

mykosen

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



1/1970

1. Januar

Aus der Hautklinik der Medizinisch-Hygienischen Fakultät
der Karls-Universität in Prag
Vorstand: Prof. Dr. med. T. BIELICKÝ DrSc

Die Behandlung kandidamyzetischer Hautkrankheiten mit Pimaricin

J. KEJDA und T. BIELICKÝ

Die Behandlung kandidamyzetischer chronischer Paronychien, Balanitiden und Interdigitalmykosen ist besonders bei Diabetikern oft sehr schwierig. Die Erfahrungen mit den bisherigen antifungalen, antibiotischen und chemotherapeutischen Präparaten haben gezeigt, daß die Empfindlichkeit der einzelnen Gattungen und Arten der Krankheitserreger verschieden ist. Es entstehen resistente Stämme, und oft kommt es auch zu einer Kontakt-sensibilisierung.

Von der geringen Zahl der antimykotischen Präparate, die auch gegen Hefepilze und hefeartige Mikroorganismen wirksam sind, muß man z. B. das sehr wirksame Amphotericin B für die parenterale Applikation reservieren. Darum besteht ein großer Bedarf an neuen Mitteln, womöglich mit einem breiten antimykotischen Spektrum und mit niedrigerem Sensibilisierungsindex.

Die Berichte über die therapeutische Wirkung des Pimaricins (4, 6, 8, 10—14, 16, 25, 26, 28, 36) deuten darauf hin, daß dieses Antibiotikum die erwähnten Eigenschaften besitzt. Deshalb überprüften wir die Wirkung dieses Präparates bei resistenten kandidamyzetischen Hautkrankheiten.

Pimaricin wurde in den Niederlanden isoliert (32), und zwar aus Bodenproben der südafrikanischen Provinz Natal, in der Umgebung von Pietermaritzburg. Von da stammt auch der Name des Antibiotikum. Die antibiotische Substanz ist ein Produkt des *Streptomyces natalensis* und ist chemisch identisch mit der Substanz, die einige Jahre später in Amerika aus *Streptomyces chattanoogensis* aus Bodenproben in Tennessee isoliert wurde (19).

Pimaricin verfügt über eine fungistatische Wirkung in einer Konzentration von 1—20 µg/ml gegen die Mehrzahl der pathogenen oder fakultativ pathogenen Hefepilze. In der gleichen Konzentration inhibiert Pimaricin *in vitro* das Wachstum aller Dermatophyten. Therapeutisch beachtlich ist auch die fungistatische Wirkung gegen *Aspergillus*-Arten (4), insbesondere gegen *Aspergillus fumigatus*, sowie gegen *Trichomonas vaginalis* (12, 18, 20). Die Wachstumshemmung der Aktinomyzeten zeigt sich erst bei einer Konzentration von 100 µg/ml. Klinisch hat sich Pimaricin außerdem bei der Behandlung von *Pityriasis versicolor* bewährt.

Pimaricin ist eine kristalline weiße Substanz ohne Geschmack und Geruch, ist wenig löslich in Wasser, gut löslich in polaren organischen Lösungsmitteln. Die Summenformel ist $C_{33}H_{47}NO_{13}$ (19). Da das Pimaricin eine Polyenstruktur mit vier konjugierten Doppelbindungen besitzt, gehört es zu den Tetraenen. Die wässrige Lösung bei einem pH von 5—9 ist am stabilsten. Lösung, Suspension und Externa kann man ohne Verlust der antimikrobiellen Aktivität sterilisieren. Zu einem Zerfall kommt es erst bei einer Temperatur von 200° C.

Eine Kombination mit Hydrocortison (Pimafucort) erhöht die entzündungshemmende Wirkung des Präparats (18—20). Eine Kombination mit Neomycin verbreitert das antimikrobielle Spektrum, was insbesondere bei der Behandlung gemischter bakteriell-kandidamyzetischer Paronychien von Wichtigkeit ist.

Der Wirkungsmechanismus des Pimaricins ist bisher noch nicht genügend erforscht. Es wird angenommen, daß es den Sauerstoff-Stoffwechsel blockiert und nach Absorption an die Zellmembran die Permeabilität für Kaliumionen des Zytoplasma erhöht. Dieser Vorgang führt zum Absterben des Mikroorganismus (19, 20). Mikroskopisch kann man im Zytoplasma der Blastosporen und am Pseudomyzelium oder Myzelium in Abhängigkeit von der Konzentration der Wirkungsstoffsubstanz auffällige Veränderungen beobachten, die für das Pimaricin typisch sind.

