

Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie<sup>1</sup>, Klinikum Mannheim gGmbH (Dir. Prof. Dr. med. S. Goerd), Mannheim; Psy consult scientific services<sup>2</sup>, Frankfurt am Main, Germany

## Tyrothricin-Puder bei Hautverletzungen

### Reduktion des Wundradius bei infizierten und infektionsgefährdeten Wunden – Eine randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie

C. BAYERL<sup>1</sup>, A. VÖLP<sup>2</sup>

Eingegangen am 17. Februar 2004, angenommen am 19. Mai 2004

Prof. Dr. med. Christiane Bayerl, Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Klinikum Mannheim gGmbH, Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, D-68165 Mannheim  
christiane.bayerl@haut.ma.uni-heidelberg.de

Pharmazie 59: 864–868 (2004)

**Hintergrund und Fragestellung:** Bei einer prospektiven, randomisierten Multicenter-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit eines antibiotischen Wundpuders mit dem Wirkstoff Tyrothricin bei posttraumatischen und postoperativen Hautläsionen untersucht. **Patienten und Methodik:** In 5 Prüfzentren nahmen 131 Männer und Frauen zwischen 18 und 85 Jahren mit einer posttraumatischen/postoperativen infizierten oder infektionsgefährdeten Hautverletzung (Wundfläche  $\geq 200$  mm<sup>2</sup>) teil. Während der 9-tägigen doppelblinden Behandlung war 2 × täglich Tyrothricin- (n = 62; 0,1 g Tyrothricin pro 100 g Grundlage) oder Placebo-Puder (n = 69) flächendeckend auf die Wunde aufzustreuen. Primärer Wirksamkeitsparameter war die durchschnittliche tägliche Reduktion des aus der Wundfläche errechneten Wundradius zwischen Beginn und Ende der randomisierten Behandlung ( $\alpha = 0,025$ ; einseitig). Aus der Bewertung der Symptome Rötung, Beläge, Exsudation, Schmerzen und Funktionseinschränkung wurde ein Wundindex (Wertebereich: 0–15) errechnet. **Ergebnisse:** Der Wundradius nahm im Intention-to-treat-Kollektiv bei vergleichbarer Ausgangslage unter Tyrothricin um durchschnittlich  $0,55 \pm 0,31$  mm/Tag (Mittelwert  $\pm$  s) und unter Placebo um  $0,47 \pm 0,30$  mm/Tag ab ( $p = 0,016$ ; einseitig). Der Wundindex ging unter Tyrothricin im Mittel um  $4,2 \pm 1,7$  und unter Placebo um  $3,3 \pm 1,9$  Punkte zurück ( $p = 0,0048$ ; einseitig). Von je 4 unerwünschten Ereignissen in beiden Behandlungsgruppen war ein Kausalzusammenhang mit der Medikation lediglich in 3 Fällen unter Placebo nicht auszuschließen. **Folgerungen:** Die Ergebnisse belegen die Förderung der Heilung infizierter und infektionsgefährdeter Hautverletzungen durch Tyrothricin-Puder (Tyrosur<sup>®</sup> Puder) und die Überlegenheit gegenüber Placebo. Wegen der guten Verträglichkeit und des Fehlens einer systemischen Wirkung eignet sich die Substanz zur Therapie bei Hautverletzungen.

#### Tyrothricin powder in the treatment of cutaneous lesions

**Background and objectives:** The efficacy and tolerance of an antiseptic wound powder based on the antibiotic tyrothricin was investigated in a prospective, randomized multicenter trial in patients with posttraumatic and surgical cutaneous lesions. **Patients and methods:** In 5 centers, 131 male and female patients from 18–85 years were included with posttraumatic or surgical cutaneous lesions with infection or in danger of infection (area  $\geq 200$  mm<sup>2</sup>). In a double-blind study, tyrothricin (n = 62; 0.1 g tyrothricin per 100 g of vehicle) or placebo powder (n = 69) was applied to the wound twice daily for 9 days. The primary aim was to evaluate the average daily reduction of the radius from the lesion area between the start and end of the randomized treatment ( $\alpha = 0.025$ ; one-sided). Secondly, a wound index (range 0–15) was calculated from the assessments of rubor, crusting, exudation, pain and functional impairment. **Results:** The treatment groups were comparable at baseline. During randomized treatment, the radius of the lesions was reduced at an average of  $0.55 \pm 0.31$  mm/day (mean  $\pm$  SD) for tyrothricin and  $0.47 \pm 0.30$  mm/day for placebo ( $p = 0.016$ ; one-sided; intention-to-treat data set). The wound index decreased at an average of  $4.2 \pm 1.7$  and  $3.3 \pm 1.9$  points for tyrothricin and placebo, respectively ( $p = 0.0048$ ; one-sided). 4 adverse events occurred in each group. A causal relationship with the investigational drug could not be excluded in 3 of the placebo group. **Conclusion:** The

results confirm the tendency to an acceleration of wound healing by tyrothricin powder (Tyrosur® Powder) in case of infection or danger of infection. A superior efficacy compared to placebo was demonstrated. Due to its good tolerability and the absence of a systemic effects tyrothricin powder is appropriate for the treatment of superficial skin lesions.

