

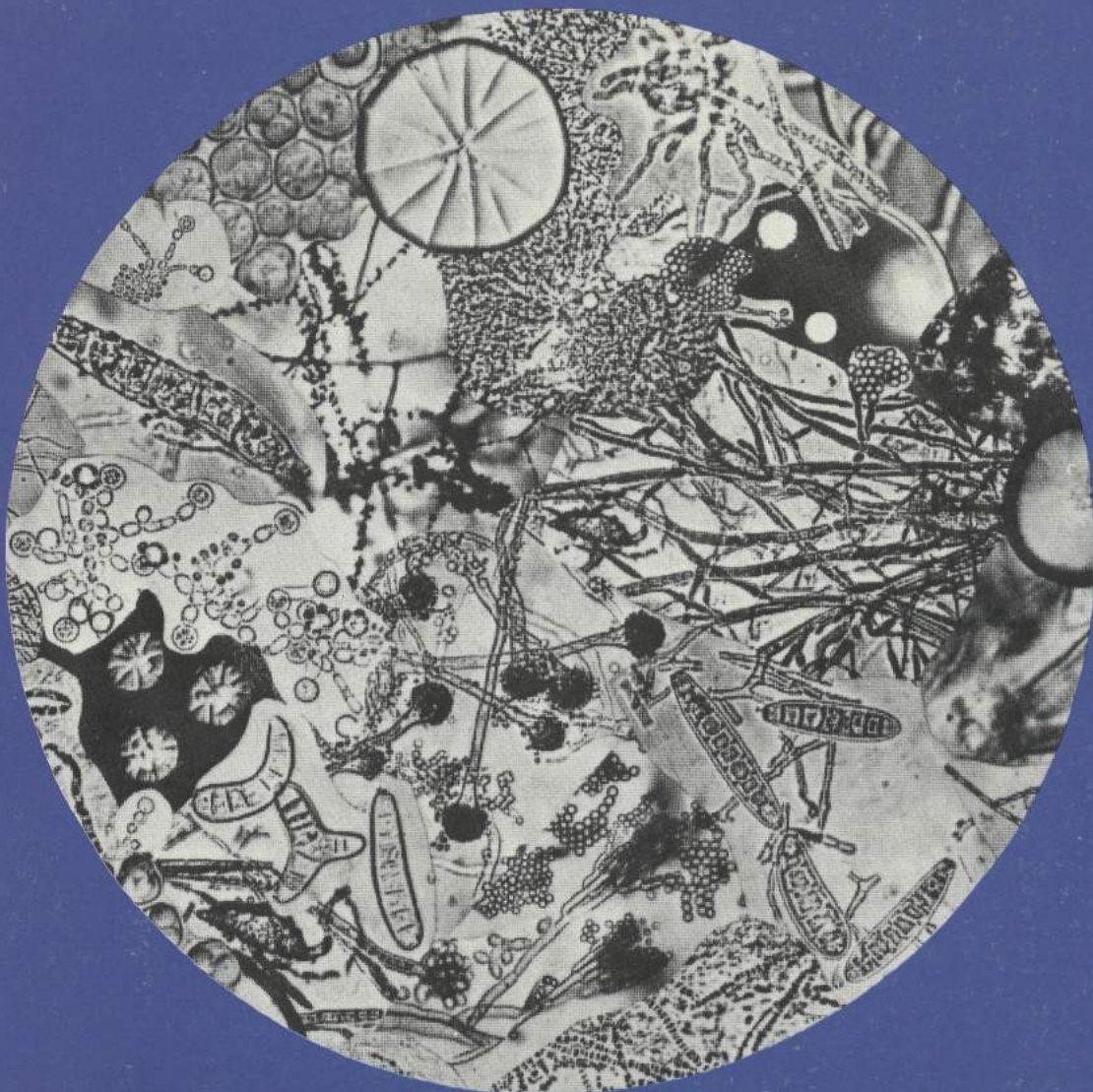
# **Pilze**

## **in Medizin und Umwelt**

**GIT-Supplement 5/83 · G-I-T VERLAG ERNST GIEBELER**

### **Inhalt:**

Medizinische Mykologie – eine aufstrebende Fachrichtung • Im Wettlauf mit der Entwicklung • IMIDAZOL-Präparate • Bifonazol • Fortschritt in der Therapie • Ketoconazol • Onychomykosen • Nystatin • Pilzsporen als Allergene • Vergleichende Difusionsteste • Amphotericin B • Griseofulvin • Differenzierende Therapie • Karies-Candidose • „mykorapid“ • Igelpilze • Strahlenpilzforschung in Deutschland  
Der Rudolf-Lieske-Förderpreis • WHO-Empfehlungen • Produkt-Informationen





# Impressum

**Herausgeber:**  
Ernst H. W. Giebeler

**Chefredaktion:**  
Prof. Dr. med. Dr. med. vet. h. c. Hans Rieth

**Anzeigenleitung:**  
Jörg P. Matthes

**Anzeigenverkauf:**  
Frank Urban

**Herstellung:**  
Dietmar K. Edhofer (Anzeigen)  
Bernd K. Happel (Redaktion)

**G-I-T-Verlag Ernst Giebeler**  
Alsfelder Str. 10, D-6100 Darmstadt 11  
Postfach 110572  
Tel. 06151/75091, Telex 419576

**Schweiz:**  
Media Consult  
Helga Luzi  
Vorstadt 9, Postfach 2237  
CH-8201 Schaffhausen  
Tel.: 053/51038

**Groß-Britannien**  
Dr. John Halm  
Bondway Publ. Comp. Ltd.  
6 Cobbett Close, Pound Hill  
Crawley, Sussex RH 103DR, England  
Tel.: 0044/293882817

**Japan:**  
T. Asoshina  
Echo Japan Corporation  
Grande Maison, Rm 303  
2-2 Kudan Kita, 1-chome  
J-Chiyoda-Ku, Tokyo 102

**Bankkonten:**  
Deutsche Bank Darmstadt  
Konto-Nr. 101600 (BLZ 50870005)  
Stadt- u. Kreissparkasse Darmstadt  
Konto-Nr. 588911 (BLZ 50850150)  
Schweizerische Bankges., Basel,  
Konto-Nr. 619.097.01 M  
Postscheckkonto Frankfurt/Main  
Nr. 307496-601 (BLZ 50010060)

Supplement folgender Zeitschriften aus dem G-I-T-Verlag:

GIT Labor Medizin  
forum mikrobiologie

Gesamtauflage: 28000

Die namentlich gekennzeichneten Beiträge stehen in der Verantwortung des Autors.

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung der Redaktion und mit Quellenangaben gestattet.

Manuskripte sind an die Redaktion zu richten – Autorenanweisungen können beim Verlag angefordert werden.

**Satz:**  
K + V Fotosatz GmbH, 6124 Beerfelden

**Druck:**  
D + V Paul Dierichs GmbH & Co KG  
3500 Kassel, Presse und Druckzentrum am Park Schönfeld,

Printed in Germany

# Inhalt

<b>Editorial</b> .....	4
H. RIETH <b>Medizinische Mykologie – eine aufstrebende Fachrichtung</b> .....	5
H. P. R. SEELIGER <b>Pilzinfektionen – im Wettlauf mit der Entwicklung</b> .....	11
S. NOLTING <b>Rückblick auf 10 Jahre IMIDAZOL-Präparate und Zukunftsaussichten</b> .....	17
M. PLEMPPEL <b>Antimykotische Eigenschaften von Bifonazol (Mycospor®) in vitro und in vivo</b> .....	19
S. STETTENDORF <b>MYCOSPOR® – Fortschritt in der lokalen Therapie von Dermatomykosen</b> .....	23
S.-A. QADRIPUR <b>Die Onychomykose</b> .....	27
H. BEGEMANN <b>Optimale Wirksamkeit von Nystatin bei schwach sauren pH-Werten</b> .....	31
R. SPRING <b>Ketoconazol – neue Ära in der Mykosen-Therapie</b> .....	35
Luise KREMPL-LAMPRECHT <b>Pilzsporen als Allergene</b> .....	39
K. LIESKE, Christine LIESKE und M. REFAI <b>Resistenzbestimmungen in der Mykologie</b> .....	41
J. RUNGE <b>Amphotericin B aus neuer Sicht</b> .....	45
M. FLORACK, Th. FRONZECK und H. RIETH <b>Wirkungen von Griseofulvin in vitro und in vivo</b> .....	47
M. STEGER und H.-H. HEINRICHS <b>Differenzierende Therapie cutaner Mykosen</b> .....	53
W. E. WETZEL, A. SZIEGOLEIT und C. WECKLER <b>Karies-Candidose des Milchgebisses bei Kleinkindern</b> .....	57
H. ARABIN und H. MALICKE <b>„mykorapid“ – mykologische Schnell Diagnostik in der Gynäkologie</b> .....	61
P. SCHMIDT-LÖFFLER und Vera SPLANEMANN <b>Trichophytie der Handfläche durch Trichophyton erinacei vom Igel</b> .....	63
Reminiszenz: H. RIETH <b>Strahlenpilzforschung in Deutschland – Der Rudolf-Lieske-Förderpreis</b> .....	67
H. RIETH <b>Kurzbericht über die Tagung der Arbeitsgruppe „Mykosen“</b> .....	71
<b>Produkte – Informationen</b> .....	73

Legende zum Titelbild:  
„Pilz-Quiz“-Fotomontage aus mikroskopischer und makroskopischer Sicht

# MycoSPO

## Editorial

*Dem Wunsch, die Leser der Supplemente des G-I-T-Verlages über die aktuelle Situation auf dem Gebiet der Infektionen durch pathogene – zum Teil thanatogene – Pilze zu informieren, sind wir gern gefolgt.*

*Im Umbruch der Medienlandschaft, der – historisch gesehen – den Beginn des Kommunikationszeitalters markiert, muß überdacht werden, ob das – wiederholt zu lesende – gedruckte Wort Konkurrenz oder Ergänzung zum gesprochenen Ausdruck ist.*

*Die vorliegende Schrift ist als Ergänzung zu verstehen. Sie bietet einen orientierenden Einblick, gibt Anregungen und zeigt Entwicklungstendenzen auf.*

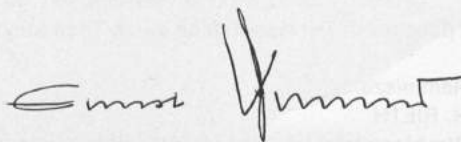
*Die „Medizinische Mykologie“ ist kein etabliertes Fach, sondern nur eine fachübergreifende, aber um sich greifende Disziplin. Im Gesamtbereich der Medizin wird die direkte oder indirekte Rolle der Pilze neu überprüft – veränderte Umweltbedingungen haben ihren Teil dazu beigetragen.*

*Notwendig ist eine Sichtung dessen, was sich bewährt hat und was nach sorgfältigsten Prüfungen als Bereicherung des Arzneischatzes neu zugelassen wurde.*

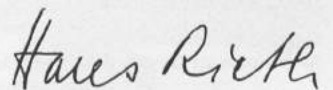
*Wenn das vorliegende kleine Bändchen über den Kreis derer hinaus, die schon für die „Angewandte Mykologie“ gewonnen sind, neue Interessenten zum Nachdenken über das Thema „Der Mensch und seine Pilze“ bewegt, dann ist der Zweck der komprimierten Beiträge erfüllt und das nah gesteckte Ziel erreicht.*

Der Verleger

Für die Redaktion



Ernst Giebeler



Prof. Dr. Dr. Hans Rieth

# Medizinische Mykologie – eine aufstrebende Fachrichtung

## Medical mycology – an up-and-coming field

H. RIETH, Hamburg \*)

### Zusammenfassung

Die Medizinische Mykologie wächst – von der Dermatologie, Gynäkologie und Geburtshilfe und der Kinderheilkunde ausgehend – in zunehmendem Maße in weitere Fachgebiete der praktischen und theoretischen Medizin hinein, insbesondere in das Gebiet der Intensivmedizin.

Medizinische Ausbildung, Weiterbildung und Fortbildung richten sich darauf ein, den Gesundheitsschäden durch Pilze – Mykosen, Mykoallergosen und Mykotoxikosen – stärkere Beachtung zu schenken.

Die in neuerer Zeit erzielten Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind unverkennbar. Parallel dazu hat eine Neubewertung überkommener und überholter Vorstellungen und Auffassungen eingesetzt. Als Folge davon haben sich die Aussichten, den Angriff pathogener Pilze zu überstehen, deutlich gebessert.

### Summary

Medical mycology originally covered the fields of dermatology, gynaecology, obstetrics and paediatrics, but is now expanding to include other specialized areas of practical and theoretical medicine, particularly the field of intensive medicine.

Medical education, further training and development are being adapted to pay more attention to the damage caused to health by fungi – mycoses, mycoallergoses and mycotoxicoses.

Noticeable progress has recently been made regarding the diagnostics and therapy of these conditions. Traditional out-dated ideas and opinions have also been reevaluated. As a result, the chances of successfully overcoming attacks by pathogenic fungi have improved considerably.

### Einstieg

Der leicht ironisch und nonchalant-resignativ gemeinte Slogan „Mit Pilzen leben“ mag gelten, wenn der Tatbestand erfüllt ist, daß ein Fußpilz am Fuß Fuß faßt und dort als Schmutzschmarotzer ein karges Dasein fristet, freundlich geduldet (**Abb. 1**).

Menschen, die sich mit einem Fußpilz arrangiert haben, leben mitten unter uns. Mehr als genug. Mehr als man denkt. Zwanzig Prozent. Und mehr.

Auch mit Kloakenpilzen, wie *Candida albicans*, läßt sich leben. Weniger komfortabel. Der Geruch stört. Auch mal in Situationen, wo es drauf ankommt, daß er gerade nicht stört. Verpilzte Körperöffnungen sind unhygienisch. Zugegeben. Darauf kann man sich einigen.

Wann, wo und bei wem Schmutz Krankheitswert bekommt, hängt von seiner Besiedelung ab, diese hinwiederum von Speis' und Trank, die ihm im Schmutz geboten werden. Je mehr süße Speisereste an den Zähnen kleben, um so mehr fakultativ pathogene Hefepilze nehmen am süßen Leben teil und vermehren sich. Mitunter rasant. Das Gleichgewicht – zwischen Mensch und Pilz – wird gestört. Der Mensch nimmt Schaden.

Wenn Mensch und Pilz aufeinandertreffen, wie geht es aus? Der Mensch wird pilzkrank. Ein bißchen. Und der Pilz? Er wird menschkrank. Auch ein bißchen. Der pilzkranken Mensch nennt seine Krankheit Mykose. Der menschkranken Pilz hat eine Anthropose. Der anthropotisch erkrankte Pilz kann daran zugrundegehen. Der Mensch nennt das Spontanheilung.

Zieht der Mensch den kürzeren, weil seine Abwehr zu schwach ist, weil ein chronisches Leiden ihn nervt, eine Immunsuppression erforderlich ist, dann wendet sich das Blatt. Es heißt nicht mehr „Mit Pilzen leben“. Der Spott ist verfliegen. Die Alternative lautet: „Durch Pilze sterben“. Dies ist die Kehrseite unserer Nonchalance, wenn wir die fakultativ thanatogenen Pilze nicht rechtzeitig dezimieren. Menschliches Versagen. Ärztliches Versagen?

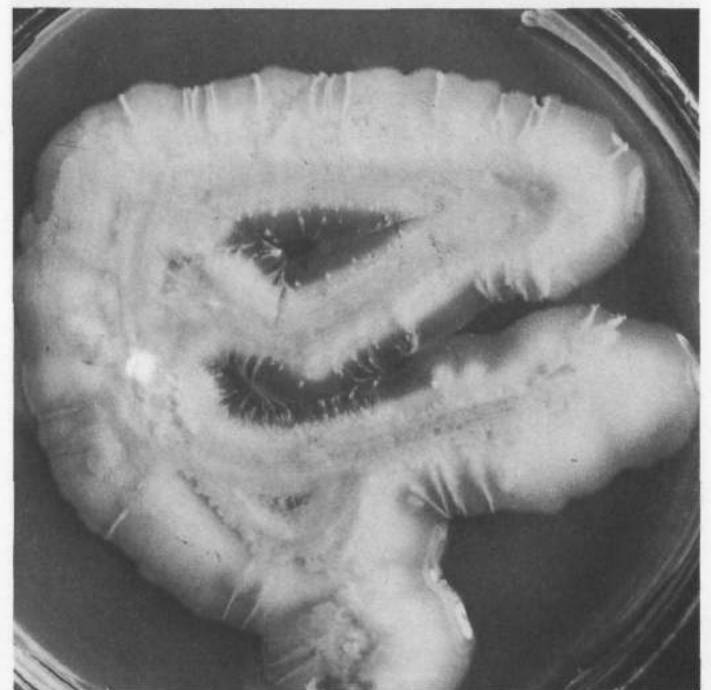


Abb. 1: Mischkultur aus dem „Fußpilz“ *Trichophyton rubrum* und Bakterien

\*) Prof. Dr. med. Dr. med. vet. h. c. Hans Rieth, Fachbereich Medizin der Universität Hamburg, D-2000 Hamburg 20



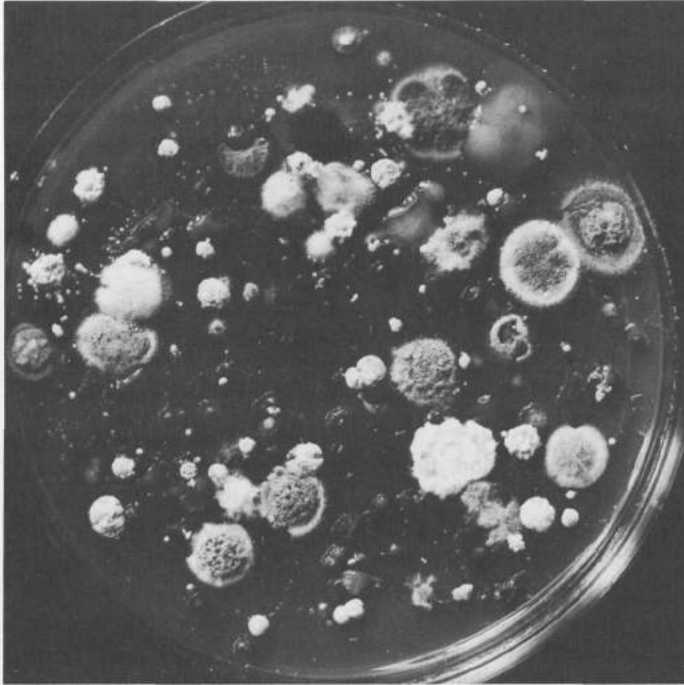


Abb. 2: Mischkultur aus Dermatophyten und Schimmelpilzen

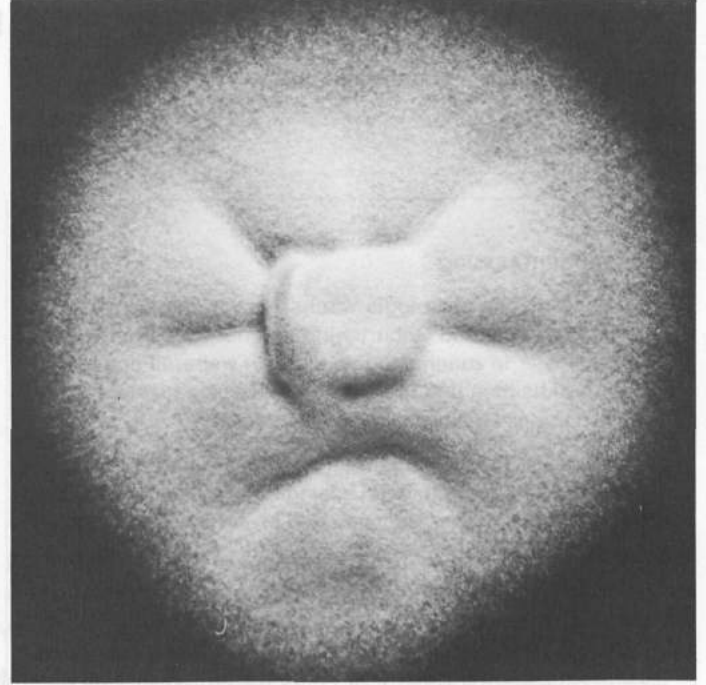


Abb. 3: Reinkultur des Dermatophyten Trichophyton verrucosum

### Mykologische Grundausbildung

Mykologische Grundkenntnisse im Rahmen eines theoretischen Faches zu erwerben ist bereits Wirklichkeit. Die klinische Mykologie wird folgen. Für die Dermatomykologie zuständig ist natürlich der Dermatologe, für die Endomykologie ist die Kompetenz breit gefächert: Internist, Neurologe, Chirurg, Urologe. Der Lungenarzt ist ebenso gefordert wie der Augenarzt, der Hals-Nasen-Ohrenarzt und der Arzt für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten. Der Medizinstudent kann erwarten, daß die Mykologie nicht als Anhängsel der Dermatologie verstanden wird, auch nicht der Bakteriologie angehängt wird. Die klinische Mykologie gehört in alle Fächer und umfaßt Mykosen, Mykoallergosen und Mykotoxikosen.

### Mykologie im Rahmen der Weiterbildung

In der Dermatologie ist die Forderung schon lange akzeptiert, daß nicht nur das klinische Bild der Hautveränderungen durch Pilze beherrscht wird, sondern auch korrekte Materialentnahme, Pilznachweis und Pilzidentifizierung im Labor gründlich erlernt werden. Auch in der Gynäkologie und Geburtshilfe sind mykologische Untersuchungen im Weiterbildungsprogramm. Die pointierte Formulierung „Jedes Neugeborene hat Anspruch auf pilzfreie Geburt“ läßt zum Vergleich zwischen Anspruch und Wirklichkeit ein. Keine Mutter muß die eigenen Pilze während der Geburt an den Nachwuchs weitergeben. Mykosen entstehen nur, wenn pathogene Pilze fahrlässig geduldet werden. Ohne Pilz keine Mykose.

In der Kinderheilkunde werden die Infektionen durch Pilze seit langem ernst genommen. Schon 1845, also vor mehr als 130 Jahren, erschien in Stockholm ein Buch über den Soor bei Kindern. Zu dieser Zeit konnten weder Kortikoide noch antibakterielle Antibiotika schuld sein an der Misere.

In naher Zukunft wird jeder Facharzt, ganz gleich in welcher Disziplin, darauf vertrauen können, daß ihm in den Jahren der Weiterbildung die heutzutage notwendig gewordenen Kenntnisse und Erfahrungen vermittelt werden.

### Fortbildungseminare für Mykologie

Der Öffentlichkeit ist viel zu wenig bekannt, mit welchem Aufwand an Zeit, Geduld und Energie sich das Gros der Ärzte engagiert, um die mykologischen Kenntnisse zu erweitern und zu vertiefen. Wenn im Laufe von wenigen Jahren Tausende von Ärzten in Spezialkursen der Akademien für ärztliche Fortbildung praktische Mykologie erlernen, so spricht dies für die zunehmende Bedeutung dieser aufstrebenden Fachrichtung der Medizin.

Daß die Pharmazeutische Industrie viel dazu beiträgt, eine solche praxisbezogene Fortbildung zu ermöglichen, verdient Anerkennung und Hoffnung auf Fortsetzung. Im Mittelpunkt steht der kranke Mensch, dem besser und rascher geholfen werden soll.

### Bessere mykologische Diagnostik

Die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet der medizinischen Mykologie ist ähnlich gut organisiert wie auf anderen wichtigen Gebieten der Medizin. Der Gedanken- und Erfahrungsaustausch auf Kongressen, Arbeitstagen, bei Studienaufenthalten in Kliniken und Instituten hat der mykologischen Diagnostik Auftrieb gegeben und Verfahren allgemein bekannt werden lassen, die zuvor nur an wenigen Stellen praktiziert wurden.

Es ist noch ein langer Weg, bis ohne erheblichen Aufwand Pilz-erkrankungen innerer Organe rasch und zuverlässig richtig diagnostiziert werden. Immerhin aber sind Ansätze erkennbar, wie die noch bestehenden Schwierigkeiten allmählich überwunden werden können.

Eine Menge erlernte Technik, Wissen und Erfahrung gehören dazu, um aus einer Mischkultur (Abb. 2) diejenigen Pilze zu isolieren, die für bestimmte Krankheitserscheinungen verantwortlich sein könnten.

Gut gemeinte, recht originelle und ganz pfißig anmutende Vorschläge tauchen immer wieder auf, um Anfängern, Ungeübten und Lernunwilligen die Arbeit abzunehmen. Dies gilt z. B. für den Zu-

satz von Cycloheximid (Actidion) zum Nährboden, um Schimmelpilzwachstum zu unterdrücken. Verwendet man ausschließlich Nährböden mit einem solchen Zusatz, dann können auch langsam wachsende Dermatophyten unterdrückt werden, z. B. *Trichophyton verrucosum* (Abb. 3).

Es ist zwar mühsam und zeitaufwendig, sehr kleine Kolonien aus Mischkulturen zu isolieren und eine Reinkultur davon herzustellen; wenn diese Pilze aber infolge des Zusatzes von Cycloheximid gar nicht erst wachsen, war alle Mühe umsonst. Der tatsächlich vorhandene Erreger wird durch falsch verstandene Technik nicht entdeckt, die Fehldiagnose ist perfekt.

Ähnlich falsch verstanden wird die Bezeichnung „Selektivagar (oder Elektivagar) für pathogene Pilze“. So wertvoll dieser Nährboden ist, wenn er sinnvoll und gezielt eingesetzt wird, so unsinnig wäre es anzunehmen, daß darauf nur pathogene Pilze wachsen. Tatsache ist dagegen, daß manche pathogenen Pilze nicht auf diesem Agar wachsen, dafür aber zahlreiche nicht pathogene.

Ein weiteres Beispiel für weitverbreitete Mißverständnisse ist die Bezeichnung „Candida-Agar“ oder was sonst alles für Wortschöpfungen mit Candida kombiniert werden. Oft ist schon vermutet worden, daß es sich bei Hefen, die auf diesem Nährboden wachsen, selbstverständlich um *Candida albicans* handle oder zumindest um eine Candida-Art. Mykologisch Unversierte wissen meist nicht, daß die Backhefe auch als *Candida robusta* bezeichnet wird und der bekannte und beliebte Kefirpilz als *Candida kefir*. Auf Candida-Agar wachsen alle Candida-Arten, darunter weit mehr als 100, die überhaupt keine pathogene Bedeutung für den Menschen haben; außerdem wachsen darauf alle Hefen der Gattungen *Torulopsis*, *Trichosporon*, *Trigonopsis* und mehrere hundert weitere Arten aus mehr als 40 verschiedenen Hefe-Gattungen. Wenn diese Tatsachen unberücksichtigt bleiben, weil sie nicht bekannt sind, dann sind die Befunde ihren Wert, den man ihnen gutgläubig zugebilligt hatte, wieder los.

Diese Hinweise sind als Ermutigung zu verstehen, sich ernsthaft mit medizinischer Mykologie zu befassen und dafür zu plädieren, daß auch alle MTA-Schulen diese Fachrichtung im Ausbildungs-

programm ausreichend berücksichtigen und theoretische und praktische Kenntnisse vermitteln. Es verdient anerkennend hervorgehoben zu werden, daß mit Unterstützung der Pharmazeutischen Industrie den MTA-Schulen Video-Kassetten zur Verfügung gestellt wurden, in denen die mykologischen Techniken ausführlich dargestellt sind.

### Mikromorphologische Studien

Der Einsatz des Elektronenmikroskopes, insbesondere des Rasterelektronenmikroskopes, hat auch in der medizinischen Mykologie die Erforschung der Mikrostruktur der Pilze angeregt und gefördert. Pilzsporen – sowohl geschlechtliche als auch ungeschlechtliche – sind den Gräserpollen vergleichbar. Die Pilzallergie gewinnt allmählich an Bedeutung.

Ein gut geeignetes Forschungsobjekt sind rasch wachsende hautpathogene Dermatophyten, die im Erdboden leben und deshalb als geophil bezeichnet werden. Am bekanntesten ist *Mikrosporium gypseum*, ein Erreger der Mikrosporidie der Gärtner, die beim Arbeiten mit natürlich gedüngter und auf natürliche Art pilzverseuchter Erde erworben werden kann.

Die großen asexuellen Sporen, die sogenannten Makrokonidien, sind rauhwandig und weisen als Versteifung mehrere Querwände auf (Abb. 4). Jede Zelle zwischen den Querwänden kann auskeimen und sich aktiv in lebende Zellen einbohren. Eine Vorschädigung der Haut ist dafür nicht erforderlich. In Selbstversuchen am Menschen wurde dies nachgewiesen.

Die Mikromorphologie der Hefepilze läßt sich mit dem Lichtmikroskop nur unzureichend erfassen. Die Vergrößerungen reichen einfach nicht aus, um wichtige Einzelheiten zu erkennen. Dies war mit ein Grund, vor allem die physiologischen Eigenschaften der Hefen, insbesondere die Zuckervergärung sowie die Zucker- und Stickstoff-Assimilation, zur Bestimmung von Gattung und Art heranzuziehen.

Sobald eine umfassende Übersicht der orthologischen Mikrostrukturen vorliegt, kann dieser Katalog genutzt werden, um pathologi-

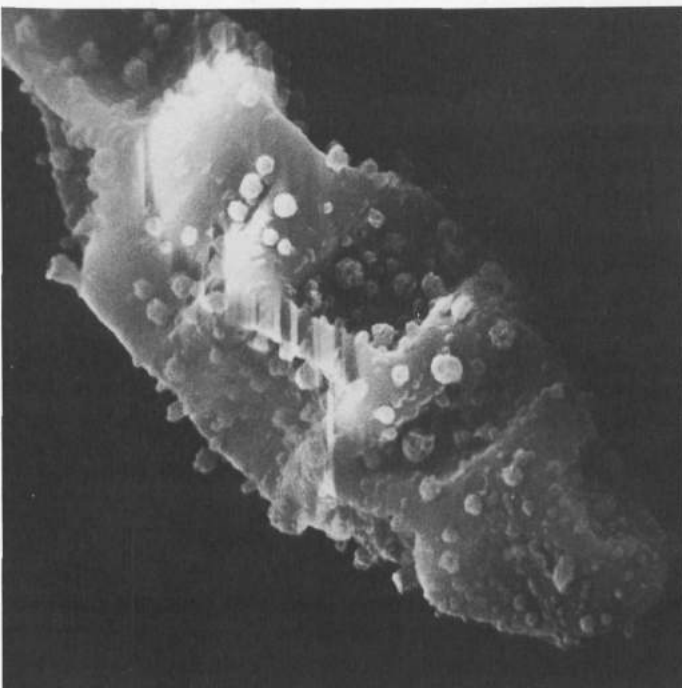


Abb. 4: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Makrokonidie von *Mikrosporium gypseum*, einem aus Erdboden isolierten Dermatophyten

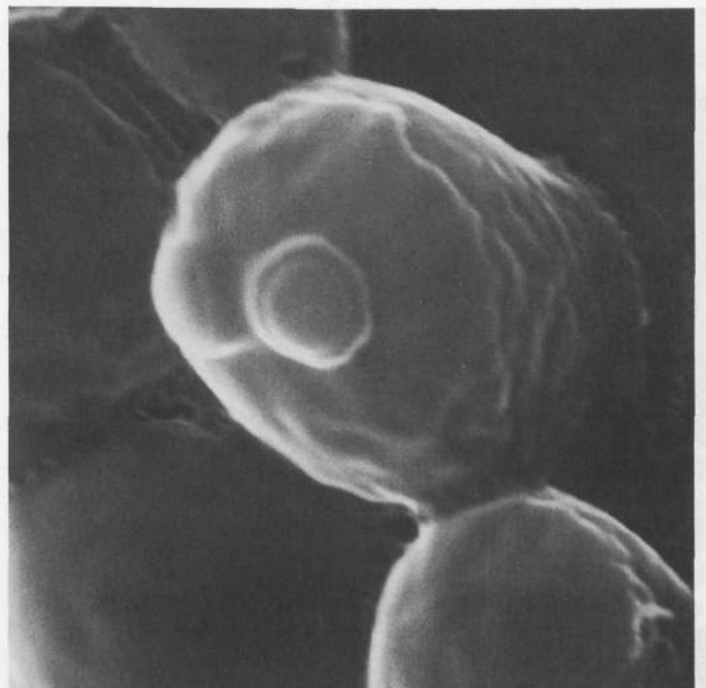


Abb. 5: Im Rasterelektronenmikroskop aufgenommene Sproßzellen (Blastosporen) der Bäckerhefe *Candida robusta* mit deutlich erkennbarer Tochttersproßzelle



sche Strukturen als solche zu erkennen. Noch ist es nicht soweit. Dies muß deutlich gesagt werden, um die Phantasie bei der Auswertung rasterelektronenoptischer Aufnahmen zu zügeln. Eine Gelegenheit dazu bietet die **Abb. 5**.

### Relevanz mykologischer Befunde

Losgelöst vom Krankheitsbild ist ein mykologischer Befund nur mit Vorbehalt zu interpretieren. Dies gilt vor allem, wenn die Befunde – dem noch nicht mykologisch ausgebildeten Personal seien sie zugute gehalten – sehr allgemein gehalten sind, wie z. B. „Pilze“, „Sproßpilze“, „Candida“, aber auch nur „Trichophyton“ (ohne Artangabe) und dergleichen mehr. Damit ist nur gesagt, daß der Befund „nicht negativ“ bedeutet. Und (Vorsicht!) damit ist außerdem klar zum Ausdruck gebracht, daß von dieser Untersuchungsstelle zur Zeit keine verlässlichen mykologischen Befunde erwartet werden dürfen. Mit zunehmendem Pilzbewußtsein in der Öffentlichkeit wird der Ruf nach Abhilfe lauter werden. Aufklärung tut not. Und man darf nicht nur, maß *muß* die Situation beim Namen nennen. Im Interesse der pilzkranken Patienten, von denen hierzulande pro Jahr (geschätzt und hochgerechnet) mehr als 1000 an Pilzen zugrunde gehen.

### Hefen – pathogen oder apathogen?

Diese Frage ist in Theorie und Praxis nicht einfach zu beantworten. Man hilft sich manchmal mit dem Ausdruck „fakultativ pathogen“ oder „fakultativ-pathogen“, wobei der Bindestrich als Abschwächung verstanden wird, als „nur von Fall zu Fall“ pathogen, „nur sekundär“ pathogen. Wären die Bedingungen anders, dann hätten diese Hefen und auch manche Schimmelpilze im konkreten Falle keine Krankheit ausgelöst. Ihre pathogenen Fähigkeiten wären nicht zum Zuge gekommen.

Dies ist richtig so. Und trotzdem spürt man ein Unbehagen. Wer als Arzt selbst schwer krank ist, möchte nicht an Pilzen sterben. Vor allem nicht vorzeitig. Der mykogene Exitus letalis ist vermeidbar – dank des sinnvollen Einsatzes der modernen Antimykotika.

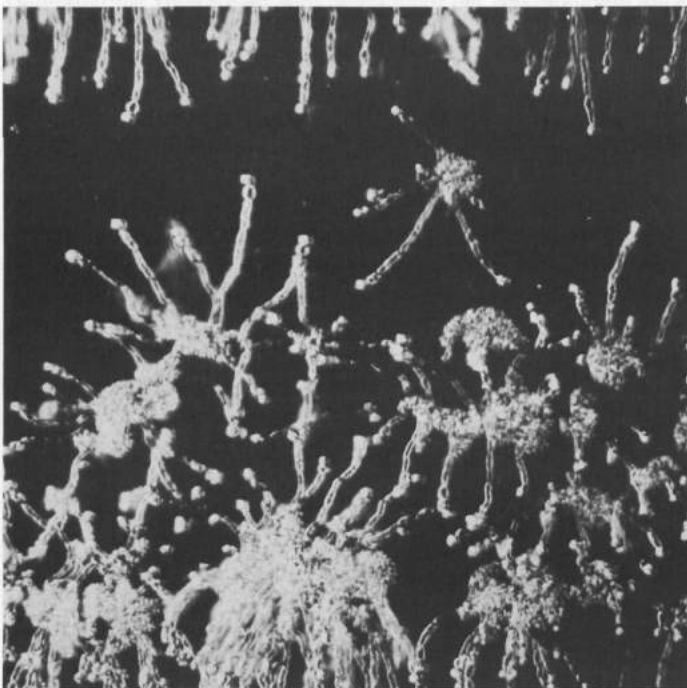


Abb. 6: Mikrokultur von *Candida albicans* auf Reisagar mit Blastosporen, Pseudomyzel und Chlamydosporen (Schräglichtaufnahme mit Dunkelfeldeffekt)

Hier vollzieht sich auf breiter Front ein Bewußtseinswandel, keine Wende. Fakultativ thanatogene Pilze (thanatos, griech., = Tod), wie z. B. *Candida albicans* (**Abb. 6**), werden konsequent bekämpft, wenn es sich um abwehrschwache Frühgeborene handelt, um Tumorpatienten, um Leukämiker, um Patienten, denen Organe verpflanzt wurden.

Auch Patienten mit hohem Fieber, die antibakteriell antibiotisch behandelt werden, sind mykosegefährdet, wenn sie mit pathogenen Pilzen besiedelt sind. Apathogene Pilze, wie z.B. Backhefe, Kefirpilz, Bierhefen und Weinhefen, verursachen keine Mykosen, egal wie die Bedingungen sein mögen, ob Kortikoide gegeben werden oder Penicillin oder was immer. Nur wenn dadurch Darmgärungen mit Alkoholproduktion entstehen (bis 0,5 Promille wurden schon nachgewiesen), dann schaden die oft giftigen Alkohole der Leber und vielleicht auch sonst.

Außer *Candida albicans* haben vielleicht noch 1 bis 2 Dutzend der mehr als 500 verschiedenen Hefen humanpathogene Fähigkeiten. Durch exakte Identifizierung nach den Methoden der Holländischen Schule (Centraalbureau voor Schimmelcultures, Hefeabteilung in Delft) läßt sich ermitteln, ob es sich um pathogene oder apathogene Hefen handelt.

In der Gattung *Torulopsis* ist die Art *Torulopsis glabrata* am bekanntesten, vor allem im gynäkologischen Bereich. Aber auch einige andere Arten sind in Betracht zu ziehen, z. B. *Torulopsis candida* (**Abb. 7**). Hierzu ist folgender Hinweis nötig: Die Bezeichnung „candida“ ist hier der Artname und hat mit der Gattung „Candida“ nichts zu tun. Liest man also – wie es aus Unwissenheit tatsächlich vorgekommen ist – „*Candida torulopsis*“, dann ist dies schlicht falsch und bedarf keiner wissenschaftlichen Diskussion oder der Argumentation: weil die Hefe auf *Candida*-Agar gewachsen sei, müsse es doch *Candida* sein. Es ist noch viel zu tun.

### Saprophyt oder Parasit?

Obligate Parasiten wachsen nur auf lebendem Gewebe, reine Saprophyten auf abgestorbener organischer Substanz. Fakultative Parasiten verhalten sich – von den Gegebenheiten abhängig – mal so, mal so.

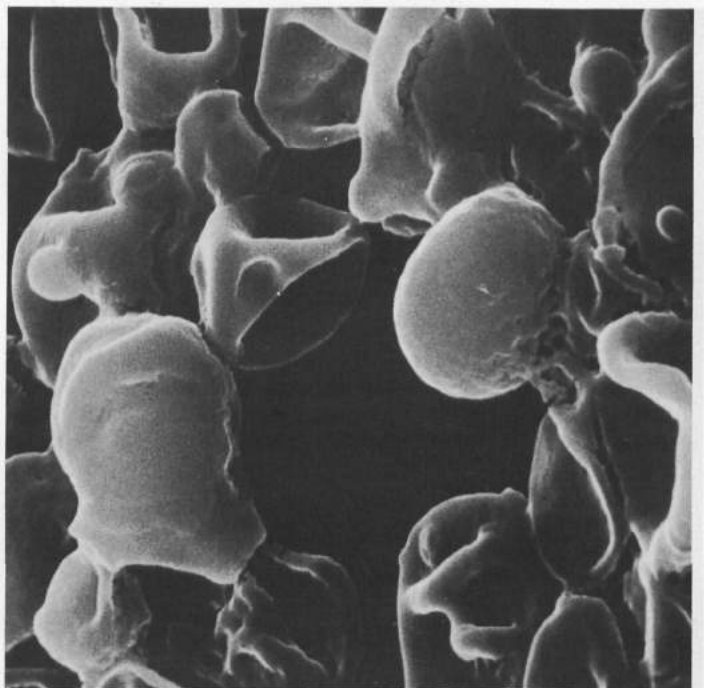


Abb. 7: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Sproßzellen des Hefepilzes *Torulopsis candida* (veraltete Bezeichnungen: *Torulopsis famata*, *Cryptococcus minor*)

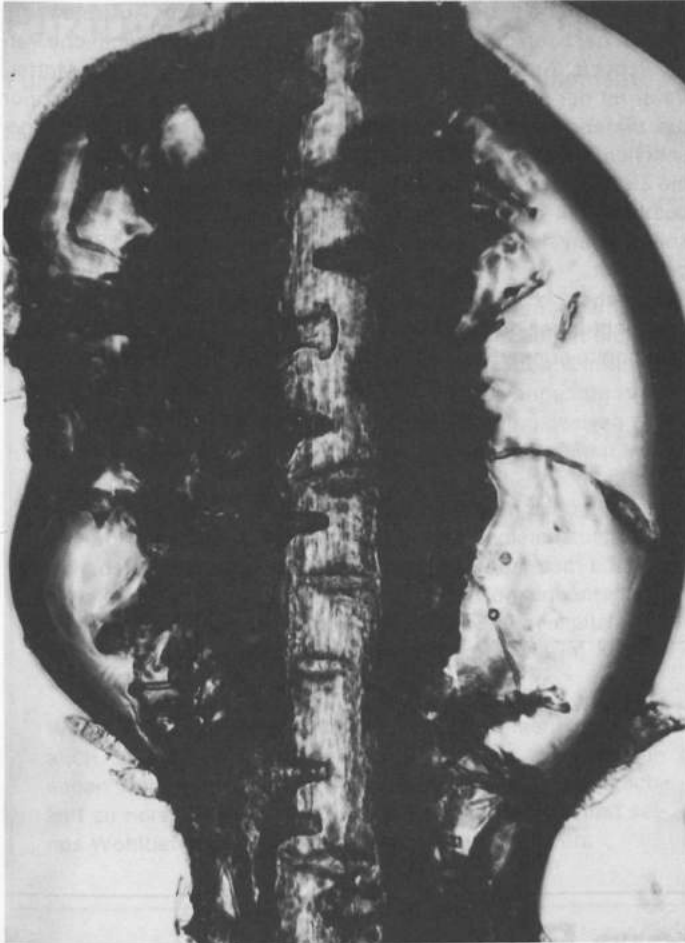


Abb. 8: Mikroaufnahme eines Haarschaftes innerhalb einer Luftblase in 15%iger Kalilauge mit Perforationszapfen von *Mikrosporium canis*

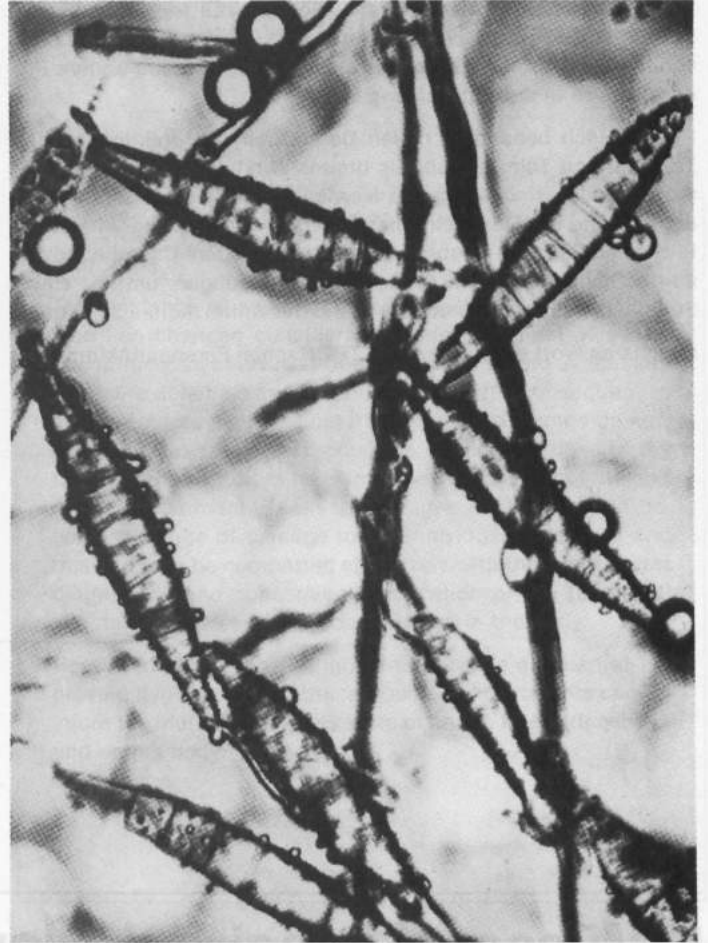


Abb. 9: An Luftmyzel gebildete zugespitzte, rauhwandige, spindelförmige Makrokonidien von *Mikrosporium canis*, aus einem Mikrosporidiehaar isoliert

Alle Dermatophyten sind zunächst einmal Saprophyten, sonst könnten sie gar nicht auf künstlichen Nährböden wachsen. Unter Umständen greifen sie aber auch lebende Substanz an.

Im saprophytischen Stadium sehen sie ganz anders aus als im parasitischen. Der Parasit, der in lebendem Gewebe wächst, muß sich gegen die Abwehr behaupten und verteidigen, er „igelt sich ein“, d. h. er verkürzt die Front, er verkleinert die angreifbare Fläche. So entstehen also im Gewebe runde oder ovale Gebilde und röhrenförmige Fäden. Diesen Gebilden kann man im allgemeinen nicht ansehen, zu welchem Saprophyten sie gehören.

Erst auf toter organischer Substanz zeigt der Pilz, was er sonst noch kann, welche Waffen er entwickelt, welche Früchte er hervorbringt. Es hat oft lange gedauert – und der Prozeß ist noch nicht zu Ende –, bis man herausfand, welche Krankheitserreger von ein-förmiger Struktur mit Pilzen identisch sind, die als Saprophyten schon bekannt waren und ganz andere, mitunter sehr formenreiche Strukturen aufwiesen.

*Mikrosporium canis*, ein häufiger Mikrosporidie-Erreger, bildet um die Haare herum die bekannten Sporenscheiden, die wie eine Manschette aussehen und aus winzig kleinen Sporen bestehen; deshalb heißt die Gattung „*Mikrosporium*“.

Am schon abgestorbenen, nicht mehr im Haarfollikel sitzenden Haar jedoch verläuft der Angriff ganz anders: Grobe Perforationszapfen bohren sich in den Haarschaft hinein (Abb. 8) und verwan-

deln allmählich das ganze Haar in Pilz. Es wird verflüssigt und verdaut. Dann bildet sich ein üppiges Fadengeflecht, das sogenannte Luftmyzel, das die verschiedenen Früchte hervorbringt und an denen man – wie schon in der Bibel – jeden erkennt.

Sehr typisch sind für *Mikrosporium canis* die spindelförmigen Makrokonidien, die die Bemerkung erlauben, daß solche Pilze nicht nur gefährlich, sondern auch schön sind (Abb. 9).

### Therapeutische Fortschritte

Die Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten gibt dem pilzkranken Menschen mehr Hoffnung auf Heilung als zögerndes Abwarten und unsicheres Glauben an Wundermittel, wenn sie nur weither sind.

In überaus verantwortungsbewußter Weise tun die Gesundheitsämter ihre Pflicht, um die als zu leicht befundene Spreu vom Weizen zu trennen, um dem Arzt Arzneien anzuvertrauen, mit denen Mykosen erfolgreich behandelt werden können, die auf natürliche Weise eher zum Tode führen, als daß sie abheilen.

Die Entdeckung der antibiotischen Antimykotika – Amphotericin B, Natamycin, Nystatin, Griseofulvin – war ein äußerst wertvoller Schritt auf dem Wege, den Mykosen etwas von ihrer Gefährlichkeit zu nehmen. Nicht minder bedeutsam war die Synthese antimyko-



tisch wirksamer Imidazolderivate, die zum Teil topisch, zum Teil systemisch eingesetzt werden. Auch die systemische Verwendung von 5-Flucytosin hat Erfolge zu verzeichnen, während andere Präparate noch in der Entwicklung sind.

Rein topisch behandelt, heilen Dermatophyten-Infektionen unter Tolciclat und Tolnaftat ab. Ein breites Wirkungsspektrum und gutes Eindringvermögen in die Hornsubstanz besitzt Ciclopiroxolamin. Mehr als Desinfektionsmittel auf Oberflächen wirken bei Pilzbesiedelung die Dequaliniumsalze und andere Chinolinderivate sowie Dibenzthion- und Chlorophenverbindungen, um nur einige Substanzen aus dem großen Arsenal der Antimykotika zu nennen.

Ein letztes Wort betrifft den GOTTRONschen Personalfaktor: Nicht

der Parasit allein, der Krankheitserreger, bestimmt Auftreten und Verlauf der Krankheit, sondern auch der Wirt, die menschliche Persönlichkeit. Anders gesagt: Jede Mykose hat Vater und Mutter; Vater ist der Pilz, Mutter der Mensch. Oder umgekehrt. Nicht nur die materiell-biologische Reaktion bestimmt das Krankheitsgeschehen, auch die Persönlichkeitsstruktur, die Verhaltensweise, die Zielverfolgung, die sozio-ökonomischen Beziehungen sind mitbestimmend. Scheinbar unerklärliche therapeutische Schwierigkeiten lösen sich manchmal auf, wenn eine immaterielle Spannung gelöst ist.

So gesehen, ist die medizinische Mykologie – wie auch andere Fachrichtungen der Medizin – aufgefördert, nicht die Krankheit zu behandeln, sondern den kranken Menschen.

## Müssen Sie bei reduziertem Budget auf ein leistungsfähiges Phasenkontrast-Mikroskop verzichten?



### LEITZ LABORLUX...

der einfache und preiswerte Weg zur perfekten Mikroskopie

- Einbauleuchte Halogen 20 W
- Einbautransformator
- ergonomischer Aufbau
- preiswertes Phasenkontrast-Zubehör
- Objektiv-Revolver mit nach hinten gerichteten Objektiven, dadurch freie Übersicht über das Präparat
- reichhaltiges Zubehör wie Zeicheneinrichtung oder Mehrfacheinblick

Ausführliche Informationen erhalten Sie durch  
**ERNST LEITZ KG**  
Postfach 2207, D-6330 WETZLAR



**Leitz heißt Präzision.  
Weltweit.**

Bitte senden Sie mir Informationen über »Laborlux«  
Adresse

Senden an ERNST LEITZ KG  
Postfach 2207  
D-6330 Wetzlar

# Pilzinfektionen – im Wettlauf mit der Entwicklung

Fungal infections – in competition with development

H. P. R. SEELIGER, Würzburg \*)

## Zusammenfassung

Die Situation hinsichtlich der Häufigkeit von oberflächlichen und tiefen Pilzinfektionen des Menschen hat sich in den vergangenen 30 Jahren merklich gewandelt. Einflüsse der Zivilisation, eines vermehrten Freizeitangebots und nicht zuletzt die Folgen moderner Behandlungsweisen am Krankenbett haben – ungeachtet der damit erzielten Verbesserung der Lebensqualität und der ärztlichen Möglichkeiten – gerade den Pilzen neue Vermehrungsmöglichkeiten eröffnet. Erwiesener Nutzen ist damit zugleich auch zum Schaden des befallenen Menschen geworden, dem nur mit Hilfe einer besseren Diagnostik und mit konsequenter Anwendung der inzwischen verfügbar gewordenen pilzfeindlichen Substanzen sowohl auf dem Körper wie im Körper wirksam begegnet werden kann.

Wünschenswert wäre es in diesem Zusammenhang aber auch, durch bessere Gesundheitserziehung zum hygienischen Verhalten diesen lästigen Eindringlingen die Möglichkeit zu nehmen, sich zum Schaden des Menschen und seines Wohlbefindens auf und im Körper auszubreiten.

## Summary

The incidence of superficial and deep fungal infections in man has changed considerably during the past 30 years. The influences of civilization, a wider range and availability of leisure activities and last but not least the consequences of modern bed-side medical treatment have opened up new opportunities for the reproduction of fungi – despite the fact that these factors have improved the quality of life and medical treatment. These advantages have thus also become a source of damage to the individual concerned and this can only be combatted effectively with the aid of better diagnostics and consequent application of the fungicidal substances now available both on and in the body.

Health education should, however, also be directed at improving hygiene so that these troublesome intruders cannot injure the individual and his state of health by multiplying in and on his body.

## Einleitung

Die Entwicklung und vor allem die Zunahme der Pilzinfektionen sind aufs engste mit der Zivilisation und unserer sich ständig verändernden Umwelt verknüpft.

Mit Ausnahme jener auf dem Luftwege, meistens über Staub- und Schmutzpartikel übertragenen Erreger der sogenannten Systemmykosen, die vor allem auf dem nord- und südamerikanischen Kontinent vorkommen und in jedem Fall eine mit Abwehrmaßnahmen des befallenen Organismus einhergehende Reaktion verursachen – weil die Erreger (mehr oder weniger) obligat pathogen sind –, sind die in unseren Breiten auftretenden Mykosen dadurch gekennzeichnet, daß zu ihrem Zustandekommen fast immer besondere Bedingungen herrschen müssen. Diese Bedingungen hängen mit unserer Lebensweise und unserer Umwelt eng zusammen.

Grundsätzlich kann man davon ausgehen, daß die hier in Rede stehenden Pilzarten zunächst einmal die Bedingung erfüllen müssen, sich bei Temperaturen zwischen 32 und 38 °C zu vermehren. Das ist bei der überwiegenden Mehrzahl aller in Frage kommenden Schimmel- und Sproßpilze aber nicht der Fall. Darüberhinaus müssen die für den Menschen als Krankheitserreger wirksam werdenden Pilze über Stoffwechseleigenschaften verfügen, die es ihnen erlauben, auf oder im menschlichen Gewebe genügend Nahrungsquellen zu erschließen, um sich zu vermehren. Dadurch wird die Zahl der möglichen Erreger nochmals beträchtlich eingegrenzt.

Umgekehrt zeigt sich aber auch, daß der menschliche Körper, solange er gesund ist und über eine intakte Abwehr verfügt, gegen

Pilzinfektionen der verschiedensten Art ziemlich resistent ist, wenn man von den wenigen Pilzarten der neuen Welt absieht, die ihre Infektionswirkung in der Regel nur dann entfalten, wenn sie eingeatmet werden. Im gleichen Zusammenhang werden auch Pilze zu nennen sein, die durch Verletzungen in das Unterhautzellgewebe gelangen und dort zu Eiterungen und Fistelbildungen führen können.

## Erkrankungen durch Schimmelpilze

Jeder kennt den Begriff des *Schimmels* und des *Verschimmels*, sei es bei dem Befall und der Zersetzung von Lebensmitteln (**Abb. 1**), sei es auf den Tapeten feuchter Wohnräume oder sei es

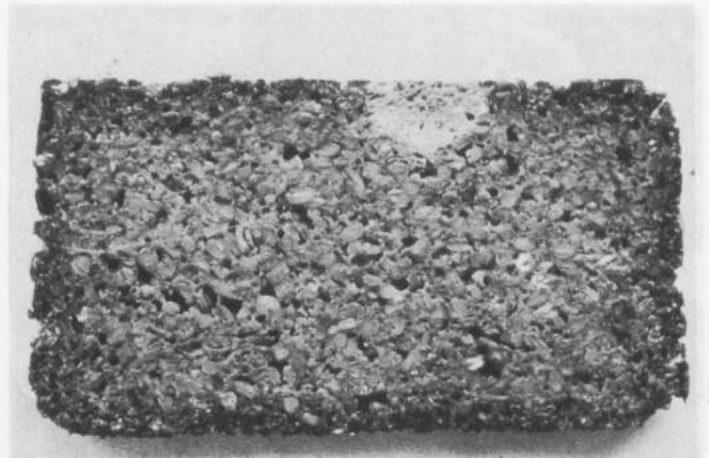


Abb. 1: Brotscheibe mit Schimmelbildung

\*) Prof. Dr. H. P. R. Seeliger, Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, 8700 Würzburg





Abb. 2: Von Schimmelpilz befallener Fußnagel

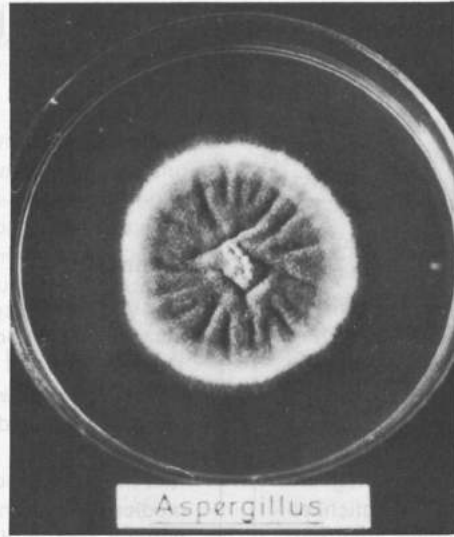
Abb. 3: Kultur von *Aspergillus fumigatus*

Abb. 4: Röntgenbild der Lunge mit typischer „Luftsichel“ oberhalb eines „Pilzballes“

auf Verbänden großflächiger Verbrennungswunden. Weiße, grüne, bläuliche und schwarze Schimmelpilze überziehen dann entweder als Einzelherde oder als ganze Rasen die jeweils befallenen Flächen.

