

*Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet Mikológiai Laboratórium  
(igazgató: dr. Berecz György c. egyetemi docens) közleménye*

## **Tapasztalataink 5%-os amorolfin és 8%-os ciclopiroxolamin körömlakkokkal onychomycosisos betegeknél**

### **Experience with nail lacquers containing 5% amorolfine and 8% ciclopirox in patients with onychomycosis**

HALMY KLÁRA DR.

#### **ÖSSZEFOGLALÁS**

*Prospektív, random, nyílt klinikai vizsgálatban 174 onychomycosisos betegnél 5%-os amorolfin és 8%-os ciclopiroxolamin körömlakkok kerültek alkalmazásra. Az érintett körmök átlagos károsodása 50% alatt volt.*

*A kezelések befejeztével amorolfinnal 32,4%-os, míg ciclopiroxolaminnal 23,6%-os klinikai gyógyulás következett be. A hathónapos utánvizsgálatnál a klinikai gyógyulás határfoka mindkét készítménnyel szignifikánsan növekedett. A mikológiai gyógyulás nagyobb fokú, amorolfinnal 78,4%-os, ciclopiroxolaminnal 75%-os volt. Hat hónap múlva a gombamentes esetek száma mindkét kezeléssel tovább növekedett.*

*Mellékhatások és recidívák elvétve fordultak elő.*

#### **Kulcsszavak:**

**amorolfin - ciclopiroxolamin - klinikai  
gyógyulás - mikológiai gyógyulás**

#### **SUMMARY**

*In a prospective, random and open clinical trial, 174 patients were treated using nail lacquers containing 5% amorolfine and 8% ciclopirox. The involved nails were damaged less than 50% on average.*

*At the end of medication, treatment with amorolfine and ciclopirox resulted in 32,4% and 23,6% clinical cure, respectively. Six-month follow-up showed significantly higher clinical efficacy for both preparations. Mycological cure was of even higher degree: 78,4% for amorolfine and 75% for ciclopirox. In six months, further increase in fungus-free cases was observed in both groups. There were only sporadic side effects and relapses.*

#### **Key words:**

**amorolfine - ciclopirox - clinical cure -  
mycological cure**

A széles körű felvilágosítás eredményeképpen megnövekedett az eddig felderítetlen onychomycosisos esetek száma. Ennek során olyan esetek is diagnosztizálásra kerülnek, ahol a körömlemez károsodása nem haladja meg az 50%-ot. Ezek az esetek az onychomycosisoknak megközelítően a negyedét teszik ki. Azoknál a betegeknél, ahol a körömlemez károsodása nem haladja meg az 50-60%-ot, valamint a köröm matrixot és lunulát a kórfolyamat nem támadja meg, lokális terápiát alkalmazhatunk.

Az 1990-es évek közepétől két széles spektrumú, fungisztikus, ill. fungicid hatású körömlakk az amorolfin és a ciclopiroxolamin került forgalomba. Ezeket a készítményeket a mérsékelt károsodott onychomycosisosok kezelésére világszerte kedvezően alkalmazzák (6, 8, 10, 17, 19, 20, 21, 23, 24). A lakkokat kombinált kezelés keretében a belső terápia kiegészítésére is használják (1, 3, 14, 22). A belső és lakk terápiát ezekben a kezeléseken párhuzamosan végzik, de a szisztémás kezelés után a maradvány tünetek kezelésére is használják.

Jelen vizsgálatunkban mindkét körömlakkot monoterápiaként alkalmaztuk, kiértékeljük hatékonyságukat, valamint tolerálhatóságukat az onychomycosisok klinikai és mikológiai gyógyulásában.

#### **Betegek és kezelési módszerek**

1996-2000 között 174 betegnél alkalmaztunk gombaellenes körömlakkokat. 102 beteget kezeltünk amorolfinnal és 72 beteget ciclopiroxolaminnal. A betegek kezelésbe vételénél beválasztási kritérium volt, hogy a beteg körömlemez károsodása nem haladhatta meg az 50%-ot, a matrix vagy a lunula intakt, továbbá nem szenvedtek hajlamosító betegségekben, és négy héttel megelőzőleg nem kaptak gombaellenes kezelést. A mikológiai vizsgálatok során a körömkáparék 20%-os KOH preparátuma pozitív volt. A mikroszkópos vizsgálatokkal párhuzamosan minden esetben Sabouraud glucose valamint Mycosel (Chloramphenicol + Actidion tartalmú) táptalajokon gombatenyésztéseket végeztünk. A betegek klinikai adatait táblázatban foglaltuk össze (1. táblázat). Kézköröm onychomycosis 46, láb- köröm infekció 128 esetben fordult elő. Amorolfin körömlakkal 102, ciclopiroxolamin körömlakkal 72 beteget kezeltünk.

