

# İtrakonazol Pulse ve Terbinafin ile Kombine Bifonazol/Üre Pomadın Onikomikoz Tedavisindeki Etkinliklerinin Değerlendirilmesi<sup>¶</sup>

THE EVALUATION STUDY OF EFFICACY WITH ITRACONAZOLE PULSE AND TERBINAFFINE COMBINATION WITH BIFONAZOLE/UREA OINTMENT IN THE TREATMENT OF ONYCHOMYCOSIS

Aydın TOKAN\*, Yavuz PEKSARI\*\*

\* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

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

## Özet

**Amaç:** Onikomikoz tedavisinde itrakonazol pulse ve terbinafin ile kombine bifonazol/üre pomad tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya ayak tırnaklarında klinik ve mikroskopik inceleme ile onikomikoz tanısı konan 40 olgu alındı. Olgular iki gruba ayrıldı A grubundaki 20 olguya 400 mg/gün 1 hafta 3 kür itrakonazol pulse tedavi, B grubundaki 20 olguya 1 ay 250 mg/gün terbinafin ile kombine 15 gün bifonazol/üre pomad tedavisi başlandı.

**Bulgular:** Bir yıl takip sonunda klinik ve mikolojik olarak değerlendirildi. A grubunda klinik kür %75, mikolojik kür %80, B grubunda her iki kür oranında %80 olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P>0.05). Her iki tedavi rejimide iyi tolere edildi, hiçbir yan etki gözlenmedi.

**Sonuç:** Her iki tedavi rejiminde onikomikoz tedavisinde etkili olduğu, terbinafin ile kombine bifonazol/üre pomadın tedavi süresini kısalttığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Onikomikoz, Tedavi, İtrakonazol, Terbinafin, Bifonazol/üre pomad

T Klin Dermatoloji 2003, 13:221-224

## Summary

**Purpose:** The evaluation of the efficacy of itraconazole pulse and terbinafine combination bifonazole/urea ointment in the treatment of onychomycosis.

**Materials and method:** This study was performed on 40 subjects who had onychomycosis diagnosed by clinically and microscopic examination patients were divided into two groups orally itraconazole was administered to 20 subjects in group A at the dose of 400 mg/day for 1 week for consecutive months on the other hand terbinafine was administered at the dose of 250 mg/day for 1 month and bifonazole/urea ointment for 15 day.

**Results:** 40 patients underwent clinical and mycological evaluation after the end 12 months following, in group A clinical cure was %75, mycological cure %80 whereas in group B clinical and mycological cure was both %80. There was no statistically significant difference (P>0.05). Tolerability was good, there were no observed adverse reactions.

**Conclusion:** We conclude that both treatment regimes were effective in the treatment of onychomycosis where as bifonazole/urea ointment combination with terbinafine has shortened the treatment time.

**Key Words:** Onychomycosis, Treatment, Itraconazole, Terbinafine, Bifonazole/urea ointment

T Klin J Dermatol 2003, 13:221-224

Onikomikoz, tırnak bozukluklarının en sık rastlanan nedenidir (1-2). Kozmetik açıdan tırnağın görünümünü bozarken, bası, ağrı ve tırnak batmasına neden olarak tırnağın fonksiyonlarını da etkilemektedir (2). Son yıllarda geliştirilen etkin ve güvenilir iki antifungal ajan terbinafin ve itrakonazol ile onikomikoz tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmiştir. Bu iki ilaç ile tedavi

süresinin kısalacağı ve tedavideki başarı oranlarının yükseldiği görülmüştür (3-5). Çalışmamızda onikomikoz tedavisinde itrakonazol pulse 400 mg/gün 1 hafta 3 kür tedavi rejimi ve bifonazol/üre pomadın 15 günlük kullanımı ile kombine terbinafin 250 mg/gün 1 aylık tedavi rejimlerinin onikomikoz tedavisindeki etkinlikleri değerlendirildi. Amacımız onikomikoz tedavisinde klasik tedavilere

alternatif kısa süreli ve etkin bir tedavi rejimi geliştirmekti.

