

## Claudia Gianni

Responsabile Ambulatorio Micologia e Parassitologia Dermatologica; Centro Diagnostico Italiano, Milano; Clinica "San Carlo", Paderno Dugnano (MI)

# Bifonazolo crema 1% nella tinea pedis interdigitale lieve e moderata: efficacia di una molecola storica in una casistica di 110 pazienti

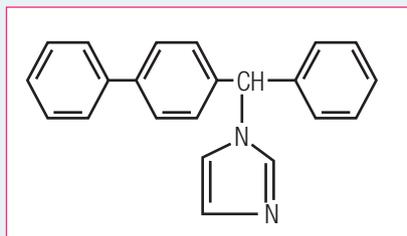
## Introduzione

L'era degli antifungini azolici ha avuto inizio nel 1969 con l'introduzione in terapia di tre derivati imidazolici tuttora utilizzati ampiamente nelle affezioni micotiche superficiali: il clotrimazolo, il miconazolo ed econazolo. A questi hanno fatto seguito altri derivati imidazolici come il chetoconazolo (1981), il bifonazolo (1983), il flutrimazolo (1995). Il bifonazolo è un isomero non clorurato del clotrimazolo, utilizzato da 30 anni per il trattamento di infezioni da lieviti (*Candida* spp. e *Malassezia* spp.) e dermatofiti (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp.)<sup>1</sup>. Questo studio, condotto su 110 pazienti, ha lo scopo di dimostrare come il bifonazolo, a distanza di 30 anni dal suo esordio in commercio, rimanga una molecola di scelta nel trattamento dei pazienti affetti da tinea pedis lieve e moderata, conclamata o misconosciuta. Il bifonazolo risulta infatti una molecola di scelta poiché, a differenza degli altri imidazolici, può essere utilizzato in mono-somministrazione consentendo una migliore compliance da parte del paziente e quindi un efficace effetto terapeutico. Viene inoltre sottolineata, dimostrata da studi recenti, la proprietà antiflogistica della molecola, utile per l'attività antinfiammatoria e antipruriginosa<sup>2,3</sup>.

## Farmacocinetica e farmacodinamica

Il bifonazolo è una molecola appartenente

alla classe dei composti organici noti come diphenylmethani. Questi sono composti contenenti un residuo di difenilmetano che consiste in un metano in cui due atomi di idrogeno sono sostituiti da due gruppi fenilici.



Bifonazolo

La membrana cellulare è composta soprattutto da lipidi (fosfolipidi), uno di questi è l'ergosterolo, elemento necessario per mantenere l'integrità della membrana cellulare. L'ergosterolo viene sintetizzato a partire da un altro lipide, il lanosterolo. Nei miceti, in particolare, la sintesi dell'ergosterolo richiede una demetilazione in posizione 14 di precursori metilati quali appunto il lanosterolo; tale tappa richiede una ossidazione svolta da una reductasi (14 $\alpha$ -demetilasi) collegata al citocromo P450; il blocco funzionale del citocromo P450 si traduce in un'inefficienza di questo sistema enzimatico con blocco della sintesi di ergosterolo nella membrana fungina e conseguente alterazione della permeabilità della membrana stessa e accumulo di precursori metilati nel citoplasma con comparsa di segni di sofferenza cellulare quali la vacuolizzazione.

Il bifonazolo è un derivato imidazolico efficace contro le principali forme di micosi cutanee sostenute da funghi patogeni poiché, utilizzando la via topica, espleta la propria attività terapeutica proprio inibendo l'enzima fungino 14 $\alpha$ -metil-lanosterolo demetilasi. L'assenza di questo elemento e l'accumulo dei suoi cataboliti determinano alterazioni nella costituzione della membrana cellulare che si manifestano con la perdita dei processi di comunicazione cellula-ambiente extracellulare e la perdita del funzionamento dell'attività di numerosi enzimi cellulari. La conclusione del processo porta a un'azione fungicida con il conseguente controllo dell'infezione in atto<sup>4,5</sup>.