A betegek kezelése amorolfin körömlakkal hetente egyszer (11, 17, 23, 24), ciclopiroxolaminnal az első hónapban hetente három-

Betegek adatai	Körömlakk			
	ciclopirox 8% (n = 72)		amorolfin 5% (n = 102)	
Nem	nő	férfi	nő	férfi
	61	11	77	25
Átlag életkor (év)	43,2		48,7	
A betegség fennállásának átlagos ideje (év)	2,5		3,7	

1. táblázat

Antimycotikus körömlakkal kezelt betegek klinikai adatai  
(n = 174)

Körömlakk	ciclopirox 8% (n = 72)	amorolfin 5% (n = 102)
Kezelési idő	1 hónap hetente 3x 2 hónap hetente 2x 3 hónap hetente 1x	hetente 1x
Kezelési időtartam	kézköröm 6 hónap	lábkörm 12 hónap
Utánkövetés	a kezelés után és 6 hónap múlva	

2. táblázat

Antimycotikus körömlakkal kezelt onychomycosisos betegek kezelési trendje (n = 174)

szor, a másodikban hetente kétszer, a harmadik hónaptól hetente egyszer történt (10, 21) (2. táblázat).

Kézköröm fertőzésben átlagban hat, lábkörm onychomycosisban 12 hónapig kezeltük a betegeket. A terápiák befejezése után a köröm klinikai állapotát regisztráltuk és kontroll tenyésztéseket végeztünk. Követéses vizsgálatok hat hónap múlva történtek. A klinikai gyógyulás értékelése a célkörm megfigyelése alapján történt. Ezen kívül a célkörm károsodásának százalékos arányát a kiinduláskor és az ellenőrzési időszakokban is megállapítottuk.

Klinikai gyógyulásnak értékeltük, ha a körömlemez ép, vagy csak 1-2%-ban károsodott. Jelentős javulásnak tekintettük, ha legalább 20%-kal vagy többel csökkent a fertőzött terület nagysága. Néhány esetben változatlan vagy rosszabbodási állapotot is regisztrálhatunk. A betegek véleményét is megkérdeztük a kezelésekkal kapcsolatban. Statisztikai analízisre a Mann-Whitney-féle „U” próbát alkalmaztuk.

## Eredmények

A kezelték mindkét csoportjában a distalis subungualis onychomycosis volt a leggyakoribb (3. táblázat). A ke-

Onychomycosisok	Körömlakk	
	ciclopirox 8% (n = 72)	amorolfin 5% (n = 102)
distalis subungualis	57	97
proximalis subungualis	15	11
célkörm károsodás a kezelés előtt	11,6%	16%
	p > 0,05	

3. táblázat

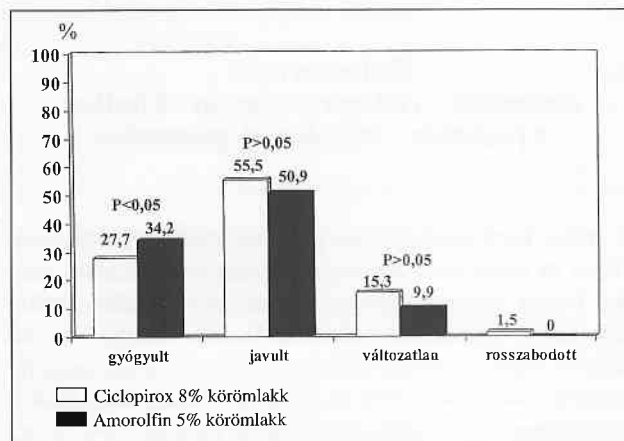
Antimycotikus körömlakkal kezelt onychomycosisos típusok szerinti megoszlása és a célkörm károsodásának gyakorisága (n = 174)

