

De behandeling van dermatomycosen van tenen/voeten en liezen in de huisartspraktijk

Een vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van miconazol en Whitfield-crème

ANNEKE GROOTEN
FRANS J. MEIJMAN

In een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek werd de behandeling van dermatomycosen van voeten/tenen of liezen met respectievelijk Whitfield-crème en miconazol-crème geëvalueerd. Het onderzoek vond plaats in een huisartspraktijk (9000 patiënten) bij 121 jonge volwassenen in een periode van ruim negen maanden. Met betrekking tot de effectiviteit, snelheid van genezen, mate van recidiveren, bijwerkingen en gebruiksgemak werden geen statistisch significante verschillen gevonden. Opvallend waren de bepaald matige resultaten van beide crèmes, ook na lange behandelingsduur. De vraag rijst of deze resultaten niet vooral een gevolg zijn van spontane genezing of een verhoogde hygiëne.

Grooten A, Meijman FJ. De behandeling van dermatomycosen van tenen/voeten en liezen in de huisartspraktijk. Een vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van miconazol en Whitfield-crème. *Huisarts Wet* 1992; 35(1): 26-8.

Mw. J.A.M. Grooten, huisarts, thans verbonden aan Gezondheidscentrum Overbos, Hoofddorp; F.J. Meijman, huisarts, Universiteit van Amsterdam, afdeling studentenartsen/Huisartspraktijk 'Oude Turfmarkt'.

Correspondentie: Mw. J.A.M. Grooten, arts, Hemonylaan 20, 1074 BH Amsterdam.

Inleiding

Naar aanleiding van onze uiteenlopende ervaringen met de behandeling van dermatomycosen met respectievelijk miconazol en benzoësalicylzuur-crème (Whitfield-crème) rees de vraag naar het therapeutisch effect van beide middelen (*kader*).

Er zijn op dit gebied slechts enkele studies bekend. *Sivayathorn & Piamphongsant* bestudeerden in 1979 in Thailand het verschil tussen onder andere miconazol en Whitfield-crème bij oppervlakkige dermatofyten. Zij vonden na twee weken driemaal daags smeren een klinisch genezingspercentage van 81 procent voor miconazol en van 50 procent voor Whitfield-crème; na kweek waren deze percentages respectievelijk 78 en 21 procent.² *Kour et al.* vonden in een onderzoek bij 38 patiënten na vier weken tweemaal daags smeren een genezingspercentage van 100 procent voor miconazol en van 74 procent voor Whitfield-crème; dit verschil was statistisch significant.³ Tegenover deze uitkomsten staan de resultaten van een interventie-onderzoek van *Pitcher et al.* bij 52 patiënten met 'erythrasma': hier werd geen significant verschil tussen miconazol en Whitfield-crème gevonden.⁴ De literatuur laat derhalve geen duidelijke conclusie toe.

Deze uitkomst was aanleiding tot een onderzoek naar het verschil in effectiviteit tussen miconazol-crème en Whitfield-crème bij de behandeling van dermatomycosen van de tenen/voeten en liezen bij jonge volwassenen in een huisartspraktijk.

Methode

Dermatosen hebben een leeftijdsafhankelijk morbiditeitspatroon; de hoogste incidentie wordt gevonden bij jonge volwassenen.⁵ Het onderzoek is daarom beperkt tot deze leeftijdsgroep. Alle patiënten van 15-39 jaar uit onze gecombineerde praktijk (met bijna 9000 patiënten) die zich in de onderzoeksperiode (11 december 1989 tot 24 september 1990) meldden met klachten die op een mycose van tenen/voeten of liezen wezen, therapie wensten en mee wilden doen aan het onderzoek, werden in eerste instantie ingesloten. De klachten diende betrekking te hebben op een huid-

laesie met één van de volgende kenmerken:

- in de liezen grillige 'ronde', rond de liesplooi gelegen, plekken met normale, hoogstens licht gepigmenteerde huid, met een rode rand die eventueel licht schilferig is;
- aan de tenen/voeten in de interdigitale ruimten enige roodheid of schilfering en/of gemacereerde weke lamellen met kloven en erosie; op de voetzool en voetrug erythemateuze gebieden, met vesikels die openbarsten of indrogen of een blauwrood erytheem en fijne schilfering hebben; deze uitslag aan de voetzool en rand werd alleen als mycose beschouwd wanneer er tevens sprake was van interdigitale mycose.

