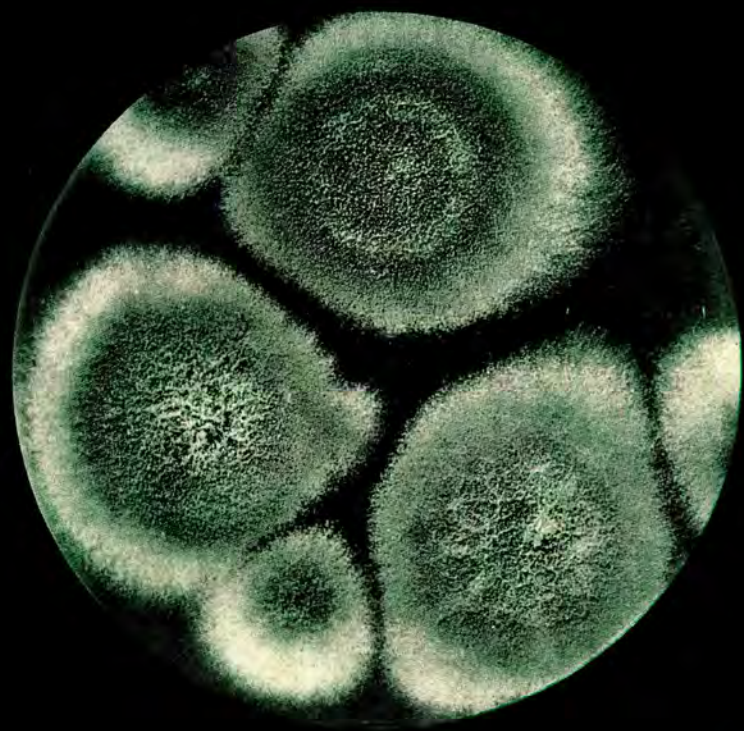


A 2547/E

# mykosen

Herausgeber und Schriftleiter: Hans Götz, Essen, Heinz Grimmer, Wiesbaden  
Detlev Hantschke, Essen, Wolf Meinhof, München, Hans Rieth, Hamburg



4/1970

1. April

Aus der Hautklinik der Städtischen Kliniken Darmstadt  
(Direktor: Prof. Dr. E. LANDES)

## Erfahrungen mit der lokalen Anwendung eines in Dimethylsulfoxyd (DMSO) incorporierten Antimycoticums\* bei Onycho-Mykosen

INGRID HIEMISCH

Dimethylsulfoxyd (DMSO) wurde im Jahre 1866 von ALEXANDER SAYTZEFF in Rußland synthetisiert. — Man kann DMSO aus Dimethylsulfid gewinnen, außerdem wird es in der Papierindustrie hergestellt. — DMSO löst sich in Alkohol, Aceton, Benzol, Äther und Chloroform.

VON GERHARDS, BENCÖ und KOLB sowie im Isotopen-Labor der Schering AG, Berlin, wurde bewiesen, daß DMSO sich schnell im Organismus verteilt. Es wird ausgeschieden in Urin und Faeces in unveränderter Form und als Sulfon, sowie durch die Lunge als Dimethylsulfid, wodurch der eigenartige Geruch der Atemluft zustande kommt.

Beobachtungen im Rahmen von Tierversuchen in England und USA am Auge von Hunden, Kaninchen und Schweinen bei der Gabe hoher Dosen über lange Zeit erbrachten Veränderungen des Brechungsindex der Augenlinse.

Im Tierversuch konnte dann jedoch bei Langzeitbehandlung gezeigt werden, daß die tägliche Dosis von DMSO über 1 g pro kg liegen muß, um Refraktionsstörungen zu erzielen. Die Veränderungen waren entweder reversibel oder bildeten sich nach Absetzen des Medikamentes zurück.

KUTSCHERA berichtete auf dem DMSO-Symposium 1966 über 84 Patienten, die wegen verschiedenster Erkrankungen eine langdauernde DMSO-Behandlung hinter sich hatten. Bei allen Patienten waren keine unerwünschten Nebenwirkungen an den Augen aufgetreten.

KITZMÜLLER erwähnte in seinem Vortrag über DMSO in der Dermatologie das bessere Ansprechen von Hautcarcinomen auf 5 Fluorouracil, wenn dieses in DMSO gelöst wird. Nebenwirkungen ersterer Natur wurden nicht beschrieben. Gelegentlich traten bei hohen DMSO-Konzentrationen Brennen und Reizung der Haut sowie Urticaria auf.

Es stellte sich ferner heraus, daß DMSO mikrobicid für einige Mikroorganismen ist.

TSUCHIYA und Mitarbeiter erzielten durch bessere Zubereitung des DMSO eine Verstärkung der Wirksamkeit gegen Bakterien und einzelne Trichophyten.

KAMIYA konnte zeigen, daß DMSO die Empfindlichkeit einiger Bakterien gegenüber Antibiotica steigert.

