

Wo liegen die Grenzen der Wissenschaft? – Hundertprozentige Eradikation der Erreger bei Onychomykosen? Wunsch und Wirklichkeit

Where are the Limits of Science? – One Hundred Percent Eradication of Pathogens in Onychomycoses? Delusions and Reality



Dr. Dieter Reinel

Korrespondenzadresse

Dr. Dieter Reinel, Basselweg 101 A, 22527 Hamburg
dieter.reinel@web.de

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0916-2026> |
Akt Dermatol 2019; 45: 365–366
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Kommentar zu Iorizzo M, Hartmane I, Derveniece A, Mikazans I. Ciclopirox 8 % HPCH Nail Lacquer in the Treatment of Mild-to-Moderate Onychomycosis: A Randomized, Double-Blind Amorolfine Controlled Study Using a Blinded Evaluator. Skin Appendage Disord 2016; 1: 134–140 [1]

Onychomykosen, insbesondere der Zehennägel, stellen hohe Anforderungen an die Therapie, unter anderem aufgrund der oftmals monatelangen Therapiezeiträume sowie erschwerten Penetration von antimykotischen Wirkstoffen.

Eine Ersttherapie von Nagelpilzkrankungen mit einer 100%igen mykologischen Heilungsrate gilt trotz der Entwicklung neuer Antimykotika als unerreichbar. In einer aktuellen Übersichtsarbeit aus Januar 2019 beschreibt A. Lipner (Weill Cornell Medicine, New York), dass selbst beim Einsatz systemisch verfügbarer Substanzen 100% deutlich verfehlt werden und bei rein topischer Therapie die Heilungsraten weit darunter lägen [2].

Umso überraschender ist der Blick in die Literatur, der zeigt, dass Iorizzo et al. bereits in einer 2016 publizierten Studie tatsächlich über eine 100%ige mykologische Erfolgsrate mit einer topischen Therapie berichteten (Ciclopirox 8% Nagellack) [1]. Hat der Autor des Reviews hier einen therapeutischen Meilenstein übersehen? Eher nicht, denn bei näherem Hinsehen wird klar, weshalb Iorizzo und Kollegen mit ihrem Artikel in der Literaturliste von Lipners Übersicht zu Recht fehlen. Die Publikation und die zugrundeliegende Studie weisen nämlich formale und wissenschaftliche Mängel auf, welche die Aussagekraft der Arbeit erheblich in Zweifel ziehen.

Dem Titel des Artikels zufolge handelt es sich um eine Doppelblindstudie. Dies ist jedoch nicht der Fall, da die Behandlung weder für Patienten noch Behandler verblindet erfolgte. Das Befallsareal wurde vor der Behandlung sowie bei Studienvisiten

im Therapiezeitraum vom unverblindeten Behandler auf dem befallenen Nagel mit einem Stift markiert. Der Auswerter wiederum, der die Fotografien der Ziel-Zehennägel beurteilte, kannte zwar die Gruppenzuweisung der einzelnen Bilder nicht, konnte aber den Therapieeffekt nicht unabhängig beurteilen, da das Befallsareal bereits eingezeichnet war. Die Studie war also weder doppelt noch einfach verblindet.

Im Erratum [3], das erst 6 Monate nach der Online-Publikation der Arbeit und nach einer einstweiligen Verfügung des Landgerichts Hamburg erschien, wurde das Wort „doppelblind“ aus der Titelnennung entfernt. Der online verfügbare Artikel ist jedoch nach wie vor fälschlich mit „doppelblind“ überschrieben [4]. Die Studie wurde nicht Placebo-kontrolliert durchgeführt. Die Aussagekraft von Studien im offenen Design ist grundsätzlich als deutlich eingeschränkt anzusehen.

Den Angaben im publizierten Manuskript zufolge wurde die Studie vom Hersteller des Prüfpräparates entworfen und durchgeführt. Dieser betrieb auch die Sammlung und das Management der Daten, ebenso wie die Analyse und Interpretation der Ergebnisse. Diese Angaben wurden im Erratum teilweise widerrufen, zur Finanzierung der nun als „unabhängig“ bezeichneten Auswertung finden sich keine Angaben mehr.

Darüber hinaus wurde der Prüfplan nach Beginn der Studie geändert, insbesondere wurde der Beobachtungszeitraum für mehrere Endpunkte von 12 auf 48 Wochen erweitert. Diese grundlegende Änderung des Protokolls einer bereits laufenden Studie birgt grundsätzlich das Risiko von Verzerrungen und kann die Interpretation der Daten und Ergebnisse infrage stellen.

