

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wirksamkeit und Sicherheit von topischem Griseofulvin in der Therapie der Tinea
pedum unter Berücksichtigung des kulturellen Befundes bei Einschluss in die
Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Simone Fünkele
aus Köln

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Rzany
 2. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Chr. C. Geilen
 3. Prof. Dr. med. H. C. Korting

Datum der Promotion: 23.01.2009

1 Inhaltsverzeichnis

1	INHALTSVERZEICHNIS	3
2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
3	EINLEITUNG	7
3.1	Tinea pedis	7
3.2	Diagnostik der Tinea pedis	7
3.2.1	Klinik.....	7
3.2.2	Kultureller Nachweis.....	7
3.3	Griseofulvin	8
3.3.1	Historie	8
3.3.2	Arzneimittel.....	9
3.3.3	Pharmakodynamik.....	10
3.4	Ziel der Arbeit	11
4	MATERIAL UND METHODEN	11
4.1	Studiendesign und Aufbau	11
4.2	Sicherheit	13
4.3	Definition von Studienteilnehmern	14
4.3.1	Einschlusskriterien	14
4.3.2	Ausschlusskriterien.....	14
4.3.3	Zeitpunkt der Anwendung.....	15
4.4	Methoden der Messung von Wirksamkeit und Sicherheit im Zeitverlauf der Studie	16
4.4.1	Wirksamkeit	16
4.4.2	Sicherheit.....	16
4.4.3	Erhebung des AFS-Score	17
4.4.3.1	Abnahme der Mykologie	18
4.4.4	Statistische Auswertung	20
4.4.4.1	Auswertungspopulationen.....	20
4.4.4.2	Deskriptive Analyse.....	21
4.4.4.3	Überprüfung der Vergleichbarkeit.....	21
4.4.4.4	Konfirmatorischer Vergleich	21
4.4.4.5	Explorative Analyse.....	21

4.4.4.6	Zusatzauswertung	22
5	ERGEBNISSE	23
5.1	Patientenfluss in der Studie.....	23
5.2	Auswertung der ursprünglichen Population (ITT).....	28
5.2.1	Demographische und andere Baseline-Charakteristika bei Visit 1	28
5.2.1.1	Deskriptiv nach Alter (n=60).....	28
5.2.1.2	Deskriptiv nach Geschlecht	28
5.2.1.3	AFS-Score Baseline (n=60).....	29
5.2.1.4	Mykologie Baseline (n=60)	30
5.2.1.5	Art der Kulturen in der Mykologie bei Visit 1	30
5.2.2	Hauptzielgröße	31
5.2.2.1	Klinische Wirksamkeit bei Visit 4 (n= 60).....	31
5.2.3	Nebenzielgrößen.....	32
5.2.3.1	Klinische Wirksamkeit bei Visit 2 (n= 60).....	32
5.2.3.2	Klinische Wirksamkeit bei Visit 3 (n=60).....	32
5.2.3.3	AFS-Score bei Visit 2 (n= 60)	33
5.2.3.4	AFS-Score bei Visit 3 (n =60)	34
5.2.3.5	AFS-Score bei Visit 4 (n=60)	35
5.2.3.6	Mykologische Kultur bei Visit 2 (n= 60).....	36
5.2.3.7	Mykologische Kultur bei Visit 3 (n=60).....	37
5.2.3.8	Mykologische Kultur bei Visit 4 (n=60).....	38
5.2.3.9	Subjektive Zufriedenheit mit der Wirksamkeit der Therapie	39
5.3	Zusatzauswertung der Patienten mit negativer mykologischer Kultur.....	40
5.3.1	Demographische und andere Baseline-Charakteristika bei Visit 1	40
5.3.1.1	Deskriptiv nach Alter (n=57).....	40
5.3.1.2	Deskriptiv nach Geschlecht (n=57)	40
5.3.1.3	AFS-Score Baseline (n=57).....	41
5.3.1.4	Mykologie Baseline (n=57)	42
5.3.2	Hauptzielgröße	42
5.3.2.1	Klinische Wirksamkeit bei Visit 4 (n=54).....	42
5.3.3	Nebenzielgrößen.....	43
5.3.3.1	Klinische Wirksamkeit bei Visit 2 (n=53).....	43
5.3.3.2	Klinische Wirksamkeit bei Visit 3 (n=52).....	43

5.3.3.3	AFS-Score bei Visit 2 (n=53)	44
5.3.3.4	AFS-Score bei Visit 3 (n =52)	45
5.3.3.5	AFS-Score bei Visit 4 (n=54)	46
5.3.3.6	Mykologische Kultur bei Visit 2 (n=53).....	47
5.3.3.7	Mykologische Kultur bei Visit 3 (n=51).....	48
5.3.3.8	Mykologische Kultur bei Visit 4 (n=54).....	49
5.4	Sicherheitsanalysen	50
5.4.1	Umfang der Exposition an der Studienintervention	50
5.4.1.1	Subjektive Patientenzufriedenheit mit der Verträglichkeit der Therapie bei Visit 4 (n=112).....	51
5.4.1.2	Beurteilung der Hautverträglichkeit (n=112)	52
6	DISKUSSION	53
6.1	Erkrankung.....	53
6.2	Erreger	54
6.3	Populationsvergleich zwischen ITT und DEP	54
6.3.1	Vergleich der Baseline-Charakteristika.....	55
6.3.2	Vergleich des klinischen Scores im Verlauf	55
6.3.3	Vergleich der mykologischen Ergebnisse im Verlauf.....	56
6.3.4	Beurteilung der klinischen Wirksamkeit.....	56
6.3.5	Vergleich von Placebo zu Verum in der DE-Population.....	58
6.3.6	Diskussion des Studiendesigns.....	58
6.3.7	Wirksamkeit von Griseofulvin	59
6.3.8	Verträglichkeit von Griseofulvin.....	60
7	ZUSAMMENFASSUNG	61
8	LITERATURVERZEICHNIS	63
9	DANKSAGUNG	67
10	LEBENS LAUF	68
11	ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	69

2 Abkürzungsverzeichnis

Abb. = Abbildung

AFS-Score = Athlete's foot severity score

CRF = Case Report Form

DE = delayed exclusion

DEP = delayed exclusion Population

ITT = Intent-to-treat

LOCF = last observation carried forward

Max = Maximum

Min = Minimum

MW = Mittelwert

PPP = Per protocol Population

Q = Quartile

SP = Safety Population

StdAbw = Standardabweichung

3 Einleitung

3.1 Tinea pedis

Tinea pedis (Fußpilz oder Sportlerfuß) ist die häufigste Form der Dermatomykosen, zumeist die laterale Fußspitze, die Zehenzwischenräume oder die Fußsohle betreffend. Die WHO gibt die Prävalenz 1992 mit 11,5-18% an (Toskin et al. 2001). Für die Jahre 1997-1998 wurde die Häufigkeit der Tinea pedis in Europa mit 22% angegeben (Roseeuw 1999). Die Tinea pedis ist keine Bagatellerkrankung und kann durch die Verletzung der Hautintegrität die Eintrittspforte für schwere bakterielle Infektionen wie Erysipel und Phlegmone etc. darstellen (Roldan et al. 2000).

Erreger der Tinea pedis sind in erster Linie Dermatophyten wie *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* und *Epidermophyton floccosum*. Nur bei einem geringen Teil kommen Mischinfektionen mit Hefepilzen vor (Aly et al. 1994). Die ausgedehnte Tinea pedis gehört zusammen mit der Tinea capitis und den ausgedehnten Formen der Tinea corporis und Tinea manuum zu den Problemmykosen, die einer kombinierten Behandlung bedürfen.

3.2 Diagnostik der Tinea pedis

3.2.1 Klinik

Klinisch zeichnet sich die Tinea pedis durch Erytheme und Blasen, gefolgt von Erosionen, Rhagaden und Schuppen aus. Häufige Lokalisation ist der Interdigitalraum, hier bevorzugt zwischen Dig IV und Dig V. Ebenso kann aber auch die gesamte Planta, uni- oder bilateral, befallen sein. Subjektiv begleitet wird diese häufige Infektionserkrankung durch Brennen und Juckreiz.

3.2.2 Kultureller Nachweis

Der Nachweis einer Tinea pedis erfolgt nach klinischer Verdachtsdiagnose durch Abnahme einer mykologischen Kultur. Diese wird durch vorsichtiges Abschaben aus dem Randbereich der Hautveränderung aus der Schuppenkrause entnommen. Hierbei sollten die tieferen Anteile der Epidermis erreicht werden, da sich hier die meisten Sporen finden lassen. Das Prüfmaterial wird

auf eine Kombination zweier Nährböden, jeweils mit Cycloheximid (zum Nachweis von Dermatophyten) und ohne Cycloheximid (zum Nachweis von Hefen und Schimmelpilzen), überimpft. Die Inkubation erfolgt bei Zimmertemperatur über einen Zeitraum von maximal vier Wochen. Danach erfolgt die Ablesung und Zuordnung der Kultur zur Gattung und Spezies. Die Identifikation von Dermatophyten und Schimmelpilzen beruht auf der konventionellen mikroskopischen und makroskopischen Bestimmung von gattungs- bzw. speziesspezifischen Strukturmerkmalen.

Die Kulturen werden in Abständen von drei Tagen regelmäßig begutachtet. Hierbei finden sich immer wieder negative Kulturen trotz klinisch dringenden Verdachts auf eine Tinea pedis. Je nach Abnahmetechnik und Sicherheit der klinischen Diagnose entstehen so 30-50% negative Kultursergebnisse. (Tietz et al. 2002)

3.3 Griseofulvin

3.3.1 Historie

Griseofulvin ist das erstentwickelte Antimykotikum zur systemischen und topischen Therapie von Dermatophyten (Gattungen Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton). Es wurde 1939 von Oxford, Raistrick und Simonart als Stoffwechselprodukt aus *Penicillium griseofulvum* isoliert. Riehl berichtete 1958 erstmals über eine erfolgreiche Lokalbehandlung (Riehl et al. 1960).

Über viele Jahre wurde Griseofulvin nur oral angewandt, obwohl von Frey und Geleick nach lokaler Applikation bereits 1960 eine Wirksamkeit bei der Meerschweinchen-Trichophytie nachgewiesen werden konnte (Frey et al. 1960).

Griseofulvin ist das einzige Antimykotikum aus der Stoffklasse der Benzofurane und wirkt fungistatisch. Es besteht keine Verwandtschaft mit anderen Antimykotika. Es verfügt zudem über exklusive Wirkmechanismen. Die Wirkung von Griseofulvin beruht auf einer Schädigung der unreifen, chitinhaltigen Zellwände der empfindlichen Pilzorganismen. Dies wird am sogenannten Curlingeffekt sichtbar. Es handelt sich dabei um ein mechanisches Eindrehen von Hyphen bei Dermatophyten, die auf diese Weise die Fähigkeit verlieren, auf kürzestem Weg die Epidermis zu durchqueren. Die Pilzfäden kräuseln sich, Zellwände reißen und Zytoplasma tritt aus. Der Pilz wird so auf engem Raum arretiert und von der Haut abgeschilfert. Griseofulvin

hemmt auch als Spindelgift die Mitose. Der Effekt beruht auf einer gestörten Funktion der Mikrotubuli. Darüber hinaus findet eine Hemmung der Synthese von mRNA und dadurch letztlich auch eine Hemmung der Proteinsynthese statt. Die Hemmwirkung von Griseofulvin liegt bei Konzentrationen von 0,14 bis 15 µg/ml. Eine Adaption der Dermatophyten, so bei in-vitro-Versuchen, wird bei lokaler Anwendung durch eine hohe Wirkstoffkonzentration am Ort vermieden. (Niedner et al. 1992, Mutschler Arzneimittelwirkungen Aufl. 2001, H. Grimmer 1969). Weiterhin ist noch die Wirksamkeit des Präparats gegen Pilzsporen hervorzuheben. Diese treten insbesondere zahlreich bei zoophilen Dermatomykosen wie die hochkontagiöse und früher deshalb meldepflichtige Mikrosporie auf. Mikrobiologisches Substrat der Mikrosporie sind ektotrich gelagerte Sporenmanschetten, die wegen der hohen Ansteckungsgefahr sofort topisch behandelt werden müssen.

Der besondere Nutzen in der topischen Therapie von Dermatophytosen mit Griseofulvin ergibt sich aus dem sofortigen Wirksamwerden und der damit erreichbaren Minimierung der Ansteckungsgefahr noch vor Beginn der systemischen Therapie.

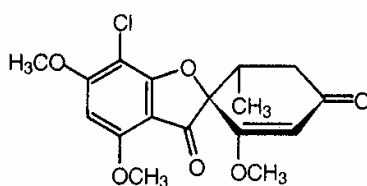
3.3.2 Arzneimittel

Getestet wurde Gricin® Creme, welche als arzneilich wirksamen Bestandteil Griseofulvin in einer Öl-in-Wasser-Zubereitung enthält.

Die weiteren Bestandteile sind: weißes Vaseline, Glycerolmonostearat, Glycerol, Propylenglycol, nichtionogene emulgierende Alkohole, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat, gereinigtes Wasser.

Griseofulvin ist in einer Konzentration von 5% in dem verschreibungspflichtigen Arzneimittel Gricin® Creme enthalten. Gricin® Creme ist in dieser Zusammensetzung seit 1976 im Verkehr. In Deutschland gibt es nur diese eine Arzneizubereitung zur lokalen Anwendung.

Die chemische Formel von Griseofulvin lautet: (1'S,3-6'R)-7-Chlor-2',4,6-trimethoxy-6'-methylspiro[benzofuran-2(3H),1'-[2]cyclohexen]=3,4'-dion. (C₁₇H₁₇ClO₆)



Der Wirkstoff ist durch das Europäische Arzneibuch charakterisiert. Er ist minimal wasserlöslich und liegt im Fertigarzneimittel mikronisiert oder ultramikronisiert vor. (Forth et al. 2001)

3.3.3 Pharmakodynamik

Griseofulvin gehört zur Gruppe der Benzofurane und ist ein fungistatisch wirkendes Antimykotikum. Zu anderen Antimykotika, wie den Azolen, besteht keine Verwandtschaft.

Griseofulvin hemmt das Wachstum der Dermatophyten wie Trichophyton- und Mikrosporum-Arten sowie Epidermophyton floccosum durch Mitosehemmung und Störung der Metaphasekonjugation durch eine Colchizin-ähnliche Interferenz mit den Mikrotubuli und der damit verbundenen Herstellung mehrkerniger Riesenzellen (Curling Effekt) (Roos et al 2001, Monographie Griseofulvin 1994). Die Wirkung beschränkt sich also auf empfindliche Pilzorganismen, deren Zellwände aus Chitin bestehen (Heite et al. 1959). Die Entwicklung junger, stoffwechselaktiver Teile des Myzels beeinflusst die Hemmung der oxidativen Phosphorylierung (Böhme et al. 1960). Während der Zellteilung wird in die Nucleinsäuresynthese eingegriffen (Höfer et al. 1968).

Durch all diese Angriffe erfolgt eine Verdickung der Zellwände der Dermatophyten, die Zellen nehmen atypische Größen an, die Zytoplasmastrukturen werden verändert, die Pilzfäden kräuseln sich, die Zellwände reißen und Zytoplasma kann austreten. Es kommt so zu einer überstürzten Bildung neuer, minderwertiger Keimschläuche. Im Ergebnis werden die Dermatophyten aber nicht abgetötet, sondern nur in ihrer Vermehrung gehemmt (Rieth 1961).

Bei in-vitro Versuchen wurde eine mögliche Adaption der Dermatophyten an Griseofulvin beobachtet. Diese Adaption ist reversibel. Nach einer Anwendungspause stellt sich die ursprüngliche Empfindlichkeit wieder ein. Nach topischer Applikation liegt am Anwendungsort eine hohe Konzentration von Griseofulvin vor, die eine Adaption verhindert. Eine echte Resistenz wurde jedoch nicht beobachtet (H. Grimmer 1969).

Keine antimykotische Wirkung besitzt Griseofulvin auf Hefen, Schimmelpilze (Gupta und Shear 2000), Bakterien und Viren.

Sensible Pilze zeigen MHK-Werte gegen Griseofulvin, die – in Abhängigkeit von den Testmethoden – im Bereich von 1-5-25 µg/ml Substrat liegen. Für Dermatophyten werden durchschnittliche MHK-Werte zwischen 1 und 2,5 µg/ml angegeben. Bei Überempfindlichkeit gegen Penicilline ist die Möglichkeit einer Kreuzallergie zu beachten (Monographie Griseofulvin 1994).

3.4 Ziel der Arbeit

Diese Arbeit verwendet die Daten einer klinisch kontrollierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von topischem Griseofulvin (Gricin® Creme) zur Behandlung einer interdigitalen Mykose (Tinea pedis). In dieser Studie wurden Patienten mit negativer mykologischer Kultur bei Visit 1 nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen (DE (delayed exclusion) Population).

Innerhalb einer Sensitivitätsanalyse sollen die Patienten aus der Gruppe der delayed exclusions (Patienten mit negativer mykologischer Kultur bei Beginn der Studie an Visit 1) hinsichtlich des Heilungserfolges im Vergleich zu der ursprünglichen Patientenpopulation mit positiver mykologischer Kultur bei Beginn der Studie analysiert werden.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign und Aufbau

Die Studie wurde zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Griseofulvin Creme (Gricin®) bei Tinea pedis als randomisierte, placebokontrollierte klinische Doppelblindstudie konzipiert.

Es wurden nach Ausschluss von Kontraindikationen, schwerwiegenden Begleiterkrankungen oder interferierender Medikation Patienten über 18 Jahren in die Studie aufgenommen, die unter einer Dermatomykose (Tinea pedis) der Zwischenzehnräume und eventuell der Plantae mit einem klinischen Score ≥ 2 , dem Athlete's foot severity Score (AFS-Score) nach Cohen et al. 2002, leiden.

Insgesamt fanden pro Patient fünf Studienvisits statt: der erste zum Pre-Screening vor Einschluss der Patienten (Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und Aufklärung). Der zweite Besuch zur Einwilligung, Randomisierung und Medikamentenausgabe an Tag 0 (Visit 1), der erste Kontrollbesuch an Tag 7 (Visit 2), der zweite Kontrollbesuch an Tag 28 (Visit 3) und der dritte Kontrollbesuch (und gleichzeitig Abschlussbesuch) an Tag 42 (Visit 4).

Die Behandlung beginnen die Patienten an Tag 1. Je nach Randomisierungscode führten die Patienten entweder morgens und abends je eine Lokalanwendung mit Gricin® Creme oder mit der entsprechenden Placebo Creme in gleicher Anwendung durch.