In manchen Fällen dienen Schimmel zur Herstellung und Veredelung bestimmter Nahrungsmittel. Es sei dabei nur an die Edelschimmelkäse mit Schimmelbesatz und die weiß verschimmelte echte Salamiwurst erinnert. Da letztgenannte Lebensmittel gerne verzehrt werden, ist es ziemlich klar, daß diese Pilze nicht zu den Krankheitserregern zählen, auf jeden Fall nicht solche Stämme, die von unseren dafür eingesetzten Überwachungsbehörden zugelassen sind. Es hat sich nämlich gezeigt, daß manche Schimmelpilzstämme sowohl auf Lebens- wie Futtermitteln als auch in Getränken Giftstoffe produzieren, die gesundheitsschädlich sind, die sog. *Mycotoxine*.

Wenn Gewebe oder Gewebeteile verschimmeln, sind sie entweder krank oder geschädigt, was auf viele Weise denkbar ist.

Ein bekanntes Beispiel dafür ist die Verschimmelung von vorgeschädigten Zehennägeln (Abb. 2) mit einem weitverbreiteten Schimmelpilz, nämlich *Scopulariopsis*, der sich häufig auch in Bäckereien findet und – wie manche andere Schimmelarten – mit der Entstehung von asthmaähnlichen Überempfindlichkeitsercheinungen in den Atemwegen in Zusammenhang gebracht wird. Die Erfahrung hat im übrigen gezeigt, daß solchermaßen verschim-

melte Zehennägel oft jeder Therapie trotzen, weil der bestehende Vorschaden und die Schwierigkeit, eine Neubesiedlung zu umgehen, hier ein besonders günstiges Terrain bedingen.

Verschimmelungen im Innern des menschlichen Körpers sind zwar selten; sie kommen aber vor. Der für Pilzkrankungen geschaffene Begriff „Mykose“ geht auf derartige Beobachtungen zurück, die von keinem geringeren als Rudolf von VIRCHOW 1856 – am Ende seiner Würzburger Zeit – aufgrund beobachteter Verschimmelungen der Lunge beschrieben wurden. Die von VIRCHOW seinerzeit veröffentlichten Farabbildungen zeigen nicht nur das Ausmaß solcher Lungenverschimmelungen, sondern geben auch einen Eindruck von den dazu führenden Ursachen: Zysten und Cavernen, also künstliche Hohlräume in den Lungen aufgrund angeborener Mißbildungen oder durch die Höhlenbildung bei Tuberkulose verursacht. In solchen Höhlen können sich relativ leicht mit der Atemluft eingeatmete Schimmelpilze ansiedeln, insbesondere der berühmte *Aspergillus fumigatus* (Abb. 3), dessen Wachstum selbst bei Temperaturen von 45 °C und mehr nicht eingeschränkt wird, während die meisten Schimmel glücklicherweise bei Körpertemperatur nicht mehr vermehrungsfähig sind.

Das Wachstum eines solchen Schimmels in Hohlräumen der Lunge führt zu knollenförmigen, taubenei- bis tischtennisballgroßen Koloniebildungen, die bereits im Röntgenbild als dunkle Kugel mit einer darüber oder davor erkennbaren Aufhellungszone (Luftsichel) diagnostizierbar sind (Abb. 4). In der Regel kann hier nur eine chir-

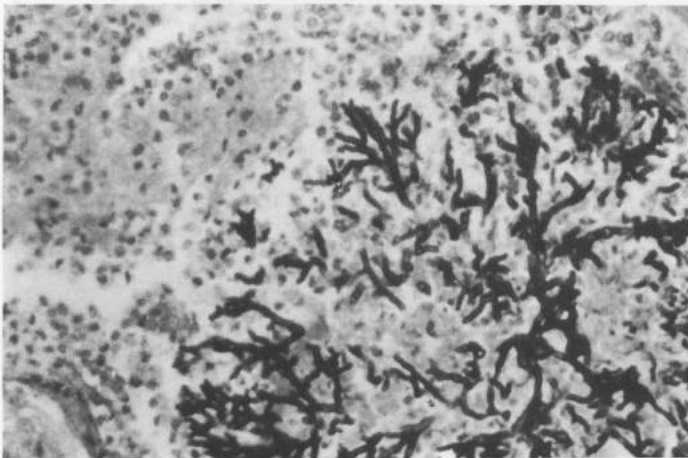


Abb. 5: Pilzgeflecht im Lungengewebe



Abb. 6: Mikrosporidieherd an einem Kinderkopf

urgische Intervention den Krankheitsherd beseitigen; andernfalls erliegen solche Patienten früher oder später einer Lungenblutung durch Zerstörung von Lungengefäßen als Folge der Pilzinfektion.

Der gleiche Pilz und verwandte Arten können aber auch im Zusammenhang mit der Einatmung großer Mengen von Stallstaub Lungenentzündungen verursachen, die schwer, wenn überhaupt, behandelbar sind.

Und schließlich kann sich ein solches Geschehen auch auf eine Lungenentzündung bakterieller oder viraler Ursache mit und ohne antibakterielle Chemotherapie aufpropfen und dann das Ende herbeiführen (Abb. 5).

Trotz der Fortschritte der Therapie sind gerade die verschiedenen Formen der Lungenverschimmelung nicht seltener geworden, sondern in den vergangenen 3 Jahrzehnten in einer geradezu überraschenden Häufigkeit aufgetreten. Das ist nicht nur eine Folge besserer Diagnostik. Gerade bei den chronisch progressiven *Aspergillus-Myzetomen* der Lunge weiß man heute, daß diese nicht selten chronische Alkoholiker betreffen, desgleichen massive Raucher und seit einigen Jahren auch Drogensüchtige, bei denen auch andere Schimmelpilze in den Kreislauf gelangen, um sich dann in Organen anzusiedeln. So sind es u. a. zivilisations- und auch umweltbedingte Schäden, die hier das Terrain für eine Schimmelmikose schaffen.

Darum stellt sich auch die Frage nach einer möglichen Verhütung solcher Infektionen. Da die Schimmelpilze auf der ganzen Welt verbreitet sind, ist ihre Ausschaltung an einen ungewöhnlichen Aufwand geknüpft, den man allenfalls bei der Betreuung von Patienten nach Ganzkörperbestrahlung und Knochenmarkstransplantationen rechtfertigen kann.

Andererseits ist hinreichend bekannt, daß Risikopatienten, insbesondere solche auf hämatologischen Stationen, nicht nur durch die sogenannten „Pfützenkeime“ – das sind gramnegative, oft Antibiotika-resistente Enterobacteriaceae aus verschmutzter Umwelt –, sondern auch durch Pilzsporen erheblich gefährdet werden. Das bedeutet nichts anderes, als Blumenschmuck und Topfpflanzen, die mit solchen Mikroorganismen leider in erheblichem Maße belastet sein können, aus dem Krankenzimmer zu verbannen. Das hört sich nicht schön an, ist aber leider nicht zu umgehen.

### Erkrankungen durch Dermatophyten

Im Prinzip handelt es sich auch bei diesen Pilzen um einstmalige Saprophyten, die im Erdboden und auf verrotteten Pflanzenteilen leben. Einige dieser Arten lassen sich auch heute noch aus diesem natürlichen Terrain kultivieren. Diese Pilze befallen dort vorzugsweise Garten- und Landarbeiter sowie Hobbygärtner, auf deren

Haut sie sich einnisten. Ihre Affinität zur Haut des Menschen und zum Fell vieler Tiere, von denen sie wiederum auf den Menschen übertragbar sind, liegt darin, daß diese Pilze imstande sind, in die Haut, die Haare und die Nagelsubstanz einzudringen, weil sie mit Hilfe proteolytischer Enzyme das Keratin als Nahrungsquelle verwerten können.

Typisch für die *Mikrosporie* bei Kindern ist die Infektion des Kopfhaares (Abb. 6), dies aber nur bis zum Erreichen der Geschlechtsreife, mit deren Eintritt die Pilze spontan aus dem Haar verschwinden, aber in epidermalen Herden weiter bestehen können. Die Mikrosporie war wegen ihrer hohen Ansteckungsgefahr bis vor wenigen Jahren die einzige, nach dem Bundes-Seuchengesetz meldepflichtige Pilzinfektion des Menschen. Sie hat viele größere Ausbrüche in Kinderheimen, Waisenhäusern, Schulen usw. verursacht und war deshalb auch gefürchtet, weil ihre Behandlung eigentlich nur dann erfolgreich war, wenn man das gesamte Kopfhair (Abb. 7) der befallenen Kinder entfernte. Es braucht nicht im einzelnen erläutert zu werden, welches psychische Trauma für die auf diese Weise mit Glatzen versehenen Kinder entstand. Diese unangenehme, aber früher nicht vermeidbare Situation wurde erst dann schlagartig anders, als mit der Einführung des Griseofulvins ein Antimykotikum zur Verfügung gelangte, das sich nach oraler Aufnahme im Epithel und in den Haaren einlagerte, wodurch beim Nachwachsen gesunder Epithel- und Haarsubstanz der Pilz schließlich aus dem Körper herausgetrieben wird.

Natürlich wird auch diese Form der Therapie durch entsprechende Maßnahmen der Lokalbehandlung unterstützt, wozu viele wirksame Präparate zur Verfügung stehen. Durch geeignete, kosmetisch vertretbare Kürzung der Haare wird außerdem ein großer Teil des Pilz-infizierten Bereiches entfernt, so daß heute die Behandlung der Mikrosporie keinerlei größere Schwierigkeiten mehr bereitet.

Gleichwohl ist die Krankheit hierzulande nicht selten, was mit den sozio-ökonomischen Gegebenheiten eine teilweise Erklärung findet. War früher die Mikrosporie eine Krankheit der armen, unter ungünstigen Hygiene-Bedingungen lebenden Bevölkerungsanteile – in gleicher Weise wie der heute bei uns fast ausgestorbene, ebenfalls durch Hautpilze verursachte „Erbgrind“ –, so sind es heute bevorzugt gerade Kinder wirtschaftlich besser gestellter Bevölkerungsschichten, weil sich diese durch den Umgang mit pilzinfizierten Spieltieren (Meerschweinchen, Katzen, Hunde) infizieren, vor allem wenn solche Spieltiere aus minderwertigen Zuchten stammen. Die Pilzinfektionen im Fell sind übrigens nicht immer leicht erkennbar. Wenn eine solche Infektion von einem Spieltier auf Kinder übergegangen ist und dann nicht rechtzeitig bemerkt wird, kann es über die bereits genannten Verbreitungswege schnell zu Befall von Geschwistern, Spiel- und Schulkameraden kommen.

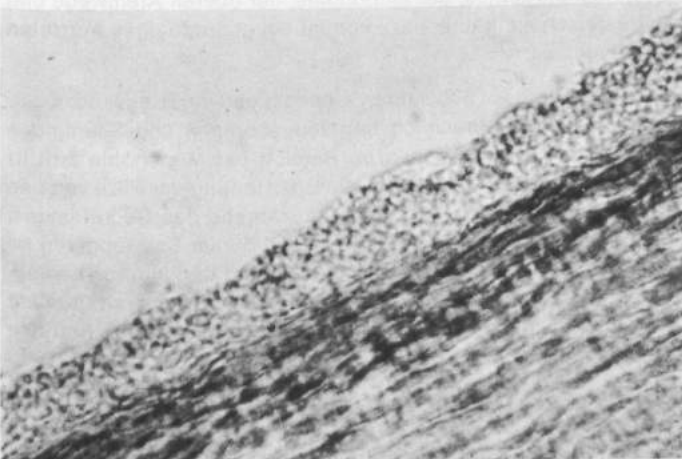


Abb. 7



Abb. 8

Abb. 7: Auflagerung von Pilzsporen an einem Mikrosporiehaar

Abb. 8: Kultur von *Trichophyton rubrum*





Abb. 9



Abb. 10

Abb. 9: Mundsoor bei einem Säugling  
(Abb. von Prof. Korte, Bonn)

Abb. 10: Candida-Balanoposthitis

Selbstverständlich bleiben auch Tierpfleger, Laborassistenten etc. nicht von solchen Infektionen verschont, vor allem, wenn die Tiere nicht mit *Mikrosporium*-Pilzen, sondern mit *Trichophyton*-Pilzen verseucht sind. Für bestimmte Nagetierarten, so z. B. Mäuse, Ratten und Meerschweinchen, gibt es Hautpilze, die an solche Tiere geradezu angepaßt sind, um dann auf der menschlichen Haut ziemlich stark entzündliche und heftige Infektionen hervorzurufen. Diese heilen aber erfahrungsgemäß schneller ab als diejenigen Verpilzungen, die durch jene Dermatophyten verursacht werden, welche offenbar schon seit Urzeiten an das Leben auf der menschlichen Haut angepaßt sind. Hierzu gehören in erster Linie das *Trichophyton mentagrophytes* und das *Trichophyton rubrum* (Abb. 8), Ursache zahlloser Pilzinfektionen aller Bevölkerungsgruppen. Vorwiegend befallen sind die Hände, die Füße und die Nägel.

Eine wesentliche Ursache für das Zustandekommen und die zunehmende Verbreitung von Fuß- und Nagelmykosen ist auf Faktoren zurückzuführen, die erst in den vergangenen 20 bis 30 Jahren zum Tragen gekommen sind:

1. Fußbekleidung aus Kunststoffen, die keine Feuchtigkeit aufnehmen und verdunsten lassen.
2. Ein noch nie dagewesenes Angebot an Freizeit mit den Möglichkeiten des Sports, durch die die Menschen in Sportanlagen, Frei- und Hallenbädern, aber auch Dusch- und Saunaaanlagen in großer Zahl zusammengeführt werden. In diesen Bereichen wird oft barfuß gelaufen, so daß die Gefahr einer Übertragung abgeschilfter oder abgeriebener pilzbefallener Hautpartikel leicht gegeben ist.

Für die *Therapie der Mykosen*, für die es eine große Zahl sehr gut wirksamer Oberflächen-Therapeutika gibt, die aber auch mit Griseofulvin oder Ketoconazol oral erfolgt, ist es unerlässlich, daß nicht nur die befallenen Körperteile von den Pilzen befreit werden, sondern auch Hausschuhe, Badeschuhe, Straßenschuhe, Stiefel, Strümpfe und andere Bekleidungsstücke, auf denen sich vermehrungsfähige Teile der Hautpilze monatelang halten können.

Ärzte und ihre Hilfskräfte sollten alles tun, damit die Mykosen der menschlichen Haut und ihrer Anhangsgebilde so früh wie nur möglich erkannt werden. Das ist mit dem klinischen Blick allein oft

nicht möglich, sondern erfordert mikroskopische und kulturelle Untersuchungen sowie sachkundige Entnahme von Untersuchungsmaterial.

### Infektionen durch Sproßpilze

Zahlreiche Sproßpilze sind als nützliche Helfer des Menschen an Vergärungsvorgängen beteiligt, die zur Bildung wertvoller Lebensmittel und Getränke führen. Erinnert sei nur an die Brot- und Kuchenhefe, sowie an die Bier- und Weinhefen, denen ganze Industrien ihr Dasein verdanken. Viele andere Hefen sind in der freien Natur anzutreffen, wo sie als Epiphyten und Schmarotzer bei dem Abbau organischer Substanz ihre wichtige Rolle im Kreislauf der Stoffe spielen. Leider gibt es einige wenige Arten, die zwar vorwiegend auf Schleimhäuten des Menschen und einiger Tiere ihr Dasein fristen, es aber leider nicht immer bei einer harmlosen Schmarotzerrolle belassen.

Von besonderer Bedeutung ist der an menschliche Schleimhaut adaptierte Soorpilz *Candida albicans*. Im Prinzip handelt es sich hier um einen typischen Schmarotzer auf der Schleimhaut des Nasen-Rachenraumes, der Mundhöhle, der oberen Atemwege und der Genitalschleimhäute; dazu kommt ein geringfügiges Auftreten im Darmlumen.

Dieser Pilz wurde vor 140 Jahren entdeckt und ist Erreger der Soorkrankheit, die hauptsächlich bei Neugeborenen und Säuglingen in den ersten Lebenswochen im Bereich der Mundhöhle auftritt (Abb. 9). Hauptursache dafür ist die Übertragung der Pilze von den Geburtswegen auf das Neugeborene während des Geburtsaktes. Es ließ sich nämlich zeigen, daß bis zu 1/3 aller Schwangeren im letzten Drittel der Schwangerschaft aufgrund der dadurch bedingten Veränderungen im Genitalbereich eine Besiedlung mit *Candida albicans* erfährt, die sich häufig auch klinisch in Jucken, Brennen und einem weißlichen Ausfluß äußert.

Die Arzneimittelentwicklungen der letzten Jahre haben glücklicherweise Möglichkeiten eröffnet, diesen Zustand in wenigen Tagen zu beenden, insbesondere durch Vaginalzäpfchen, die Imidazole enthalten. Prinzipiell wäre hierdurch die von RIETH schon vor 25 Jah-

ren vertretene Forderung: „Jedes Neugeborene hat ein Recht auf Candida-freie Geburtswege“ erfüllbar. Sind auch die Schleimhäute des Dickdarms und der Perianalbereich befallen, erfordert dies zusätzliche Behandlungsmaßnahmen. Auch ist die Desinfektion der Unterwäsche unerlässlich.

Bei konsequenter Einhaltung dieser Maßnahmen konnte die Arbeitsgruppe um SCHNELL eindrucksvolle Erfolge verbuchen und die Erstinfektionsquote von Neugeborenen deutlich senken, leider aber nicht in allen Fällen. Diese sind wahrscheinlich als Folge von sekundärer Übertragung von anderen *Candida*-ausscheidenden Gebärenden denkbar, besonders aber auch über die Hände des eingesetzten Pflegepersonals.

Besonders gefährdet durch eine Candidamykose sind Frühgeborene, bei denen der Erreger eine gefürchtete und leider oft tödliche Candida-Sepsis verursachen kann. Die bisherigen therapeutischen Erfahrungen haben gezeigt, daß in solchen Fällen eine lokale Behandlung nicht ausreicht, sondern daß hier das leider mit Nebenwirkungen auf die Niere belastete Amphotericin B eingesetzt werden muß. Therapeutisch kommt auch das im allgemeinen gut verträgliche 5-Fluorocytosin in Frage, das aber nach einigen Tagen der Anwendung (oral oder intravenös) zur Bildung resistenter *Candida albicans*-Stämme führt. Deshalb ziehen manche Untersucher eine Kombinationstherapie mit beiden Substanzen vor.

Die sorgfältige Überwachung von Frühgeborenen erfordert entsprechende diagnostische Maßnahmen, durch die mittels Kultur rechtzeitig der *Candida*-Befall der Gebärenden bzw. des Frühgeborenen erkannt werden kann. Andererseits erfordert die Verhütung der Übertragung durch das Pflegepersonal konsequente Maßnahmen der Desinfektion, wie es von den französischen Kollegen DROUHET und BORDERON anhand gezielter Untersuchungen eindeutig belegt werden konnte. Als wirksamstes Mittel erwies sich die Desinfektion der Hände mit einer Hypochlorit-Lösung vor jedem Berühren der kleinen Erdenbürger. Diese ungemein wirksame Prophylaxe eröffnet besonders gute Aussichten, daß durch entsprechendes Verhalten des Pflegepersonals auf Frühgeborenen- und anderen geburtshilflichen Stationen eine erhebliche Verminderung des *Candida*-Befalls bewirkt wird.

Wenn eine Schwangerschaftsverhütung auf hormoneller Basis erfolgt, vor allem durch die langfristige Einnahme monophasisch wirkender Präparate, entstehen im weiblichen Genitale Veränderungen, die weitgehend denen während einer Schwangerschaft entsprechen. Das gilt auch für die evtl. Besiedlung der Scheide und des Gebärmutterhalses durch *Candida albicans* bzw. einige verwandte Pilz-Arten. Natürlich ist dieses Geschehen davon abhängig, ob schon vorher solche Pilze in kleinen Mengen auf den Schleimhäuten vorhanden waren. Die Säuerung der Scheiden-

schleimhaut durch Bifidus-Bakterien im letzten Drittel der Schwangerschaft, aber auch während der Einnahme von Ovulationshemmern, kann nämlich die Soorpilze nicht vertreiben, da diese sowohl im sauren wie im alkalischen Scheidenmilieu gedeihen.

Die Folgen sind dieselben, nur mit dem Unterschied, daß das auf diese Weise entstandene Potential geschlechtsreifer Frauen mit *Candida*-Befall oder Candidamykose im Genitalbereich zahlenmäßig die Schwangeren mit einer Sooromykose um ein Vielfaches überschreitet und damit ein ernst zu nehmender Faktor der Beeinträchtigung des weiblichen Wohlbefindens geworden ist.

Dabei darf nicht übersehen werden, daß im Gegensatz zur *Candida*-infizierten Schwangeren, die in der Regel während der letzten 3 Schwangerschaftsmonate wohl nur ausnahmsweise Geschlechtsverkehr ausübt, diejenigen Frauen, welche die Pille regelmäßig zur Schwangerschaftsverhütung einnehmen, normales Sexualverhalten aufweisen, so daß hier die Infektion vom weiblichen Genitale fast regelmäßig auch auf den Geschlechtspartner übergeht (Abb. 10). Wenn sich diese Erscheinung in bestimmten Gruppen, manchmal auch Randgruppen, mit Promiskuität verbindet, braucht es nicht viel Phantasie, um sich die massive Ausbreitung der *Candida*-Besiedlung und der *Candida*-Infektion bei sexuell aktiven Menschen zu erklären.

Prinzipiell ist die Lokalbehandlung mit Pilz-wirksamen Polyenen oder mit Imidazol-Derivaten angezeigt; nur muß dann auch der Partner mitbehandelt werden. Rezidive sind bei häufigem Partnerwechsel nicht selten. Hier liegt also, ausgelöst durch erhebliche Veränderungen im gesellschaftlichen Verhalten, eine neue Situation vor, der nur durch Aufklärung, ggf. Diagnose und Behandlung des *Candida*-Befalls und nicht zuletzt durch die Forderung dauerhafter Partnerschaftsbeziehungen begegnet werden kann.

Eine weitere Zunahme des Reservoirs fakultativ-pathogener *Candida*-Pilze ist aber auch im klinischen Bereich aufgetreten. Schon vor längerem hat man nämlich erkannt, daß durch langfristige Gabe antibakteriell wirkender Breitband-Antibiotika die Mundhöhle, der Rachen und vor allem der Darmtrakt zwar vorübergehend von den empfindlichen Bakterienarten befreit werden, daß dieses nunmehr verfügbare Terrain aber binnen Stunden oder Tagen regelmäßig von Antibiotika-resistenten, anderen Bakterienarten und ganz besonders von den Soorpilzen und ihren Verwandten eingenommen wird. Auch wenn die massiven Sproßpilzvermehrungen im Dickdarm zunächst auf das Darmlumen beschränkt bleiben und nicht die Darmwand befallen, so ist allein schon durch die Masse der Sproßpilze ein Eindringen in tiefere Schichten der Darmwand und des Gefäßsystems mit dem Weitertransport in andere Organe möglich. Dieser von VOLKHEIMER an Stärke-Partikelchen ähnlicher Größe untersuchte Vorgang wird auch für das Einschleu-

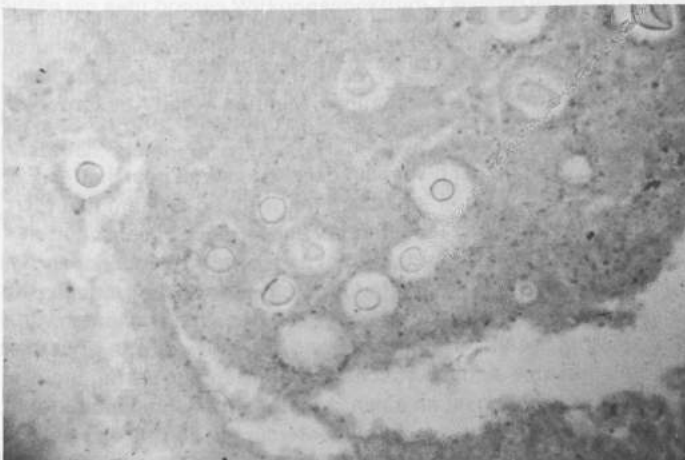


Abb. 11: Cryptococcus neoformans in Lungengewebe



Abb. 12: Fütterung wildlebender Tauben



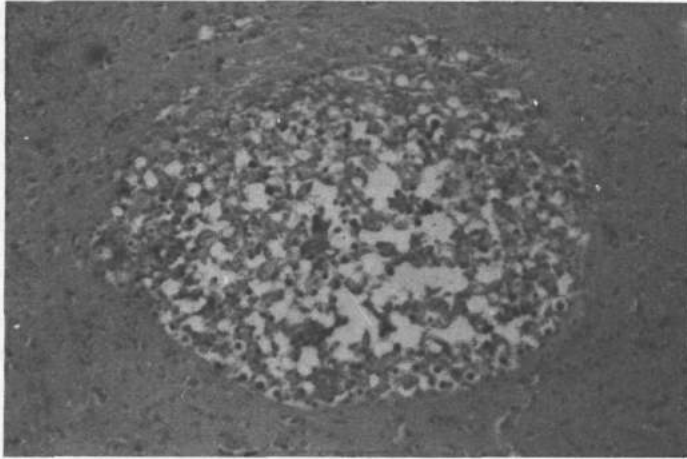


Abb. 13: *Cryptococcus neoformans* in Hirngewebe

sen von Pilzzellen aus dem Darmlumen verantwortlich gemacht und als *Persorption* bezeichnet.

Häufig wird aus gutem Grund die Antibiotika-Gabe mit der Verabfolgung von Corticoiden gekoppelt, die ihrerseits zwar Entzündungsvorgänge der verschiedensten Art bremsen, damit aber auch die Abwehrfunktionen des Körpers gegen Soorpilze beeinträchtigen. Wenn man darüberhinaus noch bedenkt, daß die Verabfolgung von Antimetaboliten bei den verschiedensten Arten bösartiger Neubildungen zum festen Bestandteil der Chemotherapie von Krebs geworden ist, dann nimmt es nicht wunder, wenn die bei dieser Therapie mitgetroffene zelluläre Abwehr gegen Opportunisten aus dem Reich der Pilze nicht mehr zur Verfügung steht.

Die gleichzeitige therapeutische oder prophylaktische Anwendung antibakterieller Antibiotika sowie von Corticoiden und Antimetaboliten macht den so Behandelten gegenüber den verschiedensten Pilzarten, insbesondere aber gegen die weitverbreiteten und oft im eigenen Körper schon in kleinen Mengen vorhandenen Soorpilze, wehrlos. Das Ergebnis läßt sich überall dort, wo diese Patienten behandelt werden, leicht demonstrieren. Dazu kommen ja noch andere Maßnahmen, wie die Strahlen-Behandlung, evtl. sogar die totale Ausschaltung des Knochenmarks mit anschließender Implantation frischen, verträglichen Gewebes, was wiederum eine entsprechende Immunsuppression erfordert.

Zur Überwachung dieser Patienten ist heute ein kostspieliger Apparat erforderlich geworden, der auch die laufende Kontrolle zur Früherkennung einer Besiedlung mit *Candida*-Pilzen einschließt.

Deswegen geht man zunehmend dazu über, die unter einem besonderen Infektionsrisiko stehenden Patienten, insbesondere solche auf hämatologischen Stationen, prophylaktisch mit *Candida*-wirksamen Mitteln zu behandeln; hierfür sind wirksame, nicht wasserlösliche Mittel verfügbar, vor allem die Polyene, deren Nebenwirkungen bei dieser Form der Medikation gering und zumutbar sind. Seit einiger Zeit wird auch die orale Prophylaxe mit Ketoconazol propagiert; doch lassen sich die ersten günstig erscheinenden Berichte auf der Basis einer Tagesgabe von 200 mg nicht bestätigen, so daß heute die doppelte bis 3fache Dosierung *per os* vorgeschlagen wird. Ob damit das sowieso schon bestehende Risiko eines Leberschadens mit u. U. tragischen Folgen weiterhin so gering bleibt, wie es die bisherigen weltweit gesammelten Befunde vermuten lassen, muß dahingestellt bleiben. Geradezu tragisch ist aber der Umstand, daß infolge des jeweiligen Leidens, der getroffenen operativen Maßnahmen und nicht selten auch infolge der Unmöglichkeit einer oralen Ernährung gerade dem am stärksten gefährdeten Patienten oft die orale Ketoconazol-Therapie nicht zugute kommt.

Die *Cryptococcus*-Mykose, auch als *Cryptococcose* bezeichnet, ist

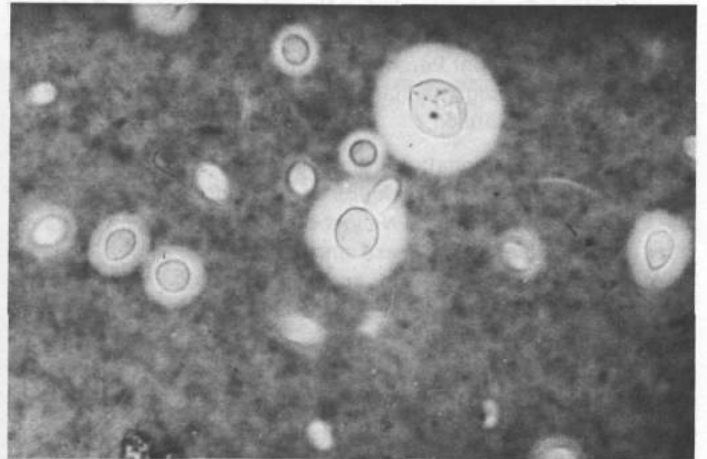


Abb. 14: *Cryptococcus neoformans* im Liquor cerebrospinalis

auf Pilze zurückzuführen, die von außen her mit der Atemluft in den Körper gelangen (Abb. 11). Sie sind also exogen. *Cryptococcus neoformans*, lebt in der freien Natur und auf pflanzlichem Abfall; aufgrund seiner Stoffwechselleistungen reichert er sich besonders gern im Vogelkot, insbesondere im Taubenkot an. Durch seine Bekapselung ist er gegen Austrocknung ziemlich geschützt, so daß er im Staub längere Zeit infektionstüchtig bleibt. Andererseits schützt aber eine gut funktionierende Abwehr den Körper des Menschen in der Regel vor den eingeatmeten *Cryptococcus*-Pilzen, die mit dem Sekret der Atemwege wieder ausgeschieden werden.

Erwiesen ist, daß sich Anreicherungen von *Cryptococcus neoformans* überall dort finden, wo Vogelekrekmente in größerer Menge anfallen. Das gilt in besonderem Maße auch für die allseits so beliebten und trotz Verbots gefütterten, verwilderten, herrenlosen Haustauben, die oft in riesigen Mengen an Kirchen, Gemäuern und auf Plätzen ihre Standorte haben (Abb. 12). Die mythologische und ideologische Bedeutung der Taube als Wahrzeichen für den Frieden tut ein übriges dazu, diese Tiere auch dort zu schützen, wo ihre Exkreme zu einem vorzüglichen Medium zur Anreicherung eines pathogenen Pilzes werden.

Pathogen deshalb, weil Menschen mit einer Abwehrschwäche den eingeatmeten Erreger nicht mehr spontan loswerden. Dieser verursacht dann in der Lunge tumorähnliche Geschwülste, oder er gelangt auf dem Blut- oder Lymphwege in das Gehirn und die Hirnhäute (Abb. 13), wo eine der heimtückischsten Formen der Gehirnentzündung und der Hirnhautentzündung entsteht. Diese wird oft monatelang nicht erkannt, manchmal auch falsch gedeutet und in der Annahme, daß es sich um eine Tuberkulose handele, nicht mit Pilz-wirksamen Mitteln behandelt.

Dabei kann die Diagnostik leicht sein, wenn die Erreger im Tuschepräparat (Abb. 14) der Cerebrospinalflüssigkeit in wenigen Minuten mikroskopisch nachgewiesen werden oder wenn die Kapselsubstanzen des Erregers – wiederum in Minuten – mit Antikörper-beladenen Latexpartikeln serologisch reagieren.

Auch wenn die Zahl der bisher auf der ganzen Welt gesicherten Fälle die 10000 wohl kaum überschreiten wird, so ist damit zu rechnen, daß aufgrund der längeren Lebensdauer des Menschen und des Zusammenhanges mit Erkrankungen des blutbildenden Systems, insbesondere der Hodgkin'schen Krankheit, auch die *Cryptococcus*-Mykose künftig häufiger diagnostiziert werden wird. Das wäre unerläßliche Voraussetzung für eine gezielte Therapie, für die wirksame antimykotische Substanzen zur Verfügung stehen. Die Behandlung ist an einen längeren Krankenhausaufenthalt gebunden und macht auch Folgeuntersuchungen in den Jahren nach der Besserung oder scheinbaren Heilung nötig, da Rückfälle nicht selten sind.

# Rückblick auf 10 Jahre IMIDAZOL-Präparate und Zukunftsaussichten

## Survey of 10 years IMIDAZOLE preparations and future prospects

S. NOLTING, Münster\*)

### Zusammenfassung

Die Einführung der IMIDAZOL-Präparate in die Therapie der Mykosen ist als bedeutendes Ereignis zu werten. Seit dieser Zeit ist die Entwicklung nicht stehengeblieben, sondern es sind weitere wirksame IMIDAZOL-Präparate in die Therapie der Mykosen einbezogen worden.

Das Spektrum der antimikrobiellen Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Erfolge und Sicherheit in der Therapie werden aufgezeigt.

### Summary

The introduction of IMIDAZOLE preparations was an important step in the therapy of mycoses. Development has not since stopped and other effective IMIDAZOLE preparations have become available for the treatment of mycoses.

The range of antimicrobial activity, side-effects, successes and safety in therapy are described.

Wir können heute bereits auf mehr als 15 Jahre Azolforschung zurückblicken. Die Einführung der Imidazol-Präparate in die Therapie der Mykosen vor nahezu 10 Jahren kann als entscheidendes Ereignis angesehen werden. Seit dieser Zeit ist die Entwicklung auf dem Gebiet nicht stehengeblieben, sondern es sind weitere wirksame Azole in die Therapie der Mykosen einbezogen worden.

Allen Azolen ist gemeinsam, daß sie die Ergosterol-Biosynthese im Pilzorganismus wirksam zu hemmen vermögen. Die Pilze benötigen ihre eigene Ergosterol-Biosynthese, während Säugetierzellen offenbar nicht darauf angewiesen sind. Ergosterin ist der wichtigste Sterinkörper in der Zellmembran der meisten Hefen und anderer Pilze. Durch den Mangel an Ergosterol kommt es zu Permeabilitätsveränderungen in der Zellmembran, die dann zwangsläufig mit dem Wachstum und dem Überleben der Pilze unvereinbar sind.

Der großen Gruppe der Azole sind verschiedene Eigenschaften gemeinsam:

1. Ein breites antimykotisches Spektrum.
2. Eine hohe Wirkungsintensität.
3. Eine partielle Fungizidie.
4. Eine fehlende Resistenzentwicklung und
5. Eine Enzyminduktion in der Leber.

Ende der sechziger Jahre und Anfang der siebziger Jahre kamen dann Clotrimazol und Miconazol zum Einsatz. Beide Präparate besitzen ein sehr breites Wirkungsspektrum. Deshalb wurde auch der Begriff Breitspektrum Antimykotikum geprägt. Sie gelangen zum Einsatz in der Behandlung von Erkrankungen durch Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze, bei den Erregern von Systemmykosen, Nocardia-Arten, Streptomyceten und einer Reihe grampositiver Bakterien, die als Erreger von Hautinfektionen vorkommen.

Auch das Econazol und das Isoconazol wirken in gleicher Weise, wenn auch mit gering unterschiedlichem Anspruch.

In experimentellen Untersuchungen zur Wirksamkeit von Clotrimazol gegenüber Bakterien konnte diese nicht nur überzeugend in vitro, sondern auch in vivo nachgewiesen werden, während die systemische Wirkung des Clotrimazol nicht weiter verfolgt wurde,

wenn auch durchaus eine Wirksamkeit nach oraler Verabreichung gegeben ist.

Ein neues Präparat aus der Azol-Reihe mit hervorragender lokaler antimyzetischer Wirkung ist das Bifonazol, das den Vorteil bietet, schon bei einmal täglicher Anwendung durchaus wirksam zu sein. Seine Eindringtiefe und Halbwertszeit berechtigen dazu, dieses Präparat nur einmal täglich anzuwenden und trotzdem einen Erfolg zu gewährleisten. Damit entfällt dann das mehrmals tägliche Behandeln, welches häufig als lästig empfunden und vergessen wird.

Mit dem Ketoconazol besitzen wir nun auch ein sicher wirkendes orales Antimykotikum aus dieser Reihe. Es wird mit Recht als Wende in der systemischen Antimykotika-Therapie bezeichnet. Die in vitro-Sicherheitsbreite für Ketoconazol beträgt  $10^4$ , während sie für Miconazol, Econazol und Clotrimazol mit  $10^2$  angegeben wird. Das Ketoconazol wird nach oraler Verabreichung gut und schnell resorbiert, bleibt aber auch noch in dem unteren Darmabschnitt antimyzetisch wirksam. Ein saures Milieu begünstigt die Resorption. Daher empfiehlt sich die Einnahme vor der Mahlzeit. Ketoconazol entfaltet hohe Aktivitäten in Leber, Nebennieren und Magen, mittlere Aktivitäten in Niere, Lunge und Haut und niedrige im Fötus, Muskel und Zentralnervengewebe. Bei der schnellen Verteilung im Gewebe ist für uns besonders die Anreicherung in den Talgdrüsen und in der Haut von Bedeutung. Der Abbau geschieht über Metaboliten, die inaktiv sind, die Ausscheidung über die Faeces zu 90% und den Urin zu 5%. Eine Akkumulation ist in der Tat nicht zu befürchten.

Ketoconazol wirkt offenbar über eine kontinuierliche Inhibierung der morphogenetischen Transformation vom saprophytären in das parasitäre Pilzwachstum. Dazu genügt eine Konzentration von 0,01 µg/ml. Es wirkt fungistatisch und nicht primär fungizid. Die für das Serum notwendigen Konzentrationen von 10–100 µg/ml können offensichtlich nach Verabreichung von 200 mg Ketoconazol täglich nicht erreicht werden.

Eine Interaktion mit Anticholinergika, Cimetidin und Antacida ist bekannt. Die Toxizität des Ketoconazol wird als gering angesehen. Die Nebenwirkungsrate beträgt nach der bisher vorliegenden Literatur 6–10–14%, im Durchschnitt 7%. Die Nebenwirkungen sind aber in der Regel nicht bedrohlich, eher nur lästig. Aufmerksamkeit verdient der gelegentlich zu beobachtende Anstieg der Leberenzyme. Häufig handelt es sich nur um passagere Transaminasenerhöhungen. Diese sind in der Regel ohne ernsthafte Bedeutung und

\*) Prof. Dr. med. S. Nolting, Abt. f. Dermatmikrobiologie, Hautklinik der Univ. Münster, von-Esmarch-Straße 56, 4400 Münster/Westf.



können sogar unter Fortführung der Therapie verschwinden. Es ist jedoch denkbar oder auch nicht ganz auszuschließen, daß es gelegentlich, besonders bei einer Vorschädigung der Leber, auch zu schwerwiegenden Komplikationen kommen kann.

Nicht übersehen werden darf die Reduzierung der Testosteronsynthese unter Ketoconazoltherapie. Die Konzentrationen im Serum und Speichel waren nach Gabe von 400 mg Ketoconazol deutlich erniedrigt. Unter Langzeittherapie ist auf die Entwicklung einer Gynäkomastie bei Männern zu achten.

Die anfangs etwas überschwengliche Begeisterungswelle einer einfachen antimykotischen Therapiemöglichkeit durch Einnahme einer Tablette Ketoconazol ist abgeebbt und hat heute vernünftigen Überlegungen beim Einsetzen dieses systemisch wirksamen Antimykotikums Platz gemacht. Die Anwendungsgebiete von Ketoconazol beschränken sich auf Dermatophytosen und Candida-Mykosen, die auf eine lokale Therapie offenbar nicht genügend ansprechen. Dazu zählen ferner Onychomykosen unter Vorbehalt, Organ- und Systemmykosen sowie die Prophylaxe bei immunsuppressierten Patienten. Die Behandlungsdauer ist vom Typ der Mykose abhängig und wird

bei Onychomykosen mit 3 – 18 Monaten,  
bei chronisch mukokutaner Candidose mit 1 – 15 Monaten,  
bei der Pityriasis versicolor mit 1 – 6 Wochen,  
bei Dermatophytosen mit 1 – 8 Wochen und  
bei der Vaginal-Candidose mit 5 Tagen

angegeben.

Eine Verminderung der Wirkung entsteht häufig durch ungenügende Bioverfügbarkeit, die bei den Azolen von einer mehr oder weniger schnellen Inaktivierung abhängt. Dafür sind Lipide und Proteine verantwortlich. Besonders problematisch wird die Bioverfügbarkeit bei den Onychomykosen, bei denen die Vaskularisation fehlt oder ungenügend ist. Sie wird weiter durch Narben, Hohlräume oder Spaltbildungen im Nagelgebiet beeinträchtigt.

Zusammenfassend gilt, daß die Imidazol-Präparate zur Lokalbehandlung sehr gut geeignet sind und zunächst immer den Vorrang vor einer systemischen Behandlung haben sollen. Erst bei Versagen dieser Therapieform kann die systemische Behandlung zum Zuge kommen. Resistenzen wurden offenbar bislang nicht festgestellt. Man spricht allenfalls von Adaptationserscheinungen. Auch Kontaktallergien nach Einsetzen der Azole zur Lokaltherapie sind bis jetzt ein extrem seltenes Ereignis.

Die Zukunft wird uns sicher noch eine Reihe hervorragend wirksamer topischer Azol-Präparate zur Behandlung von Mykosen bringen. Es ist aber auch zu erwarten, daß in der systemischen Behandlung von Mykosen weitere Fortschritte erzielt werden können. Vielleicht bleibt das Anwendungsgebiet der Azolpräparate dann gar nicht auf die Mykosen allein beschränkt, sondern gilt auch für bakterielle und virale Infektionen. Wir selbst haben zum Beispiel eine Reihe topisch wirksamer Azole zur Behandlung von Pyodermien der Haut mit bestem Erfolg eingesetzt.

#### Literatur

- COHEN, J.: Antifungal chemotherapy. *Lancet*, 532 – 537 (1982)  
 MEINHOF, W.: Ketoconazol-Wende in der antimykotischen Therapie? *Hautarzt* **34**, 155 – 158 (1983)  
 PLEMPER, M.: Neue Antimykotika für Systemmykosen. *Z. Hautkr.* **56**, 1109 – 1125 (1981)  
 SCHÜRMEYER, Th., E. NIESCHLAG: Ketoconazole – induced drop in Serum and Saliva Testosterone. *Lancet*, 1098 (1982)  
 SEELIGER, H. P. R., H. HAUCK (Hrsg): Chemotherapie von Oberflächen-, Organ- und Systemmykosen, perimed, Erlangen (1982)

## Reagenzien und Färbelösungen für die Pilzdiagnostik

Zur Herstellung einer Suspensionslösung für die mikroskopische Untersuchung:

Ringerlösung – hergestellt aus RINGER-Tabletten (MERCK, Art. Nr. 15525).

Zum Anfärben bei der mikroskopischen Untersuchung:

GRAMS Karbolgentianaviolett f. d. Mikroskopie (MERCK, Art. Nr. 9216); LÖFFLERS Methylenblaulösung f. d. Mikroskopie (MERCK, Art. Nr. 1287); Lactophenolblaulösung zur Pilzfärbung (MERCK, Art. Nr. 13741).

Für die PAS-Reaktion bei der mikroskopischen Untersuchung:

Perjodsäure krist. z. Analyse (MERCK, Art. Nr. 524); SCHIFFs Reagenz f. d. Mikroskopie (MERCK, Art. Nr. 9033).

Zur Negativdarstellung bei der mikroskopischen Untersuchung:

Nigrosinlösung, Nigrosin (MERCK, Art. Nr. 10172).

E. Merck, Frankfurter Straße 250, 6100 Darmstadt

# Antimykotische Eigenschaften von Bifonazol (Mycospor®) in vitro und in vivo

## Antimycotic properties of bifonazol (Mycospor®) in vitro and in vivo

M. PLEMPPEL, Wuppertal \*)

### Zusammenfassung

Die experimentellen Eigenschaften von Bifonazol, einem neuen, halogenfreien Imidazolantimykotikum zur topischen Therapie von Dermatomykosen, werden dargestellt.

Die hohe antimykotische Potenz des Wirkstoffes und seine lange Hautverweildauer im Infekt-Protektionstest bei Meer-schweinchen ermöglichten bei Dermatomykosen eine Verkürzung der Therapiedauer auf ca. 2–3 Wochen bei nur einer Applikation pro Tag.

### Summary

The experimental properties of bifonazol are described, this compound is a new, halogen-free imidazole antimycotic agent for the local therapy of dermatomycoses.

Infection-protection tests carried out on guinea pigs show that the active substance has a high potency and remains on the skin for a long time. As a result the treatment of dermatomycoses can be reduced to approximately 2–3 weeks with only one application per day.

### A. Einleitung

Die seit 1971 im Handel verfügbaren Antimykotika aus der Azol-Klasse haben die Therapiesituation bei Dermatomykosen und vulvovaginalen Sproßpilzinfektionen wesentlich verbessert. Bei den verschiedenen Tinea-Formen, Candidosen der Haut und Schleimhäute und der Pityriasis versicolor können z. B. mit Clotrimazol Heilungsquoten bis 85% erreicht werden. Dazu sind – bei täglich 2–3maliger Applikation – Therapiezeiten von 4–6 Wochen erforderlich. Die Therapie stellt also recht hohe Anforderungen an die Mitarbeit der Patienten. Ist die Compliance mangelhaft, kommt es häufiger zu Rezidiven oder Therapieversagern. Die beiden Compliance-abhängigen Faktoren Therapiedauer und Applikationshäufigkeit schienen uns geeignete Ansatzpunkte für eine Verbesserung der lokalen antimykotischen Therapie zu sein.

Tab. 1: Forschungsziele für ein neues Lokalantimykotikum

1. Allgemeine Eigenschaften eines neuen Präparates:
  - a) breites Wirkungsspektrum
  - b) günstige Resistenzsituation
  - c) gute Haut- und Schleimhautverträglichkeit
2. Zusätzliche Eigenschaften als Auswahlparameter
  - d) verstärkte Fungizidie
  - e) lange Hautverweildauer
  - f) Wirkungsspitzen bei Problemkeimen und Probleminfektionen – z. B. *Torulopsis glabrata* oder *Tinea capitis*
3. Daraus resultierende klinische Vorteile:
  - g) kürzere Therapiedauer
  - h) reduzierte Applikationshäufigkeit pro Tag
  - i) geringere Rezidivhäufigkeit

In der **Tab. 1** sind die Wirkstoff-Eigenschaften zusammengestellt, die nach unserer experimentellen Erfahrung notwendig sind, um die Ziele Therapiezeitverkürzung und Reduzierung der Applikationshäufigkeit bei Haut- und Schleimhautmykosen zu erreichen.

### B. Allgemeine Angaben zum Bifonazol

Der Wirkstoff, ein halogenfreies Azolderivat, mit der chemischen Bezeichnung 1-[ $\alpha$ -(Biphenyl)-benzyl]imidazole und dem Molekulargewicht 310,4 wurde von E. REGEL im Bayer Pharma-Forschungszentrum Wuppertal synthetisiert. Es bildet farblose, geruchs- und geschmackslose Kristalle. Die Strukturformel ist in **Abb. 1** wiedergegeben.

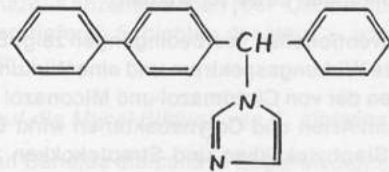


Abb. 1: Strukturformel von Bifonazol

Bifonazol ist mit einer Löslichkeit von 1 mcg/ml praktisch unlöslich in Wasser und mit 25–40 ml/g löslich in Benzol, Methanol und Aceton. Die sehr geringe Wasserlöslichkeit des Präparates muß bei Wirksamkeitsbestimmungen in vitro berücksichtigt werden.

Der Wirkstoff ist in Lösung unter schwach sauren bis schwach alkalischen Bedingungen stabil, während in stark saurem und stark alkalischem Milieu langsame Zersetzung erfolgt. Bifonazol-Lösungen sind lichtempfindlich.

### C. Experimentelle Eigenschaften von Bifonazol

Aus 15jähriger Erfahrung mit Azol-Wirkstoffen ist uns bekannt, daß in-vitro-Wirkungen von Azolderivaten auf Pilze nur unbefriedigend mit ihrer In-vivo-Wirksamkeit am infizierten Versuchstier oder am Patienten korrelieren, da die minimalen Hemmkonzentrationen der Azole in vitro von folgenden Faktoren stark beeinflußt werden:

1. Größe des Keiminokulums pro ml Substrat
2. Zusammensetzung des Nährsubstrates
3. Bebrütungszeit
4. physiologischer Zustand der Pilzzellen
5. mehrstündige Lag-Phase bis zum Wirkungseintritt
6. Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes.

\*) M. Plempe, Inst. f. Chemotherapie, Bayer AG, Pharma-Forschungszentrum, Postfach 101709, D-5600 Wuppertal 1



Tab. 2: Abhängigkeit der MHK-Werte von Bifonazol bei *C. albicans* von Nährsubstrat und Keiminkokulum

Testbedingungen	MHK von Bifonazol bei <i>Cand. albicans</i> in mcg/ml
a) Sabouraud-Medium	
5 × 10 <sup>3</sup> Keime/ml	2 – 16
1 × 10 <sup>7</sup> Keime/ml	>64 – 128
b) Kimmig-Medium	
5 × 10 <sup>3</sup> Keime/ml	0,125
1 × 10 <sup>7</sup> Keime/ml	> 16 – 32

Tab. 3: Antimykotisches Wirkungsspektrum und Wirkungsintensität in vitro

Pilz-Species	Durchschnittliche MHK-Werte in mcg/ml bei		
	Bifonazol	Clotrimazol	Miconazol
Dermatophyten	<0,25 – 2	0,062 – 1	0,062 – 4
<i>Candida albicans</i>	0,5 – 4	<0,25 – 1	0,5 – 2
andere <i>Candida</i> -Arten	0,5 – 16	0,5 – 4	0,5 – 10
<i>Torulopsis glabrata</i>	<0,25	1 – 4 – 16	1 – 4 – 32
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,5 – 2	0,062 – 1	0,062 – 2
andere <i>Aspergillus</i> -Arten	0,5 – 4	0,5 – 4	0,5 – 8
Chromomyceten	0,1 – 0,5	1 – 2	0,5 – 2
biphasische Pilze	0,062 – 1	0,062 – 1	0,062 – 0,5

In der Tab. 2 ist als Beispiel für das Ausmaß der Abhängigkeit der In-vitro-Wirkung von Bifonazol auf *Candida albicans* von den Testbedingungen in vitro die Beeinflussung der MHK-Werte durch Inokulumgröße und Nährsubstrat dargestellt.

Zur Zeit gibt es noch keine voll befriedigende Erklärung zu einigen dieser Wirkungsabhängigkeiten der Azole in vitro.

Die in Tab. 3 dargestellten und unter konventionellen Testbedingungen ermittelten In-vitro-Wirkungen von Bifonazol im Vergleich zu Clotrimazol und Miconazol müssen für alle 3 Präparate unter diesen Einschränkungen bewertet werden.

Unter diesen konventionellen Testbedingungen zeigt Bifonazol das azoltypisch breite Wirkungsspektrum und eine Wirkungsintensität, die etwa zwischen der von Clotrimazol und Miconazol liegt. Gegenüber *Pityrosporum*-Arten und *Corynebakterien* wirkt Bifonazol mit 0,5–2 mcg/ml, *Staphylokokken* und *Streptokokken* zeigen MHK-Werte zwischen 2 und 16 mcg/ml.

In einem gewissen Gegensatz zu diesem für Azol-Wirkstoffe normalen Verhalten in vitro steht die sehr gute In-vivo-Wirksamkeit von Mycospor®-Creme und Lösung am Modell der experimentellen

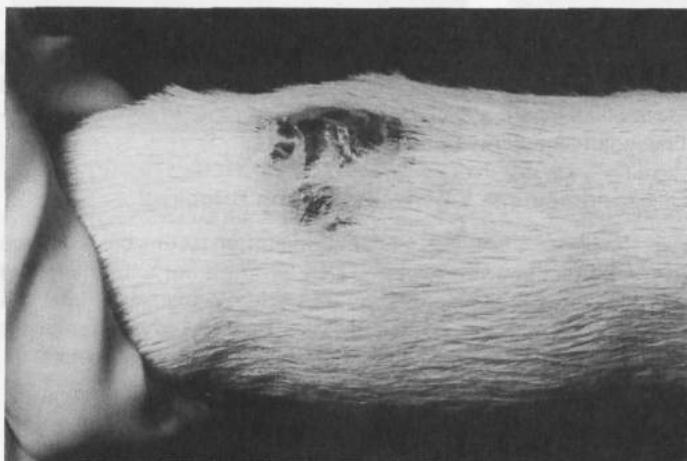


Abb. 2: Meerschweinchen-Trichophytie durch *Trichophyton mentagrophytes*. Unbehandeltes Kontrolltier am 12. Tag p.i.

Meerschweinchen-Trichophytie durch *T. mentagrophytes*: Die Abb. 2 und 3 zeigen den kurativen Effekt einer 0,1%igen Bifonazol-Creme im Vergleich zu einem unbehandelten Kontrolltier am 12. Tag p.i. Bifonazol wurde in diesem Versuch nur 1mal – am 3. Tag p.i. – appliziert.

Vergleichbar gute Ergebnisse konnten wir in diesem Versuchsmodell bisher nur mit 1%iger Clotrimazol-Creme und der 2%igen Miconazolnitrat-Creme erreichen. Systematische Untersuchungen mit 0,05–0,1–0,5 und 1%igen Formulierungen von Bifonazol an insgesamt 140 Trichophyton-infizierten Meerschweinchen ergaben eine klare Überlegenheit von Bifonazol-Creme und -Lösung im Vergleich zu anderen Azol-Derivaten, die – im Falle von Clotrimazol – den Faktor 5–10 betrug. Auffallend war die nach nur 1maliger Wirkstoffapplikation am 3. Tag p.i. sehr geringe Rezidivquote der Bifonazol-behandelten Tiere mit ca. 3%.

Unter Testbedingungen, die der sehr geringen Wasserlöslichkeit des Präparates und seinen Wirkungsmechanismus-bedingten, speziellen antimykotischen Eigenschaften angepaßt waren, konnte die antimykotische Potenz des Präparates auch in vitro demonstriert werden:

### 1. Wirkung von Bifonazol auf rasch proliferierende Dermatophyten

Werden Dermatophyten in Kimmig-Nährlösung in Schüttelkulturen gezüchtet, zeigen z. B. *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* und *M.canis* eine rasche Proliferation. In Wirkstoff-freien Kontrollkulturen können bei *T. mentagrophytes* innerhalb von 3 Tagen Myceltrockengewichte von >330 mg erreicht werden. Bei Zusatz von 3–6 Nanogramm (0,003–0,006 mcg) Bifonazol pro ml Nährsubstrat wurden nach 3 Tagen nur noch Myceltrockengewichte von 6–7 mg gemessen (=2% der Kontrolle), beim Clotrimazol mit 6 ng – unter identischen Versuchsbedingungen – 51 mg (=15% der Kontrolle). In den Abb. 4 und 5 ist dieser Versuch mit Bifonazol dargestellt.