Esetek	Körömlakk	
	ciclopirox 8% (n = 72)	amorolfin 5% (n = 102)
Dermatophytonok	22	31
T. rubrum	13	20
T. mentagrophytes v. gran.	8	10
T. tonsurans	1	1
Sarjadzógombák	23	30
C. albicans	6	13
Egyéb candida sp.	17	17
Penészek		
Scopulariopsis brev.	4	3
Geotrichum candidum	5	3
Aspergillus niger	2	9
Negatív esetek	16	26

4. táblázat

Onychomycoticus esetekben végzett tenyésztés kezelés előtt (n = 174)

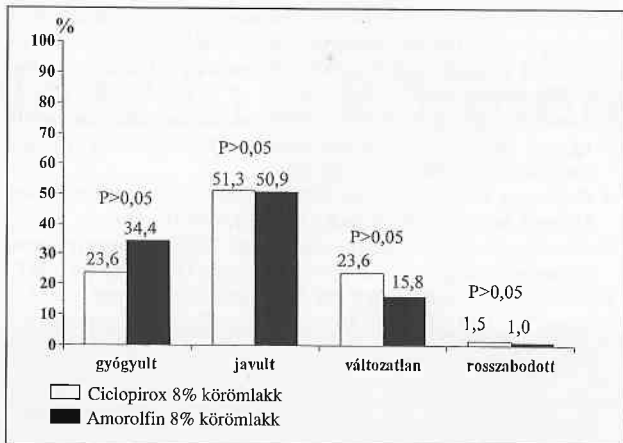
zelés előtti körömkárosodás szignifikánsan nem tért el a két csoport között (4. ábra). Az onychomycosis kórokozó többnyire dermatophytonok voltak, de nagy számmal fordultak elő sarjadzók és penészgombák is. Mikroszkóposan pozitív, de tenyésztéssel negatív eseteket is kezelésbe vettünk (4. táblázat). A kezelések befejezése után a klinikailag gyógyult esetek száma nagyobb mérvű volt az amorolfinnal kezelt csoportban (1. ábra). A javult



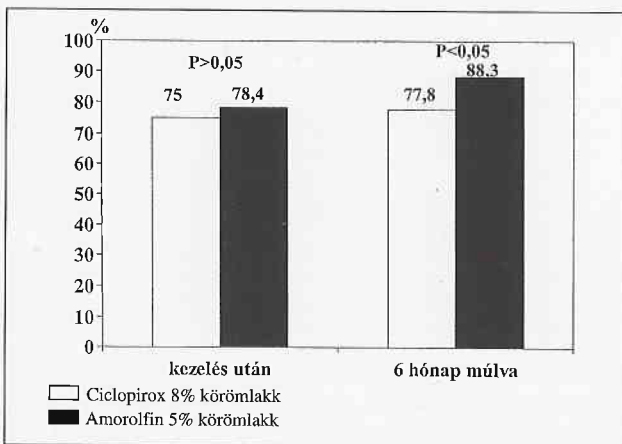
1. ábra

Klinikai gyógyulás a kezelés után n = 174

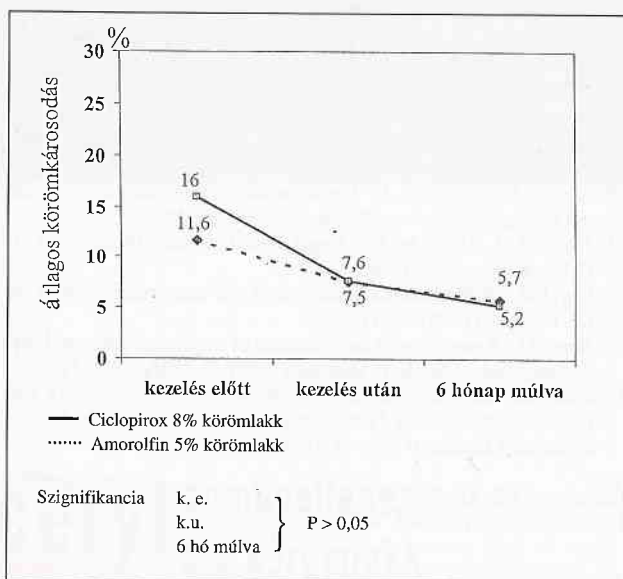
esetek száma mindkét csoportban több volt, azonos mértékű előfordulással. Az esetek 15-20%-a egyik lakkal sem mutatott javulást, míg 1-1,5%-ban úgy tűnt, hogy a folyamat progrediál. Hathónapos kontroll vizsgálatnál a gyógyultak aránya mindkét csoportban jelentős növekedést mutatott. A javult esetek többsége a ciclopiroxolammal kezelt köréből tevődött ki. A beteg körök 9-