Studienablauf schematisch:

Bis zu Tag 1: Pre-Screening	(Klinik)
Tag 0: Screening, Randomisierung, Baseline	(Klinik)
Tag 1: Beginn der topischen Therapie	(Patient zu Hause)
Tag 7: Kontrolluntersuchung 1	(Klinik)
Tag 28: letzte Anwendung	(Patient zu Hause)
Tag 28: Kontrolluntersuchung 2	(Klinik)
Tag 42: Kontrolluntersuchung 3	(Klinik)

Primäre Variablen zur Messung der Wirksamkeit (Zielvariable)

Wirksamkeit / Behandlungserfolg

Hauptkriterium (prim. Zielgröße): Klinische Wirksamkeit am Tag 42 (nach zwei Wochen therapiefreiem Intervall).

- Diese ist definiert als ein Gesamtscore aus klinischer und mykologisch-kultureller Untersuchung gemäß einer 2-Punkte Scala (0=klinisch wirksam, 1=Therapieversager).
- „Klinische Wirksamkeit“ ist definiert als 1. eine negative Mykologie (Kultur) und 2. ein AFS-Score von 0 oder 1 (Cohen et al. 2002).

Therapieversager ist definiert als das Fehlen einer klinischen Wirksamkeit, 1. wie positive Mykologie (Kultur) und/oder im schlimmeren Fall keine oder nur teilweise Regression der klinischen Zeichen im AFS-Score (≥ 2).

Nebenkriterien (sek. Zielgröße):

- Klinische Wirksamkeit (Gesamtscore aus Klinik und mykologischer Kultur) am Tag 7 und 28
- klinischer Score nach Cohen et al. (2002) an den Tagen 7, 28 und 42
- das Ergebnis der mykologischen Kultur an den Tagen 7, 28 und 42

- subjektive Kriterien (Patientenfragebogen) am Tag 42.

Subjektive Kriterien (Beurteilung des Behandlungserfolges durch den Patienten)

Sicherheitskriterien:

- Allgemeine Sicherheit: Häufigkeit von Nebenwirkungen (Juckreiz, Brennen, Hautrötung, Andere) am Tag 7, 28 und 42
- Erfassung von unerwünschten Ereignissen
- subjektive Zufriedenheit mit der Verträglichkeit der Therapie

Im Einzelnen können die sekundären Zielvariablen wie folgt zusammengefasst werden:

- Klinische Wirksamkeit am Tag 7 (nach 7 Tagen Therapie)
- Klinische Wirksamkeit am Tag 28 (nach 28 Tagen Therapie)
- Klinischer Score am Tag 7 (nach 7 Tagen Therapie)
- Klinischer Score am Tag 28 (nach 28 Tagen Therapie)
- Klinischer Score am Tag 42 (nach 28 Tagen Therapie und 14 Tagen therapiefreiem Intervall)
- Mykologische Kultur am Tag 7 (nach 7 Tagen Therapie)
- Mykologische Kultur am Tag 28 (nach 28 Tagen Therapie)
- Mykologische Kultur am Tag 42 (nach 28 Tagen Behandlung und 14 Tagen therapiefreiem Intervall)
- Subjektive Kriterien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit (Patientenfragebogen) am Tag 42 (Ende der Studie)

4.2 Sicherheit

Die Sicherheit wird beurteilt durch Erfassung von Nebenwirkungen bzw. unerwünschter Ereignisse während der vierwöchigen Therapiedauer und einer sich daran anschließenden zweiwöchigen Follow-up Periode. Weiterhin erfolgt eine Dokumentation des subjektiven Therapieerfolges.

4.3 Definition von Studienteilnehmern

4.3.1 Einschlusskriterien

Allgemeine Einschlusskriterien

- Schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung
- Alter ≥ 18 Jahre
- Kaukasische Abstammung
- Geschäftsfähiger und kooperativer Patient
- Patient muss in der Lage sein, Wesen und Anforderung der Prüfung zu verstehen
- Es müssen ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache (in Wort und Schrift) vorhanden sein

Spezielle Einschlusskriterien

- Patienten, die an einer Dermatomykose (Tinea pedis) der Zehenzwischenräume leiden, mit einem klinischen Score ≥ 2 (AFS-Score nach Cohen et al. (2002)).

4.3.2 Ausschlusskriterien

- Teilnahme an einer anderen humanexperimentellen Studie in den letzten 90 Tagen
- Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft während der Studiendauer oder stillende Patientin
- Patienten mit Hautveränderungen im oder um den zu behandelnden Bereich herum, die mit den Studienerhebungen interferieren könnten, z.B. Psoriasis, Onychomykosen etc.
- Orale antimykotische Therapie innerhalb der letzten drei Monate oder lokale antimykotische Therapie innerhalb der letzten vier Wochen
- Einnahme eines nicht zugelassenen Medikaments während der letzten 30 Tage
- Begleitende Therapie, die zu einer Modifikation des Immunsystems führen könnte (z.B. Immunsuppressiva, Glukokortikoide etc.)
- Patienten mit bekannter Typ-IV-Sensibilisierung gegen Cremegrundlagen / Duftstoffe / Parabene oder Sensibilisierungen gegen die zu testenden Wirkstoffe oder gegen die verwendeten Substanzen

- Klinische Auffälligkeiten (andere als Dermatomykose), die nach Meinung des Prüfarztes bzw. des Studienleiters mit den Zielgrößen oder der Behandlung der Studie interferieren könnten
- Patienten, die nicht in der Lage oder nicht willens sind, sich vollständig an das Studienprotokoll zu halten
- Anwendung jeglicher Lokalthherapie außer der Prüfmedikation

4.3.3 Zeitpunkt der Anwendung

Die Patienten mussten täglich morgens und abends die Füße waschen und halbschuhförmig eincremen. Die Patienten wurden angeleitet, eine Menge von 3,5 cm pro Fuß zu verwenden. Dazu erhielten sie ein Plastiklineal zur Abmessung des Salbenstranges. Des Weiteren erhielten die Patienten einen Bogen zur Dokumentation der Studienmedikationsapplikation. Dieser enthält eine Tabelle mit Tag und Datum der Behandlungstage sowie zugehörigen freien Feldern für die morgendliche und die abendliche Applikation, in denen die Patienten für jede Behandlung ein Kreuz setzen müssen. Der Dokumentationsbogen musste bei jedem Studienbesuch mitgebracht werden.

Die Patienten wurden bei jedem Studienbesuch gefragt, ob sie die Studienapplikation mehr als zwei Mal pro Woche vergessen hatten. Ein Patient galt dann als inkompliant, wenn er öfter als zwei Mal in einer Woche die Applikation der Studienmedikation vergessen hatte. Die Studienmedikation musste mitgebracht werden zwecks Erfassung des Gewichts der verbleibenden Studienmedikation und der Dokumentationsbogen sollte ausgefüllt sein. Mittels des erhobenen und im CRF dokumentierten Gewichts konnte eine Abschätzung der Compliance erfolgen. Die Patienten wurden außerdem jedes Mal über die Anwendungsweise der Prüfmedikation sowie Änderungen in der Begleitmedikation oder zusätzliche Anwendung von Lokalthapeutika befragt. Der Patient sollte die gesamte ihm überlassene Restmedikation bei den Kontrollterminen am Tag 28 zurückgeben. Die Tuben wurden anschließend bis zur Abholung durch den Monitor aufbewahrt.

4.4 Methoden der Messung von Wirksamkeit und Sicherheit im Zeitverlauf der Studie

4.4.1 Wirksamkeit

Die Wirksamkeit wurde anhand des erstellten AFS-Score und der abgenommenen Mykologie durch den Prüfarzt bei jedem Studienbesuch objektiviert. Die Erhebung dieser beiden Parameter erfolgte bei jedem Studienbesuch (Visit Tag 0, Tag 7, Tag 28 und Tag 42). Die Abnahme des Schuppenpräparates erfolgte bei den Kontrollen standardisiert immer an der bei Tag 0 bestimmten Markerläsion.

Die subjektive Zufriedenheit wurde bei Visit 4 erhoben. Folgende Frage wurde gestellt: Wie zufrieden sind Sie mit dem Ergebnis der Behandlung Ihres Fußpilzes? Diese Frage konnte durch Ankreuzen mit folgenden Möglichkeiten beantwortet werden: nicht zufrieden, mäßig zufrieden, zufrieden und sehr zufrieden.

4.4.2 Sicherheit

Die Sicherheit wurde mittels Bestimmung des AFS-Score und Abnahme der Mykologie durch den Prüfarzt sowie Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen an den Kontrollterminen (Tag 7, Tag 28 und Tag 42) überprüft.

Die häufigsten zu erwartenden Nebenwirkungen (Juckreiz, Brennen, Hautrötung, andere) wurden mittels einer Checkliste abgefragt. Weiterhin erfolgte an Tag 42 eine Dokumentation des subjektiven Therapieerfolges mittels Patientenfragebogen.

Der Patient wurde zusätzlich bei jedem Studienbesuch gefragt, ob es zu sonstigen unerwünschten Ereignissen gekommen sei und wenn ja, zu welchen. Diese wurden dann im CRF im dafür vorgesehenen Bogen dokumentiert.

Weiterhin wurde bei jedem Besuch die Frage nach Veränderungen in der Begleitmedikation gestellt.

Die subjektive Zufriedenheit wurde bei Visit 4 erhoben. Folgende Frage wurde gestellt: Wie zufrieden sind Sie mit der Verträglichkeit der Therapie? Diese Frage konnte durch Ankreuzen mit folgenden Möglichkeiten beantwortet werden: nicht zufrieden, mäßig zufrieden, zufrieden und sehr zufrieden.

4.4.3 Erhebung des AFS-Score

AFS-Score (Athlete's foot severity score) nach Cohen et al. (2002) – Dokumentationsbogen		
Score für Ausprägung des Erythems und der Schuppung		
	Erythem* (0-2)	Schuppung* (0-2)
Planta Fuß rechts	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Interdigitalräume Fuß rechts	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Planta Fuß links	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Interdigitalräume Fuß links	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Anzahl der betroffenen Interdigitalräume	
Rechter Fuß	<input type="text"/>	
Linker Fuß	<input type="text"/>	
Gesamtscore**	<input type="text"/>	
*Score für Erythem/Schuppung wie folgt 0 = nicht vorhanden, 1 = minimale oder milde Ausprägung, 2 = moderate oder schwere Ausprägung		** Der Gesamtscore ist die Summe der 10 Einzelscores

Gesamtscore	AFS-Score	Interpretation des AFS-Score
0	0	Keine Tinea pedis
1 – 4	1	Minimale Tinea pedis
5 – 11	2	Milde Tinea pedis
12 – 17	3	Moderate Tinea pedis
18 – 24	4	Schwere Tinea pedis

- Die Erhebung erfolgt stets beidseitig.
- Inspektion der Plantae und der Zehenzwischenräume auf Rötung und Schuppung

4.4.3.1 Abnahme der Mykologie

Die Abnahme der Mykologie erfolgte bei jedem Visit (Tag 0, Tag 7, Tag 28 und Tag 42) aus der als Markerläsion bestimmten Region. Dazu wurde mittels einer Stiefel® Ringcurette bzw. eines Skalpell aus der Markerläsion im Randbereich Hautschuppen abgeschabt, in einem speziell dafür bereitgestellten Briefchen gesammelt, verpackt und an das zentrale Labor gesendet. Die Prüfarzte wurden darauf hingewiesen, dass eine ausreichend große Menge an Hautschuppen entnommen werden musste, um ein Anwachsen der mykologischen Kulturen zu gewährleisten.

1. Abnahme der mykologischen Kultur

Nach der klinischen Diagnosestellung einer Tinea pedis wurde aus einer zuvor im CRF individuell festgelegten Markerläsion ein Schuppenpräparat entnommen. Die Entnahme sollte aus dem Randbereich der Läsion erfolgen, da von dort der Pilznachweis am besten gelingt.

Die Entnahme der Hautschuppen erfolgte mit einem nicht zu scharfen Skalpell, indem vorsichtig Hautschuppen abgekratzt wurden und diese zum Versand in einem eigens dafür vorgesehenes Briefchen (MycoTrans Specimen Transport System) gelegt wurden.

Dieses Briefchen wurde mit den Initialen des Patienten, der Patienten- und der Screening-Nummer, dem Studienzentrum und der entsprechenden Visit-Nummer gekennzeichnet. Parallel dazu wurde ein Laboratory-Log ausgefüllt mit den Initialen des Patienten, der Patienten- und der Screening-Nummer, dem Studienzentrum und der entsprechenden Visit-Nummer sowie dem Datum der Abnahme, des Versandtages und dem Tag des Eingangs der Kultur in das Mykologielabor.

Dieser Schein enthielt weiterhin die Ergebnisse der Kultur (positiv oder negativ)sowie die Spezifizierung der Kultur.

Nach Fertigstellung der Kultur wurde das Datum des Ablesens, das Datum des Rückversandes an das Studienzentrum und die Ankunft des Ergebnisses im Studienzentrum mit den Unterschriften des Labors (Prof. Tietz) und des Studienarztes dokumentiert.

2. Versand der mykologischen Kultur

Berlin: Der Versand vom Studienzentrum zum Labor erfolgte durch den Prüfarzt selbst am Tage der Entnahme des Hautschuppenpräparates (Mykologisches Labor im Hause), der Empfang wurde von der Laborassistentin quittiert. Gießen: Nach der Entnahme des Hautschuppenpräparates und Verpackung (wie oben beschrieben) erfolgt der Versand mittels Post in das Mykologische Labor, der Empfang wird wieder quittiert.

3. Anlegen der mykologischen Kultur

Das Prüfmaterial wurde auf eine Kombination zweier Nährböden, jeweils mit Cycloheximid (zum Nachweis von Dermatophyten) und ohne Cycloheximid (zum Nachweis von Hefen und Schimmelpilzen) überimpft. Die Inkubation erfolgte bei Zimmertemperatur über einen Zeitraum von maximal vier Wochen bis zum eventuellen Negativergebnis. Die Kulturen wurden in Abständen von drei Tagen regelmäßig begutachtet.

4. Ablesen des Ergebnisses der mykologischen Kultur

Die Identifikation von Dermatophyten und Schimmelpilzen beruht auf der konventionellen mikroskopischen und makroskopischen Bestimmung von gattungs- bzw. speziesspezifischen Strukturmerkmalen. Beim Nachweis von Hefen erfolgt die Bestimmung der Spezies mit Hilfe mikromorphologischer (Subkultur auf Reisagar) und biochemischer (ID 32 C, bioMérieux) Tests.

5. Übersenden des Ergebnisses der Mykologischen Kultur

Berlin: Nach ca. drei Wochen ist das Ergebnis der Mykologischen Kultur vorhanden, der Prüfarzt selbst holte die Ergebnisse aus dem Mykologischen Labor ab. Datum und Unterschrift des Erhaltes des Ergebnisses wurde durch den Prüfarzt dokumentiert.

Gießen: Die Ergebnisse der Mykologischen Kultur wurden per Post zum Giessener Studienzentrum geschickt. Datum und Unterschrift des Erhaltes des Ergebnisses wurde durch den Prüfarzt dokumentiert.

4.4.4 Statistische Auswertung

4.4.4.1 Auswertungspopulationen

Für die Auswertung der Studie wurden drei Populationen definiert:

- 1 Intent-to-treat Population (ITT)
- 2 Per protocol Population (PPP)
- 3 Safety Population (SP)

Per Definitionen werden für die ITT- und PPP-Auswertung nur Patienten eingeschlossen, deren Kultur in der ersten Woche positiv ist.

ITT: Die intent-to-treat Population umfasst alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Anwendung der Prüfmedikation und mindestens einer Zielgrößenuntersuchung nach Aufnahmebefund bei Studienbeginn. Bei ITT-Patienten mit vorzeitigem Therapieende werden die Zielgrößen der letzten Kontrolluntersuchung fortgeschrieben (LOCF-Technik, “last observation carried forward”).

Die ITT-Auswertung stellt die Hauptauswertung dieser klinisch kontrollierten Studie dar.

PPP: Die per-protocol Population umfasst alle randomisierten Patienten mit korrekter Anwendung der Prüfmedikation, bei denen die Basis- und mindestens die Abschlussuntersuchung durchgeführt wurde und keine Prüfplanverletzung vorliegt, welche die Wirksamkeit beeinflussen könnte.

SP: Die Safety- Population umfasst alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Anwendung der Prüfmedikation. Für die Safety-Auswertung werden alle Patienten eingeschlossen, d.h. auch diejenigen mit einer negativen Kultur.

DEP: Die delayed exclusion Population umfasst die Patienten, die eingeschlossen werden, aber das Einschlusskriterium der positiven Erstmykologie nicht erfüllen. Diese Population wurde von der Erstauswertung der Studie herausgenommen.

4.4.4.2 Deskriptive Analyse

Alle in den CRFs erfassten Daten wurden gelistet und tabellarisch zusammengefasst. Zur Beschreibung der Ergebnisse dienten absolute und relative Häufigkeiten (Kontingenztabellen), Lokations- und Dispersionsmaße (Mittelwert, Median, Standardabweichung) sowie 95%-Konfidenzbereiche der Punktschätzer. Die deskriptiven Statistiken wurden pro Untersuchungszeitpunkt getrennt nach Behandlungsgruppen tabelliert. Der zeitliche Verlauf der Zielgrößen wurde graphisch dargestellt.

4.4.4.3 Überprüfung der Vergleichbarkeit

Die Überprüfung der Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der Dateneingangsbefunde wurde abhängig vom Datenniveau mit folgenden Testverfahren geprüft:

nominal skalierte Daten: Chi2 Test bzw. exakter Fisher-Test
ordinal skalierte Daten: Wilcoxon-Rangsummen-Test
intervallskalierte Daten: T-Test

Da wegen der Randomisierung keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen in der Ausgangslage zu erwarten waren, wurden diese Tests deskriptiv interpretiert.

4.4.4.4 Konfirmatorischer Vergleich

Der konfirmatorische Vergleich der beiden Behandlungsgruppen bezüglich der Wirksamkeit erfolgte mittels der Studienhypothesen. Der Zeitpunkt Tag 42 ist Bezugspunkt.

Die absoluten Werte der klinischen Wirksamkeit wurden mittels exaktem Fisher-Test verglichen.

4.4.4.5 Explorative Analyse

Der Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der sekundären Zielgrößen (Zeitpunkte Tag 7, 28 und 42) erfolgt mittels exakter Fisher-Test bzw. Wilcoxon 2-sample Test. Die mit den Tests verknüpften p-Werte werden explorativ interpretiert.

4.4.4.6 Zusatzauswertung

Gesondert von diesen Patienten wird innerhalb dieser Arbeit die Gruppe der Patienten analysiert, bei denen trotz klinischem Verdacht auf eine Mykose bei Visit 1 kein Dermatophyt nachgewiesen werden konnte. Hier werden neben den Baseline-Charakteristika und den demographischen Daten der klinische Verlauf (AFS-Score), die Mykologie und die Wirksamkeit beurteilt.