### 2. Fungizide Wirkung auf Dermatophyten

Bifonazol wirkt auf proliferierende Mycelien – jedoch nicht auf Mikro- und Makrokonidien – von Dermatophyten, speziell *Trich. mentagrophytes* und *Trich. rubrum*, in Kimmig-Medium mit Konzentrationen ≥5 mcg/ml und einer Einwirkungszeit von ≥6 Std. fungizid. Beim Clotrimazol sind unter gleichen Versuchsbedingungen fungizide Effekte erst mit Konzentrationen >10–20 mcg/ml und einer Einwirkungszeit von ≥12 Std. nachweisbar.



Abb. 3: Meerschweinchen-Trichophytie durch *Trichophyton mentagrophytes*. 1× am 3. Tag p.i. mit 0,1%iger Bifonazol-Creme behandeltes Tier am 12. Tag p.i.

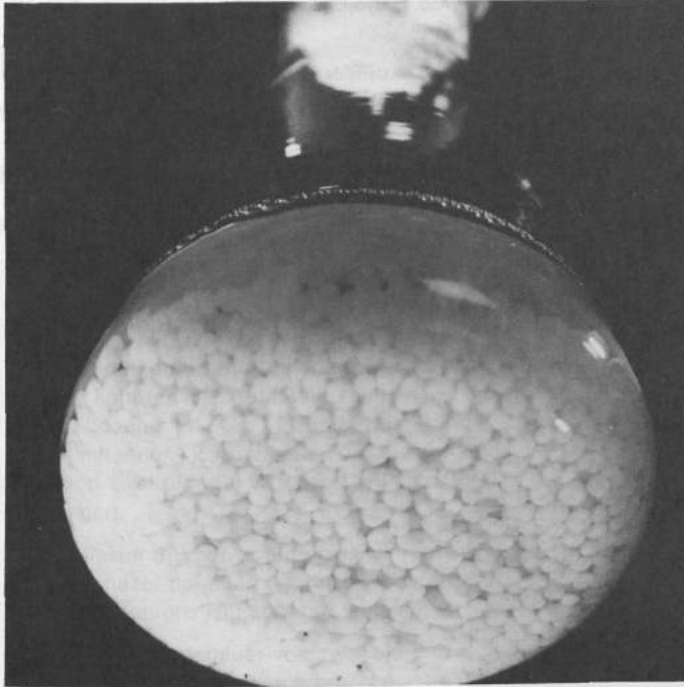


Abb. 4: Trich. mentagrophytes-Schüttelkultur nach 96stündiger Bebrütung. Keimeinsaat:  $1 \times 10^6$ /ml, Myceltrockengewicht: 336 mg

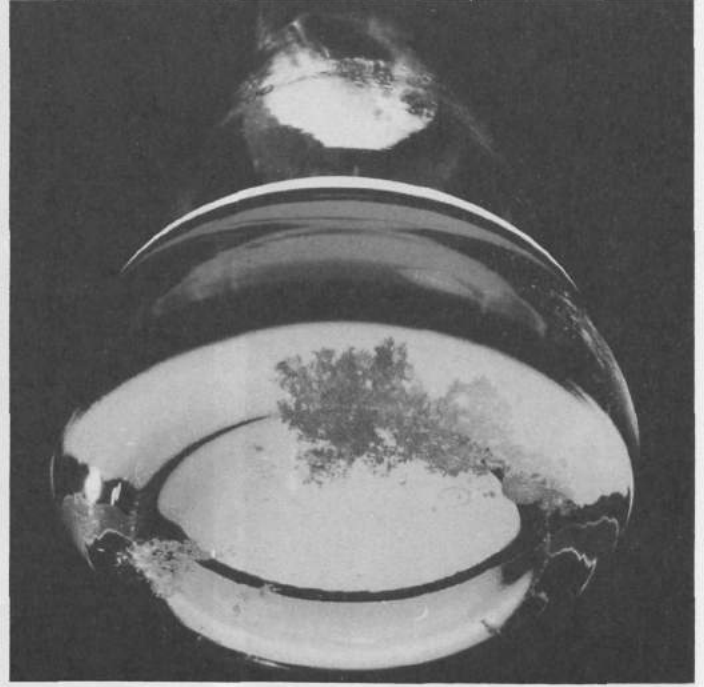


Abb. 5: Trich. mentagrophytes-Schüttelkultur mit Zusatz von 3 Nanogramm Bifonazol nach 96stündiger Bebrütung. Keimeinsaat:  $1 \times 10^6$ /ml, Myceltrockengewicht: 6–7 mg ( $\approx 2\%$  der Kontrolle)

### 3. Wirkung in „subinhibitorischen“ Konzentrationen

Eine bei Imidazol-Antimykotika allgemeine Eigenschaft, die Verlangsamung des Keimwachstums und der Keimvermehrung in Konzentrationen unterhalb der minimalen Hemmkonzentration ist beim Bifonazol stark ausgeprägt: Bei Dermatophyten wird das

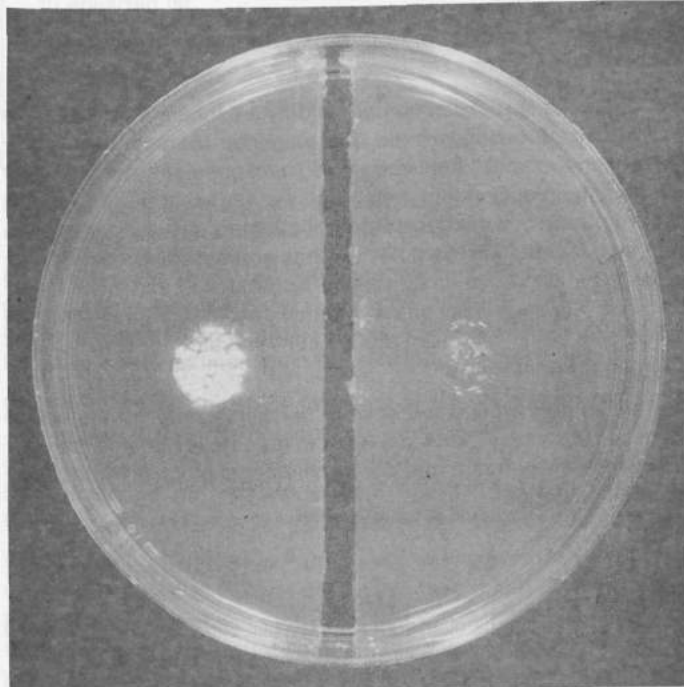


Abb. 6: „Halbseiten“-Versuch zur Partialhemmwirkung von Bifonazol bei Trichophyton tonsurans. (MHK 100%: 2 mcg/ml). Linke Seite: Wirkstoff-freie Kontrolle; rechte Seite: Wachstumshemmung durch 0,1 mcg Bifonazol/ml Agar

Keimwachstum durch Bifonazol-Konzentrationen, die um die Faktoren 10–20 unter der MHK der Keime liegen, auf etwa 5–15% der Wirkstoff-freien Kontrollkulturen reduziert. In der Abb. 6 ist dies am Beispiel von *T. tonsurans* dargestellt.

Diese stark wachstumsverlangsamende Wirkung von subinhibitorischen Bifonazol-Konzentrationen bei Dermatophyten dürfte – speziell in den tieferen Schichten der Haut – von therapeutischer Relevanz sein.

### 4. Wirkung auf die Mycel-Bildung von *C. albicans*

Kultiviert man *Candida albicans* in Eagle-Medium, das als morphogenen Faktor fetales Kälberserum enthält, so bilden 70% der inkulierten *Candida*-Sproßzellen Mycelien (Abb. 7).

Setzt man dem Eagle-Medium Bifonazol in Konzentrationen ab 0,062 mcg/ml zu, wird die Mycelbildung von *C. albicans* völlig unterdrückt und man findet nur verklumpte und gequollene Sproßzellen (Tab. 4).

Dieses Ergebnis ist wichtig und interessant, da Mycelien von *C. albicans* als die invasive Infektionsform des Erregers betrachtet werden, Sproßzellen dagegen als Kontaminationsform.

### 5. Virulenzabschwächung von *C. albicans* durch Vorbehandlung mit Bifonazol

Setzt man *C. albicans*-Sproßzellen in flüssigem Kimmig-Medium 12–24 Stunden lang der Einwirkung von Bifonazol in Konzentrationen von 0,5–4 mcg/ml aus, filtriert die Keime dann ab und wäscht sie wiederholt mit phys. NaCl-Lösung, so sind sie beim Übertragen auf Petrischalen mit Kimmig-Agar noch subkulturfähig, zeigen aber deutliche, Wirkstoff-bedingte Zellwandschäden (Abb. 8).

Injiziert man  $10^6$  dieser vorbehandelten und geschädigten, aber noch kulturfähigen Keime iv. bei Mäusen, so kommt es nicht mehr zur Infektion, die Mäuse zeigen keinerlei Krankheitssymptome, während Kontrolltiere nach iv.-Infektion mit der gleichen Keimzahl un behandelter *Candida*-Zellen 5–6 Tage p.i. an einer Nierencandi-



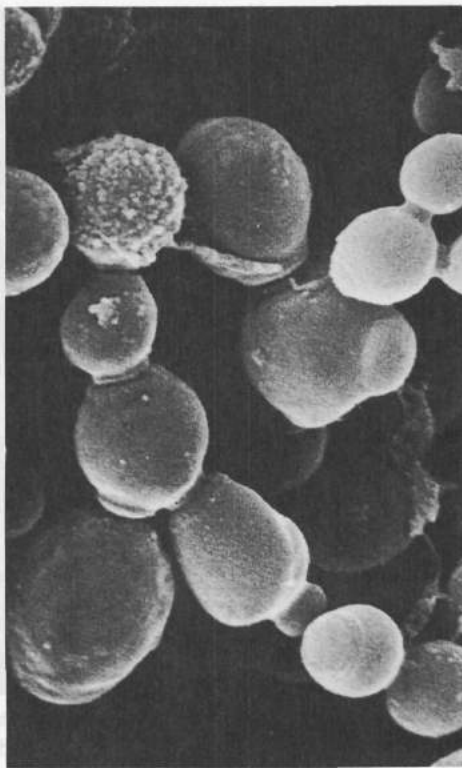
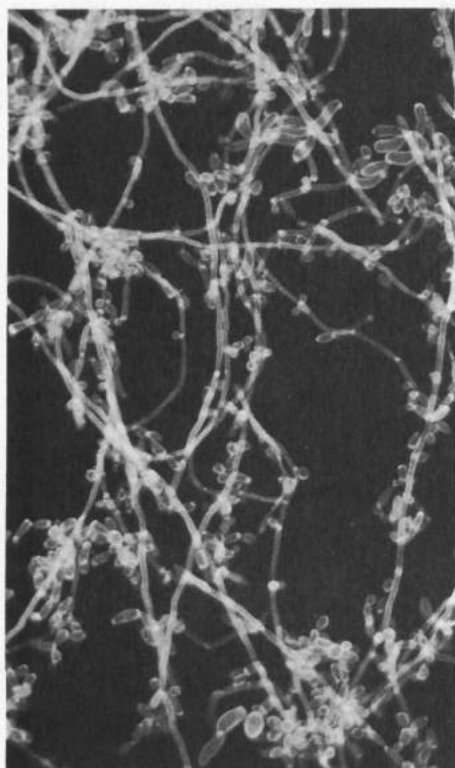


Abb. 7: Mycelbildung von *Candida albicans* in Eagle-Medium

Abb. 8: *Candida albicans* Sproßzellen unter dem Einfluß von 4 mcg Bifonazol/ml Substrat. Typische Zellwandschädigung

Tab. 4: Wirkung von Bifonazol auf die Pseudomycel-Bildung von *Candida albicans* in Eagle-Medium

Wirkstoff-Konzentration in mcg/ml	Morphologie der <i>Candida</i> -Zellen in Eagle-Medium
0 (Kontrolle)	ca. 70% Pseudomycel
0,031	ca. 30% Pseudomycel, 70% Sproßzellen
0,062	fast ausschließlich Sproßzellen einzeln noch elongiert
0,125	Sproßzellen
0,25	wenige verklumpte Sproßzellen

dose sterben. Wir führen diese Virulenzabschwächung Bifonazol-vorbehandelter *Candida*-Zellen auf eine durch die Zellwandschädigung bedingte Unfähigkeit zur Adhäsion an die Zelloberflächen des Makroorganismus zurück, wodurch die Keime ihre Infektiosität verlieren.

#### 6. pH-Abhängigkeit der Bifonazol-Wirkung

Bifonazol hat – im Gegensatz zum Clotrimazol, das bei pH-Werten zwischen 3 und 8 eine uniforme antimykotische Wirkung zeigt – ein ausgeprägtes Wirkungsoptimum im pH-Bereich zwischen 6,7 und 7,4. Bei saurem und alkalischem pH sind bei Dermatophyten und Hefen zur Keimhemmung bis 10mal höhere Wirkstoffkonzentrationen erforderlich. Diese pH-Abhängigkeit der Wirkung mag eine der Ursachen für die unterschiedliche In-vitro-Wirksamkeit von Bifonazol in verschiedenen Nährsubstraten sein.

#### 7. Resistenzverhältnisse

Die Resistenzsituation ist beim Bifonazol Azol-typisch günstig: die Primärresistenzquote humanpathogener Pilze mit MHK-Werten  $\geq 32$  mcg/ml beträgt, bezogen auf > 1.000 geprüfte Dermatophyten-, Hefen- und Aspergillus-Stämme, > 0,5%.

Sekundäre Resistenzentwicklungen konnten weder im Passageverfahren noch mit Gradienten-Platten beobachtet werden.

#### 8. Hautverweildauer im Tierexperiment

Bei Infekt-Protektionsversuchen mit Mycospor®-Creme am Modell der Meerschweinchen-Trichophytie durch *Trich. mentagrophytes* konnte die Hautverweildauer von Bifonazol nach topischer Applikation von 0,5 ml der 1%igen Formulierung auf eine Hautoberfläche von ca. 3 x 3 cm mit 50 – 60 Std., die der Mycospor-Lösung auf > 36 – < 48 Std. bestimmt werden. Unter gleichen Versuchsbedingungen zeigte Clotrimazol – als Canesten®-Creme und Lösung angewandt – eine Hautverweildauer von 36 bzw. 24 – 30 Std.

#### D. Schlußfolgerungen aus den experimentellen Eigenschaften von Bifonazol

Die dargestellten experimentell antimykotischen Eigenschaften von Bifonazol, besonders die überzeugende therapeutische Wirkung nach topischer Applikation im Tierexperiment, der fungizide Wirkungstyp bei Dermatophyten und die verlängerte Hautverweildauer im Infekt-Protektionstest ermöglichten uns den Vorschlag, vom bisher üblichen Therapie- und Dosierungsschema bei Dermatomykosen abzuweichen. Statt, wie bisher üblich, bei einer Therapiedauer von 4 – 6 Wochen ein Antimykotikum täglich 2 – 3mal zu applizieren, kann Bifonazol täglich nur 1mal und nur für 2 – 3 Wochen angewandt werden.

Die bisherigen Ergebnisse sowohl der klinischen Prüfungen als auch der Mycospor®-Verschreibung in der Praxis haben unsere experimentellen Befunde und die daraus abgeleiteten Therapievor schläge bestätigt.

#### Literatur

- [1] PLEMPEL, M., E. REGEL, K.-H. BÜCHEL: Antimycotic efficacy of Bifonazole in vitro and in vivo. *Arzneim. Forsch.* **33** (I) 4 (1983): 517 – 524
- [2] STETTENDORF, S.: Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bifonazol bei Dermatomykosen. *Arzneim. Forsch.* **33** (I) 5 (1983): 750 – 754
- [3] YAMAGUCHI, H., T. HIRATANI, M. PLEMPEL: In vitro studies of a new Imidazole-antimycotic, Bifonazole, in comparison with Clotrimazole and Miconazole. *Arzneim. Forsch.* **33** (I) 4 (1983): 546 – 551

# MYCOSPOR® – Fortschritt in der lokalen Therapie von Dermatomykosen

Mycospor® – Progress in the local therapy of dermatomycoses

S. STETTENDORF, Wuppertal\*)

## Zusammenfassung

Die durchgeführten Studien im Rahmen der klinischen Prüfung konnten die gute Wirksamkeit von Bifonazol Creme 1%, Lösung 1%, Gel 1% und Puder 1% bei Dermatomykosen mit einer 1x Applikation pro die und einer Therapiedauer von zwei bis drei Wochen bei insgesamt 1129 Patienten belegen.

Mit diesen Studien konnte gezeigt werden, daß

1. Bifonazol bei allen geprüften Indikationen mit einer 1x-Applikation pro Tag sehr gut wirksam ist,
2. eine Therapiedauer von zwei bis drei Wochen sehr gute Behandlungsergebnisse erbrachte,
3. der gute Therapieeffekt auch beim 2-Wochen-follow up bestätigt werden konnte,
4. Bifonazol eine sehr früh einsetzende und auch nachhaltige Wirkung zeigt,
5. Bifonazol in der Wirksamkeit (mykologisch und klinisch) dem Placebo hochsignifikant überlegen ist,
6. Bifonazol bei 1x-Applikation im Vergleich mit Referenz-Präparaten bei 2x-Applikation in der Wirksamkeit vergleichbar bzw. numerisch überlegen ist,
7. die lokale Verträglichkeit sehr gut ist und
8. eine systemische Wirkung nach lokaler Applikation nicht zu erwarten ist.
9. Das Prüfziel – 1x-Applikation/die und Verkürzung der Therapiedauer und damit eine Verbesserung der Patienten-Compliance – ist damit erfüllt.

## Summary

Clinical tests on a total of 1,129 patients showed that bifonazol cream 1%, solution 1%, gel 1% and powder 1% were highly effective in the treatment of dermatomycoses when applied once daily for a period of two to three weeks.

These studies demonstrated that

1. Bifonazol was extremely effective in all the indications tested when applied once daily.
2. Very good therapeutic results were obtained after two to three weeks of treatment.
3. The successful therapeutic effect was confirmed in a two week follow-up.
4. Bifonazol started to act very quickly and its effect was persistent.
5. The activity of bifonazol (mycological and clinical) was significantly higher than that of the placebo.
6. The activity of bifonazol (1 application) was comparable or numerically superior to that of reference preparations (2 applications).
7. Local compatibility was very good.
8. Systemic effects are not to be expected after local application.
9. The object of the tests – 1 application/die, a shorter therapy and hence an improvement in patient cooperation – has thus been accomplished.

Bifonazol ist ein Antimykotikum mit breitem Wirkungsspektrum aus der Gruppe der Azole.

Im Rahmen der klinischen Prüfung zwischen 1980 – 1983 wurden die Zubereitungen Bifonazol Creme 1%, Lösung 1%, Gel 1% und Puder 1% hinsichtlich Verträglichkeit, Wirksamkeit und klinischer Relevanz der experimentellen Befunde geprüft und beurteilt.

Das Problem der Patienten-Compliance hat in den vergangenen Jahren zunehmend an Beachtung gewonnen. Eine Verbesserung der Compliance – z. B. durch Reduzierung der täglichen Applikationshäufigkeit und Verkürzung der Therapiedauer – bei der lokalen Therapie von Dermatomykosen war versuchtes Ziel.

Vor Beginn der klinischen Prüfung auf Wirksamkeit bei Patienten wurde die Unbedenklichkeit der Anwendung durch Studien zur lokalen und systemischen Verträglichkeit sowie Untersuchungen zur transdermalen Wirkstoffabsorption an gesunden Probanden überprüft. Sie wurden nach internationalem Standard durchgeführt.

## 1. Patienten und Methode

### 1.1 Verträglichkeit – lokal und systemisch

Die Verträglichkeit von Bifonazol-Creme, Lösung und Gel 1% wurde – lokal und systemisch – bei gesunden Probanden untersucht. Bifonazol wurde hinsichtlich allergisierender oder sensibilisierender Wirkung sowohl mit den genannten Zubereitungen als auch in gelber Vaseline in aufsteigenden Konzentrationen (1 – 32%) mittels patch-Test geprüft. Außerdem erfolgten Untersuchungen zur Phototoxizität bzw. -sensibilität. Die Probanden waren Hautgesunde, Allergiker und Enzymatiker. Die durchgeführten Tests waren:

patch-Test / Vergleich mit Placebo

Draize-Shelanski-Test

Maximization-Test

Gebrauchstest über 4 Wochen / Doppelblind-Vergleich mit Placebo

Photo-patch-Test.

Einzelheiten zeigt **Tab. 1**.

Eine weitere Toleranzstudie wurde von GIP/Schweden [2] mit insgesamt 410 Personen durchgeführt. 374 davon waren Ekzem-Patienten.

\*) Dr. S. Stettendorf, BAYER AG, PH-Forschungszentrum, Ressort Medizin, 5600 Wuppertal 1



Tab. 1: Phase I/Bifonazol-Lösung 1%, -Creme 1%, -Gel 1%

Art der Studie	Zahl der Probanden		
	Lösung	Creme	Gel
Patch-Test	51	51	50
	23	23	
	20	20	
Σ	94	94	50
Photopatch-Test	10	10	10
	6	6	
Σ	16	16	10
Applikations-Test *)			
4 Wochen	20	20	
2 Wochen	10		
Σ	30	20	
Modifizierter Draize-Test	201	201	
Maximisations-Test	25	25	
Insgesamt	366	356	60

\*) Doppelblind gegen Placebo

Neben der Überprüfung der lokalen Verträglichkeit wurde auch die systemische Verträglichkeit (klinische Chemie, Hämatologie, Urinanalyse) kontrolliert.

Untersuchungen zum pharmakokinetischen Verhalten wurden mit markierter und nicht markierter Substanz sowohl bei Probanden als auch Patienten durchgeführt.

### 1.2 Wirksamkeit / Prüfkonzept

Das Prüfkonzept basiert auf den Ergebnissen der mykologischen Untersuchungen [5] bzw. den zwei deutlichen Vorteilen von Bifonazol gegenüber bekannten Lokal-Antimykotika:

- primär fungizider Effekt *in vitro* auf Dermatophyten – als klinische Konsequenz Verkürzung der Therapiedauer.
- Hautverweildauer nach lokaler Applikation und daraus resultierende protektive Wirkung *in vivo* (Meerschweinchen-Trichophytie) – als klinische Konsequenz Reduzierung der Applikationshäufigkeit auf 1 x/die.

Das Prüfkonzept umfaßt die Indikationen Dermatomykosen der Haut, Candidosen der Haut, Pityriasis versicolor.

Im einzelnen wurden geprüft:

- Tinea corporis / Tinea inguinalis
- Tinea pedis interdigitalis
- superficielle Candidose
- Pityriasis versicolor
- Erythrasma.

Zur ersten Bestätigung des Prüfkonzeptes wurden insgesamt sechs orientierende Pilot-Studien durchgeführt (vier Studien mit Creme 1%, je 1 Studie mit Gel 1% bzw. Puder 1%).

Die weiteren Studien zum Nachweis bzw. der Objektivierung der Wirksamkeit waren

- randomisierte Doppelblind-Studien gegen Placebo
- randomisierte Vergleichs-Studien gegen handelsübliche Referenzsubstanzen – Miconazol bzw. Econazol –
- nicht randomisierte, mykologisch kontrollierte Studien.

Die Applikation der jeweils geprüften Zubereitung erfolgte einmal täglich. Die Therapiedauer betrug je nach Indikation zwei bzw. drei Wochen.

Einzelheiten jeder Prüfung waren jeweils im Prüfprotokoll festgelegt.

Voraussetzung für die Aufnahme der Patienten in die klinische Prüfung war der mykologisch und klinisch erbrachte Nachweis einer Dermatomykose.

### 1.3 Mykologische und klinische Beurteilung

Zur mykologischen Beurteilung der Wirksamkeit wurden sowohl die Befunde im Nativpräparat als auch die kulturellen Befunde bzw. Wood-Licht (Pityriasis versicolor) herangezogen.

Die klinische Beurteilung erfolgte anhand des klinischen Bildes bzw. der Einzelsymptome.

Inspektion der Patienten wurde am Anfang der Studie, in regelmäßigen Abständen während der Studie, bei Therapieende bzw. drei Tage nach Therapieende (wash-out-period) sowie zwei Wochen nach Therapieende (follow up) durchgeführt und die Befunde wurden dokumentiert bzw. beurteilt.

Die Auswertung bzw. Analyse der Studien erfolgte mit biometrischen Methoden.

Die Länder, in denen klinische Prüfungen mit Bifonazol durchgeführt werden, zeigt Tab. 2.

Tab. 2:

Europa	Anzahl der Studien *)	Übersee	Anzahl der Studien *)
Bulgarien	2	Argentinien	23
Dänemark	1	Brasilien	5
Deutschland	32	Centroamerica	9
Frankreich	5	Indonesien	21
Griechenland	6	Japan	14
Italien	16	Mexico	5
Jugoslawien	8	Philippinen	4
Österreich	5	Südafrika	6
Polen	7	USA	35
Schweden	3		
Schweiz	2		
Spanien	5		
United Kingdom	5		

\*) Noch laufend oder beendet

## 2. Ergebnisse

### 2.1 Lokale und systemische Verträglichkeit der Probanden

Aus den Studien zur Verträglichkeit und Sicherheit von Bifonazol bei lokaler Applikation an Probanden ergab sich die folgende Beurteilung:

- die lokale Verträglichkeit ist sehr gut
- es gibt keinen Hinweis auf eine primär allergisierende oder sensibilisierende Wirkung
- oder Entwicklung einer Allergie unter länger dauernder Anwendung
- dies galt sowohl für Hautgesunde als auch für Ekzematiker
- es gibt keinen Hinweis auf eine phototoxische oder photodynamische Wirkung und keinen Unterschied zu Placebo
- die systemische Verträglichkeit ist einwandfrei – es gibt keinen Hinweis auf substanzbedingte Effekte oder eine nennenswerte transdermale Wirkstoffresorption
- eine systemische Wirkung bei lokaler Applikation ist nicht zu erwarten.

Diese Ergebnisse fanden inzwischen volle Bestätigung in der klinischen Prüfung von Bifonazol bei der Behandlung von 3000 Patienten.

### 2.2 Wirksamkeit

Hier werden die Ergebnisse der klinischen Prüfung hinsichtlich Wirksamkeit – mykologisch und klinisch – bei insgesamt 1129 Patienten berichtet.

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit muß hervorgehoben werden, daß es sich bei den Daten um zusammengefaßte Üblichkeitsdaten aus 43 Einzelstudien handelt. Damit ist eine gewisse Nivellierung der Ergebnisse unvermeidlich. Es würde den Rahmen sprengen, über die Studien einzeln und detailliert zu berichten.

Die Heilungsquote in den einzelnen Studien ist – erfahrungsgemäß – prozentual unterschiedlich. Sie liegt jedoch zwischen 70 – 100%.

Die Tab. 3, 4 und 5 zeigen die zusammengefaßten Ergebnisse.

Tab. 3: Behandlungsergebnisse (Zusammenfassung: Creme, Lösung, Gel, Puder)

Diagnose**)	Patientenzahl	Nativpräparat negativ (%)	Kultur negativ (%)	Klinischer Erfolg *) (%)
Candidosis	247	63,6	69,2	83,4
Tinea	662	77,0	80,2	86,2
Pityriasis versicolor	161		81,4	90,7
Erythrasma	28		71,4	100,0

\*) Heilung und Besserung  
 \*\*) Nicht eingeschlossen „Rosacea“ (25 Patienten) und „keine Angaben“ (6 Patienten)

Tab. 4: Mykologische Ergebnisse bei Therapieende (n = 1129)

	negativ		positiv		keine Angaben	
	n =	%	n =	%	n =	%
Mikroskopischer Befund	819	72,5	186	16,5	124	11
Kultur	854	75,6	149	13,2	126	11,2

Tab. 5: Bifonazol – Klinische Beurteilung bei Therapieende

Ergebnis	Patientenzahl	%
sehr gut	836	74,1
gut	140	12,4
mäßig	35	3,0
schlecht	91	8,1
keine Angaben	27	2,4
	1129	100

Generell ist zu sagen, daß sich in den Vergleichsstudien mit Placebo in allen geprüften Indikationen signifikante bis hochsignifikante Unterschiede zugunsten von Bifonazol ergaben.

In den Vergleichsstudien mit Referenzpräparaten zeigten sich mindestens numerische Unterschiede bzw. signifikante Trends zugunsten von Bifonazol.

Hervorzuheben ist, daß Bifonazol 1 x täglich, die Referenzpräparate jedoch 2 x täglich appliziert wurden.

Die Ergebnisse der Studien zeigen, daß Bifonazol mit den verschiedenen Zubereitungen bei den geprüften Indikationen mit der nur 1 x -Applikation pro die bei relativ kurzer Therapiedauer (zwei bzw. drei Wochen) eine gute Wirksamkeit besitzt.

### 2.3 Lokale Verträglichkeit bei Patienten

Die lokale Verträglichkeit mit den geprüften Zubereitungen war bei den insgesamt 1129 Patienten sehr gut.

Bei einigen Patienten zeigten sich unter der Therapie meist am Anfang – leichte Irritationen wie Brennen, Reizung, Rötung, Jucken und Schuppung. Sie waren leicht und passager und können als terainbedingt interpretiert werden. Es bestand kein Zwang zum Absetzen.

### 2.4 Systemische Verträglichkeit

Zur Überprüfung der systemischen Verträglichkeit bei lokaler Applikation wurden bei insgesamt 159 Patienten mit großflächigen Mykosen die folgende Werte vor Therapiebeginn und bei Therapieende kontrolliert: Haemoglobin, Leucocyten, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase und  $\gamma$ -GT.

Die Resultate ergaben keinen Hinweis auf eine systemische Wirkung.

### Literatur

- [1] SCHLÜTER, G.: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **33** (I), 739 (1983)
- [2] GIP, L.: Efficacy and tolerability of BAY h 4502 in dermatomycosis, VIII Congress International Society for Human and Animal Mycology, New Zealand, February 1982 (in press).
- [3] RITTER, W., S. STETTENDORF, H. WEBER: International antifungal symposium: Bifonazol, Tokyo, May 22, 1982. Proceedings p. 48, Excerpta Medica, Amsterdam (1982)
- [4] PATZSCHKE, K., W. RITTER, H. M. SIEFERT, H. WEBER, L. A. WEGNER: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **33** (I), 745 (1983)
- [5] PLEMPPEL, M., E. REGEL, K.-H. BÜCHEL: *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **33** (I), 517 (1983)



# Die Onychomykose

## The Onychomycosis

S.-A. QADRIPUR, Göttingen \*)

### Zusammenfassung

Die Hauptursache der Onychomykose trotz der Isolierung von diversen Pilzen im Laufe der Jahre bleiben nach wie vor die Dermatophyten. Eine Nagelinfektion durch Dermatophyten beginnt schleichend, verläuft symptomlos und dauert über Jahre. Die Infektion zeigt keinerlei Entzündungszeichen. Befallen werden die Ventralseite der Nagelplatte sowie das Nagelbett. Die Nagelplatte wird im Laufe der Zeit teilweise oder gänzlich zerstört. Im Gegensatz hierzu verläuft die Infektion des Nagelorgans durch Candida-Arten entzündlich. Der Erreger manifestiert sich im Nagelwall, die Infektion ist häufig mit bestimmten Berufen – die mit der Feuchtigkeit zu tun haben – verbunden. Die Nagelplatte wird hier nicht gestört, wohl aber bei chronischer mucocutaner Candidose. Zu einer optimalen Compliance und besseren Führung der Patienten im Rahmen einer effektiven Therapie ist eine Zusammenarbeit der Patienten mit dem Arzt eine unverzichtbare Notwendigkeit.

### Summary

The major cause of onychomycosis despite the isolation of diverse fungi of late is and remains the dermatophytes. Dermatophytic nail infection begins insidiously, progresses symptomlessly and lasts for years. There are no typical signs of inflammation. The ventral side of the nail plate as well as the nail bed are affected. The nail plate is partially or completely destroyed. In contrast Candida infection of the nails show inflammation. The causative species manifest in the nail fold, is frequently correlated with certain occupations in moist setting. The nail plate does not show destruction as in chronic mucocutaneous candidosis. Cooperation between physician and patient is a must if optimal compliance and effective therapeutic management are to be achieved.

Die therapeutischen Mißerfolge der Onychomykose haben leider zunehmend dazu geführt, daß trotz immenser hygienischer Bedeutung der Krankheit diese in den Publikationen und Vorträgen wenig Beachtung findet. Vom ästhetisch-kosmetischen Gesichtspunkt aus ist die Onychomykose störend, so daß Patienten mit mykotischen Nagelveränderungen (**Abb. 1**) seelisch unter ihren Mitmenschen, im Beruf und in der Familie leiden. Nagelveränderungen mykotischen Ursprungs können mannigfaltig sein (**Tab. 1**).

Die Epidemiologie der Nagelmykose zeigt, daß 20% aller Nagelveränderungen mykotisch bedingt sind. Aus **Tab. 2** ist ersichtlich, daß der Gipfel des Befalls bei 35- und 55jährigen liegt und daß der Befall der Nägel teils alters- und teils auch geschlechtsbedingt ist. Auch Klima und sozioökonomische Verhältnisse spielen eine gewisse Rolle.

Pathogenetisch kommen bei der mykotischen Nagelinfektion Faktoren in Betracht, die zunächst einmal die Nagelplatte selbst betreffen, dann aber auch vom menschlichen Organismus oder aber der Umwelt des Menschen herrühren (**Tab. 3**).

Das Erregerspektrum der Onychomykose ist breit. Man hat im Laufe der Zeit unzählige Pilzarten aus erkrankten Nägeln isoliert (**Tab. 4**), doch die Haupterreger der Onychomykose sind die Dermatophyten, und hier wiederum *Trichophyton rubrum* und *Trichophyton mentagrophytes*.

Die Onychomykose durch einen Dermatophyten stellt einen Gegenpol zur Onychomykose durch Hefepilze dar (**Tab. 5**).

Die Onychomykose beginnt schleichend und verläuft völlig symptomlos. Der Verlauf ist extrem chronisch.

Tab. 1: Klinische Zeichen der Onychomykose

Leichte bis schwere Onychorrhexis
Verdickung der Nagelplatte
Partielle oder homogene Dyschronie
Marginale Destruktion mit Progredienz
Onychomadesis
Teil-Onycholyse

Tab. 2: Epidemiologie der Onychomykose

Verbreitung:	22% aller Nagelveränderungen
Alter:	Gipfel bei 35- bis 55jährigen, bei Kindern extrem seltener Befall
Geschlecht:	Bis zum 40. Lebensjahr überwiegend bei Männern, ab 40. Lebensjahr überwiegend bei Frauen
Art der Nägel:	vornehmlich Zehennägelbefall, hiervon vor allem Großzehenägel
Art des Erregers:	ältere Menschen – vorwiegend Schimmelpilze, Frauen – vorwiegend Candidamykosen
Klima:	in wärmeren Regionen häufiger als in kälteren Gebieten
Sozioökonomischer Stand:	bei ärmerer Bevölkerung häufiger

Tab. 3: Pathogenese der Onychomykose

Resistenzminderung der Nagelplatte:
Subunguale Hyperkeratose
Substantielle oder strukturelle Anomalien
Nagelwachstumsstörung
Akzidentelle Schäden:
Trauma
Chemische Noxen
Physikalische Schäden
Funktionelle Abweichungen:
Zirkulatorische Störungen
Nervale Störungen
Anatomische Deformitäten
Endokrine Störungen

\*) Dr. med. S.-A. Qadripur, Akad. Oberrat, Universitäts-Hautklinik, v.-Siebold-Straße 3, D-3400 Göttingen

Tab. 4: Erregerspektrum der Onychomykose

Microsporum audouinii	Brasciani (1925)
Sporotrichum beurmanii	Sartory et al. (1925)
Trichophyton faviforme	Heller (1928)
Candida spec.	Swartz (1928)
Hemispora stellata	Hüfsmitt et al. (1930)
Trichophyton mentagrophytes	White (1936)
Trichophyton schoenleinii	Horand et al. (1936)
Aspergillus flavus	Bereston et al. (1941)
Aspergillus sydowi	Negrone (1942)
Aspergillus nidulans	Bereston et al. (1945)
Trichophyton purpureum	Andrews (1945)
Microsporum gypseum	Montgomery et al. (1945)
Trichophyton concentricum	Gomez (1946)
Aspergillus terreus	Moore et al. (1948)
Scopulariopsis brevicaulis	Brumpt (1949)
Schizophyllum commune	Kligman (1950)
Trichophyton tonsurans	Kligman (1951)
Microsporum lanosum	Lyons (1953)
Blastomyces dermatitidis	Schnapka (1955)
Alternaria tenuis	Schnapka (1955)
Cephalosporium spec.	Moore (1955)
Trichophyton rubrum	Balogh (1957)
Fusarium oxysporum	Ritchie et al. (1959)
Aspergillus fumigatus	Walshe et al. (1966)
Aspergillus versicolor	Walshe et al. (1966)
Pseudoeurotium ovalis	English, et al. (1967)
Hendersonula toruloidea	Gentles et al. (1970)
Scytalidium hyalinum	Campbell et al. (1977)

Tab. 5:

Onychomykose durch Dermatophyten	Nagelcandidose
symptomlos	Druckschmerz
nicht entzündlich	entzündlich
sekretionslos	mucopurulenten Sekret
chronisch	akut bis chronisch
Farbveränderung	Form- und Farbveränderung
Zerstörung der Nagelplatte	keine Nagelzerstörung
nicht berufsabhängig	Berufe in Kombination mit Feuchtigkeit
subungualer Infektionssitz	Nagelfalz als Infektionssitz

Nagelplatte verliert dadurch ihre Festigkeit und bröckelt im Laufe der Zeit durch kleinere tägliche Traumen kontinuierlich ab (**Abb. 5**).

Die Nagelcandidose verläuft grundsätzlich entzündlich. Die Infektion des Nagelorgans durch Hefepilze geht gewöhnlich von dem Nagelfalz aus. Was die Veränderung der Nagelplatte anbetrifft, so gibt es zwei Verläufe:

Bei chronischer Paronychie durch *Candida albicans* verfärbt sich die Nagelplatte leicht bräunlich, wird wellig und verliert ihren Glanz und ihre Elastizität, wird aber nicht zerstört (**Abb. 6**).

Bei chronischer mukokutaner Candidose verdickt sich – nach der Schwellung der periungualen Weichteile – die Nagelplatte monströs und wird im Laufe der Zeit total zerstört (**Abb. 7**).

Die begünstigenden Faktoren, die zum Hefebefall des Nagelorgans führen, sind in der **Tab. 6** dargestellt.

Zur Bekämpfung der Onychomykose sind im Laufe der Jahre zahlreiche Möglichkeiten ausprobiert worden:

- Röntgenbestrahlung,
- chirurgische Exzision,
- Kupfersulfat-Iontophorese und viele andere.

Neben Antimykotika sind auch nicht-antimykotische Mittel verwendet worden, wie Trichophytin, diverse Nagellacke, Hyaluronidase, Teer u. ä.; doch der Erfolg ließ immer auf sich warten.

Die Ursache dieses Mißerfolges lag sicherlich darin, daß die Arzneimittel weder durch die Nagelplatte hindurch noch unter der Nagelplatte in dem Raum zwischen Nagelplatte und Nagelbett in genügender Konzentration ankamen. Allein mit dem Auftragen einer Salbe oder Lotion auf den erkrankten Nagel wird das Problem der Nagelmykose nicht gelöst. Die Onychomykose ist nicht mit der mykotischen Infektion der übrigen Haut vergleichbar.

Zu den klinischen Formen der Onychomykose gehören nach ZAIAS

- die distale subunguale Onychomykose,
- die proximale subunguale Onychomykose und
- die superfizielle mykotische Leukonychie.

Bei beiden erstgenannten Formen (**Abb. 2 und 3**) kommen die Erreger über die Hornschicht unter die Nagelplatte. Dabei werden die Ventralseite der Nagelplatte und das Nagelbett kontaminiert. Hier entsteht eine Infektion, bei der die Erreger fast unangreifbar werden. Die Pilze können nämlich hier weder mechanisch z. B. durch Desquamation des Epithels (wie sonst an der Haut bei Pilzinfektionen üblich), noch medikamentös (wegen Penetrations- und Permeationsschwierigkeiten der Nagelplatte) eliminiert werden. Anders ist es bei der superfiziellen mykotischen Onychomykose. In diesem Falle penetrieren manche Dermatophyten (vornehmlich *Trichophyton rubrum*) direkt von der Oberfläche in die Nagelplatte hinein. Die Nagelplatte wird flächenhaft und gleichmäßig befallen (**Abb. 4**). Die



Abb. 1: Onychomykose – kosmetisch und hygienisch störend



Abb. 2: Distale subunguale Onychomykose



Abb. 3: Proximale subunguale Onychomykose





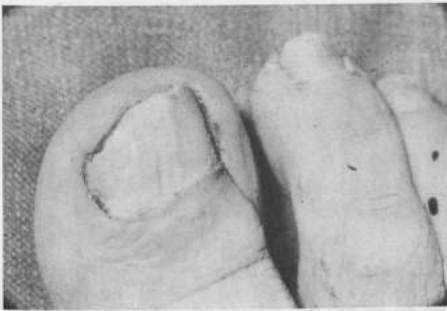


Abb. 4: Superfizielle mykotische Leukonychie



Abb. 5: Abbröckelung der Nagelplatte durch Festigkeitsverlust bei mykotischer Leukonychie



Abb. 6: Nässende Paronychie bei Nagelcandidose



Abb. 7: Starke Nagelplattenzerstörung bei chronisch mucocutaner Candidose

Tab. 6: Begünstigende Faktoren der chronischen Paronychie

Feuchtes Milieu:	Haushalt, häufiges Spülen, etc.
Beruf:	Konditoreiarbeiter, Schlachter, Ausschankpersonal, Champignonzüchter, u. ä.
Disposition:	Durchblutungsstörung im Bereich der Hände und Finger
Lokale Faktoren:	Cutis marmorata, Hyperhidrosis Manikür u. ä.

Bei der Behandlung der Onychomykose ist der Arzt auf die Zusammenarbeit und Mitwirkung des Patienten angewiesen. Für diese Zusammenarbeit sollte zunächst im Dabeisein des Patienten ein Plan aufgestellt und sehr exakt in die Praxis umgesetzt werden. Dazu gehört zunächst, daß die befallenen Nagelteile partiell ausgeschnitten werden, um erstens einen großen Teil der Erreger zu eliminieren und um zweitens Teile des Nagelbettes freizulegen. Das auf diese Weise freigelegte Nagelbett wird dann für die antimyketischen Mittel leicht zugänglich.

Ein Wort noch zum anzuwendenden Mittel: es empfiehlt sich, tagsüber eine antimyketische Tinktur oder Lotion anzuwenden. Diese Form des Antimykotikums erweist sich am Tage als sehr praktisch, da die Patienten ihrer Arbeit ohne Behinderung nachgehen können. Zur Intensivierung der Therapie sollte dann am Abend eine Creme oder Salbe appliziert und der befallene Nagel mit Mull oder einem Fingerling verbunden werden. Bei einem Nagelbefall von mehr als 60% der Gesamtfläche muß die Nagelplatte unter Griseofulvinenschutz extrahiert werden.

Kurz noch zur systemischen Therapie: Bei der Bekämpfung der Onychomykose muß die Lokalbehandlung mit systemischer Therapie, z. B. mit Griseofulvin oder Ketoconazol, gekoppelt werden. Die Dosierung von Griseofulvin beträgt dabei 1,0 g täglich, diese Dosierung darf auf keinen Fall reduziert werden, auch wenn sich eine leichte Besserung zeigen sollte. Da Griseofulvin fungistatisch ist, muß die Therapie lange genug fortgeführt werden. Eine Fortsetzung der Einnahme des Mittels ist auch für ca. 3 Wochen nach der Abheilung zu empfehlen, da häufig kurz nach Abschluß der Behandlung, oder nach vorzeitiger Unterbrechung, ein Rezidiv die Folge ist.

Eine Alternative zum Griseofulvin bildet jetzt Ketoconazol, ein oral

wirksames Imidazolderivat. Die Dosierung beträgt dabei 200 mg täglich. Die bisherigen Erfahrungen mit Ketoconazol bei der Behandlung der Nagelmykose sind ermutigend. Eine Extraktion der Nagelplatte oder aber eine chemische Onycholyse verkürzt naturgemäß die systemische Behandlung. Das Fräsen – wie es früher immer empfohlen wurde – kann wegen Einatmungsgefahr pulverisierten Nagels ohne eine entsprechende Vorrichtung, nicht empfohlen werden. Es ist wichtig, daß der Therapieerfolg prinzipiell mykologisch gesichert werden muß.

Trotz allem bleibt die Behandlung der Onychomykose für den Arzt eine Herausforderung.

Literatur

GÖTZ, H.: Die Behandlung der Onychomykosen mit einem antimykotisch wirkenden Keratolytikum. Fortschr. prakt. Derm. Vener. Band 2. Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955

HANEKE, E., C. MEISEL: Wirksamkeit von Ketoconazol bei Onychomykosen. Vortrag anlässlich des 1. Deutschen Nizoral-Symposiums 1981

MALE, O.: Medizinische Mykologie für die Praxis 1. Auflage. Thieme-Verlag Stuttgart, New York 1981

MEINHOF, W., J. MEYER-ROHN: Nagelmykosen und ihre Therapie. Akt. Derm. 9, 60 – 61 (1983)

ONSBERG, P.: The fungal flora of normal and diseased nails. Curr. Ther. Res. 22, 20 – 23 (1977)

PARDO CASTELLO, V., O. A. PARDO: Diseases of the Nails. 3. Auflage Charles Thomas Springfield, Illinois 1960

Qadripur, S.-A., G. HORN, T. HÖHLER: Zur Lokalwirksamkeit von Ciclopiroxolamin bei Nagelmykosen. Arzneim. Forsch. 31, (II) 1369 – 1373 (1981)

Qadripur, S.-A., T. HÖHLER: Initial results on the topical effectiveness of ciclopiroxolamine in onychomycosis. Vortrag anlässlich des Intern. Kongr. Soc. Hum. Anim. Mycol. Palmerston, Neuseeland 1982

RAMESH, V., B. S. N. REDDY, RATTAN SINGH: Onychomycosis Intern. J. Derm. 22, 148 – 152 (1983)

RIETH, H.: Aktuelle mykologische Fragen, In: Heinke-Schaller: Mykologische Fortbildung Schwarzeck-Verlag 1973

SEEBACHER, C.: Untersuchungen über die Pilzflora kranker und gesunder Zehennägel. Mykosen 11, 893 – 897 (1968)

VANBREUSEGHEM, R., S. ROSENTHAL: Griseofulvinaufnahme durch die Nägel. In: Rieth-Götz: Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen. Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962

WHITE, M. I., Y. M. CLAYTON: The treatment of fungus and yeast infections of nails by the method of chemical removal. Clin. Exper. Derm. 7, 273 – 276 (1982)

ZAIAS, N.: The Nail in Health and Disease. SP Medical & Scientific Books, New York 1980

# Optimale Wirksamkeit von Nystatin bei schwach sauren pH-Werten

Optimal activity of nystatin at weakly acidic pH values

H. BEGEMANN, Hamburg \*)

## Zusammenfassung

Säure bietet keinen Schutz vor Mykosen. Durch Reihenverdünnungen von Nystatin mit gepufferten Kimmig-Nährlösungen konnte gezeigt werden, daß der pH-Bereich für eine optimale Nystatin-Wirkung zwischen pH 4 und pH 6 liegt. Auch außerhalb dieser Spanne wurde kein vollständiger Verlust der antimycetischen Wirkung festgestellt.

## Summary

Acid does not offer protection against mycoses. Using serial dilutions of nystatin in buffered Kimmig nutrient solutions, it was shown that nystatin displayed its optimal activity in the range between pH 4 and pH 6. Complete loss of antimycotic activity was not, however, observed, outside these limits.

## Einleitung

Die Frage, ob das hefespezifische Antimykotikum Nystatin auch im sauren Milieu erfolgversprechend eingesetzt werden kann, stellt sich, wenn aus Magen, Blase oder Vagina Hefen isoliert werden. Oft wird in der Praxis oder in der Klinik erst spät daran gedacht, daß säureresistente Hefen im Urogenitaltrakt oder im Gastrointestinaltrakt Krankheitserscheinungen unterhalten können. Kann Nystatin in diesen Fällen mit Aussicht auf Heilung zur Therapie eingesetzt werden?

## Nystatin gegen Hefepilze

Zum klassischen Erregerspektrum, gegen das Nystatin vor allem eingesetzt wird, zählen Hefen, pathogene wie apathogene. Alle Hefepilze sind nystatinempfindlich.

\*) Dr. Harald Begemann, Bünte 12f, 2100 Hamburg 90

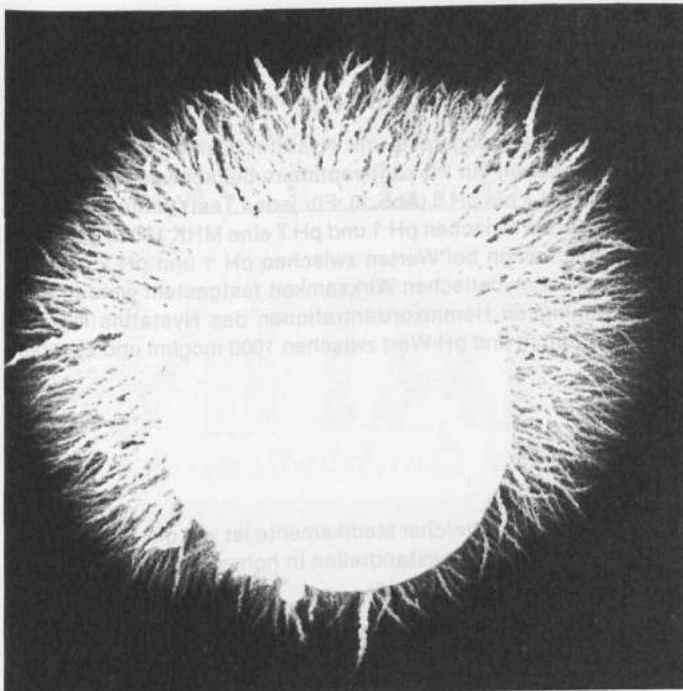


Abb. 1: *Candida albicans* auf Kimmig-Agar

Nystatin wird zur inneren und äußeren lokalen Therapie bei Schleimhautlevurosen eingesetzt. Von den Schleimhäuten des Intestinums sowie des Urogenitale isoliert man am häufigsten *Candida albicans* (Abb. 1), jedoch spielen auch andere *Candida*-Arten und andere Hefegattungen eine Rolle, so daß der Untersuchungsbefund „*Candida*“ ungenügend ist.

Gelegentlich können auch apathogene Hefen und Schimmelpilze isoliert werden. Dazu ist es wichtig zu wissen, daß auf den Selektiv- und Elektivnährböden für pathogene Hefen durchaus auch apathogene Pilze wachsen.

## Eigene Untersuchungen

Die antimycetische Wirksamkeit von Nystatin (Abb. 2) bei sauren pH-Werten wurde an folgenden Pilzen geprüft: 2 Stämme *Candida albicans* und je ein Stamm *Candida tropicalis*, *Torulopsis glabrata*, *Candida robusta* (Bäckerhefe) und *Geotrichum candidum* (Milchschnitzpilz). Alle Pilze wurden nach Mikromorphologie und physiologischen Leistungen bestimmt und entstammen eingesandtem Untersuchungsmaterial.

## Reihenverdünnungstest mit Nystatin

Es gibt verschiedene Verfahren, die antimycetische Wirksamkeit einer Substanz zu untersuchen. HUSSAIN [5] testete Nystatin mit Hilfe des Lochtestes, indem er die Hemmhofdurchmesser als Maßstab zugrundelegte.

Für die vorliegende Arbeit wurde ein Reihenverdünnungstest entwickelt, bei dem Nystatin Reinsubstanz in die flüssige Nährlösung gegeben wurde.

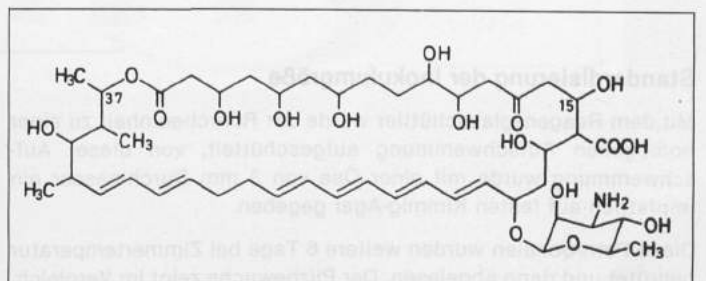


Abb. 2: Strukturformel von Nystatin



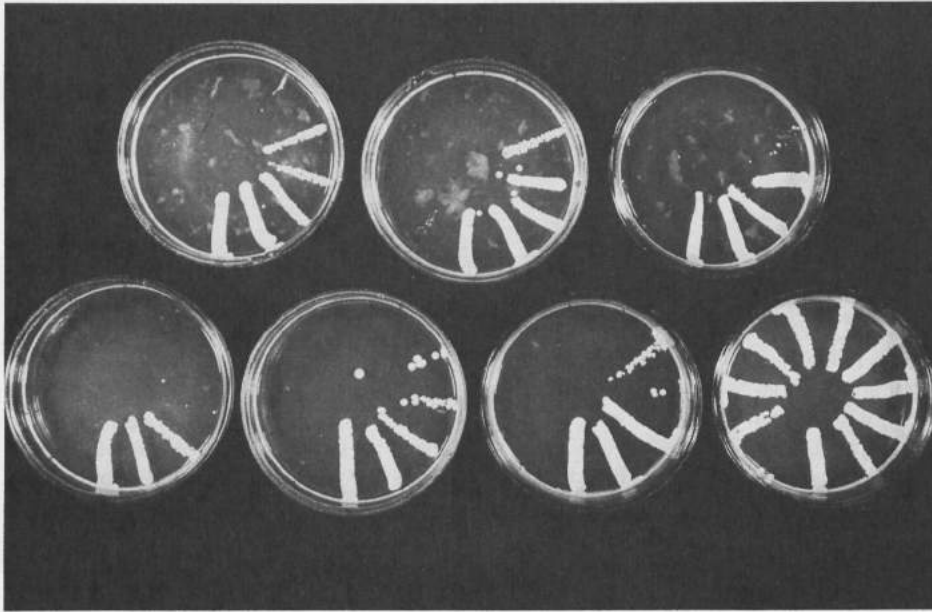
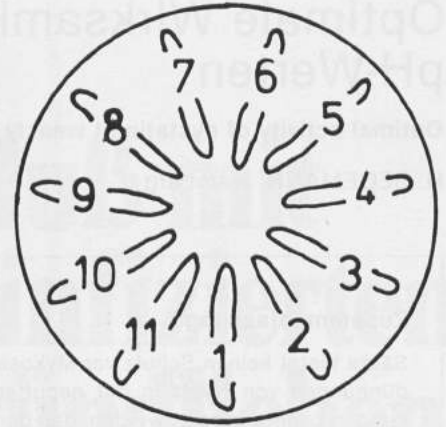


Abb. 3: Ableseplatten der Röhrenverdünnungsteste mit nystatinhaltigen, gepufferten Nährlösungen gegenüber *Candida albicans* (19889); die 7 pH-Werte sind von oben links (pH 7) nach unten rechts (pH 1) angeordnet; der Teststamm wurde nach einem Tag Einwirkzeit in der Nährlösung auf die Platten verimpft; für die Anordnung der verschiedenen Konzentrationen auf den Platten siehe die Skizze.



Zu Abb. 3:

- 1 Kontrolle, ungepuffert, ohne Nystatin
- 2 Kontrolle, gepuffert, ohne Nystatin
- 3 Nystatin, gepuffert, 2 mcg/ml
- 4 Nystatin, gepuffert, 5 mcg/ml
- 5 Nystatin, gepuffert, 10 mcg/ml
- 6 Nystatin, gepuffert, 20 mcg/ml
- 7 Nystatin, gepuffert, 50 mcg/ml
- 8 Nystatin, gepuffert, 100 mcg/ml
- 9 Nystatin, gepuffert, 200 mcg/ml
- 10 Nystatin, gepuffert, 500 mcg/ml
- 11 Nystatin, gepuffert, 1000 mcg/ml

Hohe Nystatinkonzentrationen in der Nährlösung verhindern das Wachstum des Teststammes, niedrige Konzentrationen lassen noch Wachstum zu. Beobachtet man eine Reihe von Zwischenverdünnungen gleichzeitig, wie es bei dem Reihenverdünnungstest geschieht, ist es relativ leicht möglich, die niedrigste der Konzentrationen zu bestimmen, die noch ausreicht, das Pilzwachstum total zu hemmen. Diese Konzentration wird bekanntlich als die „Minimale Hemmkonzentration“ (MHK 100%) bezeichnet.

