

Wissenschaftliches Hauptprogramm (Teil 2): Vortragssitzung
„Dermatopharmakologie und Dermatotherapie“:

Perspektiven von Efinaconazol und Tavaborol für die topische Therapie der Onychomykose

Prof. Dr. med. Isaak Effendi
Hautklinik Klinikum Bielefeld Rosenhöhe
Bielefeld

Die Nagelmykose bleibt heute immer noch eine *Crux medicorum*. Mit den verfügbaren oralen sowie topischen Antimykotika können heute höchstens 50 % aller Fälle geheilt werden. Zur systemischen Behandlung der Nagelmykose stehen zurzeit vier Wirksubstanzen zur Verfügung: Terbinafin, Fluconazol, Intraconazol und Griseofulvin. Zur topischen Behandlung gibt es aktuell nur zwei nagelspezifische Wirkstoffe: Amorolfing und Ciclopiroxolamin. Seit mindestens zwei Dekaden wurden keine neuen Antimykotika mehr gegen Nagelmykosen entwickelt beziehungsweise vermarktet. Dies sicherlich nicht zuletzt deshalb, da der Markt für molekularbiologische Therapeutika gegen andere Krankheiten (zum Beispiel maligne Tumoren, Psoriasis etc.) für die Pharmahersteller weit lukrativer als der von Antiinfektiva ist.

Nichtsdestotrotz wurden in den letzten beiden Jahren zwei neue topische Antimykotika zur Behandlung von Nagelmykosen in den Vereinigten Staaten von der FDA zugelassen. Es handelt sich dabei um Efinaconazol 10 % Lösung sowie um Tavaborol 5 % Lösung. Als Azolderivat besitzt Efinaconazol ein antimykotisches Breitspektrum gegen humanpathogene Pilze. Seine *in vitro* MHK-Werte waren signifikant niedriger als die von Amorolfing und Ciclopirox. Efinaconazol scheint eine geringe Affinität zu Keratin aufzuweisen, so dass die Wirksubstanz aus dem Nagelkeratin vermehrt freigesetzt wird und bis in das tiefste Nagelbett penetrieren kann. In bisherigen klinischen Studien (Phase III) erzielte Efinaconazol-Lösung eine Heilungsrate von 40 - 45 % nach einer einmal täglichen Anwendung über 48 Wochen bei Patienten mit distalen subungualen Onychomykosen. Eine komplette Heilung trat dabei jedoch nur in 17 % der Fälle ein (1, 2).

Tavaborol ist ein Vertreter der neuen Klasse der Proteinsynthesehemmer. Bor ist ein uraltbekanntes Element, wobei borhaltige Wirkstoffe auf Grund ihrer vermeintlichen Toxizität lange Zeit nicht als Arzneimittel in Frage kamen. Neuerdings weiß man aber, dass dies nicht unbedingt der Fall ist. Es ist auch bekannt, dass Bor in vielen Obst- und Gemüsesorten vorzufinden ist und täglich von Menschen mit der Nahrung aufgenommen wird. Darüber hinaus war Bor aufgrund seiner komplexen Struktur und instabilen physio-chemischen Eigenschaft seinerzeit schwer zu verarbeiten. Durch den technischen Fortschritt kann heute die Entwicklung von borhaltigen Verbindungen (Kleinmolekülen) unschwer vorgenommen werden.

Tavaborol hemmt die tRNA-Synthetase (mit starker Affinität zu entsprechenden Pilzenzymen) und inhibiert somit die Proteinsynthese. Seine *ex vivo* pilzhemmende Wirkung war stärker als die von Ciclopirox und von Amorolfing (3, 4). In zwei klinischen Studien (Phase III) betrug die komplette



Heilungsrate von Tavaborol 15,3 - 17,9 % (5).

Zwei neue topische Antimykotika zur Behandlung von ungualen Mykosen sind nun auf dem amerikanischen Markt verfügbar. Neue antimykotische Präparate sind für die Dermatologie vorab eine willkommene Sache, denn das weist zumindest darauf hin, dass die forschenden Pharmaunternehmen die Entwicklung neuer antimyzetisch wirksamer Substanzen nicht ganz aufgegeben haben.

Die Vermarktung neuer Antimykotika mit vergleichbarer Wirksamkeit wie die bereits verfügbaren Präparate wäre allerdings kein echter medizinischer Gewinn. Ob die zwei neuen Antimykotika wahrhaftig wirksamer beziehungsweise effektiver gegen Onychomykose sind als die bereits vorhandenen Präparate, wird indes die Praxis in Zukunft zeigen.

Literatur:

1. Elewski BE, Rich P, Pollak R et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: two phase 3 multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:600-8.
2. Tschien EH, Bucko AD, Oizumi N et al. Efinaconazole solution in the treatment of toenail onychomycosis: a phase 2, multicenter, randomized, double-blind study. *J Drugs Dermatol.* 2013;2:186-92.
3. Alley MRK, Baker S, Beutner K, et al. Recent progress on the topical therapy of onychomycosis. *Expert Opin Invest Drugs.* 2007;2:157-67.
4. Baker SJ, Sanders V, Plattner J, et al. Human nail penetration of AN2690, a new antifungal agent in development for the topical treatment of onychomycosis. Poster presented at: Perspectives in Percutaneous Penetration (PPP), 10th International Conference, Grande Motte, France; April 16, 2006.
5. US Food and Drug Administration. *Drugs@FDA: FDA approved drug products (Tavaborole).* Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts>