Il bifonazolo esplica una azione efficace nei confronti di infezioni sostenute da dermatofiti, lieviti, muffe e altri funghi patogeni. Mostra una pronunciata attività fungicida contro i dermatofiti, in particolare *Trichophyton* spp. Un completo effetto fungicida è già raggiunto alla concentrazione di 5 g/ml dopo 6 h. Sui lieviti del genere *Candida*, alla concentrazione di 1-4 g/ml, l'azione è in primo luogo fungistatica, mentre in concentrazioni di 20 g/ml è fungicida. Il bifonazolo è inoltre attivo contro alcuni germi Gram positivi quali il *Corynebacterium minutissimum*, lo *Staphylococcus aureus* e lo *Streptococcus pyogenes*<sup>6</sup>. Prove di tossicità acuta e cronica effettuate su animali trattati per via sistemica e/o topica, consentono di affermare che la tollerabilità del preparato, anche quando

esso venga applicato per lunghi periodi, è molto elevata. In particolare, studi di tossicità subcronica compiuti nel cane, hanno dimostrato l'assenza di effetti tossici anche a dosi di 1 mg/kg/die somministrate per 13 settimane, per via orale. Il preparato, dato per via orale a dosi singole di 1.200 mg/kg, si è inoltre dimostrato del tutto privo di effetti mutageni ed embriotossici.

Il bifonazolo penetra efficacemente nella cute: sei ore dopo l'applicazione le concentrazioni nei vari strati della pelle raggiungono da 1.000 g/cm<sup>2</sup> nello strato corneo a 5 g/cm<sup>2</sup> nello strato papillare. Tutte le concentrazioni determinate rientrano così in un range di attività antimicotica in vitro. Il tempo di permanenza nella cute in esperimenti condotti nelle cavie è 48-72 ore e ciò consente la mono-somministrazione.

Studi farmacocinetici dopo applicazione topica su cute umana indenne, hanno mostrato che solo una piccola quantità di bifonazolo è assorbito (0,6-0,8% della dose); le concentrazioni dei livelli sierici risultanti erano sempre al di sotto del limite di rivelazione (i.e. < 1 ng/ml). Un leggero assorbimento è stato osservato solo dopo applicazione su cute infiammata (2-4% della dose rispettiva). In particolare, studi compiuti dopo somministrazione topica singola o ripetuta hanno evidenziato concentrazioni plasmatiche sempre inferiori a 1 ng/ml, cioè sempre tali da non poter indurre alcun effetto sistemico<sup>7</sup>.

### Casistica e risultati

Lo studio è stato condotto per saggiare l'efficacia e la tollerabilità di bifonazolo crema 1% mediante applicazione una volta al giorno per tre settimane in 110 pazienti (43 femmine e 67 maschi di età compresa tra 14 e 82 anni) con tinea pedis interdigitale di grado lieve (uno o due spazi interdigitali coinvolti, Fig. 1) e moderato (da tre a cinque spazi interdigitali coinvolti, Fig. 2). Sono stati esclusi dallo studio tutti i pazienti con interessamento clinico plantare dell'infezione (desquamazione o vescicole) e coloro che assumevano immunosoppressori per os.

Alla prima visita, dopo il sospetto clinico, è stato effettuato contestualmente il prelievo di squame cutanee per esecuzione di esame microscopico diretto in idrossido di potassio

**FIGURA 1.**

*Tinea pedis interdigitale di grado lieve (uno o due spazi interdigitali coinvolti).*



**FIGURA 2.**

*Tinea pedis interdigitale di grado moderato (da tre a cinque spazi interdigitali coinvolti).*



KOH 20% e colturale. Sono stati reclutati tutti i pazienti che risultavano positivi per infezione micotica (64,5% *T. rubrum*: 71 pazienti; 29% *T. mentagrophytes*: 32 pazienti e 6,5% *Candida* spp.: 7 pazienti). I soggetti reclutati hanno seguito la terapia locale per tre settimane (una applicazione alla sera da mantenere in posa tutta la notte) e si sono ripresentati in quarta settimana per il controllo e nuova esecuzione dei test micologici.

