

Systemisk behandling af tinea pedis – evidens for behandling?

Et resultat af en Cochrane-oversigt

EVIDENSBASERET MEDICIN

Merete Hædersdal & Else Lyngsø Svejgaard

Tinea pedis, fodsvamp, er en af de hyppigste svampeinfektioner i huden (1). Forekomsten er ca. 15% og varierer med alder, køn og i forskellige befolkningsgrupper, lavest hos børn (5%) og højest hos midaldrende mænd (42%) (2). Tinea pedis ses hyppigt hos sportsudøvere og 2-4 gange så ofte hos mænd som hos kvinder. Ved diagnosticering må der skelnes mellem kliniske forandringer og mykologisk verificeret svampeinfektion. For eksempel fandtes der kliniske forandringer hos 90% af engelske kulminearbejdere, mens kun 21% havde verificeret infektion (2).

Ætiologien er overvejende antropofile dermatofytter, hvor smitte sker via inficerede hudskæl fra mennesker (1). Dermatofytter er keratinofile skimmelsvampe og omfatter slægterne *Trichophyton* (T.), *Microsporum* (M.) og *Epidermophyton* (E.). Ved tinea pedis skyldes over 90% af tilfældene *T. rubrum* (>50%), *T. mentagrophytes* (var. interdigitale) og *E. floccosum*. Infektion med andre antropofile og zoofile dermatofytter forekommer sporadisk.

Klinisk skelnes der mellem tre forskellige former for tinea pedis (1): Hyppigst ses interdigitale forandringer i de laterale tåinterstitier med rødme, fissurer, maceration, vesikler og kløe, kaldet *athlete's foot*. En anden form viser sig ved inflammatoriske, vesiko-bulløse forandringer i plantae (*T. mentagrophytes*). Endelig ses der kroniske forandringer med tørhed, keratosis og skældannelse, kaldet mokkasinfod (*T. rubrum*).

Tinea pedis kan i de varierende former differentialdiagnostisk være vanskelig at skelne fra psoriasis, eksem og andre dermatoser. Korrekt diagnose er derfor væsentlig og stilles på anamnesen, det kliniske billede og mikroskopi af hudskæl. Dyrkning kan udføres mhp. artsbestemmelse. Mikroskopi og dyrkning er især relevant at foretage ved behandlingssvigt.

Ved let til moderat interdigital tinea pedis er lokalbehandling effektiv. Kortvarig systemisk behandling (1-2 uger) er indiceret ved kronisk plantar dermatofytose, inflammatorisk tinea pedis og ved behandlingssvigt af lokale midler. Evidensen for lokalbehandling af tinea pedis er tidligere gennemgået systematisk i et Cochrane-review, hvor allylaminer fandtes at være mere effektive end azoler (2). Evidensen for behandling af tinea pedis med de tilgængelige systemiske antimykotika bliver gennemgået i den her præsenterede Cochrane-analyse.

Cochrane-analysens materiale og metoder

Formålet med analysen var at undersøge effektiviteten af sy-

stemiske antimykotika ved tinea pedis. Materialet til analysen blev fundet ved søgninger på bl.a. MEDLINE, EMBASE, CINAHL og Cochrane Controlled Trials Register. Der blev identificeret randomiserede, kontrollerede undersøgelser, i hvilke patienter med klinisk og mykologisk verificeret tinea pedis fik systemisk antimykotisk behandling som monoterapi. Hver identificeret undersøgelse blev gennemgået ved en metodologisk kvalitetsvurdering. Det primære effektmål var mykologisk helbredelse. Sekundære effektmål var: kliniske forandringer, recidiv 12 uger efter behandlingsstart, bivirkningsforekomst, patienttilfredshed og dermatofytart. Syvogtyve studier blev fundet, og af disse opfyldte 12 kriterierne for inklusion i Cochrane-analysen. Fem forskellige antimykotika blev evalueret (fluconazol, griseofulvin, itraconazol, ketoconazol og terbinafin). Interventioner blev sammenlignet ved relativ risiko for mykologisk helbredelse (RR=effekt ved behandling a/effekt ved behandling b) og risikodifference (RD=effekt ved behandling a-effekt ved behandling b) med 95% konfidensintervaller (CI). Heterogenicitet blev undersøgt med χ^2 -test. Der blev foretaget to metaanalyser (itraconazol og griseofulvin vs. terbinafin).