5 Ergebnisse

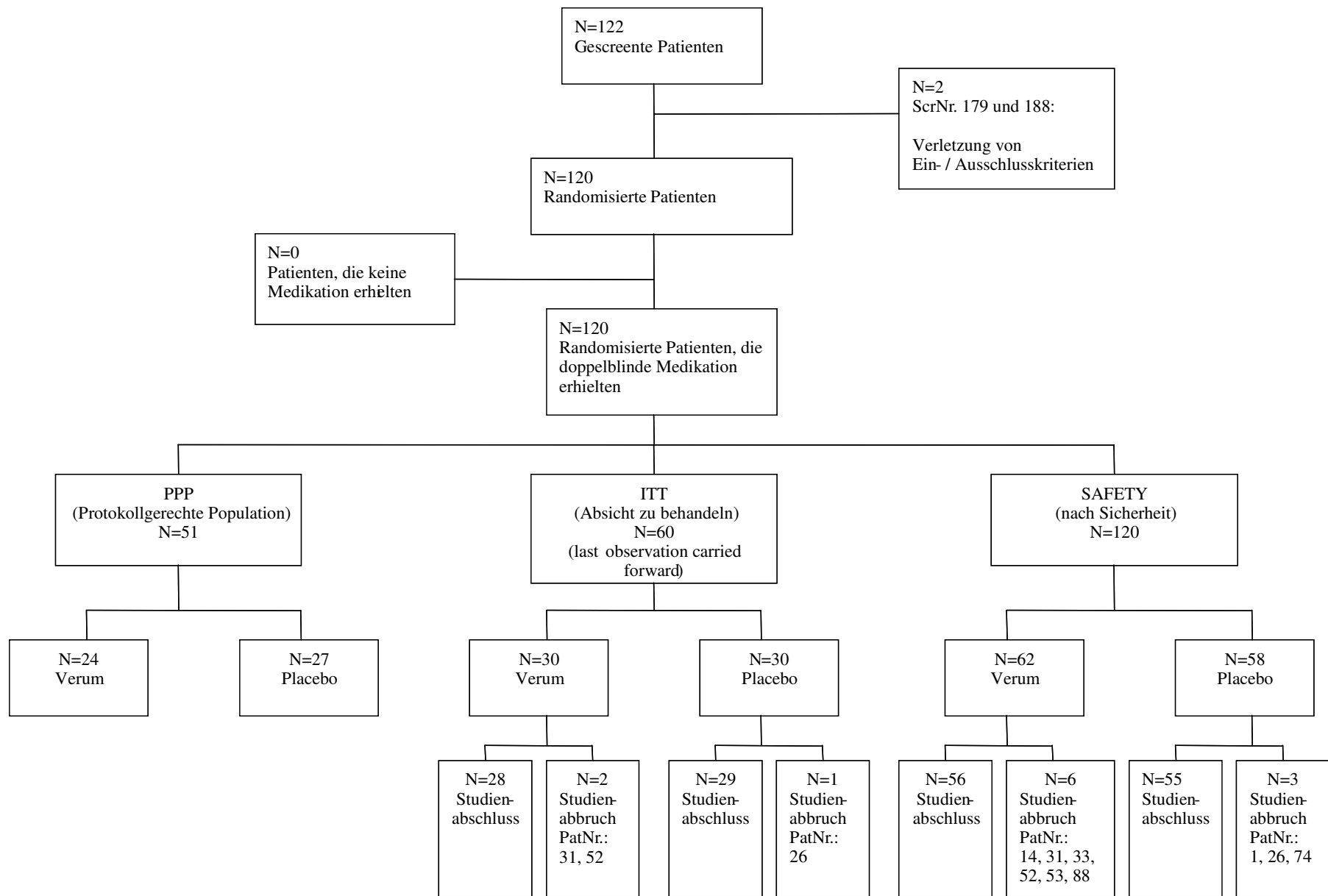
5.1 Patientenfluss in der Studie

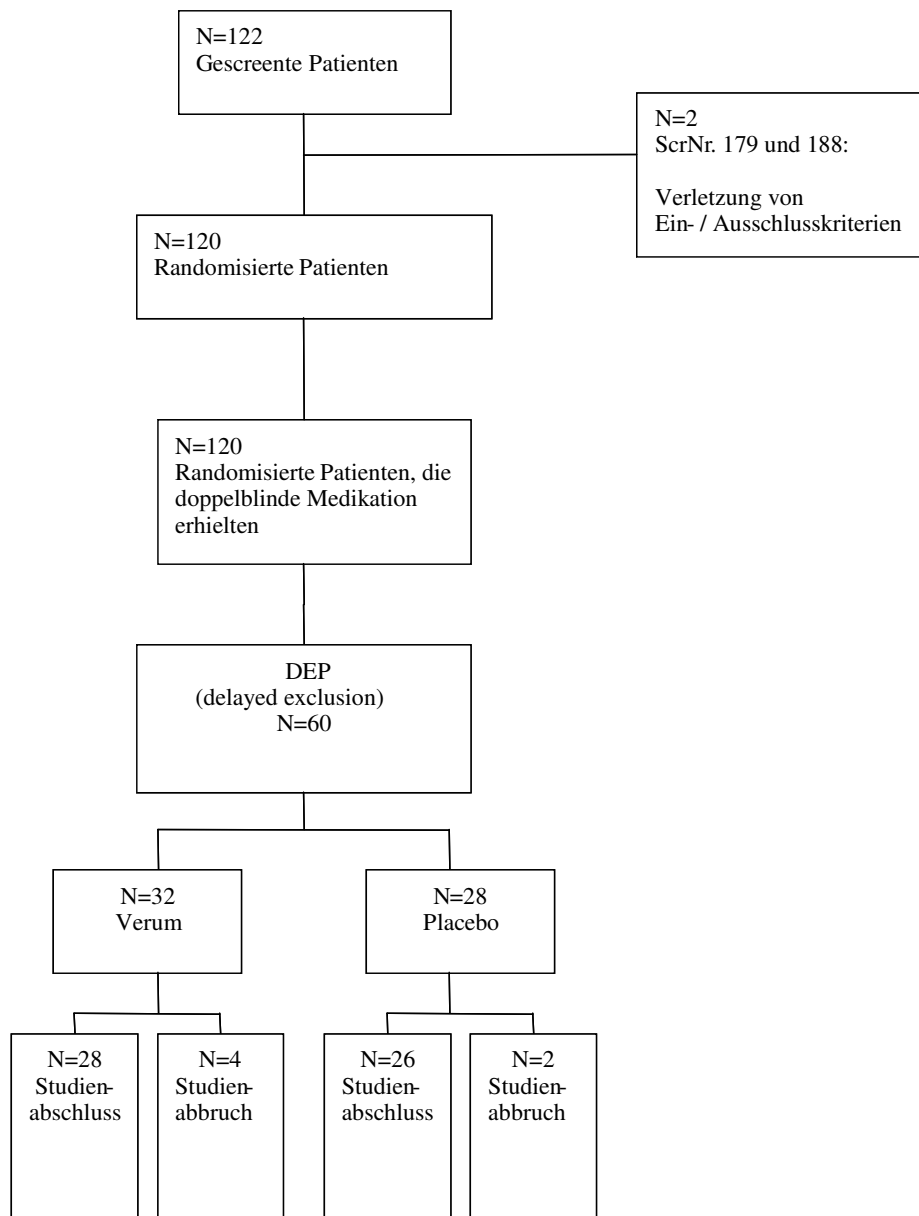
Insgesamt wurden 120 Patienten gescreent und randomisiert (Zeitpunkt Tag 0). 9 Patienten brachen vorzeitig die Studie ab (Drop outs): 3 Patienten bei Visit 2, 4 Patienten bei Visit 3 und 2 Patienten bei Visit 4.

Die untenstehende Tabelle zeigt den Patientenfluss inklusive Missings (= Patienten, die bei einem oder zwei Visits gefehlt haben) und Drop outs.

Tabelle: Anzahl der Patienten im Verlauf (n=112)

	Berlin	Gießen	Gesamt
Anzahl der Patienten bei Visit 1:	97	23	120
Anzahl der Patienten bei Visit 2:	93	21	114
Anzahl der Patienten bei Visit 3:	90	18	108
Anzahl der Patienten bei Visit 4:	93	19	112





Legende

Definition der ITT-Population

Alle Studienteilnehmer müssen randomisiert worden sein.

Der Patient darf die Studienmedikationsapplikation nicht mehr als 2x in einer Woche vergessen.

Der AFS-Score darf nicht durchweg unbesetzt sein, es muss mind. eine Behandlung stattgefunden haben mit Befundung.

PPP-Population

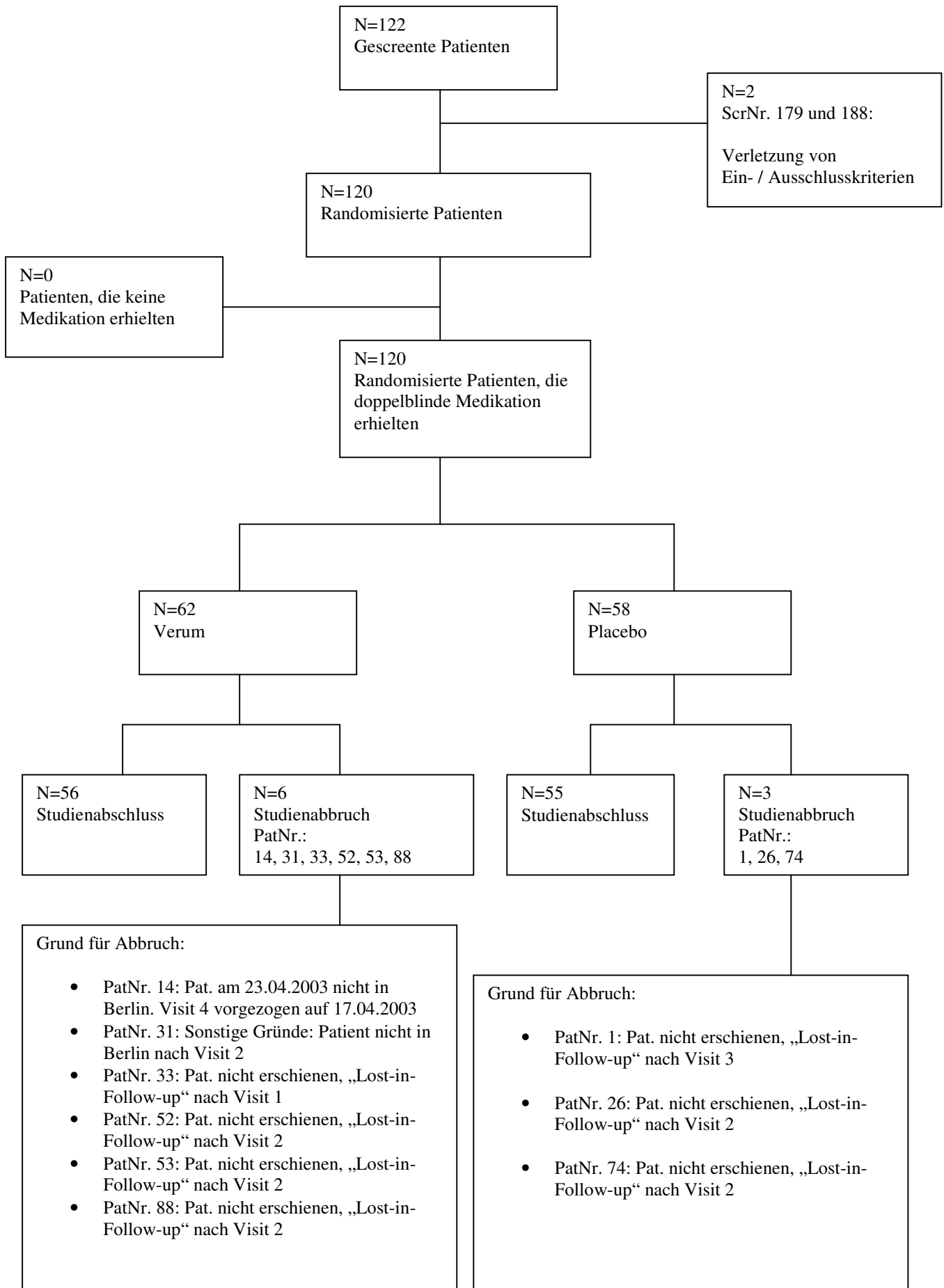
Es müssen mehrere Bedingungen nebeneinander erfüllt sein: die Randomisierung muss erfolgt sein, der Patient darf die Studienmedikationsapplikation nicht mehr als 2x in einer Woche vergessen, der AFS-Score und das Ergebnis der Pilzkultur dürfen nicht unbesetzt sein. Weiterhin darf die Differenz zum Einbestelltermin nicht außerhalb von -2 und +2 Tagen liegen.

SP-Population

Als wichtigste Bedingung muss erfüllt sein, dass der Patient mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation bekommen hat. Dies lässt sich wiederfinden in der Gewichtsdiﬀerenz der Studienmedikation zwischen Visit1 und Visit2, Visit2 und Visit3, Visit1 und Visit3, resp. Visit1 und vorzeitiger Studienabbruch. Diese Diﬀerenzen dürfen nicht alle null oder missing sein.

Definition der Subgruppen-Population (DEP, Delayed Exclusion Population)

Diese Gruppe stellt alle Patienten dar, die beim Screening mit dem klinischen Verdacht einer interdigitalen Mykose randomisiert und auch bis Visit 4 behandelt und bewertet, im Nachhinein aber auf Grund einer negativen Mykologie bei Visit 1 rückwirkend von der Auswertung ausgeschlossen werden (delayed exclusion).



5.2 Auswertung der ursprünglichen Population (ITT)

5.2.1 Demographische und andere Baseline-Charakteristika bei Visit 1

5.2.1.1 Deskriptiv nach Alter (n=60)

Vergleich der Altersverteilung der ITT (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo (Alter in Jahren)	Verum (Alter in Jahren)
Mittelwert \pm Standardabweichung	42,23 \pm 13,74	40,87 \pm 12,74
Median	41	41
Range (Minimum – Maximum)	21 – 78	22 – 64

p=0,86

5.2.1.2 Deskriptiv nach Geschlecht

Vergleich der Geschlechts (exakter Fisher-Test) der ITT (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum	Summe
männlich	20	25	45
weiblich	10	5	15
Summe	30	30	60

p =0,23

5.2.1.3 AFS-Score Baseline (n=60)

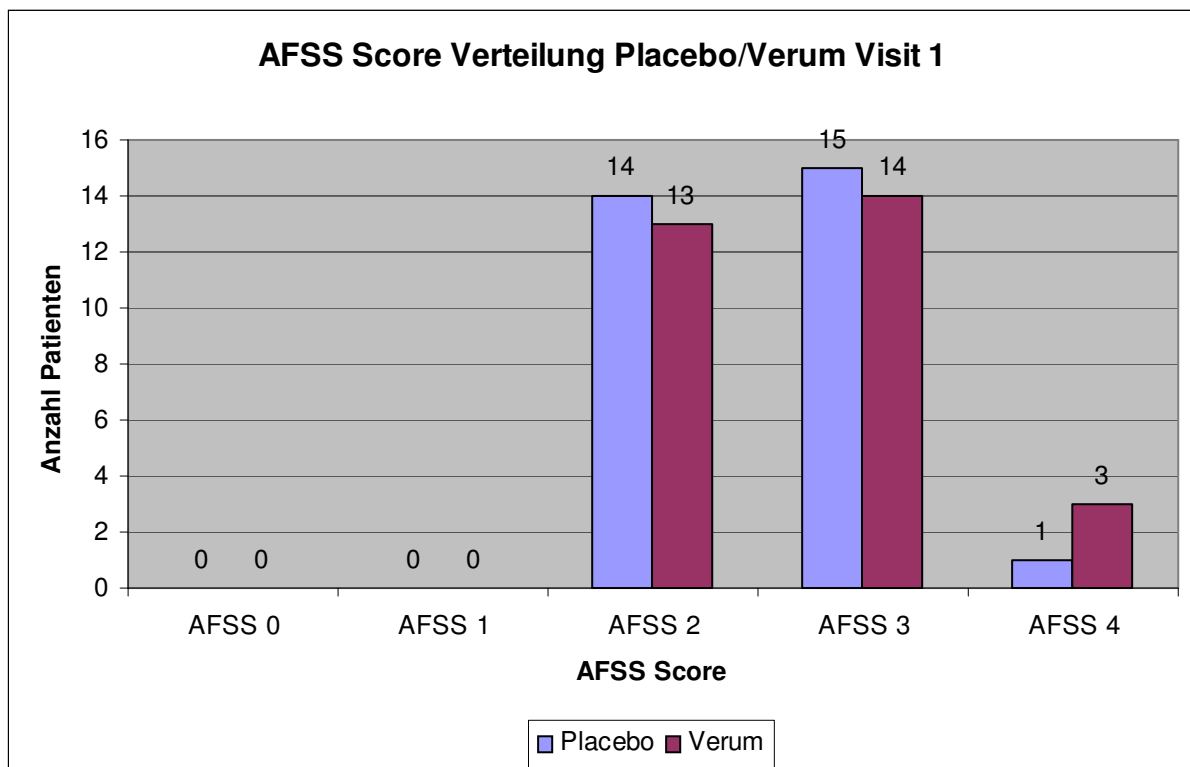
Vergleich des AFS-Scores (exakter Fisher-Test) der ITT (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
AFS-Score 0	0	0
AFS-Score 1	0	0
AFS-Score 2	14	13
AFS-Score 3	15	14
AFS-Score 4	1	3

p= 0,72

Graphische Darstellung



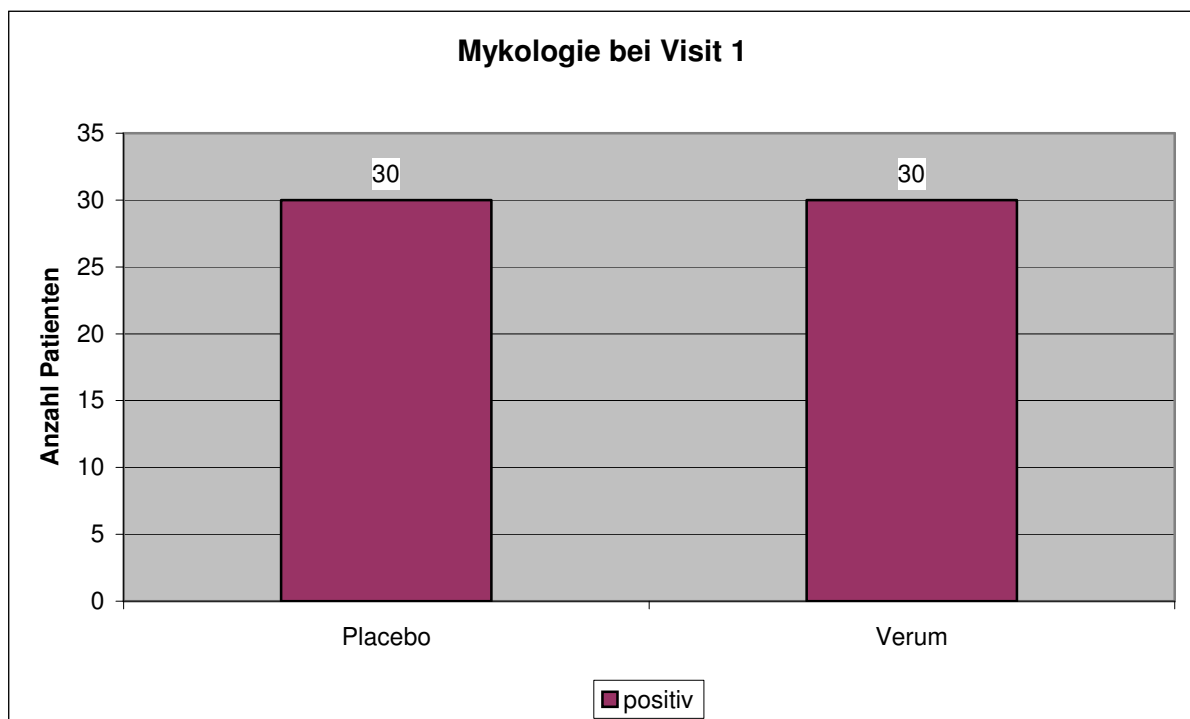
5.2.1.4 Mykologie Baseline (n=60)