A tutti i pazienti è stato chiesto di applicare la crema su entrambi i piedi, compresa la regione della plantare, anche se la cute non presentava alterazioni evidenti e di utilizzare, nelle calzature, polveri antimicotiche per la bonifica ambientale e per evitare la ricontaminazione in corso di terapia. Sei pazienti hanno interrotto il trattamento dopo 2 settimane per aumento del prurito e comparsa di eritema e vescicolazione in sede di applica-

zione. L'eradicazione micologica alla quarta settimana è stata dell'83,6% (92 pazienti su 110) dei soggetti. La guarigione clinica, con completo ripristino dell'epidermide alla quarta settimana è stata di 76 pazienti su 110 (69% circa dei pazienti). I pazienti hanno riferito al controllo che già alla seconda settimana di trattamento i sintomi cutanei (prurito, eritema, macerazione, piccoli spacchi ragadiformi) risultavano sensibilmente migliorati.

## Discussione

I dermatofiti sono un gruppo di funghi capaci di infettare e sopravvivere nella cheratina dello strato più superficiale dell'epidermide, lo strato corneo. Le loro caratteristiche biologiche principali sono perciò quelle di essere cheratinofili e cheratinolitici. Solo raramente, e per lo più in caso di immunodepressione, possono dare origine a infezioni sottocutanee o disseminate. L'infezione superficiale da dermatofita viene detta *tinea* e può manifestarsi con modalità differenti a seconda della sede colpita.

La tinea pedis è la forma di infezione da funghi più frequentemente riscontrata in tutto il mondo e in qualsiasi ambito sociale. In alcuni paesi si è calcolato che fino al 70% della popolazione adulta, specie se di sesso maschile, viene colpito da tinea pedis almeno una volta nella vita e che, a seconda degli studi, il 20-30% circa dei pazienti che si recano in ambulatorio dermatologico per una visita dermatologica generale presenta una tinea pedis evidente o ignorata<sup>8</sup>. Ma questi dati potrebbero essere sottostimati poiché spesso il piede d'atleta risulta misconosciuto, soprattutto nelle forme minime (ad es. modesta macerazione interdigitale asintomatica che quasi sempre viene interpretata dal paziente come eccessiva sudorazione del piede). Infatti, un interessante studio eseguito contemporaneamente in 16 paesi Europei, ha stabilito che una "malattia del piede" viene osservata in più del 60% dei pazienti che si recano in ambulatorio per visita dermatologica generale e che di questi, più del 40% presenta una micosi superficiale del piede accertata con test micologici<sup>9</sup>. Questa indagine su larga scala suggerisce che la prevalenza della tinea pedis in Europa è più alta di quanto precedentemente stimato.

Altre statistiche ci dicono che, se la tinea pedis viene trascurata, può essere accompagnata da un'onicomicosi nel 30% circa dei casi<sup>10</sup> e che per autoinocolo può essere frequentemente associata anche alla tinea cruris. Questa ultima forma di tinea si manifesta preferenzialmente nel maschio adulto con delle lesioni eritemato-desquamative pruriginose a bordo netto di solito all'inizio monolaterali alla piega inguinale e successivamente bilaterali, con possibile estensione alla regione perianale e pubico-addominale o a qualunque altro distretto corporeo per autoinocolo (ad es. lavandosi con la medesima spugna).