### Materyal ve Metod

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, son altı aydır sistemik ve topikal antifungal tedavi uygulanmamış, klinik ve mikolojik olarak onikomikoz tanısı konulmuş 40 olgu alındı. A grubundaki 20 hastaya 400 mg/gün 1 hafta 3 kür itrakonazol, B grubundaki 20 hastaya 250 mg/gün 1 ay terbinafin ile kombine 15 gün bifonazol/üre pomadı başlandı. Klinik olarak ayak tırnaklarında onikomikoz belirtileri olanlardan nativ preparatı müspet olanlar çalışmaya kabul edildi. Bilinen immün yetmezlik durumu olanlar ve immünsupresif ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Olguların yaşları, cinsiyetleri, hastalığın klinik tipi ve kaç tırnakta onikomikoz olduğu sorgulandı ve klinik olarak değerlendirildi. Hastalar 1 yıl geçtikten sonra kontrole çağrıldılar ve istatistiksel olarak değerlendirilmeye alındılar. Distal ve proksimal onikomikozlu olgularda subungual hiperkeratozun gerilemesi, yüzeysel beyaz onikomikozlu olgularda tırnak renk değişikliğinin gerilemesi klinik kür olarak kabul edildi, tırnak kalınlaşmaları ve deformasyonları iyileşme olarak değerlendirildi. Klinik kür gelişmeyen hastalar yeniden nativ preparat ile değerlendirildiler ve nativ preparatında dermatofit varlığı tespit edilemeyenlerde mikolojik kür geliştiği kabul edildi. Hastaların klinik ve kür oranları hesaplanıp iki tedavi rejiminin etkinlikleri Pearson ki-kare testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İki gruptaki olguların diğer özellikleri de istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

### Bulgular

A ve B grubu için hastaların yaş ortalamaları 49.4 ve 49.8 idi. A grubunda 8 erkek, 12 bayan B grubunda 9 erkek, 11 bayan olgu mevcuttu. Onikomikozun klinik tipi dikkate alındığında A grubundaki hastaların 17'sinde distal subungual onikomikoz, 3'ünde yüzeysel beyaz onikomikoz B grubunda ise 16 hastada distal subungual onikomikoz, 3 hastada yüzeysel beyaz onikomikoz, 1 hastada ise proksimal onikomikoz tespit edildi. A

ve B grubundaki hastaların enfekte tırnak sayılarının ortalamaları 4.75 ve 4.65 olarak hesaplandı. İki grup arasında sayılan özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bir yıl sonraki kontrollerde klinik kür A grubu için 15 hastada, B grubu için 16 hastada tespit edildi. Klinik kür gelişmeyen 9 hastadan yapılan nativ preparatlar her iki grupta da 4'er hastada müspet bulundu. Klinik kür A grubu için %75, B grubu için %80 olarak tespit edilirken, mikolojik kür her iki grupta da %80 olarak hesaplandı. İki tedavi rejiminin etkinlikleri Pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

### Tartışma

Onikomikoz, dermatofit enfeksiyonları arasında yaygınlığı, kronisitesi ve tedavisinin güçlüğü açısından özel bir yere sahiptir. Tüm tırnak hastalıklarının %50'sini kapsar. Hastalık tüm dünyada sabit olarak görülmekte ve insidansı da giderek artmaktadır. 40-60 yaş arasındaki insanlar %15-20 oranında bu hastalığa yakalanırlar (6,7). Terbinafin ve itrakonazol gibi sistemik antifungallerin kullanımı ile tırnak mantar enfeksiyonlarının tedavisinde daha önce kullanılmakta olan ilaçlara göre önemli bir aşama kaydedilmiştir. Son yıllarda bu iki oral antifungal ajanın kısa süreli uygulamaları ile de başarılı sonuçlar bildirilmektedir (1,3-5). Onikomikozda kullanılan tiokonazol tırnak solüsyonu, siclopiroxilamine, amorolfine tırnak cilaları ve bifonazol/üre pomad gibi topik ilaçların tek başlarına kullanıldıklarıındaki etkinlikleri oldukça düşüktür, genel olarak tırnağın %60'ından azının enfekte olduğu vakalarda tercih edilirler (8). Ç-

**Tablo 1.** Her iki tedavi grubunun genel özellikleri

	A grubu	B grubu
Çalışmaya alınan olgu sayısı	20 (%100)	20 (%100)
Erkek/ Kadın	8/12 (%40-60)	9/11 (%45-55)
Yaş	48.4	48.9
Enfekte tırnak sayısı ort	4.75	4.65
Klinik tip		
Distal subungual	17	16
Yüzeysel beyaz	3	3
Proksimal subungual	-	1