Mykosen durch *Helminthosporium sativum* und *dictyoides* wurden von BEAN durch Zugabe einer 3%igen DMSO-Lösung zu den handelsüblichen Antimycotica behandelt. Schon durch eine 1%ige DMSO-Lösung ohne antimycotischen Zusatz konnte *in vitro* ein deutlicher Hemmeffekt erzielt werden.

Zum ersten Mal führte KLIGMAN eine Reihenuntersuchung über die *in vitro*-Wirkung des DMSO auf die am häufigsten vorkommenden Mikroorganismen der Haut durch. Er konnte zeigen, daß die 20%ige DMSO-Lösung einen wachstumshemmenden Effekt auf *Staphylococcus albus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Corynebakterien*, *Bacterium faecalis*, *Escherichia coli* und *Proteus vulgaris* hatte. Die bactericide Konzentration lag zwischen 30 und 50% bei einer Einwirkungsdauer von 24 Stunden.

KLIGMAN prüfte DMSO auch bei Interdigitalmykosen, jedoch war der Erfolg nicht befriedigend.

ROBINSON und Mitarbeiter sowie STONE und Mitarbeiter erprobten eine Kombination von 90%igem DMSO mit einem Breitspektrum-Antimycoticum und erzielten gute Ergebnisse.

Anhand quantitativer Messungen *in vitro* und *in vivo* konnten STOUGHTON und FRITSCH zeigen, daß DMSO die perkutane Absorption chemischer Substanzen vergrößert.

\*: Onycho-Fissan der Firma Deutsche Milchwerke, Dr. A. Sauer, Zwingenberg/Bergstraße

Wie mit zunehmender Viscosität des auf die Haut gebrachten DMSO-Präparates die Penetration und Resorption abnimmt, bewiesen POETSCHKE, SCHMID und STRASSER.

Sie stellten 3 DMSO-Zubereitungen (90% DMSO in Wasser, 90% DMSO in organischem An-dicker und 90% DMSO in organischem Gel) her und zeigten an Patienten die unterschiedliche Resorptionszeit.

MALE konnte aufgrund seiner Untersuchungsreihen von in DMSO gelöstem Griseofulvin zeigen, daß DMSO für die lokale Anwendbarkeit bei Onycho-Mykosen geeignet ist.

Somit hat sich DMSO als Lösungsmittel für verschiedene Medikamente erwiesen. Das gute Penetrationsvermögen von DMSO war der Anlaß, dieses als Grundsubstanz für ein neues Antimycoticum zu wählen, um die darin gelösten antimycotischen Stoffe leichter in das befallene Material (Nägel) zu bringen.

Das Antimycoticum *Onycho-Fissan* hat folgende Zusammensetzung:

Hydroxychinolinsalicylat	10,0
Undecylensäurediäthanolamid	5,0
Dichlorophen	1,0
Dimethylsulfoxid ad	100,0

Es handelt sich hier um die bereits von den Fissafung-Präparaten bekannten Substanzen. Über die ausgezeichnete antimycetische Wirksamkeit berichtet RIETH in seinem Gutachten.

Gute Erfolge in der Behandlung von Dermatophyten, Hefe- und Schimmelpilzen mit den Fissafung-Präparaten gaben den Anstoß dazu, durch Verbesserung der Penetration mit diesen antimycotischen Substanzen auch mycotische Nägel zu behandeln.

Mit der neuen antimycotischen DMSO-Zubereitung wurden in unserer Klinik insgesamt 32 Patienten mit Onycho-Mykosen behandelt. Es handelt sich fast ausschließlich um Mykosen der Zehen-, weniger der Fingernägel.

Vor Beginn und nach Abschluß der Behandlung wurden mikroskopische und kulturelle mykologische Untersuchungen angestellt.

Die mykologischen Diagnosen der Onycho-Mykosen waren folgende:

1. 12 Dermatophyten: Trichophyton rubrum,  
Trichophyton mentagrophytes.
2. 8 Hefepilze: Candida albicans,  
Trichosporon cutaneum,  
Candida mycoderma.
3. 5 Schimmelpilze: Aspergillus fumigatus,  
Aspergillus flavus,  
Scopulariopsis.
4. 7 primär kulturell negative, aber durch das klinische Bild als Onycho-Mykose imponierende.

Die klinische Anwendung war folgende:

Die erkrankten Nägel wurden 2 x täglich mit der antimykotischen DMSO-Lösung Onycho-Tinktur eingepinselt. Die umgebende Haut deckten wir mit Pasta Zinci ab. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 28 Tage.

Eine interne, antimykotische Behandlung wurde nicht durchgeführt. Bei allen Patienten konnte man bereits nach 2—3 Tagen eine gelbgrüne Verfärbung der behandelten Nägel beobachten. Nach längerer Anwendung wurden die Nägel bröckelig und lösten sich schmerzlos vom Nagelbett ab.