I funghi maggiormente coinvolti nella tinea pedis sono detti dermatofiti antropofili in quanto danno preferenzialmente infezione nell'uomo. Vengono trasmessi per contagio interumano ad esempio camminando a piedi scalzi in ambienti comuni (piscine, spogliatoi di impianti sportivi, docce comuni, moquette d'albergo, ecc.). La contaminazione deriva quindi da un'esposizione diretta od indiretta. Gli ambienti caldo-umidi favoriscono la crescita dei funghi e tale condizione si può facilmente realizzare quando ad esempio, finita la doccia, non asciughiamo accuratamente gli spazi interdigitali. L'ultimo spazio interdigitale dei piedi, in particolare, per condizioni anatomiche, risulta una piega cutanea più stretta rispetto alle altre, quindi meno areata e favorente la crescita dei miceti. L'uso di calzature occlusive in gomma o con soles non traspiranti e/o l'eccessiva sudorazione del piede (iperidrosi) favoriscono, per gli stessi motivi, la

proliferazione del fungo se c'è stata contaminazione.

Nella tinea pedis iniziale, le pieghe interdigitali, specie gli ultimi due spazi, presentano una macerazione biancastra spesso associata a spacchi ragadiformi. Successivamente, se non curata, l'infezione si estende in genere al cavo mediano del piede dove lo strato corneo è meno spesso e più facilmente aggredibile, e poi a tutta la pianta. In questa sede l'infezione si può manifestare con quadri polimorfi: eritema e fine desquamazione, vescico-bolle su base eritematosa, ipercheratosi e desquamazione (Fig. 3). Quando la tinea si estende al dorso del piede assume le caratteristiche tipiche della dermatofitosi con la comparsa di un bordo eritemato-desquamativo netto e serpiginoso. È quest'ultima una particolare forma cronica di tinea pedis definita "a mocassino" spesso resistente ai trattamenti. Pur essendo un'infezione benigna, il piede d'atleta è altamente contagioso e si manifesta ad intervalli ricorrenti, con il rischio di trasmetterlo facilmente ad altre persone, soprattutto conviventi. La tinea pedis conclamata oltre ai disturbi soggettivi provocati dal prurito, dal bruciore e dagli altri sintomi dell'infezione può condizionare il paziente anche nelle relazioni interpersonali. Infatti il paziente tende a nascondere i propri piedi, specie se l'infezione si è già estesa alla pianta o alle unghie in quanto considera i propri piedi "poco presentabili". Alla vergogna dell'aspetto estetico si aggiunge il disagio creato dalle calzature e dai piedi stessi maleodoranti. In alcuni casi

## FIGURA 3.

*Tinea pedis plantare: fine desquamazione su base eritematosa, ipercheratosi.*



inoltre il paziente è consapevole di essere infettivo e teme di essere osservato e giudicato dagli altri. Tutto ciò può creare difficoltà relazionali sia all'interno della stessa famiglia, sia in ambienti comuni dove viene richiesto di togliere le scarpe (spogliatoi, spiaggia, piscina, ecc.). Anche solo per queste motivazioni spesso il paziente si rivolge al medico per trovare una soluzione.

Se da una parte le micosi superficiali sono in progressivo aumento in tutto il mondo, dall'altra, rispetto al passato, il medico ha a disposizione numerose molecole antimicotiche a uso sia sistemico che topico, con le quali si calcola che possa venire risolto, anche con brevi cicli terapeutici, oltre il 90% di tali infezioni. Il riconoscimento o il sospetto di una patologia micotica e il conseguente adeguato trattamento è peraltro fondamentale per impedire sia la diffusione della malattia per contagio interumano sia, come si è detto, l'eventuale autoinoculo da parte del paziente in altre sedi cutanee.

La terapia della tinea pedis, se riconosciuta nei suoi stadi iniziali (tinea pedis interdigitale lieve o moderata) si basa sull'uso di creme o gel da applicare per tre-quattro settimane consecutive. In genere tale trattamento, associato all'uso di polveri che bonificano le calzature, è sufficiente a garantire la guarigione e a prevenire le recidive. Se l'infezione non viene trattata e progredisce con estensione alla pianta del piede è consigliato associare una terapia sistemica per due settimane. La varian-

te cronica "a mocassino" invece richiede l'uso di terapia sistemica continuata anche per 1-2 mesi. Se infine vengono coinvolte le lamine ungueali (Fig. 4) la terapia topica deve essere associata a terapia sistemica con una durata minima di due mesi<sup>11</sup>.