İşmamızda elde ettiğimiz sonuçları direk olarak karşılaştırabileceğimiz benzer bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Tek başına terbinafin ve itrakonazol pulse ile yapılan çok sayıdaki çalışmalarda ayak tırnaklarındaki onikomikozun ideal tedavi şeması terbinafin için 250 mg/gün 3 ay, itrakonazol pulse için 400 mg/gün 1 hafta 3 kür olarak tespit edilmiştir (9,10). Terbinafin allilamin grubundan primer fungusidal, itrakonazol triazol grubundan primer fungostatik etkili ilaçlardır (11). Sürekli terbinafin ile itrakonazol tedavisi arasında etkinlik açısından yapılan bir çok çalışmada terbinafinin anlamlı bir şekilde üstünlüğünü ortaya koymuştur bu da terbinafinin dermatofitlere karşı minimal inhibitör konsantrasyonun (MIC) ve minimal fungusidal konsantrasyonun (MFC) çok düşük olmasına bağlanmaktadır (12-14).

Faergeman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 1 hafta 250 mg/gün terbinafin alan gönüllülerinin tırnaklarında tedaviden 3 ay sonra 0.21 mg/gm konsantrasyonunda çoğu dermatofitin minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerinin 5-50 katı fazla miktarda terbinafin saptamışlardır (15). İtrakonazolün tedavinin 1. haftasından itibaren tırnakta yeterli konsantrasyona ulaşması, tedavi sonrası uzun süre kalması (6-9ay) ve plazmadan hızlıca uzaklaştırılması nedeniyle pulse tedavide ideal ilaç olmasını sağlamaktadır (16). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sürekli 3 ay 250 mg/gün terbinafin tedavisinin 400 mg/gün 1 hafta 3 kür itrakonazol pulse tedavisinden daha etkili olduğu bildirilmektedir (17,18).

Bifonazol/üre pomadı ile yapılan bir çalışmada %76'lık bir başarı oranı tespit edilmiştir (19). Tsubai ve ark. 40 hastalık bir çalışmada üçüncü ayın sonunda mikolojik kür %50, klinik kür %62 olarak bulmuşlardır (20). Rodrigez ve ark. 28 hasta 42 tırnakta yaptıkları çalışmada tedavi sonrası 6 aydan 1 yıla kadar olan takiplerde ayak tırnaklarında %88.5 başarı oranı tespit etmişlerdir (21). Öztürkcan ve ark. Bifonazol/üre pomad ile 250 mg/gün 3 ay terbinafini kombine etmişler, 6 hastada %100 kür sağlamışlar, buna karşın 3 ay terbinafin 250 mg/gün kullanan 25 kişilik grupta %60 tam iyileşme tespit etmişlerdir (22).

Her iki tedavi grubunda tolerans genellikle çok iyidir en sık olarak GIS'e ait yan etkiler ve deri döküntüleri ortaya çıkmaktadır (23-25). Bifonazol/üre pomada tolerans oldukça iyidir, en sık karşılaşılan yan etkisi tedavi sırasında meydana gelen erozyonlardır (20). Çalışmamızda hastalarımızda herhangi bir yan etki ile karşılaşmamıştır.

Çalışmamızda onikomikoz tedavisinde her iki tedavi rejiminin de etkili ve güvenilir olduğu, terbinafin ile kombine bifonazol/üre pomad tedavisinin tedavi süresini kısalttığı ve daha ekonomik olduğu sonucuna varıldı. Bu kombinasyonun çok sayıda tırnağa uygulamanın zahmetli olması ve daha fazla kooperasyon gerektirmesi ise dezavantajdır.