### Pufferung der Nährlösungen

Der pH-Wert der Nährlösungen im Reihenverdünnungstest wurde mit gebrauchsfertigen Puffern (Titrisol®/Merck) auf die sauren pH-Werte von pH 1 bis pH 7 eingestellt (damit der pH-Wert nicht während des Versuches durch Stoffwechselprodukte der Pilze verschoben werden konnte).

Der Teststamm wurde in etwa 4 ml der gepufferten Kimmig-Nährlösung verimpft. Für die Beurteilung mußten die Röhreninhalte abgeimpft werden, da das Wachstum der Pilze im flüssigen Medium kaum quantifiziert werden kann. Abgeimpft wurde nach einem und nach 6 Tagen Bebrütungsdauer [1] auf festen Kimmig-Agar in Petrischalen (Abb. 3).

### Standardisierung der Inokulumgröße

Mit dem Reagenzglasschüttler wurde der Röhreninhalt zu einer homogenen Aufschwemmung aufgeschüttelt, von dieser Aufschwemmung wurde mit einer Öse von 3 mm Durchmesser ein Impfstrich auf festen Kimmig-Agar gegeben.

Diese Petri-Schalen wurden weitere 6 Tage bei Zimmertemperatur bebrütet und dann abgelesen. Der Pilzbewuchs zeigt im Vergleich, wieviele Pilzteilchen in den Nährlösungen noch lebensfähig waren.

### Ergebnisse

Hefen wuchsen bei Werten von pH 1 bis über 7.

Vergleicht man das Wachstum der Pilze aus den ungepufferten Kontrollröhren mit dem der Pilze aus den gepufferten, zeigt sich kein Unterschied der Lebensfähigkeit bei pH-Werten zwischen pH 2 und pH 7. Die Teststämme, die durch Puffer beeinflusst wurden, wuchsen ungeschädigt wie die Stämme, die mit dem Puffer nicht in Berührung kamen.

Lediglich bei pH 1 findet sich bei einigen Stämmen abgeschwächtes Wachstum, abgetötet wurde nur die *Candida robusta* (Bäckerhefe), eine nicht pathogene *Candida*-Art.

### Nystatin ist optimal wirksam bei pH-Werten von pH 4 bis pH 6

Die Reihenverdünnungsteste mit Nystatin (Candio-Hermal® Reinsubstanz) ergaben ein Wirkungsoptimum bei schwach sauren pH-Werten um pH 4 bis pH 6 (Abb. 4). Für jeden Teststamm konnte bei allen pH-Werten zwischen pH 1 und pH 7 eine MHK 100% gefunden werden, auch wenn bei Werten zwischen pH 1 und pH 2 eine Abnahme der antimycetischen Wirksamkeit festgestellt werden mußte. Die minimalen Hemmkonzentrationen des Nystatins lagen je nach Teststamm und pH-Wert zwischen 1000 mcg/ml und 2 mcg/ml (Tab. 1).

### Diskussion

Die Wirksamkeit zahlreicher Medikamente ist wie die optimale Verwertung von Nahrungsbestandteilen in hohem Maße vom pH-Wert des Nahrungsbreies abhängig.

Auch von anderen Autoren existieren Berichte darüber, daß Nystatin nicht bei allen pH-Werten volle Wirksamkeit behält, jedoch herrscht keine Einigkeit über das Ausmaß der Veränderungen und über pH-Werte, bei denen sie auftreten [2, 5].

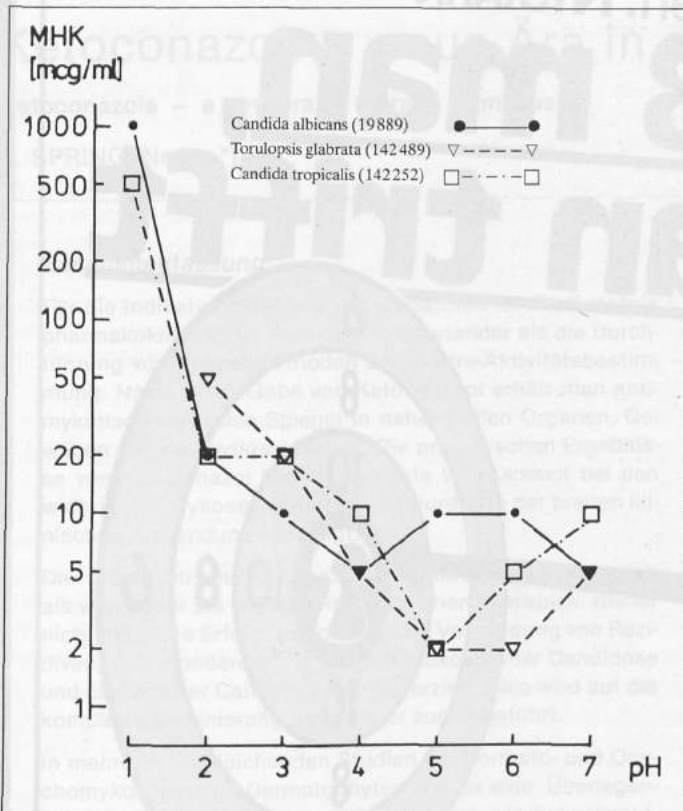


Abb. 4: Die Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK 100%) von Nystatin (mcg/ml) in Abhängigkeit vom pH-Wert in der Nährlösung nach einer Einwirkzeit von 6 Tagen

Tab. 1: MHK 100% (in mcg/ml) von Nystatin im Röhrchentest mit gepufferten Nährlösungen nach 6 Tagen Einwirkzeit.

	Candida albicans 19 889	Candida albicans 142 864	Torulopsis glabrata 142 489	Candida tropicalis 142 252	Candida robusta 142 863	Geotrichum candidum 143 485
pH 1	1000	2	-	500	50	500
pH 2	20	10	50	20	50	100
pH 3	10	10	20	20	10	50
pH 4	5	20	5	10	5	50
pH 5	10	10	2	2	10	10
pH 6	10	5	2	5	5	10
pH 7	5	5	5	10	10	20
ungepuffert	20	5	2	10	10	20

Die vorliegende Untersuchung zeigte das Wirkungsoptimum des Nystatins bei pH-Werten zwischen pH 4 und pH 6; damit erscheint es besonders vorteilhaft zur Behandlung einer Pilzbesiedelung in schwachsaurem Milieu.

Bei starksaurem Milieu bieten sich folgende Möglichkeiten an:

1. Der pH-Wert, bei dem das Nystatin optimal wirksam ist, wird angestrebt durch Verschiebung des pH-Wertes im umgebenden Medium.
2. Durch eine höhere Dosierung des Nystatins wird der Wirkungsverlust soweit ausgeglichen, daß Heilung eintritt.

Durch diätische Maßnahmen kann auch bei einer Pilzbesiedelung des Magens, in dem pH-Werte von pH 1,5 bis pH 3,5 herrschen können, Heilung durch Nystatin erreicht werden. Dabei muß Säureaufnahme, insbesondere die Aufnahme der starken Fruchtsäuren, gemieden werden. Da das Hefewachstum durch Kohlenhydrate gefördert wird, ist deren Zufuhr einzuschränken. Zusätzlich können basische Mineralwässer und puffernde Getränke, wie zum Beispiel Milch, helfen, den pH-Wert in den schwachsauren und damit in den für Nystatin optimalen pH-Bereich anzuheben.

Nystatin kann auch bei oraler Aufnahme risikolos höher dosiert werden, da es praktisch nicht resorbiert wird und somit keine Nebenwirkungen auftreten. Durch eine Korrektur der Dosisvorschrift kann also auch dann eine Heilung erreicht werden, wenn in Einzelfällen einmal eine Anhebung des pH-Wertes nicht angebracht erscheint.

Literatur

- [1] BEGEMANN, H.: Säureeinfluß auf Nystatin und Amphotericin B. Der Einfluß des pH-Wertes im Nährboden auf die antimycetische Wirksamkeit der Antimykotika Nystatin und Amphotericin B in modifizierten Reihenverdünnungstesten. *notabene medici* 13(8), 657 – 663 (1983)
- [2] HAMILTON-MILLER, J. M. T.: The effect of pH and of temperature on the stability and bioactivity of nystatin and amphotericin B. *J. Pharm. Pharmac.* 25, 401 – 407 (1973)
- [3] HAZEN, Elizabeth L., Rachel BROWN: Two antifungal agents produced by a soil actinomycete. *Science* 112, 423 (1950)
- [4] HAZEN, Elizabeth L., Rachel BROWN: Fungicidin, an antibiotic produced by a soil actinomycete (18397). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 76(1), 93 – 97 (1951)
- [5] HUSSAIN, H., C. CASTEN: Die antimykotische in-vitro-Wirkung einer nystatinhaltigen Suspension unter Magensaft einfluß unterschiedlicher pH-Werte und Einwirkungszeiten. *mykosen* 24(2), 97 – 101 (1981)
- [6] RIETH, H.: Hefe-Mykosen. Erreger – Diagnostik – Therapie. München, Berlin, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1979
- [7] RIETH, H., M. REFAI, H. BEGEMANN: Pilzdiagnostik – Mykosen Therapie, Band III, 1153. *Melsungen: notabene medici* 1982



# Ketoconazol – neue Ära in der Mykosen-Therapie

## Ketoconazole – a new era in therapy of mycosis

R. SPRING, Neuss \*)

### Zusammenfassung

Für die Indikationsstellung von Imidazolen ist die Kenntnis pharmakokinetischer Parameter bedeutender als die Durchführung von Schnellmethoden zur In-vitro-Aktivitätsbestimmung. Nach oraler Gabe von Ketoconazol erhält man antimykotisch wirksame Spiegel in nahezu allen Organen, Geweben und Körperflüssigkeiten. Die präklinischen Ergebnisse von Ketoconazol ließen eine gute Wirksamkeit bei den wichtigsten Mykosen erwarten und wurden in der breiten klinischen Anwendung bestätigt.

Die therapeutische Effizienz von Ketoconazol erwies sich als weit höher als bei den bisher üblichen Therapien. Bisher nicht mögliche Erfolge wurden bei der Vermeidung von Rezidiven, insbesondere bei chronisch mukokutaner Candidose und chronischer Candida-Vaginitis, erzielt. Dies wird auf die komplette Eliminierung der Erreger zurückgeführt.

In mehreren vergleichenden Studien bei Dermato- und Onychomykosen durch Dermatophyten konnte eine Überlegenheit des Ketoconazols gegenüber Griseofulvin herausgearbeitet werden. Bei den mit Ketoconazol behandelten Patienten war die Ansprechquote höher, trat die Besserung früher ein und war die Rezidivrate niedriger.

Auch in der Prävention von Mykosen bei schwer immunsupprimierten Patienten hat sich Ketoconazol in einer Dosierung von 600 mg pro Tag bewährt.

Die Verträglichkeit von Ketoconazol hat sich auch nach breiter Anwendung als gut erwiesen. Leichtere unerwünschte Wirkungen treten in Häufigkeit von 5 bis 8% auf. Die Möglichkeit von idiosynkratischen Leberreaktionen bei bestimmten Patienten wird diskutiert. Die Beeinflussung der menschlichen Sterinsynthese ist im Dosisbereich von 200 bis 400 mg Ketoconazol pro Tag ohne größere klinische Relevanz.

### Einleitung

Mit der Einführung von Ketoconazol vor mehr als 2 Jahren haben sich neue klinische Möglichkeiten aufgetan, die vorher in dieser Form nicht gegeben waren. Es wurde von einer neuen Ära der antimykotischen Therapie gesprochen (W. MEINHOF).

Die Eigenschaften von Ketoconazol:

1. antimykotisch wirksame Gewebespiegel bei oraler Verabreichung,
2. breites Spektrum,
3. bisher fehlende Resistenzentwicklung und
4. gute Verträglichkeit

prädestinieren diese Substanz zum Antimykotikum der Wahl bei zahlreichen oberflächlichen und tiefen Mykosen (H. E. JONES).

### Summary

By making proper indications for imidazoles the knowledge of pharmacokinetic parameters is more important than making in vitro sensitivity tests. Antifungal concentrations are measured in almost all organs, tissues and body fluids after oral application of ketoconazole. On the basis of very promising preclinical results of ketoconazole a high efficacy against the most important mycosis were expected and obtained in broad clinical experience.

The therapeutic efficiency of ketoconazole was much better than the therapy schemes used before. Relapses, especially by chronic mucocutaneous candidosis and chronic candida vaginitis, were prevented to such an extent, that was not seen before. This could be explained by complete elimination of the causative organisms.

In several controlled studies in dermatology and onychomycosis caused by dermatophytes a superiority of ketoconazole over griseofulvin could be demonstrated. Among patients treated with ketoconazole the rate of responders was higher, improvement was observed earlier and the rate of relapses was lower.

With doses of 600 mg per day ketoconazole is able to prevent mycosis in severely immunocompromised patients, too.

The tolerance of ketoconazole proved itself to be excellent. Mild side effects are seen with an incidence of 5–8%. The possibility of idiosyncratic reactions on the liver in certain patients is discussed. The influence on the synthesis of steroid hormones is without important clinical relevance when doses of 200–400 mg ketoconazole per day are given.

Über 2 Mio. Patienten wurden bisher weltweit mit Ketoconazol behandelt. Zahlreiche Wissenschaftler setzten sich mit diesem Antimykotikum auseinander. So konnten innerhalb kürzester Zeit viele neue Erkenntnisse gewonnen werden, die den therapeutischen Stellenwert einer oralen Mykosen-Therapie mit Ketoconazol weiter präzisieren.

### Pharmakologie

Vereinzelte Berichte (C. R. HORSBURGH) über eine angebliche Resistenzentwicklung unter Ketoconazol-Therapie, stellten sich bei genauerer Untersuchung als Irrtum heraus (H. B. LEVINE). Hier zeigt sich deutlich das Problem einer noch nicht optimal ausgereiften Standardmethode zur In-vitro-Aktivitätsbestimmung von Antimykotika. Viele Faktoren können die In-vitro-Aktivität von Imidazolen und damit auch von Ketoconazol beeinflussen. Unter diesen nimmt das Kulturmedium einen bedeutenden Platz ein; insbeson-

\*) Dipl. Chem. Rainer Spring, Raiffeisenstr. 8, 4040 Neuss 21

dere gilt dies für die Testung von Ketoconazol gegen Candida (siehe **Tabelle 1**). Candida zeigt die höchste Empfindlichkeit gegen Ketoconazol in einem Medium (EAGLE's minimal essential medium), das das Wachstum der Pseudomyzelphase fördert.

**Pharmakokinetik**

Von größerer Bedeutung für die Indikationsstellung zur Therapie mit Ketoconazol und für die Abschätzung der Erfolgsaussichten ist die Kenntnis pharmakokinetischer Daten. Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit Pilzkrankungen nach Einzeldosen von 50, 100 oder 200 mg Ketoconazol ergaben maximale Serumspiegel von 1,0, 1,60 bzw. 2,75 µg/ml ein bis zwei Stunden nach oraler Applikation von Ketoconazol.

Bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen, die 200 mg Ketoconazol alle 6 Stunden erhielten, konnten maximale Ketoconazol-Serumspiegel über 3 µg/ml zwei Stunden nach oraler Gabe während des gesamten Therapiezeitraumes nachgewiesen werden (A. W. MAKSYMIOUK et al.). Die Bioverfügbarkeit von Ketoconazol war konstant.

R. HARRIS et al. konnten zeigen, daß Schweiß und Sebum eine besondere Rolle beim Transport von Ketoconazol in die Haut spielen. Nach oraler Applikation von 400 mg Ketoconazol konnten therapeutische Konzentrationen von Ketoconazol im ekkrinen Schweiß, Sebum und Stratum corneum nachgewiesen werden.

Konzentrationen von Ketoconazol im Vaginalgewebe korrelieren mit den jeweiligen Serumkonzentrationen (HEYKANTS und WOESTENBORGHs).

Im Liquor konnte Ketoconazol lediglich bei Patienten mit entzündeten Meningen gemessen werden. Ebenso wurde Ketoconazol kurze Zeit nach oraler Applikation im Speichel nachgewiesen.

Diese günstigen pharmakologischen und pharmakokinetischen Daten ließen eine hohe therapeutische Wirksamkeit bei den unterschiedlichsten Mykosen erwarten und konnten auch in breiter klinischer Anwendung bestätigt werden..

**Klinik**

Vor Einführung von Nizoral® stand im Mittelpunkt der klinischen Forschung die Ermittlung der Wirksamkeit oral applizierten Ketoconazols. Die therapeutische Effizienz, die bei vielen Indikationen weit höher als bei den bisher üblichen Therapien liegt, beträgt bei Pityriasis versicolor 98%, bei Dermato- und Vulvo-Vaginal-Mykosen etwa 90%, bei Mundsoor 85%, bei Onychomykosen (Finger) über 80%, bei Onychomykosen (Fuß) über 70%, bei chronisch mukokutaner Candidose 75% und bei Mykosen der Haare und der Kopfhaut etwa 75%.

In letzter Zeit konzentrierte sich das Interesse der Wissenschaft auf zwei Komplexe:

- Beeinflussung der Rezidivhäufigkeit und
- therapeutische Wertigkeit von Ketoconazol im Vergleich zu bisher üblichen Therapieschemata.

Eines der drückendsten Probleme bei der Behandlung von Mykosen ist das Auftreten von Rezidiven nach Beendigung der antimykotischen Therapie. Der Schlüssel zum Erfolg stellt wahrscheinlich eine möglichst totale Eliminierung der Erreger, d. h. auch verborgener Pilzreservoirs, dar.

Bisher nicht mögliche Therapieerfolge konnten bei Patienten mit chronisch mukokutaner Candidose erzielt werden, sogar bei Patienten, bei denen die Erkrankungen bis zu 22 Jahren bestanden. Auch bis zu zwei Jahren nach erfolgreicher Therapie mit Ketoconazol wurde bei solchen Patienten kein Rückfall beobachtet. E. DROUHET und B. DUPONT führen dies auf die komplette Eliminierung von Candida-albicans-Antigenen zurück, die die zellulären immunologischen Störungen verursachen. Weitere Untersuchungen müssen klären, ob diese Hypothese Bestand hat.

Besondere Bedeutung besitzt eine Sanierung verborgener Pilzreservoirs – insbesondere im Verdauungstrakt – bei Patienten mit chronischer und wiederholt rezidivierender Vulvo-Vaginal-Mykose. S. GÖTLICHER konnte bei 31 dieser Patientinnen in 29 Fällen Pilze im Rektum und in 21 Fällen im Mund-Rachen-Raum nachweisen. Der Therapieerfolg nach 15tägiger Behandlung mit 400 mg Ketoconazol täglich lag bei 92,9%. Ohne weitere antimykotische Therapie waren in einem Beobachtungszeitraum von 8 Monaten bei 25 Patientinnen keine Rezidive mehr zu beobachten. Bei den 6 Patientinnen mit Rezidiven waren Pilze im Verdauungstrakt kulturell nachweisbar. Zu ähnlich guten Ergebnissen kamen M. J. BALSDON et al. und J. MARKS.

Die Pityriasis versicolor – meist gut mit topisch wirksamen Mitteln zu behandeln – kann bei einigen Patienten chronisch oder rezidivierend über Jahre hinaus auftreten. Zur Vermeidung von Rezidiven bei diesen besonders therapieresistenten Verlaufsformen, für die Ketoconazol die einzige Alternative einer lokalen Therapie darstellt, wird neuerdings eine prophylaktische Gabe diskutiert. J. FAERGEMANN unterzog nach erfolgreicher Ketoconazol-Therapie 30 Patienten mit disseminierter bzw. chronisch rezidivierender Pityriasis versicolor einer Doppelblindstudie mit Ketoconazol bzw. Placebo. 15 Patienten wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen pro Monat mit jeweils 200 mg Ketoconazol täglich präventiv behandelt. Eine Kontrollgruppe mit gleicher Patientenzahl erhielt Placebo nach gleichem Therapieschema. Im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 7,6 Monaten traten bei den Ketoconazol-Patienten einmal eine erneute Infektion auf, in der Placebo-Gruppe wurde 7mal eine Infektion beobachtet (p > 0,01).

Schon allein diese Ergebnisse bei Hefepilzinfektionen zeigen die neuen Möglichkeiten auf, die sich mit der Einführung von Ketoconazol ergeben haben. Der Stellenwert von Ketoconazol in der Behandlung von Dermatophyten wird deutlich, wenn Ketoconazol an der Effizienz der bisherigen oralen Therapie mit Griseofulvin gemessen wird. Vergleichende Studien – offen und doppelblind – zeigen eine Überlegenheit von Ketoconazol.

In einer multizentrischen Doppelblindstudie, in der eine tägliche Gabe von 200 mg Ketoconazol mit 500 mg mikronisiertem Griseo-

Tab. 1: Antimycetische Wirksamkeit von Ketoconazol in verschiedenen Nährmedien (J. Van Cutsem)

Medium	Dermatophyten					Candida albicans, Candida tropicalis					Aspergillus fumigatus				
	0,01	0,1	1	10	100	0,01	0,1	1	10	100	0,01	0,1	1	10	100
Sabouraud Bouillon															
Sabouraud Bouillon + Serum															
E.M.E.M. 1) + Serum															
Mueller-Hinton-Bouillon															
Tryptose Bouillon															

1) E.M.E.M. = Eagle's minimal essential medium



Tab. 2: Ansprechquote oraler Ketoconazol-Behandlung bei Patienten<sup>1)</sup> mit vorangegangener Griseofulvin-Behandlung (Auswertung klinischer Daten durch Abt. Klin. Forschung, Janssen Pharmaceutica, Beerse)

Diagnose	Ansprechquote <sup>2)</sup> auf Ketoconazol bei			
	Patienten, bei denen eine Griseofulvin-Behandlung nicht ansprach	Patienten, bei denen eine Griseofulvin-Behandlung ansprach	Patienten, die aufgrund von unerwünschten Wirkungen Griseofulvin absetzten	Alle Patienten
Tinea corporis	12/13 <sup>3)</sup> (92%)	3/3	- / -	15/16 (94%)
Tinea cruris	5/5	8/9	2/2	15/16 (94%)
Tinea pedis	22/26 (85%)	8/10	3/4	33/40 (83%)
Tinea manus	13/15 (87%)	3/5	1/1	17/21 (81%)
Onychomykose (FüÙe)	6/10	4/5	1/2	11/17 (65%)
Onychomykose (Hände)	5/6	2/2	2/2	9/10 (90%)

1) Jeder Patient mit zwei oder mehr Anzeichen einer Infektion wurde als zwei oder mehr Fälle gewertet

2) Remission oder deutliche Besserung

3) Anzahl Patienten, die auf Ketoconazol ansprachen/Anzahl Patienten, die mit Ketoconazol behandelt wurden

fulvin bei Patienten mit Dermatophyosen verglichen wurde, war Ketoconazol signifikant effizienter als Griseofulvin. Bei einer Ansprechquote von 60 bis 70% in beiden Patientengruppen trat der erste Therapieerfolg in der Ketoconazol-Gruppe nach 30 Tagen und in der Griseofulvin-Gruppe nach 41 Tagen auf (J. SYMOENS).

Eine Doppelblindstudie bei Onychomykosen, die noch andauert, zeigen erste Ergebnisse ähnlich gute Resultate für Ketoconazol (J. SYMOENS und G. CAUWENBERGH).

Auch ein Doppelblindvergleich zwischen 200 mg Ketoconazol und 250 mg ultramikronisiertem Griseofulvin täglich fiel zugunsten von Ketoconazol aus. Die höhere Remissionsrate mit 61% und die niedrigere Rezidivrate von nur 9%, der mit Ketoconazol erfolgreich behandelten Patienten, unterschied sich signifikant von der Griseofulvin-Gruppe mit einer Remissionsrate von nur 39% und einer Rezidivrate von 43% der erfolgreich mit Griseofulvin behandelten Patienten (H. W. JOLLY et al.).

Ketoconazol ist auch bei Patienten wirksam, die mit Griseofulvin vorbehandelt wurden und bei denen die Medikation abgesetzt werden mußte, weil sie nicht zum Erfolg oder zu unerwünschten Wirkungen führte. In 83% der Fälle war die Ketoconazol-Therapie erfolgreich (siehe **Tabelle 2**). Die Ansprechquote von 83% ist ähnlich der bei nicht vorbehandelten Patienten.

Patienten mit einem erworbenen oder angeborenen Immundefekt, insbesondere T-Zelldefekt, sind einem hohen Risiko, an Pilzinfektionen zu erkranken, ausgesetzt. Aufgrund des Fehlens einer optimalen antimykotischen Therapie für Endomykosen, sollten diese Patienten vorbeugend mit Antimykotika behandelt werden.

Erste Studien mit niedrig dosiertem Ketoconazol, 200 mg pro Tag, führten zu wenig ermutigenden Ergebnissen. Mit höheren Dosierungen wurden deutlich bessere Resultate ermittelt. Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen scheint eine Tagesdosis von 3mal 200 mg (entsprechend 7,5 mg Ketoconazol pro kg Körpergewicht) optimal zu sein. Eine Präventivtherapie mit dieser Dosis ist anderen Schemata bezüglich Wirksamkeit überlegen oder zumindest ebenbürtig (siehe **Tabelle 3**). Vorteile ergeben sich aber insbesondere aufgrund der Einfachheit der Handhabung von Ketoconazol.

Auch bereits bestehende Pilzinfektionen bei Krebspatienten können erfolgreich mit Ketoconazol behandelt werden. F. MEUNIER-CARPENTIER behandelte 17 von 21 Episoden oraler Candidainfektionen erfolgreich mit 600 mg Ketoconazol täglich. Ähnlich gute Ergebnisse erzielten R. ENZENSBERGER und W. STILLE bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. Bei 14 Patienten mit klinisch und/oder mykologisch nachgewiesenen Pilzinfektionen des Mund-Rachen-Raumes konnte in zehn Fällen eine Besserung erreicht werden, in zwei Fällen konnte eine Ausbreitung der Mykose verhindert werden, ein Fall war nicht auswertbar.

Maßgebend für den therapeutischen Stellenwert einer Substanz sind nicht nur Daten zur Pharmakologie, Pharmakokinetik und therapeutischen Wirksamkeit, sondern auch Daten zur Verträglichkeit. Um es vorwegzunehmen, im allgemeinen hat sich Ketoconazol auch nach breitetester Anwendung als gut verträglich erwiesen.

### Verträglichkeit

Die am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung einer Ketoconazol-Therapie ist Nausea, die mit einer Häufigkeit von ca. 1 bis 3% auftritt. Häufig kann diese unerwünschte Wirkung durch Einnahme von Ketoconazol zu einer Mahlzeit umgangen werden.

Hautreaktionen unter Ketoconazol-Therapie sind sehr selten. Gelegentlich berichteten Patienten über Hautjucken. Das Auftreten von Urtikaria wurde in einigen Fällen beobachtet.

Andere unerwünschte Wirkungen, wie z. B. Kopfschmerzen, Benommenheit, Anorexie, Erbrechen, trockener Mund, Photophobie, Diarrhoe, Fieber und Schüttelfrost wurden bei insgesamt weniger als 1% der Patienten beobachtet.

Über unerwünschte hepatische Reaktionen, die als Transaminasenanstiege ohne Krankheitswert oder symptomatische Reaktionen auftreten können, wurde berichtet.

Transaminasenanstiege können mit einer Häufigkeit von 0,1 bis 1% auftreten (J. S. STRAUSS). Diese Abweichungen waren reversibel, nachdem die Ketoconazol-Therapie abgesetzt worden war. In einigen Fällen normalisierten sich die erhöhten Leberwerte, trotz fortgeführter Behandlung. Dieses Phänomen wird auch bei anderen Arzneimitteln beobachtet, die über die Leber verstoffwechselt werden.

Tab. 3: Präventivtherapie mit Ketoconazol oder anderen Antimykotika bei immunsupprimierten Patienten (Stand April 1983, Abt. f. klinische Forschung, Janssen Pharmaceutica, Beerse)

Therapie (oral)	Anzahl der Patienten mit Pilzbefall (%)	Anzahl der Patienten mit Pilzinfektionen (%)	Anzahl der Patienten mit Pilzinfektionen bei Autopsie (%)
Plazebo	59	17	1
Ketoconazol 600 mg	8	0	0
Nystatin 1000000 (5 x tägl.)	65	25	10
Amphotericin B 500 mg (3 x tägl.)	13	5	2
Miconazol 250 mg (5 x tägl.)	39	30	6

In einer Häufigkeit von weniger als 0,01% wurden symptomatische, hepatitisähnliche Leberreaktionen beobachtet. Da ein Zusammenhang mit der Ketoconazol-Therapie nicht ausgeschlossen werden konnte, wird die Möglichkeit einer idiosynkratischen Reaktion diskutiert.

Daß diese äußerst selten auftretende Reaktion im Rahmen der klinischen Prüfung nicht bekannt wurde, mag einerseits durch die sehr niedrige Inzidenz bedingt sein. Andererseits galten aber während der klinischen Prüfung besondere Ausschlußkriterien:

- Patienten mit Lebererkrankung sowie
- Patienten, die unmittelbar vorher mit Antimykotika behandelt worden waren.

Außerdem wurden Patienten unter Langzeittherapie besonders streng überwacht.

Bei Patienten sowie bei Probanden wurde nach oraler Gabe von Ketoconazol eine Beeinträchtigung der Steroidsynthese beobachtet, die sich in einem Abfall der Testosteron-Serumspiegel und der ACTH-stimulierten Kortisolspiegel zeigte. Acht Stunden nach Gabe von 200 mg bzw. 24 Stunden nach Gabe von 600 mg Ketoconazol normalisierten sich die nach Gabe von Ketoconazol erniedrigten Testosteron-Spiegel wieder. Nach 16 Stunden war dies bei den ACTH-stimulierten Kortisolspiegeln der Fall. Im Bereich von 200 bis 400 mg sind die beobachteten Auswirkungen von Ketoconazol auf das Endokriniem ohne größere klinische Relevanz.

Bisher wurde bei lediglich 15 Patienten weltweit während einer Ketoconazol-Therapie eine Gynäkomastie registriert. Bei vier Patienten war der Testosteron-Spiegel allerdings unauffällig. Ohne Absetzen des Medikamentes besserten sich die Testosteron-Spiegel bei weiteren vier Patienten.

### Therapieempfehlungen

Diese neuerdings erhaltenen Erkenntnisse präzisieren weiter die Indikationsstellung zur oralen Therapie von Mykosen mit Ketoconazol. Eine Behandlung von Oberflächenmykosen mit Ketoconazol ist angezeigt, wenn eine topische Therapie nicht möglich oder wenig erfolgversprechend ist, wenn die orale Therapie gegenüber der lokalen Vorteile bietet, insbesondere bei der Vermeidung von Rezidiven.

Wie bei jeder antimykotischen Therapie ist der Nachweis des Erregers differentialdiagnostisch notwendig. Eine Erregerdifferenzierung ist wichtiger als In-vitro-Aktivitätsbestimmungen.

Des weiteren sollte beachtet werden, daß Ketoconazol nicht bei

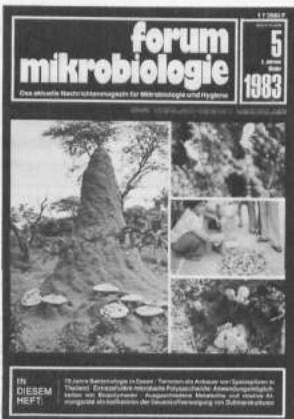
Patienten mit aktuellen Lebererkrankungen angewendet wird. Bei unmittelbar vorangegangener Vorbehandlung mit Griseofulvin, sollte ein vierwöchiges therapiefreies Intervall eingehalten werden. Bei einer Langzeitbehandlung sollte regelmäßig die Leberfunktion (Bestimmung der SGPT) kontrolliert werden.

### Literatur

- BALSDON, M. J., N. ROSEDALE, N. R. BLATCHFORD, J. JONES: The systemic treatment of recurrent vaginal candidosis: an evaluation of oral Ketoconazole therapy. *Curr. Ther. Res.* **31**, 511 (1982)
- DROUHET, E., B. DUPONT: Laboratory assessment of Ketoconazole in deep seated mycoses. *Am. J. Med.* **74**, (1B), 30 (1983)
- ENZENSBERGER, R., S. OPREAN, P. MITROU, W. STILLE: Prophylactic treatment with Ketoconazole in immuno-compromised patients. 13. Int. Chemotherapie-Kongreß, Wien 28. Aug. – 2. Sept. 1983
- FAERGEMANN, J.: Tinea versicolor: treatment and prophylaxis with Ketoconazole. 13. Int. Chemotherapie-Kongreß, Wien 28. Aug. – 2. Sept. 1983
- GÖTTLICHER, S.: Erfahrungen mit dem oralen Breitspektrum-Antimykotikum Ketoconazol bei chronischen oder rezidivierenden vulvovaginalen Hefepilzinfektionen. *Therapie-woche*, Heft 44 (1983), im Druck
- HARRIS, R., H. E. JONES, W. A. ARTIS: The role of eccrine sweat in delivery of Ketoconazole to human stratum corneum (zur Publikation eingereicht)
- HEYKANTS, J. J. P., R. J. H. WOESTENBORGH, M. P. J. M. BISSHOP, J. M. W. M. MERKUS: Distribution of oral Ketoconazole to vaginal tissue. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **23**, 331 (1982)
- HORSBURGH, C. R., C. H. KIRKPATRICK, C. B. TEUTSCH: Ketoconazole and the liver. *Lancet* **860** (1982)
- JOLLY, H. W., A. D. DAILY, J. H. REX, J. KRUPP, T. A. TROMOVITCH, S. J. STEGMANN, R. GLOGAU: A multicenter double blind evaluation of Ketoconazole in the treatment of dermatomycosis. *Cutis* **31**, 217 (1983)
- JONES, H. E., W. A. ARTIS: Advantages and disadvantages of oral antifungals in the common cutaneous mycosis. 13. Int. Chemotherapie-Kongreß, Wien 28. Aug. – 2. Sept. 1983
- LEVINE, H. B.: Resistance to Ketoconazole. *Lancet* **II** 211 (1982)
- MAKSYMCIUK, A. W., H. B. LEVINE, G. P. BODEY: Pharmacokinetics of Ketoconazole in patients with neoplastic diseases. *Antimicrob. Agents Chemother.* **22**, 43 (1982)
- MARKS, H. J.: Orale Behandlung chronisch-rezidivierender vaginaler Candidosen mit Nizoral. *Fortschr. Med.* **101**, 45 (1983)
- MEINHOF, W.: Gegenwärtige Tendenzen in der Behandlung mykotischer Infektionen. *Fortschr. Med.* **100**, 681 (1982)
- MEUNIER-CARPENTIER, F.: Treatment of mycoses in cancer patients. *Am. J. Med.* **74**, (1B), 74 (1983)
- STRAUSS, J. S.: Letter to the editor. *J. Am. Acad. Dermat.* **6**, 546 (1982)
- SYMOENS, J.: Übersicht über 4 Jahre Erfahrung mit Ketoconazol in „Chemotherapie von Oberflächen-, Organ- und Systemmykosen“. Hrsg. H. P. R. Seeliger, H. Hauck) *Perimed. Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH*, Erlangen, 1982
- SYMOENS, J., G. CAUWENBERGH: Double-blind comparison between oral Ketoconazole and Griseofulvin in onychomycosis. 16. Int. Kongreß f. Dermatologie, Tokio 23. – 28. Mai 1983
- VAN CUTSEM, J.: The antifungal activity of Ketoconazole. *Am. J. Med.* **74**, (1B), 9 (1983)

Verfasser:

Dipl. Chem. Rainer Spring  
Raiffeisenstr. 8  
4040 Neuss 21



## Das aktuelle Nachrichten-Magazin für alle Gebiete der Mikrobiologie und Hygiene!

Abonnement (6 Ausgaben jährlich) DM 86, –

G-I-T-VERLAG · ERNST GIEBELER · 6100 DARMSTADT



# Pilzsporen als Allergene

## Fungal spores as allergens

Luise KREMPPL-LAMPRECHT, München \*)

### Zusammenfassung

Sporen bestimmter Pilze können in gleicher Weise wie Pollen bestimmter Pflanzen allergische Atemwegserkrankungen auslösen. Da sie in großen Mengen gebildet werden, erreichen sie den Menschen überall, wohin sie durch Luftströmungen transportiert werden, sowohl in Häusern, als auch in der freien Natur. Etwa 80% dieser Pilze sind Schimmelpilze, entweder dunkelfarbige, sog. Schwärzepilze, oder hellfarbige wie z. B. die allgemein bekannten Nahrungsmittelverderber Pinselschimmel, Gießkannenschimmel oder Köpfchenschimmel. Die allergene Potenz dieser Pilze beruht auf ihrem Besitz besonderer Eiweißverbindungen.

### Summary

Spores of certain fungi can evoke allergic disorders of the respiratory tract in the same way as the pollen of some plants. As large numbers of spores are produced, they reach people everywhere – both indoors and outdoors – by means of air-borne transport. Approximately 80% of these fungi are moulds, they are either dark – the so-called sooty moulds – or light in colour such as the commonly known spoilers of food *Penicillium*, *Aspergillus* and *Mucor*. Special proteins of these fungi are responsible for their allergenic potency.

Für jeden Mykologen oder mykologisch tätigen Arzt im Fachgebiet *Dermatologie und Allergologie* ist die praxisbezogene Einteilung der medizinisch relevanten Pilze nach dem D-H-S-Schlüssel eine Selbstverständlichkeit.

Dermatophyten oder Hautpilze im strengen Sinne mit den drei Gattungen *Trichophyton*, *Microsporum* und *Epidermophyton* begegnen ihm als primäre Mykoseerreger tagtäglich.

Hefen haben in den beiden letzten Jahrzehnten – begünstigt durch zahlreiche, oft diskutierte Umstände – besonders als sekundäre Mykoseerreger stark zugenommen. Das spezielle Augenmerk richtet sich dabei auf die Gattungen *Candida*, *Torulopsis* und *Trichosporon*.

Schimmelpilze, die lange Zeit als unwichtige Kontaminanten oder höchstens lästige Besiedler der Nährböden galten, sind im Zuge allergologischer Grundlagenforschung aus ihrem Schattendasein getreten und verlangen heute ein Mindestmaß an Kenntnissen derjenigen Gattungen und Arten mit bereits erwiesener allergener Potenz.

Eine kurze allgemein orientierende Übersicht soll die Stellung von Pilzen unter den Auslösern allergischer Atemwegserkrankungen aufzeigen. Bei grober Gruppierung der Atemwegsallergosen unterscheidet man zwischen *saisonal auftretenden* und *perennialen*.

Als Auslöser saisonal begrenzter Beschwerden sind die Pollen bestimmter Pflanzen ein wohlbekanntes Beispiel. Nach Literaturangaben belasten sie bis zu 10% der Bevölkerung mit den Erscheinungen des „Heufiebers“ wie *Rhinitis*, *Konjunktivitis*, *allergischer Bronchitis*, *Asthma* usw.

Ganzjährig auftretende Allergene können pflanzlichen oder tierischen Ursprungs sein, seltener chemischer Natur.

Sind sie standortstypisch oder mit bestimmten Tätigkeiten eng verbunden, lassen sie sich in gezielter anamnestischer Befragung relativ gut und häufig ermitteln, etwa das Vorkommen bestimmter

Tierhaare oder -epithelien, Federn, Insekten u. ä. einerseits bzw. der Anfall pflanzlicher Stäube von Fasern, Früchten, Trockenpflanzen, Samen und Hölzern andererseits.

Wesentlich problematischer ist die Erfassung ubiquitär verbreiteter Inhalationsallergene.

Als Prototyp eines Stoffkomplexes vorwiegend tierischer Herkunft kann hier das Hausstauballergen gelten mit Milbenprotein, Hautschuppen, tierischen Partikeln usw.

Entsprechendes Gegenstück pflanzlicher Herkunft sind die allergen wirksamen Substanzen bestimmter Pilze.

Etwa 80% dieser Pilze sind sog. Schimmelpilze, 20% sind perfekte und imperfekte Pflanzenparasiten, Asco- und Basidiomyceten und hefeähnliche Pilze. (Wegen dieses immerhin  $\frac{1}{5}$  repräsentierenden Anteils sollte nicht generell von „Schimmelpilzallergien“ gesprochen werden, sondern mykologisch korrekt von Pilzallergien oder Mykoallergosen). Der Ausdruck „Schimmelpilz“ beinhaltet keine Aussage über die systematische Stellung des Pilzes; aus Beobachtungen des täglichen Lebens weiß jedoch jeder Laie, was man sich hierunter vorzustellen hat: nämlich einen Pilz, dessen Myzel sich in einem organischen Substrat saprophytisch ernährt und vermehrt, m.a.W. einen Pilz, der die verschiedensten Nahrungsmittel mit seinen Hyphen durchwächst (Fadenpilz!) und sie dabei verdirbt. Dieses äußerlich nicht sichtbare Stadium wird entwicklungsphysiologisch Trophophase, d. h. Ernährungsphase genannt und ist durch den Primärstoffwechsel gekennzeichnet, den Aufbau der lebensnotwendigen Zellbestandteile des Pilzes. Je üppiger das Nahrungsangebot für den Pilz ist, um so früher geht er dazu über, vegetative Vermehrungs-Elemente zu bilden, die seine rasche Ausbreitung ermöglichen sollen. Das „Verschimmeln“ wird nun äußerlich sichtbar, wenn sich etwa Lebensmittel mit verschiedenfarbigen Sporenrasen überziehen. Eine leichte Berührung oder ein Lufthauch genügen, um die Ablösung der Sporen von ihren Trägern schon mit bloßem Auge als dichte Wolke erkennen zu können. Zu genau diesem Zeitpunkt beginnt der sog. Sekundärstoffwechsel, bei dem verschiedene Schimmelpilze die bekannten Mykotoxine bilden, andere dagegen die erwünschten Antibiotika.

Für die Allergologie bedeutsam ist jedoch nur die erwähnte massenhafte Sporenproduktion, ihre Verbreitung durch Luftbewegungen und folglich ihre denkbare Ablagerung auf Oberflächen des

\*) Prof. Dr. rer. nat. Luise Kremppl-Lamprecht, Dermatologische Klinik und Poliklinik der TU München, Biedersteinerstraße 29, 8000 München 40

menschlichen Körpers, die der Außenluft zugänglich sind. Mykoallergosen (Typ I) entstehen nämlich nicht durch ein Pilzwachstum am Wirt wie Mykosen, oder durch Giftwirkung seiner Stoffwechselfremdstoffe wie Mykotoxikosen, sondern lediglich durch den Kontakt zwischen Pilzelementen und beispielsweise der feuchten Schleimhaut der Atemwege, wobei vom Pilz eiweißhaltige Komponenten, z. B. Enzymproteine freigesetzt werden können.

Unter den heute bekannten, weit mehr als 100 000 Pilzen existiert nur eine relativ kleine Gruppe von etwa 20–30 Gattungen, die bereits mittels verschiedener allergologischer Methoden als weltweit verbreitete Allergene charakterisiert wurden. Eine häufig gestellte Frage ist daher, auf welchem Wege man sie erfassen und einer mikroskopischen Differenzierung zugänglich machen kann.

Entsprechend ihrem natürlichen Vorkommen eignen sich hierfür zwei Methoden: die Sporen von Pilzen der freien Umwelt sammelt man als sog. extramurale Sporenflora in Fallen, zusammen mit den in der Außenluft schwebenden Pollen.

Aus den Ergebnissen verschiedener Meßstellen aerobiologischer Institutionen läßt sich ein Bild der geographischen, der jahreszeitlichen, u. U. sogar der täglichen Schwankungen des Gehalts an „airborne fungi“ aufzeichnen. Er wird beeinflusst von Klimafaktoren und besonders von der Vegetationsperiode der höheren Pflanzen, auf denen sich diese Pilze entwickelten. Die Zählungen erlauben quantitative Aussagen über Sporenmaxima und -minima, jedoch nur eine begrenzte Angabe über die Gattungszugehörigkeit der Pilze, nämlich nur dann, wenn die Sporen charakteristische morphologische Merkmale besitzen.

Wesentlich einfacher ist die Differenzierung nach Gattung und Art, wenn z. B. zur Ermittlung der sog. intramuralen Sporenflora, d. h. der in umbauten Räumen, Fangplatten\*) aufgestellt werden. Sie vermitteln ein gutes Abbild der Dichte und Zusammensetzung der geprüften Raumflora, da jede der sich aus den Sporen entwickelnde Kolonie mikroskopisch differenziert werden kann.

Bei einer nur makroskopischen Musterung solcher Fangplatten kann man unterscheiden zwischen dunkel pigmentierten Kolonien (Ober- und Unterseite der Platte!) und hellen Pilzrasen, die weißdunkel, gelb, rötlich, braun, grün und bläulich erscheinen. Erst die mikroskopische Differenzierung bringt die weiteren, notwendigen Angaben über Gattungs- und Artzugehörigkeit.

Nach eigener jahrelanger Bestandsaufnahme für das Einzugsgebiet von München gehören die meisten dunklen, sog. Schwärzepilze zu den Dematiaceae, einer Schimmelpilzfamilie des künstlichen Systems der Fungi imperfecti. In der Reihenfolge ihrer Häufigkeit sind dies die Gattungen *Cladosporium*, *Alternaria*, *Stemphylium*, *Aureobasidium*, *Helminthosporium* und *Curvularia*. Die ebenfalls dunklen Kolonien von *Epicoccum* und *Phoma* sind wesentlich seltener bzw. standortgebunden und zählen zu den eingangs erwähnten „Nicht-Schimmelpilzen“, nämlich den pflanzenpathogenen *Melanconiales* bzw. *Sphaeropsidales*, die einen anderen Sporenbildungs- und Freisetzungsmechanismus als die obengenannten Schimmelpilze besitzen.

In der Reihe hellfarbiger Pilze liegt das Schwergewicht bei den Schimmelpilzgattungen *Aspergillus*, *Penicillium* und *Fusarium*. *Paecilomyces* und *Scopulariopsis* sind seltener, ebenso die beiden Köpfchenschimmel *Mucor* und *Rhizopus*.

Zu diesen fünfzehn ubiquitär verbreiteten Pilzen, deren Kenntnis für allergologische Belange sehr nützlich wäre, kommen noch einige, hier nicht näher erörterte hinzu, da sie als Standortspezialisten auf besonderen Substraten, auf speziellen Pflanzen oder nur in typischer Umgebung auftreten, etwa *Serpula*, *Chaetomium*, *Neurospora* oder *Botrytis*.

Für die Bewertung der diagnostizierten Pilze sind zwei Faktoren wichtig: einmal die artcharakteristische allergene Aggressivität, zum anderen ihre Häufigkeit in der Luftsporenflora.

Die allergene Potenz beruht auf dem Vorhandensein bestimmter Eiweißverbindungen, z. B. Enzymproteinen, oder Komplexen wie Glykoproteinen und Lipoproteinen, die zum Teil auf der Oberfläche der Spore lokalisiert sind. Ihr Molekulargewicht wird mit 15 000 bis 30 000 d angegeben. Nach jüngsten Untersuchungen verteilt sich die allergene Wirksamkeit auf zahlreiche Komponenten (Fraktionen); in den Sporen ist ihre Anzahl größer als im Myzel.

Liegt im Gegensatz zum hochaktiven Pilz einer mit schwächerer allergener Potenz vor, so kann eine permanent überschwellige Konzentration seiner Sporen in der Luft ebenfalls für die Auslösung allergischer Atemwegsbehinderung ausreichen. Praktisch ersetzt hier die Quantität die Qualität.

Für beide Möglichkeiten gibt es unter den genannten Pilzen Prototypen: Während *Alternaria alternata* (= *A. tenuis*) durch den Besitz hochwirksamer Glykoproteine bereits mit 100 Sporen eine allergische Erscheinung hervorruft, benötigt *Cladosporium herbarum* hierfür etwa 3000 Sporen. *Cladosporium* ist aber der vielleicht häufigste Pilz der Luftsporenflora von Juni bis Oktober, wo bis zu 15 000 seiner Sporen pro m<sup>3</sup> Luft ermittelt wurden.

Die Schwellenwerte, d. h. die Mindestmenge an Sporen, die den allergischen Mechanismus in Gang setzt, liegen für die übrigen Pilze zwischen diesen beiden Grenzwerten.

Hier mag ein Vergleich der Schwellenwerte von Pilzsporen und Pflanzenpollen von Interesse sein: sie beginnen bei ca. 10 Pollen (!) beim aggressivsten Typ, repräsentiert von Roggen (*Secale cereale*) und zwei Korblütlern *Artemisia* (Beifuß) und *Ambrosia* (kein deutscher Name, engl. ragweed), gehen weiter über hochwirksame Pollen, bei denen etwa 50 ausreichen z. B. Gänsefuß, Wegerich und verschiedene Wildgräser bis hin zur Brennessel, bei der bereits ca. 500 Pollen erforderlich sind.

In mehrfacher Hinsicht drängen Parallelererscheinungen bei Größe, Menge, Verbreitungsmechanismus und wirksamer Substanz einen Vergleich zwischen Sporen und Pollen geradezu auf. Er soll diese kurze Darstellung abschließen.

Die Pollengröße der obengenannten Pflanzen liegt im Bereich zwischen 14 maximal 60 µm, durchschnittlich bei 25–30 µm (*Artemisia* z. B. 16–26 µm).

Die Sporengröße allergen wirksamer Pilze liegt zwischen 5 und 50 µm (*Alternaria* z. B. 10–15 µm Breite, 25–30 µm Länge).

Die Pollen hochaktiver Pflanzen stammen sämtlich von anemophilen (= windbestäubenden) Formen, deren Pollenproduktion extrem hoch ist. So entläßt eine Roggenähre mehrere Millionen Pollen, die aufgrund ihres geringen Gewichts eine ausgezeichnete Flug- und Schwebefähigkeit in der Luft besitzen.

In Analogie hierzu steht die Massenbildung vegetativer Sporen speziell bei den beschriebenen Schimmelpilzen, die ebenfalls vom Wind verbreitet werden.

Nicht zuletzt handelt es sich bei den allergen wirksamen Substanzen um die gleiche Stoffgruppe besonderer Eiweißverbindungen, deren Struktur auf die Bindungsfähigkeit an Antikörper abgestimmt ist.

\*) Platten mit Bierwürzeagar werden von mutmaßlichen Pilzallergikern in den Räumen ihrer Wohnung oder ihrer beruflichen Tätigkeit für 5–10 Minuten offen aufgestellt, anschließend an das Untersuchungslabor übergeben, dort 1 Woche bei 20–25 °C bebrütet und anschließend die gehäuft vorhandenen Kolonien mikroskopisch differenziert.



# Resistenzbestimmungen in der Mykologie

Wert und Grenzen routinemäßiger vergleichender Diffusionsteste

Resistance determinations in mycology

Values and limits of routine comparative diffusion tests

K. LIESKE, Christine LIESKE und M. REFAI, Hamburg\*), Cairo\*\*)

## Zusammenfassung

Routinemäßige Resistenzbestimmungen mit Hefepilzen im Blättchentest mit Bewertung der Hemmhofdurchmesser sind ungeeignet, um zuverlässige Aussagen über die Eignung der miteinander verglichenen Wirkstoffe als Therapeutikum zu machen. Hochwirksame Antimykotika, die ein großes Molekül aufweisen, diffundieren nur langsam, ergeben damit relativ kleine Hemmhöfe und würden falsch bewertet.

Am Beispiel des Natamycin (Pimaricin) wird aufgezeigt, wie dieses antibiotische Antimykotikum aus *Streptomyces natalensis* die Zellen von *Candida albicans* zerstört und auflöst.

## Summary

Routine resistance assays can be performed with yeasts by using the paper disc test and measuring the diameters of the inhibition zones; results obtained from these tests cannot, however, be employed as reliable criteria for establishing the suitability of comparable antimycotics as therapeutic agents. Highly effective antimycotics which are composed of large molecules can only diffuse slowly, they thus produce relatively small inhibition zones and would be wrongly assessed.

Natamycin (pimaricin) is used as an example to show how this antibiotic antimycotic agent from *Streptomyces natalensis* destroys and breaks up the cells of *Candida albicans*.

## Einleitung

Resistenzbestimmungen sind in der Bakteriologie weit verbreitet. Sie dienen dem Zweck, unter den verfügbaren antibakteriellen Arzneistoffen eine Unterscheidung zwischen geeigneten und ungeeig-

neten zu treffen. Meist wird die Eignung der miteinander verglichenen Stoffe graduiert, z. B. +, ++ und +++.

Üblich ist die Anwendung eines Blättchentests, bei dem die zu testenden Wirkstoffe rund um das Blättchen in den festen Nährboden diffundieren. Der Durchmesser der gegebenenfalls auftretenden Hemmhöfe gilt als Maß für die vergleichende Bewertung.

