

# **Pilze** **in Medizin und Umwelt**

**GIT-Supplement 5/83 · G-I-T VERLAG ERNST GIEBELER**

## **Inhalt:**

Medizinische Mykologie – eine aufstrebende Fachrichtung • Im Wettlauf mit der Entwicklung • IMIDAZOL-Präparate • Bifonazol • Fortschritt in der Therapie • Ketoconazol • Onychomykosen • Nystatin • Pilzsporen als Allergene • Vergleichende Difusionsteste • Amphotericin B • Griseofulvin • Differenzierende Therapie • Karies-Candidose • „mykorapid“ • Igelpilze • Strahlenpilzforschung in Deutschland  
Der Rudolf-Lieske-Förderpreis • WHO-Empfehlungen • Produkt-Informationen



# MYCOSPOR® – Fortschritt in der lokalen Therapie von Dermatomykosen

Mycospor® – Progress in the local therapy of dermatomycoses

S. STETTENDORF, Wuppertal \*)

## Zusammenfassung

Die durchgeführten Studien im Rahmen der klinischen Prüfung konnten die gute Wirksamkeit von Bifonazol Creme 1%, Lösung 1%, Gel 1% und Puder 1% bei Dermatomykosen mit einer 1x Applikation pro die und einer Therapiedauer von zwei bis drei Wochen bei insgesamt 1129 Patienten belegen.

Mit diesen Studien konnte gezeigt werden, daß

1. Bifonazol bei allen geprüften Indikationen mit einer 1x-Applikation pro Tag sehr gut wirksam ist,
2. eine Therapiedauer von zwei bis drei Wochen sehr gute Behandlungsergebnisse erbrachte,
3. der gute Therapieeffekt auch beim 2-Wochen-follow up bestätigt werden konnte,
4. Bifonazol eine sehr früh einsetzende und auch nachhaltige Wirkung zeigt,
5. Bifonazol in der Wirksamkeit (mykologisch und klinisch) dem Placebo hochsignifikant überlegen ist,
6. Bifonazol bei 1x-Applikation im Vergleich mit Referenz-Präparaten bei 2x-Applikation in der Wirksamkeit vergleichbar bzw. numerisch überlegen ist,
7. die lokale Verträglichkeit sehr gut ist und
8. eine systemische Wirkung nach lokaler Applikation nicht zu erwarten ist.
9. Das Prüfziel – 1x-Applikation/die und Verkürzung der Therapiedauer und damit eine Verbesserung der Patienten-Compliance – ist damit erfüllt.

## Summary

Clinical tests on a total of 1,129 patients showed that bifonazol cream 1%, solution 1%, gel 1% and powder 1% were highly effective in the treatment of dermatomycoses when applied once daily for a period of two to three weeks.

These studies demonstrated that

1. Bifonazol was extremely effective in all the indications tested when applied once daily.
2. Very good therapeutic results were obtained after two to three weeks of treatment.
3. The successful therapeutic effect was confirmed in a two week follow-up.
4. Bifonazol started to act very quickly and its effect was persistent.
5. The activity of bifonazol (mycological and clinical) was significantly higher than that of the placebo.
6. The activity of bifonazol (1 application) was comparable or numerically superior to that of reference preparations (2 applications).
7. Local compatibility was very good.
8. Systemic effects are not to be expected after local application.
9. The object of the tests – 1 application/die, a shorter therapy and hence an improvement in patient cooperation – has thus been accomplished.

Bifonazol ist ein Antimykotikum mit breitem Wirkungsspektrum aus der Gruppe der Azole.

Im Rahmen der klinischen Prüfung zwischen 1980 – 1983 wurden die Zubereitungen Bifonazol Creme 1%, Lösung 1%, Gel 1% und Puder 1% hinsichtlich Verträglichkeit, Wirksamkeit und klinischer Relevanz der experimentellen Befunde geprüft und beurteilt.