RIETH vergleicht diese Wirkung mit dem „curling effect“ beim Griseofulvin (29). Die Entstehung einer Resistenz wurde bisher nicht beobachtet.

Methode und Material

Wertung der fungiziden Wirkung: Pimaricin in Dimethylsulfoxyd gelöst, wurde in abgestuften Konzentrationen (1 : 20 000, 1 : 50 000, 1 : 100 000, 1 : 200 000, 1 : 500 000 und 1 : 1 000 000) Kimmig-Agar beigemischt und auf 45° C abgekühlt. Das Wachstum der einzelnen Stämme wurde bei Hefepilzen nach 10 Tagen, bei Dermatophyten und bei den übrigen Pilzen nach 6 Wochen abgelesen. Die fungistatische Wirkung wurde an folgenden Stämmen bewertet:

- Trichophyton mentagrophytes (ROBIN) BLANCHARD 1896
- Trichophyton rubrum (CASTELLANI) SABOURAUD 1911
- Scopulariopsis brevicaulis (SACCARDO) BAINIER 1907
- Aspergillus fumigatus FRESENIUS 1850
- Candida albicans (ROBIN) BERKHOUT 1923
- Candida parapsilosis (ASHFORD) LANGERON et TALICE 1932
- Candida krusei (CASTELLANI) BERKHOUT 1923
- Candida tropicalis (CASTELLANI) BERKHOUT 1923
- Candida pseudotropicalis (CASTELLANI) BASGAL 1931
- Candida utilis (HENNEBERG) LODDER et KREGER VAN RIJ 1952

Alle untersuchten Stämme stammen aus unserem mykologischen Laboratorium. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 1** angeführt.

Klinische Wertung

Es wurde die Wirkung folgender Präparate untersucht: 1 % Pimafucin-Ungt., Pimafucin-Suspension, Pimafucort-Ungt. und Pimafucort-Lotio (Hersteller: Mycofarm, Delft, Niederlande). Das Präparat wurde 3- bis 5mal täglich appliziert und je nach der klinischen Form und dem Stadium der Krankheit gewählt. Außer der klinischen Wirkung wurde auch die sensibilisierende und toxische Wirkung des Präparates untersucht und jeweils mit einem Placebo verglichen (**Tabelle 2 und 3**).

Der Behandlungseffekt wurde zuerst drei Tage beobachtet. Falls es zu keiner Verschlimmerung oder Hautreizung kam, wurde die Wirkung so lange weiter beobachtet, bis man das Ergebnis endgültig als positiv, unbestimmt oder negativ bewerten konnte. Vor der Behandlung wurden die Krusten abgetragen, und die Madidation wurde durch Kompressen beseitigt.

Alle Patienten waren vorher mykologisch untersucht und nur die zur Behandlung ausgewählt worden, bei denen sich kein positives Ergebnis in der Kultur nachweisen ließ.

Bewertung der Toleranz

Die Toleranz der Pimaricin-Präparate wurde bei 100 hospitalisierten Patienten mit verschiedenen Dermatosen untersucht. Die vier Pimaricin-Präparate wurden bei allen Patienten epikutan getestet, mit Pimaricin wurde auch ein Placebo (Salbengrundlage) getestet. Bei den übrigen Präparaten stand kein Placebo zur Verfügung.

Schwach erythematöse Testreaktionen nach 24 Stunden, die nach 48 oder 72 Stunden verschwanden, haben wir als toxische Reaktionen gewertet. Sie sind in der **Tabelle 3** mit + angeführt. Allergische, papulöse Reaktionen mit Tendenz zum Fortschreiten nach

Tabelle 1: Fungizide Wirkung von Pimaricin auf verschiedene Stämme von Dermatophyten, Schimmelpilzen und Hefen

Pilzart	Verdünnung						Kontrolle
	1 : 20 000	1 : 50 000	1 : 100 000	1 : 200 000	1 : 500 000	1 : 1 000 000	
Trichophyton mentagrophytes	0	0	0	0	0	+	++++
Trichophyton rubrum	0	0	0	0	0	++	++++
Scopulariopsis brevicaulis	+	++	+++	+++	++++	++++	+++
Aspergillus fumigatus	0	0	0	0	0	+—	++++
Candida albicans	0	0	0	0	0	+—	+++
Candida parapsilosis	0	0	++	+++	++++	++++	++++
Candida krusei	0	0	0	+	+	++	++++
Candida tropicalis	0	0	0	0	0	+	++++
Candida pseudotropicalis	0	0	0	0	0	+	++++
Candida utilis	0	0	0	0	0	+—	++++