Analog zu diesen Resistenzbestimmungen wird nun auch auf dem

\*) Dr. med. Klaus Lieske, Christine Lieske, Wiesendamm 142, D-2000 Hamburg 60  
\*\*) Prof. Dr. Mohamed Refai, Department of Microbiology, Faculty of Vet. Med., Cairo University, Giza, Egypt

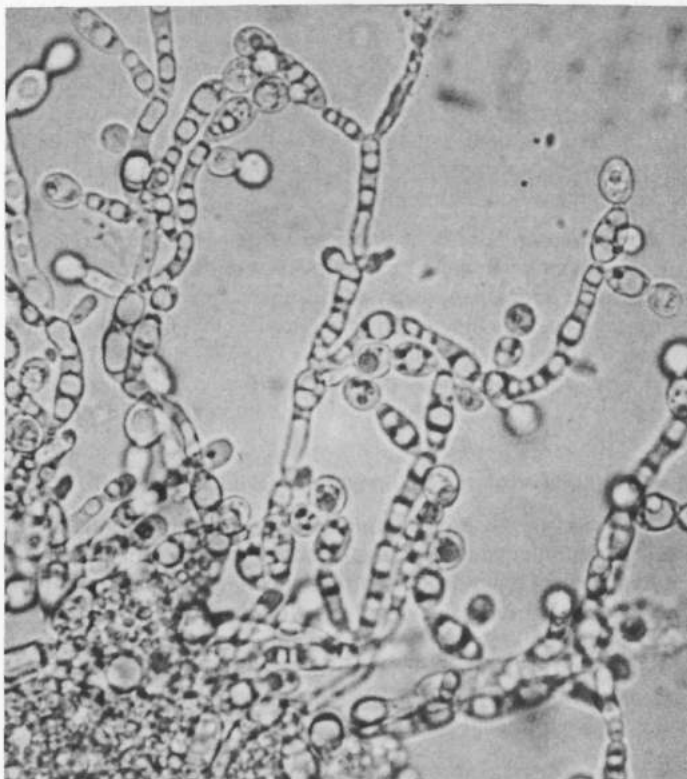


Abb. 1: Zebrastraffung des Pseudomyzels von *Candida albicans* infolge Vakuolisierung durch geringe Mengen Natamycin

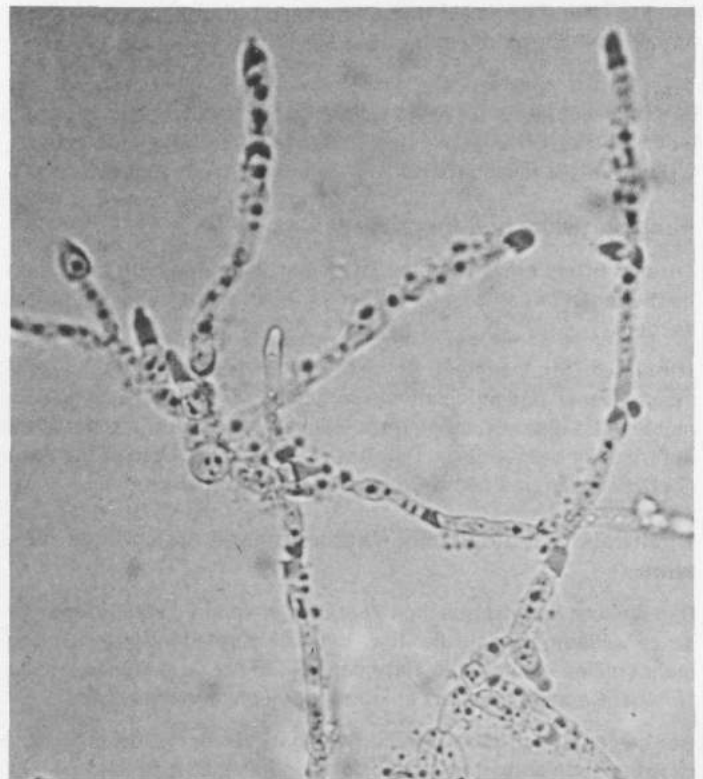


Abb. 2: Verkümmern und Verformung des Pseudomyzels und der Chlamydosporen von *Candida albicans* durch Natamycin

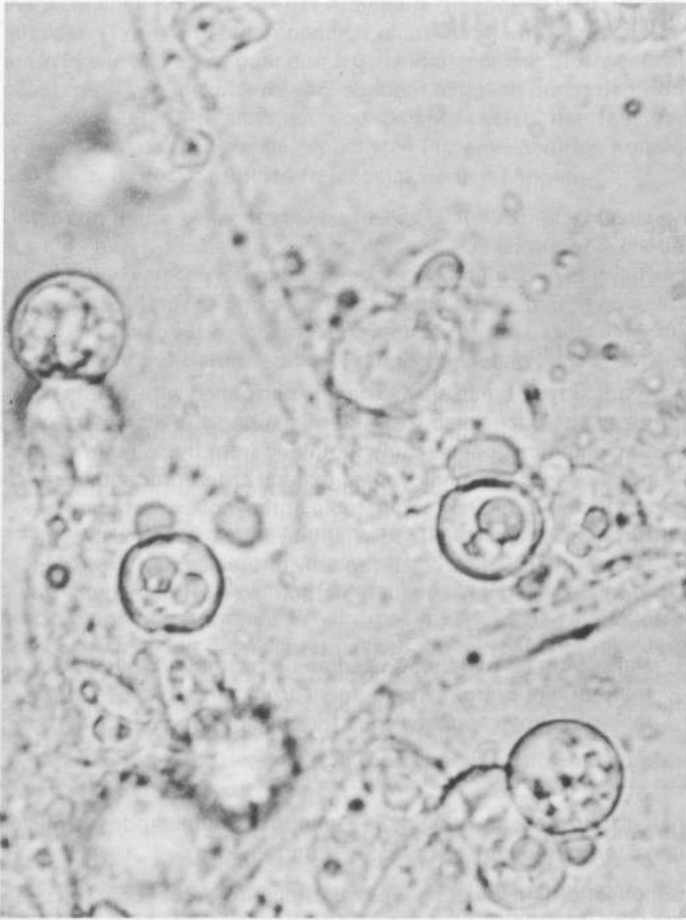


Abb. 3: Weitgehende Auflösung des Pseudomyzels und pathologische Vakuolisierung der Chlamydosporen von *Candida albicans* durch Natamycin

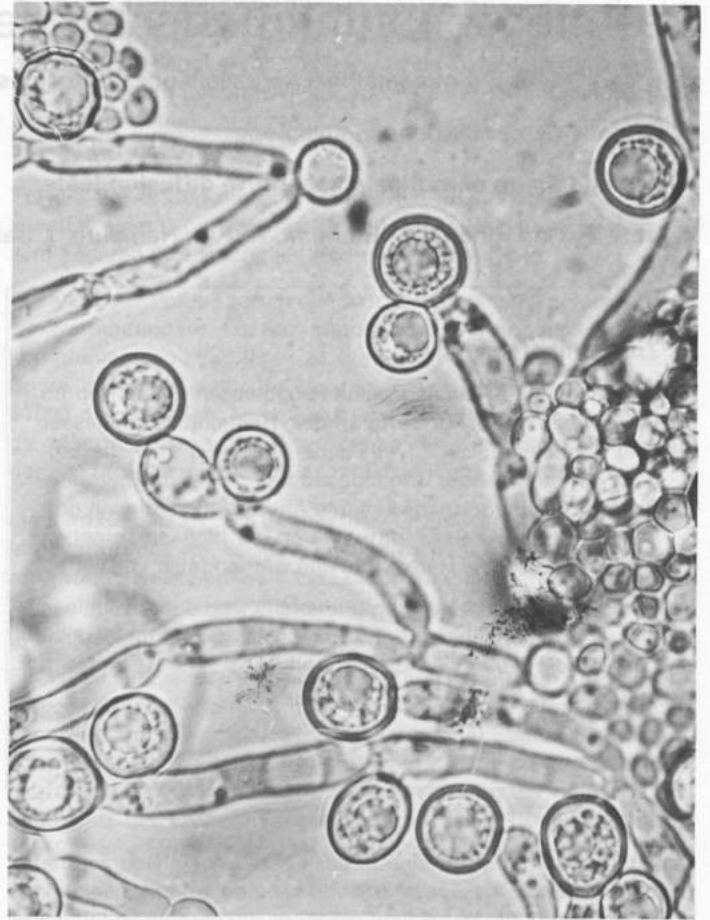


Abb. 4: Kontrollaufnahme von *Candida albicans* auf Reisagar ohne Natamycinzusatz. Typisch sind das Pseudomyzel und die Chlamydosporen

Gebiet der medizinischen Mykologie erwartet, daß solche vergleichenden Diffusionsteste mit den aus dem eingesandten Material isolierten Pilzen durchgeführt werden.

Dies betrifft insbesondere Hefepilze, wie z. B. *Candida albicans*, und mit Recht wird die Frage gestellt, welchen Wert das Ergebnis eines solchen Diffusionstestes für den Material einsendenden Arzt hat und wo die Grenzen derartiger Resistenzbestimmungen liegen.

### Fungistatische und fungizide Wirkung

Für den Erfolg einer Therapie ist es von Bedeutung, ob die krankheitserregenden Pilze nur gehemmt oder vollständig abgetötet werden.

Mit einem Diffusionstest, bei dem nur die Hemmhofdurchmesser ausgemessen und miteinander verglichen werden, läßt sich dies so nicht feststellen. Es müßten im Hemmhof liegende Pilzelemente auf frischen Nährboden verimpft werden, um zu klären, ob die Pilze noch wachsen und sich vermehren oder nicht mehr.

### Nachweis pathologischer Veränderungen an *Candida albicans*

Das Ziel der antimykotischen Therapie ist es, die Pilze irreversibel so zu schädigen, daß sie ihre Rolle als Krankheitserreger nicht mehr spielen können. Die einzelnen Stufen der Schädigung lassen sich bei *Candida albicans* mikromorphologisch nachweisen.

Gut geeignet als Nährboden ist Reisagar, der im Handel erhältlich ist, aber auch selbst hergestellt werden kann. 20 g Brühreis (nicht Milchreis) werden, mit Leitungswasser bedeckt, 45 Min. gekocht und durch Mull filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser auf 1 Liter auf-

gefüllt und nach Zugabe von 20 g Agar im Dampftopf erhitzt, bis der Agar flüssig ist, und anschließend 15 Min. bei 120 °C autoklaviert.

Nach Abkühlen auf etwa 60 °C wird der Reisagar in einer Schichtdicke von etwa 2 mm in Petrischalen gegossen und erstarren lassen. Die Beimpfung erfolgt mit Öse oder mykologischem Haken im Ausstrichverfahren zickzackförmig. Das Impfgut wird einer Vorkultur auf Kimmig-Agar entnommen.

Nummehr werden zwei Deckgläser so aufgelegt, daß zwischen ihnen ein Abstand von etwa 1 cm freibleibt, um die zu prüfende Substanzlösung oder -suspension aufzutragen. Im vorliegenden Falle wurde eine wäßrige Suspension von Natamycin (Pimaricin) in einer Konzentration von 100 mg/ml mit einer Öse zwischen die Deckgläser aufgetragen. Die Suspension diffundierte in den Agar und gelangte auch unter die Deckgläser in stufenlos abnehmender Konzentration.

Die Bebrütung erfolgte bei Zimmertemperatur von etwa 20 – 22 °C.

Die mikroskopische Beobachtung ergab schon innerhalb von 16 Stunden auffällige mikromorphologische Veränderungen, die in ihrer Ausprägung deutlich konzentrationsabhängig waren. In großer Entfernung vom Auftragungsort des Natamycins, d. h. am gegenüberliegenden Deckglasrand, entstand eine sogenannte Zebra-streifung des Pseudomyzels (Abb. 1). Sie kommt dadurch zustande, daß eine pathologische Vakuolisierung des Zellplasmas durch das Natamycin verursacht wird.

Bei etwas höherer Konzentration, also etwa in der Mitte des vom Deckglas bedeckten Areals, verkümmerte das Pseudomyzel, und die Chlamydosporen verformten sich (Abb. 2).



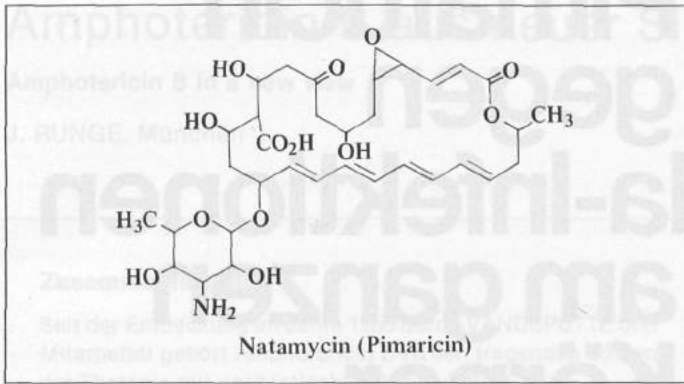


Abb. 5: Strukturformel von Natamycin (Pimaricin)

Die völlige Zerstörung des Pseudomyzels ließ sich am Deckglasrand neben dem Natamycindepot beobachten. Die Zellen lösten sich auf, die Trümmer blieben noch einige Tage sichtbar. Die Chlamydosporen erwiesen sich als etwas widerstandsfähiger, aber deutlicher Vakuolisierung folgte bald die Auflösung (Abb. 3), die im Vergleich zur Kontrolle (Abb. 4) sehr eindrucksvoll ist. Diese mykolytische Wirkung erinnert an die „Bakteriolyse“ durch Strahlenpilze, die Rudolf LIESKE bereits 1921 beschrieben hat. Die Bakterien wurden völlig aufgelöst und verschwanden. Aus dieser Entdeckung entwickelte sich später die Auffindung und Isolierung der von Strahlenpilzen produzierten Antibiotika, wie Streptomycin, Aureomycin, Neomycin.

Auch das 1955 entdeckte Natamycin (Pimaricin) wird von einem Strahlenpilz produziert, der *Streptomyces natalensis* genannt wurde, weil der Fundort Pietermaritzburg in Natal liegt. Auch Pimaricin deutet auf den Fundort hin.

Natamycin ist ein Tetraen. Die Strukturformel (Abb. 5) läßt erkennen, daß es sich um ein großes Molekül handelt. Derart große Moleküle haben eine geringere Diffusionsgeschwindigkeit als kleine Moleküle. Dies wirkt sich beim Diffusionstest nachteilig auf den Hemmhofdurchmesser aus. Hochwirksame Antimykotika werden infolgedessen falsch bewertet, wenn sie ein großes Molekül aufweisen und der Hemmhofdurchmesser der Bewertungsmaßstab ist. Daraus ergibt sich, daß eine routinemäßige Prüfung im Diffusionstest mit Vergleich der Hemmhofdurchmesser zum Zweck der Bewertung ungeeignet ist, um eine zuverlässige Aussage über die Eignung als Therapeutikum zu machen.

### Reihenverdünnungstest

Um die minimale Konzentration eines Wirkstoffes für die totale Wachstumsunterdrückung (MHK 100%) eines Pilzes zu ermitteln, sind Reihenverdünnungsteste üblich, sowohl in flüssigem wie auf festem Medium. Daraus ergeben sich Werte, die einen Vergleich unterschiedlicher Wirkstoffe ermöglichen. Jedoch sind diese aufwendigen Untersuchungen in der Praxis nicht durchführbar.

Ähnliches gilt für die Ermittlung der minimalen Konzentration für die Abtötung eines Pilzes, zumal daraus auch keine Schlüsse in therapeutischer Hinsicht gezogen werden können.

Von Bedeutung sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen jedoch für die Konzentration der Wirkstoffe in den verschiedenen Zubereitungsformen.

### Keine Resistenz der Hefen gegen Natamycin

Eine echte Resistenz von *Candida albicans* und anderer Hefepilze gegen Natamycin ist noch nicht beobachtet worden. Selbstverständlich gibt es Empfindlichkeitsunterschiede zwischen einzelnen Stämmen und Arten. Diese Unterschiede wissenschaftlich zu erforschen ist Aufgabe von Forschungszentren. In der Routine des Alltags sind die Voraussetzungen dafür nicht gegeben.

Praktisch kann man davon ausgehen, daß alle Hefen der Gattung *Candida* und verwandte Arten natamycinempfindlich sind. Im Falle therapeutischer Schwierigkeiten bedarf es also keiner Resistenzprüfung. Die Ursachen sind anderswo zu suchen, z. B. ist daran zu denken, ob überhaupt ein exakter Pilznachweis mit Identifizierung des Erregers geführt wurde und ob hinsichtlich der Durchführung der verordneten Maßnahmen eine Übereinstimmung zwischen Patient und Arzt gegeben ist. Grundkrankheiten und Ernährungsgeohnheiten spielen gerade bei Hefemykosen eine nicht zu unterschätzende Rolle. Allein schon durch kohlenhydratarme Kost wird die Vermehrung der Hefen eingeschränkt und die Wirkung eines Antimykotikums wie Natamycin erheblich gesteigert.

### Hinweis für die Praxis

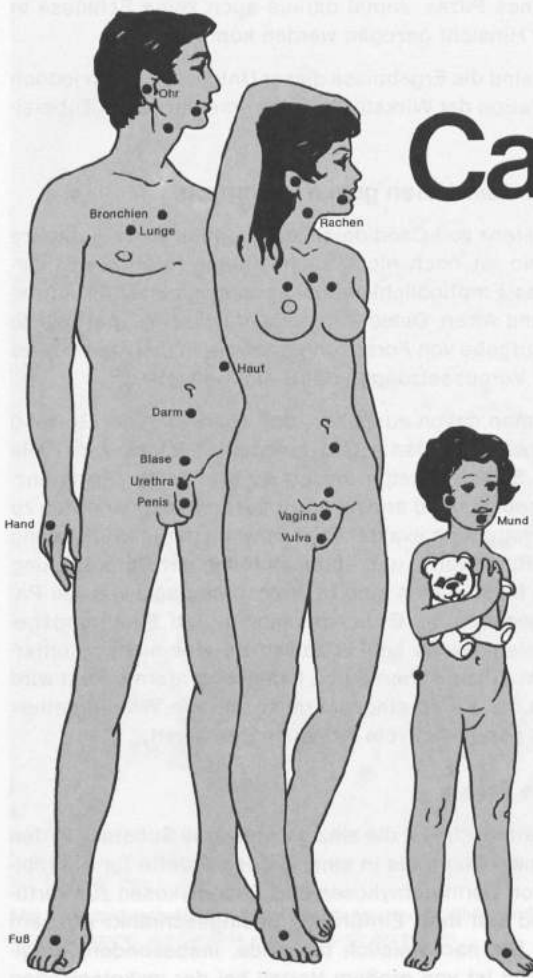
Primaricin (= Natamycin) ist die einzige wirksame Substanz in den Pimafucin® Arzneimitteln, die in einer breiten Palette für die topische Therapie von Dermatomykosen und Endomykosen zur Verfügung stehen und seit ihrer Einführung uneingeschränkt wirksam geblieben sind. Die nachweislich fungizide, insbesondere fungisporozide Wirkung ist von großem Vorteil bei der mykologischen Sanierung der Mundhöhle, der Atemwege und des Verdauungstraktes bei allen Kranken, die mit einer Disseminierung der Pilze aus diesen Herden mit nachfolgender sekundärer, womöglich tödlich verlaufender Mykose rechnen müssen.

In intertriginösen Bereichen kommen pimaricinempfindliche Hefen dreimal so häufig vor wie Dermatophyten. Für die gynäkologische Therapie ist es wertvoll, daß Pimaricin eine gute zusätzliche Wirkung gegen Trichomonaden hat.

### Literatur

- LIESKE, Rudolf: Morphologie und Biologie der Strahlenpilze. Leipzig: Bornträger 1921  
 RAAB, W. P.: Natamycin (Pimaricin). Stuttgart: Thieme Verlag 1972  
 RIETH, H.: Experimentelle Pathologie der pathogenen Pilze. 73. Folge der Mykologischen Bildkartei. *Mykosen* 14 (1), 47 - 48 (1971)  
 RIETH, H.: Hefe-Mykosen. Erreger-Diagnostik-Therapie. München-Berlin-Baltimore: Urban & Schwarzenberg 1979

# Pimafucin® gegen Candida-Infektionen am ganzen Körper



- Pimafucin
- ausschließlich lokal wirksam
  - sensibilisierungs- und resistenzfrei
  - auch in der Schwangerschaft ohne Risiko



Basotherm GmbH  
7950 Biberach an der Riss

Pimafucin – Darreichungsformen und Preise	Zusammensetzung = Pimaricin- [Natamycin-] Gehalt	Indikationen und besondere Hinweise
<b>gegen Pilzinfektionen im Mund- und Rachenraum</b>		
Lutschpastillen 30 Stück DM 11,80	10 mg pro Lutschpastille	Pilzinfektionen des Mund- und Rachenraumes. Suspension 1% auch gegen Pilzinfektionen der Haut.
Suspension 1% 50 ml DM 35,35	10 mg pro ml	
<b>gegen broncho-pulmonale und vesicale Mykosen</b>		
Suspension 2,5% 20 ml DM 67,80	25 mg pro ml	Diffuse und allergische Formen der Candidose und Aspergillose des Respirationstraktes. Mykosen der Blase und der ableitenden Harnwege.
<b>gegen Pilzinfektionen im Darm</b>		
Dragées 30 Stück DM 48,40 100 Stück DM 142,35	100 mg pro Dragée	Hefepilzinfektionen des Darmes. Gelegentlich nur während der ersten Behandlungstage leichte Übelkeit oder Durchfall möglich.
<b>gegen vaginale Candidosis</b>		
Creme 5 x 5 g DM 19,60 10 x 5 g DM 32,30 50 g DM 28,10	20 mg pro Gramm	Fluor vaginalis. Kolpitis infolge Candida-Infektion und infolge Mischinfektion Candida/Trichomonaden.
Vaginaltabletten 10 Stück DM 14,95	25 mg pro Vaginaltablette	
<b>gegen Pilzinfektionen der Haut</b>		
Creme 20 g DM 13,40 Puder 20 g DM 14,95	20 mg pro Gramm 15 mg pro Gramm	Durch Candida verursachte Pilzinfektionen der Haut. Paronychien. Mykotische Ekzeme. Balanitis. Puder nicht bei akut entzündlichen und nässenden Zustandsbildern.



# Amphotericin B aus neuer Sicht

## Amphotericin B in a new view

J. RUNGE, München \*)

### Zusammenfassung

Seit der Entdeckung im Jahre 1955 durch VANDEPUTTE und Mitarbeiter gehört Amphotericin B zu den tragenden Säulen der Therapie mit antibiotischen Antimykotika.

Amphotericin B steht einerseits für die parenterale Therapie als sterile Reinsubstanz zur Verfügung und wird als Infusion verabreicht. Andererseits wird es aber auch rein topisch angewendet, und zwar nicht nur äußerlich, sondern auch innerlich.

Toxische Reaktionen wurden nur bei parenteralen Applikationen beobachtet, können aber bei entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (u. a. ausgeglichene Kochsalzbilanz) weitgehend reduziert werden.

Bei der topischen Therapie, also bei der Darmsanierung und der Therapie der Pilzbesiedlung auf anderen Schleimhäuten, ist Amphotericin B praktisch atoxisch. Bei der Behandlung von Infektionen durch Bakterien und Pilze, z.B. Genitalmykose, hat sich die Kombination von Tetracyclin und Amphotericin B infolge der synergistischen Wirkung beider Substanzen bestens bewährt.

### Summary

Since its discovery by VANDEPUTTE et al. in 1955, Amphotericin B is one of the basic pillars in antifungal therapy.

Amphotericin B is available as a sterile pure substance for infusion in parenteral therapy. It is, however, also available for topical applications for external as well as for oral use.

Toxic reactions were only reported in parenteral therapy; these, however, may be largely reduced by taking appropriate precautions (e. g. saline balance determination).

In topical therapy, when used in the treatment of intestinal and other mucosal mycoses, Amphotericin B is virtually nontoxic. In the treatment of infections due to bacteria and fungi (e. g. genital mycosis) the combination of tetracycline and Amphotericin B has proved highly effective, due to the synergistic efficacy of these two agents.

### Einleitung

Seit der Entdeckung im Jahre 1955 durch VANDEPUTTE und Mitarbeiter gehört Amphotericin B zu den markantesten Säulen der Therapie mit antibiotischen Antimykotika. Es gibt wohl keine Dermatomykose und auch keine Endomykose, bei der Amphotericin B nicht eingesetzt worden wäre, häufig mit erstaunlich gutem Erfolg, bei desolaten systemischen Mykosen mitunter als letzter Rettungsanker.

Die Weltliteratur über Amphotericin B in allen wichtigen Sprachgebieten ist fast unübersehbar umfangreich, so daß es dem behandelnden Arzt kaum gelingt, neue Entwicklungstendenzen darin zu erspähen und dem neuen Trend zu folgen.

Ein Punkt von besonderer Bedeutung muß jeder Überlegung, ob sich neue Indikationen ergeben, vorangestellt werden: Amphotericin B steht einerseits für die parenterale Therapie als sterile Reinsubstanz zur Verfügung und wird als i.v. Infusion verabreicht. Andererseits wird es aber auch rein topisch angewendet, und zwar nicht nur äußerlich, sondern auch innerlich.

Während die toxischen Reaktionen nur bei der parenteralen Zufuhr beobachtet wurden – auch da vor allem bei zu hoher Anfangsdosierung oder zu rascher Dosissteigerung –, ist Amphotericin B bei topischer Therapie praktisch atoxisch. Diese Tatsache ist viel zu wenig bekannt, so daß es schon vorgekommen ist, daß bei der oralen und peroralen Verordnung Unsicherheit aufgetreten ist, ob

wirklich keine nennenswerten unerwünschten Nebenwirkungen zu befürchten sind. Eine solche Befürchtung kann jedoch als unbedenklich zerstreut werden, da Amphotericin B aus dem Verdauungstrakt praktisch nicht resorbiert wird.

### Das Problem der Pilzbesiedlung auf Schleimhäuten

Die Ansiedelung von Pilzen, insbesondere Hefen, auf den Schleimhäuten des Respirationstraktes, des Verdauungstraktes und des Harntraktes ist seit vielen Jahren Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Während einem gesunden Menschen zugestanden wird, daß er mit einer relativ geringen Menge pathogener und apathogener Hefen ohne nennenswerte gesundheitliche Beeinträchtigung leben kann, sind Risikopatienten – Frühgeborene, Diabetiker, Leukämiker, Tumorpatienten, Immunsupprimierte u.a. – unter ungünstigen Umständen das Opfer einer Pilzinvasion, die von Schleimhautoberflächen ausgeht. Es ist deshalb nicht nur verständlich, sondern geradezu geboten, einem Eindringen der Pilze in Lymph- und Blutbahn rechtzeitig entgegenzuwirken, um eine tödlich verlaufende Pilzsepsis zu vermeiden.

Es ist nur eine relative kleine Gruppe von Pilzen, die sich auf Dauer auf den Schleimhäuten des Menschen ansiedeln und in die Pathogenese eingreifen kann. Ob die pathogenen Fähigkeiten erworben werden oder schon präformiert sind und lediglich auf geeignete Bedingungen warten, bis sie sich auswirken können, mag dahingestellt bleiben. Tatsache ist jedenfalls, daß die meisten Pilze, die als Hefen bekannt sind, diese Fähigkeit, Krankheiten auszulösen, nicht aufweisen, auch nicht unter besonderen Bedingungen.

In ähnlicher Weise, wie bei den Hutpilzen zwischen giftig und un-

\*) Dr. med. J. Runge, Arabellastraße 30, 8000 München 81

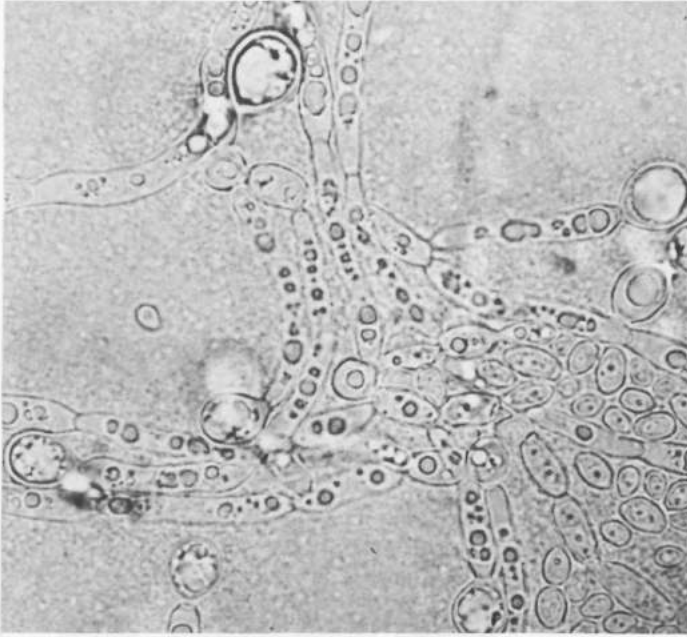


Abb. 1: Zerstörung der Blastosporen, des Pseudomyzels und der Chlamydosporen von *Candida albicans* durch Amphotericin B

giftig zu unterscheiden ist, empfiehlt sich bei den Mikropilzen die Unterscheidung in pathogen und apathogen.

Pilze mit pathogenen Fähigkeiten, z. B. *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Torulopsis glabrata*, bei Fieberkranken, die z. B. Penicillin erhalten, rechtzeitig wirksam zu bekämpfen, gehört zu den Grundsätzen der angewandten Mykologie.

Ist es bereits zum Manifestwerden von Organmykosen gekommen, dann ist das Stoppen des Pilznachschubes, der von den pilzbesiedelten Schleimhäuten ausgeht, eine der allerwichtigsten Maßnahmen, geradezu eine „conditio sine qua non“, um die Heilungsaussichten zu verbessern und Therapieversager zu vermeiden.

### Schmutzige Gärungen des Darminhaltes

Ein ganz neuer Aspekt hat sich ergeben, als bekannt wurde, daß durch Hefegärung im Magen und Darm Blutalkoholwerte bis 0,5 Promille gemessen wurden.

Man darf davon ausgehen, daß es sich bei der Gärung des Mageninhaltes und erst recht bei der Gärung der Faeces nicht um eine sogenannte „saubere“ Gärung handelt, bei der fast ausschließlich Äthylalkohol entsteht. Vielmehr werden Gärungen von Rückständen, z. B. Trester, mit diversen Verunreinigungen als „schmutzige“ Gärungen bezeichnet. Neben Äthylalkohol werden auch giftige Alkohole gebildet, z. B. Methylalkohol und Fuselöle wie Amyl- und Isoamylalkohol aus Aminosäuren (Leuzin, Isoleuzin, Valin).

### Leberbelastung durch giftige Stoffwechselprodukte von Pilzen

Wie schwer die Leber durch Mykotoxine aus Schimmelpilzen und auch Hefen – z. B. *Candida parapsilosis* – belastet wird, ist erwiesen. Dabei wird jedoch meist unterstellt, daß diese Gifte in verschimmelten Lebens- und Futtermitteln entstanden sind und erst nach dem Verzehr Mensch und Tier schädigen.

Neu ist die Überlegung, inwieweit der Organismus, insbesondere die Leber belastet wird, wenn giftige Stoffwechselprodukte direkt im Verdauungstrakt gebildet werden.

Erste Untersuchungen der Leberwerte nach konsequenter Reduzierung der Pilzkolonien im Verdauungstrakt bestätigen die Hypothese,

daß chronisch leberkranke Patienten zum Teil durch giftige Stoffwechselprodukte von Pilzen im Darm Schaden erlitten haben. In Konsequenz dieser These führt die Eliminierung der Pilze aus dem Verdauungstrakt zu einer Erholung der Leber (und möglicherweise auch anderer Organe).

### Pilzbekämpfung im Verdauungstrakt

Sie beginnt mit der Eliminierung der Pilze aus Mund und Rachen, z. B. mit Ampho-Moronal® Lutschtabletten, damit die lebenden Pilze gar nicht erst in die Speiseröhre, in den Magen und in die verschiedenen Darmabschnitte gelangen.

Diese Medikation wird ergänzt durch entsprechende Tabletten, die vor allem die Pilze im Darm abtöten. Von Amphotericin B werden alle Hefen zunächst gehemmt und dann abgetötet. Die Schädigung der verschiedenen Zellen von *Candida albicans* (Blastosporen, Pseudomyzel und Chlamydosporen) ist in **Abb. 1** zu erkennen.

Die Therapiedauer ist vom Erfolg abhängig, der durch regelmäßige kulturelle Untersuchungen im Abstand von wenigen Tagen kontrolliert werden kann.

### Nebenwirkung

Durch Hemmung und Abtötung der gärenden Hefen wird nicht nur die Alkoholproduktion gestoppt, sondern auch die Gasbildung reduziert, jedenfalls soweit sie durch die Hefen zustande gekommen war. Der Meteorismus verschwindet mehr und mehr, der Zwerchfellhochstand nimmt ab, das Roemheld-Syndrom wird günstig beeinflusst.

### Empfehlung

Wenn bei abnormen Gärungen im Verdauungstrakt Enzympräparate und Entschäumer nicht ausreichend wirksam sind, ist ein Versuch durch hefewirksame Antimykotika ratsam.

### Sekundäre Mykosen nach antibakterieller Therapie

Sekundäre Mykosen nach antibakterieller Antibiotikabehandlung fieberkranker Patienten sind vermeidbar, wenn gleich zu Beginn die unerwünschte Vermehrung pathogener Hefen durch Antimykotika unterbunden wird.

Ist z. B. eine Therapie mit Tetrazyklin geplant, dann ist die Kombination Tetrazyklin + Amphotericin B das Mittel der Wahl, um eine gefürchtete Hefekomplikation im Keim zu ersticken.

Besonderer Erwähnung bedarf die Tatsache, daß Amphotericin B die Zellmembran der Pilze so schädigt, daß das Tetrazyklin in die Pilzelle gelangt und dort das Zellplasma zerstört. In Kombination mit Amphotericin B wirkt Tetrazyklin also nicht nur gegen die Bakterien, sondern auch gegen die Pilze.

### Systemische Anwendung von Amphotericin B

Die schon in den 60er Jahren in Südamerika, z. B. in Peru, gemachte Beobachtung, daß bereits sehr kleine Dosen von Amphotericin B eine Mykose günstig beeinflussen, ist inzwischen mehrfach bestätigt worden.

Bei einschleichender Therapie mit nur wenigen mg/die (nicht pro kg Körpergewicht) kommt es vor, daß die gefürchteten Nebenwirkungen nur äußerst gering auftreten oder ganz vermieden werden können. Damit steigen die Aussichten auf langzeitige bessere Verträglichkeit und Wirksamkeit, insbesondere wenn die Amphotericin B-Therapie mit der peroralen Verabreichung von 5-Flu-Cytosin (Ancotil®) kombiniert wird und wenn man dafür sorgt, daß die Kochsalzbilanz ausgeglichen ist.

Literatur beim Verfasser



# Wirkungen von Griseofulvin in vitro und in vivo

## Action of griseofulvin in vitro and in vivo

M. FLORACK, Th. FRONZEK, H. RIETH, Düsseldorf \*) Hamburg \*\*)

### Zusammenfassung

Die Wirkung von Griseofulvin bei Dermatophyten-Infektionen des Menschen hängt einerseits von individuellen Faktoren des Patienten ab, z. B. von der Resorptionsgeschwindigkeit, vom Transport in Lymph- und Blutbahn sowie von der Ablagerung im keratinisierten Gewebe, andererseits von Wirkungen des Griseofulvins auf die Pilzzelle, die in vitro feststellbar sind.

Mikromorphologisch am auffälligsten sind der Curling-Effekt und Zellwandrupturen. Vegetatives und fruktifizierendes Myzel sind unterschiedlich griseofulvinempfindlich.

Die Dosierung bei den verschiedenen Dermatophyten-Infektionen wird diskutiert.

### Summary

The action of griseofulvin in human dermatophyte infections depends both on the individual parameters of the patient (e.g. rate of absorption, transport in the lymph and blood vessels as well as storage in keratinized tissue) and on the effects exerted by griseofulvin on the fungal cells which can be demonstrated in vitro.

The Curling effect and rupture of the cell walls are the most striking micromorphological features. Vegetative and fruiting mycelia display different sensitivities towards griseofulvin.

The dosages used for various dermatophyte infections are discussed.

### Aktueller Anlaß

In jüngster Zeit ist wieder die Frage aufgetaucht, ob durch prinzipielle Erhöhung der Tagesdosis in jedem Einzelfalle eine Verbesserung der Heilungsaussichten erreicht werden kann.

Zur Beurteilung und Beantwortung dieser Frage sind die Erfahrungen von großem Wert, die bei der Behandlung der verschiedenen Dermatophyten-Infektionen gemacht wurden. Griseofulvin wird

seit nunmehr 25 Jahren weltweit eingesetzt. Die Erfahrungen sind in zahlreichen Publikationen niedergelegt, beginnend mit der ersten Mitteilung durch Gustav RIEHL in der historischen Sitzung der Österreichischen Dermatologischen Gesellschaft am 27. November 1958 in Wien. Zur Erinnerung an dieses Ereignis, das die Griseofulvin-Ära einleitete, wurde der „Gustav-Riehl-Preis“ gestiftet und inzwischen sechsmal verliehen:

1975 Prof. W. MEINHOF, Aachen

1976 Dr. A. A. BOTTER, Haarlem

1977 Prof. O. MALE, Wien

1978 OMR Dr. H. WEITGASSER, Graz

1981 Priv.-Doz. Dr. Helge HAUCK, Erlangen

1983 Prof. M. A. ABDALLAH, Cairo

\*) Dr. M. Florack, Univ.-Hautklinik Düsseldorf, Moorenstr. 5, D-4000 Düsseldorf

\*\*) Dd. Th. Fronzek und Prof. Dr. Dr. h. c. H. Rieth, Univ.-Hautklinik Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, D-2000 Hamburg 20

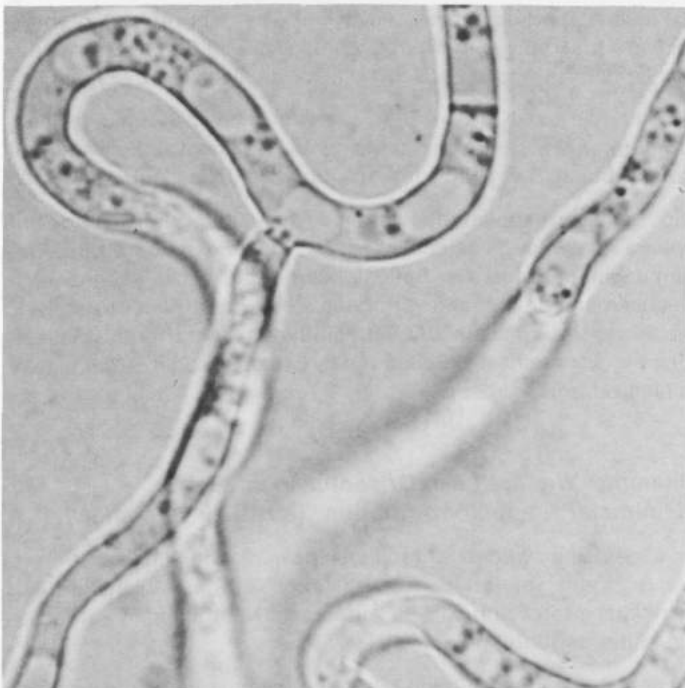


Abb. 1: Wellung der Hyphen („curling effect“) von *Microsporum gypseum* durch 1 mcg/ml Griseofulvin im Nährboden

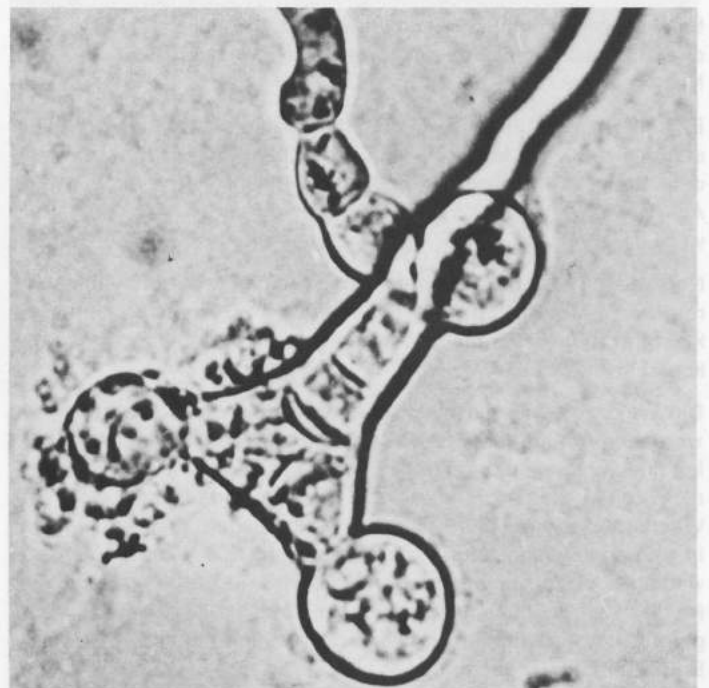


Abb. 2: Zerplatzende Keimkugel einer dreieckigen Makrokonidie von *Keratinomyces ajerjoi* durch 50 mcg/ml Griseofulvin im Nährboden

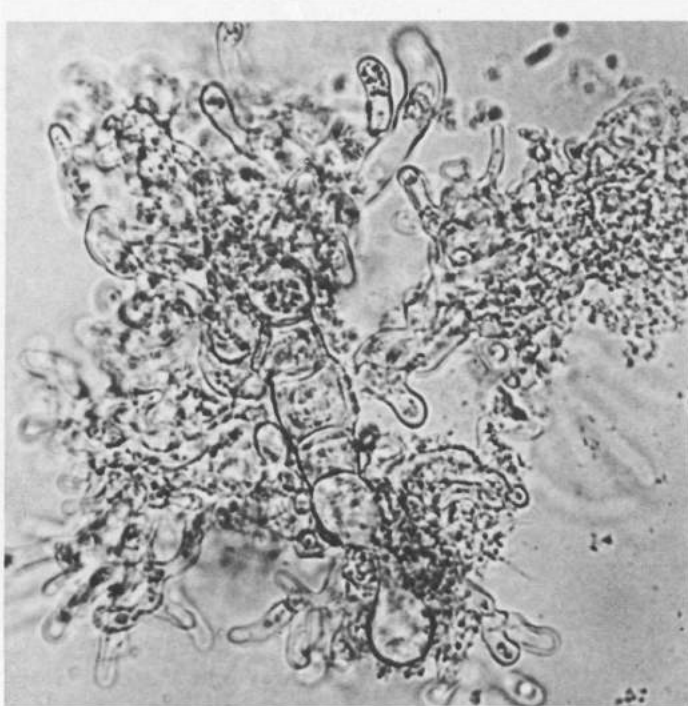


Abb. 3: Zellwandrupturen der Keimhyphen von *Microsporum gypseum* durch Griseofulvin in einer Konzentration von 20 mcg/ml im Nährboden



Abb. 4: Bizarre Verformung der aus Makorkonidien herauswachsenden Keimhyphen von *Microsporum gypseum* durch 10 mcg/ml Griseofulvin im Nährboden

### Der Curling-Effekt

Ausgangspunkt für die gesamte Griseofulvinforschung war die Beobachtung, daß ein von *Penicillium janczewskii* gebildetes Stoffwechselprodukt imstande war, bei dem Grauschimmel der Zwiebeln (*Botrytis allii*) eine Wellung der Hyphen hervorzurufen, den sogenannten Curling-Effekt (Abb. 1). Dies war 1946.

Bei höheren Konzentrationen verursacht dieser Stoff deutliche Schäden an der Zellwand mit Platzen von Keimkugeln (Abb. 2).

Bei weiteren Untersuchungen ergab sich, daß schon 1939 der gleiche Stoff aus *Penicillium griseofulvum* isoliert worden war und den Namen Griseofulvin erhielt.

Es dauerte aber bis 1958, ehe die therapeutische Wirkung des Griseofulvins bei der Meerschweinchen-Trichophytie in Lissabon auf dem Kongreß der Internationalen Gesellschaft für Humane und Animale Mykologie von GENTLES der Öffentlichkeit vorgestellt wurde.

Nun setzten allenthalben intensive Forschungen ein, um aufzuklären, wieso ein Stoff, der die Pilze in den im Gewebe erreichbaren Konzentrationen gar nicht tötet, dennoch die Abheilung einer Mykose bewirkt.

Die Wirkungsweise ist einzigartig unter allen bisher bekannt gewordenen Antibiotika: Unter der Einwirkung des Griseofulvins wellen und schlängeln und kräuseln und locken sich die Pilzfäden, einige Zellen platzen, immer neue Seitenzweige bilden sich. Die Wachstumsenergie des Pilzes wird fehlgesteuert. Während der Pilz in Schlangenlinien langsamer vorankommt als beim Geradeauswachsen, dringt er langsamer in die Tiefe des Nagels oder des Haares vor, als diese herauswachsen. Der Pilz, der noch nicht abgetötet ist, wird allmählich herausgeschoben. Ähnlich verläuft die Entpilzung bei Hauptschuppen.

Schließlich blieben nur die Mykosen der Haut, Haare und Nägel durch Dermatophyten als Indikation übrig. Dies war aber gerade

bei den oft chronisch verlaufenden Pilzkrankungen des behaarten Kopfes und der Nägel ein anfangs nur sehr ungläubig aufgenommener Fortschritt, dann aber bald schon eine wahre Sensation: Zum ersten Mal konnten Trichophytie und Mikrosporie von innen heraus behandelt werden. Die „Therapia magna sterilisans“ schien Wirklichkeit zu werden.

### Dosisabhängige In-vitro-Wirkungen

Zahlreiche Dermatophyten zeigen bei einer Konzentration von 1 mcg/ml Griseofulvin im Nährboden den Curling-Effekt. Ein solcher Pilz ist demzufolge als griseofulvinempfindlich zu bezeichnen.

Erhöht man die Konzentration um das Zehn- bis Hundertfache, dann treten andere Erscheinungen auf: Es kommt zu Zellwandrupturen (Abb. 3). Das Zellplasma tritt aus, die Zelle „läuft aus“.

Nicht geplatze Zellen erleiden eine Stimulierung im Hinblick auf üppige Ausbildung von seitlichen Verzweigungen und bizarre Verformungen mit grotesker Ballonbildung (Abb. 4). Die Seitenzweige wachsen und drehen und verformen sich, wirre Knäuel entstehen, die teilweise zerplatzen. Bei Betrachtung im Zeitrafferfilm sieht es aus, als wenn einzelne Zellen durch Explosion oder Granateneinschlag zerstört würden.

### Dilemma: Was ist beim Griseofulvin unter „Minimaler Hemmkonzentration“ (MHK) zu verstehen?

Im allgemeinen wird darunter diejenige minimale Konzentration einer Substanz verstanden, die imstande ist, das Wachstum des Testkeimes total zu hemmen. Auf festem Nährboden in Petrischalen lautet der Befund dann „kein Wachstum“.

So getestet wären zahlreiche Dermatophytenstämme griseofulvinresistent; denn bei diesen Stämmen gelingt es nicht, das Wachstum durch Griseofulvin total zu hemmen, nicht einmal mit hohen



Nicht alle Dermatophyten haben eine kurzfristige Heildauer

Griseofulvinkonzentrationen im Nährboden. Da Griseofulvin nur in geringem Maße wasserlöslich ist, fallen die Griseofulvinkristalle als Trübung des Nährbodens auf, der hohe Wasseranteile besitzt.

Um die Löslichkeit zu verbessern und Griseofulvin auch im wässrigen Nährboden in Lösung zu halten, wurde und wird Dimethylformamid (DMF) verwendet. Nun schien das Problem gelöst, bis sich herausstellte, daß dieses Lösungsmittel für sich schon ähnliche Schäden an den Dermatophyten verursachte wie Griseofulvin. 5–10% DMF im Nährboden führt zu totaler Hemmung der Pilze, auch ohne Griseofulvin.

Nur DMF-Zusätze unter 1% bleiben ohne deutliche Hemmwirkung auf die Dermatophyten; damit wird aber nicht erreicht, daß soviel Griseofulvin in Lösung bleibt, wie erforderlich ist, um eine totale Wachstumshemmung zu bewirken.

Dies ist von erheblicher praktischer Bedeutung; denn alle diese Stämme, die bei hoher Griseofulvinkonzentration noch wachsen, müßten als griseofulvinresistent bezeichnet werden. Tatsache ist jedoch, daß Mykosen, die durch hochempfindliche Stämme verursacht waren, selbst bei erhöhter Griseofulvindosierung nicht abheilen, während andere Mykosen gut abheilen, obwohl die Erreger als nur schwach griseofulvinempfindlich bewertet wurden. Der Empfindlichkeitsgrad ist also kein Anhaltspunkt für die Griseofulvindosis, die erforderlich ist, um eine Mykose zur Abheilung zu bringen.

Prüft man nun den Curling-Effekt, dann stellt sich heraus, daß alle Dermatophyten ihn schon bei sehr geringen Griseofulvindosen aufweisen. Bei weiterer Reduzierung der Griseofulvinkonzentration kommt natürlich der Augenblick, an dem unklar ist, ob es sich um eine natürlich Krümmung der Hyphen handelt oder schon um den Curling-Effekt. Für die Praxis ist eine solche Prüfung nicht geeignet.

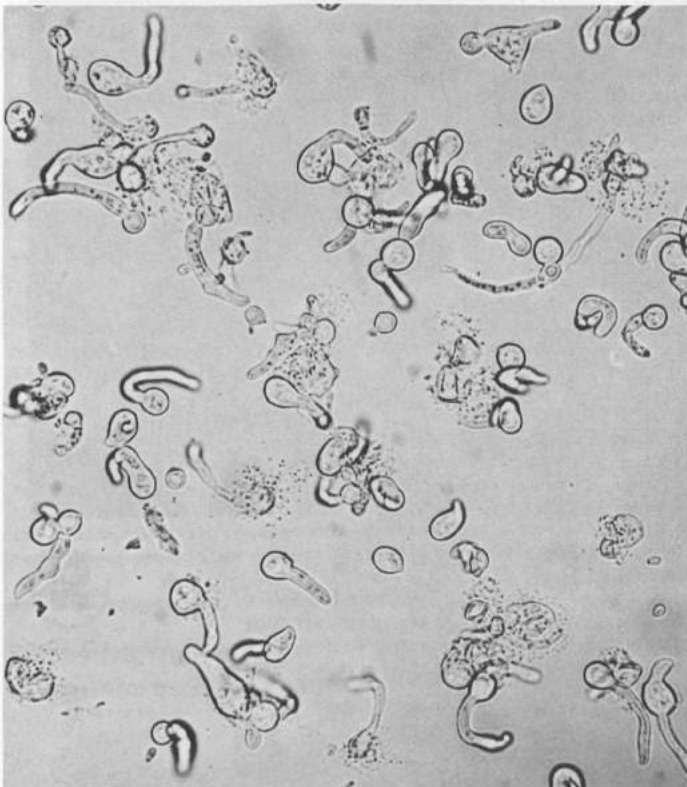


Abb. 5: Auskeimende Mikrokonidien von *Trichophyton rubrum*, zum Teil geplatzt durch 20 mcg/ml Griseofulvin im Nährboden

### Wirkung auf die Sporekeimung

Unter 20 mcg/ml Griseofulvin im Nährboden keimen die Mikrokonidien von *Trichophyton rubrum* gut aus (Abb. 5), aber ein Teil der Keimhyphen platzt, das Zellplasma tritt aus, diese Zellen gehen zugrunde. Über den Wirkungsmechanismus ist soviel bekannt, daß das Griseofulvin in den Mitosezyklus eingreift. Der Spindelapparat wird geschädigt. Griseofulvin wird an ein Protein der Mikrotubuli in der Zelle gebunden. Die antimitotische Wirkung entspricht jedoch nicht der des Colchicins. Von Bedeutung ist, daß im Verlauf der Schädigung mehrkernige Zellen entstehen, die ihren Teil zum abnormen Wachstumsverhalten beitragen.

### Unterschiedlich empfindlich: Vegetatives und fruktifizierendes Myzel

Eine Erklärung für einige Therapieversager kann in folgendem begründet sein: Nur das vegetative Myzel, das dem Pilz zur Ernährung dient, zeigt den Curling-Effekt. Das fruktifizierende Luftmyzel wächst nicht gewellt, sondern gerade, auch wenn es sich noch im Nährboden befindet (Abb. 6). Man hat den Eindruck, daß es zielstrebig aus dem Nährboden herauswächst, während das vegetative Myzel sich krümmt und in Kurven wächst.

Die unterschiedliche Determinierung einer Zelle – ob vegetativ oder fruktifizierend – entscheidet darüber, ob die Zelle auf Griseofulvin anspricht oder nicht. Es ist durchaus möglich, daß auch in vivo eine unterschiedliche Determinierung der Zellen stattfindet. Zellen dieser Art sind dann temporär griseofulvinunempfindlich. Sie nehmen aber Griseofulvin in sich auf, wie experimentell nachgewiesen wurde. Verzweigen sie sich und entsteht daraus wieder vegetatives Myzel, dann weist dieses wiederum den Curling-Effekt auf.



Abb. 6: Unterschiedliche Wirkung von Griseofulvin (6 mcg/ml) auf vegetatives und fruktifizierendes Myzel von *Trichophyton mentagrophytes*

### Schlußfolgerungen für die Praxis

Man muß davon ausgehen, daß alle Dermatophyten griseofulvinempfindlich sind. Wichtig ist also nur der Nachweis, daß ein Dermatophyt der Erreger der sichtbaren Krankheitserscheinungen ist. Eine Resistenzbestimmung dieser als Dermatophyten sicher erkannten Pilze ist ohne Bedeutung für die Therapie.

Griseofulvinagar kann aber in einer Konzentration von 1:2000 eingesetzt werden, um zwischen Dermatophyten und Schimmelpilzen zu unterscheiden. Da in einigen Fällen die Differenzierung zwischen Dermatophyten und Schimmelpilzen außerordentliche Schwierigkeiten bereitet, ist dieses Hilfsmittel manchmal diagnostisch wegweisend.

### Therapeutische Hinweise

Maßgebend für Dosierung und Behandlungsdauer bei den verschiedenen Dermatophyten-Infektionen ist der Erfahrungsschatz, der sich in 25 Jahren ergeben hat.

Zu Anfang der Griseofulvinära hatte man systematisch getestet, wie hoch die Tagesdosis sein durfte, ohne daß nennenswerte Nebenwirkungen auftraten; man ging bis 5,0 g des damals zur Verfügung stehenden Griseofulvins, verringerte aber die Dosis wieder allmählich, bis sie sich, bei einem Körpergewicht von 70 kg, bei 1,0 g täglich einpendelte.

Dieser Tagesdosis entsprechen 500 mg des später eingeführten und noch heute erhältlichen mikrofeinen Griseofulvins. Kinder erhalten, vom Körpergewicht abhängig, 10 – 12 mg/kg.

Die Tagesdosis von 500 mg wird als Standarddosis bezeichnet und im allgemeinen in Form einer einzigen Tablette\*) eingenommen. In vielen Fällen von Trichophytie, Mikrosporie und Epidermophytie reicht diese Tagesdosis zur Abheilung. Die Behandlungsdauer hängt vom Heilungsverlauf ab. Dieser wiederum ist unterschiedlich, je nachdem es sich um eine Mykose des behaarten Kopfes, des Bartbereiches, der lanugobehaarten oder der glatten Haut oder der Nägel handelt.

Bei höherem Körpergewicht als 70 kg kann die Dosis auf das Anderthalbfache bis Zweifache erhöht werden. Eine Erhöhung der Tagesdosis kann auch versucht werden, wenn die Abheilung nicht recht in Gang kommt, wenn also z. B. bei Nagelmykosen nach etwa 4 – 6 Wochen die Nägel nicht deutlich sichtbar gesund nachwachsen oder wenn bei Mikrosporie die nachwachsenden Teile des Haares noch fluoreszieren. Die Entscheidung muß von Fall zu Fall getroffen werden.

Aus Erfahrungen an größerem Krankengut läßt sich ersehen, daß in 50 – 90% der Fälle tatsächlicher Dermatophyten-Infektionen mit der Standarddosis von 500 mg täglich die Heilung erzielt werden kann. Selbst bei Nagelmykosen liegt die Heilungsquote mit dieser Dosis bei 50% oder höher.

In Fällen, die schwer auf die Behandlung ansprechen, läßt sich mit der anderthalbfachen bis zweifachen Dosis in einem Teil, der vorher nicht abzuschätzen ist, doch noch Heilung erzielen. Der dann noch verbleibende Rest, der auch bei höherer Dosis nicht abheilt, bedarf einer sorgfältigen Analyse, um abzuklären, welche Faktoren das Therapieversagen begründen.

\*) Fulcin® S 500  
Hersteller: ICI Pharma, Plankstadt

### Therapieresistenz ist nicht gleichbedeutend mit Erregerresistenz

Im Praxisalltag wird allzuleicht – in Anlehnung an die in der Bakteriologie bekannt gewordenen resistenten Keime – oder resistent gewordenen Keime – vermutet, daß bei Therapieversagen vielleicht die Dermatophyten resistent geworden seien. Von mykologischen Laboratorien wird dann „Pilzkultur mit Resistenzbestimmung“ erwartet oder verlangt. Sehr häufig sind es dann gar keine Dermatophyten, sondern Hefen oder Schimmelpilze oder gar Bakterien; bei all diesen Keimen erübrigt sich eine Resistenzbestimmung, sie sind ohnehin nicht griseofulvinempfindlich.

### Diät

Um die Griseofulvinwirkung in vivo zu erhöhen, kann versucht werden, die Resorption zu verbessern. Zu wenig Fett in der Nahrung kann für eine zu geringe Resorption mitverantwortlich sein. Auch Faserstoffe, die darmreinigend wirken, können die Resorption verbessern. Bei einem mikrosporiekranken Affen heilte die Mykose erst ab, als er besonders reichlich mit Gemüse gefüttert wurde.

### Schonend behandeln

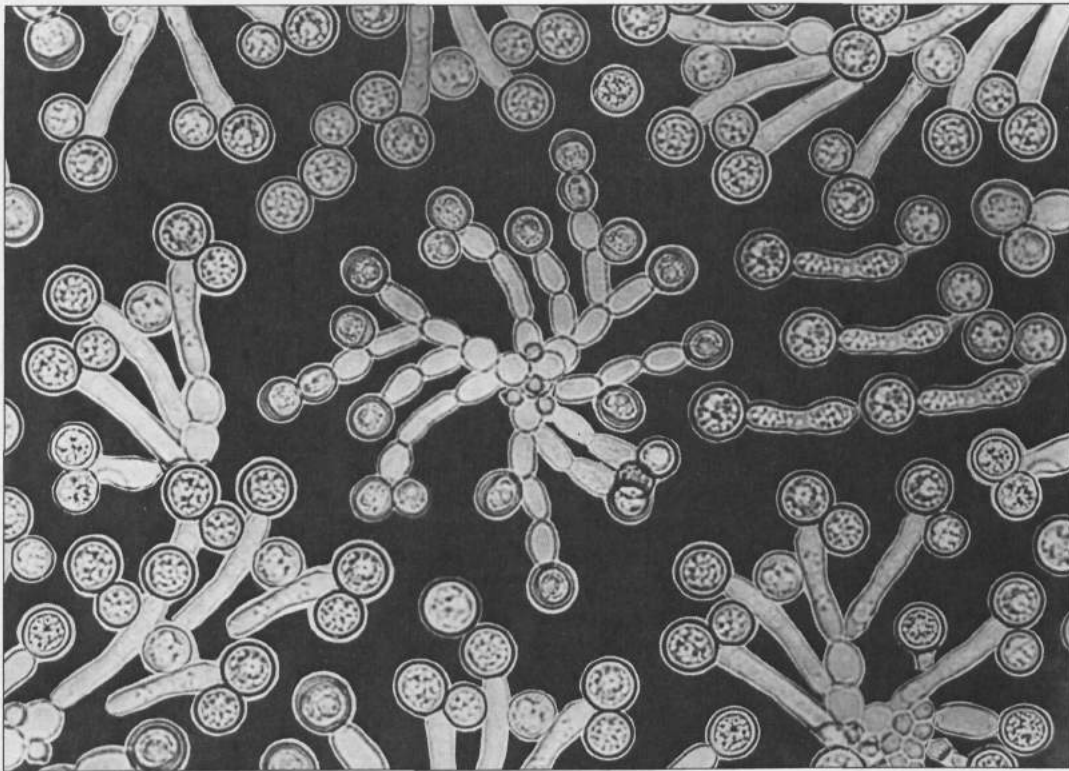
Abschließend sei betont: Um Belastungen des Organismus, insbesondere der Leber, zu vermeiden, sollte nicht eine maximale Dosierung gewählt werden und auch keine Unterdosierung, sondern *soviel wie nötig – und sowenig wie möglich*.

