

H. Tronnier¹
M. Herling¹
M. Wiebusch¹
U. Heinrich¹
N. Becker²

Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung von Bifonazol

Studies on the Antiphlogistic Effect of Bifonazole

Zusammenfassung

In zwei neuen Untersuchungen wurde die entzündliche Wirkung von Bifonazol an hautgesunden Probanden getestet. Sowohl im Histamin-Quaddeltest als auch nach UV-Bestrahlung zeigte sich eine mit Hydrokortison vergleichbare antiphlogistische Wirkkompetenz des antimykotischen Wirkstoffs Bifonazol (Canesten® Extra Bifonazol). Die entzündungshemmende Wirkung von Bifonazol wurde darüber hinaus mittels thermografischer Aufnahmen erfasst, um exemplarisch den Entzündungsverlauf bei Patienten mit ausgeprägter Tinea pedis zu dokumentieren.

Abstract

Two recently conducted studies evaluated the anti-inflammatory efficacy of bifonazole in healthy volunteers. In the histamine wheal test as well as after UV radiation the antimycotic substance bifonazole (Canesten® Extra Bifonazol) was comparably effective as hydrocortisone. The anti-phlogistic efficacy of bifonazole was additionally recorded using thermo-graphic prints in order to document the inflammatory process in patients with severe tinea pedis.

Einleitung

Hautpilzerkrankungen, u. a. Fußmykosen, zählen mit einer Prävalenz von 10 bis 30% zu den häufigsten Hautinfektionen überhaupt, wobei in höherem Lebensalter sogar mit einer Häufigkeit von bis zu 50% gerechnet werden muss [1,2]. Mit Schwere und Ausbreitung der Infektion verstärken sich die Leitsymptome Juckreiz und Brennen mit der Folge eines erhöhten individuellen Leidensdruckes. Zur akuten Linderung der Entzündungsreaktion werden daher z.T. auch schwach wirksame Kortikoide eingesetzt, u. a. in Kombinationspräparaten, deren Einsatz jedoch kontrovers diskutiert wird, da es durch den Kortikoidanteil vorübergehend zu einer Schwächung der lokalen Abwehrreaktion kommen kann. Die bei Patienten häufig latent vorhandene Ablehnung von Kortikosteroiden kann darüber hinaus zu einer verminderten Compliance führen. Eine Substanz, die neben antimy-

kotischer Wirksamkeit auch eine ausgeprägte antiphlogistische Wirkung entfaltet, bietet in diesen Fällen deutliche Vorteile [3]. Dies gilt u. a. im Hinblick auf die Diagnosesicherung: Auch wenn das klinische Bild in den meisten Fällen eine fundierte Verdachtsdiagnose zulässt und der Schweregrad der klinischen Symptomatik in Abhängigkeit von betroffenen Arealen, den Entzündungszeichen und dem Symptom Juckreiz direkt mit dem Nachweis von Pilzen korreliert, sichert letztlich doch der mikroskopische und kulturelle Nachweis von Pilzen die Diagnose [4]. Für den betroffenen Patienten, v. a. bei ausgeprägten subjektiven Beschwerden, ist es allerdings kaum zumutbar, den kulturellen Erregernachweis bis zum Therapiebeginn abzuwarten, da aufgrund des spezifischen Wachstumsverhaltens der Hautpilze die Anzucht je nach Pilzart einige Tage bis Wochen in Anspruch nehmen kann. In Einzelfällen ist darüber hinaus auch die pathogenetische Rolle von Mikroorganismen, die von Hautverände-

Institutsangaben

¹ Institut für Experimentelle Dermatologie, Universität Witten/Herdecke, Witten

² Bayer Vital GmbH, Wissenschaft, Köln

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Hagen Tronnier · DermaTronnier, Institut für experimentelle Dermatologie, Universität Witten-Herdecke · Alfred-Herrhausen-Straße 44 · 58455 Witten · E-mail: info@dermatronnier.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2005; 31: 21–26 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · DOI 10.1055/s-2004-826006
ISSN 0340-2541

rungen mit Schuppung und Entzündungszeichen – z. B. sog. Borderline-Dermatosen – isoliert wurden, nicht eindeutig als ursächlicher Faktor oder Sekundärinfektion zu definieren [5]. Hier bietet eine Substanz mit zusätzlicher antiphlogistischer und antibakterieller Wirkung ebenfalls Vorteile.