Cochrane-analysens resultater

De tolv placebokontrollerede undersøgelser omfattede i alt 700 patienter. I denne gennemgang præsenteres resultaterne for det primære effektmål, mykologisk helbredelse.

I to undersøgelser sammenlignede man effekten af aktiv behandling af kronisk tinea pedis (mokkasintype) med terbinafin (250 mg dagl. i seks uger, effektvurdering to uger efter afsluttet behandling, n=41) og itraconazol (400 mg dagl. i en uge, effektvurdering otte uger efter afsluttet behandling, n=69) vs. placebo. Begge studier påviste en signifikant bedre effekt ved antimykotisk behandling: 65% mykologisk helbredelse ved terbinafin, RR=25 (95% CI: 2-384), 55% mykologisk helbredelse ved itraconazol, RR=7 (95% CI: 2-20) (3, 4).

I ni undersøgelser, der omfattede alle kliniske typer af tinea pedis, sammenlignedes den indbyrdes effekt af forskellige systemiske behandlinger (fluconazol, griseofulvin, itraconazol, ketoconazol og terbinafin). Heraf blev effekten af terbinafin (250 mg dagl. i fire og seks uger) evalueret vs. griseofulvin (500 mg dagl. i fire og seks uger) i to undersøgelser (n=71) (5, 6). I begge studier påviste man signifikant bedre mykologisk helbredelse ved behandling med terbinafin (100% og 86%) i forhold til behandling med griseofulvin (50% og 33%) (RD for pooled data=52% [95% CI: 33-71%]). To ugers behandling med terbinafin (250 mg dagl., 86% mykologisk helbredelse) var signifikant bedre end to ugers behandling med itraconazol (100 mg dagl., 54% mykologisk helbre-

Oral treatments for fungal infections of the skin of the foot

Bell-Syer SEN, Hart R, Crawford F, Torgerson DJ, Tyrrell W & Russell I

Date of most recent update: 4 January 2002.

Date of most recent substantive update: 5 December 2001.

This review should be cited as: 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 Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

Background: About 15% of the population have fungal infections of the feet (tinea pedis or athlete's foot). Whilst there are many clinical presentations of tinea pedis the most common are between the toes (interdigital) and on the soles, heels and sides of the foot (plantar) which is known as moccasin foot. Once acquired the infection can spread to other sites including the nails, which can be a source of reinfection. Oral therapy is usually used for chronic conditions or when topical treatment has failed.

Objectives: To assess the effects and costs of oral treatments for fungal infections of the skin of the foot (tinea pedis).

Search strategy: Randomised controlled trials were identified from MEDLINE, EMBASE and CINAHL from the beginning of these databases to January 2000. We also searched the Cochrane Controlled trials Register (Coch-

rane Library issue 1, 2000) the Science Citation Index, BIOSIS, CAB-Health, Health star and Economic databases. Bibliographies were searched, podiatry journals hand searched and the pharmaceutical industry and schools of podiatry contacted.

Selection criteria: Randomised controlled trials including participants who have a clinically diagnosed tinea pedis, confirmed by microscopy and growth of dermatophytes in culture.

Data collection and analysis: Study selection was done by two independent reviewers. Methodological quality assessment and data collection was also assessed by two independent reviewers.

Main results: Twelve trials, involving 700 participants, were included. The two trials comparing terbinafine and griseofulvin produced a pooled risk difference of 52% (95% confidence intervals 33% to 71%) in favour of terbinafine's ability to cure infection. No significant difference was detected between terbinafine and itraconazole; fluconazole and either itraconazole and ketoconazole; or between griseofulvin and ketoconazole, although the trials were generally small. Two trials showed that terbinafine and itraconazole were effective compared with placebo. Adverse effects were reported for all drugs, with gastrointestinal effects most commonly reported.

Reviewers' conclusions: The evidence suggests that terbinafine is more effective than griseofulvin and that terbinafine and itraconazole are more effective than no treatment.

delse): RR=2 (95% CI: 1-2) (n=117) (7). Derimod var der ikke signifikant forskel på to ugers behandling med terbinafin (250 mg dagl.) og fire ugers behandling med itraconazol (100 mg dagl.) (pooled data fra tre studier, n=222, RD=5% [95% CI: -6-17%]) (8-10). Der påvist ingen signifikante forskelle mellem fluconazol og itraconazol (n=35) (11), fluconazol og ketoconazol (n=53) (12) eller mellem griseofulvin og ketoconazol (n=29) (13).