Tabelle 2: Behandlungsergebnisse

Diagnose	Geheilt	Gebessert	Erfolglos	Verschlechtert	Gesamtzahl
Paronychia acuta man. candidamycetica et bacterialis	14 (66,7 %)	4	2	1	21
Paronychia chronica candidamycetica	22 (78,5 %)	2	2	2	28
Anguli infectiosi	8 (61,6 %)	5	0	0	13
Tinea interdigitalis candidamycetica	25 (80,6 %)	2	3	1	31
Balanitis candidamycetica diabeticorum	6 (85,8 %)	1	0	0	7
Gesamtzahl	75 (75 %)	14	7	4	100

Tabelle 3: Epikutanteste mit Pimaricin-Salbe, -Suspension und Neomycin

Externum	Intensität der Reaktionen				Gesamtzahl von Patienten
	0	+	++	+++	
1 % Pimafucin Ung.	100	0	0	0	100
Pimafucin Ung. Placebo	100	0	0	0	100
1 % Pimafucin Suspension	100	0	0	0	100
1 % Pimafucort Ung.	95	5	0	0	100
1 % Pimafucort Lotio	95	5	0	0	100
2 % Neomycin Sol.	95	0	5	0	100

48 und 72 Stunden sind mit ++ bezeichnet. Eine vesikulöse oder bullöse Reaktion wurde in keinem Fall beobachtet.

Behandlungsergebnisse

Insgesamt wurden 100 Patienten mit den vier Pimaricin-Präparaten behandelt. Die Behandlungsergebnisse sind in der **Tabelle 2** angeführt. Sehr erfolgreich war die Behandlung diabetischer Balanitiden, 6 von 7 Kranken wurden geheilt (85,8 %), einer besserte sich. Ein ähnlicher Erfolg zeigte sich bei den interdigitalen, kandidamyzetischen Affektionen; 25 (80,6 %) von 31 Kranken wurden geheilt, zwei haben sich gebessert und in 3 Fällen war die Behandlung erfolglos. Gut reagierten auf die Behandlung auch kandidamyzetische Paronychien, von denen 22 der 28 behandelten Patienten (78,5 %) abheilten, 2 sich besserten. 2 Fälle zeigten keine Änderung, und in 2 weiteren Fällen kam es zu einer Verschlimmerung, wahrscheinlich infolge inadäquater Applikation der Salbenform. Bei akuten Paronychien vom gemischten Typ wurde bei 14 (66,7 %) von 21 Kranken eine Heilung, bei 4 eine Besserung erzielt. Bei 2 Patienten war die Behandlung erfolglos, und bei einem Patienten kam es zu einer Verschlimmerung. Erfolgreich war auch die Behandlung der Anguli infectiosi. Von den 13 Fällen heilten 8 ab (61,6 %), bei 5 Patienten fand sich eine Besserung. Einige Fälle von Verschlimmerung können einer Sensibilisierung gegen Neomycin zugeschrieben werden.

Diskussion

Die In-vitro-Untersuchung der Pimaricin-Wirkung im Dilutionstest bestätigt die Erfahrungen früherer Berichte (7, 19, 21). Eine Ausnahme besteht bei *Scopulariopsis brevicaulis*, bei dem wir im Gegensatz zu FEGELER (6) nur eine geringe Empfindlichkeit gegen Pimaricin (1 : 20 000) beobachten konnten. Die Empfindlichkeit der übrigen untersuchten Stämme bewegte sich zwischen 1 : 50 000 und 1 : 500 000 (**Tabelle 1**). In Einklang mit den Erfahrungen von JUHLIN und LIDEN (10) erzielten wir bei den chronischen und akuten kandidamyzetischen Paronychien sehr gute Behandlungserfolge. Die Behandlung dauerte 4—8 Wochen. Eine relativ schnelle Heilung erzielt man aber nur durch die Applikation der Suspension oder der Lotio, die leichter unter den Nagelwall eindringen können. Die Behandlung mit Pimaricin in Salbenform verlängert die Behandlung der chronischen Paronychien um einige Monate.

Die Epikutanteste mit verschiedenen Pimaricin-Präparaten bei 100 Patienten bestätigt die ausgezeichnete Toleranz der Präparate. Während der Behandlung mit Pimafucort wurden insgesamt 5 allergische Kontaktreaktionen beobachtet, die auf eine Sensibilisierung gegen Neomycin zurückzuführen sind. Die allergischen Reaktionen werden durch das im Pimafucort enthaltene Hydrocortison gehemmt, so daß sie den Eindruck einer toxischen Reaktion erwecken (Tabelle 3).

