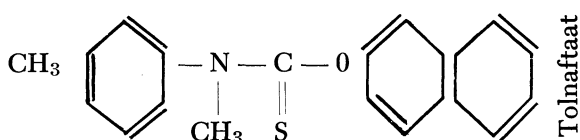


# Verslag van een onderzoek naar de therapeutische betekenis van tolnaftaat (Focusan) bij de behandeling van schimmelinfecties

DOOR R. H. BOOY, ARTS\*

*Inleiding.* In 1962 vonden Japanse onderzoekers (Noguchi en medewerkers) een stof, tolnaftaat, die een sterke antimycotische werking in vitro bleek te bezitten. Sindsdien is in een aantal onderzoekingen het therapeutische effect van tolnaftaat nagegaan bij schimmelinfecties bij de mens.



Uit de literatuur hierover (onder andere Hashimoto en medewerkers; Robinson en Raskin; Lubowe en Wexler) blijkt, dat tolnaftaat werkzaam is bij oppervlakkige schimmelinfecties veroorzaakt door *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans* en *Epidermophyton floccosum*. Verder bleek het niet of slechts weinig werkzaam te zijn bij infecties met *Candida albicans* en bij schimmelinfecties van de nagels of van het behaarde hoofd. Bij nagelinfecties zou een langdurige en intensieve behandeling mogelijk wel tot resultaat kunnen voeren.

Tolnaftaat is uitsluitend werkzaam bij lokale applicatie; oraal of parenteraal toegediend heeft het op schimmelinfecties geen effect.

Bijwerkingen (lokale irritatie, allergische reacties) werden niet gevonden. Gezien de gegevens uit de literatuur besloot de dermatologische projectgroep de therapeutische werkzaamheid van tolnaftaat te onderzoeken bij patiënten, lijdende aan schimmelinfecties.\*

*Uitvoering.* Omdat slechts een klein percentage (minder dan tien procent) van de schimmelinfecties veroorzaakt door *Trichophyton rubrum* spontaan geneest, werd besloten bij dit onderzoek geen placebo in te schakelen.

Hoewel het doel van het onderzoek was de werking van tolnaftaat na te gaan bij infecties veroorzaakt door *Trichophyton rubrum*, bleek een aantal van de bij dit onderzoek betrokken patiënten een infectie te hebben, veroorzaakt door andere

schimmels; de resultaten bij deze groep verkregen zullen apart worden vermeld.

Van iedere patiënt werd genoteerd: leeftijd, geslacht, beroep, lokalisatie van de schimmelinfectie, of deze infectie diep of oppervlakkig was gelegen en de resultaten van het mycologische onderzoek — microscopie (KOH) en kweek — vóór de aanvang van de behandeling.

Tweemaal per dag werden de plekken ingesmeerd met tolnaftaat liniment en daarna gepoederd met tolnaftaat poeder.

Elke twee weken werd het resultaat van de behandeling beoordeeld. Als criterium hiervoor werd, zowel bij de aanvang van de behandeling als bij elke controle, genoteerd: de mate van jeuk, roodheid, schilfering, fissuren en eventuele andere verschijnselen, aangegeven met de cijfers 3 = erg, 2 = matig, 1 = gering en 0 = afwezig. Van eventuele bijwerkingen werd melding gemaakt.

In het totaal werden de patiënten gedurende zes weken behandeld. Bij de niet-genezen patiënten werd het mycologische onderzoek bij het einde van de behandeling herhaald.

*Resultaten.* Bij het onderzoek dat in 1968 werd verricht, waren aanvankelijk zeventig patiënten betrokken. Elf patiënten verdwenen uit het onderzoek, omdat zij zich voortijdig aan verdere behandeling onttrokken. Uit de gegevens die over hen bekend zijn blijkt, dat bij sommigen de symptomen duidelijk, bij anderen nauwelijks waren verbeterd. Bepaalde conclusies zijn niet hieruit te trekken.

Uit het mycologische onderzoek (kweek) bleek, dat van de 59 patiënten 39 een schimmelinfectie hadden, veroorzaakt door *Trichophyton rubrum*.

Bij tien patiënten werd *Trichophyton mentagrophytes*, bij drie patiënten *Epidermophyton floccosum*, bij een patiënt *Trichophyton verrucosum* en bij een patiënt *Trichophyton tonsurans* gevonden; bij vijf patiënten werden bij microscopisch onderzoek wel schimmels gevonden, doch de kweek was negatief.

Van de 39 patiënten met een *Trichophyton rubrum* infectie waren bij twintig patiënten binnen zes weken de symptomen verdwenen, namelijk bij zeven patiënten binnen twee, bij acht patiënten binnen vier en bij vijf patiënten binnen zes weken.