Vor dem Hintergrund dieser formalen Voraussetzungen erfolgt der Blick in die Daten mit Skepsis: Bei vergleichbaren Endpunkten berichteten Iorizzo et al. über deutlich abweichende Ergebnisse gegenüber der 2009 publizierten Placebo-kontroll-

lierten Auswerter-verblindeten Zulassungsstudie zu Ciclopirox 8% Nagellack.

Baran et al. erzielten hier nach 48 Wochen (mit Bestätigung nach 52 Wochen) eine komplette Heilungsrate (mykologisch und klinisch) von 5,7% [5]. Dem steht eine berichtete komplette Heilungsrate von 35% unter Ciclopirox 8% Nagellack in der Studie von Iorizzo et al. entgegen, die damit 6-fach höher liegt. Angesichts der identischen Definition der Zielparamete (z. B. Befallsgrad, Definition Heilungsraten) ist diese Abweichung dringend erklärungsbedürftig, ebenso wie die um mehr als das doppelte höhere Ansprechrate von 58,3% gegenüber 24% in der Zulassungsstudie. Auch werden die klinischen Heilungsraten nicht genannt, was die Interpretation der kompletten Heilungsraten weiter erschwert.

Es wird in der Veröffentlichung von einer mykologischen Heilungsrate von 100% berichtet [1]. Dies ist unplausibel, da eine Erreger-Eradikation bei 100% der behandelten Onychomykosen bisher mit keiner Mono- oder Kombinationstherapie beschrieben ist (siehe oben). In der Zulassungsstudie zu Ciclopirox 8% Nagellack lag die mykologische Heilungsrate bei 89,1% (Konversion der Kultur zu „negativ“) und ging bis Woche 60 auf unter 80% zurück. In seinem Übersichtsartikel beziffert Lipner die erreichten mykologischen Heilungsraten für Ciclopirox 8% Nagellack mit 36%, auch bei systemischen Therapien liege diese bei maximal 70%.

Da in den Diagrammen zum Zeitverlauf der Erfolgsraten Angaben zur Anzahl der ausgewerteten Patienten fehlen, ist nicht beurteilbar, auf welchen Teil der initialen Population sich die angegebenen Raten jeweils beziehen und in welcher Weise es berücksichtigt wurde, wenn Patienten vorzeitig aus der Studie ausschieden. Dass in beiden Gruppen sämtliche 60 Teilnehmer bis Woche 48 therapiert und zu allen Visiten untersucht worden wären, widerspricht jeder klinischen Erfahrung. Die Berech-

nung einer Number needed to treat im Artikel scheint vor diesem Hintergrund ebenfalls nicht valide.

Onychomykosen bleiben also bis auf Weiteres eine therapeutische Herausforderung – und eine 100%ige mykologische Erfolgsrate bei Nagelpilzen scheint ein unerreichtes, wenn auch weiterhin erstrebenswertes Ziel der pharmakologischen Forschung.

Interessenkonflikt

Dr. med. Dieter Reinel nimmt regelmäßig an Expertenboards von Galderma teil und erhält Vortragshonorare von Almirall, Beiersdorf, Galderma und Pierre Fabre.

Literatur

- [1] Iorizzo M, Hartmane I, Derveniece A et al. Ciclopirox 8% HPCH Nail Lacquer in the Treatment of Mild-to-Moderate Onychomycosis: A Randomized, Double-Blind Amorolfine Controlled Study Using a Blinded Evaluator. *Skin Appendage Discord* 2016; 1: 134–140
- [2] Lipner SR. Pharmacotherapy for onychomycosis: new and emerging treatments. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 28: 1–11
- [3] Iorizzo M, Hartmane I, Derveniece A et al. Erratum. Ciclopirox 8% HPCH Nail Lacquer in the Treatment of Mild-to-Moderate Onychomycosis: A Randomized, Double-Blind Amorolfine Controlled Study Using a Blinded Evaluator. *Skin Appendage Discord* 2016; 1: 168 doi:10.1159/000443912
- [4] Pub Med Central. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4857848/> Zugriff am 21. 3. 2019
- [5] Baran R, Tosti A, Hartmane I et al. . An innovative water-soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the management of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 773–781