2. ábra  
Klinikai gyógyulás 6 hónap múlva n = 174



3. ábra  
Mikológiai gyógyulás kezelés után és 6 hónap múlva  
n = 174



4. ábra  
Körömkárosodás változása a lakkterápia alatt  
n = 174

15%-ban nem javultak, progresszió csak a ciclopiroxolammal kezelteknél volt (2. ábra). A mikológiai gyógyulás (negatív mikroszkópos és tenyésztéses lelet) mindkét lakkal nagyobb arányú volt, mint a klinikai. A gyógyultak aránya hat hónap múlva tovább növekedett. Az amorolfinnal szignifikánsan jobb eredmény volt, mint a ciclopiroxolammal (3. ábra). Mindkét lakk kezelése folyamán a károsodott körömrészek folyamatosan csökkentek (4. ábra). A betegek többségének véleménye szerint az amorolfin tartalmú körömlakk hatásosabb volt (5. táblázat).

Minősítés	Körömlakk	
	ciclopirox 8% (n = 72)	amorolfin 5% (n = 102)
kiváló	3 (4,2%)	17 (16,7%)
jó	59 (81,9%)	75 (73,5%)
nem jó	10 (13,9%)	10 (9,8%)

p > 0,05 (between 'kiváló' and 'jó')  
p > 0,05 (between 'jó' and 'nem jó')

5. táblázat  
A betegek véleménye az antimycoticus körömlakkok hatásosságáról (n = 174)

## Megbeszélés

Két hatásos antimycoticus externát, az amorolfin és a ciclopiroxolamin tartalmú körömlakkokat alkalmaztuk onychomycosis betegeinknél. Alkalmazásuk akkor eredményes, amikor a körömlemez károsodása kisfokú, valamint ha ép a matrix és a lunula. A szisztémás terápiát nem minden betegnél lehet alkalmazni, ilyen esetekben a körömlakkot monoterápiában használjuk. A teljes gyógyulás érdekében gyakran azonban a szisztémás kezelés és a lokális körömlakk kombinációja előnyös (1, 3, 14, 22).

Az általunk alkalmazott két körömlakknak eltérő az antimycotikus támadáspontja. Az amorolfin morfolin származék, amely az ergosterol bioszintézist a delta 14 reductáz és delta 7-8 izomeráz gátlása révén befolyásolja (12, 13, 9). Hatására megnövekszik az ignosterol és lanosterol koncentrációja a sejtmembránban, az ergosterol mennyisége csökken. A ciclopiroxolamin és sója, a ciclopirox-6 piridon derivátumok nem hatnak az ergosterol bioszintézisére. Keletet képeznek a vas ionnal, gátolják az ATP szintézist, a NADH oxidációt, a membrán ion- és aminosav felvételét, valamint a nukleinsav szintézist (2, 5, 19). A sejtanyagcsere gátlást szenved és végeredménye a sejtelhalás lesz. Mindkét szer fungisztatikus és fungicid tulajdonságokkal egyaránt rendelkezik (7, 12, 13, 15, 16, 19). A ciclopiroxolamin antimycoticus hatása szélesebb spektrumú, mint az amorolfiné (15, 21), amely kevésbé hat az aspergillusokra, hatástalan a zygomyetákra és a fusariumra (12). Mindkét körömlakk megfelelő gyorsasággal és jól penetrál a körömállományba (8, 11) és több napig in loco ott marad (8, 11, 19). Még 14 nap múlva is fejt ki bizonyos antimycoticus hatást (8, 10, 18, 21). A kezelések egyszerűen kivite-

lehetőek. A jobb hatékonyság elérése érdekében javasolt a beteg körömrészek ecsetelés előtti lekaparása (2).