Vergleich der mykologischen Kultur (Chi2 bzw. exakter Fisher-Test) der ITT (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
positiv	30	30

Graphische Darstellung



5.2.1.5 Art der Kulturen in der Mykologie bei Visit 1

Spezies	Placebo	Verum
Trichophyton rubrum	27	22
Andere Fadenpilze	2	8

p = 0,08

5.2.2 Hauptzielgröße

5.2.2.1 Klinische Wirksamkeit bei Visit 4 (n= 60)

Vergleich der klinischen Wirksamkeit (exakter Fisher-Test) der ITT (PV)

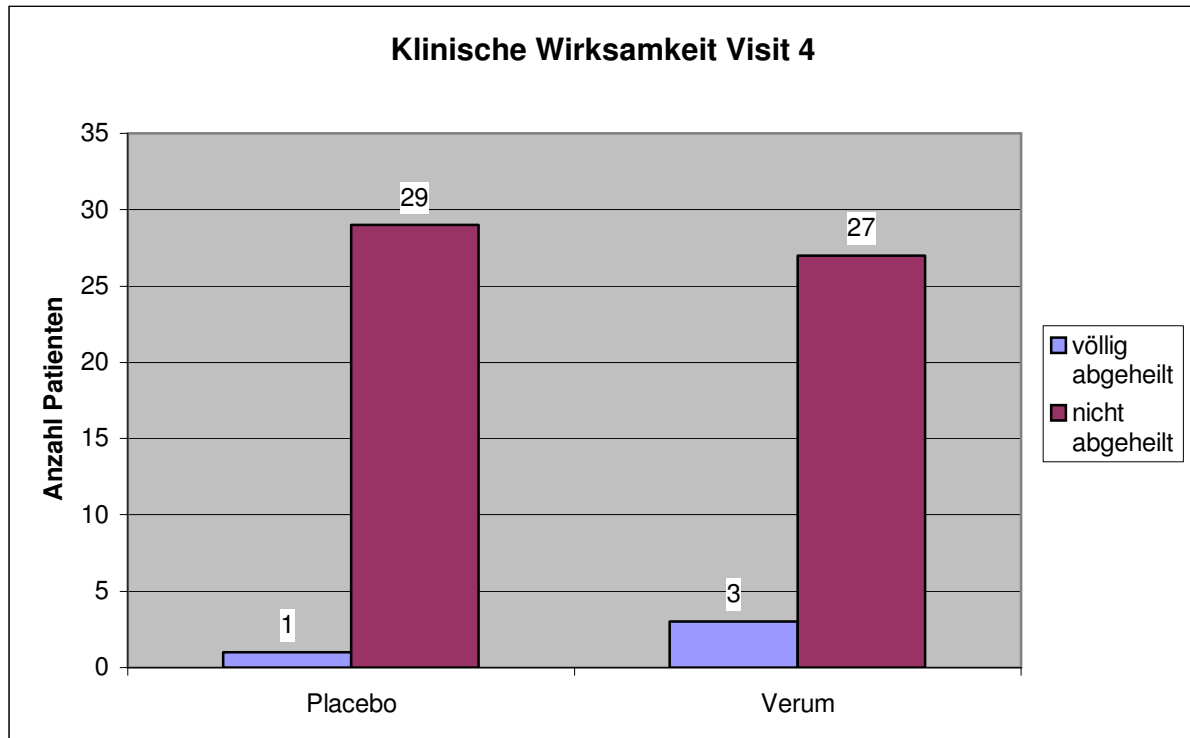
Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum	Gesamt
Klinisch abgeheilt*	1	3	4
Nicht abgeheilt	29	27	56

p=0,61

* Mykologie negativ, AFS-Score bei 0 oder 1, d.h. klinisch und mykologisch abgeheilt

Graphische Darstellung



5.2.3 Nebenzielgrößen

5.2.3.1 Klinische Wirksamkeit bei Visit 2 (n= 60)

Vergleich der klinischen Wirksamkeit (exakter Fisher-Test) der ITT (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum	Gesamt
Klinisch abgeheilt*	0	1	1
Nicht abgeheilt	30	29	59

p=1,0

* Mykologie negativ, AFS-Score bei 0 oder 1, d.h. klinisch und mykologisch abgeheilt

5.2.3.2 Klinische Wirksamkeit bei Visit 3 (n=60)

Vergleich des Gesamtscores (exakter Fisher-Test) der ITT (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum	Gesamt
Klinisch abgeheilt*	0	3	3
Nicht abgeheilt	30	27	57

p=0,24

*Mykologie negativ, AFS-Score bei 0 oder 1, d.h. klinisch und mykologisch abgeheilt

5.2.3.3 AFS-Score bei Visit 2 (n= 60)

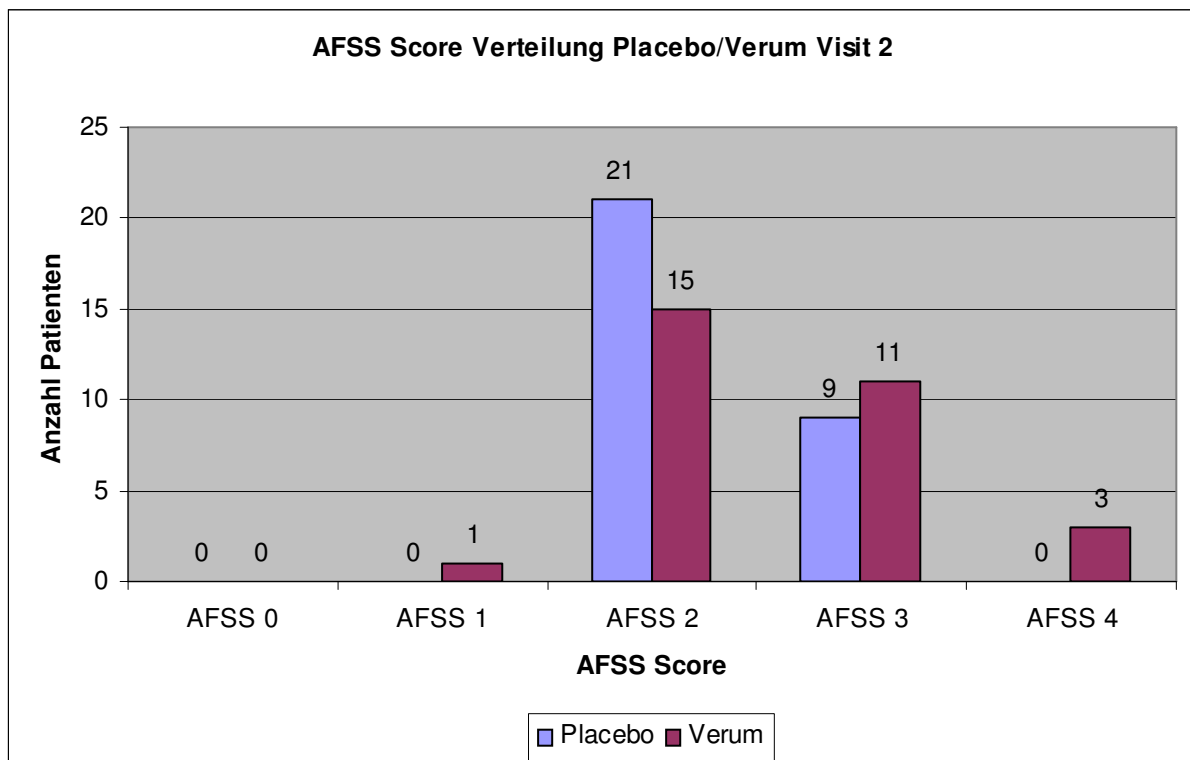
Vergleich des AFS-Score (exakter Fisher-Test) der ITT (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
AFS-Score 0	0	0
AFS-Score 1	0	1
AFS-Score 2	21	15
AFS-Score 3	9	11
AFS-Score 4	0	3

p=0,13

Graphische Darstellung



5.2.3.4 AFS-Score bei Visit 3 (n =60)

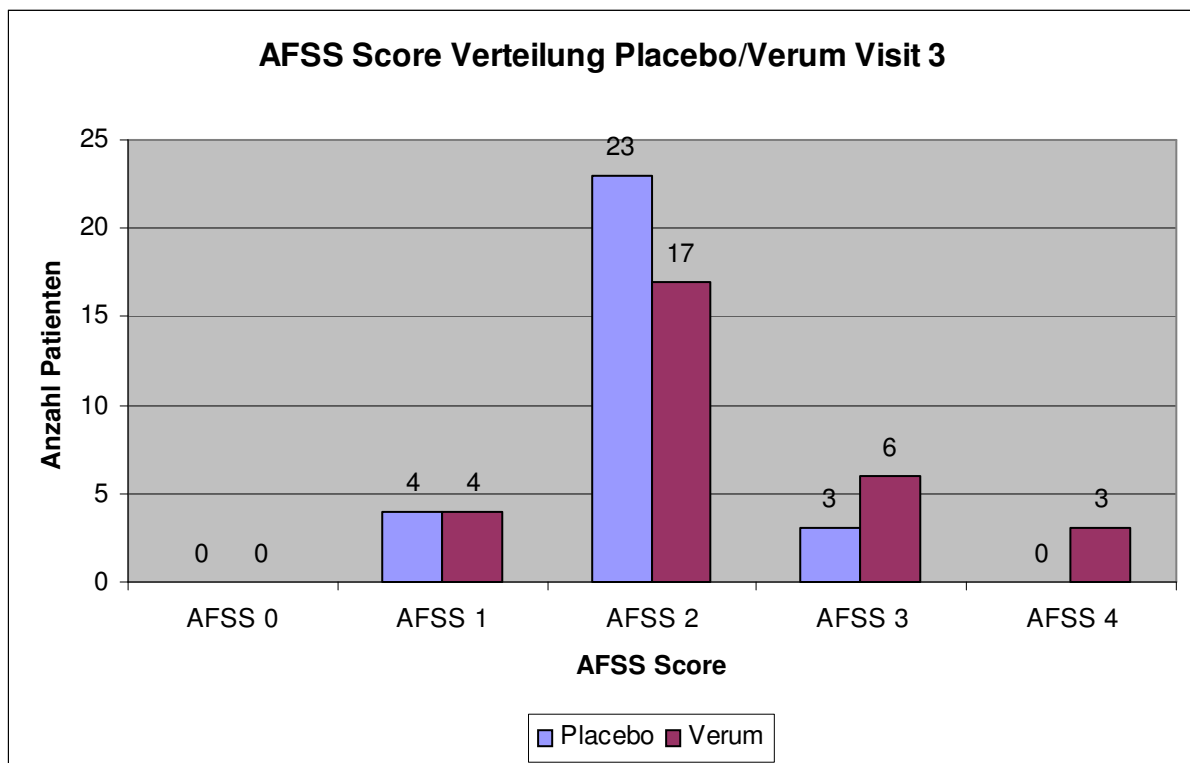
Vergleich des AFS-Score (exakter Fisher-Test) der ITT (PV) Visit 3

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
AFS-Score 0	0	0
AFS-Score 1	4	4
AFS-Score 2	23	17
AFS-Score 3	3	6
AFS-Score 4	0	3

p=0,19

Graphische Darstellung



5.2.3.5 AFS-Score bei Visit 4 (n=60)

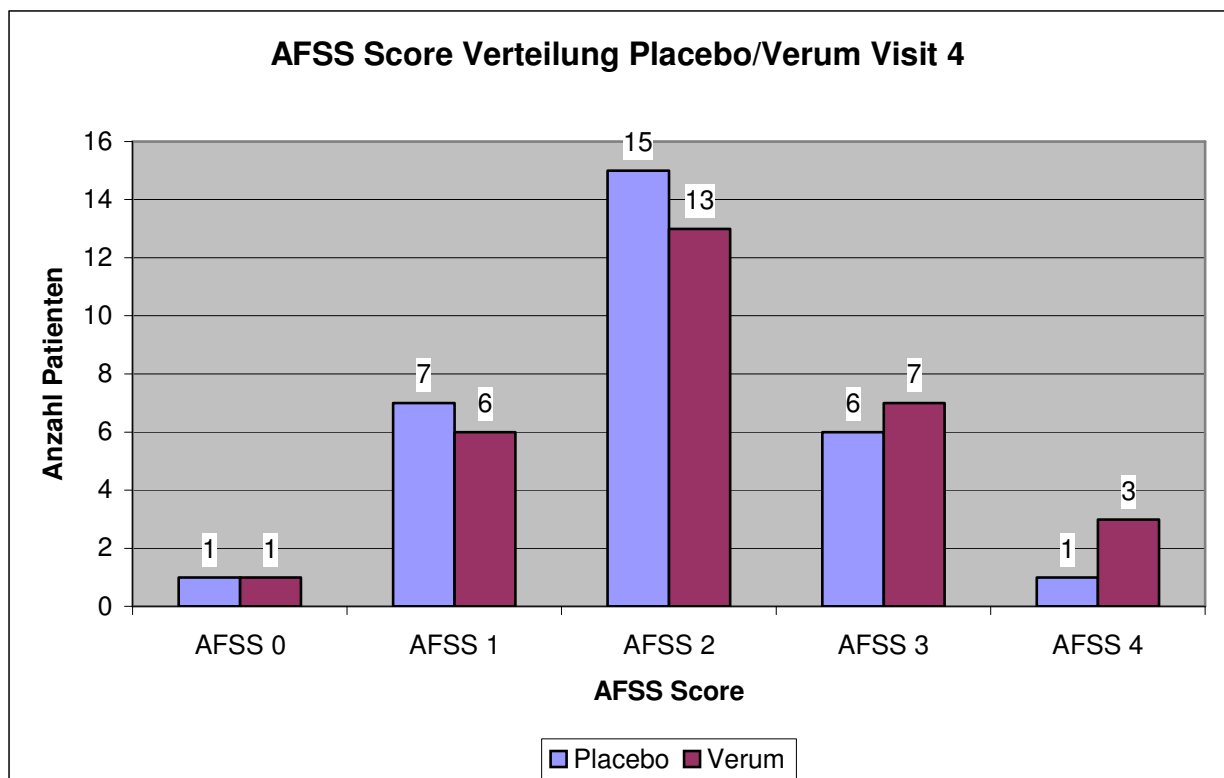
Vergleich des AFS-Score (exakter Fisher-Test) der ITT (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
AFS-Score 0	1	1
AFS-Score 1	7	6
AFS-Score 2	15	13
AFS-Score 3	6	7
AFS-Score 4	1	3

p=0,90

Graphische Darstellung



5.2.3.6 Mykologische Kultur bei Visit 2 (n= 60)

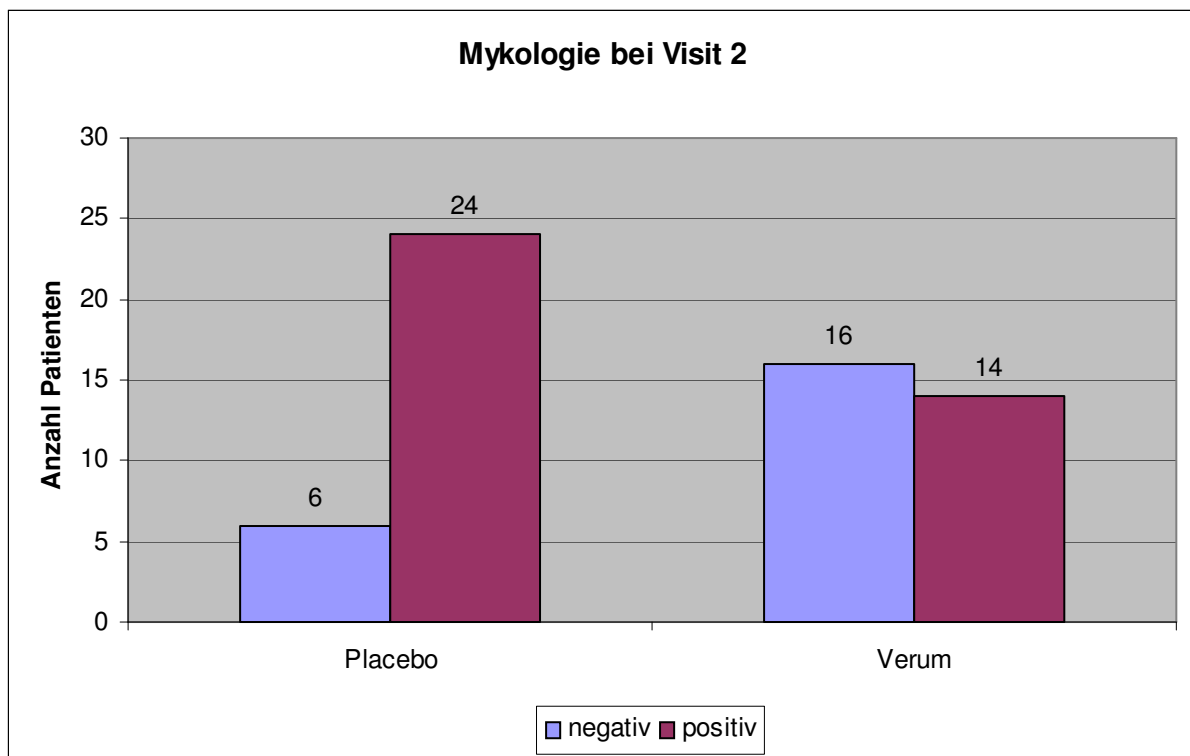
Vergleich der mykologischen Kultur (Chi2 bzw. exakter Fisher-Test) der ITT (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
negativ	6	16
positiv	24	14