#### KAYNAKLAR

1. AK, Sauder DN, Shear NH: Antifungal agents: An overview. PartII J Am Acad Dermatol 1994; 30:911-33.
2. Drake LA, Scher RK, Smith EB, Faich GA, Smith SL, Hong JJ, Stiller MJ: Effect of onychomycosis on quality of life. J Am Acad Dermatol 1998; 38:702-4.
3. Villars VV, Jones TC: Special features of the clinical use of oral terbinafine in treatment of fungal diseases. Br J Dermatol 1992; 126:33-5.
4. Bootman JL: Cost-effectiveness of two new treatments for onychomycosis: An analysis of two comparative clinical trials. J Am Acad Dermatol 1998; 38:69-72.
5. Doncker PD, Gupta AK: Itraconazole and terbinafine in perspective. From petri dish to patient. Update on superficial fungal infections. Postgrad Med 1999; A special report.
6. Peksarı Y, Kaya Tİ. Saçlı deri dışı dermatofit enfeksiyonlarının klinik özellikleri. Aktüel Tıp Dergisi 1998; 3:575-80.
7. Daniel CR. The diagnosis of nail fungal infection. Arch Dermatol 1991; 127:1566-7.
8. Erdi H, Kaya Tİ. Yüzeysel mantar enfeksiyonlarının tedavisi. Aktüel Tıp Dergisi 1998; 3:610-7.
9. Odom RB. New therapies for onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1996; 35:526-30.
10. Daniel RC. Traditional management of onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1996; 35:21-5.
11. Clayton YM: Relevance of broad-spectrum and fungicidal activity of antifungals in the treatment of dermatomycoses Br J Dermatol 1994; 30 (suppl 43):7-8.
12. De Doncker P, Decroix J, Roelant D et al. Antifungal pulse therapy for onychomycosis: A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1.week pulse therapy with itraconazole. Arch Dermatol 1996; 132:34-41.
13. De Backer M, De Keyser P, Lesaffre E. A 12-week treatment for dermatophyte toe onychomycosis: Terbinafine 250mg/day vs itraconazole 200mg/day-a double blind comparative trial. B J Dermatol 1996;134 (suppl 134):16-7.

14. Brautigam M, Nolting S, Schopf RE, Weidinger G. For the seventh lamisil German onychomycosis study group. Randomised double blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail tinea infection BMJ 1995; 311:919-21.
15. Faergemann J, Zehender H, Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis-epidermis, sebum, hair and nails during and after 250mg terbinafine orally once daily for 7 and 14 days. Clin Exp Dermatol 1994; 19:121-6.
16. Odom R, Ralph Daniel C. A double-blind comparison of itraconazole capsules and placebo in the treatment of onychomycosis of the toenail. J Am Acad Dermatol 1996; 35:110-1.
17. Glyn E, Evans V, Bardur sigurgeinson for the u on study group. Double-blind randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. BMJ 1999; 318:1031-5.
18. Ronald J, W ken R and Frans FH. Rutten cost effectiveness of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. Pharmacoeconomics 2001; 19(4):401-10.
19. Stettendorf S. Topical treatment of onychomycosis with bifonazole/urea oinment in: Nolting S, Korting HC eds. Onychomycoses. Berlin. Springer 1990:102-7.
20. Tsuboi R, Unna K, Komatsuzaki H, Kasai T, Oka K et al. Topical treatment of onychomycosis by occlusive dressing using bifonazole cream containing 40% urea. Nippon ishinkin Gakkai Zasshi 1998; 39:11-6.
21. Torres-Rogriguez JM, Madrenys N, Nicolas MC. Non-traumatic topical treatment of onychomycosis with urea associated with bifonazole Mycoses 1991; 34:499-504.
22. Öztürkcan S, Akyol M, Yıldırım V, Altınor S. Onikomikoz tedavisinde %1 bifonazol-%40 üre ve %1 bifonazol- %40 üre ile kombine terbinafinin etkinliklerinin karşılaştırılması in: Erbak Gürgey ed 13.Prof Dr A. Lütfü Tat Simpozyumu posterler kitabı. Nurol matbaacılık Ankara 1997; 178-81.
23. Havu V, Brandt H, Heikkila Het al. A double-blind randomised study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toenail onychomycosis. Br J Dermatol 1997; 136:230-4.
24. Hal M, Monkal C, Krupp P, O'sullivan D. Safety of oral terbinafine:Results of postmarketing surveillance study in 25, 884 patients. Arch Dermatol 1997; 133:1213-9.
25. Gupta AK, Shear NH. Terbinafine: An update. J Am Acad Dermatol 1997; 37:979-88.

---

**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.*