Zusammenfassung

Die Inhibitionswirkung des Pimaricins auf verschiedene Dermatophyten, fakultativ pathogene Pilze, Hefepilze und *Aspergillus fumigatus* zeigte sich im Dilutionstest auf Kimmig-Agar bei einer Dilution von 1 : 200 000 bis 1 : 500 000. Weniger empfindlich ist *Candida parapsilosis*, bei der zur Wachstumsinhibition wenigstens eine Konzentration von 1 : 50 000 notwendig ist.

Die Wirkung von Externa mit Pimaricin wurde an 100 Kranken mit verschiedenen kandidamyzetischen Infektionen und positiven Kultivationsergebnissen untersucht. Eine Heilung wurde bei 75 %, eine Besserung bei 14 %, kein Effekt bei 7 % und eine Verschlimmerung in 4 % der Fälle beobachtet. Die Hauptindikation des Pimaricins liegt bei den kandidamyzetischen Balanitiden, bei den akuten und chronischen Paronychien und bei den interdigitalen kandidamyzetischen Affektionen.

Wie die Epikutanteste bei 100 Patienten zeigen, ist die Toleranz des Pimaricins ausgezeichnet. Die 5 beobachteten allergischen Reaktionen wurden durch Neomycin hervorgerufen. Das Pimaricin ermöglicht einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung torpider kandidamyzetischer Hautkrankheiten. Bei Neomycin-Sensibilisierung ist Pimafucort kontraindiziert.

Summary

In dilution tests on Kimmig agar Pimaricin still had an inhibitory effect on various dermatophytes, facultatively pathogenic fungi, yeasts and *Aspergillus fumigatus* at concentrations of 1 : 200,000 to 1 : 500,000. Only for *Candida parapsilosis* 1 : 50,000 was required.

The effect of Pimaricin preparations for external use was studied in 100 patients with *Candida* infections and positive cultural findings. In 75 % recovery ensued, in 14 % improvement, in 7 % no change was noted and in 4 % of cases deterioration was seen. The principal indications are *Candida* balanitis, acute and chronic paronychia and interdigital *Candida* infections.

Epicutaneous tests in 100 patients showed good tolerance; 5 allergic reactions were attributed to neomycin. Pimaricin constitutes a considerable improvement in treatment of candidoses of the skin. Pimafucort is contraindicated in cases of neomycin sensitization.

Literatur

1. ALKIEWICZ, J. u. J. A. ALKIEWICZ, jr. u. J. KOSTOŁOWSKI: Zur Klinik und Histologie der Candidosis granulomatosa des Kindesalters. *mykosen* 12 (6) 375—384 (1969).
2. BALLOWITZ, L., H. SCHÄFFER: Das Auftreten von Mykosen bei antibiotischer Behandlung im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* 102 336—340 (1954).
3. BERNHARDT, H.: Zum Vorkommen von Hefepilzen im Magen des Menschen. *mykosen* 11 (11) 799—806 (1968).
4. BOTTER, A. A.: Durch *Aspergillus terreus* THOM hervorgerufene Dermatoonychomykosen. *mykosen* 11 (5) 385 (1968).
5. DROUHET, E.: Étude expérimentale d'un nouvel antibiotique, la pimaricine. *Bull. Soc. fr. Der. Syph.* 72 (3) 249—253 (1965).
6. FEGELER, F.: Scopulariopsis und Cephalosporium als Erreger von Dermatomykosen. Vortr. III. wissenschaftl. Tagung der Deutsch. Mykol. Gesellschaft.