### Literatur

- GRISHAM, Linda M., Leslie WILSON, K. G. BENSCH: Antimitotic action of griseofulvin does not involve disruption of microtubules. *Nature* **244** (5414), 294 – 296 (1973)
- GULL, K., A. P. J. TRINCI: The effect of griseofulvin on the mitotic cycle of the fungus *Basidiobolus ranarum*. *J. gen. Microbiol.* **71** (3), XI (1972)
- GULL, K., A. P. J. TRINCI: Griseofulvin inhibits fungal mitosis. *Nature* **244** (5414), 292 – 294 (1973)
- RIETH, G.: Griseofulvin als peroral wirksames Antimykotikum. *Kongr. Ber. Wiss. Sitzg.* 27. November 1958; *Wien. klin. Wschr.* **71**, 28 (1959)
- RIETH, H.: In vitro-Beobachtungen zur Wirkungsweise des Griseofulvins. In: Götz, H. und Rieth, H.: Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962
- RIETH, H.: Die Antimykotika. In: Jadassohn, J.: *Hb. Haut- u. Geschl. krkh. Erg. werk V/1*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962
- RIETH, H.: Dermatophyten. Pathologische Wuchsformen durch Griseofulvin bei *Mikrosporum canis* (Zeitrafferfilm). *Encyclopaedia cinematographica*. Göttingen 1962
- RIETH, H.: Unterschiedliches Auftreten und Ausbleiben des griseofulvinbedingten Curling-Effektes bei vegetativem und fruktifizierendem Myzel von *Trichophyton mentagrophytes*. *Mykosen* **12**(6), 385 – 386 (1969)
- RIETH, H., K. ITO: Griseofulvin, ein oral wirksames antimykotisches Antibiotikum. *Bull. Res. Inst. Osaka (Japan)* **22**, 21 – 26 (1959)
- RIETH, H., M. REFAI: Curling-Effekt und Griseofulvinempfindlichkeit. In: *Pilzdiagnostik-Mykosen-Therapie Bd. II*, Folge 30, 4. Aufl. Notabene medici, Melsungen: Notamed-Verlag 1983
- RIETH, H., M. REFAI, H. BEGEMANN: Zur Wirkungsweise des Griseofulvins. In: *Pilzdiagnostik-Mykosen-Therapie Bd. III*, Folge 73. Notabene medici, Melsungen: Notamed-Verlag 1982
- ROOBOL, Anne, K. GULL, Ch. I. POGSON: Inhibition by griseofulvin of microtubule assembly in vitro. *FEBS Letters* **67** (67), 248 – 251 (1976)
- ROOBOL, Anne, K. GULL, Ch. I. POGSON: Evidence that griseofulvin binds to a microtubule associated protein. *FEBS Letters* **75** (1), 149 – 153 (1977)



# Diagnose und Therapie der Pilze „in situ“ – mit Mikroskopen Standard von Zeiss



Hefepilz *Candida albicans*, Montage.  
Aufnahme: Prof. Dr. Dr. Hans Rieth,  
Seminar für Mykologie, Hamburg.

Wer Pilze diagnostizieren will, muß mikroskopieren, am besten mit dem Mikroskop Standard von Zeiss. Es hat sich bei mykologischen Untersuchungen besonders bewährt:

Pilzkulturen auf Nährböden in Petrischalen können unter diesem Mikroskop bequem betrachtet und präpariert werden, weil Objektive mit besonders großem Arbeitsabstand und Kondensoren mit langer Schnittweite verfügbar sind.

Das Betrachten dermatologischer Nativ-Präparate oder gynäkolo-

gischer Ausstriche im Phasenkontrast ist ebenfalls mühelos.

Experten schwören deshalb auf Mikroskope Standard von Zeiss. Nicht zuletzt, weil es dazu auch die Aufsetzkamera MC 63 mit Belichtungsautomatik gibt.

Lassen Sie sich fachmännisch beraten, fragen Sie



Carl Zeiss  
D-7082 Oberkochen

# Differenzierende Therapie cutaner Mykosen

## Differential therapy of cutaneous mycoses

M. STEGER, Hamburg \*) und H.-H. HEINRICHS, Bergisch Gladbach \*\*)

### Zusammenfassung

Cutane Mykosen können bakteriell superinfiziert und außerdem ekzematisiert sein. Dementsprechend werden drei therapeutische Möglichkeiten aufgezeigt: Gegen eine Mono-Infektion nur durch Pilze eine monovalente Therapie mit nur einem Wirkstoff. Bei Mischinfektionen durch Pilze und Bakterien zwei verschiedene Wirkstoffe: der eine gegen Pilze, der andere gegen Bakterien. Bei ekzematösen Veränderungen wird ein dritter Wirkstoff gezielt eingesetzt.

### Summary

Cutaneous mycoses may be accompanied by bacterial infections and also eczematous changes. Accordingly there are three possible types of therapy. If there is simply a fungal monoinfection then a monovalent therapy with a single active substance should be used. If there is a mixed fungal/bacterial infection two different active substances should be employed, one directed against fungi and the other against bacteria. In the case of eczematous changes a suitable third active substance must be utilized.

Die Haut des Menschen gewinnt zunehmend an Bedeutung. Als Organ mit der größten Oberfläche – 1,6 m<sup>2</sup> – und 7% Anteil am Körpergewicht dient sie dem Schutz des gesamten Organismus und vermittelt den Kontakt zur Außenwelt. Damit gerät sie zwangsläufig auch in den Bereich der Umweltgefahren.

Physische und psychische Belastungen können die Funktion der Haut beeinträchtigen; dem gilt es entgegenzuwirken, damit die Haut nicht krank wird. Wird das Gleichgewicht zwischen angreifenden Noxen und dagegen gerichteter Abwehr nachhaltig gestört, dann kann eine ganze Skala unterschiedlicher Krankheitserscheinungen dieser Störung Ausdruck verleihen.

Nutzen Krankheitserreger, darunter hautpathogene Bakterien und Pilze, diese Schwächeperiode aus und siedeln sich an, muß ärztlicherseits geklärt werden, ob es sich um eine Mono-Infektion oder um eine Mischinfektion handelt. Die Frage ist auch, ob sich ein cutane Mykose auf ein schon bestehendes Ekzem aufpropft oder ob es durch Pilzallergene zu ekzematösen Veränderungen kommt.

### Gründe für die Zunahme cutaner Mykosen

Die größte Infektionsgefahr geht von den bereits Erkrankten aus, besonders von denen, die sich um ihre Pilzinfektion nicht kümmern und infektiöses Material um sich streuen: Hautschuppen, Haare, Nagelteilchen. Wo auch immer Pilzranke gehen, stehen, sitzen oder liegen, sie verseuchen die Umwelt und gefährden andere Menschen.

Zu wenig wird beachtet, daß die Gefahr der Pilzinfektion nicht auf die allgemein bekannten Infektionsquellen beschränkt ist, auf Schwimmbäder, Wasch- und Duschräume, Umkleidekabinen, auf Körperkontakt bei Sport und Spiel. Infektionsgefahr lauert auch im Staub und Schmutz der Straße, im Erdboden des Gartens, in Blumentöpfen, in pilzverseuchten Tierhaaren.

Zu den Gründen für die noch nicht gestoppte Zunahme der Mykosen gehört auch die Bagatellisierung des Schleimhautbefalles durch Pilze. Insbesondere die pathogenen Hefen wechseln leicht ihren Standort. Siehe hierzu die Abb. 1.

Die gegenwärtigen Schätzungen des Pilzbefalles betragen

- 10 bis 20% bei Schulkindern
- 20 bis 30% bei Erwachsenen.

In besonders gefährdeten Gruppen liegt der Verseuchungsgrad noch höher:

- 40 bis 80% bei Industriearbeitern und Bergleuten.

### Klinische und mykologische Diagnostik

Randbetonte, schuppene, im Zentrum abheilende Herde können eine oberflächliche cutane Mykose kennzeichnen. Schwieriger wird die Diagnose bei tiefen cutanen Mykosen mit Befall der Haarfollikel. Für die Therapie ist die Klärung von Bedeutung, ob nur Pilze oder nur Bakterien oder eine Mischung aus beiden das Krankheitsgeschehen unterhalten.

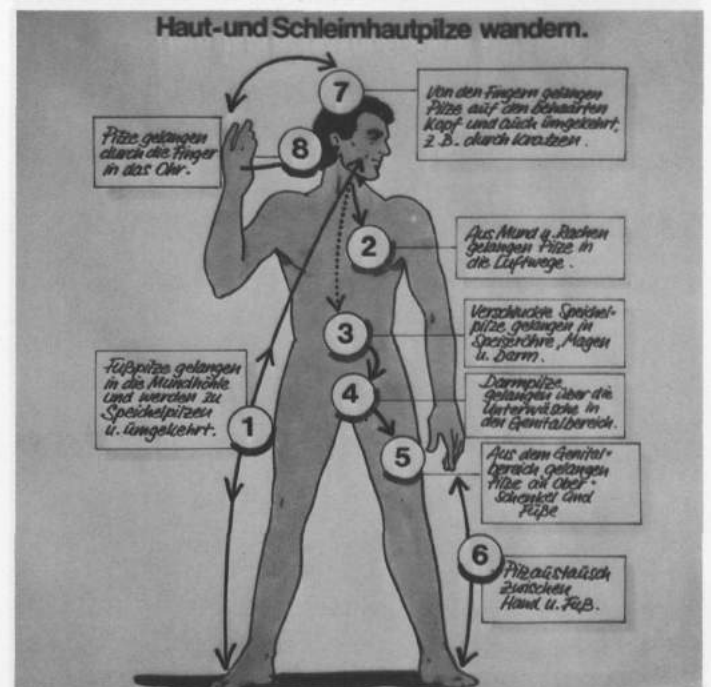


Abb. 1: Möglichkeiten des Standortwechsels pathogener Pilze

\*) Dr. med. M. Steger, Henriettenstr. 25, D-2000 Hamburg 19

\*\*) H.-H. Heinrichs, Max-Planck-Str. 2, D-5060 Bergisch Gladbach





Abb. 2: Handrückenmykose durch *Mikrosporum gypseum*

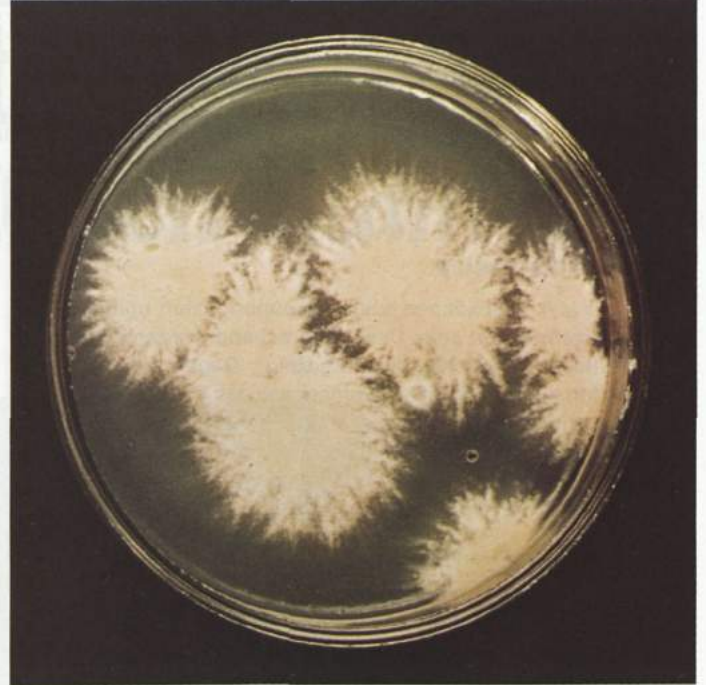


Abb. 3: Primärkultur von *Mikrosporum gypseum* auf Kimmig-Agar

Bei klinischem Verdacht ist zur Stellung einer exakten Diagnose die mykologische bzw. bakteriologische Untersuchung im Labor erforderlich, um zu klären, ob und welche Pilze und Bakterien als primäre oder sekundäre Erreger eine Rolle spielen. Nur auf dieser Basis läßt sich eine gezielte Therapie mit optimalen Heilungsaussichten durchführen.

#### Das DHS-System der Pilze

Aus therapeutischen Gründen hat es sich bewährt, die häufiger vorkommenden pathogenen Pilze in drei Gruppen einzuteilen:

D = Dermatophyten

H = Hefepilze

S = Schimmelpilze und sonstige.

Fadenbildende Pilze kommen in allen drei Gruppen vor. Aus dem Nachweis von Pilzfäden läßt sich also nicht folgern, daß es sich um Fäden von Dermatophyten handelt. Dies ist aber von praktischer Bedeutung, denn nur Dermatophyten sprechen auf eine Behandlung mit Griseofulvin, Tolnaftat oder Tolciclat an. Dermatophyten mit Fadenpilzen gleichzusetzen, ist zwar hier und da üblich, aber falsch. Dermatophyten sind zwar im botanischen Sinne Fadenpilze (Hyphomyzeten), aber die meisten Fadenpilze sind eben keine Dermatophyten.

Eine Abgrenzung zwischen Hefen und Pilzen vorzunehmen, ist deshalb unsinnig, weil Hefen ja Pilze sind. Man kann zwischen Hefen und Schimmelpilzen und Dermatophyten unterscheiden, aber nicht zwischen Hefen und Pilzen an sich.



Abb. 4: Oberflächliche Trichophytie



Abb. 5: Reinkultur von *Trichophyton verrucosum*



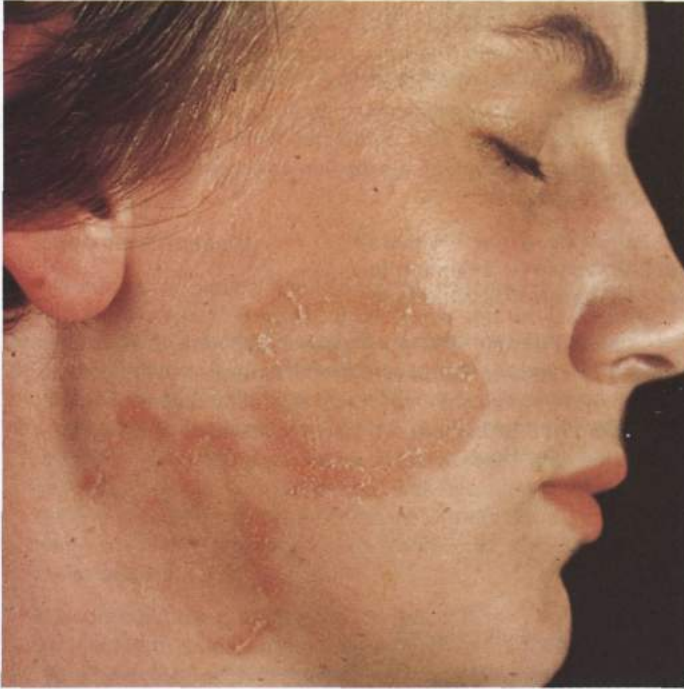


Abb. 6: Oberflächliche Trichophytie



Abb. 7: Reinkultur von Trichophyton mentagrophytes

### Antimykotika mit breitem Wirkungsspektrum

Eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Mittel gegen Pilzinfektionen stehen dem Arzt zur Verfügung, darunter auch solche, die ein breites Wirkungsspektrum haben, d. h. sie wirken gegen Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze. Es muß jedoch in jedem Falle sichergestellt sein, daß Pilze am Krankheitsgeschehen beteiligt sind. Andernfalls ist es nur ein Versuch, aus dem ex iuvantibus keine diagnostischen Schlüsse gezogen werden können.

Ein modernes Antimykotikum muß gut verträglich sein, damit der Kranke nicht zusätzlich belastet wird. Das Antimykotikum muß die Pilz abtöten und nicht nur hemmen; sonst kann der Pilz sich wieder erholen und weiter schaden, wenn die Behandlung unterbrochen oder abgebrochen wird.

Das Antimykotikum muß tief eindringen, um auch in der Tiefe in ausreichender Konzentration wirksam zu sein. Andernfalls kann die Mykose immer wieder aufflackern.

Die Wahl der Zubereitungsform hängt vom Ort und dem Stadium der Erkrankung ab. Creme oder Lösung kommen am häufigsten in Betracht. An schwer zugänglichen Stellen erleichtert Spray die Behandlung. Besonders umweltfreundlich ist Pumpspray ohne Treibgas, wie es neuerdings für die antimykotische Therapie zur Verfügung steht.

### Mono-Therapie und Kombinations-Therapie

Ist eine Hauterkrankung nur durch Pilze verursacht, z. B. eine Mikrosporie des Handrücken (Abb. 2) durch *Mikrosporum gypseum*



Abb. 8: Bakteriell superinfizierte Fußmykose



Abb. 9: Kulturbild einer Mischinfektion



(Abb. 3), dann ist die pilztötende Wirkung die entscheidende Eigenschaft des Antimykotikums.

Auch bei Krankheitserscheinungen im Gesicht kann es sich um reine Pilzinfektionen handeln, z. B. um eine oberflächliche Trichophytie (Abb. 4) durch den Erreger der „Rinderflechte“, Trichophyton verrucosum (Abb. 5), oder um eine ähnliche cutane Mykose (Abb. 6) durch Trichophyton mentagrophytes (Abb. 7).

Sind aber Bakterien am Krankheitsgeschehen ursächlich beteiligt, ob primär oder sekundär, muß in der Alltagspraxis oft dahingestellt bleiben, dann verkürzt die frühzeitige Berücksichtigung auch dieser ätiologischen Komponente die Behandlungsdauer.

Gerade bei Fußmykosen handelt es sich in vielen Fällen um Mischinfektionen (Abb. 8) durch Pilze und Bakterien (Abb. 9).

Komplizierte Krankheitsbilder mit starker Entzündung, Mazeration, unerträglichem Juckreiz und Ekzematisierung zeigen wenig Heilungstendenz, wenn nur die eine oder andere ätiologische Komponente im Therapieplan berücksichtigt wird.

Bakteriell superinfizierte, mykotische Ekzeme der Extremitäten heilen nur ab, wenn eine nach dermatologischen Grundsätzen aufgebaute kombinierte Therapie durchgeführt wird, die alle ätiologischen Faktoren berücksichtigt. Dabei ist es für die Compliance von Vorteil, wenn die am meisten störenden Beschwerden – Juckreiz und hochgradige Entzündung – möglichst rasch gebessert werden.

### Resümee

Eine differenzierende Therapie cutaner Mykosen basiert auf der Tatsache, daß außer den Pilzen auch andere ätiologische Komponenten am Krankheitsgeschehen beteiligt sein können. Deshalb ist je nach Ursachenlage eine unterschiedliche Therapie zu empfehlen, entweder monovalent, als Zweier- oder als Dreierkombination, mit anderen Worten:

- bei 1 Ursache – nur 1 Wirkstoff
- bei 2 Ursachen – 2 Wirkstoffe
- bei 3 Ursachen – 3 Wirkstoffe.

Bei unkomplizierten cutanen Mykosen richtet sich der nur eine Wirkstoff in erster Linie gegen die Pilze. Zwei verschiedene Wirkstoffe sind wirksam gegen Pilze und Bakterien, und die Dreierkombination wirkt gegen Pilze, Bakterien und gegen ekzematöse Veränderungen der Haut.

Als Beispiele seien genannt:

- Gegen eine Mono-Infektion durch Pilze – Mono-Baycuten
- Gegen Infektionen durch Pilze und Bakterien – Baycuten SD
- Gegen Pilze, Bakterien und Ekzeme – Baycuten.

## für alle Luft- und Wassermänner...

**A. Reis**

I. Bigemann · K. Corelli · V. Eibl  
M. Jozowicz · N. Krimmer · D. Krüger  
E. Laitke · H. Mahnel · L. Meyer-Noack  
K. Scherb · M. Schöbel · A. Terveen

# ANODISCHE OXIDATION IN DER WASSER- UND LUFTHYGIENE

Entkeimung, Entgiftung und Desodorierung durch anodischen Elektronenentzug

**G-I-T Verlag  
Darmstadt**

Das Buch „ANODISCHE OXIDATION IN DER WASSER UND LUFTHYGIENE“ faßt die Ergebnisse umfangreicher wissenschaftlicher Forschungen zusammen. Ausgehend von der Pionierarbeit von Prof. Dr. med. A. Reis stellen renommierte Wissenschaftler verschiedener Universitätsinstitute und der Industrie ihre eigenen Untersuchungsergebnisse dar. Diese zeigen die positive Wirkung des anodischen Elektronenentzugs bei der Entkeimung und Desinfektion von Wasser, dem Schadstoffabbau, der Entfärbung und der Desodorierung. Neben der Darstellung des Grundprinzips und der physikalisch-chemischen Grundlagen der anodischen Oxidation enthält das Buch bakteriologische und virulogische Untersuchungen, Arbeiten über den Abbau chemischer Strukturen und spezieller Meßtechniken. Hervorzuheben ist der experimentelle Nachweis des Entzugs der freien Energie durch die anodische Oxidation ohne Zusatz chemischer Substanzen. Weitere Anwendungen sind bei der Aufbereitung von Luft und im medizinischen Bereich zu sehen. Das Buch berichtet ferner über den praktischen Einsatz der anodischen Oxidation in Kombination mit konventionellen Wasseraufbereitungsverfahren sowie über die vielfältigen Einsatzgebiete.

### ●●●●●●●● COUPON ●●●●●●●●

Hiermit bestelle ich \_\_\_\_\_ Exemplare  
**A. Reis**  
**Anodische Oxidation in der Wasser- und Lufthygiene**  
 zum Preis von DM 130,- (2. Auflage)

Name \_\_\_\_\_

Straße \_\_\_\_\_

Wohnort \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_ Unterschrift \_\_\_\_\_

G-I-T Verlag Ernst Giebeler · Abt. Buchhandel · Postf. 11 05 72 · D-6100 Darmstadt

# Karies-Candidose des Milchgebisses bei Kleinkindern

## Candidosis in small children with severe Caries

W. E. WETZEL\*), A. SZIEGOLEIT\*\*), C. WECKLER\*), Gießen

### Zusammenfassung

Die mikrobiologische Analyse der Mundschleimhautabstriche von jeweils 10 Kindern ohne Karies, mit fortgeschrittener Karies und mit kariös-ostitischem Milchgebiß, bei denen zusätzlich die kariös erweichte Zahnschubstanz, bzw. das eitrig-e Exsudat untersucht wurde, erbrachte in allen Fällen massenhaft Bakterien der sog. physiologischen Mundflora. Während von keinem der kariesfreien Kinder Pilze der Gattung *Candida* anzüchtbar waren, war mit einer Ausnahme bei allen Kindern mit fortgeschrittener Karies *Candida* nachweisbar, in den pathologischen Zahn- und Kieferläsionen meist massenhaft.

Die Untersuchung zeigt, daß fortgeschrittene Karies bei Kleinkindern, deren Entstehung durch Nahrungsüberzuckerung eindeutig gefördert wird, mit einer Besiedelung der Mund-Höhle durch Pilze der Gattung *Candida* einhergeht, wobei die kariösen Herde und kariös-ostitischen Abszesse das bevorzugte Biotop zu sein scheinen. Es ist wahrscheinlich, daß die Pilze ihrerseits das Fortschreiten der Karies fördern als ein zusätzlicher Faktor im Rahmen der etablierten Kariespathogenese, die sich im wesentlichen auf die Wirkung von *Streptococcus mutans* stützt. Die Untersuchung zeigt darüber hinaus, daß von Karies ausgehende ostitische Prozesse ebenfalls von Bakterien und Pilzen besiedelt sind.

### Summary

Microbiological analyses of gingival swabs from groups of 10 children without caries, with severe caries and with dental abscesses were performed and the corresponding pathological lesions were characterized in parallel. In addition to the normal oral flora, *Candida* was found in the cultures of 19 of 20 children with progressive caries. *Candida* was also found in abundance in cultures from dental and bone lesions of these children. By contrast, *Candida* was never cultured from gingival swabs obtained from children without caries.

Thus severe caries in small children which is favoured by excessive sugar consumption appears to be paralleled by a colonization of the oral cavity with *Candida* and in particular of the dental lesions. Consecutively *Candida* may contribute to the progress of the caries lesion as an additional factor alongside with *Streptococcus mutans*.

Orientierende mikrobiologische Untersuchungen zur Candidabesiedelung der Mundhöhle bei jeweils 10 Kleinkindern zwischen 1 und 6 Jahren mit kariesfreiem, kariösem und kariös ostitischem Milchgebiß ergaben in allen Fällen Pilzfreiheit bei den Probanden mit ausschließlich gesunden Zähnen. Bei Patienten mit kariösem Gebiß war in 9 Fällen die entnommene erweichte Zahnschubstanz und in 7 Fällen auch der Speichel mit Sproßpilzen der Gattung *Candida* durchsetzt. Hatte die kariöse Milchzahnzerstörung bereits zu ostitisch periapikalen Befunden geführt, so waren die entnommenen Fistel- und/oder Pussekrete generell und der Speichel bei 9 Kindern mit Pilzen besiedelt.

### 1. Problemstellung

Vorausgegangene Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zur mikrobiellen Besiedelung eitrig-er Fistelsekrete bei Kleinkindern mit „Zuckertee-Karies“ [7] hatten bereits den Hinweis auf eine massive Durchsetzung mit Bakterien der aeroben und fakultativ anaeroben Mundflora sowie auch mit Pilzen der Gattung *Candida* ergeben.

Diese Ergebnisse widerlegten drastisch die noch häufig vertretene Lehrmeinung, daß eitrig-e Sekrete aus der Region periapikal erkrankter Zähne steril seien. Gleichzeitig verdeutlichten sie den Zusammenhang zwischen massiver kariöser Gebißzerstörung und reduziertem Allgemeinbefinden. Wobei in der Klientel unserer kleinen Patienten die Symptome allgemeiner Schwächung und Infektanfälligkeit geradezu zuverlässig durch Extraktion dieser devitalen und im Kieferknochen vereiterten Milchzähne bei inzwischen über 100 Fällen behoben werden konnten.

Es stellte sich jedoch die Frage, ob die massive Besiedelung der eitrig-er Exsudate mit *Candida* nur eine Folge des kariösen Zahnerfalls war oder ob Pilze der Gattung *Candida* eventuell direkt zur frühen kariösen Milchzahnzerstörung beitragen. Deshalb wurden vergleichende Untersuchungen zur Candidabesiedelung der Mundhöhle bei Kindern mit kariesfreiem, kariösem und kariös-ostitischem Milchgebiß durchgeführt.

### 2. Probanden

Bei den Kindern mit kariesfreien Gebissen (Gruppe 1) handelte es sich um solche, bei denen bis zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nie Karies diagnostiziert worden war. Das heißt, der dmf-T-Wert, also die Summe der erkrankten (decayed = d), fehlenden (missing = m) und gefüllten (filled = f) Zähne mußte den additiven Wert „Null“ ergeben. Um biologische Einflußgrößen ausschließen zu können, stellten wir jede Probandengruppe aus fünf Mädchen und fünf Jungen zusammen.

Gruppe 2 umfaßte Kinder, deren Milchgebiß ausschließlich kariöse Zähne oder infolge Karies gefüllte Zähne aufwies. Gruppe 3 bestand aus Kindern mit periapikalen Zahnerkrankungen (Fisteln oder submucöse Abszesse) an einem oder mehreren kariös-zerstörten Milchzähnen.

### 3. Mikrobiologische Untersuchungen

Orientierende mikrobiologische Untersuchungen des Speichels wurden bei allen Probanden vorgenommen. Der Speichelausstrich erfolgte auf jeweils drei Nährmedien in Petrischalen:

1. Blutplatte (Columbia Agar Base, Oxoid, mit 5 Prozent defibriertem Hammelblut).

\*) Prof. Dr. W. E. Wetzel und Zahnärztin C. Weckler, Funktionsbereich Kinderzahnheilkunde, Zentrum für ZMK-Heilkunde, Schlängenzahl 14, 6300 Gießen

\*\*) Dr. A. Sziegleit, Institut für Mikrobiologie, Schubertstr. 1, 6300 Gießen



2. Schokoladenagar (Tryptic Soy Agar, Difco, mit 7,5 Prozent defibriniertem Hammelblut – im Warmwasserbad gerade bis zur bräunlichen Verfärbung erhitzt).
3. Sabouraud-Agar (Difco) zur Anzucht von Pilzen.

Tab. 1: Bakterien- und Pilzbesiedlung des Speichels bei Kindern mit kariesfreien Milchgebissen

Kind		Gingivaabstrich (Speichel)		
Alter in Monaten	Geschlecht	Streptokokken Viridans-Gruppe	Sproßpilze Candida-species	sonstige Keime
37	m	x x x	–	Streptokok. (nicht haemolys.) x x Neiss. species x x Corynebakterien x Staph. albus x
66	f	x x x	–	Streptokok. (nicht haemolys.) x x Corynebakterien x x Neiss. species x Staph. albus (x) Staph. aureus (x)
34	f	x x x	–	Streptokok. (nicht haemolys.) x Neiss. species x Corynebakterien x Staph. albus x
37	f	x x x	–	Neiss. species x Corynebakterien x Staph. aureus x Staph. albus x Streptokok. haemolys. A (x)
36	f	x x x	–	Streptokok. (nicht haemolys.) x x Neiss. species x x Corynebakterien x x Haemophilus infl. x Staph. aureus x
28	m	x x x	–	Corynebakterien x x Neiss. species x x
22	f	x x x	–	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x Corynebakterien x x x Neiss. species x x Staph. aureus x
55	m	x x x	–	Streptokok. (nicht haemolys.) x x Neiss. species x x Staph. aureus x x Sarzinen x Haemophilus species x
46	m	x x x	–	Streptokok. (nicht haemolys.) x x Haemophilus species x Neiss. species x
26	m	x x x	–	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x Neiss. species x x Corynebakterien x x Staph. aureus x

Zeichenerklärung:

x x x = massenhaft; x x = viel; x = wenig; (x) = vereinzelt;  
m = männlich; f = weiblich

Bei den Kindern der Gruppe 2, mit kariösem Milchgebiß, schloß sich außerdem die Entnahme erweichter Zahnschubstanz unter Verwendung eines sterilen Löffelexcavators an. Bei den kleinen Patienten der Gruppe 3 wurde das eitrige Exsudat aus Fisteln oder eröffneten Abszessen mit einem sterilen Tupfer entnommen.

Der Ausstrich der kariösen Substanzen (Gruppe 2) und der eitrigen Exsudate (Gruppe 3) erfolgte dann, wie oben beschrieben, ebenfalls auf drei Nährböden.

Die Platten wurden anschließend bei 37°C bebrütet und nach 24 und 48 Stunden beurteilt.

Die Keimbestimmung nahmen wir gemäß den Maßstäben der Diagnostik von Respirationstrakterkrankungen entsprechend den Methoden des Manual of Clinical Microbiology; LENNETTE et al. vor [3]. Sie beschränkte sich auf aerobe und fakultativ anaerobe Bakterien. Auf eine Spezifizierung der vergrünenden Streptokokken wurde verzichtet. Die Differenzierung der Candidaarten wurde mit Hilfe des API 20 Candidasystems vorgenommen. Zusätzlich legten wir das relative Verhältnis der Keime zueinander in den Angaben „massenhaft“ bis „vereinzelt“ vorkommend fest.

#### 4. Befunde

Das Ergebnis der Speicheluntersuchungen der Kleinkinder mit kariesfreien Gebissen wird in Tab. 1 dargestellt: Neben massenhaft vergrünenden Streptokokken waren in unterschiedlicher Quantität die üblichen Keime aerober und fakultativ anaerober Mundflora vertreten, wie nichthämolisierende Streptokokken, Corynebakterien, Neisseria species, Staphylococcus albus und Staph. aureus. Dreimal konnten zusätzlich Keime der Gattung Haemophilus und einmal Streptokokken der Gruppe A identifiziert werden.

Auffällig war, daß keines der 10 Kinder dieser Gruppe eine Pilzbesiedlung mit Candida-Arten aufwies.

Das Ausmaß der mikrobiellen Besiedlung der Mundhöhle bei kariös geschädigten Gebissen läßt sich aus Tab. 2 ableiten: Neben den zu erwartenden Streptokokken enthielten 9 von 10 erweichten Zahnschubstanz Candida. Die Spezifizierung ergab siebenmal Candida albicans, einmal Candida tropicalis und einmal Candida pseudotropicalis. Im Vergleich dazu waren in den Speichelabstrichen derselben Probanden nur in 7 Fällen Candida in jeweils geringerer Anzahl vertreten. Das Bild der sonstigen Keime wich kaum von dem der Kinder mit kariesfreien Zähnen ab.

Geradezu obligatorisch war die Anwesenheit von Hefen in den eitrigen Exsudaten bei den Probanden aus Gruppe 3. Tab. 3 zeigt, daß bei 8 Kindern Candida albicans und bei je einem Kind Candida tropicalis und C. pseudotropicalis auftraten. Sogar der Speichel war nur in einem Fall ohne Pilzbesiedlung. Zusätzlich war, wie auch in Gruppe 2, ein deutlicher Unterschied bei der Menge vorhandener Pilze zwischen eitrigen Exsudaten und Speichel zu beobachten.

Bezeichnend für die Schwere der Gebißzerstörung dürfte in die Tatsache sein, daß sich im jugendlichen Kieferknochen neben Candida auch immer massenhaft Streptokokken und unterschiedliche Mengen weiterer Keime der physiologischen Mundflora befanden.

#### 5. Diskussion

Auffälligstes Ergebnis unserer vergleichenden Studie war das unterschiedliche Vorhandensein von Candida im Mund von Kindern mit und ohne Karies. Während mit einer Ausnahme bei allen untersuchten Fällen mit fortgeschrittener Karies Pilze aus den Zerfallsherden oder eitrigen Exsudaten meist massenhaft anzüchtbar waren, gelang der Pilznachweis bei keinem einzigen kariesfreien Kind. Geht man von der gesicherten Prämisse aus, daß eine zivilisationsbedingte Nahrungsüberzuckerung die Entstehung kariöser Prozesse stark fördert [8], so könnten unsere Befunde zusätzlich auf eine

Tab. 2: Bakterien- und Pilzbesiedelung der kariös erweichten Zahnschubstanz und des Speichels bei Kindern mit kariösem Milchgebiß

Patient		Kariös erweichte Zahnschubstanz			Gingivaabstrich (Speichel)		
Alter in Monaten	Geschlecht	Streptokok. Viridans-Gruppe	Sproßpilze Candida-species	sonstige Keime	Streptokok. Viridans-Gruppe	Sproßpilze Candida-species	sonstige Keime
42	m	x x x	x x x C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x	x x x	(x) C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) x x Corynebakterien x x Neiss. species x x
50	f	x x x	x x x C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x	x x x	x x C. albicans	Neiss. species x x Corynebakterien x x
22	m	x x x	x x x C. tropicalis	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x Neiss. spec. x x Staph. aureus x x Corynebakterien x Staph. albus x	x x x	(x) C. tropicalis	Neiss. species x x Streptokok. (nicht haemolys.) x x Staph. aureus x Staph. albus x
53	m	x x	x x x C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x Corynebakterien x	x x x	-	Neiss. species x x Corynebakterien x x Staph. aureus (x)
49	f	x x x	x x x C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x Corynebakterien x x Staph. aureus x x	x x x	(x) C. albicans	Neiss. species x x Corynebakterien x x Staph. aureus x x
44	f	x x x	x C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) x x Corynebakterien x x Staph. aureus x x	x x x	-	Corynebakterien x x Streptokok. (nicht haemolys.) x Neiss. species x Pneumokokken x
24	m	x x x	-	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x Neiss. spec. x x Staph. aureus x x Corynebakterien x x	x x x	-	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x Neiss. species x x Staph. aureus x x Corynebakterien x x
33	m	x	x x x C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) x	x x x	x x C. albicans	Neiss. species x x Corynebakterien x x Pneumokokken x Staph. aureus x
38	f	x x x	x x x C. pseudo-tropicalis	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x Corynebakterien x Neiss. spec. x Staph. aureus x Staph. albus x	x x x	x C. pseudo-tropicalis	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x Neiss. species x x Corynebakterien x Staph. albus (x)
36	f	x x x	x x x C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) x x x	x x x	(x) C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) x Corynebakterien x Neiss. species x

Zeichenerklärung:

x x x ≙ massenhaft; x x ≙ viel; x ≙ wenig; (x) ≙ vereinzelt; m = männlich; f = weiblich

nahrungsabhängige Besiedelung der Mundhöhle mit Pilzen hinweisen. Das mengenmäßige Vorherrschen in den kariösen Kavitäten und den eitrigen Exsudaten weist diese Herde als bevorzugtes Biotop für Pilze der Gattung Candida innerhalb der Mundhöhle aus.

Hefen der Gattung Candida gelten als fakultativ pathogene Keime [1] und sind in einem unausgesuchten Kollektiv erwachsener Personen in etwa 50% auf der Mundschleimhaut nachweisbar [6]. Ihre Fähigkeit der Zuckerverwertung, sowohl unter aeroben als auch anaeroben Bedingungen, stellt nicht nur einen diagnostischen Parameter dar [5], sondern trägt darüber hinaus über die Säurebildung zu einem weiteren pH-Abfall im Krankheitsherd bei [2]. Dadurch wird die dominierende Rolle von Streptococcus mutans in der Pathogenese der Kariesläsion nicht in Frage gestellt. Unsere

Befunde bestätigen aber die von RHEINWALD aufgestellte These eines kooperativen Prozesses [4], an dem Pilze der Gattung Candida sicherlich einen Anteil haben.

Besondere Beachtung verdient darüber hinaus die Tatsache, daß die Pilze sich nicht nur in kariöser Zahnschubstanz und nekrotischem Pulpagewebe festsetzen, sondern auch in den jugendlichen Kieferknochen gelangen. Keime, die in der Mundhöhle als apathogene Saprophyten einzustufen sind, da sie in ihrem Invasionsvermögen durch intakte Schleimhäute mit immunologischer Barriere gehemmt werden, sind in der nicht epithelialisierten Knochenhöhle durchaus in der Lage, eine Infektion mit weiterer Gewebszerstörung zu erzeugen. Über den dann freien Zugang zum Gefäßsystem sind Einflüsse auf den Gesamtorganismus nur eine logische Folge.



Tab. 3: Bakterien- und Pilzbesiedelung der eitrigen Exsudate und des Speichels bei Kindern mit ostitisch-kariösem Milchgebiß

Patient		Fistelexsudat/Pus			Gingivaabstrich (Speichel)		
Alter in Monaten	Geschlecht	Streptokok. Viridans-Gruppe	Sproßpilze Candida-species	sonstige Keime	Streptokok. Viridans-Gruppe	Sproßpilze Candida-species	sonstige Keime
55	m	xxx	xxx C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) xxx Staph. aureus (x)	xxx	(x) C. albicans	Staph. albus xx Streptokok. (nicht haemolys.) xxx Corynebakterien xx Neiss. species xx Staph. aureus x
55	m	xxx	xxx C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) x Corynebakterien (x)	xxx	-	Neiss. species xx Corynebakterien xx Haemophilus species xx
35	f	xxx	xxx C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) xxx Corynebakterien xx Staph. aureus xx	xxx	x C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) xxx Corynebakterien xx Neiss. species xx Staph. aureus x
38	f	xxx	xxx C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) xxx	xxx	(x) C. albicans	-
43	m	xxx	xx C. tropicalis	Streptokok. (nicht haemolys.) xxx Corynebakterien xx Staph. albus xx	xxx	(x) C. tropicalis	Streptokok. (nicht haemolys.) xx Corynebakterien xx Neiss. species xx Staph. albus x
57	m	xxx	xxx C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) xxx Corynebakterien xx Neiss. spec. x	xxx	xx C. albicans	Corynebakterien xxx Streptokok. (nicht haemolys.) xx Haemophilus species xx Pneumokokken x
45	m	xxx	xxx C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) xxx Neiss. spec. xx Staph. albus xx Staph. aureus x	xxx	(x) C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) xxx Neiss. species xx Staph. albus xx Staph. aureus x
53	f	xxx	xxx C. pseudotropicalis	Streptokok. (nicht haemolys.) xxx Staph. aureus x	xxx	(x) C. pseudotropicalis	Streptokok. (nicht haemolys.) xx Neiss. species xx Corynebakterien xx Staph. aureus (x)
33	f	xxx	xxx C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) xxx	xxx	(x) C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) x Neiss. species x Corynebakterien x
56	f	xxx	xxx C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) xxx Corynebakterien xx Neiss. spec. x Staph. albus x Staph. aureus (x)	xxx	(x) C. albicans	Streptokok. (nicht haemolys.) xx Corynebakterien xx Neiss. species xx Haemophilus species xx Staph. albus x

Zeichenerklärung:  
 xxx = massenhaft; xx = viel; x = wenig; (x) = vereinzelt; m = männlich; f = weiblich

Literatur

[1] BECKER, R., MORGENROTH, K.: Pathologie der Mundhöhle. Thieme Verlag, Stuttgart 1979  
 [2] BUDDECKE, E.: Biochemische Grundlagen der Zahnmedizin. Verlag W. de Gruyter, Berlin 1981  
 [3] LENNETTE, E. H., E. H. SPOULDING, I. P. TRUANT: Manual of Clinical Microbiology (Second Edition) Soc. for Microbiology, Washington 1976  
 [4] RHEINWALD, U.: Zum Kariesproblem – Ist die „chemisch-parasitäre“ Lehrmeinung noch berechtigt? Zahnärztl. B.-Württemberg 10, 146 (1982)  
 [5] RIETH, H.: Hefe-Mykosen; Erreger – Diagnostik – Therapie. Verlag Urban u. Schwarzenberg, München 1979  
 [6] SAUERWEIN, E.: Kariologie. Thieme Verlag, Stuttgart 1974  
 [7] WETZEL, W.-E., A. SZIEGOLEIT, C. WECKLER: Candida-Besiedelung im jugendlichen Kieferknochen bei Kleinkindern mit „Zuckertee-Karies“. Kinderarzt 13, 1203 (1982)  
 [8] MARSH, Ph.: Oral Microbiology. Th. Nelson and Sons Ltd. 1980

# „mykorapid“ – mykologische Schnelldiagnostik in der Gynäkologie

„mykorapid“ – rapid mycological diagnostic in gynaecology

H. ARABIN\*), H. MALICKE, Siegen \*\*)

## Zusammenfassung

Das „mykorapid“-System dient dem schnellen kulturellen Nachweis von Hefepilzkrankungen in Gynäkologie und Geburtshilfe; es bietet sich aber auch als diagnostisches Hilfsmittel in der Pädiatrie und Allgemeinmedizin an. Es besteht aus einem Mini-Inkubator, dem Nährmedium in einer 50 ml Stechampulle, sterilen Einmal-Röhrchen und sterilen Wattestäbchen. Diese einfache Methode erbrachte bei rund 4000 Untersuchungen zuverlässige und rasche Ergebnisse.

## Summary

The „mykorapid“ system is used for the rapid cultural identification of yeast diseases in gynaecology and obstetrics; it can, however, also be employed as a diagnostic aid in paediatrics and general medicine. The system consists of a mini-incubator, culture medium in a 50 ml ampoule with a piercable lid, disposable sterile test tubes and sterile cotton-carrier. This simple method produced rapid reliable results in approximately 4000 tests.

Das „mykorapid“-Set (Abb. 1) ergänzt nicht nur das Nativpräparat, sondern ersetzt es auch in vielen Fällen. Weil es im Verhalten einer isotonischen Lösung gleichkommt, ist es möglich, das Präparat auch noch nach Stunden wie ein Nativpräparat für die Vitalzytologie, Trichomonadeniagnostik (diese halten sich mindestens 24 Stunden beweglich und erkennbar) und zur Beurteilung von bakteriellen Begleitkeimen zu verwenden.

Das „mykorapid“-System ist den bisher bekannten Schnelltests, die in Platten- oder Röhrchenform vorliegen, in zeitlicher Hinsicht eindeutig überlegen, da die Vermehrungsgeschwindigkeit der Hefen in flüssigen Medien wesentlich höher ist als auf festen Nährböden. Auch die Sicherheit ist wesentlich größer, da bei der mikroskopischen Beurteilung bei unserem Verfahren Verwechslungen von Bakterien mit Hefen ausgeschlossen sind.

Der wesentliche Bestandteil unserer Schnellkultur ist eine modifizierte Bierwürzelösung, von der etwa 1 – 2 ml in Röhrchen abgefüllt werden und auf 37 °C im Mini-Inkubator vorgewärmt werden. Das Vaginalsekret wird blind aus der Scheide durch spiralförmige Windungen von der Portio bis zum Introitus vaginae mittels eines sterilen Wattestäbchens entnommen. Dieses wird in die Nährlösung gebracht und im Mini-Inkubator weiter bebrütet. Die erste Beurteilung erfolgt nach 6 Stunden durch Auftupfen des Watteträgers mit Vaginalsekret plus Nährlösung auf einen Objektträger, der anschließend mit einem Deckglas versehen wird.

Lassen sich jetzt Sproßzellen, eventuell auch Pseudomyzelien nachweisen, ist die Verdachtsdiagnose „Genitalmykose“ bestätigt. Gelegentlich läßt sich auch Keimschlauchbildung feststellen, was auf die Gattung *Candida albicans* hinweist. Falls sich nach 6 Stunden noch keine Sproßzellen nachweisen lassen, erfolgt die zweite und endgültige Beurteilung nach 24 Stunden.

Nur in Ausnahmefällen ist eine weitere Beobachtung nach 48 – 72 Stunden ratsam: wenn es sich um Abstrich aus der Mundhöhle und aus dem Ano-rectal-Gebiet handelt; hier ist das Wachstum durch starke bakterielle Verunreinigung erfahrungsgemäß verlangsamt, so daß die Kultur bei vorzeitiger Beurteilung zu falsch negativen Ergebnissen führen kann!

## Ablauf der mykologischen Schnelldiagnostik (Abb. 2)

Findet man im mikroskopischen Präparat außer den typischen Sproßzellen auch Pseudomyzelien, das sind aus mehr oder weniger länglichen bis langgestreckten Blastosporen (= Sproßzellen) bestehende Gebilde, die ein aus echten Fäden bestehendes verzweigtes oder nicht verzweigtes Myzel vortäuschen, so handelt es sich um die Gattung *Candida*. Die Gattung *Candida* umfaßt weit über 100 Arten, von denen in der Gynäkologie am häufigsten vertreten sind:

*Candida albicans*  
*Candida guilliermondii*  
*Candida krusei*  
*Candida parapsilosis*  
*Candida pseudotropicalis*  
*Candida stellatoidea*  
*Candida tropicalis*

Etwa 90% aller in der Gynäkologie gefundenen Hefen gehören zur Gattung *Candida*, wobei wiederum die Art *Candida albicans* im Verhältnis 8:2 zu anderen Arten gefunden wird.

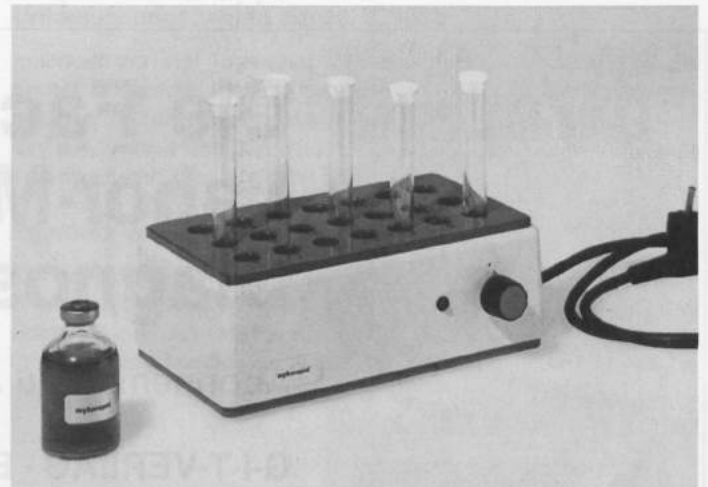


Abb. 1: Das „mykorapid“-Set

\*) Dr. med. Hans Arabin, Frauenarzt, Luisenstr. 15, D-5900 Siegen 21

\*\*) Dr. med. Heinz Malicke, Frauenarzt, Koblenzer Straße 5, D-5900 Siegen 1



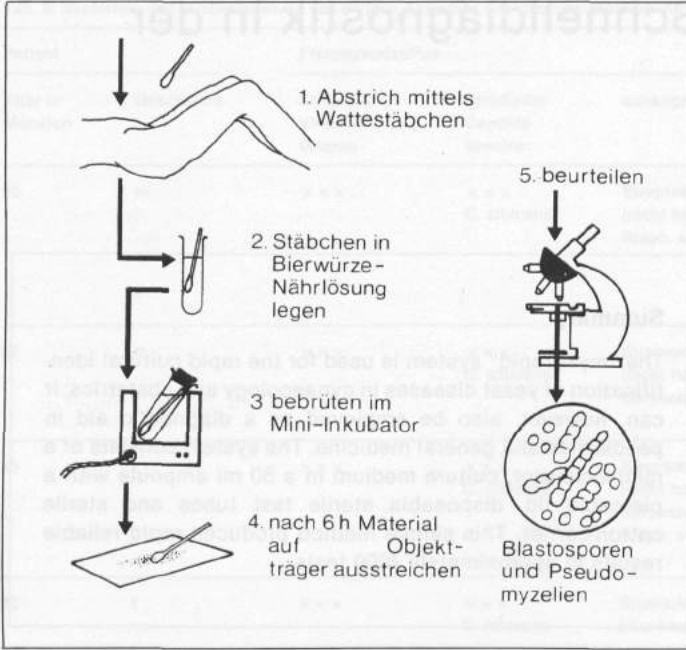


Abb. 2: Ablauf der mykologischen Schnelldiagnostik

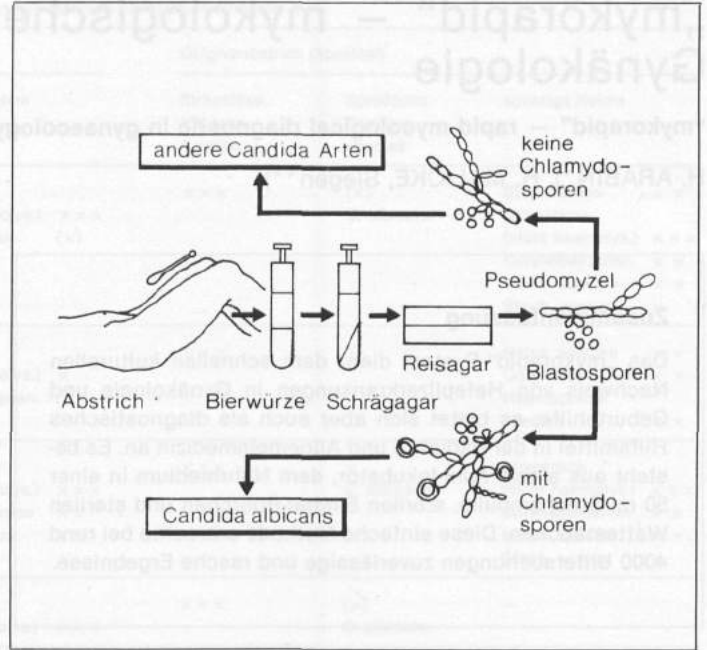


Abb. 3: Ablauf der weiteren mykologischen Differenzierung

Weitere Hefegattungen, die in der Gynäkologie eine Rolle spielen sind: *Torulopsis* (z. B. *Torulopsis glabrata* und *Torulopsis candida*, früher *famata*) sowie seltener *Trichosporon* und *Rhodotorula*. Auch perfekte Hefen wie *Saccharomyces cerevisiae* (Bäckerhefe) findet man gelegentlich. Außerdem imponiert durch hefeartiges Wachstum der Milchscheimel *Geotrichum candidum*. Er läßt sich häufig nach dem Verzehr von Milchprodukten nachweisen und gilt ebenso wie *Saccharomyces*-Arten als apathogen. Auch die apathogenen Arten lassen sich gut durch die hefewirksamen Antimykotika eliminieren. Werden diese Hefen jedoch aus Krankheitsherden gezüchtet, so ist eine weitere Differenzierung der Pilze in der herkömmlichen Art vorzunehmen, um Mischinfektionen mit anderen, pathogenen Hefen auf die Spur zu kommen.

Das weitere Vorgehen durch Überimpfung auf einen festen Nährboden, z. B. KIMMIG-Agar, dann auf Reisagar zur weiteren Differenzierung, erläutert **Abb. 3**.

Wichtig ist, daß die „Wärmekette“ von der Vagina bis in den flüssigen Nährboden voll erhalten bleibt. Der Haupteffekt bei dem Verfahren besteht darin, daß in dem Tupfer zelluläre Bestandteile des Vaginalsekrets in ihrem ursprünglichen Milieu und Zusammenhang enthalten sind, die durch die thermischen und isotonischen Bedingungen des Mediums weitgehend erhalten bleiben. Darüber hinaus führt das Medium den vorhandenen Sproßzellen sowie Nährstoffe zu, daß diese mit einem schnellen Wachstum reagieren. Durch dieses Verfahren ist es möglich, spätestens am Tage nach der Untersuchung einer Patientin eine gezielte antimykotische Therapie einzuleiten und damit unzumutbare Wartezeiten und unwirtschaftliche „überbrückende“ Behandlungen zu vermeiden. Zusammenfassend stellen wir fest: In den eigenen Praxen wurden bislang rund 4000 mykologische Untersuchungen mit dieser Methode durchgeführt. Die Erfahrung hieraus lehrt, daß kein anderes früher angewandtes Verfahren die einfache Handhabung, die Zuverlässigkeit und das zeitlich rasche Ergebnis übertrifft.

**GIT**  
**Labor-Medizin** 1983  
4. Ausgabe

IN DIESEM HEFT: Studie über den Vergleich von Analyseproblemen - Anwendung biochemischer Chromatographie in der Hormonbestimmung - Trichotrichen-unterstütztes Blauschwarz im Labor - Möglichkeiten zur Computer-gestützten Diagnostik - Tagesproben - Aus der Technik - Report - Termine

# Die Fachzeitschrift für Labor-Medizin und Diagnostik

Abonnement (6 Ausgaben jährlich) DM 63, –

**G-I-T-VERLAG · ERNST GIEBELER · 6100 DARMSTADT**

# Trichophytie der Handfläche durch *Trichophyton erinacei* vom Igel

Trichophytosis of the palm of the hand due to *Trichophyton erinacei* from hedgehog

P. SCHMIDT-LÖFFLER, Vera SPLANEMANN, Hamburg \*)

## Zusammenfassung

Infektionen durch den für Igel typischen Dermatophyten *Trichophyton erinacei* treten nach Kontakt mit den Stacheln oder der Schnauze des Igels vorwiegend an Hand und Unterarm auf.

In der Praxis eines Hautarztes wurden fünf derartige Fälle innerhalb eines Jahres diagnostiziert. Eine Handflächeninfektion verlief besonders akut, fast explosionsartig.

Auf Blutagar wuchs der Erreger bei 37 °C rascher als auf Kimmig-Agar bei Zimmertemperatur.

## Summary

Infections caused by the dermatophyte *Trichophyton erinacei*, which is typical of the hedgehog, occur mainly on the hand and lower arm after contact with the spines or snout of the hedgehog.

Five such cases were diagnosed in a dermatologist's practice within the space of a year. One infection of the hand surface was particularly acute and proceeded almost explosively.

The pathogenic organism grew on blood agar at 37 °C more rapidly than on Kimmig agar at room temperature.

## Einleitung

Seitdem im Praxislabor des niedergelassenen Hautarztes routinemäßig mikroskopische und kulturelle mykologische Untersuchungen durchgeführt werden, entpuppen sich Hauterkrankungen als Mykose, die wie rein bakterielle Infektionen aussehen. Die innerhalb weniger Tage erstellte richtige Diagnose mit gezielter Frühtherapie führt früher zur Abheilung als ungezielte Behandlungsversuche und wirkt dadurch kostendämpfend.

Am Beispiel von fünf Fällen läßt sich zeigen, daß wildlebende Tiere, in diesem Falle Igel, an Hautmykosen erkranken, die man allgemein für Zivilisationskrankheiten hält.

## Eigene Beobachtung

Am 22. 9. 1983 kam ein 51jähriger Patient in die Praxis und erklärte, eine Erkrankung der Haut in der linken Handfläche verschlimmere sich trotz Behandlung mit einer Paste von Tag zu Tag. Die Erscheinungen hätten vor einer Woche begonnen, nachdem er einen Igel aufgehoben habe und es hierbei zu einem intensiven Kontakt der Igelstacheln mit der Haut der linken Handfläche gekommen sei. „Schon Minuten später“, so berichtete der Patient bei der Erstuntersuchung, seien kleine rote Punkte auf dem später erkrankten Hautbezirk der linken Handfläche aufgetreten. Von dort aus entwickelte sich in den nächsten Tagen die Hauterkrankung und dehnte sich trotz desinfizierender Maßnahmen und trotz Lokalbehandlung mit Sterosanpaste rasch weiter aus.