Een al langer bestaande laesie was geen reden voor uitsluiting; dat gold wél voor een laesie die in het voorafgaande halfjaar was behandeld met een antimycotische crème, al dan niet in de vorm van zelfmedicatie.

Bepalend voor de diagnostiek was het klinische beeld, zonder nadere microbiologische diagnostiek.^{6,7} Een KOH-preparaat is weliswaar een snelle onderzoeksmethode, maar heeft praktische bezwaren. Het preparaat moet worden gemaakt van het actieve gedeelte van de laesie, en is moeilijk te beoordelen. Bovendien is een KOH-preparaat zeer weinig sensitief; circa 45 procent van de uitslagen zou fout-negatief zijn. Fout-positieve uitslagen komen daarentegen tamelijk weinig voor (6 procent).⁸ Mogelijk daardoor wordt in de praktijk vaak behandeld ongeacht de uitslag van de KOH-test.

Het maken van een kweek duurt 3-5 weken, wat voor de huisartspraktijk niet praktisch is; in dezelfde tijd zou de patiënt bijna uitbehandeld zijn. Daarbij komt dat de wetenschap welke schimmel de aandoening veroorzaakt, geen consequenties heeft voor de therapie, zeker als het om de liezen of de voeten/tenen gaat.

Om zoveel mogelijk aan te sluiten bij de situatie in de huisartspraktijk, werden patiënten niet terugbesteld voor controle, maar werd uitsluitend afgegaan op hun oordeel over genezing of recidief van de dermatomycose.

- *Cremor Whitfield FNA* bevat per gram 50 mg benzoëzuur en 50 mg salicylzuur in vaste lanettecrème. De crème heeft een zwak fungostatische en antibacteriële werking en een keratolisch effect. Ze kan voorgeschreven worden bij infecties door dermatofyten. De crème moet tweemaal daags dun worden aangebracht op de aangedane huid, net zolang tot de huidafwijking geheel is verdwenen. Mogelijke bijwerkingen zijn een branderig gevoel en urticaria. De prijs van 30 gram Whitfield-crème is NLG 13,-.

- *Miconazol-crème (Daktarin®)* is een imidazolderivaat op zalfbasis volgens de fabrikant. Het middel heeft een fungocide werking; het kan gebruikt worden tegen dermatofyten, gisten en overige schimmels. De crème moet een- tot tweemaal daags dun worden aangebracht op de laesie totdat de aandoening is verdwenen. Bijwerkingen kunnen zijn: irritatie, branderig gevoel en huidverwking. De prijs van van 30 gram miconazol is NLG 18,75, inclusief afleveringskosten.

Alle patiënten kregen at random een genummerde maar verder blanco tube mee, met de volgende instructies:

- na het wassen de voeten goed afdrogen;
- tweemaal daags dun crème smeren;
- regelmatig sokken en schoenen verwisselen;
- doorsmeren tot twee dagen nadat men geen last meer van de schimmel heeft.

De deelnemers moesten hun ervaringen vastleggen op drie vragenlijsten, die hen na respectievelijk twee, vijf en negen weken werden toegezonden. Het eerste en tweede vragenformulier waren identiek en bevatten de volgende vragen:

- Heeft u nog klachten van de schimmelinfectie? Zo nee, hoeveel dagen na doktersbezoek zijn deze verdwenen; zo ja, is er verbetering opgetreden?
- Bent u de crème gaan gebruiken?
- Gebruikt u de crème nog? Zo nee, wanneer bent u gestopt?

- Hebt u last gehad van bijwerkingen? Zo ja, welke en hoelang?
- Hebt u klachten over de smerbaarheid, vlekken door crème in de kleding of de tijd die het duurt voor de crème in de huid is gesmeerd?