Wenn auch in einigen Fällen diese Ablösung nicht beobachtet werden konnte, so fiel doch eine glatte, klinisch unauffällige Ausbildung des nachwachsenden Nagels auf.

Nach Abschluß der klinischen Behandlung, die wegen anderer Grundkrankheiten durchgeführt worden war, wurde aus den klinisch erscheinungsfreien, nachgewachsenen Nägeln Material zur Kontrolluntersuchung entnommen.

Bis auf 2 Versager, bei denen auch nach Abschluß der Behandlung noch ein Pilzwachstum nachweisbar war, konnten in allen anderen Fällen sowohl im Nativ-Präparat wie in der Kultur keine Pilze mehr nachgewiesen werden.

Auch bei den klinisch als Mykose imponierenden Nagelveränderungen, die mykologisch nicht bestätigt worden waren, trat unter der Behandlung eine deutliche Besserung ein oder der bröckelig gewordene Nagel löste sich wie in den anderen Fällen vom Nagelbett ab.

### Zusammenfassung

Es ist besonders wertvoll, jetzt ein Präparat in der Hand zu haben, das aufgrund seiner chemischen Eigenschaften in die Nagelsubstanz eindringen kann.

Bei allen herkömmlichen Antimycotica war eine reine Lokalbehandlung der Nägel ohne Operation oder Fräsen meist nicht erfolgreich.

Diese Möglichkeit, eine lokale Behandlung bei Onycho-Mykose durchzuführen, ist ganz besonders bei Patienten mit Durchblutungsstörungen im Sinne einer arteriellen Verschlusskrankheit sowie bei Diabetikern wertvoll, da man in diesen Fällen einer Nagelextraktion meist zurückhaltend gegenübersteht.

### Literatur

1. BEAN, G. A.: The use of dimethylsulfoxide with certain fungicides for controlling Helminthosporium diseases of Kentucky Bluegrass. *Plant. Dis. Rep.* 49, 810—811 (1965).
2. GERHARDS, E., H. GIBIAN u. G. RASPE: Stoffwechsel und Stoffwechselwirkungen von Dimethylsulfoxyd. *Arzneimittelforsch.* 15, 11 : 1295—1297 (1965).
3. KAMIYA, S., T. WAKAO und K. MISHIOKA: Studies of improvement of eye drops. III. Bacteriological consideration of DMSO. *Jap. J. clin. Ophthalm.* 20, 2 : 143—152 (1966).
4. KITZMÜLLER, K. W.: Dimethylsulfoxyd (DMSO) in der Dermatologie. DMSO-Symposium 1966 Wien. (Priv.-Doz. Dr. G. LAUDAHN und Dr. K. GERTICH) Saladruck Berlin 1966.
5. KLIGMAN, A. M.: Topical pharmacology and toxicology of dimethylsulfoxide. Part 1. *J. Amer. Med. Ass.* 193, 10 : 796—804 (1965).
6. KLIGMAN, A. M.: Dimethylsulfoxide. Part 2. *J. Amer. Med. Ass.* 193, 11 : 923—928 (1965).
7. KOLB, K. H., G. JÄNICKE u. a.: Das Verhalten von <sup>35</sup>S markiertem Dimethylsulfoxyd im menschlichen und tierischen Organismus. *Arzneimittelforsch.* 15, 11 : 1292—1295 (1965).
8. KUTSCHERA D.: Ergebnisse von Augenuntersuchungen bei längerdauernder DMSO-Therapie. DMSO-Symposium 1966 Wien.
9. MALE, O.: Zur Steigerung der antimycotischen Wirksamkeit des Griseofulvins durch Dimethylsulfoxyd in vitro. *Arch. klin. exp. Dermat.* 233, 73—76 (1968).
10. POETSCHKE, G., A. SCHMID und E. STRASSER: Der Einfluß des Trägermediums auf die Resorptionsgeschwindigkeit und Hautverträglichkeit von Dimethylsulfoxyd (DMSO). *Therapiewoche* Heft 18, 874 (1969).
11. RIETH, H.: Gutachten über die Fissalfung-Präparate (im Druck).
12. ROBINSON, H. J., H. F. PHARES and O. E. GRAESSLE: Antimycotic properties of thiabendazole. *J. invest. Derm.* 42, 479—482 (1964).
13. STONE, O. J., E. B. RITCHIE and C. J. WILLIS: Thiabendazole in dimethylsulfoxide for tinea nigra palmaris. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* 93, 241—242 (1966).
14. STOUGHTON, R. B. and W. FRITSCH: Influence of Dimethylsulfoxid (DMSO). *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* 90, 512 (1964).
15. TSUCHIYA, T., S. IRIYAMA und S. UMEZAWA: The formation of methylmethanethiolsulfonate, an antibacterial substance, from dimethylsulfoxide. *Bull. Chem. Soc. Japan* 37, 2 : 286—287 (1964).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. INGRID HIEMISCH, Hautklinik der Städtischen Kliniken, 61 Darmstadt-Eberstadt, Heidelberger Landstraße 379