Die antientzündlichen Eigenschaften des Wirkstoffes Bifonazol wurden sowohl in tierexperimentellen Studien, an gesunden Freiwilligen sowie in klinischen Studien untersucht. Beispielsweise hemmte Bifonazol die durch Arachidonsäure induzierte Schwellung an Mäuseohren vergleichbar stark wie ein Lipoxygenase-Hemmer [6]. Auch im Histamin-Quaddeltest ergaben sich Hinweise auf eine signifikant geringere Quaddel- und Erythembildung unter Bifonazol und einem Kortikoid im Vergleich zur Cremegrundlage [7, 8]. In doppelblind angelegten klinischen Studien fanden sich bei Patienten mit hochentzündlichen Dermatomykosen oder mykotisch superinfizierten Ekzemen im Vergleich zwischen Bifonazol und einer Kombination, bestehend aus Bifonazol und Hydrokortison, keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Symptomrückgang und mykologische Heilung [9–14]. Eine Vielzahl klinischer Untersuchungen liefert darüber hinaus deutliche Hinweise auf die Wirksamkeit der Azol-Derivate, insbesondere Bifonazol, bei seborrhoischer Dermatitis [5, 15–17].

Die vorliegenden Untersuchungen an hautgesunden Probanden und Patienten wurden durchgeführt, um den aktuellen Standards entsprechend mit modernen Messmethoden die antiphlogistische Wirkkompetenz von Bifonazol zu überprüfen und die Ergebnisse den bereits vorliegenden Erkenntnissen aus früheren Untersuchungen gegenüber zu stellen.

Studiendesign und -verlauf: Histamin-Quaddeltest und Wirkstoffprüfung im UV-Modell

Die antientzündliche Wirksamkeit von Bifonazol Creme 1% wurde im Vergleich zu Hydrokortison Creme 1% und der Creme-Grundlage an jeweils 10 hautgesunden Probanden geprüft. Nach Applikation von ca. 0,8 g der Testsubstanzen auf einer Hautfläche am Rücken von jeweils 3846 mm² (Durchmesser 7 cm) und Markierung eines Kontrollfeldes gleicher Größe, das unbehandelt blieb, wurde ein Okklusivverband über 2 Stunden angelegt. Anschließend erfolgte die Injektion von 0,02 ml einer 1/10 000 verdünnten Histaminlösung in die Zentren der gekennzeichneten Hautareale. Nach jeweils 10, 15, 20 und 40 Minuten wurden Erythem- und Quaddelgröße in den einzelnen Testfeldern ermittelt. Im UV-Modell wurden, nach Ermittlung der individuellen mittleren Erythemdosis (MED), ebenfalls neben einem Kontrollfeld Hautareale mit einer Größe von 3846 mm² an den Innenseiten der Unterarme gekennzeichnet und jeweils 0,8 g der beschriebenen Testsubstanzen aufgetragen. Die Ausprägung des Erythems wurde anhand des Rötungsindex (a-Wert) mit einem Chromameter CR 200 (Minolta, Ahrensburg) und der kapillären Hautdurchblutung mit einem Laser-Doppler-Flowmeter (Moor Instruments, England) in den einzelnen Testfeldern vor sowie 6, 24 und 48 Stunden nach UV-Bestrahlung (MED) bestimmt. Die gemessenen Werte wurden in beiden Untersuchungen jeweils deskriptiv analysiert mit Angabe der Mittelwerte inklusive Standardabweichungen und Medianen.

Ergebnisse: Histamin-Quaddeltest und Wirkstoffprüfung im UV-Modell

Histamin-Quaddeltest

Die Erytheme im Histamin-Quaddeltest waren ähnlich stark ausgeprägt und zeigten eine vergleichbare Abnahme nach Vorbehandlung mit Bifonazol oder Hydrokortison.

Nach Anwendung der Creme-Grundlage (Plazebo) und im unbehandelten Kontrollfeld hatten die Erytheme dagegen im Mittel einen deutlich größeren Durchmesser und waren stärker. Die Quaddelflächen zeigten einen annähernd parallelen Verlauf in allen Testfeldern über den gesamten Messzeitraum mit der geringsten Ausprägung unter Hydrokortison, gefolgt von Bifonazol. Größer waren die Quaddelflächen im unbehandelten Kontrollfeld und die größte Fläche hatten die Quaddeln nach Anwendung der Creme-Grundlage.

Die Mittelwerte für Erythem- und Quaddelgröße im Histamin-Quaddeltest sind mit Standardabweichung und Median für den jeweiligen Zeitpunkt der Ablesung und die einzelnen Substanzen in den Tab. 1 und 2 wiedergegeben bzw. in den Abb. 1 und 2 dargestellt.