Het derde formulier bevatte de volgende vragen:

- Is de crème gebruikt?
- Is de infectie helemaal overgegaan?
- Wanneer was de infectie over?
- Zijn dezelfde verschijnselen op dezelfde plekken weer begonnen, en zo ja, wanneer?
- Bent u weer begonnen de crème te gebruiken, en zo ja, wanneer?

Op basis van de ontvangen antwoorden werd de genezingsduur vastgesteld en uitgedrukt in het aantal weken sinds het begin van de behandeling; een genezingsduur van 9 weken of langer werd daarbij ondergebracht in de cumulatieve categorie $t=9+$.

Per crème werd vervolgens het cumulatieve percentage genezen patiënten vastgesteld als functie van de verstreken tijd. De twee cumulatieve genezingscurves die hieruit resulteerden, zijn met elkaar vergeleken met behulp van de verdelingstoets volgens *Kolmogorov & Smirnov* in de dubbelzijdige variant.⁹ Deze toets vereist geen aannames over de verdeling van de data en staat het cumuleren van klassen toe (zoals het geval is voor $t=9+$). De toets beoordeelt of twee curves verschillend zijn aan de hand van de verschillen per tijdstip in het cumulatieve percentage. De maximale waarde van dat verschil en het aantal patiënten waarop de curves zijn gebaseerd, bepalen de significantie van de uitkomst. Wij hebben een betrouwbaarheidsniveau van 99 procent aangehouden. Verschillen in percentages tussen twee keer twee groepen werden op hun significantie getoetst met behulp van de chi-kwadraattoets.

Resultaten

In de onderzoeksperiode werd bij 180 patiënten een dermatomycose van liezen en/of tenen/voeten vastgesteld. Bij 59 van hen golden één of meer uitsluitingscriteria: voorafgaande (zelf)medicatie, leeftijd <15 of >39 jaar, aanstaand vertrek naar elders, een door de arts niet nader geregistreerde reden, een aanmerkelijke taalbarrière of een weigering om mee te doen aan het onderzoek. In totaal begonnen 121 patiënten aan het onderzoek, 61 met miconazol en 60 met crème Whitfield.

Het eerste formulier werd na gemiddeld 14 dagen door 117 patiënten geretourneerd, het tweede na gemiddeld 37 dagen door 115 patiënten en het laatste formulier na gemiddeld tien weken door 113 patiënten.

Alle 121 deelnemers antwoordden ten minste eenmaal. Er vielen bij beide crèmes 2 deelnemers uit, omdat zij vroegen om een nieuwe tube, voordat de termijn van 9 weken verstreken was. Uit de miconazolgroep werden voorts 4 deelnemers en uit de Whitfield-groep 2 deelnemers geschrapt omdat hun formulieren niet volledig te beoordelen waren. Zo hielden we 55 deelnemers over met miconazol-crème en 56 met Whitfield-crème.

Tabel Genezingspercentages.

	Liezen		Tenen/voeten		Totaal	
	n	%	n	%	n	%
Whitfield-crème	11	100%	45	82%	56	86%
Miconazol	14	71%	41	78%	55	76%

n = aantal behandelde patiënten; % = percentage genezen; geen rekening is gehouden met eventuele recidieven.
Cijfers inclusief 2 deelnemers miconazol en 4 deelnemers Whitfield die wel hadden opgegeven dát ze genezen waren, maar niet wanneer.

De genezingspercentages aan het einde van het onderzoek zijn vermeld in de tabel. In het laatste formulier meldten 13 gebruikers van miconazol-crème dat de klachten niet over waren; van de Whitfield-crème waren dit er 8. Alleen voor de liezen tekent zich een statistisch significant verschil af ten gunste van Whitfield-crème.

Uit de figuur blijkt dat er geen verschil tussen de twee onderzochte crèmes is in genezingspercentages, de snelheid van genezen of de recidiefkansen.

Op de vraag of de klachten op dezelfde plek waren teruggekeerd, werd in de miconazol-groep bevestigend geantwoord door 24 procent van de patiënten met voetschimmel en 30 procent van degenen met liesschimmel (totaal 25 procent). In de Whitfield-groep was dat 27 procent bij de patiënten met voetschimmel en 10 procent bij degenen met liesschimmel (totaal 23 procent). Ook dit verschil is statistisch niet significant.