p=0,02

Graphische Darstellung



5.2.3.7 Mykologische Kultur bei Visit 3 (n=60)

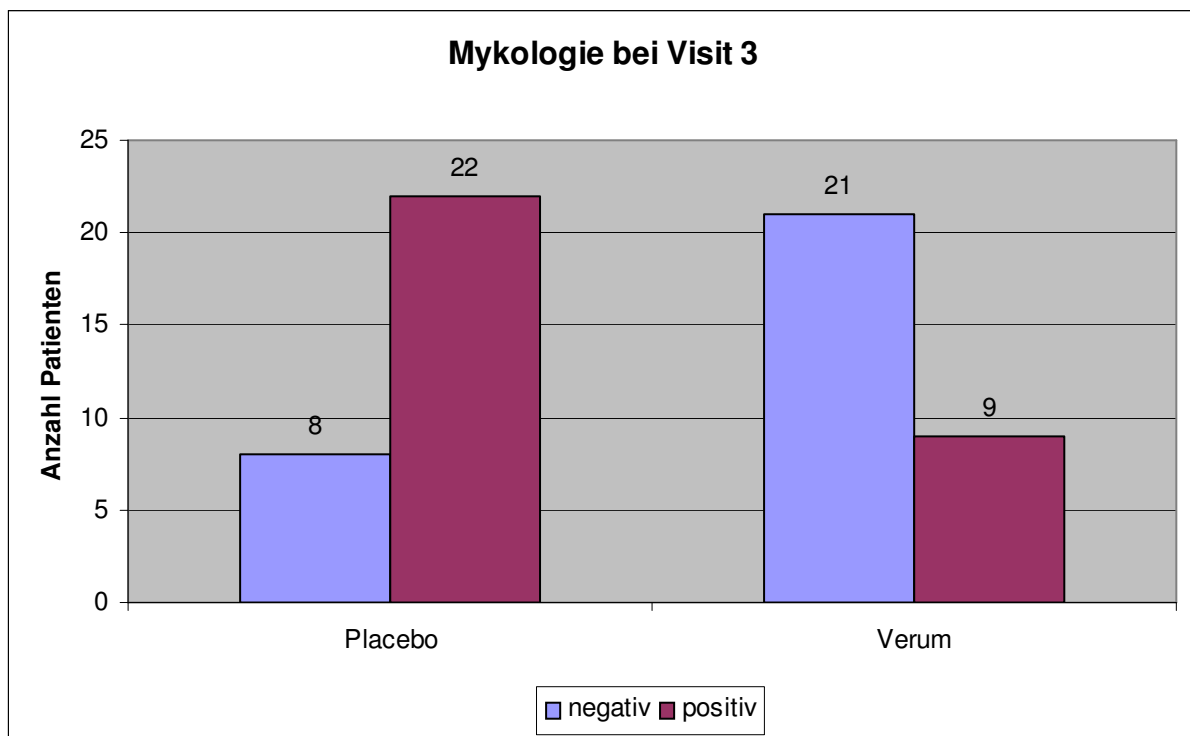
Vergleich der mykologischen Kultur (Chi2 bzw. exakter Fisher-Test) der ITT (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
Negativ	8	21
Positiv	22	9

p=0,002

Graphische Darstellung



5.2.3.8 Mykologische Kultur bei Visit 4 (n=60)

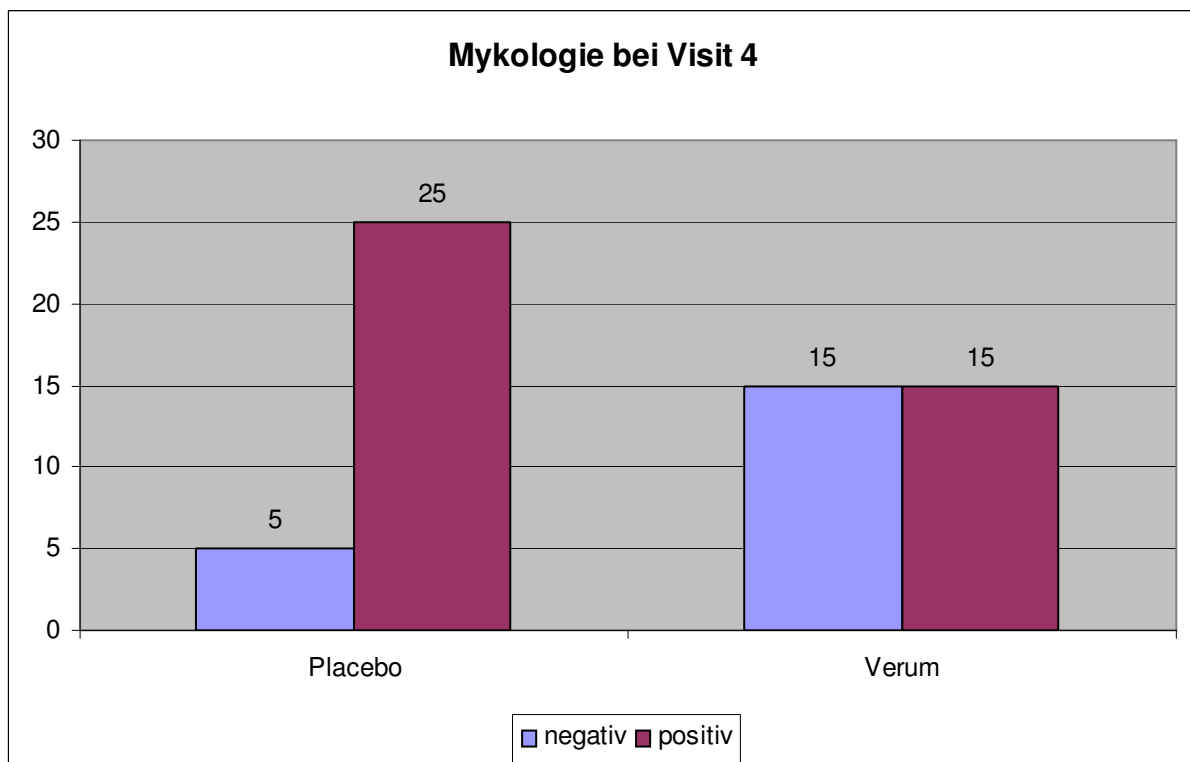
Vergleich der mykologischen Kultur (Chi2 bzw. exakter Fisher-Test) der ITT (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
Negativ	5	15
Positiv	25	15

p= 0,01

Graphische Darstellung



5.2.3.9 Subjektive Zufriedenheit mit der Wirksamkeit der Therapie

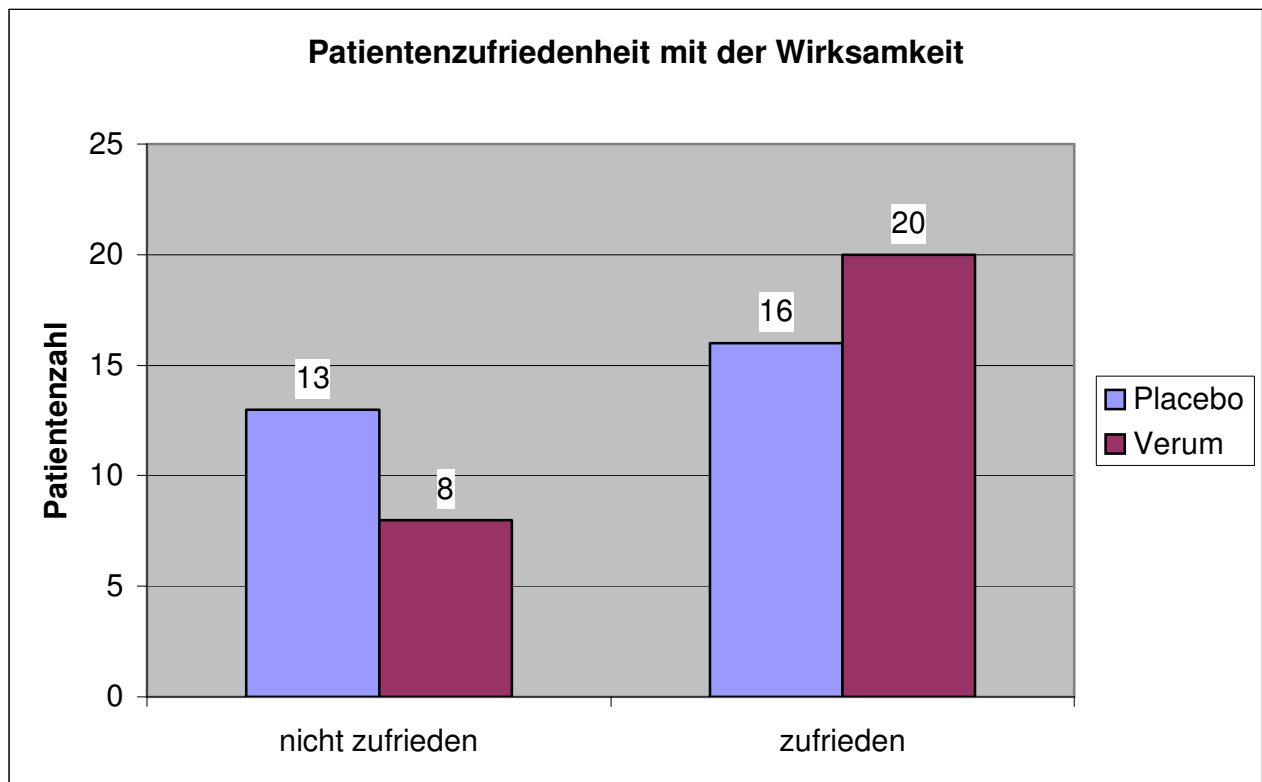
5.2.3.9.1 Patientenzufriedenheit mit der Wirksamkeit der Therapie (Chi2 bzw. exakter Fisher-Test) der ITT (PV) bei Visit 4

Tabellarische Darstellung

	nicht zufrieden	zufrieden	Gesamt
Placebo	13	16	29
Verum	8	20	28

p = 0,27

Graphische Darstellung



5.3 Zusatzauswertung der Patienten mit negativer mykologischer Kultur

Die Zusatzanalyse enthält die Patientenpopulation der delayed exclusions, die trotz negativer Kultur bei Visit 1 eingeschlossen wurden (DEP)

5.3.1 Demographische und andere Baseline-Charakteristika bei Visit 1

5.3.1.1 Deskriptiv nach Alter (n=57)

Vergleich der Altersverteilung der DEP (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo (Alter in Jahren)	Verum (Alter in Jahren)
Mittelwert ± Standardabweichung	43,3±13,53	44,93 ± 12,95
Median	43	41
Range (Minimum – Maximum)	22 - 70	28 – 73

p=0,30

Vergleich der Altersverteilung (Wilcoxon-Rangsummen-Test) zwischen Verum und Placebo (PV) mit exakter Fisher-Test

5.3.1.2 Deskriptiv nach Geschlecht (n=57)

Vergleich des Geschlechts (exakter Fisher-Test) der DEP (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum	Summe
männlich	15	16	31
weiblich	12	14	26
Summe	27	30	57

p =1,0

5.3.1.3 AFS-Score Baseline (n=57)

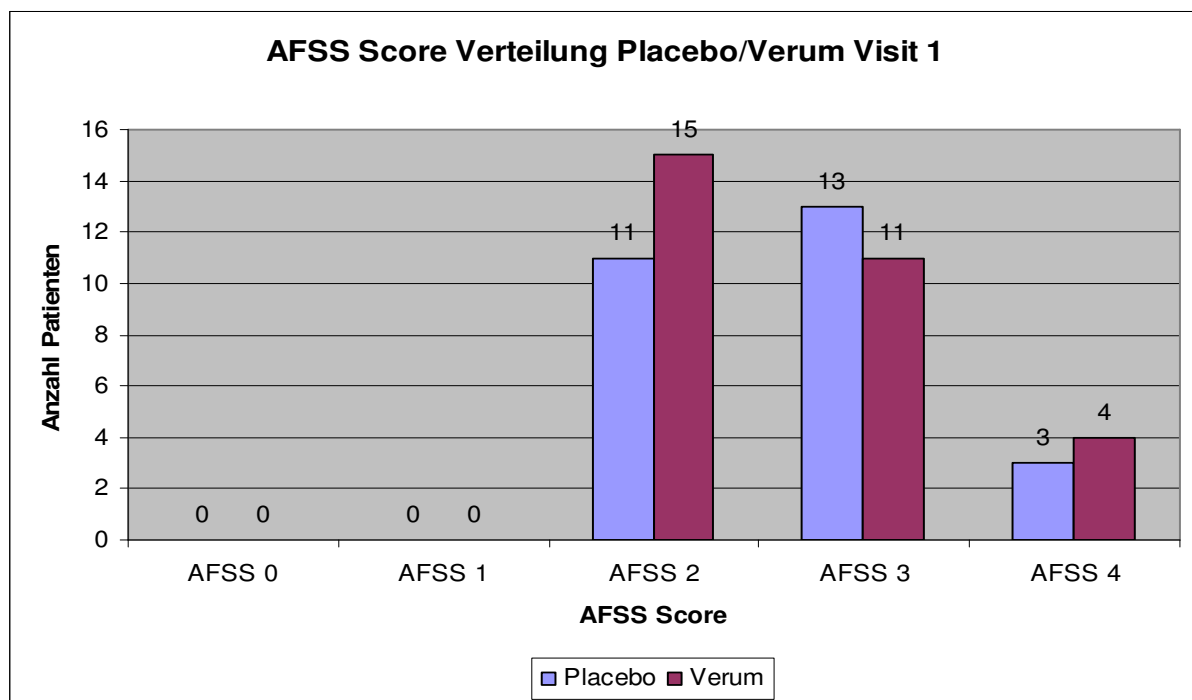
Vergleich des AFS-Scores (exakter Fisher-Test) der DEP (PV) bei Visit 1

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
AFS-Score 0	0	0
AFS-Score 1	0	0
AFS-Score 2	11	15
AFS-Score 3	13	11
AFS-Score 4	3	4

p= 0,71

Graphische Darstellung



5.3.1.4 Mykologie Baseline (n=57)

Die Mykologie der DEP ist bei Visit 1 negativ.

5.3.2 Hauptzielgröße

5.3.2.1 Klinische Wirksamkeit bei Visit 4 (n=54)

Vergleich der klinischen Wirksamkeit (exakter Fisher-Test) der DEP (PV)

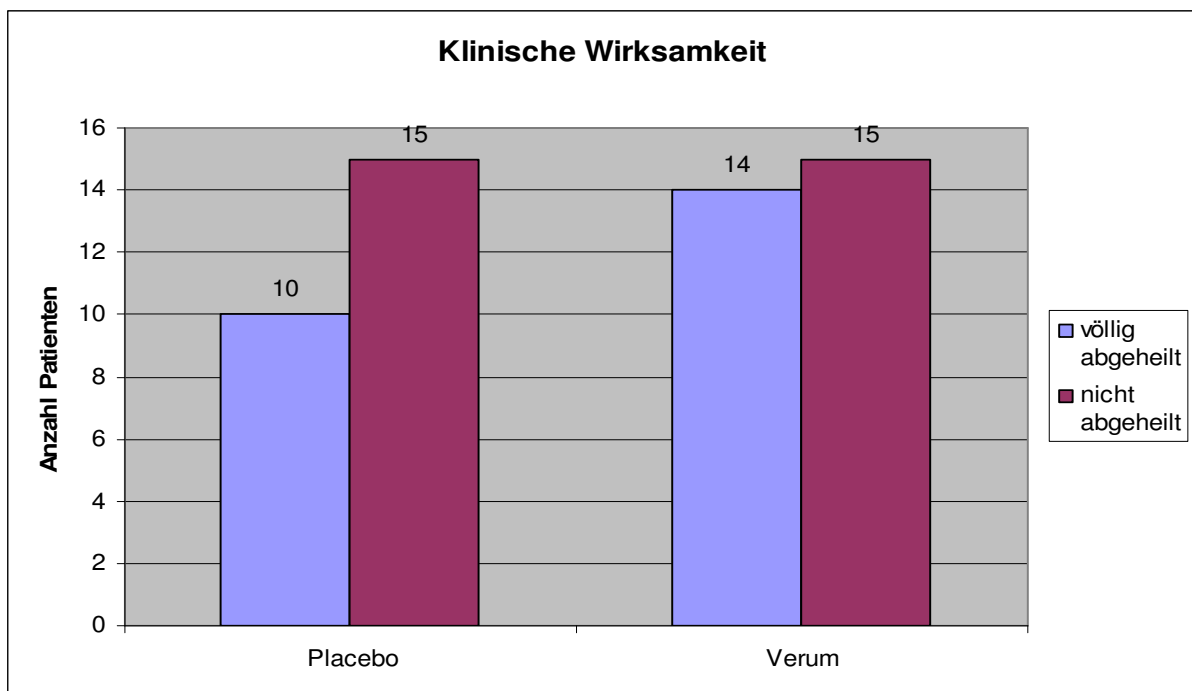
Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum	Gesamt
Klinisch abgeheilt*	10	14	24
Nicht abgeheilt	15	15	30

p=0,59

* Mykologie negativ, AFS-Score bei 0 oder 1, d.h. klinisch und mykologisch abgeheilt

Graphische Darstellung



5.3.3 Nebenzielgrößen

5.3.3.1 Klinische Wirksamkeit bei Visit 2 (n=53)

Vergleich der klinischen Wirksamkeit (exakter Fisher-Test) der DEP (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum	Gesamt
Klinisch abgeheilt*	0	3	3
Nicht abgeheilt	25	25	50

p=0,24

* Mykologie negativ, AFS-Score bei 0 oder 1, d.h. klinisch und mykologisch abgeheilt

5.3.3.2 Klinische Wirksamkeit bei Visit 3 (n=52)

Vergleich des Gesamtscores (exakter Fisher-Test) der DEP (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum	Gesamt
Klinisch abgeheilt*	7	8	15
Nicht abgeheilt	18	18	36

p=1,0

*Mykologie negativ, AFS-Score bei 0 oder 1, d.h. klinisch und mykologisch abgeheilt