## 1. Einleitung

Jede offene Haut- oder Schleimhautverletzung oder Operationswunde ist der Kontamination mit Mikroorganismen ausgesetzt. Wundinfektionen gehen unweigerlich mit einer Beeinträchtigung und Verzögerung des Heilungsprozesses einher.

Zur Behandlung nachgewiesener oder vermuteter oberflächlicher kutaner Infektionen sowie zur posttraumatischen oder postoperativen Infektionsprophylaxe werden vielfach topische Antibiotika eingesetzt im Gegensatz z. B. zur feuchten Wundbehandlung bei Ulzera oder sekundär heilenden Wunden. Topische Antibiotika gehören damit zu den meistverordneten Externa mit Wirkstoff (Altmeyer 1997). Gegenüber systemisch wirkenden Antibiotika bietet die antimikrobielle Lokaltherapie die Vorteile eines rascheren Wirkungseintritts und einer höheren Wirkstoffkonzentration in der Epidermis und vermeidet (bzw. reduziert) gleichzeitig das Risiko systemischer Nebenwirkungen und einer intestinalen Resistenzselektion. Dem stehen als mögliche Nachteile die Induktion einer Kontaktsensibilisierung, lokale toxische Effekte (mit einer Behinderung der Wundheilung), resorptive Toxizität, Resistenzselektion innerhalb der kutanen Flora sowie das Risiko der Entwicklung einer Kreuzresistenz bei systemischen Antibiotika gegenüber (Höger 1998). Besonders die Risiken lokaler und systemischer Resistenzen haben in den letzten Jahren zu einer kritischen Bewertung einer topischen Antibiotika-Therapie geführt: So sind bis zu 100 % der aeroben Flora nach topischer Behandlung mit Erythromycin gegenüber diesem Antibiotikum resistent (Harkaway 1992), und zwischen dem Prozentsatz resistenter Stämme und der Anwendungshäufigkeit topischer Antibiotika wurde eine direkte Korrelation gefunden (Noble 1990).

Eine Ausnahme bildet hier das bereits 1939 aus *Bacillus brevis* isolierte Tyrothricin, bei dem sekundäre Resistenzen zwar *in vitro* induziert werden konnten, jedoch *in vivo* nicht beobachtet wurden und für das auch nach jetzt mehr als 60-jähriger Anwendung keine Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika bekannt sind (Höger 1998; Voigt 1989). Tyrothricin ist ein Gemisch verschiedener zyklischer und linearer, antibakteriell wirksamer Polypeptide. Das Gemisch enthält zu 70–80 % Tyrocidine (basische zyklische Dekapeptide) und zu 20–30 % Gramacidine (neutrale lineare Pentadeca-peptide) (Dubos 1959). Tyrothricin wird über Haut und Schleimhäute nicht resorbiert und, bei Anwendung im Mund- oder Rachenbereich, im Magen-Darm-Trakt zerstört (Ehlers 1989). Der Wirkungsbereich ist dem von Penicillin vergleichbar und umfasst vorwiegend grampositive Kokken und Bakterien, aber auch einige gramnegative Bakterien, verschiedene Pilzarten (u. a. *Candida albicans*) sowie Protozoen und einige Viren (Großgebauer 1978; Hartmann 1979; Kretschmar 1996a, 1996b; Ruckdeschel 1983). Bei Haut- und Schleimhautdefekten fördert die Substanz in Gelzubereitung die Granulation und die Epithelialisierung (Leskow 1983).

*In vitro* zeigte Tyrothricin bei der Aktivitätsbestimmung in flüssigem Nährboden sowie im Agardiffusionstest auf festem Nährboden eine bakterizide und fungizide Wirkung auf ubiquitär vorkommende Wundkeime (Färber 2002; Hein 1980). Klinisch liegen für die Substanz Patientenda-

ten vor allem für die Anwendung bei entzündlichen Erkrankungen im Mund- und Rachenraum (Ehlers 1989) sowie bei Hautläsionen vor (Ehlers 1972, 1989; Esch 1984; Heinke 1968; Zinzius 1967). Tyrothricin ist in Deutschland derzeit als Wundgel und als Wundpuder im Verkehr und ist u. a. zur Behandlung infektionsgefährdeter und infizierter Hautverletzungen und Wunden, Verbrennungen, Hautentzündungen, Ulcus cruris und Soor der Haut zugelassen.