## Befund am 22. 9. 1983

Nachdem der provisorische Verband von der linken Handfläche entfernt ist, zeigt sich folgender Befund: Die Haut über dem auf ca. 6 cm Durchmesser ausgedehnten Bezirk ist bis auf einen Randbezirk abgelöst und stark gerötet (Abb. 1). Der Randbezirk weist flottierende, sich lösende Hautareale auf und läßt teils blasige Reaktionen erkennen. Nach Abheben der Blasendecken – der Befund ist fast einer Verbrühungsreaktion vergleichbar – finden sich milchig trübe Sekrete.

## Diagnostik

Als erstes erfolgen mikroskopische Untersuchungen der randständig sich ablösenden Haut. Bei der Direktuntersuchung des aufbereiteten Kalilaugenpräparates lassen sich massenhaft Pilzfäden erkennen.

Sodann werden auf Kimmig-Schrägagar (in der Praxis selbst gegossen) Hautbestandteile in drei Röhrchen verimpft. Außerdem wird eine Blutagarplatte (Hersteller Heipha, Heidelberg) im Austrichverfahren mit dem oben beschriebenen Sekret beimpft.

Wie üblich, wird der Kimmig-Schrägagar bei Raumtemperatur beobachtet. Die Bebrütung der Blutagarplatte erfolgt – ebenfalls wie üblich bei Anzucht von Bakterien – im Brutschrank bei 37 °C.

## Therapie

Im Anschluß an die diagnostischen Maßnahmen wird ein Verband mit Batrafen®<sup>1)</sup> angelegt. An den folgenden Tagen wird die Behandlung mit Tonoftal® N Creme<sup>2)</sup> im Wechsel mit Batrafen Creme verordnet.

## Untersuchungsbefund am 26. 9. 1983

Innerhalb von vier Tagen hat sich eine rasche Besserung des Befundes eingestellt. Die teils bullösen, teils vesikulösen Erscheinungen und die flottierenden Hautfetzen im Randbezirk des Rundherdes der linken Handfläche haben sich bis auf geringfügige Reste zurückgebildet bzw. abgelöst (Abb. 2).

## Ergebnis der kulturellen Untersuchung

*Kimmig-Schrägagar*: Tägliches Ablesen der am 22. 9. 1983 beimpften Röhrchen. Erst am 29. 9. 1983 erkennt man in einem der drei Röhrchen drei sehr kleine Kolonien mit feinen strahligen Ausläufern. Nur sehr langsames Wachstum an den darauffolgenden Tagen.

\*) Dr. med. P. Schmidt-Löffler, Langelohstr. 158, D-2000 Hamburg 58; MTA Vera Splane-mann, Univ.-Hautklinik, Martinistr. 52, D-2000 Hamburg 20

1) Hersteller: Cassella-Riedel, 6000 Frankfurt  
2) Hersteller: Essex, 8000 München





Abb. 1: Handflächen-Trichophytie durch *Trichophyton erinacei* bei einem 51jährigen Mann, 8 Tage nach Anfassen eines Igels

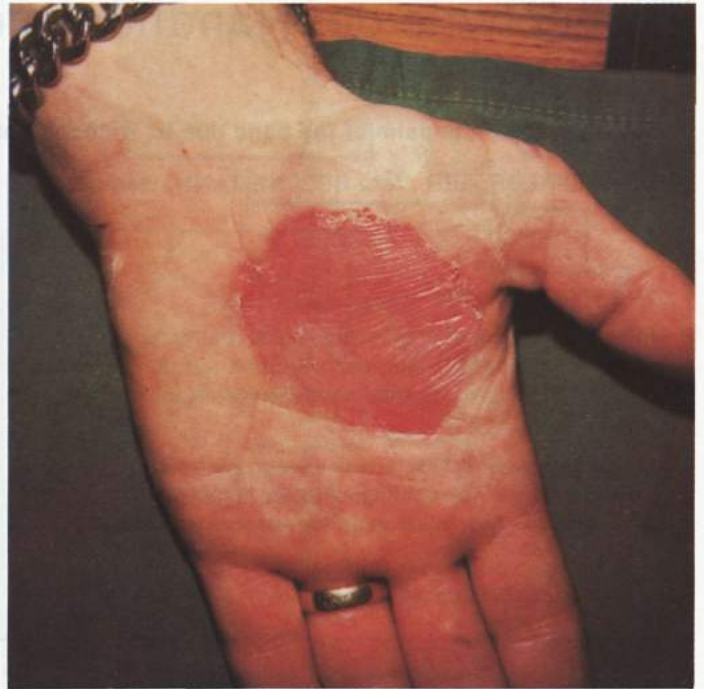


Abb. 2: Die Handfläche aus Abb. 1 nach viertägiger topischer Therapie mit Batrafen Creme und Tonoftal-N Creme im Wechsel

**Blutagar:** Die Ablesung am 23. 9. 1983, also nach 24 Std., läßt zunächst eine Kolonie eines Staphylokokkenstammes erkennen. Daneben finden sich aber bereits Andeutungen von kleinsten, dunkel erscheinenden, sternförmigen Kolonien, die sich in den folgenden Tagen schnell vergrößern und zusammenfließen (Abb. 3).

#### Identifizierung

Die Bestimmung des Pilzes erfolgte aufgrund der makroskopischen und mikroskopischen Merkmale sowie der Pigmentbildung.



Abb. 3: Blutagarplatte mit einer Mischkultur aus *Staphylococcus aureus* und *Trichophyton erinacei* nach 5tägiger Bebrütung bei 37 °C

Verglichen wurde der Stamm mit mehreren Stämmen aus der Mykothek im Mykologischen Laboratorium der Universitäts-Hautklinik Hamburg-Eppendorf. Gute Dienste leistete dabei die sehr ausführliche und sorgfältige Beschreibung in der Arbeit von KLINGMÜLLER, HEYMER und SOBICH.

Als mykologische Diagnose ergab sich *Trichophyton erinacei* (Abb. 4). Diese Art wird heute als selbständig aufgefaßt und nicht mehr als Variante von *Trichophyton mentagrophytes*.

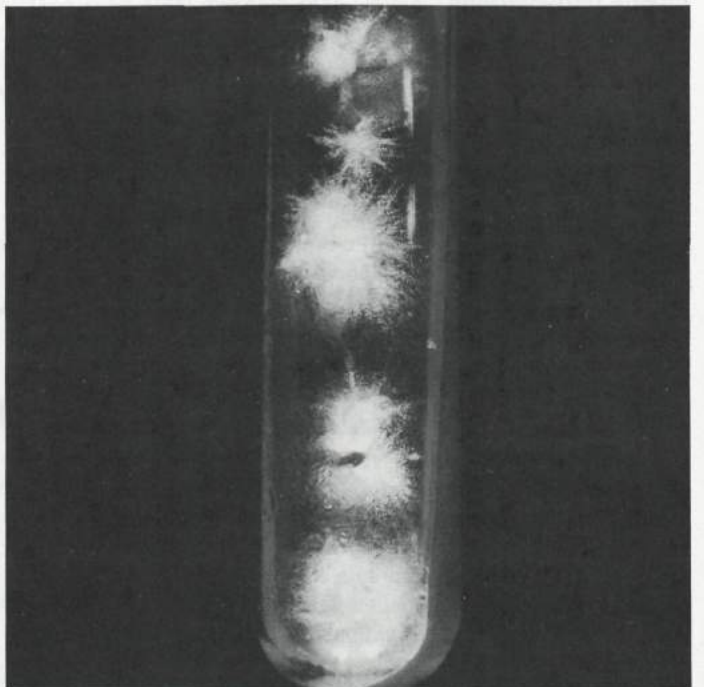
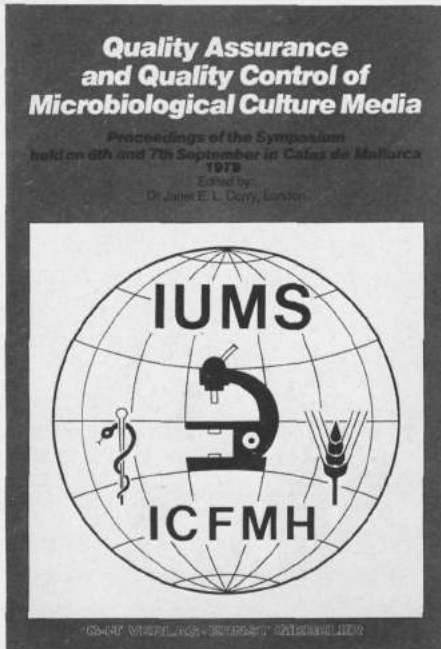


Abb. 4: Primärkultur von *Trichophyton erinacei* auf Kimmig-Agar nach 14tägiger Bebrütung bei Zimmertemperatur, aus Hautmykose isoliert

# Qualitätssicherung von Nährmedien



Das Buch enthält (in englischer Sprache) die Referate und Kommentare anlässlich eines internationalen Symposiums, das im Auftrag der International Union of Microbiological Societies, International Committee on Food Microbiology and Hygiene und mit finanzieller Unterstützung der Merck'schen Gesellschaft für Kunst und Wissenschaft stattfand und sich mit dem zentralen Thema der Qualitätssicherung von Nährmedien für die Mikrobiologie befaßte. Im allgemeinen Teil werden nach einer Übersicht über Qualitätssicherung und -kontrolle, ihre Probleme und die Notwendigkeit international anerkannter Methoden einige Methoden vorgestellt und kommentiert, so beispielsweise die Beurteilung ökologischer Merkmale zur Überprüfung von Produktivität und Selektivität eines Nährbodens, ferner die MILES-MISRA-Methode zur Bestimmung der Anzahl kolonienbildender Einheiten, ein Standard-Test zur Beurteilung von Produktivität und Selektivität in flüssigen Nährmedien und die Anwendung der Stomacher sowie der Spiral Plate Methode in der Lebensmittelmikrobiologie.

Im speziellen Teil werden Qualitätskontrollen bei Spezialmedien für einzelne Bakterien- und Pilzarten behandelt. Den Abschluß bildet eine historische Darstellung von Selektivmedien für Bakterien und Pilze.

## Bestellung

Hiermit bestelle ich:

Exemplar(e)

J. E. L. Corry,

**Quality Assurance  
and Quality Control  
of Microbiological  
Culture Media**

186 Seiten, DM 29,-,  
ISBN 3-921956-17-X

Stempel

Datum

Unterschrift

G-I-T Verlag Ernst Giebeler · Postfach 11 05 72 · D-6100 Darmstadt 11

## Trichophytie der Handfläche

### Kommentar

Wie schon die früher beschriebenen Fälle gezeigt haben, kommt es bei Infektionen durch *Trichophyton erinacei* zu einem Erkrankungsverlauf, der sich in seiner Akuität und seinem zeitlichen, nahezu explosionsartigen Ablauf mit einer Impetigo oder auch mit einer Candidosis im intertriginösen Bereich vergleichen läßt. In dem jetzt beschriebenen Fall traten offenbar schon am selben Tag bald nach dem Kontakt mit den Igelstacheln („Minuten später“) Krankheitserscheinungen auf.

Das ungewöhnlich rasche Wachstum von Pilzkolonien auf Blutagar – in der gleichen Zeit wie die Entwicklung von Bakterienkolonien – ist sehr auffällig und korreliert mit der offenbar hochgradigen Kontagiosität und der raschen Ausbreitung „in vivo“.

### Abheilung

Unter der angegebenen topischen Therapie mit Batrafen und Tonofal-N im Wechsel erfolgte die völlige Abheilung innerhalb von drei Wochen.

### Prophylaxe

Um Ansteckungen vorzubeugen, sollte man nach Anfassen von Igelstacheln und auch von kleinen Nagetieren, wie z. B. Meerschweinchen, Syndets mit antimyzeptischer Wirkung zum Händereinigen verwenden.

### Literatur

- COLLINGE, C. A., Ph. STOCKDALE, W. GREGORY: A mycological study of *Arthroderma benhamiae* from the African hedgehog. *Sabouraudia* 12, 227 – 236 (1974)
- ENGLISH, M. P., C. D. EVANS, M. HEWITT, R. P. WARN: Hedgehog ringworm. *Brit med. J.* i, 149 – 151 (1961)
- ENGLISH, M. P., P. MORIS: *Trichophyton mentagrophytes* var. *erinacei* in hedgehog nests. *Sabouraudia* 7, 118 – 121 (1969)
- KLINGMÜLLER, G., Theresia HEYMER, Edeltraud SOBICH: *Trichophyton-mentagrophytes*-var.-*erinacei*-Infektion vom Igel. *Hautarzt* 30, 140 – 143 (1979)
- LA TOUCHE, C. J., R. A. FORSTER: Spontaneous infection in the hedgehog (*Erinaceus europaeus*) by a variety of *Trichophyton mentagrophytes* (Robin Blanchard. *Sabouraudia* 2, 143 – 145 (1963)
- MARPLES, M. J., J. M. B. SMITH: The hedgehog as a source of human ringworm. *Nature* 188, 867 (1960)
- MARPLES, M. J., J. M. B. SMITH: *Trichophyton terrestre* as a resident in hedgehog skin. *Sabouraudia* 2, 100 – 107 (1962)
- RIETH, H., A. Y. EL-FIKI: Renaissance der animalen Mykologie. *Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr.* 71, 391 – 394 (1958)
- SMITH, J. M. B., M. J. MARPLES: *Trichophyton mentagrophytes* var. *erinacei*. *Sabouraudia* 3, 1 – 10 (1963)
- SCHMIDT-LÖFFLER, P., I. EFFENDY, Vera SPLANEMANN: Hautmykosen durch Igelpilze. *Notabene medici* 13, 391 – 394 (1983)



**Reminiszenz:****Strahlenpilzforschung in Deutschland  
Der Rudolf-Lieske-Förderpreis****Reminiscence:****Ray fungus research in Germany  
The Rudolf-Lieske-Prize**

H. RIETH, Hamburg \*)

**Zusammenfassung**

Rudolf LIESKE hat bereits 1921 in einem von der Öffentlichkeit wenig beachteten Buch die bakterizide Wirkung von Strahlenpilzen (Aktinomyzeten) beschrieben. 112 Strahlenpilzstämmen, die er dem Centraalbureau voor Schimmelcultures in Baarn (Holland) anvertraut hatte, sind während des Zweiten Weltkrieges verloren gegangen. Zur Erinnerung an Rudolf Lieske wurde jetzt ein Förderpreis gestiftet.

**Summary**

Rudolf Lieske had already described the bactericidal action of ray fungi (Actinomycetes) in 1921 in a book which received very little public attention. 112 strains of ray fungi which he had given to the Centraalbureau voor Schimmelcultures in Baarn (Holland) were lost during the course of the Second World War. A prize has now been founded in memory of Rudolf Lieske.

**Einleitung**

Antimykotika aus Strahlenpilzen, z. B. Nystatin, Amphotericin B und Natamycin gehören zu den Standardpräparaten, die sich seit mehr als zwei Jahrzehnten in der Behandlung der Dermatomykosen und Endomykosen bewährt haben und weiter bewähren. Die Entdeckung des Nystatins im Jahre 1950 hatte der Antimykotika-Forschung seinerzeit großen Auftrieb gegeben.

Die Strahlenpilze gerieten damit erneut in den Blickpunkt des Interesses, nachdem sie durch die Entdeckung der bakteriziden Wirkung des Streptomycins bereits Aufsehen erregt hatten. Der Entdecker des Streptomycins, Selman A. WAKSMAN, wurde 1952 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Die Öffentlichkeit sieht in solchen Leistungen gern einmalige Höhepunkte, Geistesblitze, geniale Einfälle und bewundert sie als schöpferische Tat eines Einzelnen.

Im Dunkeln dagegen bleiben oft die Vorläufer, die nicht Geschichte machten. Die Geschichte geht über sie hinweg. Zu ihnen gehörte Rudolf LIESKE (Abb. 1). Sein Lebensweg ist exemplarisch für viele überaus bescheidene, unerhört fleißige, forschende Wissenschaftler, die ein Goldkorn in ihrer Ackerkrume haben und es gering schätzen. Sie machen sich nichts draus und machen nichts draus.

Wie schreibt LIESKE 1921? „Die Fähigkeit mancher Strahlenpilze, Bakterien aufzulösen, wurde mit Hilfe von Agarplatten untersucht, denen eine Aufschwemmung von *Staphylococcus pyogenes aureus* zugesetzt worden war. Die bakterienlösende Wirkung der Strahlenpilze zeigt sich dann durch das Auftreten einer hellen Zone in dem leicht getrübbten Agar.“

Hatte FLEMING das Buch von LIESKE gelesen, als er 1929 ebensolche hellen Zonen um einen Penicilliumstamm herum beobachtete?

Weiter schreibt LIESKE 1921: „Daß von Strahlenpilzen ein bestimmter extrazellulär wirkender Stoff ausgeschieden wird, läßt sich dadurch beweisen, daß in Agarkulturen in ziemlich weitem Umkreise einer Strahlenpilzkolonie fremde Organismen abgetötet werden. Daß es sich bei dieser Erscheinung nicht lediglich um eine



Abb. 1: Rudolf LIESKE (1886 – 1950), Autor des Buches „Morphologie und Biologie der Strahlenpilze“ aus dem Jahre 1921

Entziehung der Nährstoffe durch den Strahlenpilz handelt, geht unter anderem aus der Tatsache hervor, daß die meisten Organismen im Umkreis der Strahlenpilzkolonie sich nicht nur nicht entwickeln können, sondern daß bereits vorhandene Bakterien aufgelöst werden und gänzlich verschwinden.“

Wörtlich heißt es auf Seite 142: „Der aerobe, weiße Luftsporen bildende Stamm 12 löste z. B. auf die angegebene Weise folgende Bakterienarten: *B. coli*, *B. typhi*, *B. paratyphi B*, *B. dysenteriae y*, *Vibrio cholerae*, *V. Metschnikow*, *V. albensis*, *B. prodigiosum*, *B. fluorescens*, *Staphylococcus pyogenes aureus*, *St. albus*, *Sarcina lutea*, *B. pneumoniae* Friedländer, *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*. Eine untersuchte Rosa-Hefe wurde ebenfalls von Stamm 12 gelöst.“

Mit dem Hinweis auf die Rosa-Hefe ist zum ersten Male eine antimykotische Wirkung erwähnt.

Im Jahre 1944 wurde von Selman A. WAKSMAN das Streptomycin entdeckt, ein Stoffwechselprodukt aus *Streptomyces griseus*. Dieser Strahlenpilz heißt 1921 in dem Buch von LIESKE *Actinomyces griseus*; es ist ein im Erdboden häufig vorkommender Aktinomyzet.

\*) Prof. Dr. Dr. h. c. H. Rieth, Univ.-Hautklinik Hamburg-Eppendorf

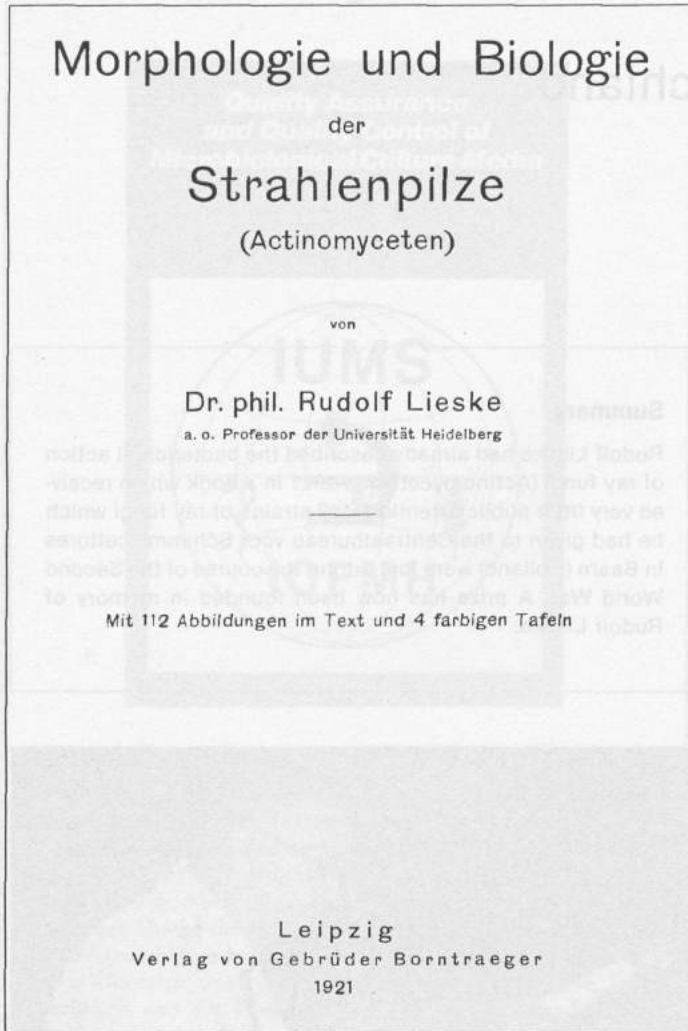


Abb. 2: Titelseite des Buches (Actinomyceten), in dem zum erstenmal über die „bedeutende bakterizide Wirkung“ der Strahlenpilze berichtet wurde

### Zur Nomenklatur der Strahlenpilze

Die Benennung der Strahlenpilze ist ein klassisches Beispiel dafür, daß in Ost und West zwei völlig verschiedene Sprachen gesprochen werden. Einige Beispiele: In der West-Systematik, die sich nach WAKSMAN und seinen Mitarbeitern richtet, sagt man *Streptomyces griseus*; in der Ost-Systematik, die auf KRASSILNIKOV, Moskau, zurückgeht, wird derselbe Strahlenpilz als *Actinomyces globisporus streptomycini* bezeichnet. Der im westlichen Schrifttum als *Actinomyces israelii* bekannte Erreger der klassischen Aktinomykose heißt im Osten *Proactinomyces israeli*. Alle Vertreter der umfangreichen westlichen Gattungen *Streptomyces* und *Nocardia* sind in der Ost-Systematik in anderen Gattungen untergebracht. Dadurch ist die internationale Verständigung außerordentlich schwierig.

Es kommt hinzu, daß die Beschreibungen der Strahlenpilze in der Literatur der verschiedenen Sprachgebiete oft sehr lückenhaft sind, so daß eine zuverlässige Einordnung in die Systematik oft unmöglich ist. Vergleicht man die Angaben von LIESKE in seinem Buch „Morphologie und Biologie der Strahlenpilze“ (Abb. 2) mit Angaben in neueren Werken wie „Systematik der Streptomyceten“ von HÜTTER, so erkennt man daran die Vielfalt und Mannigfaltigkeit dieser Organismen, die infolge ihrer Antibiotika-Produktion außerordentlich an Bedeutung gewonnen haben.

### Die Gattung Streptomyces

Diese größte Gattung der Strahlenpilze umfaßt Hunderte von Arten, Unterarten und Varianten. Seit der Entdeckung des Streptomycins und erst recht seit der Verleihung des Nobelpreises an WAKSMAN im Jahre 1952 hat eine weltweite Suche nach antibiotikabildenden Streptomyceten eingesetzt, die vorwiegend im Erdboden vorkommen und von LIESKE noch als *Actinomyces* bezeichnet worden waren.

Zahlreiche nahe verwandte Arten sind in einer Gruppe zu finden, die meist als *Streptomyces albus* bezeichnet wird. Sehr auffällig ist der Geruch nach Kartoffelkeller, etwas muffig oder modrig. In diese Gruppe gehört auch *Streptomyces annulatus* (Abb. 3) mit konzentrischer Ringbildung, von LIESKE als „Hexenringe“ erwähnt.

Nach KRASSILNIKOV wird die 1934 von DUCHE zu Ehren von LIESKE als *Actinomyces lieskei* beschriebene neue Art zu *Actinomyces annulatus* gestellt.

### Leistung anerkannt

Übrigens wurde die Leistung von LIESKE nur in der Öffentlichkeit unterschätzt, in der Wissenschaft nicht. LIESKE selbst schreibt 1949: „Auch in Amerika waren die Ergebnisse der deutschen Versuche bekannt. Herr Prof. Selman A. WAKSMAN hat mich selbst nach Veröffentlichung des angegebenen Buches 1934 in Deutschland besucht, im folgenden Jahr habe ich ihm einen Gegenbesuch in New Jersey in Amerika abgestattet. Wenn daher in einer führenden deutschen Zeitschrift die Tatsache der Auffindung eines antibiotisch wirkenden Strahlenpilzes in Amerika als eine „aufsehenerregende Entdeckung“ hingestellt wird, so ist dazu zu bemerken, daß solche Stämme in Deutschland seit länger als 25 Jahren bekannt waren und allen Untersuchern zur Weiterbearbeitung zur Verfügung gestellt worden sind.“

„Mit der vorstehenden Mitteilung ist keineswegs beabsichtigt, die großen Verdienste der amerikanischen Forschung auf dem Gebiete der Strahlenpilzantibiose irgendwie herabzusetzen. Nach Erforschung der botanischen Grundlagen erforderte die Ausarbeitung der technischen Methoden noch kostspielige, umfangreiche und

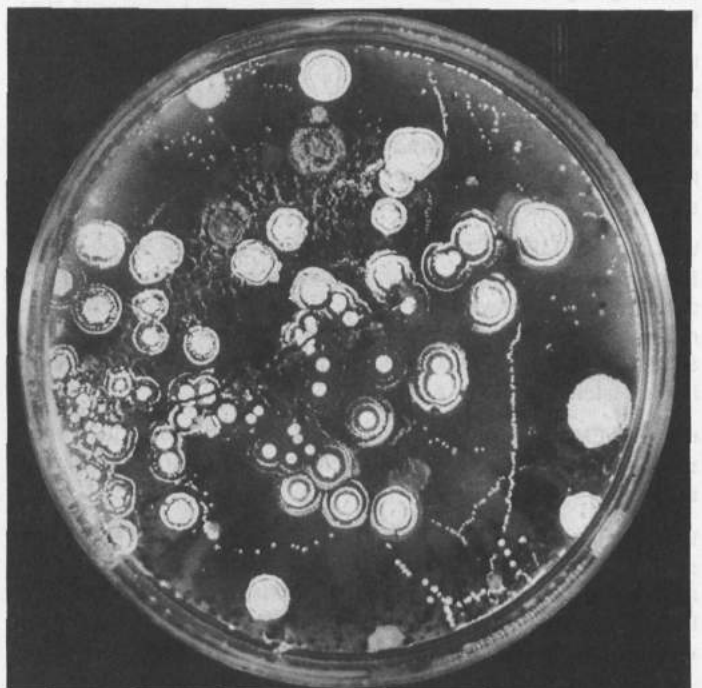


Abb. 3: Kulturbild von *Streptomyces annulatus* aus der Gruppe *Streptomyces albus*, einem nahen Verwandten von *Actinomyces lieskei*. DUCHE 1934



schwierige Arbeiten, die in keinem Falle von einzelnen Forschern bewältigt werden konnten und deren erfolgreiche Durchführung unbedingte Anerkennung verdient.“

Dies war der echte Rudolf LIESKE, eine grundehrliche Haut, ein sensibler Forscher, groß am Mikroskop, klein im Anspruch an Beachtung; Geist, Geduld, Genauigkeit, Geschick und Genügsamkeit zeichneten ihn aus, mit Geld und Glück war er weniger vertraut.

Größzügige Förderung seiner Anregungen durch die pharmazeutische Industrie kam nicht in Gang. Seine Arbeiten hätten es verdient gehabt, doch die Verhältnisse, die waren noch nicht so. Die Zeit war noch nicht reif, der rechte Augenblick noch nicht gekommen. In seinem Werk kristallisierte sich noch nicht die Großsynthese aus Kapital und Arbeit, ohne die heute nichts mehr geht.

Rudolf LIESKE war Wegbereiter, Grundlagenforscher von europäischem Zuschnitt. Die von ihm publizierten Arbeitsergebnisse erwiesen sich als Bausteine für Größeres. Die Leistung der „Basis“ wird heute mit Recht höher eingeschätzt und bewertet als vor Jahrzehnten. Wie wichtig die Vorarbeiten sind, wenn andere daraus Nutzen ziehen, dafür ist LIESKE ein klassisches Beispiel.

### Antibiotika aus Strahlenpilzen

Die Anzahl der aus Streptomyzeten und anderen Strahlenpilzen gewonnenen Antibiotika ist unüberschaubar groß geworden. Dem Streptomycin aus *Streptomyces griseus* folgten zunächst viele weitere, die gegen die verschiedensten Bakterien wirksam sind.

Weltweit bekannt ist *Streptomyces aureofaciens* (Abb. 4), der Aureomycin® (Chlortetracyclin) produziert. Wie alle Streptomyzeten bildet er ein sogenanntes Luftmyzel und sieht auf festem Substrat schimmelartig aus. Da die Strahlenpilze zwar eine Reihe von Eigenschaften aufweisen, die auch bei echten Pilzen vorkommen, andererseits aber den echten Bakterien näher verwandt sind, ist die Einordnung der Streptomyzeten bei den Fungi imperfecti überholt.

Auch die Tatsache, daß die reifen Spiralen in Sporen zerfallen, spricht nicht gegen die Einordnung bei den Bakterien.

Einige Streptomyzeten entwickeln ein sehr üppiges Fadengeflecht, wie z. B. *Streptomyces fradiae*, ein Strahlenpilz, der vor allem dadurch bekannt wurde, daß er Neomycin produziert. Wer nicht alle Eigenschaften eines Mikroorganismus berücksichtigt, der könnte aus dem Oberflächenbild der Kultur den Schluß ziehen, daß es sich wirklich um einen Schimmelpilz handelt, wie dies bei oberflächlicher Betrachtung immer wieder vorkommt. Allenfalls könnte man von Schimmelbakterien sprechen.

Das vegetative Myzel im Nährboden ist verzweigt und ineinander verschlungen (Abb. 5), während das fruktifizierende Myzel, das sich über dem Nährboden frei in die Luft erhebt und deshalb auch Luftmyzel genannt wird, sich in dicht verfilzte Stränge zusammenlegt, die Koremien heißen (Abb. 6), eine Erscheinung, die bei echten Pilzen ebenfalls beobachtet wird.

### Antibiotische Antimykotika

Es war nur eine Frage der Zeit, bis auch Strahlenpilze entdeckt wurden, die eine gute Wirkung gegen verschiedene Pilze aufweisen. Bei der Durchmusterung von Erdproben von der Milchfarm eines Mr. NOURSE in Fauquier County, Virginia, entdeckten die Forscherinnen HAZEN und BROWN vom New York State Department 1950 einen Stamm, der Pilze hemmte. Nach den Anfangsbuchstaben ihrer Dienststelle (N-Y-Stat) nannten sie das Antibiotikum Nystatin und den Stamm *Streptomyces noursei*, um den Besitzer der Farm zu verewigen.

Sie isolierten sogar noch ein zweites Antibiotikum aus diesem Stamm, das auch Pilze hemmte, sich aber als zu toxisch erwies, um therapeutisch bei Mykosen eingesetzt zu werden. Statt dessen wird es verwendet, um unerwünschtes Pilzwachstum zu unterdrücken. Als Cycloheximid (Actidion®) wird es in mykologischen Laboratorien in aller Welt eingesetzt.

Nystatin ist ein Tetraen, d. h. es hat vier konjugierte Doppelbindungen im Molekül. Sein Wirkungsspektrum richtet sich vorwiegend gegen Hefepilze, aber auch gegen eine Reihe von Schimmelpilzen.

Ein weiteres Antibiotikum mit starker Wirkung gegen Pilze wurde 1955 aus einem Strahlenpilz isoliert, der später *Streptomyces nodosus* genannt wurde. Es handelt sich um Amphotericin B, ein Heptaen, das sowohl systemisch wie auch innerlich und äußerlich topisch eingesetzt wird. Amphotericin A erwies sich als schwächer wirksam und wurde nicht weiterentwickelt.

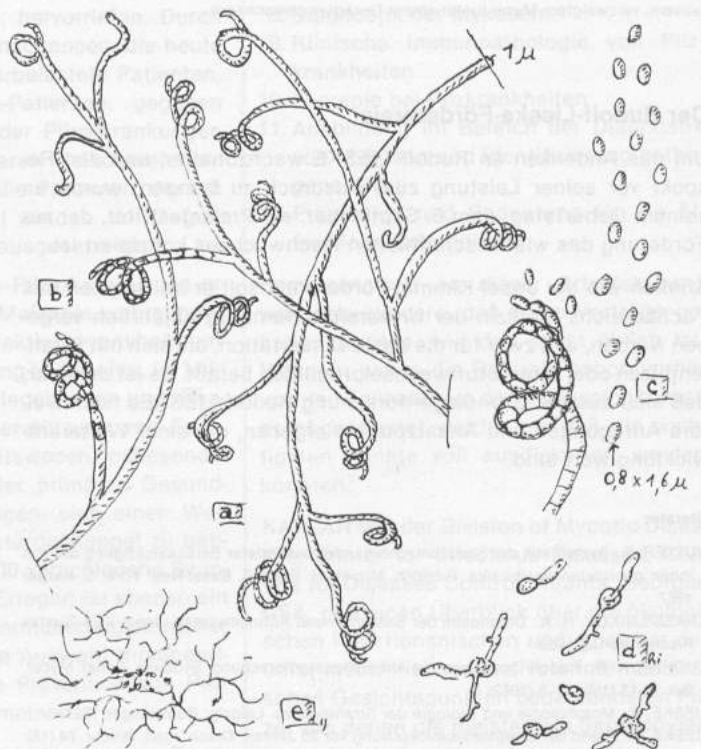


Abb. 4: Mikrostrukturen von *Streptomyces aureofaciens*, von dem Aureomycin (Chlortetracyclin) gebildet wird

- a: Myzel mit unreifen Spiralen
- b: Myzel mit reifen Spiralen
- c: Spirale zerfällt in Sporen (Konidien)
- d: Auskeimende Sporen (Konidien)
- e: Koloniebildung aus Sporen (Konidien)

In Natal in Südafrika wurde 1955 ein Stamm gefunden, der als *Streptomyces natalensis* bekannt geworden ist. Er produziert ein Antimykotikum, ein Tetraen, das zunächst die Bezeichnung Pimaricin erhielt, weil der Fundort Pietermaritzburg in Natal war. Auf Empfehlung der WHO wurde der Name Natamycin empfohlen, um an den Pilznamen anzuknüpfen.

Die drei genannten antimyzetischen Antibiotika werden vor allem gegen Hefepilze eingesetzt. Damit schließt sich der Kreis zu Rudolf LIESKE, der im Anschluß an seine Strahlenpilzforschungen sich den Hefepilzen zuwendete und in der Hefeindustrie wissenschaftlich tätig war.

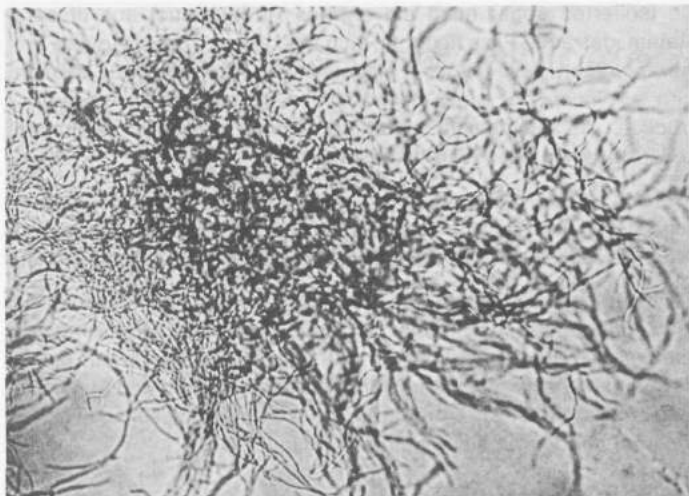


Abb. 5: Mikrokultur von *Streptomyces fradiae*, der Neomycin bildet, mit sehr feinem vegetativem, verzweigtem Myzel (unter einem Deckglas gewachsen)

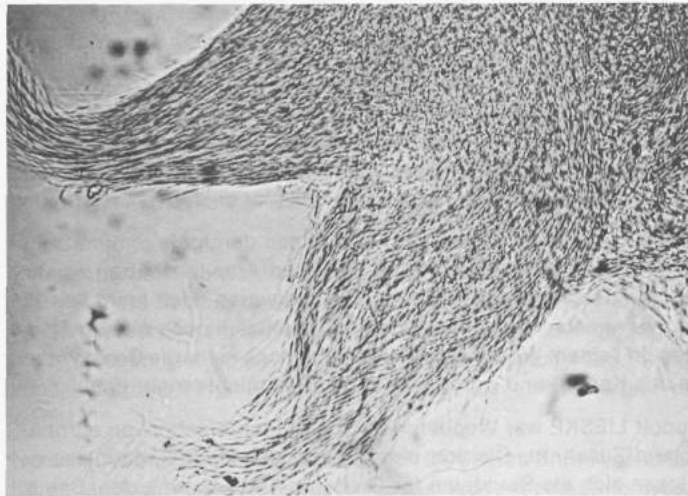


Abb. 6: Korembildung durch dichtes Aneinanderlagern von Hyphen des Luftmyzels von *Streptomyces fradiae* auf Kimmig-Agar

### Der Rudolf-Lieske-Förderpreis

Um das Andenken an Rudolf LIESKE wachzuhalten und den Respekt vor seiner Leistung zum Ausdruck zu bringen, wurde an seinem Geburtstag, dem 6. September, ein Preis gestiftet, der zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses konzipiert ist.

Ähnlich wie der Josef-Kimmig-Förderpreis soll er im Rahmen des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg alljährlich vergeben werden, und zwar für die beste Dissertation, die sich mit Strahlenpilzen oder ihren Stoffwechselprodukten befaßt. Es ist denkbar, daß sich aus der Grundlagenforschung Rudolf LIESKES noch weitere Anregungen und Ansatzpunkte ergeben, die einer Weiterentwicklung wert sind.

#### Literatur

- HÜTTER, R.: Systematik der Streptomyceten unter besonderer Berücksichtigung der von ihnen gebildeten Antibiotika. Biblioth. Microbiol. Fasc. 6. Basel-New York: S. Karger 1967
- KRASSILNIKOV, N. A.: Diagnostik der Bakterien und Actinomyceten. Jena: VEB Gustav Fischer Verlag 1959
- KUCHAR, K. W.: Rudolf Lieske und die Actinomycetenforschung. Sydwóla, Annal. Mycol. Ser. II, 15 (1/6): 1 – 8 (1962)
- LIESKE, R.: Morphologie und Biologie der Strahlenpilze. Leipzig: Borntraeger 1921
- LIESKE, R.: Stand der Streptomycinforschung vor 25 Jahren. Dtsch. med. Wschr. 74 (18): 585 – 586 (1949)
- MÄCKEL, H. G.: Georg Rudolf Lieske. Ber. Dtsch. Bot. Ges. 76, Sondernummer 2
- RIETH, H.: 25 Jahre Nystatin. Derm. u. Kosmet. 16 (53): 4 – 17 (1975)
- RIETH, H.: Mykosen und Antimykotika, II. Pharm. in uns. Zeit 9 (1): 1 – 19 (1980)
- RIETH, H., M. REFAI, H. BEGEMANN: Sensationell: Schon 1921 Streptomycetenforschung in Deutschland. In: Pilzdiagnostik-Mykosen-therapie, Bd. III, Folge 66. Notabene medicl. Melsungen; Notamed-Verlag 1982
- SYKES, G., F. A. SKINNER: Actinomycetales. Characteristics and practical importance. London and New York: Academic Press 1973
- WAKSMAN, S. A., H. A. LECHEVALIER: Actinomycetes and their antibiotics. Baltimore: Williams & Wilkins 1953

### Satzung für den Rudolf-Lieske-Förderpreis

#### I.

1. Prof. Dr. med. Dr. med. vet. h. c. Hans RIETH, Hamburg, in seiner Eigenschaft als Inhaber der Ernst-Rodenwaldt-Stiftung, hat 1983 den

RUDOLF-LIESKE-FÖRDERPREIS

gestiftet.

2. Der Preis soll der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses dienen.
3. Der Preis ist mit einer Urkunde und einem Geldbetrag von DM 1000, – ausgestattet und soll jährlich verliehen werden.
4. Der Preis wird von der ERS finanziert und verwaltet.

#### II.

1. Der Rudolf-Lieske-Förderpreis wird für eine Dissertation verliehen, die sich mit Strahlenpilzen (Aktinomyceten) oder mit ihren Stoffwechselprodukten befaßt.
2. Um den Preis können sich Personen bewerben, die im jeweiligen Kalenderjahr am Fachbereich Medizin der Universität Hamburg das Promotionsverfahren abgeschlossen haben.
3. Die Dissertation muß bis zum 31. Dezember jeden Jahres bei dem Kuratorium für die Verleihung des Preises eingereicht werden.

#### III.

1. Über die Vergabe des Preises entscheidet ein Kuratorium. Die Arbeit des Kuratoriums ist ehrenamtlich.
2. Dem Kuratorium gehören Professoren und Privat-Dozenten des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg an.
3. Der Vorsitzende beruft das Kuratorium ein oder führt eine schriftliche Befragung durch und leitet die Abstimmung über den Preisträger. Jedes Kuratoriumsmitglied hat eine Stimme. Preisträger ist, wer bei der ersten Abstimmung die absolute Mehrheit oder bei einer zweiten Abstimmung die relative Mehrheit der Stimmen erhält. Bei Stimmengleichheit entscheidet die Stimme des Vorsitzenden.

#### IV.

1. Die Preisverleihung erfolgt im Rahmen einer wissenschaftlichen Veranstaltung.
2. Der Preisträger berichtet in einem kurzen Referat über die wichtigsten Ergebnisse seiner Dissertation.

Hamburg, 6. September 1983

Der Stifter:

Prof. Dr. Dr. h. c. Hans Rieth



# Kurzbericht über die Tagung der Arbeitsgruppe „Mykosen“

des Regionalbüros für Europa der Weltgesundheitsorganisation vom 26. – 28. Oktober 1983 in Hamburg

H. RIETH, Hamburg \*)

Die noch nicht gestoppte Zunahme der Mykosen bei Mensch und Tier wird auch von der Weltgesundheitsorganisation ernst genommen. So ist es zu verstehen, daß Prof. Dr. med. B. VELIMIROVIC, der „Regional Officer for Communicable Diseases“ im Regionalbüro für Europa, mit Sitz in Kopenhagen, Mykologen aus verschiedenen Ländern Europas, aus den USA und aus Ägypten zur Diskussion in das Congreß Centrum Hamburg einlud.

Das Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit in Bonn unterstützte diese Arbeitstagung durch Benennung zweier Vertreter: Prof. MEINHOF, Aachen und Prof. WASSILEW, Hamburg.

Nationale und internationale Tagungen und Kongresse über Klinik, Diagnostik und Therapie der Mykosen sowie über damit in Zusammenhang stehende Fragen gibt es seit vielen Jahren. Diesmal jedoch standen die Belange des öffentlichen Gesundheitswesens im Vordergrund, wie der offiziellen Verlautbarung zu entnehmen ist:

## Zweck und Ziel der Tagung

„Die Grundvoraussetzung für jede Planungsmaßnahme zur wirksamen Bekämpfung von Pilzkrankheiten sind die Kenntnisse über die Verbreitung dieser Krankheiten und die Ökologie der verschiedenen Pilzarten, über den Übertragungsmodus und über die Umweltbedingungen, die ihre Persistenz oder Ausbreitung beeinflussen. Dank der modernen Epidemiologie konnten Methoden entwickelt werden, die zum ersten Mal eine Beurteilung und Bewertung dieser Bedingungen ermöglichen.“

Durch den verstärkten Kontakt der Bevölkerung in den Städten mit Haustieren treten Mykosen heute nicht mehr in erster Linie unter der ländlichen Bevölkerung auf, sondern sind auch als städtisches Problem in den Vordergrund gerückt. Die jüngsten immunologischen Untersuchungen haben gezeigt, daß einige Personen besonders anfällig für bestimmte Pilzkrankungen sind. Epidemiologische Untersuchungen lassen ebenfalls auf eine Verbindung zu Belüftungs- und Klimaanlage schließen, die bei entsprechender Verunreinigung Pilzsporen verbreiten können. Mykosen stellen heute im wahrsten Sinne des Wortes die Spitze ei-

nes Eisbergs dar. Neue Entwicklungen im Bereich serodiagnostischer Methoden für Sensibilitätstests erfordern eine sorgfältige Prüfung der vorhandenen Technologie, so daß die jeweils richtige Therapie angewendet werden kann. Seit der Entwicklung des Penicillins sind einige Mykosen in sehr verstärktem Umfang wieder aufgetreten, vor allem im Bereich der Gynäkologie und bei Säuglingen, die u.a. schwere Sepsis, entweder allein oder im Zusammenhang mit einer Pneumonie, hervorriefen. Durch die bessere Überlebenschancen, die heute für immunologisch vorbelastete Patienten, wie etwa Leukämie-Patienten, gegeben sind, werden einige der Pilzkrankungen der Lunge zu besonderen Risikobereichen. Es ist möglich, daß alle Patienten, die mit Zytostatika behandelt werden, der Gefahr einer Pilzkrankung ausgesetzt sind.

Die Bekämpfung von Pilzkrankungen erfordert in stärkerem Maße als wahrscheinlich jede andere Infektionskrankheit umfassende Unterrichtung in Schulen, im Militärbereich, in Altenpflegeheimen und Krankenhäusern. Die Unterstützung von Fachkräften im Gesundheitswesen, insbesondere der im Bereich der primären Gesundheitsversorgung Tätigen, sich einen Weg durch den Nomenklaturdschungel zu bahnen (es gibt bis zu 200 verschiedene Synonyme für denselben Erreger) ist ebenso ein Erfordernis wie die Formulierung einfacher Empfehlungen für die Auswahl therapeutischer Mittel und die Prävention von Pilzkrankheiten im allgemeinen.

Schließlich ermöglicht der heutige Touristenverkehr die Einschleppung tropischer Pilzkrankungen nach Europa – ein Risiko, das realistisch beurteilt werden sollte.

Das Ziel der Tagung war daher die Bewertung der Bedeutung von Pilzkrankheiten für die öffentliche Gesundheit auf der Grundlage der oben angeführten Aspekte sowie ihre Einpassung in eine korrekte Perspektive.“

Unter dem Vorsitz der Professoren VANBREUSEGHEM, vordem Antwerpen, jetzt Brüssel, und RIETH, Hamburg, wurden folgende Themengruppen diskutiert:

1. Ökologie pathogener Pilze
2. Epidemiologie der in den Ländern der Europäischen Region auftretenden Mykosen
3. Pilzkrankheiten als Problem der öffentlichen Gesundheit

3. Bedeutung von Pilzkrankheiten in der ländlichen Bevölkerung und als professionelles Risiko definierter Bevölkerungsgruppen
5. Bedeutung mykotischer Infektionen in der ambulanten Praxis, in Schulen, Altenpflegeheimen, öffentlichen Bädern und geschlossenen Gemeinschaften
6. Mykosen: bedeutendes Problem im Hinblick auf Krankenhausinfektionen
7. Mykosen als zoonotisches Problem
8. Diagnostik der Mykosen
9. Klinische Immunpathologie von Pilzkrankheiten
10. Therapie bei Pilzkrankheiten
11. Ausbildung im Bereich der Diagnostik von Mykosen und Identifizierung pathogener Pilze
12. Prävention und Bedeutung für die öffentliche Gesundheit

Bemerkenswert an dieser Arbeitstagung war insbesondere, daß keine Vorträge gehalten wurden, wie das sonst üblich ist. Vielmehr waren die Referate schon vorher von den Teilnehmern der Diskussionsrunde durchgearbeitet worden, so daß die wichtigsten Punkte voll ausdiskutiert werden konnten.

KAPLAN von der Division of Mycotic Diseases, Center for Infectious Diseases, Centers for Diseases Control, Atlanta, Georgia, USA, gab einen Überblick über die ökologischen Infektionsnischen und -speicher der unter medizinischen und veterinärmedizinischen Gesichtspunkten bedeutendsten Pilze, von denen die meisten als Saprophyten in der Umwelt nachgewiesen wurden.

VANBREUSEGHEM vom Institut für Tropenmedizin in Antwerpen und der Freien Universität in Brüssel wies darauf hin, daß AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrom), der „erworbene Immundefekt“, einen neuen Aspekt in die Epidemiologie der Mykosen gebracht hat, „da eines der häufigeren Symptome von AIDS auf eine Pilzkrankung hindeutet“.

MALE von der I. Universitäts-Hautklinik in Wien stellte 6 Punkte heraus:

1. Die Pilzkrankheiten haben insgesamt so immens an Häufigkeit zugenommen, daß sie heute die häufigsten Infektionskrankheiten überhaupt darstellen; darüber hinaus sind einige von ihnen (z. B. Onychomykosen) außergewöhnlich therapieresistent, so daß sich ihr Verlauf über Monate und Jahre erstreckt.

\*) Prof. Dr. Dr. h. c. H. Rieth, Univ.-Hautklinik Hamburg-Eppendorf

2. Mykosen haben eine außerordentliche nosologische Vielfalt entwickelt, wodurch sie nun in sämtlichen medizinischen Disziplinen Bedeutung erlangten.
3. In den Vordergrund treten zunehmend mehr Sekundärmykosen („zivilisatorische“ und „iatrogene“ Formen, „Überlebensmykosen“, „Mykosen des Fortschritts der Medizin“).
4. Durch den regen Fernreiseverkehr werden zunehmend häufig extrakontinentale Mykosen nach Europa eingeschleppt.
5. Schwere lebensbedrohende Mykosen haben weit überproportional an Häufigkeit zugenommen.
6. Weitere – zumindest sensu ampliori als Pilzkrankheiten aufzufassende – mykogene Affektionen haben sich mehr und mehr in den Vordergrund der medizinischen Bedeutung geschoben: Mykositationen, Mykoallergosen und Mykotoxikosen.

Da sich der geschilderte Wandel überaus rasch vollzog, konnte die Erwerbung der notwendigen diagnostischen Kenntnisse sowie die Entwicklung der erforderlichen prophylaktischen und therapeutischen Möglichkeiten nicht damit Schritt halten.

BALABANOFF von der Dermatologischen Klinik der Universität Sofia berichtete über beruflich bedingte Mykosen in der Landwirtschaft und insbesondere über erfolgreiche Immunisierung von Rindern gegen zoonophile Dermatophyten. Auch die Therapie mit griseofulvinhaltigem Futter stellte er zur Diskussion.

Über die Situation in Ungarn war von Frau TÖRÖK zu hören, daß die Sproßpilzinfektionen zugenommen haben. Interessant war die Feststellung, daß 45–50% der in Altersheimen lebenden Personen an Erosio interdigitalis pedis leiden und 21–28% an

Onychomykosen, wobei in hohem Maße periphere Durchblutungsstörungen eine Rolle spielen.

Frau LASAGNI, die Leiterin der Mykologischen Abteilung der 1. Dermatologischen Klinik der Universität Mailand, vertrat die Auffassung, daß die Pilzinfektionen in Krankenhäusern aufgrund ihrer ständig zunehmenden Frequenz zu einem ernststen Problem geworden sind.

REFAI von der Abteilung für Mikrobiologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Cairo war es zu verdanken, daß aufgrund seiner Initiative und seiner Kontakte zu Prof. VELIMIROVIC die Arbeitstagung in Hamburg in die Wege geleitet wurde. Seine Erfahrungen nicht nur in Ägypten, sondern auch in Europa und in verschiedenen Ländern Afrikas waren in der Diskussion über die von Tieren auf den Menschen übertragbaren Krankheiten – und umgekehrt – ein sehr belebendes Element.

SECRETAIN, ein mykologischer Experte vom Institut Pasteur in Paris vertrat die Forderung, daß die Mykologen im Labor sehr eng mit den Klinikern der verschiedenen Fachrichtungen und mit den Pathologen zusammenarbeiten müssen. Dies ist ganz besonders wichtig, um in Europa auch exotische, systemische Mykosen diagnostizieren zu können, wie z.B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Chromomykose und Myzetome. Das gehäufte Auftreten dieser Mykosen hängt damit zusammen, daß viele Menschen nach Europa kommen und viele Europäer dorthin Urlaubs- und Geschäftsreisen machen.

Eines der wichtigsten Gebiete vertrat PE-PYS vom Brompton-Hospital in London: die klinische Immunpathologie. Darüber hin-

aus war seine Beteiligung an der Diskussion auch anderer Fragen und bei der Formulierung der „Empfehlungen“, die später herausgegeben werden, von unschätzbarem Wert.

KAHANPÄÄ, Professor für Klinische Mykologie der Universität Helsinki, hatte eine umfassende Übersicht über die Möglichkeiten der Mykotherapie zusammengestellt, um auch diesen Aspekt in die Diskussion über die Bedeutung der Mykosen für das öffentliche Gesundheitswesen einzubringen.

KARAEV, der Leiter des Zentrums für Organmykosen in Leningrad, teilte interessante Einzelheiten über die Ausbildung auf dem Gebiet der medizinischen Mykologie in der UdSSR mit, insbesondere welche Möglichkeiten bestehen, das Ausbildungsprogramm noch zu erweitern.

RIETH, Hamburg, stellte prophylaktische Maßnahmen zur Diskussion, das ausgewogene Verhältnis zwischen Eigenhygiene und Allgemeinhygiene sowie die Notwendigkeit breitangelegter Aufklärungsarbeit in der Öffentlichkeit.

WASSILEW, Hamburg, erreichte durch eine gezielte Frage, daß Candidosis – und nicht Candidiasis – als einzige korrekte Bezeichnung für Erkrankungen durch Candida-Arten akzeptiert wurde.

Sämtliche Arbeitspapiere und Diskussionsbeiträge werden von MALE und MEINHOF redigiert und als Publikation der Allgemeinheit zugänglich gemacht. Die „Empfehlungen“ werden gesondert herausgegeben. Auf ihre Beachtung sind große Hoffnungen gesetzt.



## Die Fachzeitschrift für Laboratoriumstechnik- und verfahren mit Fachbeiträgen, Informationen und Nachrichten zu aktuellen Problemen im Laboratorium!

Abonnement (12 Ausgaben jährlich) DM 96, –

**G-I-T-VERLAG · ERNST GIEBELER · 6100 DARMSTADT**



# Produkte – Informationen

## Die CANDIO-HERMAL® Palette

Die Vielzahl der Möglichkeiten, wo überall pathogene Hefen Krankheitserscheinungen verursachen, mitverursachen oder sekundär komplizieren können, erfordert zwangsläufig ein breites Angebot an Zubereitungsformen, um allen Eventualitäten gewachsen zu sein.

Würde man sich auf nur 1 bis 2 Formen beschränken, dann müßte ein Teil der Hefeherde unbehandelt bleiben, so daß von dort die Rezidive an den behandelten und zunächst abgeheilten Stellen wieder in Gang gebracht werden.

Da es sich bei Erkrankungen der Mundhöhle, des Darmes, der Fingernägel, der Zwischenzehnräume, des Genitalbereichs oder der Haarfollikel um ein und denselben Erreger handeln kann, z. B. Candida albicans, muß der Wirkstoff in der optimalen galenischen Form dargeboten werden, die der Lokalisation entspricht.

Bei der Haut kommt hinzu, daß Hauttyp und Krankheitsstadium ebenfalls berücksichtigt werden müssen. Die dermatologischen Grundsätze sind in der Praxis von großer Bedeutung. Wer Paste, Salbe, Puder usw. im richtigen Moment an der richtigen Stelle einsetzt, erlebt immer wieder, daß nicht nur der Wirkstoff, sondern auch die galenische Form ganz erheblich die Heilung beeinflusst.

Es ist also ganz folgerichtig, Präparate zur Verfügung zu stellen, die eine individuelle, auf das Krankheitsbild genau abgestimmte Therapie ermöglichen. Eine solche Palette bereichert aber nicht nur den Ärzteschatz, sie stellt den Arzt auch vor Aufgaben, die zu lösen ein spezielles fachliches Wissen voraussetzt, insbesondere sind die Indikationsbereiche für die verschiedenen Zubereitungsformen klar zu erkennen.