Das Problem der Patienten-Compliance hat in den vergangenen Jahren zunehmend an Beachtung gewonnen. Eine Verbesserung der Compliance – z. B. durch Reduzierung der täglichen Applikationshäufigkeit und Verkürzung der Therapiedauer – bei der lokalen Therapie von Dermatomykosen war versuchtes Ziel.

Vor Beginn der klinischen Prüfung auf Wirksamkeit bei Patienten wurde die Unbedenklichkeit der Anwendung durch Studien zur lokalen und systemischen Verträglichkeit sowie Untersuchungen zur transdermalen Wirkstoffabsorption an gesunden Probanden überprüft. Sie wurden nach internationalem Standard durchgeführt.

## 1. Patienten und Methode

### 1.1 Verträglichkeit – lokal und systemisch

Die Verträglichkeit von Bifonazol-Creme, Lösung und Gel 1% wurde – lokal und systemisch – bei gesunden Probanden untersucht. Bifonazol wurde hinsichtlich allergisierender oder sensibilisierender Wirkung sowohl mit den genannten Zubereitungen als auch in gelber Vaseline in aufsteigenden Konzentrationen (1 – 32%) mittels patch-Test geprüft. Außerdem erfolgten Untersuchungen zur Phototoxizität bzw. -sensibilität. Die Probanden waren Hautgesunde, Allergiker und Enzymatiker. Die durchgeführten Tests waren:

patch-Test / Vergleich mit Placebo

Draize-Shelanski-Test

Maximization-Test

Gebrauchstest über 4 Wochen / Doppelblind-Vergleich mit Placebo

Photo-patch-Test.

Einzelheiten zeigt **Tab. 1**.

Eine weitere Toleranzstudie wurde von GIP/Schweden [2] mit insgesamt 410 Personen durchgeführt. 374 davon waren Ekzem-Patienten.

\*) Dr. S. Stettendorf, BAYER AG, PH-Forschungszentrum, Ressort Medizin, 5600 Wuppertal 1

Tab. 1: Phase I/Bifonazol-Lösung 1%, -Creme 1%, -Gel 1%

Art der Studie	Zahl der Probanden		
	Lösung	Creme	Gel
Patch-Test	51	51	50
	23	23	
	20	20	
Σ	94	94	50
Photopatch-Test	10	10	10
	6	6	
Σ	16	16	10
Applikations-Test *)			
4 Wochen	20	20	
2 Wochen	10		
Σ	30	20	
Modifizierter Draize-Test	201	201	
Maximisations-Test	25	25	
Insgesamt	366	356	60

\*) Doppelblind gegen Placebo

Neben der Überprüfung der lokalen Verträglichkeit wurde auch die systemische Verträglichkeit (klinische Chemie, Hämatologie, Urinanalyse) kontrolliert.

Untersuchungen zum pharmakokinetischen Verhalten wurden mit markierter und nicht markierter Substanz sowohl bei Probanden als auch Patienten durchgeführt.

### 1.2 Wirksamkeit / Prüfkonzept

Das Prüfkonzept basiert auf den Ergebnissen der mykologischen Untersuchungen [5] bzw. den zwei deutlichen Vorteilen von Bifonazol gegenüber bekannten Lokal-Antimykotika:

- primär fungizider Effekt *in vitro* auf Dermatophyten – als klinische Konsequenz Verkürzung der Therapiedauer.
- Hautverweildauer nach lokaler Applikation und daraus resultierende protektive Wirkung *in vivo* (Meerschweinchen-Trichophytie) – als klinische Konsequenz Reduzierung der Applikationshäufigkeit auf 1 x/die.

Das Prüfkonzept umfaßt die Indikationen Dermatomykosen der Haut, Candidosen der Haut, Pityriasis versicolor.

Im einzelnen wurden geprüft:

- Tinea corporis / Tinea inguinalis
- Tinea pedis interdigitalis
- superficielle Candidose
- Pityriasis versicolor
- Erythrasma.

Zur ersten Bestätigung des Prüfkonzeptes wurden insgesamt sechs orientierende Pilot-Studien durchgeführt (vier Studien mit Creme 1%, je 1 Studie mit Gel 1% bzw. Puder 1%).