I en undersøgelse sammenlignede man forskellige doser af fluconazol. Der fandtes ingen forskel på anvendelse af 50 mg dagl. i seks uger eller 150 mg ugentligt i seks uger (n=63) (14).

Cochrane-analysens konklusioner

I behandling af tinea pedis er terbinafin og itraconazol mere effektive end placebo, og terbinafin er mere virksomt end griseofulvin.

Diskussion

Cochrane-analysen er fra januar 2002 og baseres på studier, der er publiceret i perioden 1987-1998. Ved søgning på PubMed er der ikke fundet nyttilkomne randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelser (tinea pedis [MeSH term] AND randomized controlled trial.pt). Cochrane-analysen er

således baseret på den aktuelt tilgængelige litteratur. Analysen inkluderer 12 randomiserede, kontrollerede undersøgelser, som samlet omfatter et stort antal patienter (n=700), men hvor flere studier er baseret på et relativt lille patientmateriale (n<45 i seks studier). Dette vanskeliggør pooling af data i metaanalyser på grund af heterogenicitet angående patientsammensætning, behandlingsregimener, tidspunkter for followup, metodologisk kvalitet, kliniske undertyper af tinea pedis m.m. I Cochrane-analysen er der foretaget to relevante metaanalyser, som dels påviser en bedre effekt af terbinafin end af griseofulvin, og dels at der ikke er signifikant forskel på to ugers behandling med terbinafin (250 mg dagl.) og fire ugers behandling med itraconazol (100 mg dagl.). I undersøgelser med et begrænset patientantal bør man generelt være opmærksom på risikoen for type 2-fejl (risiko for at overse statistisk forskel). Dette må formodes at være den væsentligste årsag til, at forfatterne af Cochrane-analysen undlader at konkludere på de resultater, der ikke falder signifikant ud (terbinafin vs. itraconazol, fluconazol vs. itraconazol, fluconazol vs. ketoconazol og griseofulvin vs. ketoconazol).

I Cochrane-analysen vurderes fem antimykotika (fluconazol, griseofulvin, itraconazol, ketoconazol og terbinafin). Af disse er griseofulvin afregistreret i Danmark, og ketocon-

azol anvendes kun i begrænset omfang til dermatofytose på grund af risiko for hepatitis. De resultater fra Cochrane-analysen, der har væsentligst betydning for danske forhold, vedrører således fluconazol, itraconazol og terbinafin. Det havde været ønskeligt, om man i Cochrane-analysen havde skelnet mellem akutte og kroniske infektioner, idet behandlingsprincipperne for disse er forskellige.

Terbinafin virker fungicid via hæmning af enzymet squalen epoxidase, hvilket fører til dels en ophobning af squalener, der er fungicide, og dels en hæmning af ergosterolsyntesen. Itraconazol og fluconazol virker begge fungistatiske via en hæmning af cytokrom P-450-oxydase, hvilket fører til en hæmning af ergosterolsyntesen. Itraconazol anvendes med stigende hyppighed som kortvarig pulsterapi (400 mg dagl. i en uge). I de inkluderede studier anvendes itraconazol hovedsageligt i en lavere dosering (100 mg dagl.), hvilket betyder, at Cochrane-analysens resultater ikke er fuldt sammenlignelige med det i dag hyppigst anvendte behandlingsregimen. Derimod svarer de anvendte doser for fluconazol (50 mg dagl. eller 150 mg ugentlig) og terbinafin (250 mg dagl.) til de i dag rekommanderede doser.

Det konkluderes, at Cochrane-analysen giver evidens for behandling af tinea pedis med antimykotika. Resultaterne kan dog kun delvist overføres til danske forhold, dels grundet de i Danmark tilgængelige præparater, og dels grundet varierende behandlingsregimener. I den kliniske situation må det endelige valg af antimykotisk behandling fortsat afhænge af den kliniske sværhedsgrad, den enkelte patients risiko for potentielle bivirkninger og interaktioner med andre medikamenter.

Reprints not available. Correspondence to: *Merete Hædersdal*, Dermatologisk Afdeling D-92, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV. E-mail: mhaedersdal@dadlnet.dk

Antaget den 7. februar 2003.