Um den Überblick etwas zu erleichtern, sind im folgenden die Anwendungsbereiche etwas ausführlicher dargestellt:

### Infektionen durch Hefen

Darreichungsform	Anwendungsgebiete	Packungsgrößen
<b>Creme</b> mild fettend leicht abwaschbar	Hefemykosen der unbehaarten und behaarten Haut, Hefemykosen im Genitalbereich; Paronychien	Tube mit 20 g Tube mit 50 g
<b>Dragees</b> magensattresistent	zur Sanierung des Darmes; zur Reduzierung von Gärungshefen im Darm (Blähbauch durch Hefen, wenn Fermente nicht den erhofften Erfolg bringen, Zwerchfellhochstand mit Roemheld-Syndrom)	Flasche mit 12 Stück N 1 Flasche mit 50 Stück N 2 Flasche mit 100 Stück N 3
<b>Fertigsuspension</b> angenehmer Geschmack	Hefebefall von Mund und Rachen, Magen und Darm; Hefebefall bei Zahnprothesenträgern; zur Soorprophylaxe bei Neugeborenen	Flasche mit 24 ml
<b>Ovula</b> gute Bioverfügbarkeit	vaginale Hefemykosen	Schachtel mit 10 Stück
<b>Paste</b> milieusanierend, sekretauflösend, gut haftend	nässende Hefemykosen in intertriginösen Räumen; Windeldermatitis	Tube mit 20 g Tube mit 50 g

Darreichungsform	Anwendungsgebiete	Packungsgrößen
<b>Puder</b> sekretauflösend kühlend	zur End- und Nachbehandlung und zur Langzeitprophylaxe	Flasche mit 10 g
<b>Reinsubstanz</b> steril, mikronisiert	zum Inhalieren und Instillieren bei Laryngitis, Tracheitis und Bronchitis mit Pilzbefall; zum Instillieren bei Cystitis mit Pilzbefall	Ampullenflasche mit 500000 I. E.
<b>Salbe</b> fettend	trockene, schuppige Hefemykosen in allen Bereichen der Haut; Paronychien	Tube mit 20 g Tube mit 50 g

### Infektionen durch Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und Bakterien

Darreichungsform	Anwendungsgebiete	Packungsgrößen
<b>E comp. Paste</b> sekretauflösend, gut haftend, juckreizstillend, antimikrobiell, entzündungshemmend	nässende, ekzematisierte und superinfizierte Mykosen, vor allem in intertriginösen Räumen; bei Ekzemen mit Pilzbefall	Tube mit 10 g Tube mit 20 g Tube mit 50 g
<b>E comp. Salbe</b> fettend, juckreizstillend, antimikrobiell, entzündungshemmend	mykotische Ekzeme; ekzematisierte Mykosen; Mischinfektionen mit Bakterien	Tube mit 10 g Tube mit 20 g Tube mit 50 g

### HERMAL-Chemie Kurt Herrmann, Danziger Straße 5, D-2057 Reinbek b. Hamburg

## Fertignährböden MERCK

Für das kleine mykologische Labor stehen eine Reihe von Nährböden als Merckoplate®-Fertignährböden zur Verfügung. Sie gelangen in Petrischalen ausgegossen gebrauchsfertig in den Handel.

- Merckoplate® Pilzagar nach KIMMIG (MERCK, Art. Nr. 10421) – Universalnährboden
- Merckoplate® SABOURAUD-2% Glucose-Agar (MERCK, Art. Nr. 10413) – Universalnährboden
- Merckoplate® Reisextrakt-Agar (MERCK, Art. Nr. 10424) – Zur Darstellung von Pseudomycelien und für den Chlamydosporennachweis bei Candida-Arten
- Merckoplate® Candida-Elektivagar nach NICKERSON (MERCK, Art. Nr. 10412) – orientierende Differenzierung von Hefen
- Merckoplate® Selektivagar für pathogene Pilze (MERCK, Art. Nr. 10415) – Selektivzüchtung von vor allem Dermatophyten, insbesondere bei starker Verunreinigung des Materials
- Merckoplate® Dermatophyten-Selektivagar (DTM) nach TAPLIN (MERCK, Art. Nr. 10422) – Selektierung und meist schnelle Differenzierung von Dermatophyten

E. Merck, Frankfurter Straße 250, 6100 Darmstadt

## Antibiotika zur oralen Behandlung von Pilzinfektionen

FULCIN S 500 bzw. FULCIN S (Griseofulvin) ist ein hochwirksames Antibiotikum zur oralen Behandlung von Dermatophyteninfektionen der Haut, der Haare und der Nägel. Der in feinsten Teilchen vorliegende Wirkstoff wird gut resorbiert. Die Wirkung ist fungistatisch; es kommt zu einer Schädigung der Pilzhyphen mit wellenförmigen Verformungen (Curling-Effekt). Bei der systemischen Anwendung werden auch solche Fadenpilze erfaßt, die anderen Maßnahmen nicht zugänglich sind.

1 × eine Tablette FULCIN S 500 führt in der Regel zu den gleichen Blutspiegelwerten wie 4 × eine Tablette FULCIN S à 125 mg Griseofulvin. Die 1 × tägliche Verabreichung bedeutet eine wesentliche Erleichterung für den Patienten und damit eine Verbesserung der Compliance.

### Zusammensetzung

1 Tablette FULCIN S 500 enthält 500 mg Griseofulvin.  
1 Tablette FULCIN S enthält 125 mg Griseofulvin.

### Indikationen

Pilzkrankungen der Haut, der Haare und der Nägel, die durch Dermatophyten (Trichophyton-, Microsporum- und Epidermophyton-Arten) verursacht werden.

Symptomatisch bei Schulter-Hand-Syndrom.

### Kontraindikationen

Bei Kinderwunsch, Frühschwangerschaft, Störungen des Porphyrinstoffwechsels und schweren Leberschäden sollte das Präparat nicht angewandt werden, ausgenommen bei vitaler Indikation.

### Nebenwirkungen

FULCIN S 500 und FULCIN S sind im allgemeinen gut verträglich.

Zu Beginn der Behandlung kann es zu Kopfschmerzen und gastrointestinalen Störungen (Magenschmerzen, Durchfall) kommen. Allergische Hautreaktionen können auftreten, vereinzelt auch Photosensibilität, transitorische Albuminurie und leichte Leukopenie.

Selten wurden Müdigkeit, Schwindel oder verminderte Konzentrationsfähigkeit beobachtet. In solchen Fällen kann das Reaktionsvermögen auch bei der empfohlenen Dosierung so weit verändert werden, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Das gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Diese Nebenerscheinungen sind meist vorübergehend und machen eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch in der Regel nicht notwendig.

Bei einer Langzeitbehandlung werden, wie bei jeder längerdauernden Antibiotikaaanwendung, regelmäßige Laborkontrollen angeraten.

### Dosierung und Anwendungsweise

Die tägliche Dosis bei Erwachsenen beträgt im allgemeinen 1 Tablette FULCIN S 500 oder 4 × 1 Tablette FULCIN S. In schweren Fällen kann die Dosis unbedenklich auf 2 Tabletten FULCIN S 500 (je 1 Tablette morgens und abends) bzw. auf 4 × 2 Tabletten FULCIN S erhöht werden.

Bei Kindern empfiehlt sich die Verabreichung von FULCIN S in Tagesdosen von 10 mg/kg Körpergewicht, d. h. 1 – 3 FULCIN S-Tabletten mit je 125 mg Griseofulvin.

Die Tabletten werden mit etwas Flüssigkeit zu oder nach dem Essen, möglichst bei der fettreichsten Mahlzeit des Tages, eingenommen, um die Resorption zu verbessern.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Art der Infektion und der Zeit, die für den Ersatz des infizierten Gewebes benötigt wird. Sie beträgt in den meisten Fällen mindestens 4 Wochen, während bei Onychomykosen 6 – 12 Monate und mehr erforderlich sind.

Zur Sicherung des Behandlungserfolges sollte die Therapie nach der klinischen Abheilung mindestens noch zwei Wochen, möglichst aber so lange fortgesetzt werden, bis zwei im Abstand von 3 – 4 Wochen durchgeführte mykologische Kontrollen negativ verlaufen sind. Auf diese Weise sind Rezidive weitgehend zu vermeiden.

### Wechselwirkungen

Barbiturate können den Abbau von Griseofulvin beschleunigen und damit die Wirkung herabsetzen; Griseofulvin kann die Wirksamkeit von Antikoagulantien vom Cumarintyp abschwächen. Eine eventuelle Dosiskorrektur der in ihrer Wirksamkeit verringerten Präparate ist zu erwägen.

Alkohol sollte gemieden werden, da Griseofulvin die Alkoholwirkung verstärken bzw. eine Alkoholunverträglichkeit hervorrufen kann.

### Hinweise

Als Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie wird eine zumindest grobe Identifizierung des Erregers empfohlen. Während der Behandlung sind allgemeine hygienische Maßnahmen unerlässlich, um mögliche Reinfektionen durch Kleider, Bettwäsche, Schuhe usw. zu vermeiden. Eine zusätzliche lokale Behandlung kann die Gefahr einer Wiederaansteckung ebenfalls verringern und den Heilungserfolg erhöhen.

### Antidot

Griseofulvin zeichnet sich durch eine geringe Toxizität aus. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

### Handelsformen und Preise

#### FULCIN S 500

N1 mit 25 Tabletten	DM 69,61
N2 mit 50 Tabletten	DM 126,83
N3 mit 100 Tabletten	DM 236,05

#### Anstaltspackung

#### FULCIN S

N2 mit 50 Tabletten	DM 42,16
N3 mit 100 Tabletten	DM 73,28

#### Anstaltspackungen

ICI-Pharma, Arzneimittelwerk Plankstadt, Postfach 103109,  
6900 Heidelberg 1



## Zur Behandlung mykotischer Erkrankungen

### Canesten®

#### Das Wichtigste in Kürze

Die Mykosen beim Menschen, vor allem die Mykosen der Haut und der Hautanhangsgebilde, gewinnen in den letzten Jahren immer mehr an Beachtung und Bedeutung. Damit eng verbunden ist die Forderung nach echt antimykotisch wirksamen Substanzen, mit dem Ziel, bei sachgerechter Therapie nicht nur eine vorübergehende klinische Heilung, sondern auch eine Eliminierung des Erregers und damit eine mykologisch gesicherte Sanierung zu erzielen.

Aus der Stoffklasse der Tritylimidazole wurde in unseren Forschungslaboratorien eine Substanz mit einer ausgezeichneten antimyzetischen und antimykotischen Wirkung synthetisiert.

Sie erhielt den Namen Canesten und steht für die lokale Therapie von Dermatomykosen zur Verfügung in Form von Canesten-Creme, Canesten-Lösung, Canesten-Spray und Canesten-Puder.

Canesten hat einige bemerkenswerte Eigenschaften, die es für die lokale Therapie der Dermatomykosen prädestinieren:

1. Canesten hat ein breites Wirkungsspektrum, es wirkt auf Dermatophyten (z. B. Trichophyton-Arten, Epidermophyton floccosum, Microsporon-Arten), Hefen (z. B. Candida-Arten) und auf eine Reihe weiterer Pilze (Aspergillus und andere Schimmelpilze, Malassezia furfur), ferner auf Corynebacterium minutissimum und einige grampositive Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, die bei Mykosen eine Rolle spielen können.

2. Canesten ist ein echtes Antimykotikum, d. h., die sehr gute antimyzetische Wirkung (gemessen als MHK in vitro) ist therapeutisch – also am Ort der Infektion – realisierbar.

3. Canesten hat Haut-Tiefenwirkung, es penetriert sehr gut mit wirkungsintensiven Konzentrationen in die verschiedenen Hautschichten und wirkt dadurch kausal auf die Pilze.

Aufgrund dieser Eigenschaften schließt Canesten eine bisher bestehende Lücke bei der lokalen Therapie der Dermatomykosen.

Die Pilzdiagnose geschieht am besten im Nativpräparat mit Kalilauge und in der Kultur.

Canesten ist in allen Darreichungsformen ausgezeichnet verträglich, nicht fettend, geruchlos, abwaschbar und färbt nicht.

#### Zusammensetzung

##### Canesten-Creme:

100 g Creme enthalten 1,0 g Clotrimazol in indifferenter Cremegrundlage (O/W-Emulsion).

##### Canesten-Lösung:

100 ml Lösung enthalten 1,0 g Clotrimazol in indifferentem Lösungsmittel.

##### Canesten-Spray:

1 Sprühdose mit 75 g enthält 0,25 g Clotrimazol in 20,15 g (25 ml) Lösung und 54,85 g Treibmittel.

##### Canesten-Puder:

100 g Puder enthalten 1 g Clotrimazol in indifferenter Pudergrundlage (Amylum non mucilaginosum).

#### Indikationen

Canesten hat ein sehr breites Wirkungsspektrum. Es erfaßt Dermatophyten, Hefen und eine Reihe anderer Pilze. Daraus ergeben sich für Canesten-Creme, Canesten-Lösung und Canesten-Spray fünf große Anwendungsgebiete:

1. Dermatomykosen durch Dermatophyten (z. B. Trichophyton-Arten, Microsporon-Arten, Epidermophyton floccosum)
  2. Dermatomykosen durch Hefen (vor allem Candida albicans und andere Candida-Arten)
  3. Dermatomykosen durch Schimmelpilze und andere (z. B. Malassezia furfur)
  4. Hauterkrankungen, die durch die genannten Pilze superinfiziert sind.
  5. Erythrasma durch Corynebacterium minutissimum.
- Hierzu zählen u. a.: Interdigitalmykosen (z. B. Tinea pedum, Tinea manuum), Mykosen der Haut (z. B. Tinea corporis, Pityriasis versicolor), Mykosen der Hautfalten (z. B. Tinea inguinalis), Paronychie bei Onychomykosen (Tinea unguium),

ferner

Candida-Vulvitis

Candida-Balanitis

} Behandlung nur mit Canesten-Creme

Erythrasma, Sycosis barbae (Tinea barbae), Otomykosen: Behandlung nur mit Canesten-Creme

Canesten-Puder dient zur Unterstützung einer Lokalthherapie mit Creme, Lösung bzw. Spray bei Pilzinfektionen, verursacht durch Dermatophyten und Hefen, vor allem nässende und durch Feuchtigkeit die Haut mazerierende Formen. Hierzu gehören Interdigitalmykosen (z. B. Tinea pedum), Mykosen in Hautfalten (z. B. Tinea inguinalis) sowie Mykosen im Bereich der äußeren Geschlechtsstelle und des Afters. Der Puder ist auch zur Nachbehandlung geeignet.

#### Kontraindikationen

Außer einer möglichen Überempfindlichkeit gegen Clotrimazol sind Kontraindikationen nicht bekannt.

#### Nebenwirkungen

Canesten wurde mit allen Applikationsformen sowohl bei experimentellen Untersuchungen als auch im Rahmen klinischer Studien auf Verträglichkeit geprüft. Es ergab sich kein Hinweis auf eine wirkstoffbezogene Unverträglichkeit.

#### Dosierung und Anwendung

Canesten-Creme und -Lösung werden 2–3 mal täglich auf die erkrankten Stellen dünn aufgetragen und eingerieben.

Aufgrund der ausgezeichneten Wirksamkeit genügen meist wenige (1–2) Tropfen Lösung oder eine kleine Menge Creme für eine etwa handtellergroße Fläche.

Canesten-Spray wird 2 mal täglich auf die erkrankten Stellen dünn aufgesprüht.

Aufgrund der ausgezeichneten Wirksamkeit genügt meist – selbst für großflächige Mykosen – eine maximale Sprühdauer von 3 Sekunden.

Canesten-Puder wird auf die erkrankten Hautpartien je nach Lokalisation und Feuchtigkeit zur Bindung der Feuchtigkeit 1–2 mal täglich aufgestreut. Canesten-Puder sollte abwechselnd mit Canesten-Creme, -Lösung bzw. -Spray angewandt werden (z. B. tagsüber Puder, abends Creme bzw. Lösung oder Spray).

Candida-Vulvitis und Candida-Balanitis sowie Otomykosen sollten nur mit Canesten-Creme behandelt werden.

Bei Behandlung der Mykosen des Gehörgangs wird – bei intaktem Trommelfell – ein Mullstreifen mit Canesten-Creme bestrichen und als lockere Tamponade in den Gehörgang eingelegt.

### Therapiedauer

Mykosen der Haut können sich zum Teil sehr hartnäckig zeigen, bedingt u. a. durch das Bio-Verhalten verschiedener Pilzarten. Die Behandlungsdauer ist deshalb unterschiedlich; sie hängt u. a. ab von Ausmaß und Lokalisation der Erkrankung.

Wichtig für einen vollen Erfolg der Behandlung ist die zuverlässige und ausreichend lange Anwendung von Canesten.

Generell sollte insbesondere bei Fußpilzkrankungen mit hyperkeratotischer Epidermis – falls die Heilung nicht mykologisch gesichert wird – die Therapie 2 Wochen über das Verschwinden aller klinischen Symptome hinaus fortgesetzt werden.

### Canesten® 1, Canesten® 3 und Canesten®

#### zur Behandlung genitaler Mykosen

Die vorgestellten Präparate sind Breitspektrum-Antibiotika mit fungizider und trichomonazider Wirkung.

#### Zusammensetzung

##### Canesten 1

1 Vaginaltablette enthält 0,5 g Clotrimazol;

##### Canesten 3

1 Vaginaltablette enthält 0,2 g Clotrimazol;  
20 g Vaginalcreme enthaltenen 0,4 g Clotrimazol.

##### Canesten

1 Vaginaltablette enthält 0,1 g Clotrimazol;  
35/50 g Vaginalcreme enthalten 0,35 g/0,5 g Clotrimazol.

### Indikationen

#### Vaginaltabletten

- Infektiöser Fluor
- Kolpitis durch Hefen und/oder Trichomonaden
- Mischinfektionen – auch mit Canesten-empfindlichen Bakterien

#### Vaginalcreme

- Infektiöser Fluor
- Kolpitis durch Pilze – meist Hefen
- Candida-Vulvitis
- Candida-Balanitis des Partners

### Kontraindikation

Außer einer möglichen Überempfindlichkeit gegen Clotrimazol sind Kontraindikationen nicht bekannt.

### Nebenwirkungen

Die örtliche Verträglichkeit von Canesten ist einwandfrei, nur in sehr seltenen Fällen können Hautreaktionen vorkommen.

### Eigenschaften

Canesten wirkt auf Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und andere; außerdem wirkt es auf Trichomonas vaginalis und grampositive Keime (Streptokokken/Staphylokokken) sowie auf gramnegative Keime (Bacteroides/Haemophilus vaginalis).

### Hinweise zur Therapie

Wichtig für einen vollen Erfolg der Behandlung ist die zuverlässige und ausreichend lange Anwendung von Canesten-Creme, -Lösung, -Spray bzw. Canesten-Puder. Canesten penetriert in Haut und Haare. Canesten ermöglicht mit seinem breiten Wirkungsspektrum eine Sofort-Therapie, ohne das Ergebnis von Pilzkulturen abwarten zu müssen. Der Wirkstoff dringt bis zur Basis der Infektion vor.

Physiologie der Haut und Lokalisation der Pilze erfordern zur sicheren Sanierung eine ca. 14tägige Behandlung über das Verschwinden der Symptome hinaus.

Candida-Vulvitis und Candida-Balanitis sollten nur mit Canesten-Creme behandelt werden.

### Handelsformen

Tube mit 20 g Creme

Tube mit 50 g Creme

Flasche mit 20 ml Lösung

Flasche mit 50 ml Lösung

Sprühdose zu 75 g mit Sprühkanüle

Streudose mit 30 g Puder

### Mycospor®

#### Das Wichtigste in Kürze

Mit Bifonazol wurde in den Forschungslaboratorien der Bayer AG eine Substanz gefunden, die ausgezeichnete antimyketische und antimykotische Wirkungen in sich vereint und außerdem therapeutische Besonderheiten aufweist (Prüfbezeichnung Bay h 4502).

Bifonazol, der Wirkstoff des Breitspektrum-Antimykotikums, ist unter dem Warenzeichen Mycospor im Handel. Es steht zur Lokaltherapie von Dermatomykosen als Mycospor-Creme und Mycospor-Lösung zur Verfügung.

Die wesentlichen Eigenschaften sind:

- Mycospor wirkt primär fungizid auf Dermatophyten, primär fungistatisch auf Hefen, wie z. B. Candida-Arten.
- Gute Penetration.
- Mycospor hat eine protrahierte Verweildauer mit therapeutisch relevanten Konzentrationen in der Haut – in der Cremeformulierung von mehr als 48 Stunden bis nahezu 72 Stunden (Meerschweinchen).
- Mycospor ist – als Konsequenz der langen Hautverweildauer – nur 1 mal täglich anzuwenden.
- Mycospor wirkt rasch und nachhaltig: Die Therapiedauer ist kürzer – als Konsequenz der Fungizidie und der starken antimykotischen Wirkung.

Mycospor verbindet somit intensive antimykotische Wirksamkeit mit einfacher Anwendung, bei ausgezeichneter Verträglichkeit.

#### Darüber hinaus hat Mycospor

- das breite Spektrum der Imidazol-Antimykotika: es wirkt auf Dermatophyten (z. B. Trichophyton-Arten, Microsporon-Arten, Epidermophyton floccosum), Hefen (z. B. Candida-Arten), Schimmelpilze (z. B. Aspergillus-Arten) und andere Pilze wie Malassezia furfur sowie auf Corynebacterium minutissimum,
- kosmetisch angenehme Eigenschaften: nicht fettend, geruchlos, abwaschbar und nicht färbend.

### Wirkungsweise

Der Wirkstoff Bifonazol bewirkt eine Hemmung der Ergosterolsynthese. Ergosterol ist ein essentieller Bestandteil der Zellmembran von Pilzen.



Elektronenmikroskopische Untersuchungen an *Candida albicans* und *Torulopsis glabrata* mittels Scanning- und Freezefracturing-Technik visualisieren die Wirkungsweise. Sie machen deutlich, daß Bifonazol als Azol-Antimykotikum mit der Synthese der Zellmembran von Pilzen interferiert.

Die Mykosen der Haut haben auch im Zeitalter einer modernen antimykotischen Chemotherapie nicht an Bedeutung verloren. Die Probleme der Behandlung von Dermatomykosen liegen außer in der Effektivität der Wirkstoffe auch in der Kooperationsbereitschaft der Patienten.

Wünschenswert sind daher wirkungsintensive Substanzen in optimaler galenischer Zubereitung, die aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften die Mitarbeit des Patienten erleichtern.

Die Summe der für die Therapie und die Compliance-Bereitschaft der Patienten wichtigen Eigenschaften läßt die Vorteile von Mycospor erkennen und hebt es deutlich aus der Gruppe der lokalen Azol-Antimykotika heraus.

#### Zusammensetzung

##### Mycospor-Creme

100 g Creme enthalten 1,0 g Bifonazol in indifferenter Cremegrundlage (O/W).

##### Mycospor-Lösung

100 ml Lösung enthalten 1,0 g Bifonazol in differentem (alkoholhaltigem) Lösungsmittel.

**Bayer AG, D-5090 Leverkusen**

## Produktprofil Nizoral® (Ketoconazol)

Ketoconazol ist das erste Antimykotikum aus der zweiten Generation der Imidazolderivate. Wie die anderen Imidazol-Antimykotika, z. B. Miconazol, besitzt Ketoconazol ein breites Wirkspektrum gegen nahezu alle menschenpathogenen Pilze.

Ketoconazol ist das erste Imidazolderivat, das bei oraler Applikation auch bei einer Langzeittherapie eine konstante Bioverfügbarkeit zeigt und eine große therapeutische Breite besitzt.

Zwei Stunden nach oraler Gabe von 200 mg Ketoconazol erhält man maximale Serumspiegel von 3–4 µg/ml. Nachfolgend findet man therapeutische Wirkspiegel in nahezu allen Geweben, Organen und Körperflüssigkeiten, mit Ausnahme der Cerebrospinalflüssigkeit.

Aufgrund der pharmakologischen, pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften ist Nizoral sowohl zur Therapie als auch zur vorbeugenden Behandlung von Oberflächen-, Organ- und Systemmykosen geeignet.

Bei mehr als 1900 Patienten wurde in kontrollierten Studien die Wirksamkeit von Nizoral bei Haut- und Nagelmykosen ermittelt. Die Therapieerfolge waren teilweise besser und schneller erreichbar als mit den bisherigen Therapien.

Über 700 Patientinnen mit Vulvo-Vaginal-Mykosen wurden in kontrollierten Studien mit Nizoral behandelt. Die Therapieerfolge bei dieser Indikation mit über 90% lagen im Bereich der mit Lokalantimykotika erreichbaren Ergebnisse. Eindeutig überlegen gegenüber den bisherigen Therapien ist Nizoral aber bei der Verhinderung von Rezidiven. Dies wird vor allem auf die mit Nizoral erreichbare mykologische Gesamtanrierung zurückgeführt.

Systemische Mykosen, insbesondere bei immuninkompetenten Patienten, können mit Nizoral beherrscht werden. Auch in der präven-

tiven Behandlung besonders gefährdeter Patienten hat sich Nizoral bewährt.

Eine Dosierung von 1 Tablette Nizoral pro die bis zum Therapieerfolg ist ausreichend für die Behandlung von Haut- und Nagelmykosen sowie von Vulvo-Vaginal-Mykosen. Bei beeinträchtigter Bioverfügbarkeit wird eine Dosiserhöhung auf 2 Tabletten Nizoral pro die empfohlen. Eine Präventivtherapie sowie die Behandlung von systemischen Mykosen sollte mit 3 Tabletten Nizoral pro die erfolgen.

Im allgemeinen wird Nizoral gut vertragen. Unerwünschte Wirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Hautjucken und andere, treten in einer Häufigkeit von insgesamt 5 bis 8% auf.

Gelegentlich werden wie bei anderen Arzneimitteln, die über die Leber verstoffwechselt werden, Transaminasenanstiege ohne Krankheitswert beobachtet. In einer Häufigkeit von 0,01% kann es zu idiosynkratischen Leberreaktionen kommen. Deshalb sollte Nizoral nicht bei aktuellen Lebererkrankungen gegeben werden. Bei einer vorangegangenen Griseofulvin-Behandlung sollte ein vierwöchiges therapiefreies Intervall vorgeschaltet werden. Bei Patienten mit Langzeittherapie sollte die Leberfunktion (Messung der SGPT) überwacht werden.

Wie alle Imidazol-Antimykotika ist Ketoconazol ein Inhibitor der Ergosterin-Synthese. Deshalb kann es zu einer Beeinträchtigung der Synthese von Steroidhormonen kommen. Im empfohlenen Dosisbereich von 200 bis 400 mg ist diese aber ohne größere klinische Relevanz.

Pharmaka, die die Säureverhältnisse des Magens beeinträchtigen, können die Resorption von Ketoconazol vermindern. Deshalb sollten solche Arzneimittel erst zwei Stunden nach Gabe von Nizoral gegeben werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cyclosporin A und Nizoral kann eine Anpassung der Cyclosporin A-Dosis notwendig werden. Deshalb sollten die Cyclosporin A-Serumspiegel regelmäßig gemessen werden.

**Janssen GmbH, Postfach 210440, 4040 Neuß 21**

## Bewährte Präparate zur topischen Anwendung

### Fungifos®

*Creme, Lösung und Puder gegen Pilzinfektionen durch Dermatophyten*

Fungifos ist ein topisch anzuwendendes Antimykotikum mit der fungizid wirkenden Substanz Tolciclat. Das Wirkspektrum umfaßt alle Arten von Dermatophyten. Die ausgeprägten lipophilen Eigenschaften lassen Fungifos sehr gut und tief in die Haut penetrieren, so daß hohe Wirkstoffkonzentrationen am Infektionsherd erreicht werden. Zusätzlich wird durch die Bindung des Wirkstoffes an epidermale Strukturen in der Hornschicht ein Imprägniereffekt erzielt. Das Zusammenwirken dieser Eigenschaften von Fungifos führt bereits nach 3 Wochen Behandlungsdauer zu Heilungs- und Besserungsquoten von über 93% bei Dermatophyten-Erkrankungen.

Fungifos Lösung ist vor allem bei Pilzkrankungen der Interdigitalräume und an stark behaarten Hautpartien anzuwenden. Fungifos Creme wird am zweckmäßigsten bei Pilzinfektionen am Körper einschließlich Fußmykosen eingesetzt. Fungifos Puder ist zur unterstützenden Anwendung besonders bei nässenden Mykosen geeignet.

**Wirkstoff-Eigenschaften**

Tolciclat ist ein fungizid wirkendes Antimykotikum gegen Dermatophyten. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gegen Trichophyton-, Mikrosporium- und Epidermophyton-Arten liegen zwischen 0,007 und 0,116 µg/ml.

Bei Serum- oder Eiweißgegenwart erhöht sich die MHK auf 0,056 und 0,859 µg/ml.

Die lipophilen Eigenschaften von Tolciclat ermöglichen eine sehr gute Penetration in tiefe Hautschichten. Der Wirkstoff bindet sich an epidermale Strukturen, so daß ein Imprägniereffekt auf der Haut erzielt wird.

**Grundlagen**

Die Lösung basiert auf fettfreiem Polyethylen-Glykol. Die Creme besteht aus einer O/W-Emulsion, die sehr hautverträglich ist und einen optimalen Wirkeffekt erreicht. Der Puder enthält als Grundlage Talkum.

**Handelsformen und Preise**

Creme	20 g	DM 14,10
	50 g	DM 30,10
Lösung	10 ml	DM 8,70
	30 ml	DM 20,10
Puder	40 g	DM 13,55

**Pimafucin®**

gegen *Candida*-Infektionen der Haut und Schleimhäute

Mit Pimafucin in seinen verschiedenen Darreichungsformen werden in der antimykotischen Therapie seit vielen Jahren weltweit ausgezeichnete Behandlungserfolge erzielt. Die Präparate der Pimafucin-Palette sind: Pimafucin Vaginalia zur Anwendung bei Hefepilzinfektionen der inneren und äußerlichen Geschlechtsorgane; Pimafucin Dragées zur intestinalen antimykotischen Darmsanierung; Pimafucin Suspension 1% und Pimafucin Lutschpastillen zur Anwendung bei Pilzinfektionen des Mund- und Rachenraumes; Pimafucin Suspension 2,5% gegen bronchopulmonale und Harnblasen-Mykosen; Pimafucin Creme und Pimafucin Puder gegen Hefepilzinfektionen der Haut, auch in inguinalen und interdigitalen Bereichen.

**Wirkstoff-Eigenschaften**

Pimaricin ist das Antibiotikum mit dem außerordentlich breiten Anti-Fungi-Effekt gegen pathogene Hefen, Schimmelpilze und Dermatophyten sowie gegen Trichomonaden. Besonders ausgeprägt ist die Wirkung gegen *Candida albicans* und andere Hefen. Pimaricin ist selbst in hoher Verdünnung noch sehr effektiv. Die minimalen wachstumshemmenden Konzentrationen betragen: *Candida albicans* 1,6–6 µ/ml, *Aspergillus niger* 1,8 µ/ml, *Epidermophyton floccosum* 12 µ/ml, *Mikrosporium canis* 2,5–5 µ/ml und *Trichomonas vaginalis* 20 µ/ml.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Pimaricin sind nicht bekannt geworden, ebensowenig wurden jemals Resistenzentwicklungen gegen Pimaricin festgestellt. Pimaricin ist ausschließlich lokal wirksam, so daß es auch bei Schwangeren angewendet werden kann.

**Handelsformen und Preise**

Creme	20 g	DM 13,40
	50 g	DM 28,10
Creme	5 × 5 g	DM 19,60
	10 × 5 g	DM 32,30
Dragées	30 Stück	DM 48,40
	100 Stück	DM 142,35
Lutschpastillen	30 Stück	DM 11,80
Suspension 1%,	50 ml	DM 35,35
Suspension 2,5%,	20 ml	DM 67,80
Vaginaltabletten	10 Stück	DM 14,95
Kombipackung (Vaginaltabletten und Creme 20 g)	10 Stück	DM 26,15

**Myxal®**

Antimykotikum und Desinfiziens

Myxal ist ein bewährtes und zuverlässig wirkendes Antimykotikum und Desinfiziens, das die Erreger von Hautmykosen und bakteriellen Hauterkrankungen abtötet bzw. in ihrem Wachstum hemmt. Eine Besonderheit bietet Myxal durch die hautentquellende Wirkung und die dadurch erzielte Milieuverbesserung der pilzkranken Haut. Durch den antimykotischen, antibakteriellen und hautentquellenden Effekt hat Myxal bei Hautpilzkrankungen und bakteriellen Hautinfektionen besonders gut Heilerfolge. Die verschiedenen Applikationsformen von Myxal erlauben es, die Behandlung jeweils dem speziellen Hautbefund anzupassen: Myxal Salbe bei Hautpilzkrankungen an Kopf und Körper einschließlich Fußmykosen; Myxal Puder verhindert übermäßige Schweißabsonderung und ist zur Nachbehandlung und Rezidivverhütung anzuwenden; Myxal Spray dient der Prophylaxe und Nachbehandlung im Fußbereich sowie zum Desinfizieren von Schuhen und Strümpfen.

**Wirkstoff-Eigenschaften**

Dodecyl-triphenyl-phosphoniumbromid und N-Benzyl-N, N-bis-(2-hydroxyethyl)-N-dodecylammoniumchlorid sind oberflächenaktive, antimykotisch und antibakteriell wirkende Substanzen aus der Reihe der Invertseifen. Die antimikrobiellen Eigenschaften und das Spektrum beider Wirkstoffe unterscheiden sich voneinander und ergänzen sich zu einem breiten Gesamteffekt. Die unmittelbare chemische Einwirkung der Substanzen auf Hyphenmembranen und Sporenhüllen von Pilzen verhindert Resistenzerscheinungen. Weitere Vorzüge sind die sehr günstige Hautverträglichkeit, die Farb- und Geruchlosigkeit und die milieuverbessernde Wirkung auf die Haut. Die Milieuverbesserung wird durch Entquellung der Haut bewirkt. Die der Epidermis dabei entzogene Feuchtigkeit bildet mit Myxal einen antimikrobiell wirksamen Film auf der Hautoberfläche.

Aluminiumoxychlorid ist als transpirationshemmende Substanz dem Myxal Puder beigefügt.

**Grundlagen**

Sauer eingestellte, fettarme O/W-Emulsion für Myxal Salbe; indifferente, stark Feuchtigkeit absorbierende Pudergrundlage für Myxal Puder; alkoholhaltige Aerosolabfüllung für Myxal Spray.

**Handelsformen und Preise**

Puder	18 g	DM 5,45
Salbe	30 g	DM 5,80
Spray	90 ml	DM 8,90

Basotherm GmbH, Postfach 1254, D-7950 Biberach an der Riss 1



**Batrafen®**

zur lokalen Therapie von Hautmykosen

**Kurzinformation****Batrafen®****Zusammensetzung:****Batrafen Lösung:**

1 ml enthält 10 mg Ciclopiroxolamin

**Batrafen Creme:**

1 g enthält 10 mg Ciclopiroxolamin

**Batrafen Puder:**

1 g enthält 10 mg Ciclopiroxolamin

**Batrafen Vaginalcreme:**

1 g enthält 10 mg Ciclopiroxolamin

Batrafen Kombinationspackung enthält eine Tube Vaginalcreme zu 40 g und eine Tube Creme zu 20 g.

**Indikationen:**

Alle Pilzinfektionen der Haut (Lösung, Creme, Puder). Zur Unterstützung, Vorbeugung und Nachbehandlung (Puder). Pilzinfektionen der Scheide (Vaginalcreme).

**Kontraindikationen:**

Anwendung am Auge (Lösung/Creme). Offene Wundflächen (Puder).

Wie jede medikamentöse Therapie sollte die Behandlung mit Batrafen Lösung, Creme und Vaginalcreme in der Schwangerschaft nur nach strenger Indikationsstellung durchgeführt werden. Dies gilt auch für die Anwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern.

Säuglinge und Kleinkinder sollen bis zum Vorliegen weiterer klinischer Ergebnisse mit Batrafen Puder nicht behandelt werden.

**Nebenwirkungen:**

Selten Juckreiz, Brennen oder Hautreizungen. Batrafen Creme und Vaginalcreme enthalten Cetyl- und Stearylalkohol als Bestandteile der Grundlagen. Dies muß bei bekannter Überempfindlichkeit gegen diese Substanzen berücksichtigt werden.

**Handelsformen:**

Batrafen Lösung: 20 ml, 50 ml

Batrafen Creme: 20 g, 50 g

Batrafen Puder: 30 g

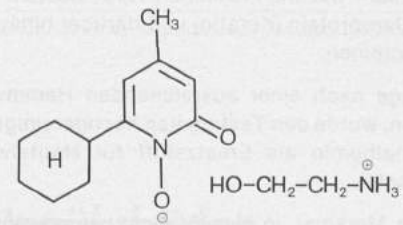
Batrafen Vaginalcreme: 40 g + 6 Einmal-Applikatoren

Batrafen Kombinationspackung: 40 g Vaginalcreme + 6 Einmal-Applikatoren und 20 g Creme

**Chemie**

Der Wirkstoff von Batrafen, 6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridon, 2-Aminoethanolsalz gehört einer in der antimykotischen Therapie bisher nicht genutzten Stoffklasse (Pyridone) an.

Der Wirkstoff von Batrafen wurde unter dem generischen Namen Ciclopirox bei der WHO eingetragen.

**Strukturformel:**Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Molekulargewicht: 268,4

**Löslichkeit:** Leicht löslich in Ethanol und Chloroform, schwer löslich in Wasser, sehr schwer löslich in Ether.

**Aussehen:** Weißes bis schwach gelblich-weißes kristallines Pulver.

**Allgemeine Pharmakologie**

Die Untersuchungen ergaben, daß Ciclopiroxolamin keinen nennenswerten Einfluß auf Blutgerinnung, Blutzucker, Körpertemperatur, Diurese und Cholerese ausübt. Auch konnten weder sedative, zentral erregende, analgetische oder antiphlogistische Wirkungen nachgewiesen werden.

**Pharmakodynamik**

Untersuchungsergebnisse zum Wirkungsmechanismus weisen darauf hin, daß die fungizide Wirkung von Ciclopiroxolamin auf einer Hemmung der zellulären Aufnahme und der Anreicherung von Substraten beruht, die für den Metabolismus und das Wachstum der Pilzzelle essentiell sind.

**Lokale Verträglichkeit**

Klinisch, klinisch-chemisch und histologisch ergaben sich keine, auf den Wirkstoff zu beziehenden pathologischen Befunde. Lokale Reizwirkungen, die sich histologisch als Hyperkeratose der Epidermis oder Entzündungen des Coriums darstellten, waren innerhalb 4 Wochen reversibel.

Die außergewöhnliche Hautverträglichkeit der verschiedenen Batrafen-Zubereitungen bestätigte sich in zahlreichen klinischen Prüfungen.

**Antimycetische Wirksamkeit**

Das Wirkspektrum von Ciclopiroxolamin zeichnet sich durch eine bisher nicht beobachtete Einheitlichkeit der Hemmaktivität bei allen klinisch relevanten hautpathogenen Pilzspezies aus.

Die ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) liegen bei Dermatophyten- und 104 hefeartigen Pilzstämmen fast ausnahmslos im Bereich von 0,98 – 3,9 µg/ml.

Nur wenige, als Hautmykoserreger unbedeutende Schimmelpilz- und Dematiaceen-Arten werden erst durch höhere Ciclopiroxolamin-Konzentrationen gehemmt.

Das Optimum der in-vitro-Aktivität entspricht mit pH ≤ 6,5 den Verhältnissen in der Epidermis. Verlängerte Testdauer und höhere Keimeinsaat beeinflussen die Wirkung nur unwesentlich.

Eines der Merkmale von Ciclopiroxolamin ist der abrupte Wirkungseintritt bei Erreichen der minimalen Hemmkonzentration, was sich in der Steilheit der Dosis-Wirkungskurven widerspiegelt. Bei Agardiffusionstesten erhält man mit Ciclopiroxolamin – im Gegensatz zu Antimykotika mit flachen Dosis-Wirkungskurven, wie z. B. die Imidazolpräparate – scharf abgegrenzte Hemmzonen, die praktisch frei von partiell gehemmten Keimen sind.

### Antimycetische Wirksamkeit in Gegenwart von Eiweiß

Die Hornschicht der menschlichen Haut besteht zu mindestens 50% aus Skleroprotein (Keratin) und darüber hinaus teilweise aus löslichen Proteinen.

Um der Frage nach einer ausreichenden Hemmwirkung in vivo nachzugehen, wurde den Testmedien hochgereinigtes, eisenarmes Rinderserumalbumin als Ersatzstoff für Hauteiweiß vom Menschen zugesetzt.

Auffallendes Merkmal, in eiweißfreiem wie eiweißreichem Milieu, ist die große Steilheit der Dosis-Wirkungskurven von Ciclopiroxolamin, verglichen mit einem Imidazol-Antimykotikum.

Wie mittels Agardiffusions- und Mycelwuchstests festgestellt wurde, erfährt Ciclopiroxolamin im therapeutisch relevanteren eiweißhaltigen Milieu nur eine geringere Aktivitätsminderung.

Bei Reihenverdünnungstests mit häufig vorkommenden Mykoseerregern führte Ciclopiroxolamin bereits in niedrigen Konzentrationen zu vollständiger Hemmwirkung.

### Fungizide Wirkung

Durch Ciclopiroxolamin wird eine Nährstoffverarmung der Pilzelle hervorgerufen, die über eine Wachstumshemmung schließlich zum völligen Absterben des Erregers führt.

Fungizide Konzentrationen liegen bei eintägiger Einwirkung etwa beim 20–30fachen der minimalen Hemmkonzentration, bei einer Einwirkungszeit von einer Woche dagegen nur beim 1–4fachen.

### Antibakterielle Wirkung

Neben der antimycetischen Wirksamkeit zeigt Ciclopiroxolamin Hemmaktivität bei klinisch relevanten grampositiven, darüber hinaus auch bei den meisten wichtigen gramnegativen Bakterien.

Ferner läßt sich Hemmaktivität gegen Mykoplasmen und Trichomonaden feststellen.

Die bei Bakterien, Mycoplasmen, Trichomonaden sowie bei Pilzen ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen sind untereinander nicht vergleichbar, da die Untersuchungen in verschiedenen Medien erfolgten.

### Penetration

Ciclopiroxolamin vermag die Haut sowohl transepidermal als auch transfollikulär zu durchdringen. Nach histoautoradiographischen Untersuchungen sowohl an exzidiierter menschlicher Haut als auch Kaninchenhaut (in vivo) befand sich der Hauptteil des topisch applizierten radioaktiven Wirkstoffs auf der Hautoberfläche, in den Haarbalgtrichtern und in den obersten Hautschichten sowie an und in den Haaren.

Geringere, aber noch gut sichtbare Anteile wurden im Corium und auch in den Hautdrüsen gefunden.

Das außergewöhnliche Penetrationsvermögen von Batrafen konnte auch an stark verhornter Haut (Versuchsmaterial menschliche Fußsohlenhaut) aufgezeigt werden.

Mikrobiologische Tests an der Epidermisbasis zeigten, daß Batrafen Lösung selbst 2 mm starke Hornschichten penetriert.

### Therapeutische Ergebnisse

In der Bundesrepublik Deutschland wurden Batrafen Creme, Batrafen Lösung, Batrafen Puder und Batrafen Vaginalcreme auf Wirksamkeit und Verträglichkeit in fünf Multicenter-Studien untersucht.

Die außerhalb der Bundesrepublik Deutschland durchgeführten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsstudien der verschiedenen Batrafen-Zubereitungen (Lösung, Creme, Vaginalcreme) an über 1000 Patienten ergaben im Mittel einen Therapieerfolg von über 90%. Die Verträglichkeit erwies sich in allen Studien als außergewöhnlich gut.

### Dosierung und Anwendungsweise

Batrafen Lösung 2–3 × täglich auf die erkrankten Stellen auftragen und leicht einreiben.

Batrafen Creme im Mittel 2 × täglich auf die erkrankten Stellen auftragen und antrocknen lassen.

Batrafen Puder 1–2 × täglich auf die erkrankten Stellen aufstreuen.

Die Behandlungen sollen bis zum Abklingen der Hauterscheinungen (im allgemeinen 2 Wochen) fortgesetzt werden. Zur Vermeidung von Rückfällen wird empfohlen, die Behandlung darüber hinaus noch 1–2 Wochen weiterzuführen.

Batrafen Vaginalcreme wird 1 × täglich mit Hilfe des beiliegenden Einmal-Applikators (1 Applikatorfüllung = 5 g) tief in die Scheide eingeführt. Die Dauer der Behandlung wird durch die Zeit bestimmt, die erforderlich ist, um die Pilzinfektion in der Scheide zur Abheilung zu bringen. Im allgemeinen tritt der Erfolg nach der Behandlung an 6 aufeinanderfolgenden Tagen ein. Über eine Weiterbehandlung bis zu maximal 14 Tagen entscheidet der Arzt nach Befund.

Cassella-Riedel Pharma GmbH, Hanauer Landstraße 521, D-6000 Frankfurt/Main 61

## Trockennährböden für die Pilzdiagnostik

Zur Erkennung pathogener Pilze als Erreger von Infektionen ist die kulturelle Untersuchung ein unentbehrliches Hilfsmittel. MERCK bietet hierfür ein umfangreiches Sortiment von Trockennährböden an.

Als universelle Nährböden können SABOURAUD-Nährböden, Pilzagar nach KIMMIG (MERCK, Art. Nr. 5414) oder CZAPEK-DOX-Agar (MERCK, Art. Nr. 5460) eingesetzt werden. Bei den SABOURAUD-Nährböden eignen sich die Glucose-haltigen (z. B. SABOURAUD-2% Glucose-Agar, MERCK, Art. Nr. 7315) besonders für Dermatophyten, während für Hefen und Schimmelpilze die Maltose-haltigen (z. B. SABOURAUD-4% Maltose-Agar, MERCK, Art. Nr. 5439) vorzuziehen sind. Bei Verdacht auf starke Verunreinigung des Materials empfiehlt sich die Verwendung von Selektivagar für pathogene Pilze (MERCK, Art. Nr. 5467). Bei diesem Nährboden werden zahlreiche Schimmelpilze, die als Kontamination stören könnten, gehemmt, so daß die langsamer wachsenden Dermatophyten besser durchkommen. LITTMAN Agar (MERCK, Art. Nr. 5415) ist ebenfalls für die Selektivzüchtung von Dermatophyten geeignet.

Ist bei einer vermuteten Dermatophyten-Infektion eine Antibiotika-Behandlung angezeigt, so sollte für eine schnelle kulturelle Untersuchung Dermatophyten-Selektivagar nach TAPLIN (MERCK, Art. Nr. 10896) eingesetzt werden, da er oft schon nach wenigen Tagen durch intensive Rotfärbung des Agars auf Dermatophyten hinweist.

Werden nur Hefen erwartet, empfiehlt sich die Verwendung von Candida Elektivagar nach NICKERSON (MERCK, Art. Nr. 10456). Zur Darstellung von Pseudomycelien bei Candida-Arten und für den Chlamydosporennachweis findet Reisextrakt-Agar (MERCK, Art. Nr. 10912) Verwendung.

E. Merck, Frankfurter Straße 250, 6100 Darmstadt



## Bei Mykosen: jetzt pumpen –

### Neueinführung Mono-Baycuten®

Speziell für die lokale Therapie von Dermatomykosen hat die Baypharm GmbH zum 15. 11. 1983 Mono-Baycuten® (Clotrimazol) in verschiedenen Darreichungsformen eingeführt. Dies stellt eine sinnvolle Ergänzung der bereits vorhandenen Baycuten-Palette dar.



Neben Mono-Baycuten®-Creme steht dem Arzt nun erstmalig ein Antimykotikum als leicht praktikables Pumpspray zur Verfügung. Schwerpunkte für den Einsatz von Mono-Baycuten®-Pumpspray sind:

- nässende Mykosen
- größere mykotisch infizierte Hautareale
- Mykosen in behaarten oder schwer zugänglichen Körperbereichen.

Besondere Vorteile von Mono-Baycuten®-Pumpspray sind:

- Umweltfreundlichkeit (ohne Treibmittel)
- bessere Verträglichkeit (ohne Parfumzusatz)
- höhere Sicherheit (kein Druckbehältnis)

Das in Mono-Baycuten® enthaltene Clotrimazol verfügt über ein breites Wirkungsspektrum. Es wirkt auf alle menschenpathogene Pilzarten, z. B.: Dermatophyten, Hefen, Schimmel und auf eine Reihe weiterer Pilze. Die Wirkung von Mono-Baycuten® erstreckt sich weiterhin auf *Corynebacterium minutissimum* und einige grampositive Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, die bei Mykosen eine zusätzliche Rolle spielen können.

Außerdem verfügt Mono-Baycuten® über eine ausgezeichnete Haut-Penetration. Es dringt sehr gut mit wirkungsintensiven Konzentrationen in die verschiedenen Hautschichten extra- und intrazellulär ein und wirkt dadurch kausal auf Mykosen.

Bayopharm GmbH, Wiener Platz 4, D-5000 Köln 80

# Merckoplate®

## Fertignährböden für die Pilzdiagnostik

Für die kulturelle Untersuchung bei  
Verdacht auf Pilzkrankungen



Als Merckoplate® Fertignährböden liegen vor:

- universelle Nährböden (z.B. Merckoplate® Pilzagar nach KIMMIG, Merckoplate® SABOURAUD-2% Glucose-Agar)
- Spezialnährböden für Candida-Arten (z.B. Merckoplate® Candida-Elektivagar nach NICKERSON, Merckoplate® Reis-extrakt-Agar)
- Spezialnährböden für Dermatophyten (z.B. Merckoplate® Dermatophyten-Selektivagar nach TAPLIN, Merckoplate® Selektivagar für pathogene Pilze)

Weitere Informationen senden wir Ihnen auf Wunsch gerne zu.

E. Merck  
Frankfurter Straße 250  
D-6100 Darmstadt 1



## Zur antibiotischen Therapie lokaler und systemischer Mykosen

Lokale und systemische Mykosen erfordern, nicht zuletzt durch die Ausweitung der immunsuppressiven und antibiotischen Therapie, in zunehmendem Maße eine gezielte und wirksame Therapie. Hierfür stehen im AMPHOTERICIN B und AMPHO-MORONAL® bewährte spezifische Therapeutika zur Verfügung.

### AMPHO-MORONAL®

AMPHO-MORONAL® in seinen verschiedenen Zubereitungen ist ein spezifisches Antimykotikum zur Therapie von mucocutanen, vaginalen und intestinalen Mykosen durch *Candida albicans* und andere pathogene Hefen. Es enthält als Wirkstoff AMPHOTERICIN B. AMPHOTERICIN B verursacht an den Zellmembranen der Hefen eine Permeabilitätssteigerung und wirkt je nach Konzentration fungistatisch bis fungizid. Primäre oder sekundäre Resistenzen sind trotz weltweiter Anwendung seit über 20 Jahren kaum beobachtet worden.

Weder durch Haut und Schleimhäute noch aus dem Magen-Darm-Trakt erfolgt eine nennenswerte Resorption, wodurch die Substanz bei diesen Applikationsformen praktisch atoxisch ist. Eine Fülle von klinischen Arbeiten belegt die Wirksamkeit von AMPHO-MORONAL. Außer sehr seltenen Fällen von Überempfindlichkeit und gelegentlichen gastrointestinalen Beschwerden bei oraler Verabreichung sind keine unerwünschten Wirkungen bekannt.

AMPHO-MORONAL Tabletten sind zur Therapie und Prophylaxe intestinaler Hefeinfektionen bestimmt, wie sie häufig als Folge einer Therapie mit Breitspektrum-Antibiotika auftreten. Die Sanierung dieser Gastrointestinalmykose ist auch eine wesentliche Prophylaxe von lokalen Schmierinfektionen und systemischen Erkrankungen. Zur Therapie bei Mundsoor dienen AMPHO-MORONAL Lutschtabletten. Die AMPHO-MORONAL Suspension ist gedacht zur Therapie von Hefebesiedelung der Mundhöhle und des Gastrointestinaltrakts bei Säuglingen, Kleinkindern und schluckbehinderten Patienten.

Zur mucocutanen und vaginalen Anwendung steht AMPHO-MORONAL in Form von Salbe, Creme, Lotion, Ovula und Trockensubstanz zur Bereitung einer Lösung zur Verfügung. Bei bakteriell superinfizierten und entzündlich überlagerten Hefemykosen können zur Initialtherapie AMPHO-MORONAL V Trockensubstanz, -Salbe oder -Creme eingesetzt werden. Sie enthalten zusätzlich zum AMPHO-TERICIN B Neomycin und Gramicidin als lokal wirksame Antibiotika und VOLON A (Triamcinolonacetonid) als anti-phlogistische, antiallergische und antipruriginöse Komponente.

### AMPHOTERICIN B

Trotz der Entwicklung neuerer Antimykotika bleibt AMPHOTERICIN B in den meisten Fällen das Mittel der Wahl zu parenteralen Anwendung bei schweren generalisierten Mykosen und Organmykosen, insbesondere Candidamykosen, Cryptococcose, Aspergillose, Coccidioidomykose, Histoplasmose und Blastomykose. Es liegt als Trockensubstanz mit Natriumdesoxycholat als Lösungsvermittler vor. Die daraus hergestellte Lösung dient auch zur Aerosoltherapie bei Lungenmykosen, zur Instillation, z. B. bei mykotischer Cystitis, zur intrathekalen Verabreichung bei Meningitis durch *Candida albicans* und zur Verwendung als Augentropfen bei Konjunktival- und Corneamykosen.

Bei parenteraler Verabreichung ist genau auf die möglichen Nebenwirkungen zu achten. Die intravenöse Infusion und einschleichende Dosierung sollten nach Vorschrift der Packungsbeilage erfolgen. Die Konzentration der Infusionslösung sollte unter 0,1 mg AMPHOTERICIN B pro ml betragen. Regelmäßige Kontrollen von Nierenfunktion, Leberfunktion und hämatopoetischem System sind erforderlich. Beim Auftreten schwerer Funktionsstörungen muß die Gesamtdosis von AMPHOTERICIN B reduziert oder die Infusion bis zur Normalisierung der Funktion abgesetzt werden.

Die unerwünschten Wirkungen bestehen in erster Linie in möglichen Nierenfunktionsstörungen. Selten treten Hämoglobinabfall, Thrombopenie, Hypokaliämie, neurologische Symptome oder Thrombophlebitis an der Injektionsstelle auf. In den ersten Tagen der Anwendung können vorübergehende gastrointestinale Symptome, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Fieber auftreten. Diese Nebenwirkungen können durch die zusätzliche Gabe von Salicylaten, Antihistaminika oder Kortikosteroiden vermindert werden. Auch die Beachtung einer ausgeglichenen Kochsalzbilanz trägt nach klinischer Erfahrung wesentlich zur Verhinderung von unerwünschten Wirkungen bei.

Als Kontraindikationen gelten schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen AMPHOTERICIN B. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten betreffen die Wirkungsverstärkung von Herzglykosiden durch Kaliummangel und die Verlängerung der relaxierenden Wirkung von curareartigen Muskelrelaxantien. Die Kombinationstherapie mit AMPHOTERICIN B und dem Antimykotikum Flucytosin hat sich *in vitro*, im Tierversuch und klinisch als wirksam erwiesen und wird bei schweren Organmykosen inzwischen als Therapie der Wahl angesehen.

### MYSTECLIN®

Der infektiöse Fluor beruht oft auf einer Mischinfektion von Bakterien (gramnegative und grampositive), Hefepilzen (*Candida*), Trichomonaden, Chlamydien und Mykoplasmen.

Wenn man davon ausgeht, daß etwa 40% aller behandlungsbedürftigen Fluor-vaginalis-Fälle mit Mykoplasmen mischinfiziert sind, wird deutlich, daß therapeutische Konsequenzen gezogen werden müssen.

MYSTICLIN® ist ein Kombinationspräparat, das Amphotericin B und Tetracyclin enthält. Die antimykotische Komponente (Amphotericin B) ist gegen zahlreiche Hefepilze, die antibakterielle Komponente (Tetracyclin) gegen ein weites Spektrum grampositiver und gramnegativer Bakterien wirksam. Darüber hinaus werden die Trichomonaden und Chlamydien therapeutisch miteinbezogen.

Zudem wirken Amphotericin B und Tetracyclin synergistisch gegen Hefepilze und Trichomonaden, so daß subinhibitorische Mengen von Amphotericin B genügen, um das Wachstum der Hefezellen zu hemmen. Die fungizide Wirkung bleibt auch bei Keimzahlen von  $10^7$  Keimen voll erhalten; die erreichbaren sehr hohen Tetracyclinkonzentrationen im Vaginalsekret wirken auch auf alle als tetracyclinresistent oder -unempfindlich eingestuften grampositiven oder gramnegativen Erreger bakterizid.

Durch die galenischen Formen (Genitalcreme, Ovula und Kapseln) können, neben der zweckmäßigen Partnerbehandlung, auch die Pilzreservoir im Intestinalbereich, die u. a. für Rezidive verantwortlich gemacht werden können, wirkungsvoll therapiert werden.

**Chem. Fabrik von Heyden GmbH, Volkartstr.83, D-8000 München19**