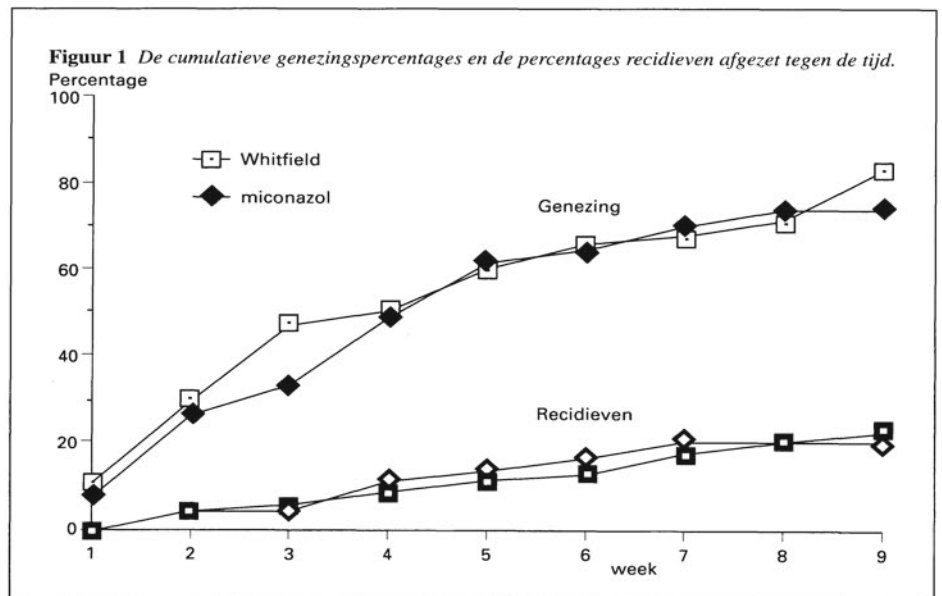
In de figuur is ook te zien dat beide crèmes een even groot percentage recidieven geven op korte en op langere (tot 9 weken) termijn.

Bijwerkingen werden gemeld door 13 mensen bij Whitfield-crème en door 10 mensen bij de miconazol-crème. Deze bijwerkingen bestonden met name uit: branden (5×W, 3×M), extra jeuk (1×W, 2×M), pijn (3×W, 0×M) en uitslag (1×W, 3×M).

Het gebruiksgemak van Whitfield-crème werd negatief beoordeeld door 12 mensen, dat van miconazol-crème door 14. Bezwaren waren: onaangename geur (9×W, 0×M), resorptie te lang (11×W, 9×M), te dun (0×W, 4×M). Ondanks een gerichte vraag naar het verkleuren van kleding, beantwoordde maar één persoon (met Whitfield-crème) deze vraag positief.

Beschouwing

De deelnemers smeerden over het algemeen door totdat zijzelf vonden dat de klachten over waren; dat deden tot onze lichte verbazing ook degenen bij wie dat 9 weken duurde. De gekozen onderzoeksopzet brengt overigens met zich mee dat de gevonden genezingsduur waarschijnlijk niet zal overeenkomen met het klinische



oordeel van de meeste huisartsen. Dit geldt voor beide crèmes.

Opmerkelijk zijn de bepaald matige resultaten van de toegepaste therapieën, ook na een lange behandelingsduur. Men kan zich afvragen of die resultaten veel beter zijn dan die van een placebo. Het zou dan ook de moeite waard zijn om een placebo-gecontroleerde trial met lanettecrème te verrichten.

Interessant is de gelijkvormigheid van de uitkomsten voor beide crèmes. Uit een tweede statistische toets blijkt dat de data naderen naar significant niet-verschillend (populair gezegd: vrijwel zeker gelijkvormig zijn). Gegeven de verschillen in chemische samenstelling tussen beide stoffen komt dan opnieuw de vraag naar voren of de genezing niet vanzelf of door de verhoogde hygiëne tot stand is gekomen.