H:S Bispebjerg Hospital, Dermatologisk Afdeling D-92.

Litteratur

- Brooks KE, Bender JF. Tinea pedis: diagnosis and treatment. *Clin Podiatr Med Surg* 1996;13:31-46.
- Crawford F, Hart R, Bell-Syer EM et al. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
- Savin RC, Zaias N. Treatment of chronic moccasin type tinea pedis with terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:804-7.
- Svejgaard E, Avnstorp C, Wanscher B et al. Efficacy and safety of short-term itraconazole in tinea pedis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Dermatology* 1998;197:368-72.
- Savin RC. Terbinafine (Lamisil) versus griseofulvine in moccasin type tinea pedis. *J Dermatol treatment* 1990;1 (suppl 2):43-6.
- Widyanto, Budimulja U, Kuswadiji et al. A randomised double blind comparative study of terbinafine vs griseofulvin in tinea pedis. I: Shuster S, Jafary MH, eds. *Terbinafine in the treatment of superficial fungal infections. Asia-Pacific symposium on lamisil*. London: Royal Society of Medicine Services, 1993:21-4.
- De Keyser P, de Backer M, Massart DL. Two week oral treatment of tinea pedis, comparing terbinafine (250 mg/day) with itraconazole (100 mg/day): a double blind multicentre study. *Br J Dermatol* 1994; 130(suppl 43):22-5.
- Hay RJ, McGregor JM, Wuite J et al. A comparison of 2 weeks terbinafine 250 mg/day with 4 weeks of itraconazole 100 mg/day in plantar-type tinea pedis. *Br J Dermatol* 1995;132:604-8.
- Kim JH, Yoon KB. Single blind randomised study of terbinafine vs itraconazole in tinea pedis (two weeks vs four weeks). I: Shuster S, Jafary MH, eds. *Terbinafine in the treatment of superficial fungal infections. Asia-Pacific symposium on lamisil*. London: Royal Society of Medicine Services, 1993:17-20.
- Voravutinon V. Double blind comparative study of the efficacy and tolerability of terbinafine with itraconazole in patients with tinea pedis. I: Shuster S, Jafary MH, eds. *Terbinafine in the treatment of superficial fungal infections. Asia-Pacific symposium on lamisil*. London: Royal Society of Medicine Services 1993:11-6.
- Difonzo EM, Papini M, Cilli P et al. A double blind study comparison of itraconazole and fluconazole in tinea pedis and tinea manuum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995;4:148-52.
- Fischbein A, Haneke E, Lancner K. Comparative evaluation of oral fluconazole and oral ketoconazole in the treatment of fungal infections of the skin. *Int J Dermatol* 1992;31 (suppl 2):12-6.
- Roberts DT, Cox NH, Gentles JC et al. Comparison of ketoconazole and griseofulvin in the treatment of tinea pedis. *J Med Vet Mycol* 1987;25:347-50.
- Nozickova M, Kondelkova V, Kulikova Z et al. A comparison of the efficacy of oral fluconazole, 150 mg/week versus 50 mg/day, in the treatment of tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis and cutaneous candidosis. *Int J Dermatol* 1998;37:703-5.

Overbelastningsskader i senevæv: indsigt i adaptationsmekanismer

OVERSIGTSARTIKEL

Michael Kjær, cand.scient. Henning Langberg & fysioterapeut Peter Magnusson



Resumé

Senevæv spiller en central rolle i kraftoverføring fra muskulatur til knogler og er genstand for et betydeligt antal overbelastningsskader ved såvel hvervsarbejde som fritidsaktivitet. Det er vist, at bindevæv i og omkring sener har en forøget blodgennemstrømning og metabolisk aktivitet un-

der muskelarbejde in vivo, ligesom den ekstracellulære matrix kan stimuleres af fysisk aktivitet, hvorved såvel kollagensyntese som degradation øges i både sener og muskler. Træning medfører en netto syntese af senevævs kollagen type 1-dannelse, og de omfangsforøgede sener, som veltrænede personer har, bidrager til en mindsket relativ belastning af senerne i træningstilpassede sammenlignet med i utrænede sener. Signaler til initiering af kollagensyntese synes at forløbe parallelt med en mekanisk induceret aktivering af proteaser, som øger degradation af bindevævet i muskler og sener. Hormonelle vækstfaktorer samt inflammatoriske mediatorer spiller en rolle for denne signalering,