UV-Modell

6 Stunden nach UV-Bestrahlung mit 1 MED (minimale Erythem-Dosis) zeigten sich Erytheme, deren Rötungsindex (a-Werte) im

Tab. 1 Mittlere Erythemgröße in cm² mit Standardabweichung und Median in Klammern

	Bifonazol	Hydrokortison	Plazebo	Kontrolle
nach 10 Minuten	26,73 ± 5,33 (25,40)	24,92 ± 8,31 (26,35)	29,38 ± 7,42 (29,50)	30,74 ± 6,54 (32,40)
nach 15 Minuten	24,23 ± 4,76 (23,15)	25,31 ± 8,62 (25,92)	29,73 ± 7,72 (29,63)	29,64 ± 7,36 (30,60)
nach 20 Minuten	23,56 ± 6,08 (22,03)	22,85 ± 6,64 (24,98)	27,90 ± 6,82 (27,52)	28,28 ± 7,00 (26,85)
nach 40 Minuten	18,49 ± 3,44 (19,80)	17,99 ± 4,27 (18,81)	22,75 ± 5,82 (21,65)	21,35 ± 6,64 (20,80)

Tab. 2 Mittlere Quaddelgröße in cm² mit Standardabweichung und Median in Klammern

	Bifonazol	Hydrokortison	Plazebo	Kontrolle
nach 10 Minuten	1,79 ± 0,52 (1,73)	1,43 ± 0,35 (1,48)	2,26 ± 0,58 (2,20)	2,06 ± 0,37 (2,12)
nach 15 Minuten	1,94 ± 0,44 (1,83)	1,73 ± 0,49 (1,70)	2,56 ± 0,66 (2,40)	2,24 ± 0,57 (2,25)
nach 20 Minuten	1,92 ± 0,48 (2,00)	1,74 ± 0,55 (1,60)	2,63 ± 0,64 (2,65)	2,41 ± 0,43 (2,40)
nach 40 Minuten	1,99 ± 0,68 (1,78)	1,81 ± 0,51 (1,60)	2,64 ± 0,56 (2,83)	2,23 ± 0,79 (1,95)

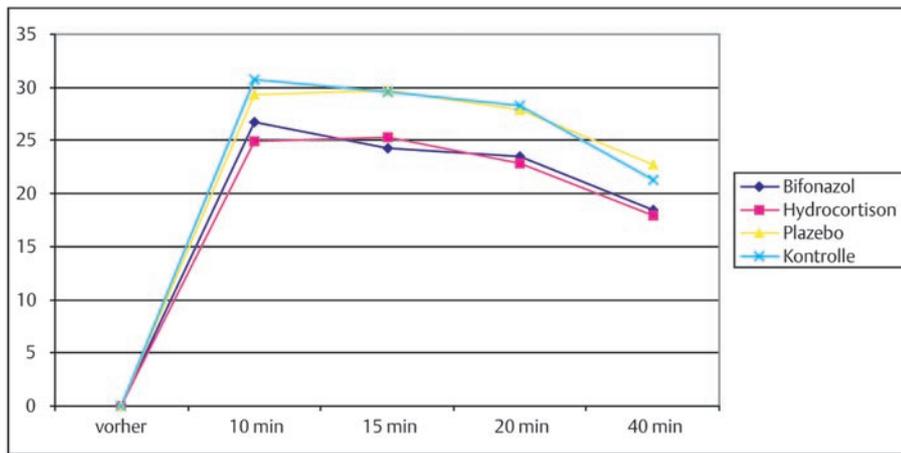


Abb. 1 Mittlere Erythemgröße in cm².

