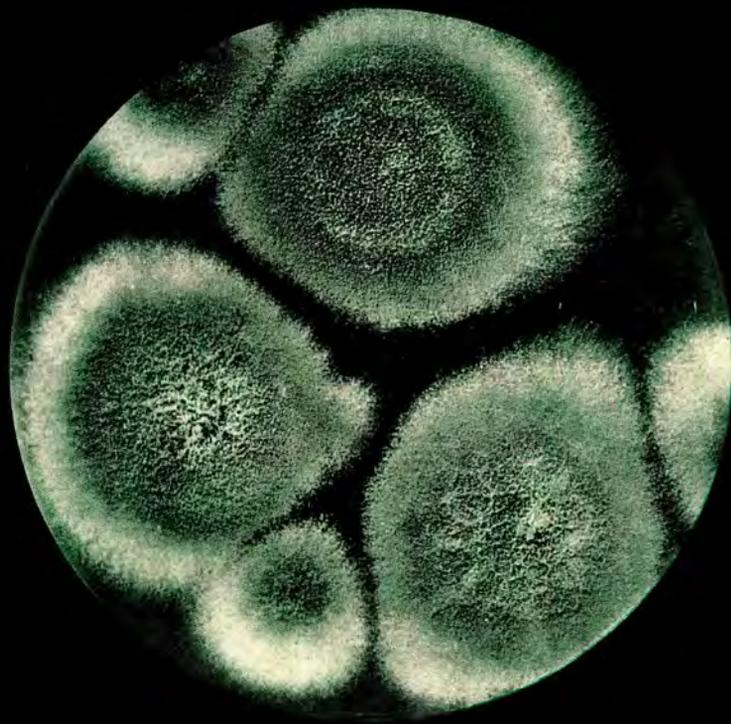


A 2547/E

# mykosen

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



4/1970

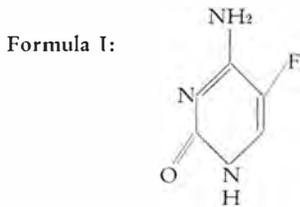
1. April

Aus der Abteilung für experimentelle Medizin, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

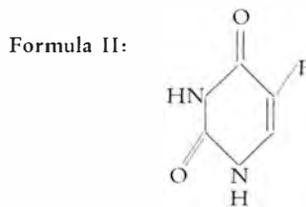
## Antimykoticum 5-Fluorocytosin (Oral Antimycotic Agent, 5-Fluorocytosine)

H. J. SCHOLER

Das per os wirksame Antimykoticum 5-Fluorocytosin (5-FC, Ro 2-9915, Formel I) wurde 1957 als prospektives Cytostaticum synthetisiert (4), bewirkte aber, ganz im Gegensatz zu 5-Fluorouracil (5-FU, Formel II), in den Tierexperimenten keine



5-fluorocytosine (5-FC)



5-fluorouracil (5-FU)

Cytostase oder Leukopenie (7). Die Entdeckung der Wirksamkeit gegen bestimmte Pilze *in vitro* und im chemotherapeutischen Tierversuch erfolgte mehrere Jahre später (5). In der inzwischen angelaufenen klinischen Prüfung scheint sich die Wirksamkeit gegen bestimmte Pilzkrankheiten am Menschen zu bestätigen (6, 8, 10, 18, 19, 20), ebenso eine bemerkenswert gute Verträglichkeit. In der folgenden kurzen Orientierung soll besonders über die experimentell-chemotherapeutischen Eigenschaften des Präparates berichtet werden.

Bei der Prüfung der antifungalen Wirksamkeit von 5-FC *in vitro* sind mehrere Kautelen notwendig. Die wichtigste besteht in der *Vermeidung ungeeigneter Stickstoffquellen*. Enthält der Nährboden Pepton oder Hefeextrakt, so erscheint das Präparat als völlig inaktiv (Tab. I). Durch Dialyse verliert Pepton die das Präparat antagonisierende Eigen-

**Tab. I: Fungistatic titer of 5-FC in Bacto-yeast morphology agar with the addition of various nitrogen sources**

(Test organism: *Candida albicans* strain H 29)