Dit onderzoek heeft geen enkel significant verschil tussen de twee onderzochte crèmes opgeleverd, met uitzondering van een indicatie voor een grotere effectiviteit van Whitfield-crème in de liezen; gezien de kleine aantallen in deze subgroep zou deze uitkomst door nader onderzoek getoetst moeten worden. De sterke afname van het gebruik van de veel goedkopere Whitfield-crème – die bijvoorbeeld niet eens wordt vermeld in het recente onderzoek van *Sampers & Sturm*⁶ – is dan ook niet te verklaren

door rationele therapeutische overwegingen.

Literatuur

- Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad. Farmacotherapeutisch Kompas 1990-1991. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 1990: 466, 468.
- Sivayathorn A, Piamphongsant T. Topical antimycotic agents for the treatment of superficial dermatophytosis in Thailand. A double blind study. *Mykosen* 1979, 22: 21-4.
- Kour M, Sarin RC, Tyagi SC. Miconazole versus salicylic-benzoic acid ointment in the treatment of dermatophytosis. *Indian J Dermatol Venereol Lepr* 1979; 45: 445-8.
- Pitcher DG, Noble WC, Seville RH. Treatment of erythrasma with miconazole. *Clin Exp Dermatol* 1979, 4: 453-6.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Bunge, 1990: 46-8.
- Sampers GHMA, Sturm AW. Antimycotica in de eerste lijn bij aandoeningen van huid en slijmvliezen. *Huisarts Wet* 1991; 34: 267-9.
- Van de Poel GT, Lamberts H. Schimmelinfecties in de huisartspraktijk. *Huisarts Wet* 1981; 24(suppl 5): 32-6.
- Van Dijk E. Mycologisch onderzoek van huidziekten: de kweek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 513-5.
- Conover WJ. Practical nonparametric statistics. 2nd. New York: John Wiley & Sons, 1990.

Abstract on page 43.

Consultatiegedrag: valt er nog wat te verklaren?

Vervolg van pag. 3.

- ¹⁰ Van der Ree CM, Mookink HGA, Post D, Gubbels JW. Het terugbestelgedrag van de huisarts. Een toetsend beschrijvend onderzoek. *Huisarts Wet* 1992; 35(1): 9-12.
- ¹¹ De Maeseneer J. Huisartsgeneeskunde: een verkenning [Dissertatie]. Gent: Rijksuniversiteit Gent, 1989.
- ¹² Verhaak PFM. Interpretatie en behandeling van psychosociale klachten in de huisartspraktijk. Utrecht: Nivel, 1986.
- ¹³ Bensing JM. Doctor-patient communication and the quality of care. Utrecht: Nivel, 1991.
- ¹⁴ Tielens VCL. Consulents van huisartsen [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1987.
- ¹⁵ Mookink HGA. Ziekenfondscijfers als parameter voor het handelen van huisartsen [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1986. ■

Wat heet somatisatie?

Vervolg van pag. 25.

- ²⁵ Williams JBW. The multiaxial system of DSM-III. Where did it come from and where should it go? II. Empirical studies, innovations and recommendations. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 181-6.
- ²⁶ Cloninger CR, Reich T, Guze SB. The multifactorial model of disease transmission. III. Familial relationship between sociopathy and hysteria. *Br J Psychiatry* 1975; 127: 23-32.
- ²⁷ Murphy GE. The clinical management of hysteria. *JAMA* 1982; 247: 2559-64.
- ²⁸ Hyler SE, Sussman N. Somatoform disorders. Before and after DSM-III. *Hospital and Community Psychiatry* 1984; 35: 469-78.
- ²⁹ Frances A. The DSM-III personality disorders section. A commentary. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1050-4. ■

De behandeling van dermatomycosen

Vervolg van pag. 28.

Abstract

Grooten A, Meijman FJ. Treatment of dermatomycoses of toes/feet and groins in general practice. A comparative study of the efficacy of miconazol and Whitfield cream. *Huisarts Wet* 1992; 35(1): 26-8.

The use of Whitfield cream or miconazol cream in the treatment of dermatomycoses of toes/feet

or groins was evaluated in a double-blind randomised study. The study was done in a general practice (9000 patients) with 121 young adults during a period of approximately nine months. No statistically significant differences were found in efficacy, speed of healing, number of relapses, side-effects and convenience of use. It was remarkable that the results for both creams were rather mediocre, even after long-term treatment. One wonders whether any results obtained might not have been due to spontaneous recovery or increased hygiene.