7. FEGELER, F., B. BIESS u. S. NOLTING: Pimaricin ein neues auf Pilze wirksames Breitspektrum—Antibiotikum. Dtsch. Med. Wschr. 91 (6) 250—254 (1966).
8. FÜLLER, H.: Therapeutische Erfahrungen bei Hautkrankheiten mit Pimafucort. Med. Welt 12 (N. F.) 607—610 (1966).
9. GÖTZ, H., H.-C. STURDE u. E. GRUBER: Hefebefunde bei Ekzem und ihre Bedeutung. Arch. klin. exp. Dermat. 204 523 (1957).
10. JUHLIN, L., LIDEN, S.: Effect of Pimaricin in chronic paronychia. Acta dermat. vener. 44 349—352 (1964).
11. KALKOFF, K. W. u. D. JANKE: Candida-mykose. Dermatologie und Venerologie Bd. II/2 1078. Hrsg.: GOTTRON, H. A. u. W. SCHÖNFELD, Thieme-Verlag, Stuttgart 1958.
12. KIMMIG, J. u. H. RIETH: Mykosen und Trichomonaden. Arch. Gyn. 195 31—43 (1960).
13. LEONE, R.: Über Candida perionychie. Min. Derm. 40 348—351 (1965).
14. LENNART, J. u. S. LIDEN: Effect of Pimaricin in chronic paronychia. Acta dermat. vener. 44 349—352 (1964).
15. MEYER-ROHN, J. u. T. H. LANGE-BROCK: Untersuchungen zur Frage der Wachstumsstimulierung von Candida albicans durch Antibiotika. Arch. klin. exp. Derm. 204 58—69 (1957).
16. MICHAŁOWSKI, R. u. H. RODZIEWICZ: First experiments in the local treatment of trichophytosis barbae profunda with pimaricin. Przegł. Derm. 52 (5) 525—528 (1965).
17. MICHAŁOWSKI, R. u. H. RODZIEWICZ: Therapeutische Erfahrungen mit Pimaricin-Haut-Salbe bei tiefer Trichophytie. mykosen 12 (4) 233—237 (1969).
18. MÜLLER, W. A. u. R. BLASCHKE-HELLMESSEN: Erfahrungen mit dem CACH-Medium zum Nachweis von Trichomonaden und Hefepilzen bei Frauen mit Scheidenentzündungen. mykosen 11 (12) 833—891 (1968).
19. RAAB, W.: Das fungistatische Antibiotikum Pimaricin in der Dermatologie. Zschr. Haut- u. Geschl.krkh. 42 (14) 585—590 (1967).
20. RAAB, W.: Pimaricin, ein Antibiotikum gegen Pilze und Trichomonaden. Arzneim.-Forsch. 17 538—543 (1967).
21. RAAB, W.: Die Wirksamkeit fungistatischer Antibiotika in Gegenwart von Neomycin und Kortikosteroiden. Arch. klin. exp. Dermat. 228 72—81 (1967).
22. RIETH, H.: Die Antimykotika in: JADASSOHN'S Hdb. d. Haut- u. Geschl.-Krankheiten, Erg.-Werk Bd. V/1, p. 1172, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963.
23. RIETH, H.: Probleme des Nachweises von Hefepilzen in menschlichem Untersuchungsmaterial, ihrer Isolierung und Identifizierung. mykosen 11 (9) 657—658 (1968).
24. RIETH, H. u. J. KEJDA: Borsäure, Borax und Moronal. Vergleichende Bewertung der Hemmwirkung auf Soor-Erreger. mykosen 11 (9) 659—664 (1968).
25. RIETH, H.: Diagnostik und Therapie der Mykosen. Fortschr. Med. 83 727—731 (1965).
26. RIETH, H.: Candida-Balanitis und Candida-Fluor nach längerem Einnehmen oraler Kontraceptiva. mykosen 10 151 bis 152 (1967).
27. RIETH, H.: „Mykotisches Ekzem“ mit Hefen und Schimmelpilzen. mykosen 11 (6) 465—466 (1968).
28. RIETH, H.: Handmykose durch die Hefe Candida parapsilosis bei gleichzeitiger Fußmykose durch den Dermatophyten Trichophyton rubrum. mykosen 11 (2) 169—170 (1968).
29. RIETH, H.: Vortrag III. Internationales Symposium über Hefen vom 2.—6. Juni 1969 in Delft und Den Haag.
30. RUPRECHT, K. W.: Generalisierte Candida-Mykose bei Panmyelophthase. mykosen 12 (1) 1—16 (1969).
31. SCHÖLDGEN, W.: Erfahrungen mit Pimafucort bei der Behandlung mikrobieller und allergisch-entzündlicher Dermatosen. Med. Welt 10 505—508 (1965).
32. STRUYK, A. P., HOETTE, I., DROST, G., WAISSVIZ, J. M., VAN ECK, T. u. HOOGHEIDE, J. G.: Pimaricin a new antifungal antibiotic. Antibiotic Ann. 1957—1958 S. 878.
33. SONCK, C. E.: Candida — Cheilitis und Lippenkarzinom. mykosen 12 (5) 291—296 (1969).
34. SPITZBART, H.: Die Beweiskraft des bakterioskopischen Bildes bei der Vaginalmykose. mykosen 11 (6) 457—458 (1968).
35. VÖRÖS-FELKAI, G. u. E. K. NOVÁK: Incidence of yeasts in human material. Acta Mikrob. Acad. Sci. Hung. 8 89—90 (1961).
36. WEITGASSER, H.: Therapie bei Mykosen und mykotisch superinfizierten Dermatosen. Ärztl. Praxis 19 (100) 3822—3824 (1967).

Anschrift der Verfasser: Hautklinik der Med.-Hyg. Fakultät der Karls-Universität, Prag 10, Šrobárova 50.