Die bislang für den Einsatz bei Oberflächenverletzungen der Haut publizierten klinischen Daten (Ehlers 1972, 1989; Esch 1984; Heinke 1968; Zinzius 1967) entstammen durchweg klinischen Erfahrungsberichten und nicht kontrollierten Studien. Hierbei ergaben sich Hinweise auf eine wirksame Antibiose, eine Reinigung des Wundgrundes und eine Förderung der Epithelialisierung. Daher wurde eine randomisierte, doppelblinde Multicenter-Studie aufgelegt, bei der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tyrothricin als Wundpuder bei infizierten oder infektionsgefährdeten Hautverletzungen gegen Placebo geprüft wurde.

## 2. Untersuchungen und Ergebnisse

Zwischen Februar 2000 und April 2001 wurden in fünf Prüfzentren in Deutschland insgesamt 131 Patienten randomisiert, von denen 62 einer Behandlung mit Tyrothricin und 69 einer Placebo-Behandlung zugeführt wurden (gepoolte Fallzahl beider Studienteile). Zwei Patienten brachen die Behandlung zwischen den für die Tage 5 und 9 vorgesehenen Visiten ohne Angabe von Gründen vorzeitig ab. Sechs weitere Patienten erschienen nicht mehr zur Kontrolluntersuchung am Ende der Nachbeobachtungsphase (Tag 23). Alle randomisierten Patienten waren nach dem ITT-Prinzip zur Wirksamkeit auswertbar. Bei insgesamt 20 Patienten (Tyrothricin: 9; Placebo: 11) wurden vor der Entblindung gravierende Prüfplanverletzungen festgestellt, die zum Ausschluss von der Per-Protocoll (PP)-Auswertung führten. Dabei handelte es sich in 15 Fällen um relevante Verletzungen des Zeitfensters und in 6 Fällen um die Einnahme einer unerlaubten Begleitmedikation (Mehrfachnennungen). Für

**Tabelle: Patienten-Charakteristika, Aufnahmeuntersuchung (ITT; absolute und relative Häufigkeiten oder arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Minimum und Maximum, p-Wert für Gruppenvergleich)**

	Tyrothricin (n = 62)	Placebo (n = 69)	p (zweiseitig)
Geschlecht			
weiblich	43 (69,4%)	40 (58,0%)	0,18*
männlich	19 (30,6%)	29 (42,0%)	
Alter (Jahre)	53,5 ± 22,7 18 – 88	52,6 ± 19,1 18 – 85	0,81**
Wundradius (mm)	14,1 ± 6,4 7,9 – 50,5	12,9 ± 3,7 8,0 – 28,2	0,18**
Wundindex	5,6 ± 2,2 2 – 14	5,0 ± 2,0 2 – 11	0,09***

\* 2-Test

\*\* t-Test

\*\*\* Mann-Whitney U-Test

die PP-Analyse standen somit 111 Patienten (Tyrothricin: 53; Placebo: 58) zur Verfügung.

Wie die Tabelle zeigt, war die Mehrzahl der Patienten weiblichen Geschlechts, wobei der Anteil der Frauen in der Tyrothricin-Gruppe mit 69,4 % noch etwas höher war als in der Placebo-Gruppe (58,0 %). Die beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich Alter, körperlichem Befund und Begleiterkrankungen sowie Begleitmedikation vergleichbar: Der Anteil der Patienten ohne auffälligen Befund bei der körperlichen Untersuchung lag in beiden Gruppen über 85 %. 31 der 62 Patienten in der Tyrothricin-Gruppe und 30 der 69 Patienten in der Placebo-Gruppe litten an mindestens einer Begleiterkrankung, wobei es sich bei jeweils mehr als 2/3 der Patienten um Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems handelte.

Insgesamt 72 der 131 behandelten Hautverletzungen (55,0 %) waren infektionsgefährdete operative Wunden, zumeist nach ambulanten dermatologischen/chirurgischen Operationen ohne primären Wundverschluss, die anderen Verletzungen waren ambulant erworben worden, hatten zu einem Arztbesuch geführt und wurden als infektionsgefährdet oder infiziert eingestuft.

36 Patienten (27,5 %) wurden mit einer infektionsgefährdeten und 12 (9,2 %) mit einer infizierten Wunde nach Trauma in die Studie aufgenommen. Neun Patienten (6,9 %) litten an einem superinfizierten erosiven Ekzem und 2 (1,6 %) an anderen Wundarten. Bei insgesamt 12 Patienten (16,8 %) lag eine Wundinfektion vor und bei zweien war eine Erstversorgung der Wunde dokumentiert. Die Läsionen waren im Mittel 3,5 Tage alt ( $s = 14,1$ ), wobei die Wunden von mehr als 50 % der Patienten nicht älter als einen Tag und bei über 75 % der Patienten nicht älter als vier Tage waren. Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich Wundart ( $\chi^2$ -Test:  $p = 0,61$ ) und -alter (t-Test:  $p = 0,31$ ) vergleichbar.