Die weiteren Studien zum Nachweis bzw. der Objektivierung der Wirksamkeit waren

- randomisierte Doppelblind-Studien gegen Placebo
- randomisierte Vergleichs-Studien gegen handelsübliche Referenzsubstanzen – Miconazol bzw. Econazol –
- nicht randomisierte, mykologisch kontrollierte Studien.

Die Applikation der jeweils geprüften Zubereitung erfolgte einmal täglich. Die Therapiedauer betrug je nach Indikation zwei bzw. drei Wochen.

Einzelheiten jeder Prüfung waren jeweils im Prüfprotokoll festgelegt.

Voraussetzung für die Aufnahme der Patienten in die klinische Prüfung war der mykologisch und klinisch erbrachte Nachweis einer Dermatomykose.

### 1.3 Mykologische und klinische Beurteilung

Zur mykologischen Beurteilung der Wirksamkeit wurden sowohl die Befunde im Nativpräparat als auch die kulturellen Befunde bzw. Wood-Licht (Pityriasis versicolor) herangezogen.

Die klinische Beurteilung erfolgte anhand des klinischen Bildes bzw. der Einzelsymptome.

Inspektion der Patienten wurde am Anfang der Studie, in regelmäßigen Abständen während der Studie, bei Therapieende bzw. drei Tage nach Therapieende (wash-out-period) sowie zwei Wochen nach Therapieende (follow up) durchgeführt und die Befunde wurden dokumentiert bzw. beurteilt.

Die Auswertung bzw. Analyse der Studien erfolgte mit biometrischen Methoden.

Die Länder, in denen klinische Prüfungen mit Bifonazol durchgeführt werden, zeigt Tab. 2.

Tab. 2:

Europa	Anzahl der Studien *)	Übersee	Anzahl der Studien *)
Bulgarien	2	Argentinien	23
Dänemark	1	Brasilien	5
Deutschland	32	Centroamerica	9
Frankreich	5	Indonesien	21
Griechenland	6	Japan	14
Italien	16	Mexico	5
Jugoslawien	8	Philippinen	4
Österreich	5	Südafrika	6
Polen	7	USA	35
Schweden	3		
Schweiz	2		
Spanien	5		
United Kingdom	5		

\*) Noch laufend oder beendet

## 2. Ergebnisse

### 2.1 Lokale und systemische Verträglichkeit der Probanden

Aus den Studien zur Verträglichkeit und Sicherheit von Bifonazol bei lokaler Applikation an Probanden ergab sich die folgende Beurteilung:

- die lokale Verträglichkeit ist sehr gut
- es gibt keinen Hinweis auf eine primär allergisierende oder sensibilisierende Wirkung
- oder Entwicklung einer Allergie unter länger dauernder Anwendung
- dies galt sowohl für Hautgesunde als auch für Ekzematiker
- es gibt keinen Hinweis auf eine phototoxische oder photodynamische Wirkung und keinen Unterschied zu Placebo
- die systemische Verträglichkeit ist einwandfrei – es gibt keinen Hinweis auf substanzbedingte Effekte oder eine nennenswerte transdermale Wirkstoffresorption
- eine systemische Wirkung bei lokaler Applikation ist nicht zu erwarten.

Diese Ergebnisse fanden inzwischen volle Bestätigung in der klinischen Prüfung von Bifonazol bei der Behandlung von 3000 Patienten.

### 2.2 Wirksamkeit

Hier werden die Ergebnisse der klinischen Prüfung hinsichtlich Wirksamkeit – mykologisch und klinisch – bei insgesamt 1129 Patienten berichtet.

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit muß hervorgehoben werden, daß es sich bei den Daten um zusammengefaßte Üblichkeitsdaten aus 43 Einzelstudien handelt. Damit ist eine gewisse Nivellierung der Ergebnisse unvermeidlich. Es würde den Rahmen sprengen, über die Studien einzeln und detailliert zu berichten.