Per questi motivi è molto importante, affinché l'infezione non si propaghi e per evitare l'assunzione di terapia sistemica, riconoscere e trattare efficacemente la tinea pedis nelle sue manifestazioni iniziali.

La scelta di utilizzare il bifonazolo 1% in crema nel trattamento della tinea pedis interdigitale si è basata essenzialmente su due motivazioni:

- 1) il bifonazolo ha il vantaggio, rispetto alla maggior parte dei topici antifungini che devono essere applicati due volte al giorno, di poter essere applicato una sola volta al dì;
- 2) recenti studi hanno dimostrato attività antinfiammatoria della molecola, utile per ridurre il sintomo del prurito, quando presente<sup>2,3</sup>.

L'azione del bifonazolo è favorita dalla eccellente penetrazione attraverso la cute e il suo effetto prolungato è dovuto al fatto che elevate concentrazioni terapeutamente utili sono trattenute dalla pelle per 48-72 ore, e ciò permette, vantaggiosamente, una sola somministrazione giornaliera del farmaco. Nella tinea pedis interdigitale lieve e moderata, in cui il paziente spesso dimentica anche di avere un'infezione a causa della scarsità di sintomi, la mono-somministrazione del

trattamento può essere un'arma vincente nella riuscita dell'eradicazione dell'infezione. Questo studio ha voluto dimostrare come, dopo 30 anni dal suo esordio in commercio, il bifonazolo, in monoterapia, sia ancora una molecola di scelta nel trattamento della tinea pedis interdigitale lieve e moderata considerato il suo facile utilizzo, l'efficacia e soprattutto la possibilità della mono-somministrazione quotidiana che permette una migliore compliance da parte del paziente e conseguentemente una più alta probabilità di guarigione.

### Bibliografia

- 1 Mitsui H, Kanda N, Ohnishi T, et al. *Usefulness of bifonazole for treatment of tinea pedis in the 20th year after approval*. Jpn J Antibiot 2009;62:79-89.
- 2 Tronnier H, Herling M, Wiebusch M, et al. *Untersuchungen zur antiphlogistischen Wirkung von Bifonazol*. Akt Dermatol 2005;31:21-6.
- 3 Kofler HC, Fauler G, Windischhofer W, et al. *Effect of cytochrome p-450 inhibitors econazole, bifonazole and clotrimazole on prostanoid formation*. Br J Pharmacol 2000;130:1241-6.
- 4 Botta M, Corelli F, Manetti F, et al. *Rational design and synthesis of homochiral azole antifungal agents*. Pure Appl Chem 2001;73:1477-85.
- 5 Botta M, Corelli F, Gasparini F, et al. *Chiral azole derivatives. enantiomers of bifonazole and related antifungal agents: synthesis, configuration assignment, and biological evaluation*. J Org Chem 2000;65:4736-9.
- 6 Lackner TE, Clissold SP. *Bifonazole. A review of its antimicrobial activity and therapeutic use in superficial mycoses*. Drugs 1989;38:204-25.
- 7 Plempel M, Regel E, Buchel KH. *Antimycotic efficacy of bifonazole in vitro and in vivo*. *Arzheim-Forsch* 1983;33:517.
- 8 Roseeuw D. *Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists*. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999;12(Suppl 1):S6-9.
- 9 Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, et al. *High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project*. Mycoses 2003;46:496-505.
- 10 Ogasawara Y, Hiruma M, Muto M, et al. *Clinical and mycological study of occult tinea pedis and tinea unguium in dermatologica patients from Tokyo*. Mycoses 2003;46:114-9.
- 11 Tietz HJ, Hay R, Querner S, et al. *Efficacy of 4 weeks topical bifonazole treatment for onychomycosis after nail ablation with 40% urea: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter study*. Mycoses 2013;56:414-21.

### FIGURA 4.

*Tinea pedis estesa al dorso del piede e onicomicosi delle ultime lamine ungueali.*