5.3.3.3 AFS-Score bei Visit 2 (n=53)

Missing: 4

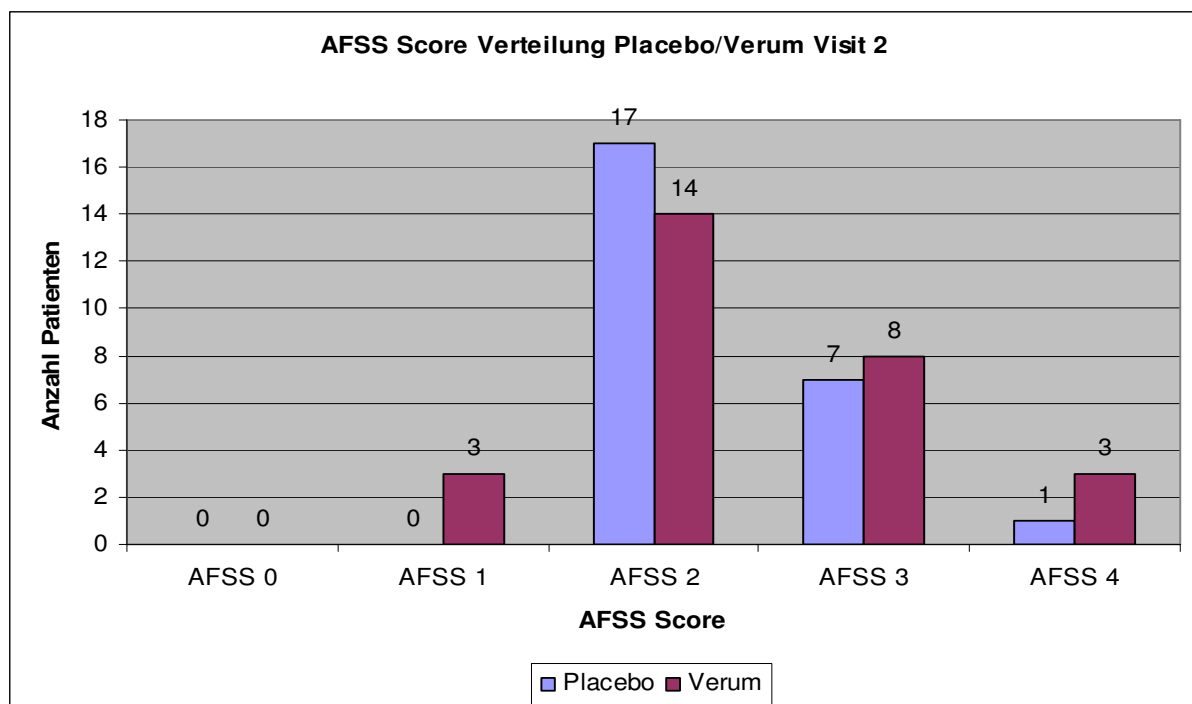
Vergleich des AFS-Score (exakter Fisher-Test) der DEP (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
AFS-Score 0	0	0
AFS-Score 1	0	3
AFS-Score 2	17	14
AFS-Score 3	7	8
AFS-Score 4	1	3

p=0,32

Graphische Darstellung



5.3.3.4 AFS-Score bei Visit 3 (n =52)

Missing: 5

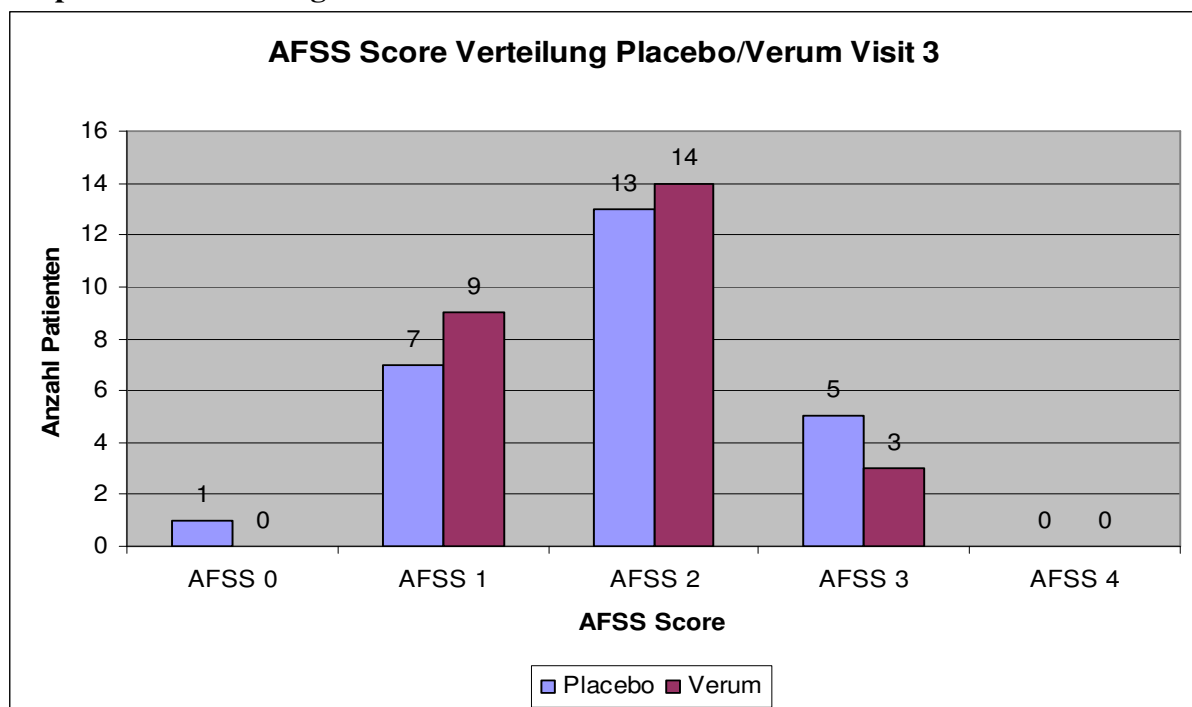
Vergleich des AFS-Score (Chi2 bzw. exakter Fisher-Test) der DEP (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
AFS-Score 0	1	0
AFS-Score 1	7	9
AFS-Score 2	13	14
AFS-Score 3	5	3
AFS-Score 4	0	0

p=0,75

Graphische Darstellung



5.3.3.5 AFS-Score bei Visit 4 (n=54)

Missing: 3

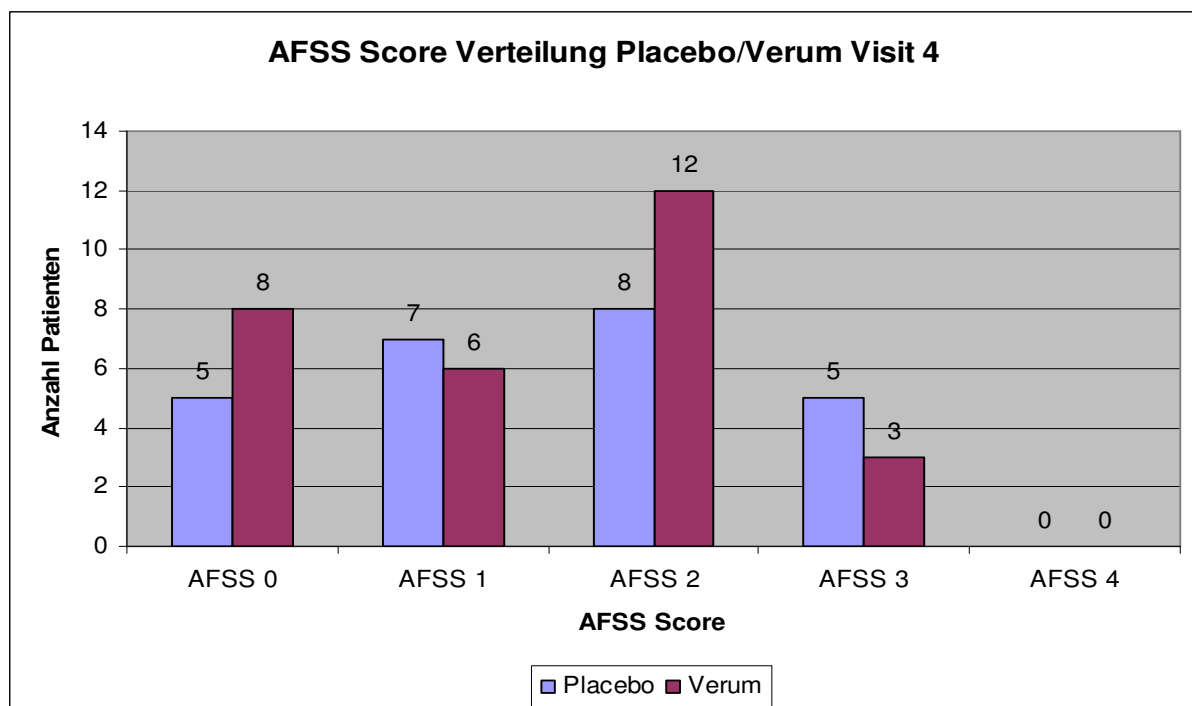
Vergleich des AFS-Score (exakter Fisher-Test) der DEP (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
AFS-Score 0	5	8
AFS-Score 1	7	6
AFS-Score 2	8	12
AFS-Score 3	5	3
AFS-Score 4	0	0

p=0,68

Graphische Darstellung



5.3.3.6 Mykologische Kultur bei Visit 2 (n=53)

Missing: 4

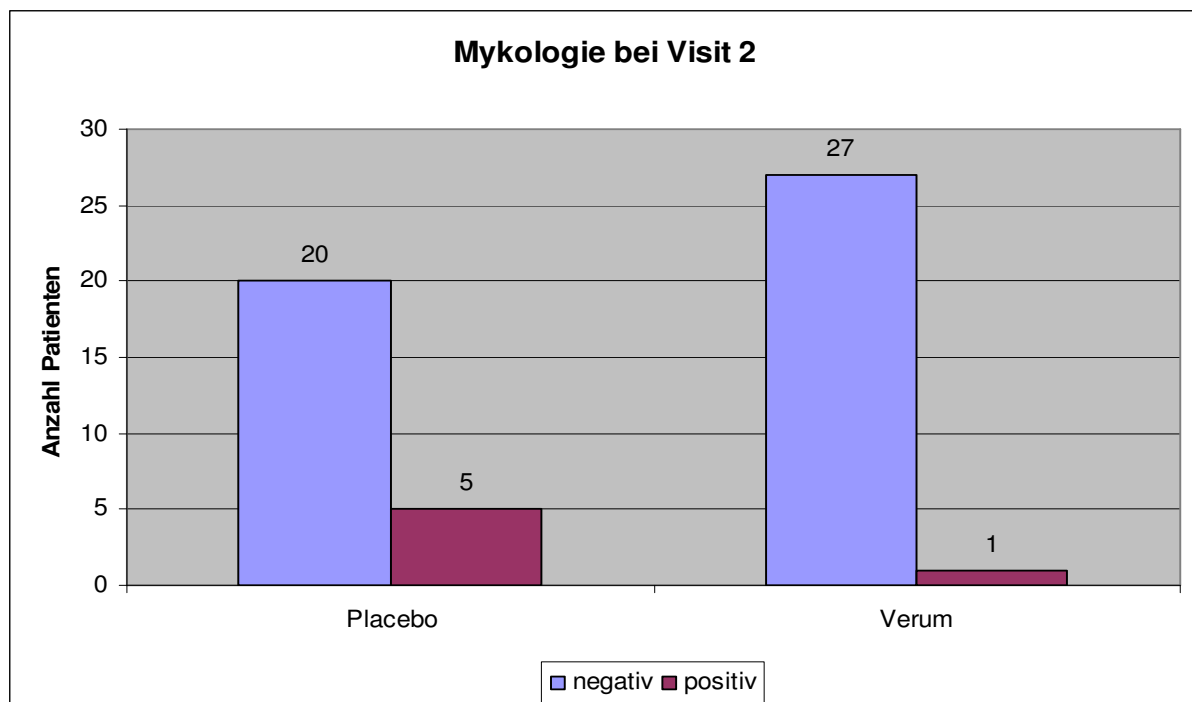
Vergleich der mykologischen Kultur (Chi2 bzw. exakter Fisher-Test) der DEP (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
negativ	20	27
positiv	5	1

p=0,09

Graphische Darstellung



5.3.3.7 Mykologische Kultur bei Visit 3 (n=51)

Missing: 6

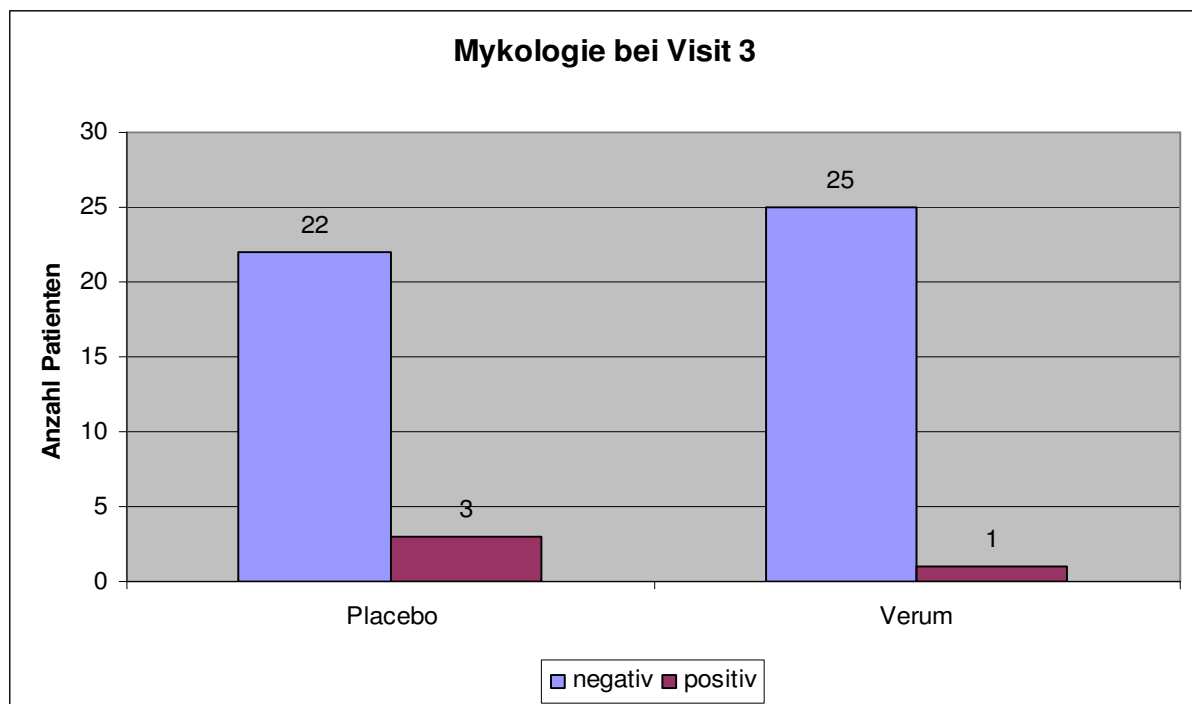
Vergleich der mykologischen Kultur (Chi2 bzw. exakter Fisher-Test) der DEP (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
Negativ	22	25
Positiv	3	1

p=0,35

Graphische Darstellung



5.3.3.8 Mykologische Kultur bei Visit 4 (n=54)

Missing: 3

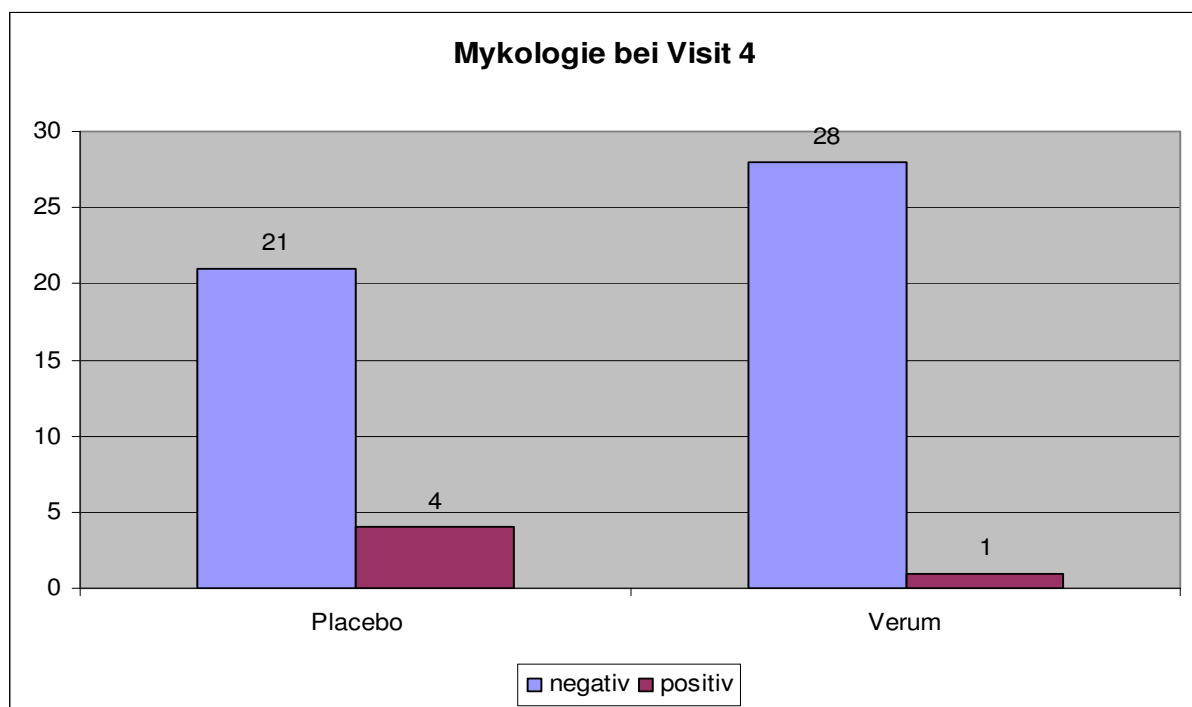
Vergleich der mykologischen Kultur (Chi2 bzw. exakter Fisher-Test) der DEP (PV)

Tabellarische Darstellung

	Placebo	Verum
Negativ	21	28
Positiv	4	1

p= 0,17

Graphische Darstellung



5.4 Sicherheitsanalysen

5.4.1 Umfang der Exposition an der Studienintervention

Alle Patienten erhielten die gleiche Dosierung der Prüfmedikation, d.h. entweder 2 x 3,5cm Salbenstrang Placebo oder Gricin® Creme (100 g enth.: Griseofulvin 5 g) morgens und abends über die Dauer von 4 Wochen.

Alle Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation angewendet hatten, wurden in die Safety Auswertung eingeschlossen.