A lakkok optimális alkalmazásának idejét előzetes klinikai vizsgálatokban tesztelték. Amorolfinnál a heti egyszeri (11, 17, 23, 24), a ciclopiroxolaminnál az első hónapban háromszori, a másodikban heti kétszeri, a harmadiktól a heti egyszeri kezelés bizonyult a legmegfelelőbbnek (10, 21). A kéz- és lábkörmök kezelési időtartama különböző, a kézkörmöknél legalább fél évig, lábkörmöknél egy évig vagy azon is túl, kell a kezelést folytatni (10, 21, 24).

A klinikai gyógyulási arány mindkét lakkal végzett kezeléseket tekintve alacsonynak mutatkozott (23,6% és 34,4%). Amorolfinnal végzett terápiák esetében a legtöbb szerző a mi eredményeinkhez hasonló adatokat közölt (6, 23, 24), de esetenként ennél kedvezőbb hatásosságról is számot adtak (4). A ciclopiroxolaminnal kapcsolatos terápiás tapasztalatokban is előfordult, hogy jobb gyógyulási eredményekről számoltak be (10). A gyógyultakkal szemben a javultak aránya jóval magasabb (51,3% és 50,9%). A hathónapos kontrollnál a gyógyultak aránya nagyobb fokú, míg a javultak lényegesen nem változtak. Csökkent viszont azok aránya, akiknél a kezelés befejezése után nem mutatkozott változás. A rosszabbodás mindkét csoportban elhanyagolható volt.

Mindkét körömlakkal végzett kezeléseket után betegek 75 és 78%-ban gombamentessé váltak. Az amorolfinnal végzett kezeléseket hat hónap múlva szignifikánsan több negatív leletet eredményeztek, mint a ciclopiroxolaminnal végzett terápiák. A mikológiai gyógyulás a két lakkal 60-80%-os (6, 10, 17, 21, 23, 24). A kezelés folyamán és az utánvizsgálatoknál betegekénél figyelemmel kísértük a körömlemez százelekes károsodását, mely mindkét kezelési mód esetén azonos ütemben csökkent. Mellékhatás ritkán fordul elő, égető érzést, körömágy duzzanatot átlagban 0,9 és 1,5%-ban írtak le (4, 6, 18, 20, 23, 24). Recidíva betegekénél amorolfinnal kezelés mellett 1,5%-ban, ciclopiroxolaminnal 5,5%-ban következett be. A kezelése után amorolfinnal 7%-ban, ciclopiroxolaminnal 12%-ban írtak le recidív jelenségeket (4, 21). A betegek többsége elégedett volt a lakk kezeléssel, az amorolfint többben előnyösebbnek értékelték.

Az antimycoticus körömlakkokkal eddig elért eredményeink előremutatóak. A köröm csekélyebb károsodásánál monoterápiában is előnyösen alkalmazhatóak. A kezeléseket könnyen kivitelezhetőek és költséghatékonyak. A jövőben a lakkterápia szisztémás terápiával való kombinációját is nagyobb beteglétszámmal tervbe vesszük.