Die Heilungsquote in den einzelnen Studien ist – erfahrungsgemäß – prozentual unterschiedlich. Sie liegt jedoch zwischen 70 – 100%.

Die Tab. 3, 4 und 5 zeigen die zusammengefaßten Ergebnisse.

Tab. 3: Behandlungsergebnisse (Zusammenfassung: Creme, Lösung, Gel, Puder)

Diagnose**)	Patientenzahl	Nativpräparat negativ (%)	Kultur negativ (%)	Klinischer Erfolg *) (%)
Candidosis	247	63,6	69,2	83,4
Tinea	662	77,0	80,2	86,2
Pityriasis versicolor	161		81,4	90,7
Erythrasma	28		71,4	100,0

\*) Heilung und Besserung

\*\*\*) Nicht eingeschlossen „Rosacea“ (25 Patienten) und „keine Angaben“ (6 Patienten)

Tab. 4: Mykologische Ergebnisse bei Therapieende (n = 1129)

	negativ		positiv		keine Angaben	
	n =	%	n =	%	n =	%
Mikroskopischer Befund	819	72,5	186	16,5	124	11
Kultur	854	75,6	149	13,2	126	11,2

Tab. 5: Bifonazol – Klinische Beurteilung bei Therapieende

Ergebnis	Patientenzahl	%
sehr gut	836	74,1
gut	140	12,4
mäßig	35	3,0
schlecht	91	8,1
keine Angaben	27	2,4
	1129	100

Generell ist zu sagen, daß sich in den Vergleichsstudien mit Placebo in allen geprüften Indikationen signifikante bis hochsignifikante Unterschiede zugunsten von Bifonazol ergaben.

In den Vergleichsstudien mit Referenzpräparaten zeigten sich mindestens numerische Unterschiede bzw. signifikante Trends zugunsten von Bifonazol.

Hervorzuheben ist, daß Bifonazol 1 x täglich, die Referenzpräparate jedoch 2 x täglich appliziert wurden.

Die Ergebnisse der Studien zeigen, daß Bifonazol mit den verschiedenen Zubereitungen bei den geprüften Indikationen mit der nur 1 x -Applikation pro die bei relativ kurzer Therapiedauer (zwei bzw. drei Wochen) eine gute Wirksamkeit besitzt.

### 2.3 Lokale Verträglichkeit bei Patienten

Die lokale Verträglichkeit mit den geprüften Zubereitungen war bei den insgesamt 1129 Patienten sehr gut.

Bei einigen Patienten zeigten sich unter der Therapie meist am Anfang – leichte Irritationen wie Brennen, Reizung, Rötung, Jucken und Schuppung. Sie waren leicht und passager und können als terainbedingt interpretiert werden. Es bestand kein Zwang zum Absetzen.

### 2.4 Systemische Verträglichkeit

Zur Überprüfung der systemischen Verträglichkeit bei lokaler Applikation wurden bei insgesamt 159 Patienten mit großflächigen Mykosen die folgende Werte vor Therapiebeginn und bei Therapieende kontrolliert: Haemoglobin, Leucocyten, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase und  $\gamma$ -GT.

Die Resultate ergaben keinen Hinweis auf eine systemische Wirkung.

### Literatur

- [1] SCHLÜTER, G.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **33** (I), 739 (1983)
- [2] GIP, L.: Efficacy and tolerability of BAY h 4502 in dermatomycosis, VIII Congress International Society for Human and Animal Mycology, New Zealand, February 1982 (in press).
- [3] RITTER, W., S. STETTENDORF, H. WEBER: International antifungal symposium: Bifonazol, Tokyo, May 22, 1982. Proceedings p. 48, Excerpta Medica, Amsterdam (1982)
- [4] PATZSCHKE, K., W. RITTER, H. M. SIEFERT, H. WEBER, L. A. WEGNER: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **33** (I), 745 (1983)
- [5] PLEMPER, M., E. REGEL, K.-H. BÜCHEL: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **33** (I), 517 (1983)