Insgesamt wurden 120 Patienten, 58 mit Placebo und 62 mit Verum in die Safety Auswertung eingeschlossen.

5.4.1.1 Subjektive Patientenzufriedenheit mit der Verträglichkeit der Therapie bei Visit 4 (n=112)

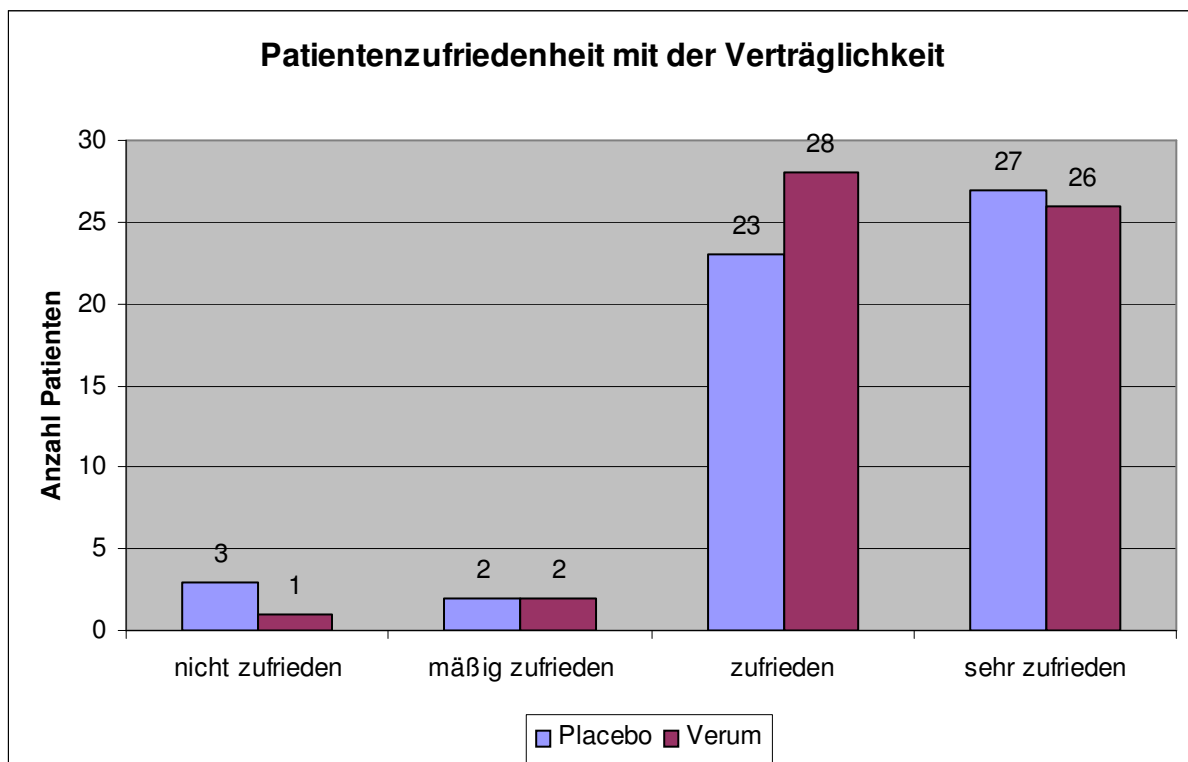
Missing: 7

Tabellarische Darstellung

	nicht zufrieden	mäßig zufrieden	zufrieden	sehr zufrieden
Placebo	3	2	23	27
Verum	1	2	28	26

p =0,71

Graphische Darstellung



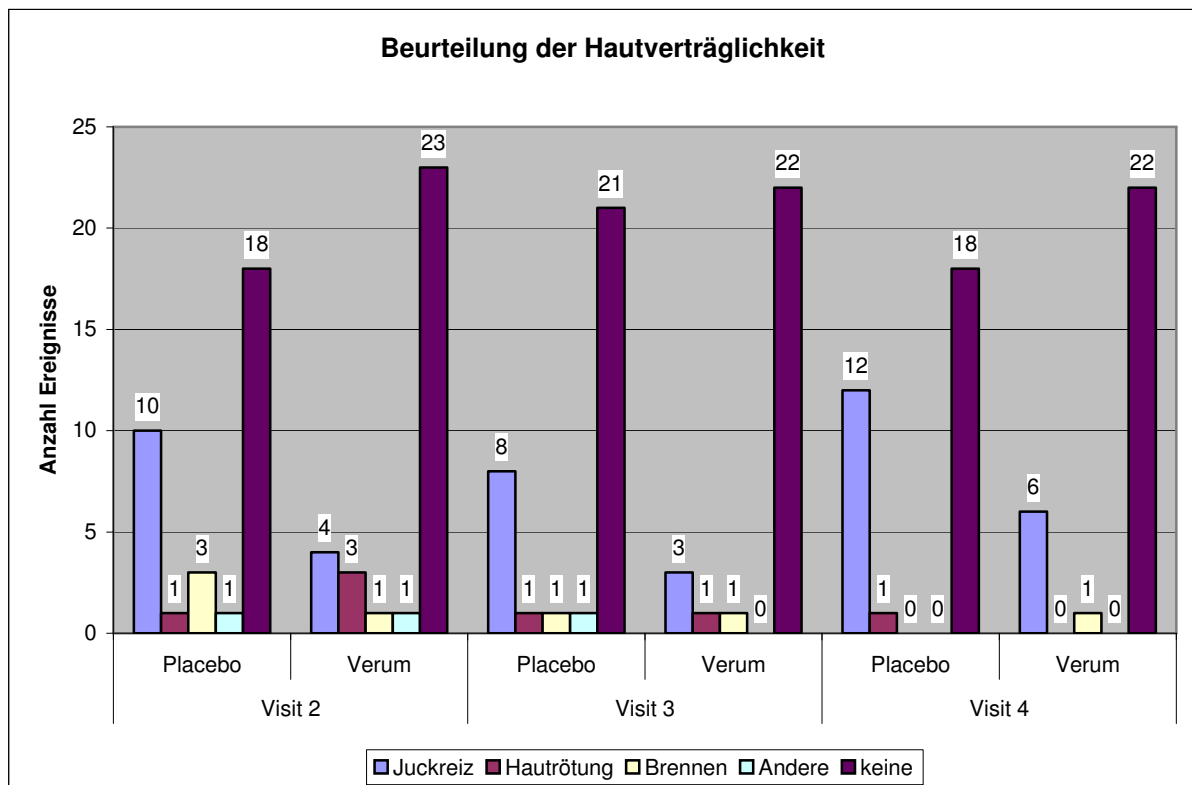
Am Tag 42 war ungefähr die Hälfte der Placebo- und Verumpatienten mit der Therapie zufrieden.

5.4.1.2 Beurteilung der Hautverträglichkeit (n=112)

Tabellarische Darstellung

	Visit 2		Visit 3		Visit 4	
	Placebo	Verum	Placebo	Verum	Placebo	Verum
Juckreiz	10	4	8	3	12	6
Hautrötung	1	3	1	1	1	0
Brennen	3	1	1	1	0	1
Andere	1	1	1	0	0	0
Keine	18	23	21	22	18	22

Graphische Darstellung



6 Diskussion

6.1 Erkrankung

Tinea pedis (Fußpilz oder Sportlerfuß) als häufigste Form der Dermatomykosen hat nach wie vor eine große Bedeutung im dermatologischen Alltag. Viele Patienten leben jahrelang mit mehr oder weniger stark ausgeprägten Symptomen. Zumeist ist die laterale Fußspitze im Interdigitalbereich zwischen dem vierten und fünften Zeh, manchmal gleich mehrere Zehenzwischenräume und gelegentlich auch die Fußsohle betroffen. Bei vielen Patienten kommt es durch unzureichend lange und inkonsequente Behandlung schließlich zu einem Befall der Nägel (Onychomykose). Klinisch zeichnet sich die Tinea pedis durch Erytheme und Vesikel aus, im Interdigitalbereich entstehen Mazerationen, gefolgt von Erosionen und schmerzhaften Rhagaden. Plantar bildet sich zudem eine feinlammelläre Schuppung. Subjektiv begleitet wird diese Infektionserkrankung durch Brennen und quälenden Juckreiz, der als häufigster Grund für den Arztbesuch angegeben wird. Trotz der hohen Inzidenz ist die Tinea pedis keine Bagatellerkrankung. Durch die permanente Verletzung der Hautintegrität kann die Tinea pedis eine Eintrittspforte für schwere bakterielle Infektionen wie Erysipel und Phlegmone etc. darstellen (Roldan et al. 2000). Ursächlich für die Entstehung der Tinea pedis ist häufig ein permanent feuchtes Fußklima, welches in geschlossenen Schuhen wie Arbeitschuhen und Sportschuhen ständig der Fall ist. Auch unzureichendes Trocknen der Füße nach dem Duschen oder Schwimmen und eine fokale Hyperhidrose sowie ein vermindertes Immunsystem kann eine Infektion mit einem Hautpilz begünstigen. Die Feuchtigkeit der Haut erhöht die Chance für eine Infektion durch die verminderte Barriere der erweichten Kornealschicht. Die inkonsequente Therapie ist als die Hauptursache für die hohe Rezidivrate der Tinea pedis anzusehen. Unter der Therapie mit lokalen Antimykotika werden die Symptome zwar rasch besser, allerdings ist durch das tiefe Eindringen der Hyphen die Abtötung dieser und damit die vollständige Ausheilung innerhalb weniger Tage unrealistisch, so dass einzelne übrig gebliebene Erreger zu einem erneuten Rezidiv führen. Daher sollte immer eine ausreichend lange Therapie erfolgen, auch wenn keine Symptome mehr vorhanden sind.

6.2 Erreger

Erreger der Tinea pedis sind in erster Linie Dermatophyten wie *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* und *Epidermophyton floccosum*. Nur in einem geringen Teil kommen Mischinfektionen mit Hefepilzen vor (Aly et al. 1994). Die ausgedehnte Tinea pedis gehört zusammen mit der Tinea capitis und den ausgedehnten Formen der Tinea corporis und Tinea manuum zu den Problemmykosen, die einer kombinierten Behandlung bedürfen.

6.3 Populationsvergleich zwischen ITT und DEP

Ziel der zugrunde liegenden klinischen Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie der Tinea pedis mit Gricin® Creme 2x tgl. zu untersuchen. Die klinische Studie wurde als prospektive Studie mit doppelblindem Studiendesign angelegt und durchgeführt. Da in der Literatur bisher keine Daten zur Wirksamkeit gegenüber Placebo zur Verfügung standen, wurde ein placebokontrolliertes Design gewählt. Verum und Placebo unterschieden ausschließlich im Wirkstoff und nicht in der Cremegrundlage. In diese Studie wurden nur Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine Tinea pedis eingeschlossen. Im Verlauf zeigten sich allerdings nahezu 50% negative Erstmykologien, so dass die Hälfte der Studienpatienten im Nachhinein von der klinischen Studie ausgeschlossen worden sind. Die Zusatzauswertung, nämlich die Untersuchung dieser ausgeschlossenen Gruppe (delayed exclusion), wurde gesondert durchgeführt, um Aussagen über das Studiendesign und die Notwendigkeit von strengen Ein- und Ausschlusskriterien zu untersuchen.

Verglichen werden nun zwei Populationen: die ITT-Population (n=60), in der die randomisierten Patienten aufgenommen wurden, die die Studienmedikationsapplikation nicht mehr als 2x in einer Woche vergessen haben versus der DE-Population (n=57), die randomisiert und auch bis Visit 4 behandelt und bewertet werden, im Nachhinein aber auf Grund einer negativen Mykologie bei Visit 1 von der Auswertung ausgeschlossen werden.

6.3.1 Vergleich der Baseline-Charakteristika

Bei dem Vergleich der Baseline-Charakteristika der beiden Populationen zeigten sich die folgenden Ergebnisse: Die Patienten der DE-Population waren im Durchschnitt etwas älter als die der ITT-Population (ITT: Alter Placebo 42,23, Verum 40,87; DEP: Alter Placebo 43,3, Verum 44,93), Statistische Unterscheide zwischen dem jeweiligen Verum und Placeboarm bestanden nicht (Signifikanz ITT: $n=0,86$; DEP: $n=0,30$).

Die Geschlechtsverteilung der ITT-Population zeigt eine deutliche Verschiebung hin zugunsten der männlichen Patienten (45 M: 15 W), wohingegen sich eine homogenere Verteilung des Geschlechtes in der DE-Population zeigte (31 M: 26 W). Männer scheinen aufgrund der Daten mehr behandlungsbedürftige Mykosen zu haben. Bei Frauen lässt sich der klinische Verdacht einer Mykose oftmals nicht kulturell verifizieren. Möglicherweise liegt eine Mykose bei Männern häufiger vor bzw. es zeigt sich bei Männern häufiger eine ausgeprägte Mykose, die sich dann auch leichter kulturell nachweisen lässt. U.U. lässt sich dies durch Hygiene- oder auch den Modevorstellungen (Sportschuhe) männlicher Probanden erklären. Die Prävalenzzahlen der kulturell gesicherten Tinea pedis beträgt in der Normalbevölkerung je nach Region 2,9 – 8,1%, in der Studie von Roseeuw beträgt die Prävalenz 22%.

Die Verteilung des Baseline AFS-Scores zwischen Verum und Placebo war in beiden Populationen annähernd gleich (ITT: $p=0,72$; DEP: $p=0,71$). Die Baseline Charakteristika der Mykologie waren entsprechend der Zusatzauswertung in der ITT-Population 100% positiv und in der DE-Population 100% negativ.

6.3.2 Vergleich des klinischen Scores im Verlauf

Im Verlauf des AFS-Scores zeigten sich bei beiden Populationen bei Visit 2, Visit 3 und Visit 4 eine Verbesserung des Hautzustandes, allerdings ist der Trend in der DE-Population etwas früher etwas besser, d.h. es kam schneller zu einer insgesamt stärkeren Verbesserung des Hautzustands. Es finden sich in der Population der DE bei Visit 2 und 3 bereits mehr Probanden mit gebessertem Hautzustand als in der ITT-Population. Möglicherweise liegt es daran, dass bei der DE-Population zumeist keine Mykose sondern andere Fußkrankungen eine Rolle spielen, die auf die studienbedingte Zuwendung von regelmäßiger Fußwäsche und Pflege mit Gricin® Creme oder Placebo schon einer Verbesserung zeigten.

6.3.3 Vergleich der mykologischen Ergebnisse im Verlauf

In der Mykologie zeigte sich ein ganz anderer Trend. Bei der ITT-Population waren bei Visit 2 im Verum-Arm 16 von 30 (53,3%) Mykologien und im Placebo-Arm 6 von 30 (20%) Mykologien negativ, bei Visit 3 waren bereits 21 von 30 (70%) Mykologien im Verum-Arm und 8 von 30 (26,6%) im Placebo-Arm negativ, bei Visit 4, also nach 2 Wochen behandlungsfreiem Intervall, waren im Verum-Arm nur noch 15 von 30 (50%) und im Placebo-Arm 5 von 30 (16,6%) Mykologien negativ.

In der DE- Population waren im Verum-Arm bei Visit 2 26 von 27 (96,3%) Mykologien und im Placebo-Arm 20 von 25 (80%) Mykologien negativ, d.h. nach einem ursprünglich negativen kulturellen Ergebnisse fanden sich beim zweiten Kontrolltermin in der DE-Population 6 positive Mykologien aufgetaucht. Nur ein positiv gewordener Proband befand sich im Verum-Arm.

Bei Visit 3 waren noch 25 von 26 (96,2%) Mykologien im Verum-Arm (1 pos. Proband) und 22 von 25 (88%) im Placebo-Arm negativ, bei Visit 4, also nach 2 Wochen behandlungsfreiem Intervall, waren im Verum-Arm 28 von 29 (96,6%) und im Placebo-Arm 21 von 25 (84%) Mykologien negativ. Während der gesamten Therapiedauer und der Nachbeobachtungszeit blieb konstant ein Patient mit positiver Mykologie im Verum-Arm. Innerhalb der gesamten Studienzeit blieben die Mykologieergebnisse der DE-Population sowohl im Verum-Arm als auch im Placebo-Arm weitestgehend konstant, während sich die ITT-Population deutliche positive Veränderungen im Verum-Arm und wenig Schwankung im Placebo-Arm zeigte. Auch diese Ergebnisse unterstützen den im Studiendesign definierten Ausschluss der Patienten der DE-Population.

6.3.4 Beurteilung der klinischen Wirksamkeit

Die Ergebnisse aus klinischem Verlauf mittels der Erhebung des AFS-Scores und den Ergebnissen der Mykologie bilden laut Definition die klinische Wirksamkeit.

In der ITT-Population gibt es eine gute Korrelation zwischen Hautzustand (AFS-Score) und der Mykologie, so dass, auch wenn die Ergebnisse nicht sehr eindeutig sind, immer noch einen klaren Trend zur Heilung und Verbesserung des Hautzustandes und somit eine überlegene Wirksamkeit des Präparates zu erkennen ist.

In einer Gruppe ohne positive Mykologie ist somit auch der AFS-Score als Bewertungskriterium hinfällig, da dieser die Qualität und Quantität der Hautveränderungen unzureichend genau beschreibt. Insgesamt ist er jedoch für die Bewertung einer Fußmykose ganz gut geeignet, allerdings ohne Mykologie nicht aussagekräftig, da die Kriterien „Rötung“ und „Schuppung“ auch auf andere Fußkrankungen anzuwenden sind.

In der DE-Population korrelieren AFS-Score und Mykologie nicht. Während beim AFS-Score ein Verbesserungstrend sichtbar ist, bleibt die Mykologie ab Visit 2 weitestgehend konstant. Hier zeigt sich noch einmal klar, wie selektiv der AFS-Score als Score für Fußkrankungen und insbesondere für die Tinea pedis anzuwenden ist.

Es stellt sich die Frage, warum der klinische Verlauf in der DE-Population trotzdem noch gut ist. Viele Fußkrankungen entstehen durch mangelhafte Aufmerksamkeit und Pflege bei eventueller Disposition und daraus resultierender Schädigung der Hautoberfläche. Man muss bei der DE-Population davon ausgehen, dass die Patienten bei Studienbeginn nicht an einer Fußmykose durch Dermatophyten, sondern an einer anderen entzündlich, schuppigen Fußkrankung litten. So kommen z.B. Ekzemerkrankungen, die Psoriasis, sowie das Keratoma sulcatum differentialdiagnostisch in Frage.