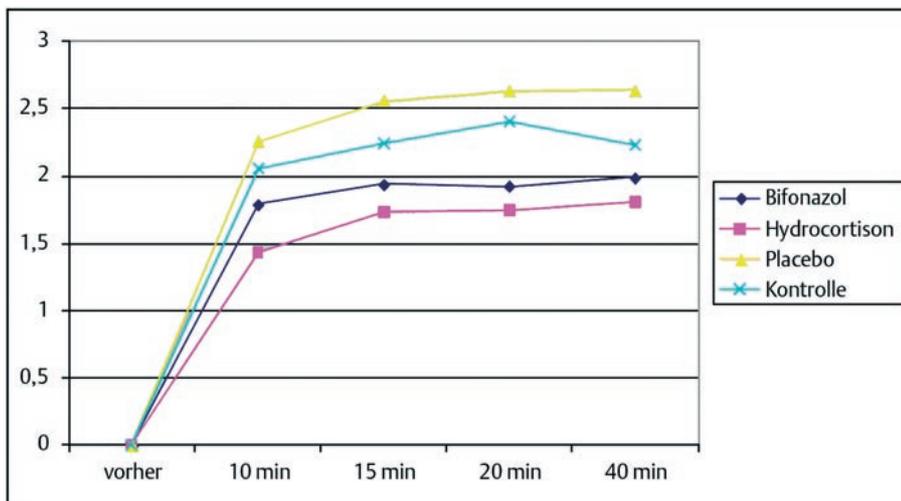


Abb. 2 Mittlere Quaddelgröße in cm².

Mittel unter Hydrokortison am schwächsten ausgeprägt war, gefolgt von Bifonazol, der Creme-Grundlage (Placebo) und dem unbehandelten Kontrollfeld.

Im weiteren Verlauf, mit Messungen nach 24 Stunden, blieben diese Werte annähernd konstant und lagen beim letzten Messzeitpunkt nach 48 Stunden bei allen Rezepturen noch deutlich über dem Ausgangswert.

Auch bei der kapillären Hautdurchblutung erfolgte der stärkste Anstieg 6 Stunden nach Bestrahlung, im unbehandelten Kontrollfeld, gefolgt von der Creme-Grundlage. Weniger ausgeprägt war der Anstieg nach Anwendung von Bifonazol und noch etwas geringer unter Hydrokortison.

Im Verlauf der Prüfung ging die kapilläre Hautdurchblutung annähernd parallel in allen bestrahlten Hautarealen um ca. 10–15% zurück. Die Messwerte für Bifonazol und Hydrokortison nach 48 Stunden waren vergleichbar und lagen ca. 7% über dem Ausgangswert, während die Werte in den unbehandelten und mit Creme-Grundlage behandelten Hautfeldern um 23% bzw. 17% gegenüber dem Ausgangswert erhöht waren.

Die Mittelwerte für Rötungsindex (α -Werte) und kapilläre Hautdurchblutung (%) im UV-Modell sind mit Standardabweichungen

Tab. 3 Rötungsindex unter Angabe des α -Wertes des Chromameters mit Standardabweichung und Median in Klammern

	Bifonazol	Hydrokortison	Placebo	Kontrolle
vor Bestrahlung	5,68 ± 1,77 (5,55)	5,78 ± 1,2 (5,39)	6,17 ± 1,3 (6,26)	5,63 ± 1,7 (5,51)
nach 6 Stunden	11,58 ± 1,7 (11,61)	9,95 ± 1,8 (9,55)	12,81 ± 2,0 (12,78)	13,86 ± 2,1 (14,53)
nach 24 Stunden	11,79 ± 2,0 (10,58)	9,71 ± 1,2 (9,37)	13,09 ± 1,4 (13,27)	14,05 ± 2,0 (13,92)
nach 48 Stunden	11,02 ± 2,2 (11,44)	9,82 ± 1,5 (9,31)	10,98 ± 1,8 (10,73)	11,97 ± 1,7 (12,06)

und Medianen für den jeweiligen Zeitpunkt der Messung und die einzelnen Prüfsubstanzen in den Tab. 3 und 4 wiedergegeben bzw. in den Abb. 3 und 4 dargestellt.

Thermografische Dokumentation

Die bildhafte Darstellung der Oberflächentemperatur der Haut durch Infrarot-Thermografie, wie sie v.a. zur Beurteilung der Wirkung lokal applizierter Glukokortikoide angewandt wird,

Tab. 4 Mittlere kapilläre Hautdurchblutung in Prozent mit Standardabweichung und Median in Klammern

	Bifonazol	Hydrokortison	Plazebo	Kontrolle
vor Bestrahlung	11,6 ± 2,4 (10,6)	11,7 ± 2,9 (11,5)	11,6 ± 2,7 (11,6)	11,4 ± 2,6 (10,2)
nach 6 Stunden	33,6 ± 15,9 (28,6)	29,1 ± 9,6 (26,3)	38,8 ± 14,9 (35,0)	50,0 ± 17,1 (49,1)
nach 24 Stunden	29,7 ± 14,9 (32,2)	26,8 ± 13,5 (28,9)	34,8 ± 14,6 (34,5)	39,1 ± 22,1 (37,6)
nach 48 Stunden	19,4 ± 7,1 (17,6)	17,7 ± 4,6 (18,1)	28,4 ± 21,4 (22,8)	34,0 ± 13,9 (29,1)