Die Ausgangswerte für Wundradius und Wundindex sind Tabelle 1 zu entnehmen. Es ergab sich ein geringfügiger, statistisch nicht bedeutsamer Ausgangslagenunterschied zu Lasten von Tyrothricin.

Der Wundradius nahm in der Tyrothricin-Gruppe nach 5 Behandlungstagen im ITT-Kollektiv  $0,43 \pm 0,37$  mm

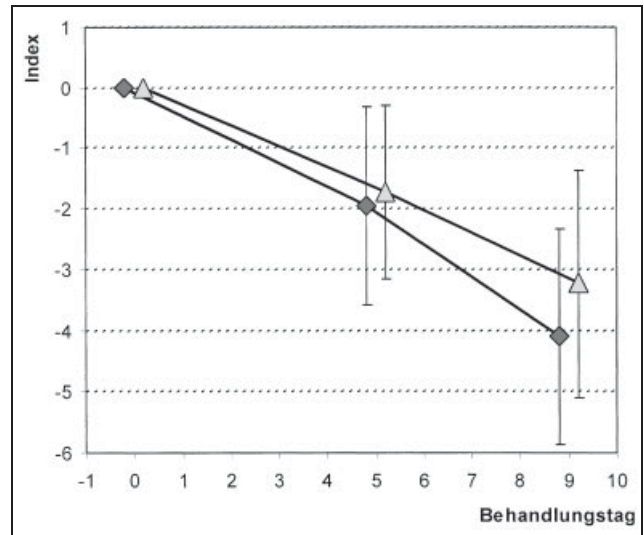


Abb. 1: Wundindex – Veränderung gegenüber der Aufnahmeuntersuchung (ITT; arithmetisches Mittel und Standardabweichung).  
 ◆ Tyrothricin (n = 62)  
 ▲ Placebo (n = 69)

(arithmetisches Mittel  $\pm$  s) und in der Placebo-Gruppe um  $0,44 \pm 0,44$  mm pro Behandlungstag ab und ließ damit zu diesem Zeitpunkt noch keine systematischen Vorteile der Antibiotika-Behandlung erkennen (gepoolte Daten beider Studienteile). Am Tag 9 betrug die Wundradiusabnahme dann insgesamt  $0,55 \pm 0,31$  mm/Tag für Tyrothricin und  $0,47 \pm 0,30$  mm/Tag für Placebo. Der Behandlungsgruppenvergleich im Hauptzielparameter erbrachte einseitige p-Werte von  $p_1 = 0,2026$  für den ersten und von  $p_2 = 0,0071$  für den zweiten Studienteil. Beim abschließenden Kombinationstest ergab sich hieraus ein Produkt von  $p_1 \times p_2 = 0,0014 < 0,0038$  und ein nach Brannath et al. (2002) berechneter Gesamt-p-Wert von  $p = 0,016$  (einseitig). Damit war die Überlegenheit von Tyrothricin gegenüber Placebo mit einem einseitigen Risiko von  $\alpha \leq 0,025$  signifikant. Die Ergebnisse werden von den Befunden im

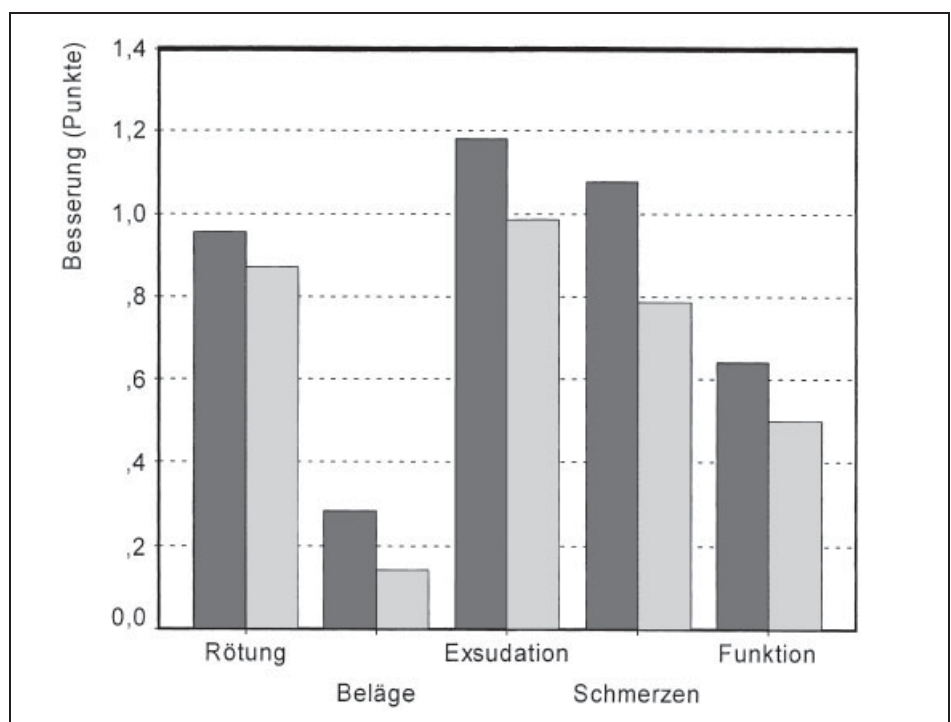


Abb. 2: Klinische Symptome – Veränderung zwischen der Aufnahmeuntersuchung und Tag 9 (ITT; arithmetisches Mittel).  
 ■ Tyrothricin  
 ■ Placebo

