKARA

¶XVI. Prof. Dr. A. Lütfü TAT Simpozyumuna tebliğ edilmiştir.