eignet sich – wie die beiden oben angewandten Methoden – zur Dokumentation einer antientzündlichen Wirkung und diente hier zum Nachweis der Veränderung der Oberflächentemperatur im Verlauf der Heilung eines Entzündungsprozesses [18]. Drei Patienten mit ausgeprägter Tinea pedis, die klinisch und mykologisch diagnostiziert waren, applizierten einmal täglich über 21 Tage Bifonazol Creme 1% auf die betroffenen Hautareale. Thermografische Abbildungen wurden am Tag vor Therapiebeginn sowie am 4. und 8. Behandlungstag angefertigt, um intraindividuell den Temperaturverlauf in den entzündeten Hautarealen

zu dokumentieren. Die thermografische Dokumentation erfolgte mit einem Thermo-Scanner der Firma NEC (NEC – 5102).

Sowohl der klinische Befund als auch die thermografischen Aufnahmen zeigten bei allen Patienten übereinstimmend einen deutlichen Entzündungsrückgang bereits bei der ersten Kontrolluntersuchung. Im weiteren Behandlungsverlauf nahmen die Entzündungssymptome weiter ab, was auch thermografisch über eine weitere Reduzierung der Hauttemperatur bestätigt wurde.

Dokumentation: Abbildung 5 bis 7

Bei diesem Patienten wurde eine Tinea pedis mit ausgeprägter Entzündungsreaktion besonders im Interdigitalraum diagnostiziert. Mit der entsprechenden thermografischen Aufnahme vor Therapiebeginn, in der eine deutliche Rötung bzw. Überwärmung im Zehenzwischenbereich und an den Zehen sichtbar ist, konnte die Entzündungsreaktion dokumentiert werden (s. Abb. 5). Bereits bei der ersten Kontrolle wurde der klinische Befund als deutlich gebessert und am 8. Tag als wesentlich gebessert, v.a. im Interdigitalraum, bewertet. Die thermografischen Aufnahmen bestätigen diese Befunde mit einer deutlichen Verminderung der Überwärmung in den betroffenen Hautbereichen im Verlauf der Behandlung (s. Abb. 6 und 7).

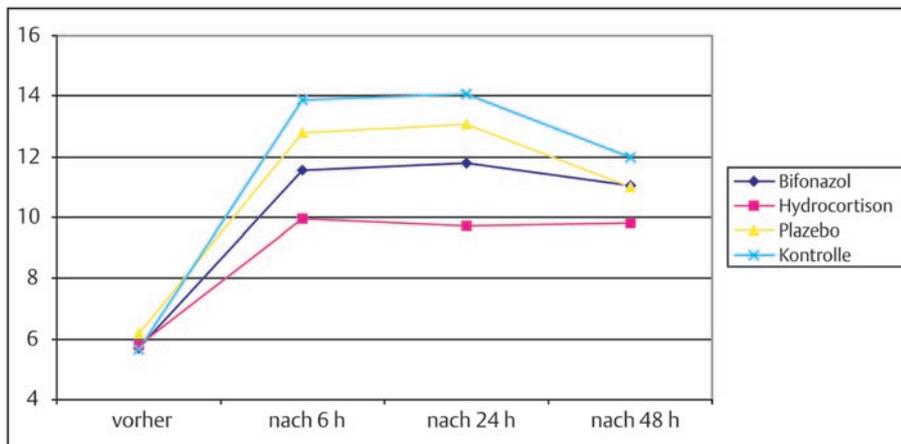


Abb. 3 Rötungsindex unter Angabe des a-Wertes des Chromameters.