PP-Kollektiv gestützt. Hier zeigte sich zwischen Behandlungsbeginn und Tag 9 ein mittlerer Rückgang der Wundfläche um  $0,53 \pm 0,26$  mm/Tag in der Tyrothricin-Gruppe und um  $0,48 \pm 0,31$  mm/Tag in der Placebo-Gruppe (arithmetisches Mittel  $\pm$  s).

Abb. 1 zeigt die Veränderung des Wundindex in beiden Behandlungsgruppen. Zwischen der Aufnahmeuntersuchung und Tag 9 ging der Wundindex unter Tyrothricin im Mittel um  $4,2 \pm 1,7$  und unter Placebo um  $3,3 \pm 1,9$  Punkte zurück ( $p = 0,0048$ ; einseitiger U-Test). Das entspricht einer Abnahme um 75,0 % für Tyrothricin und um 66,0 % für Placebo. Wie Abb. 2 zeigt, war die Besserung in der Tyrothricin-Gruppe auch in jedem einzelnen Symptom deutlicher ausgeprägt als in der Placebo-Gruppe.

Bei der drei Wochen nach Behandlungsbeginn durchgeführten fakultativ angebotenen Kontrolle wurde die Wirksamkeit der Behandlung von 34 der 59 antwortenden, mit Tyrothricin behandelten Patienten (57,6 %) und von 30 der 63 Patienten mit auswertbaren Antworten in der Placebo-Gruppe (47,6 %) als sehr gut bewertet. Im Arzt-Urteil waren die Vorteile für Tyrothricin weniger deutlich ausgeprägt („sehr gut“ für Tyrothricin: 25 von 59 (42,4 %); für Placebo: 26 von 63 (41,3 %)).

In beiden Behandlungsgruppen wurde bei jeweils 4 Patienten ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, von denen keines schwerwiegend war. In drei Fällen sahen die dokumentierenden Ärzte unter Doppelblind-Bedingungen einen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation als wahrscheinlich an; alle drei Patienten waren mit Placebo behandelt worden. Bei den Ereignissen mit vermutetem Kausalzusammenhang handelte es sich um je einen Fall von starker Krustenbildung, Superinfektion und zunehmendem Wundschmerz.

Sowohl im Arzt- als auch im Patientenurteil wurde die Verträglichkeit beider Behandlungen in rund 70 % der Fälle abschließend mit „sehr gut“ bewertet. Für Tyrothricin war das Verträglichkeits-Urteil in keinem Fall schlechter als „gut“.

### 3. Diskussion

Bei unserer prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde tendenziell eine Förderung der Wundheilung durch einen Wundpuder mit dem Lokalantibiotikum Tyrothricin bei infizierten oder infektionsgefährdeten Hautverletzungen nachgewiesen.

Von einem wirksamen Lokalantibiotikum ist bei infizierten Wunden ein antibakterieller und bei infektionsgefährdeten Hautverletzungen ein prophylaktischer Effekt zu erwarten. Der Wert der Prophylaxe ist dabei um so höher, je größer das Infektionsrisiko bei einer Nichtbehandlung wäre. Bei dem im Rahmen dieser Studie behandelten Kollektiv handelte es sich in 55 % der Fälle um Patienten, die sich einer ambulanten dermatologischen/chirurgischen Operation unterzogen und deren resultierende Hautverletzungen unmittelbar im Anschluss daran unter weitgehend sterilen Bedingungen mit dem Studienpräparat behandelt und versorgt wurden.

Angesichts solcher für die Wundheilung allgemein vergleichsweise günstiger Rahmenbedingungen ist es um so bemerkenswerter, dass das Abheilen der behandelten Wunden durch die Applikation von Tyrothricin signifikant begünstigt wurde. Zwar zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen die für die beobachteten Wundarten während der ersten beiden Wochen typische Spontanheilung, jedoch war die Heilungsgeschwindigkeit unter Tyrothricin-Behandlung, insbesondere während der zweiten Behand-

lungswoche, gegenüber Placebo deutlich beschleunigt. Das spiegelte sich auch in der mit dem Wundindex gemessenen, deutlicheren Besserung der klinischen Symptomatik unter dem Antibiotikum wieder. Diese Vorteile dürften vor allem der granulations- und epithelisierungsfördernden Wirkung von Tyrothricin (Ehlers 1989; Leskow 1983) während der Proliferationsphase und der reparativen Phase der Wundheilung zuzuschreiben sein (Niedner 1990).