## IRODALOM

1. Baran, R. et al.: A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytotic toenail onychomycoses affecting the matrix region. *Br. J. Dermatol.* (2000) 142, 1177-1183.
2. Braga, P. C., et al.: Effects of subinhibitory concentrations of ciclopirox on the adherence of *Candida albicans* to human buccal and vaginal epithelial cells. *Arzneimittel Forschung Drug Research* (1992) 42, 1368-1371.
3. Fenilhade, M. et al.: Interest of the combination of 5% amorolfine nail lacquer + terbinafine tablets in the treatment. *Clinical Dermatology* 2000 Vancouver 1996.
4. Hoffmann-La Roche + AG (1992): Onycho-/Dermatomykosen. Loceryl Amorolfin Nagellack Loceryl Amorolfin Creme.
5. Korting, H. C., Grundmann-Kalumann: The hydroxypyridones: a class of antimycotics of its own. *Mycoses* (1997) 40, 243-247.
6. Lauharante, J.: Vergleich der Wirksamkeit und Vertraglichkeit eines 2% und 5%-igen Amorolfin-Nagellacks bei einmal wöchentlich Applikation. *H+G Zeitschrift Hautkr.* (1993) 68, (Suppl. 1) 47-49.
7. Melchinger, W., Polak, A., Müller, J.: The effects of amorolfine and oxiconazole on the ultrastructure of *Trichophyton mentagrophytes*. A comparison. *Mycoses* (1990) 33, 393-404.
8. Mensing, H., Polak-Wyss, A., Splenemann, V.: Bestimmung der subungualen antimykotischen Aktivität von Amorolfin nach einmonatiger Behandlung von Patienten mit Onychomykose. Vergleich zwischen Nagellack Zubereitungen. *H+G Zeitschrift Hautkr.* (1993) 68, (Suppl. 1.) 36-38.
9. Nishiyama, T. et al.: Morphological changes associated with growth inhibition of *Trichophyton mentagrophytes* by amorolfine. *Clin. Exp. Dermatol.* (1992) 17 (Suppl. 1.) 13-17.
10. Nolting, S. Seebacher, C.: Ciclopiroxolamin in: Nolting, S. Seebacher, C. (Hrsg) *Ciclopiroxolamin Wegweiser topischer Mykose - Therapie* Jena: Universitätsverlag Jena GmbH (1993) 73-75.
11. Pittrof, F. et al.: Loceryl Nagellack- Die Verwirklichung einer neuen galenischen Möglichkeit in der Therapie der Onychomykose *H+G Zeitschrift für Haut-Krankh.* (1993) 68 (Suppl. 1.) 33-35.
12. Polak, A. M.: Preclinical data and mode of action of amorolfine. *Clin. Exp. Dermatol.* (1992) 17 (Suppl. 1.) 8-12.
13. Polak, A. M.: Praktische Daten und die Wirkungsweise von Amorolfin. *H + G Zeitschrift Hautkr.* (1993) 68 (Suppl. 1.) 15-19.
14. Polak, A.: Combination of amorolfine with various antifungal drugs in dermatophytosis. *Mycoses* (1993) 36, 43-49.
15. Raether, W., Hanel, H.: Rilopirox-a new hydroxypyridone antifungal with fungicidal properties. *Mycoses* (1990) 33, 191-202.
16. Reckers, R. Czáschka, M.: Therapie der Nagelmykosen. *Hautarzt* (1994) 45, 411.
17. Reinel, D., Clarke, C.: Vergleich der Wirksamkeit und Vertraglichkeit von einmal versus zweimal wöchentlich Applikation eines Amorolfin-Nagellacke (5%) bei Onychomykosen. *H + G Zeitschrift Hautkr.* (1993) 68, (Suppl. 1.) 50-54.
18. Roncari, G. et al.: Die perkutane Penetration von Amorolfin nach einmaliger topischer Applikation einer Amorolfin Creme. *H + G Zeitschrift Hautkr.* (1993) 68, (Suppl. 1.) 39-42.
19. Roos, T. C., Roos, S., Merk, H. F.: Antimykotika, Pharmakologie, Nebenwirkungen und kritischer Einsatz *Z. Hautkr.* (2001) 76, 138-152.
20. Szepes, É., Schneider, J.: Zur Behandlung von Dermatomykosen mit Ciclopiroxolamine. *Mykosen* (1986) 29, 382-386.
21. Tietz, H. J., Ulbricht, H.: Nagel Batrafen eine Übersicht. *A. P. Dermatologie* (1999) 5-6.
22. Vogel M.: Antimykotika sollten nicht nur antimykotisch wirken. *Dt. Dermatol.* (1999) 47, 11, 3-6.
23. Zaugg, M.: Amorolfine in the treatment of onychomycoses and dermatomycoses. *Clin. Exp. Dermatol.* (1992) 17, (Suppl. 1.) 61-70.
24. Zaugg, M., Bergsträsser, M.: Amorolfin in der Behandlung von Onychomykosen und Dermatomykosen - ein Überblick. *H + G Zeitschrift Hautkr.* (1993) 68, (Suppl. 1.) 66-75.

Érkezett: 2002. XII. 20.

Közlésre elfogadva: 2003. V. 26.