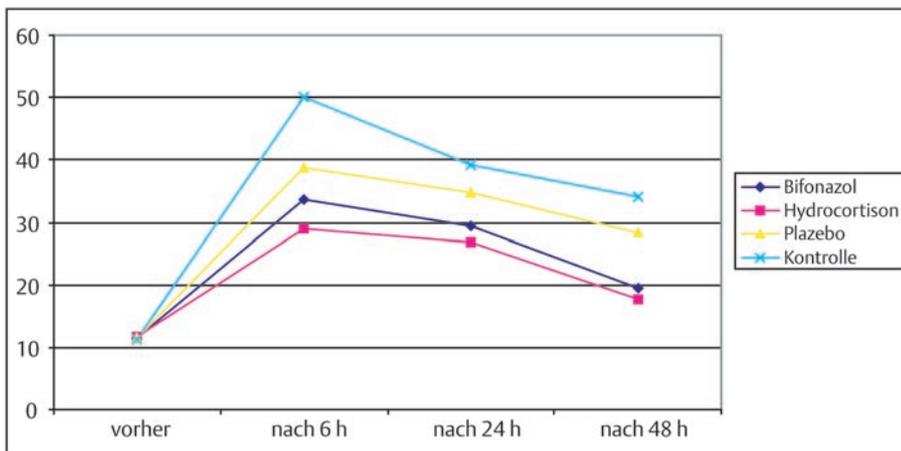


Abb. 4 Mittlere kapilläre Hautdurchblutung in Prozent.

Diskussion

In den vorliegenden Untersuchungen an hautgesunden Probanden konnten ausgeprägt antientzündliche Eigenschaften von Bifonazol beobachtet werden, die vergleichbar mit der Wirkung von Hydrokortison waren. Alle untersuchten Parameter: Erythem- und Quaddelgröße, Rötungsindex und kapilläre Hautdurchblutung zeigten übereinstimmende Tendenzen. In der zusätzlichen Untersuchung zur antientzündlichen Wirkung von Bifonazol an Patienten mit Tinea pedis konnten die klinischen Befunde im Hinblick auf die Entzündungsreaktionen nachhaltig durch eine objektivierbare thermographische Messtechnik bestätigt werden. Nach Anwendung von Bifonazol kam es bei den untersuchten Patienten bereits bei der ersten Kontrollmessung, d.h. drei Tage nach Behandlungsbeginn zu einem deutlichen Rückgang der Entzündungsreaktion, charakterisiert durch eine Reduktion der überhöhten Hauttemperatur in den betroffenen Arealen.

Hinweise auf antiphlogistische Wirkungen unterschiedlicher Ausprägung sind in der Vergangenheit z.T. bei Azolderivaten und auch bei Naftifin berichtet worden, während vergleichbare Daten für die Wirkstoffgruppe der Allylamine fehlen. Mögliche Wirkmechanismen, die den antiphlogistischen Eigenschaften von Bifonazol zugrunde liegen, wurden in experimentellen Studien bereits untersucht. Ein Ansatz, der für die Ausprägung der Entzündungsreaktion nach Infektion mit Dermatophyten relevant ist, liegt in der Hemmung der Keratinaseexkretion aus Dermatophyten durch Bifonazolkonzentrationen, die deutlich unter der MIC liegen [3]. Der reduzierten entzündlichen Reaktion auf UV-Bestrahlung oder Histamininjektion nach Anwendung von Bifonazol müssen dagegen andere Wirkansätze zugrunde liegen: Es konnte gezeigt werden, dass Bifonazol den Arachidonsäurestoffwechsel beeinflusst, sowohl auf dem Lipoxygenase- als auch dem Cyclooxygenase-Weg. In niedriger Dosierung (0,5 µg/ml) reduzierte Bifonazol zunächst die Inaktivierung von LTB_4 , während mit ansteigender Konzentration (≥ 2 µg/ml) die Synthese und Exkretion von LTB_4 aus neutrophilen Granulozyten gehemmt wurden. Nach Vorbehandlung der neutrophilen Granulozyten für 5 Minuten erzielte Bifonazol im Vergleich zu Betamethason und Kortisol bereits in einer Konzentration von 1 µg/ml eine prozentuale Hemmung der LTB_4 -Freisetzung von 34% vs. 100% unter Kortisol und 50% unter Betamethason und ab einer Konzentration von 8 µg/ml eine 100%-Hemmung der LTB_4 -Freisetzung, genau wie die beiden Steroide [19]. Eine Beeinflussung von Cyclooxygenaseprodukten dagegen wurde in einer Untersuchung nachgewiesen, in der die Thromboxan- und, in geringerem Umfang die Prostaglandin- E_2 -Synthese, ab einer Bifonazolkonzentration von ≥ 1 µmol/ml um die Hälfte verringert wurde [20]. Weiterhin wird die Aktivität von Calmodulin, das bei Entzündungsprozessen eine zentrale Rolle spielt und u.a. bei entzündlichen Hauterkrankungen, z.B. Psoriasis, in erhöhter Konzentration nachzuweisen ist, durch Azol-Derivate, wie Bifonazol, gehemmt [5].