Nach der sehr breiten und zum Teil eher kritiklosen Anwendung von Antibiotika von ihrem Aufkommen an bis in die 70er-Jahre des 20. Jahrhunderts wird der Einsatz antibiotischer Medikamente wegen der Risiken einer Resistenzentwicklung heute eher zurückhaltend betrieben und insbesondere bei vergleichsweise trivialen Indikationen diskutiert (Höger 1998). Im Unterschied zu anderen antibiotischen Substanzen erlebt das bereits 1939 noch vor dem Penicillin entwickelte Tyrothricin als Topikum heute geradezu eine Renaissance (Ehlers 1989; Voigt 1989). Ein wesentlicher Grund hierfür dürfte in der dokumentierten, guten Verträglichkeit der Substanz mit mittlerweile mehr als 60 Jahren Anwendungserfahrung zu suchen sein. Diese Verträglichkeit von Tyrothricin ist auch auf die bei lokaler Applikation nicht vorhandene Resorption der Substanz zurückzuführen. Die Wirksamkeit von Tyrothricin wird zusätzlich durch das Fehlen von sekundären Resistenzen und von Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika positiv beeinflusst (Höger 1998; Voigt 1989). Dies erlaubt eine Anwendung von Tyrothricin ohne Gefahr einer gleichzeitigen Verschlechterung der Resistenzsituation bei systemisch zu verabreichenden Mitteln. Auch im Rahmen der hier vorgestellten Studie zeigte sich Tyrothricin nicht nur als signifikant wirksam im Vergleich zu Placebo, sondern auch als sehr gut verträglich: Bei keinem der 62 mit Verum behandelten Patienten trat eine Nebenwirkung auf. Bei den unter Placebo berichteten Ereignissen, bei denen die Prüfer unter Doppelblind-Bedingungen einen Kausalzusammenhang unterstellten (Krustenbildung, Superinfektion und zunehmendem Wundschmerz), dürfte es sich dagegen eher um Anzeichen für einen fehlenden Effekt der als Placebo eingesetzten Pudergrundlage gehandelt haben. Eine mögliche Bias ist zu diskutieren in Bezug auf den Anteil der Frauen, der in der Verumgruppe höher als in der Placebogruppe war und im Hinblick auf die unterschiedlichen Lokalisationen der Wunden, die nicht verglichen wurden. Gegen eine Bedeutung dieser Faktoren für den Studienausgang sprechen die gleiche Verteilung wichtiger Einflussgrößen wie Begleiterkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen, Wundart und Wundalter.

Tyrothricin verfügt über das für eine effektive lokale Therapie zu fordernde, breitgefächerte antimikrobielle Spektrum (Färber 2002; Hein 1980) ohne den Nachteil möglicher Resistenzentwicklung (Voigt und Ehlers 1989). In dieser Studie förderte Tyrothricin-Puder die Reduktion des Wundradius und damit die Heilung bei infizierten und infektionsgefährdeten Hautverletzungen. Auf Grund der guten Verträglichkeit und des Fehlens einer systemischen Wirkung (Ehlers und Voigt 1989) bietet sich die Substanz als interessante Option zur Therapie bei Oberflächenwunden der Haut an.

### 4. Experimenteller Teil

#### 4.1. Patienten und Methodik

An der unter Beachtung der Grundsätze der Good Clinical Practice sowie der Deklaration von Helsinki geplanten und durchgeführten Studie (Ethikvotum liegt vor, Informed consent wurde bei allen Studienteilnehmern eingeholt) nahmen männliche und weibliche Patienten im Alter ab 18 Jahren teil, die an einer infizierten oder infektionsgefährdeten posttraumatischen Hautverletzung mit einer Wundfläche  $\geq 200$  mm<sup>2</sup> litten, die sie sich wäh-

rend der letzten 30 Tage zugezogen hatten. Patienten mit medikamentös vorbehandelten oder durch Chemikalien kontaminierten Wunden waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Weitere spezifische Ausschlusskriterien waren Überempfindlichkeiten gegenüber Tyrothricin oder einem anderen Inhaltsstoff des Prüfpräparats sowie Wunden im Bereich einer peripheren oder venösen Durchblutungsstörung bzw. einer neurogenen Schädigung. Die folgenden Medikamente waren als Begleitmedikation nicht erlaubt: Systemische oder topische Corticosteroide (außer inhalativen Steroiden und Kontrazeptiva), Antibiotika, antiseptische Behandlung, Antimykotika, Immunsuppressiva, nichtsteroidale Antiphlogistika (Ausnahme: Dauermedikation mit Acetylsalicylsäure  $\leq 100$  mg/Tag) sowie Phenprocoumon.