Im klinischen Alltag wird deutlich, welchen Einfluss regelmäßige Pflege, im hiesigen Fall die 2 x tgl. Reinigung der Füße mit milden Reinigungssubstanzen und anschließendes Eincremen mit Verum oder auch Placebo auf den Hautzustand allgemein und speziell auf den der Füße hat. Man erkennt an diesen Ergebnissen deutlich, wie wichtig es war, das Kriterium der delayed exclusions festzulegen. Während in der ITT-Population im Verlauf deutliche Veränderungen in Richtung einer Abheilung sichtbar waren und sie somit die besseren Ergebnisse hat, zeigte sich die DE-Population weitestgehend konstant. Dass es hier zu weiteren positiven Mykologien im Verlauf gekommen ist, kann seine Ursache in einer falsch-negativen Mykologie bei Visit 1 haben. Es scheint also, dass es für eine klinische Studie wie diese wichtig ist, die Mykologie als hartes und unumgängliches Kriterium festzulegen, da die DE-Population trotz ähnlichem klinischen Verlauf (AFS-Score) starke Differenzen im mykologischen Verlauf zeigen. Würden diese nicht ausgeschlossen werden, würde dieser Teil der Studienpopulation die gesamten Ergebnisse verwässern und somit weniger eindeutig machen.

6.3.5 Vergleich von Placebo zu Verum in der DE-Population

Weiterhin ist zu diskutieren, wie sich in der DE-Population Verum gegen Placebo verhält. Hier sieht man im Verum-Arm eine marginal bessere Abheilung als im Placebo-Arm, weitestgehend kann man die Werte in puncto Abheilung als ausgeglichen bezeichnen. Dieses Ergebnis beschreibt zutreffend die selektive Wirkung von Griseofulvin mit seinem einzigartigen Wirkprinzip auf Dermatophyten und beweist, dass Griseofulvin keine weitere z.B. hemmende Wirksamkeit auf Bakterien, Hefe- oder Schimmelpilze hat. Es sagt aber auch aus, dass die Cremegrundlage von Gricin®-Creme äußerst gut verträglich ist und eine gute pflegende Potenz besitzt.

6.3.6 Diskussion des Studiendesigns

Um die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes zu untersuchen, wurde ein placebokontrolliertes Studiendesign gewählt. Zum einen muss der Effekt des Wirkstoffes gegen den Placeboeffekt abgegrenzt werden, zum anderen ist der Vergleich zu Placebo wichtig, um die Häufigkeit und evtl. den kausalen Zusammenhang eines unerwünschten Ereignisses zum Verumpräparat herstellen zu können. Es wurde eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt. Durch ein doppelblindes Studiendesign soll ausgeschlossen werden, dass weder der Patient selbst beeinflusst wird noch dass der Patient den Arzt beeinflusst, noch dass der Arzt den Patienten in die eine oder andere Richtung beeinflusst. Eine Randomisierung wurde gewählt, um eine Strukturgleichheit zwischen der Verum- und Placebogruppe zu erreichen.

Vor allem das Ergebnis der Mykologie erwies sich als hartes Kriterium und damit sinnvoll, da die klinischen Kriterien nicht eindeutig sind. So kommen als Differentialdiagnosen zu Tinea pedis auch die bakterielle Infektion der Zehenzwischenräume, das dyshidrosiforme oder auch hyperkeratotisch-rhagadiforme Fußekzem sowie das Keratoma sulcatum in Betracht, welches sich klinisch oft nur schwer abgrenzen lässt. Hier stellt sich die Frage, ob der AFS-Score als klinischer Diagnosescore wirklich so ein günstiger Diagnosescore ist, da die zu erfassenden Kriterien Erythem und Schuppung von Interdigitalräumen (Anzahl) und Planta nicht eindeutig und nicht ausschließlich auf die Tinea pedis zuzuordnen sind. Dazu kommt, dass sich laut Literatur in ca. 30% der untersuchten Hautproben kein Pilz anzüchten lässt, was sich durch z.B. Verunreinigungen mit Schimmelpilzen oder Bakterien aus der Hautprobe erklären lässt, die

durch ihr rascheres Wachstum den Nährboden überwuchern. Im Verlauf zeigte sich dann, dass einzelne Patienten eine positive Mykologie in Visit 2-4 zeigten, obwohl die Mykologie bei Visit 1 fälschlicherweise negativ war. Dies entspricht nur ca. 10% der Kontrollgruppe der delayed exclusions. Wir untersuchten dieses Patientengut noch einmal gesondert, stellten dann aber fest, dass von diesen 7 Patienten 6 mit Placebo behandelt wurden und somit keine Aussagekraft zur Therapie haben.

Was sagen diese Ergebnisse nun über das Studiendesign aus. Primär kann man festhalten, dass sich die Festlegung einer DE-Population für diese Indikation und diese Intervention bewährt hat. Der Einschluss der delayed exclusions hätte die Studienstärke nicht erhöht und ergibt also keinen zusätzlichen Benefit.

6.3.7 Wirksamkeit von Griseofulvin

Die erhobenen Daten der klinischen Studie bestätigen die Wirksamkeit von Griseofulvin bei Mykosen, die durch Dermatophyten verursacht werden. Der klinische Gesamtscore, beeinflusst durch den Verlauf des klinischen Scores (AFS-Score), verminderte sich in beiden Armen, d.h. sowohl unter Verum als auch Placebo kam es zu einem Rückgang der klinischen Symptome ($p=1,0$). Unter Gricin® Creme kam es zu einem deutlichen Rückgang der Besiedlung mit Fadenpilzen. Nach 4 Wochen Therapie und 2 Wochen Nachbeobachtung fand sich eine negative Mykologie bei 15 (54 %) Patienten im Verum und 5 (17 %) Patienten im Placeboarm ($p=0,003$). Die Wirksamkeit von topischem Griseofulvin war im Vergleich zum Placebo also signifikant. Im Vergleich zu andern topischen Antimykotika wie Azolen zeigt Griseofulvin allerdings keinen Wirksamkeitsvorteil. Es konnte in einer Vergleichsstudie mit Mykontral® Creme (Tioconazol), die ebenfalls placebokontrolliert durchgeführt wurde (nicht veröffentlichte klinische placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tioconazol, dEBM, Charité, Berlin), gezeigt werden, dass Mykontral® mit 56,3 % in der Hauptzielgröße eine deutlich raschere und bessere klinische Wirksamkeit zeigt. Weiterhin besitzen Azole auch einen hemmenden Einfluss auf bestimmte Bakterien wie z.B. Corynebakterien und gramnegative Keime, der bei Griseofulvin fehlt. Insgesamt ergibt sich hieraus ein sehr eingeschränktes Einsatzgebiet für Griseofulvin, da es sich bei infektiösen Erkrankungen der Fußhaut häufig um Mischinfektionen handelt.

6.3.8 Verträglichkeit von Griseofulvin

Griseofulvin ist ein sehr gut verträgliches Medikament mit keinerlei lokalen oder systemischen Nebenwirkungen. Unter der Therapie mit Gricin® kam es zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen, welche in Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Die Sicherheit dieses topischen Präparates wird auch durch die ergänzenden Informationen des Herstellers bestätigt. Hier eröffnet sich ein Einsatzgebiet von topischem Griseofulvin zum Beispiel bei einer Kontaktallergie auf andere antimykotische Wirkstoffe oder bei sehr empfindlicher Haut.

7 Zusammenfassung

Diese Arbeit verwendet die Daten einer klinisch kontrollierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von topischem Griseofulvin (Gricin® Creme) zur Behandlung einer interdigitalen Mykose (Tinea pedis). Bisher lagen zur Wirksamkeit und Sicherheit keine klinisch kontrollierten Studien vor. In dieser Studie wurden Patienten mit negativer mykologischer Kultur bei Visit 1 nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen (DE-Population). Die Arbeit analysiert im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse die DE-Population (delayed exclusion, Patienten mit negativer mykologischer Kultur bei Beginn der Studie an Visit 1) hinsichtlich des Heilungserfolges im Vergleich zu der ursprünglichen Patientenpopulation (ITT) mit positiver mykologischer Kultur bei Beginn der Studie.

Das Hauptzielkriterium der klinischen Studie war die mykologische *und* klinische Abheilung nach vier Wochen Behandlungsdauer mit der 2 x täglichen Applikation von Gricin®-Creme oder Placebo auf die gesamte Fußsohle und die Interdigitalregion und zweiwöchiger Nachbeobachtungszeit. Die Sicherheit wurde durch die Erfassung von unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen an den Kontrollterminen (Tag 7, Tag 28 und Tag 42) überprüft.

Insgesamt wurden 120 Patienten in die Studie eingeschlossen 60 Patienten wurden in der ITT ausgewertet, 57 in der DE-Population. In der ITT-Auswertung verminderte sich der klinischer Gesamtscore, beeinflusst durch den Verlauf des klinischen Scores (AFS-Score), nach 4 Wochen Therapie und 2 Wochen Nachbeobachtung in beiden Armen, d.h. sowohl unter Verum als auch Placebo kam es zu einem Rückgang der klinischen Symptome ($p=1,0$). Deutliche Unterschiede fanden sich in der Mykologie. Hier fand sich nach vier Wochen Therapie und zwei Wochen Nachbeobachtung eine negative Mykologie bei (54 %) Patienten im Verumarm und (17 %) Patienten im Placeboarm ($p=0,003$).

Die Arbeit vergleicht die ITT (intent-to-treat) Population mit der DE (delayed exclusion) Population. Die DE-Population wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse analog der ITT-Population ausgewertet. Im Verlauf des AFS-Scores zeigten sich bei beiden Populationen im Rahmen der Kontrolltermine eine Verbesserung des Hautzustandes.

Die Mykologie zeigt in der ITT-Population bei Visit 4, also nach 2 Wochen behandlungsfreiem Intervall, im Verum-Arm (50%) und im Placebo-Arm (16,6%) einen negativen Befund ($p=0,01$). In der DE-Population waren bei Visit 4 im Verum-Arm 96,6% und im Placebo-Arm 84% der Mykologien negativ ($p=0,17$). Innerhalb der gesamten Studienzeit blieben die Mykologieergebnisse der DE-Population sowohl im Verum-Arm als auch im Placebo-Arm weitestgehend parallel konstant, während sich die ITT-Population ein Rückgang der positiven Mykologien im Verum-Arm und mehr oder weniger unveränderte Befunde im Placebo-Arm zeigten. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass der Ausschluss der meisten Patienten der DE-Population zu Recht erfolgte. Ein Einschluß dieser Patienten in die Auswertung hätte nur wenige echte Patienten mit Tinea pedum der Population zugeführt. Die Studienergebnisse wären verwässert worden.

Unbefriedigend bleibt die hohe Quote an negativen Mykologien bei der Erstkultur. Diese hohe Quote führte zu einer für die Wirksamkeitsanalyse unnötigen Erhöhung der Patientenzahl. Um hier in weiteren Studien zu hohe Kosten zu vermeiden, muss überlegt werden, wie die Anzahl der Patienten mit positiver Kultur in der Studie erhöht werden kann. Eine Lösung wäre hier u.U. eine der Kultur vorgeschaltete mikroskopische Untersuchung auf Myzel, um durch die kombinierte Testung die Sensitivität zu erhöhen.

8 Literaturverzeichnis

1. Aly R, Bayles CI, Oakes RA, et al. Topical griseofulvin in the treatment of dermatophytosis. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 43-46
2. Boboschko I, Jockenhöfer S, Rzany B, et al. Hyperhidrosis as risk factor for tinea pedis. *Hautarzt*. 2005 Feb; 56(2): 151-5.
3. Böhlen LM, van Rooijen MM, Braathen LR. Übersicht über Bedeutung, Häufigkeit, Klinik und Behandlung der Tinea pedis. *Schweiz Med. Forum* 2001; 35: 875-79
4. Braun W; Wozniak K-D. Klinisches Gutachten zur Wirksamkeit von Gricin-Salbe bei epidermalen, durch keratinophile Pilze hervorgerufene Mykosen der Haut. *Hautklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg* 1976
5. Böhme H; Ziegler H. Untersuchungen über die Wirkung von Griseofulvin auf *Microsporon canis*. *Mykosen* 1960; 3: 57-69
6. Caceres Rios H, Rueda M, Ballona R, et al. Comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of tinea capitis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(1 Pt 1): 80-4
7. Cohen AD, Wolak A, Alkan M, et al. AFSS: Athlete's foot severity score. *Mycoses* 2002; 45: 97-100
8. Elewski B, Hay RJ: International summit on cutaneous antifungal therapy. Boston, Massachusetts, November 11-13, 1994. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 816-822
9. Frey JR; Geleick H. Zur Wirkung von lokal (epicutan) appliziertem Griseofulvin auf die experimentelle Meerschweinchen-Trichophytie. *Dermatologica* 1960; 121: 265-278
10. Friedrich E, Brandt E, Borchhardt K, et al. Zur lokalen Behandlung oberflächlicher Dermatophytien mit Gricin. *Der Hautarzt* 1966; 17: 368-70

11. Forth, Henschler, Rummel. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8 überarb. Auflage, Urban & Fischer. 2001
12. Grimmer H. Griseofulvin. Mykosen 1969; 3: 124 –136
13. Gupta AK, Adam P, Dlova N, et al. Therapeutic options for the treatment of tinea capitis caused by Trichophyton species: griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafine, itraconazole, and fluconazole. *Pediatr Dermatol* 2001; 18(5): 433-8
14. Hauck H. Antimyzetika. In: O P Hornstein und E Nürnberg: Externe Therapie von Hautkrankheiten. Thieme Stuttgart. 1985; S. 152
15. Heite H-J, Janke D. Griseofulvin. *Dtsch med Wschr* 1959; 84: 2202-06
16. Höfer W, Hönemann W, Koch E, et al. Zur Behandlung der Dermatomykosen mit Gricin-Salbe. *Das Deutsche Gesundheitswesen* 1968; 23: 1370-74
17. Janke D. Zur Griseofulvin-Behandlung in der Praxis. *Mykosen* 1966; 9: 2211-2
18. Kejda J. Gricin® (Griseofulvin)-Salbe in der Therapie superfizieller Dermatophytosen. *Medicamentum* 1983; 65: 20-23
19. King C T, Rogers PD, Cleary J D, et al. Antifungal therapy during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1998; 27(5): 1151-60
20. Monatana JB, Scher RK. A double-blind, vehicle-controlled study of the safety and efficacy of Fungoid Tincture in patients with distal subungual onychomycosis of the toes. *Cutis* 1994; 53: 313-316
21. Mücke G. Ergebnisse der lokalen Gricintherapie bei Epidermophytien: *Zeitschrift für Militärmedizin* 1969; 2: 111 – 113
22. Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. überarb. Auflage. Wiss. Verl. Gesellschaft mbH Stuttgart 2001

23. Niedner, Ziegenmeyer. Dermatika. Wiss. Verl.Gesellsch. mbH Stuttgart 1992
24. Riehl G, Hekele K, Lofferer O. Erfahrungen mit dem peroral wirksamen Antimykotikum Griseofulvin. Derm Wschr 1960; 141: 161-71
25. Rieth H. Antimykotika - unter besonderer Berücksichtigung des Griseofulvins: Der Hautarzt 1961; 12: 193 – 200
26. Roder; Härtel S; Kubisch Ch; et al. Klinisches Gutachten zur Anwendung von Gricin-Salbe im Vergleich zu Afungin-Salbe W. Hautabteilung der Poliklinik der Medizinischen Akademie “Carl Gustav Carus” Dresden 1975
27. Roldan YB, Mata-Essayag S, Hartung C: Erysipelas and tinea pedis. Mycoses. 2000; 43(5):181-3.
28. Roos TC; Roos S; Merk HF. Antimycotics: pharmacology, side effects and clinical use.Z Hautkr 2001; 76 No 3: 138 – 52
29. Roseeuw D. Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists. JEADV 1999; 12 (Suppl 1): S6-S9
30. Rzany B; Sterry W; Mayser P et al. Klinische Prüfung: Randomisierte, placebokontrollierte klinische Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Griseofulvin (Gricin® Creme) in topischer Anwendung bei Tinea pedis. dEBM, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin 2004
31. Rzany B. Mykontral® Creme; nicht veröffentlichte klinische placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tioconazol. dEBM, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin 2004
32. Sturm W. Ergebnisse bei äußerlicher Gricin®-Behandlung von Dermatophytien. Derm Wschr 1968; 154(4): 73-80

33. Tietz HJ, Sterry W. Antimykotika von A – Z. Klinik und Pharmakologie auf einen Blick. Blackwell Wissenschaft, 2. neubearbeitete Auflage 2002
34. Toskin IA, Galustyan SM: Factors influencing epidemic process in foot mycoses. Vestn Dermatol Venerol 2001; 6: 15-19
35. Weisberg E. Interactions between oral contraceptives and antifungals/antibacterials. Is contraceptive failure the result? Clin Pharmacokinet 1999; 36(5): 309-13
36. Wohlrab J: Klinisches Gutachten. Double-blind, randomized, vehicle-controlled, local tolerability study for the application of topical dermatological preparations in healthy volunteers. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 2003
37. Wozniak K-D, Friedrich E, Janik G. Griseofulvin-Salbenbehandlung superficieller Trichophytien. Mykosen 1970; 13(9): 427-34
38. Wozniak K-D. Lokalbehandlung von Epidermophyten und superfiziellen Trichophyten mit Gricin®-Salbe LAW. Medicamentum 1977; 18: 83-85
39. Zarowny DP, Rogers RS, Tindall JP. Evaluation of the effectiveness of griseovulvin, tolnaftate and placebo in the topical therapy of superficial dermatophytoses. J Invest Dermatol 1975; 64: 268-272

9 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wäre nicht zustande gekommen, wenn ich nicht großartige Unterstützung und Hilfe gehabt hätte.

An erster Stelle sei Herrn Prof. Dr. Berthold Rzany herzlich gedankt für die Übernahme und Betreuung meiner Dissertation.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern der dEBM der Charité Berlin, die mit unermüdlicher Geduld bei der Durchführung und Auswertung der zugrunde liegenden klinischen Studie wertvolle Hilfe geleistet haben, insbesondere Herrn Ronald Sinkgraven, Herrn Tobias Gottermeier und meiner Kollegin Frau Annkatrin Born.

Mein Dank gilt auch den Kolleginnen Dr. Wiebke Thoma und Dr. Heike Voss, die die Patienten des Giessener Zentrums unter der Leitung von Herrn Prof. Peter Mayser betreut haben.

Auch danke ich den Patienten, die sich an der Teilnahme der klinischen Studie so zuverlässig beteiligt haben.

Meinen Dank an Martin Fünkele für die Geduld, Unterstützung und Aufmunterung in der „heißen Phase“.

Zum Schluss möchte ich meinen Eltern Gerhard und Silvia Jockenhöfer danken, die mich in meiner Berufswahl immer unterstützt haben.

Ebenso sei allen denen ein Dankeschön ausgesprochen, die nicht namentlich Erwähnung fanden, aber zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

10 Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Version nicht veröffentlicht.

11 Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Bielefeld, den 23.01.2009

Simone Fünkele