Addition	Titer ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>
none <sup>b)</sup>	0.1
peptone 1 %	> 1000
yeast extract 1 %	> 1000
casein hydrolysate 1 %	1.0
human plasma 20 %	1.0

a) MIC 100 (the smallest concentration producing complete inhibition of growth) after incubation for 3 days at 37° C

b) Basic medium: Bacto-yeast morphology agar, containing *ammonium and asparagin* as nitrogen sources

schaft, so daß diese auf gewissen kleinemolekularen Bestandteilen beruhen muß (17). Bei Zusatz von Caseinhydrolysat oder Humanplasma wird die Wachstumshemmung nur geringfügig vermindert, verglichen mit der optimalen Wachstumshemmung in einem synthetischen Nährboden, der Ammonium und Asparagin als Stickstoffquellen enthält: „Bacto Yeast Morphology Agar“ (Tab. I). Soweit es die Nährstoffansprüche der zu prüfenden Pilze gestatten, sollte das letztgenannte oder ein analoges Nährmedium verwendet werden.

Von Wichtigkeit ist ferner eine standardisierte, nicht zu große *Einsaatmenge*: Unsere Standardmenge beträgt für *C. albicans* und die meisten anderen Hefen sowie für *Aspergillen* ca. 20 Hefezellen bzw. Konidien pro ml Nährboden, für *Cr. neoformans* ca. 100 Hefezellen pro ml. Bei hundertfacher Vergrößerung der Einsaatmenge verschlechterte sich der fungistatische Titer bei *C. albicans* Stamm H 29 von 0.2 auf 0.4 µg/ml, bei *Cr. neoformans* Stamm H 31 von 0.8 auf 3.2 µg/ml (Yeast Morphology Agar, 3 Tage Bebrütung bei 37° C).

Das fungistatische Wirkungsspektrum von 5-FC *in vitro* ist selektiv (Tab. II). Es erstreckt sich hauptsächlich auf drei Gruppen von Pilzen: Erstens auf *Hefen* inklusive *Candida albicans* und *Cryptococcus neoformans*, zweitens auf *Aspergillen* (mit Ausschluß von *Aspergillus nidulans*) und drittens auf die sogenannten *Dematiaceen*. Gegen die letzteren, die die Chromomykose-Erreger einschließen (*Phialophora verrucosa*, *P. pedrosoi* usw.), ist 5-FC sogar wirksamer als Amphotericin B. Dieses besitzt aber im übrigen ein viel breiteres Wirkungsspektrum (Tab. II).

**Tab. II: Spectrum of fungistatic activity of 5-FC and Amphotericin B against pathogenic fungi *in vitro***

	5-FC (µg/ml) <sup>a)</sup>	Amph. B (µg/ml) <sup>a)</sup>
<i>Candida albicans</i> (15 strains)	(0.025—) 0.1 (—0.8)	(0.2—) 0.4
<i>C. tropicalis</i>	400	0.4
<i>C. parapsilosis</i> (2 strains)	0.1	0.8; 3.2
<i>C. guilliermondii</i> (2 strains)	0.1; 0.2	0.2; 0.4
<i>C. pseudotropicalis</i>	0.05	0.2
<i>C. krusei</i>	0.8	0.4
<i>Cryptococcus neoformans</i> (12 strains)	(0.05—) 0.4 (—0.8)	0.1 (—0.2)
<i>Geotrichum candidum</i>	0.1	0.1
<i>Histoplasma capsulatum</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	0.1
<i>H. duboisii</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	0.1
<i>Blastomyces dermatitidis</i> <sup>b)</sup>	1000	0.1
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	1
<i>Sporotrichum schenckii</i> <sup>b)</sup> (RH)	1000	1
<i>Emmonsia crescens</i> <sup>b)</sup> (RH)	100	—
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	1

a) MIC 100: smallest concentration producing complete inhibition of growth

b) incubation for 7 days | in all other fungi: incubation for 3 days

c) incubation for 2 days |

(RH) agar according to Rowley and Huber (with casein hydrolysate as source of nitrogen) instead of Bacto-yeast morphology agar

temperature of incubation: dematiaceous fungi, *Madurella* and *Allescheria*: 25° C; dermatophytes: 30° C; all other fungi 37° C