Angewandt wurde ein wasserlöslicher Wundpuder, der je 100 g Grundlage 0,1 g Tyrothricin enthielt. Als Placebo diente die Pudergrundlage ohne Tyrothricin. Beide Medikamente waren in weißen PE-Flaschen zu je 20 g Puder verpackt und äußerlich nicht unterscheidbar. Der Puder war 2× täglich flächendeckend auf die Hautverletzung aufzustreuen. Die Verletzung war dann mit sterilem Verbandstoff abzudecken.

Die Randomisierung zur Behandlung mit Tyrothricin oder Placebo erfolgte im Verhältnis 1:1 im Blockdesign. Nach 5 Behandlungstagen war eine Zwischenvisite und nach 9 Tagen eine Abschlussuntersuchung mit Beurteilung des Behandlungserfolgs vorgesehen. Es folgte eine 2-wöchige Nachbeobachtungsphase ohne studienspezifische Behandlung, mit fakultativer Kontrolle am Tag 23. Bei allen Visiten wurde eine Abweichung vom Zeitplan um maximal  $\pm 2$  Tage toleriert.

Bei der Eingangsvisite wurde eine bakterielle Diagnostik mit Antibiogramm aus der behandlungsbedürftigen Hautverletzung durchgeführt und die Art der Erstversorgung dokumentiert. Bei allen Visiten wurde die Wundfläche nach Länge und Breite gemessen; bei unregelmäßigen Wundrändern war jeweils die größte Ausdehnung zu Grunde zu legen. Die primäre Zielvariable zur Beurteilung der Wirksamkeit war die Veränderung pro Behandlungstag des nach der Formel  $r = \sqrt{F \times \pi^{-1}}$  (mit  $r$  = Radius in mm und  $F$  = Fläche in  $\text{mm}^2$ ) bestimmten Wundradius zwischen Behandlungsbeginn und Tag 9 (bzw. dem Ende der doppelblinden Behandlung). Nach Martin (1994) besteht zwischen Wundradius und Heilungsdauer ein linearer, von der Ausgangsfläche der Wunde unabhängiger Zusammenhang. Bei der Auswertung der Wirksamkeitsvariablen wurde der Endwert vorzeitig ausscheidender Patienten bis zum Behandlungsende mitgeführt. Weiterhin wurde aus der Ausprägung der Symptome Rötung, schmierige, eitrig Beläge, Exsudation, Schmerzen und Funktionseinschränkung, die jeweils auf einer 4-stufigen Skala (0 = „nicht vorhanden“ bis 3 = „schwer“) zu beurteilen waren, additiv ein Wundindex errechnet. Die Beurteilung der Verträglichkeit erfolgte primär an Hand der im Verlauf der doppelblinden Behandlung dokumentierten unerwünschten Ereignisse. Bei jeder Visite wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit sowohl vom Arzt als auch vom Patienten bewertet.

#### 4.2. Statistik

Wegen der Unsicherheit hinsichtlich der zu erwartenden Streuung der Daten und der aus früheren Untersuchungen bekannten, erheblichen Variabilität der Placebo-Response wurde die Studie mit einer adaptiven Zwischenauswertung (Bauer 1994) durchgeführt. Der Fehler 1. Art betrug für die Studie insgesamt  $\alpha = 0,025$  (einseitig). Das entsprach bei der Zwischenauswertung einem einseitigen Niveau von  $\alpha_1 = 0,0102$  für die Ablehnung und von  $\alpha_0 = 0,50$  für die Beibehaltung der Nullhypothese, bei deren Unter- bzw. Überschreitung die Studie vorzeitig beendet worden wäre. In der Endauswertung mussten die für die vor und nach der Zwischenauswertung rekrutierten Patienten separat berechneten p-Werte  $p_1$  und  $p_2$  die Bedingung  $p_1 \times p_2 \leq 0,0038$  erfüllen, um die Nullhypothese ablehnen zu können. Weiterhin wurde aus den p-Werten der beiden Studienteile ein Gesamt-p-Wert nach der Methode von Brannath et al. (2002) berechnet. Die Prüfpunkten waren während der Behandlung der zur Endauswertung verfügbaren Patienten über das Ergebnis der Zwischenauswertung nicht informiert.

Die Hypothesenprüfung erfolgte mittels Mann-Whitney U-Test auf der Basis des Intention-to-Treat-Kollektivs (ITT). Für die Hauptzielgröße wurde zusätzlich noch eine Per-Protocol-Analyse (PP) durchgeführt, von der Patienten mit gravierenden Prüfplan-Verletzungen ausgenommen wurden. Bei der Analyse zur Verträglichkeit wurden alle Patienten (ITT) berücksichtigt, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten hatten.