Diese Daten korrelieren mit den Ergebnissen klinischer Studien, in denen ein Rückgang klinischer Symptome – auch bei hochentzündlichen Dermatomykosen und mykotisch superinfizierten Ekzemen – im Mittel nach 3 Tagen einmal täglicher Bifonazolanwendung beobachtet wurde. Diese Studien ergaben keine signi-

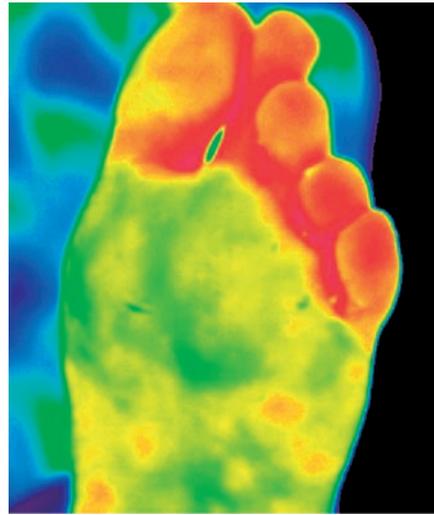


Abb. 5 Thermo-graphie vor Behand-lungsbeginn

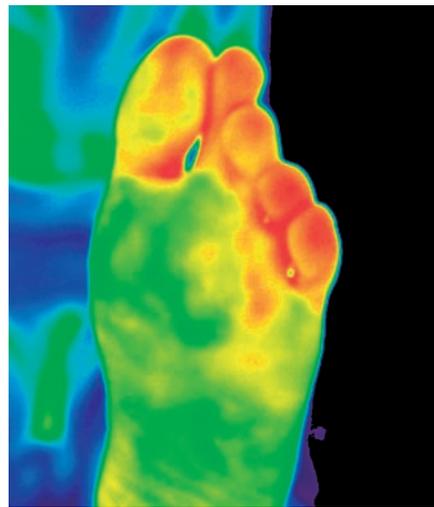


Abb. 6 Thermo-graphie nach drei Tagen Therapie

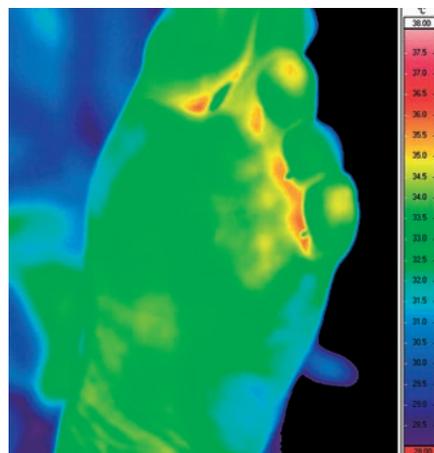


Abb. 7 Thermo-graphie nach 7 Tagen Therapie

fikanten Unterschiede zwischen der Wirkung der Monosubstanz und der Kombination bestehend aus Bifonazol und Hydrokortison [3].

Die vorliegenden aktuellen Untersuchungen konnten damit bestätigen, dass Bifonazol (Canesten® Extra Bifonazol) neben einem

breiten antimykotischen Wirkspektrum zusätzlich über eine eigenständige antiphlogistische Wirkung verfügt, die mit der von Hydrocortison vergleichbar ist. Speziell bei hochentzündlichen Dermatomykosen führt Bifonazol zu einem raschen Rückgang der entzündlichen Reaktion und bietet sich daher auch zur Behandlung von Haut- und Fußmykosen mit ausgeprägter entzündlicher Symptomatik an.

Danksagung

Für die freundliche Unterstützung bei der thermografischen Dokumentation danken wir insbesondere Herrn Dr. med. Günter Ludwig, Rheine und Herrn Dipl.-Bio-Ing. Stephan Bielfeldt, proDerm Hamburg.