Key words Dermatomycoses; Family practice; Therapy.

Correspondence J.A.M. Grooten, MD, 20 Hemonylaan, 1074 BH Amsterdam, The Netherlands.

Het oordeel van huisartsen over deelname aan wetenschappelijk onderzoek

Vervolg van pag. 34.

Abstract

Kocken RJJ, Prenger-Duchateau A, Smeets-Rinkers PELM, Knottnerus JA. The opinion of general practitioners about participation in research. *Huisarts Wet* 1992; 35(1): 32-4

Academic research groups increasingly depend on collaboration with general practitioners. An enquiry was organised that covered two representative samples of general practitioners; one group participating regularly or incidentally in research at the University of Limburg, and the other not doing so. The survey included questions as to criteria used, problems encountered, what kind of information the general practitioners want to have before and after evaluation of the study, and the extent to which the daily activities of the general practitioners are influenced by participation in research. There was 68 percent and 51 percent response respectively. In general, there was great willingness to participate in research. Interest in the subject selected and the burdens on patient and physician are the most important factors when considering participation. Good feedback is appreciated and a considerable number of general practitioners appreciate being mentioned somewhere as participants in the study. About half the responding general practitioners considered it reasonable to be financially compensated on the basis of NLG 50,- to 100,- per (extra) hour for the additional time spent.

Key words Family practice; Research.

Correspondence R.J.J. Kocken, Department of General Practice, University of Limburg, PO Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands.

In deze Agenda worden geen cursussen van uitsluitend regionale of lokale betekenis opgenomen. Mededelingen voor de Agenda in nummer 3 (maart 1992) moeten op uiterlijk 30 januari in het bezit zijn van het redactiesecretariaat.

Februari

■ De gynaecologische kankerpatiënt: uw en onze zorg (Utrecht, 21 februari, 14.30-19.00 uur). Congres Stichting Olijf, Postbus 1478, 1000 BL Amsterdam.

April

Therapietrouw, patiëntenvoorlichting en chronische ziekten (Amsterdam, 10 april). Interdisciplinair congres onder auspiciën van de Nederlandse Behavioral Medicine Federatie. Inlichtingen: Vrije Universiteit, telefoon 020-548.5070 (9.00-12.00 uur).

North American Primary Care Research Group 20th Annual Meeting (Richmond Va, 12-15 april). Inlichtingen: May Lynn Fothergill, Box 48, Richmond Va 23298-0048.

Mei

Second Congress of the European Society of Contraception (ESC) (Athene, 6-9 mei). Onderwerp: geboortenregeling in een verenigd Europa. Inlichtingen: Pieter Wibaut, Nieuwendammerdijk 221, 1025 LK Amsterdam; telefoon 020-636.0086.

■ 4th European Congress on Obesity (Noordwijkerhout, 7-9 mei). Inlichtingen: QLT/Congrex, Keizersgracht 782, 1017 EC Amsterdam; telefoon 020-6261372; fax 020-6259574.

Family medicine in the 21st century (Vancouver, 9-14 mei). 13e WONCA-wereldcongres. Inlichtingen: NHG-bureau.

Juni

Referatendag Vlaams Huisartsen Instituut (Antwerpen, 20 juni). Inlichtingen: Anne Marie Rycckaert, Vlaams Huisartsen Instituut, St. Hubertusstraat 58, 2600 Berchem; telefoon 09-32.3.239.7930.

Juli

Meeting van de Association of University Teachers of General Practice (AUTGP) (Manchester, 15-17 juli). Inlichtingen: Dr. Alex Brown, Department of General Practice, Rusholme Health Centre, Manchester, M14 5NP, United Kingdom; telefoon 09-44.61.225.6699.

Second International Congress of Behavioral Medicine (Hamburg, 15-18 juli). Inlichtingen: Dr. Irmela Florin, Department of Psychology, University of Marburg, W-3550 Marburg, Bondsrepubliek Duitsland; fax 09-49-6421-286.716.