Auf der Grundlage der Ergebnisse von Martin (1994) wurde die Standardabweichung im Hauptzielparameter mit  $s = 0,173$  mm angenommen. Als minimal anzustrebende Mittelwertsdifferenz zwischen Tyrothricin und Placebo wurde  $\Delta = 0,121$  postuliert (entsprechend einer normierten Differenz von  $0,7 \times s$ ). Bei  $\alpha = 0,025$  (einseitig) waren somit mindestens  $2 \times 50$  Pa-

tienten erforderlich, um die Nullhypothese mit einer Teststärke  $> 90\%$  verwerfen zu können. Wegen der Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Martin auf die aktuelle Studie wurde die nach dieser Fallzahl durchzuführende Analyse als adaptive Zwischenauswertung geplant.

Soweit nicht explizit anders angegeben, beziehen sich die nachfolgend dargestellten Ergebnisse auf die über beide Studienteile gepoolten Daten des ITT-Kollektivs.

Danksagungen: Die Studie wurde unterstützt durch Fördermittel der Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Niederdorfelden. Wir danken darüber hinaus D. Siebold, Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Mannheim; S. Neuß, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München, T. Parker, Dermatologische Praxis Mannheim; K. Guggholz, Chirurgische Praxis, 76684 Östringen; S. Schmucker, Dermatologische Praxis, 74564 Crailsheim.

#### Literatur

- Altmeyer P, Bergmeyer V, Wienand W (1997) Analyse magistraler Rezepturen von niedergelassenen Dermatologen. *Hautarzt* 48: 12–20.
- Bauer P, Köhne K (1994) Evaluation of experiments with adaptive interim analyses. *Biometrics* 50: 1029–1041.
- Brannath W, Posch M, Bauer P (2002) Recursive combination tests. *J Am Stat Ass* 97: 236–244.
- Dubos RJ (1959) Tyrothricin, gramicidin, and tyrocidine – twenty years later. *Antibiotic Annals* 7: 343–349.
- Ehlers G, Voigt H-U (1989) Tyrothricin: Teil II: Klinische Anwendung. *Deutsche Dermatol* 37: 777–784.
- Ehlers G (1972) Klinische Erfahrungen mit Tyrothricin. *Med Welt* 23: 34–37.
- Esch P-M (1984) Was tun bei bakterieller Wundinfektion? Ergebnisse der lokalen Antibiotika-Therapie mit Tyrothricin bei verschiedenen Hautinfektionen. *Ärztl Praxis* 36: 453–457.
- Färber WU (2002) Wirksamkeitsbestimmungen von Tyrothricin im Agardiffusionstest. Prüfbericht, Institut für Krankenhaushygiene und Infektionskontrolle GbR, Gießen 2002 (unveröffentlicht).
- Großgebauer K, Hartmann D (1978) Die antivirale Wirkung von Tyrothricin im Suspensionsversuch am Beispiel des Sendai-Virus. *Zentralbl Bakteriol [Orig B]* 166: 434–442.
- Harkaway KS, McGinley KJ, Foglia AN, et al. (1992) Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol* 126: 586–590.
- Hartmann D, Großgebauer K (1979) Schutzversuche mit Tyrothricin an der *Herpes-simplex*-Virus-infizierten Maus. *Arzneimittelforschung* 29: 50–54.
- Hein H (1980) Aktivitätsbestimmung von Tyrothricin in flüssigem Nährboden oder im Diffusionstest auf festem Nährboden. *Deutsche Apotheker Zeitung* 120: 896–901.
- Heinke E (1968) Experimentelle und klinische Prüfungen von Tyrothricin. *Ärztl Praxis* 20: 2454.
- Höger PH (1998) Topische Antibiotika und Antiseptika. Agentien, Spektren, Nebenwirkungen. *Hautarzt* 49: 331–347.
- Kretschmar M, Nichterlein T, Nebe CT et al. (1996a) Fungicidal effect of tyrothricin on *Candida albicans*. *Mycoses* 39: 45–50.
- Kretschmar M, Witte W, Hof H (1996b) Bactericidal activity of tyrothricin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to mupirocin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15: 261–263.
- Leskow P (1983) Wirksame Wundbehandlung mit einem filmbildenden Hydrogel. *Therapiewoche* 33: 4714–4719.
- Martin M (1994) Dynamisches Wundheilungsprofil des venösen Ulcus cruris. *Vasa* 23: 228–233.
- Niedner R (1990) Lokaltherapie der schlecht heilenden Wunde. *Med Monatsschr Pharm* 13: 340–348.
- Noble WC (1990) Topical and systemic antibiotics: is there a rationale? *Semin Dermatol* 9: 250–254.
- Ruckdeschel G, Beaufort F, Nahler G, Belzer O (1983) *In vitro* antibacterial activity of gramicidin and tyrothricin. *Arzneimittelforschung* 33: 1620–1622.
- Voigt H-U, Ehlers G (1989) Tyrothricin: Teil I: Renaissance eines Lokalantibiotikums. *Deutsche Dermatol* 37: 647–650.
- Zinzius J (1967) Ergebnisse einer gezielten örtlichen Antibiotikatherapie. *Ärztl Praxis* 29: 937.