Negentien patiënten hadden zes weken na aanvang van de behandeling met tolnaftaat nog

\* De commissie van de Werkgroep Klinisch Geneesmiddelenonderzoek zegt de leden van de dermatologische projectgroep, te weten de heren Prof. Dr. L. H. Jansen, Prof. Dr. J. W. H. Mali, Prof. Dr. M. K. Polano, J. van Delden, P. Konaar en Dr. W. J. B. M. van der Staak hartelijk dank voor hun medewerking.

symptomen, variërend van lichte jeuk, roodheid en/of schilfering, tot matige jeuk, roodheid, schilfering en fissuren. Van deze patiënten waren bij elf het microscopische onderzoek en de kweek negatief geworden; bij vier patiënten werden bij microscopisch onderzoek wel schimmels gevonden, doch de kweek was negatief; bij vier patiënten was het mycologische onderzoek niet bekend. Eén patiënt kreeg vanaf vijf maanden voor het onderzoek griseofulvine; deze behandeling werd gecontinueerd tijdens de applicatie met tolnaftaat; bij deze patiënt werd vóór instelling van tolnaftaatmedicatie *Trichophyton rubrum* gekweekt; na zes weken waren de symptomen niet verdwenen, het microscopische onderzoek en de kweek waren echter negatief geworden.

Bij één patiënt was de schimmel diep gelokaliseerd; na zes weken waren de symptomen nog nagenoeg onveranderd; het mycologische onderzoek werd niet herhaald. De infecties bij de overige patiënten werden als oppervlakkig beoordeeld.

Van de twintig patiënten met andere schimmelinfecten waren bij negen patiënten de symptomen binnen zes weken verdwenen, namelijk bij een patiënt binnen twee weken, bij vijf patiënten binnen vier en bij drie patiënten binnen zes weken.

Elf patiënten hadden zes weken na aanvang van de behandeling nog verschijnselen, variërend van lichte roodheid, jeuk en/of schilfering tot matige roodheid, jeuk, schilfering en fissuren. Van deze patiënten waren bij zeven het microscopische onderzoek en de kweek negatief geworden; bij twee patiënten werden bij microscopisch onderzoek nog schimmels gevonden terwijl de kweek negatief was geworden; bij één patiënt was zowel het microscopische onderzoek als de kweek positief gebleven. Eén patiënt ging na vier weken over op een andere therapie, omdat tolnaftaat nagenoeg geen verbetering gaf. Zowel deze patiënten als die bij wie microscopisch onderzoek en kweek positief waren gebleven, hadden een infectie, veroorzaakt door *Trichophyton mentagrophytes*.

De schimmels waren als volgt gelokaliseerd. Wat betreft *Trichophyton rubrum*: hand (13), voet (31), lies (8), romp (2), been (6), gelaat (1), nagels (6). Wat de overige schimmels betreft: hand (1), voet (16), arm (2), lies (2), romp (1), been (2), gelaat (1). Bij een aantal patiënten was de schimmel op meer dan één plaats gelokaliseerd. Bijwerkingen werden niet vermeld.

*Bespreking.* De patiënten bij wie de symptomen na zes weken waren verdwenen, kunnen als genezen worden beschouwd. Niet-genezen zijn de patiënten bij wie na zes weken de kweek nog positief was of die overgingen op een andere therapie omdat met tolnaftaat geen verbetering was opgetreden. Moeilijker wordt de beoordeling over het al of niet genezen zijn van de patiënten die nog wel symptomen hadden, doch bij wie door middel van microscopisch onderzoek geen schimmels konden worden aangetoond (elf patiënten). Al deze patiënten hadden nog (geringe) symptomen.

Bij vier patiënten was na zes weken de kweek negatief. Toch werden bij microscopisch onderzoek nog schimmels, soms in gedegenererde vorm, aangetroffen. Het is mogelijk dat voor een aantal patiënten bij wie de symptomen niet waren verdwenen, de behandeling met tolnaftaat gedurende zes weken te kort is geweest.

Weinig aanknopingspunten voor een beoordeling bieden de vier patiënten bij wie na zes weken het mycologische onderzoek niet is herhaald.

Een beoordeling van het resultaat van de behandeling van nagelinfecties met tolnaftaat was niet mogelijk, omdat in de meeste gevallen niet werd aangegeven of deze al dan niet op de behandeling hadden gereageerd. Alle nagelinfecties kwamen in combinatie met andere lokalities voor.

Zoals ook reeds uit de literatuur bekend was, was het resultaat bij de patiënt met de diep gelokaliseerde vorm slecht.

*Conclusie.* Uit het onderzoek blijkt dat tolnaftaat een werkzaam antimycoticum is bij oppervlakkige schimmelinfecties veroorzaakt door *Trichophyton rubrum*. Het aantal patiënten met andere schimmelaandoeningen, onder andere veroorzaakt door *Trichophyton mentagrophytes* (tien patiënten) en *Epidermophyton floccosum* (drie patiënten), is te klein om het therapeutische effect van tolnaftaat op dergelijke infecties te kunnen beoordelen.

- Hashimoto, Y., T. Noguchi, H. Kitagawa en G. Ohta (1966) *Toxic. appl. Pharmacol.* 8, 380 - 385.  
Lubowe, I. I. en L. Wexler (1964) *Curr. Ther. Res* 7, 401 - 405.  
Noguchi, T., A. Kaji, Y. Igarashi, A. Shigematsu en K. Taniguchi (1962) *Antimicrob. agents chemother* 259- 267.  
Robinson, H. M. en J. Raskin (1964) *J. invest. Derm.* 42, 185 - 187.  
Robinson, H. M. en J. Raskin (1965) *Arch. Derm.* 91. 372 - 376.