Literatur

- ¹ Haneke E. Achilles foot-screening project: background, objectives and design. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 1999; 12 (Suppl 1): S2–S5
- ² Pirard G. Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly: a pan-European survey. *Dermatology* 2001; 202: 220–224
- ³ Nolting S. Antimykotikum mit antiphlogistischer Wirkung. *TW Dermatologie* 1992; 22: 130–136
- ⁴ Cohen AD, Wolak A, Alkan M, Shalev R, Vardy DA. AFSS: athlete's foot severity score. A proposal and validation. *Mycoses* 2002; 45: 97–100
- ⁵ Hegemann L, Stettendorf S. The use of antifungal azole derivatives in inflammatory skin disorders. *Journal of Geriatric Dermatology* 1993; 1: 28–37
- ⁶ Wozel B, Thiele M. Evaluation of anti-inflammatory activity of different azole antifungals in arachidonic acid-induced mouse ear swelling test. *Mycoses* 1999; 42: 221–222
- ⁷ Shoji A. Skin irritation with topical antifungal agents and the anti-inflammatory effects of bifonazole. *International Journal of Clinical Practice* 1988; Suppl : 55–59
- ⁸ Petri H, Bremm KD, Haas PJ, Plempel M, Tronnier H. Experimentelle und klinische Untersuchungen über die antiphlogistische Wirkung von Bifonazol. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 1991; 66: 150–156
- ⁹ Stettendorf S, Sommerauer B. Wirksamkeit und lokale Verträglichkeit von BAY q 7207 Creme im Vergleich zu BAY h 4502 Creme bei Patienten mit Analekzem. Bayer 1988; Pharmabericht 16764 (P)
- ¹⁰ Stettendorf S, Sommerauer B. Wirksamkeit und lokale Verträglichkeit von BAY q 7207 Creme im Vergleich zu BAY h 4502 Creme bei Patienten mit mykotisch infiziertem Ekzem. Bayer 1988; Pharmabericht 17079 (P)
- ¹¹ Stettendorf S, Sommerauer B. Wirksamkeit und lokale Verträglichkeit von BAY q 7207 Creme im Vergleich zu BAY h 4502 Creme bei Patienten mit hochentzündlichen Dermatomykosen. Bayer 1988; Pharmabericht 17080 (P)
- ¹² Stettendorf S, Sommerauer B. Wirksamkeit und lokale Verträglichkeit von BAY q 7207 Creme im Vergleich zu BAY h 4502 Creme bei Patienten mit hochentzündlichen Dermatomykosen. Bayer 1988; Pharmabericht 17081 (P)
- ¹³ Stettendorf S, Sommerauer B. Wirksamkeit und lokale Verträglichkeit von BAY q 7207 Creme im Vergleich zu BAY h 4502 Creme bei Patienten mit hochentzündlichen Dermatomykosen. Bayer 1988; Pharmabericht 17082 (P)
- ¹⁴ Stettendorf S, Sommerauer B. Wirksamkeit und lokale Verträglichkeit von BAY q 7207 Creme im Vergleich zu BAY h 4502 Creme bei Patienten mit hochentzündlichen Dermatomykosen. Bayer 1988; Pharmabericht 17083 (P)
- ¹⁵ Stratigos JD, Antoniou C, Katsambas A, Böhrer K, Fritsch P, Schmözl A, Michaelidis D, de Beule K. Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1988; 19: 850–853
- ¹⁶ Faergemann J. Treatment of seborrheic dermatitis with bifonazole. *Mycoses* 1989; 32: 309–311
- ¹⁷ Difonzo EM, Gianotti B, Panconesi E. Bifonazole in the treatment of seborrheic dermatitis: Results of a multicenter study in Italy. *Micologia Dermatologica* 1991; 5: 35–46
- ¹⁸ Heinrich U, Tronnier H. Thermografische Untersuchungen in Dermatologie und Kosmetik. *TW Dermatologie* 1992; 22: 187–194
- ¹⁹ Bremm KD, Plempel M. Modulation of leukotriene metabolism from human polymorphonuclear granulocytes by bifonazole. *Mycoses* 1991; 34: 41–45
- ²⁰ Koefeler HC, Fauler G, Windischhofer W, Leis HJ. Effect of cytochrome P-450 inhibitors econazole, bifonazole and clotrimazole on prostanoid formation. *British Journal of Pharmacology* 2000; 130: 1241–1246

Nachtrag

R. Blum, D. Mischke, L. Kowalzik: 1860–2005: 145 Jahre stationäre Dermatologie in Plauen: Zur Geschichte der Plauener Hautklinik. *Akt Dermatologie* 2004; 30: 469–473

Folgende Literaturhinweise möchten wir zum o.g. Artikel nachtragen:

Vogel C. Aus der Geschichte des Plauener Krankenhauses. In: Naumann G. Plauen i.V. 1933–1945. Plauen: Vogtländischer Heimatverlag Neupert, 1995: 135–139

Zehmisch H. Anfänge des Krankenhauswesens in Plauen. In: Bezirkskrankenhaus Plauen (Hrsg.). Plauener Medizinische Rundschau. Plauen: 1985: o.p.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. habil. Lutz Kowalzik
Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie
HUMAINE Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
Postfach 100153
08505 Plauen
E-mail: lutz.kowalzik@web.de