Tab. II (continued)	5-FC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>	Amph. B ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>
<i>T. ment.</i> var. <i>quinckeanum</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	
<i>T. rubrum</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	10
<i>T. schoenleinii</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	-
<i>T. violaceum</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	-
<i>Epidermophyton floccosum</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	10
<i>Microsporon gypseum</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	> 1000
<i>Aspergillus fumigatus</i> (11 strains)	(0.2—) 0.4 (—0.8)	(0.2—) 0.4
<i>A. niger</i> <sup>c)</sup>	0.25	0.25
<i>A. nidulans</i> <sup>c)</sup>	> 1000	8
<i>A. flavus</i> <sup>c)</sup>	■	8
<i>A. terreus</i>	■	2
<i>Mucor pusillus</i>	> 1000	0.13
<i>M. miehei</i>	> 1000	0.25
<i>Absidia corymbifera</i>	> 1000	0.13
<i>R. oryzae</i> (2 strains)	> 1000	> 1000
<i>R. rhizopodiformis</i>	> 1000	■
<i>R. microsporus</i>	> 1000	0.8
<i>Phialophora verrucosa</i> (2 strains) <sup>b)</sup>	1; 10	100; > 1000
<i>P. pedrosoi</i> (2 strains) <sup>b)</sup>	10	100; > 1000
<i>Cladosporium carrionii</i> (2 strains) <sup>b)</sup>	0.1; 100	1000; > 1000
<i>C. trichoides</i> (2 strains) <sup>b)</sup>	1	1000; > 1000
<i>Leptosphaeria senegalensis</i> <sup>b)</sup>	0.1	> 1000
<i>Allescheria boydii</i> <sup>b)</sup>	> 1000	> 1000
<i>Madurella mycetomi</i> (2 strains) <sup>b)</sup>	> 1000	10; 100
<i>M. grisea</i> (2 strains) <sup>b)</sup>	100; > 1000	100; > 1000
<i>Nocardia asteroides</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	1000
<i>N. brasiliensis</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	1000
<i>Streptomyces madurae</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	1000
<i>S. somaliensis</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	100
<i>S. pelletierii</i> <sup>b)</sup> (RH)	> 1000	100—1000

a) MIC 100: smallest concentration producing complete inhibition of growth

b) incubation for 7 days }  
 c) incubation for 2 days } in all other fungi: incubation for 3 days

(RH) agar according to Rowley and Huber (with casein hydrolysate as source of nitrogen) instead of Bacto-yeast morphology agar

temperature of incubation: dermatous fungi, *Madurella* and *Allescheria*: 25° C; dermatophytes: 30° C; all other fungi 37° C

Bei der Prüfung mehrerer Stämme der gleichen Species — z. B. von 15 Stämmen von *C. albicans* und 12 von *Cr. neoformans* — zeigte der fungistatische Titer von 5-FC eine gewisse Streuung von Stamm zu Stamm und, bei Verlängerung der Bebrütungszeit von 3 auf 7 Tage, eine Verschlechterung um einige Titerstufen (Tab. III). Bei Amphotericin B waren Streuung und Verschlechterung geringer.

**Tab. III: Fungistatic titer of 5-FC and Amphotericin B in Bacto-yeast morphology agar when testing several strains of the same fungus species and when incubation time is extended from 3 to 7 days**

15 strains of <i>Candida albicans</i>											
Titer ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>	0.03	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	> 12.8
after 3 days: 5-FC	1 <sup>b)</sup>	2	7	2	1	1	1				
Amph. B				3	12						
after 7 days: 5-FC			2	6	2	3	1				1
Amph. B				3	11	1					

12 strains of <i>Cryptococcus neoformans</i>											
Titer ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>	0.03	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.8	> 12.8
after 3 days: 5-FC		1 <sup>b)</sup>		1	7	3					
Amph. B			8	2	1						
after 7 days: 5-FC			1		1	7	2		1		
Amph. B			7	3		1					

a) MIC 100: smallest concentration producing complete inhibition of growth, incubated at 37° C

b) number of strains with the respective titers

Die Frage, inwieweit 5-FC nicht nur fungistatische, sondern auch *fungicide* Eigenschaften besitzt, wurde in einer geeigneten Nährflüssigkeit untersucht („Bacto Yeast Nitrogen Base“ plus 1% Glucose), der verschiedene Konzentrationen des Präparates beigegeben waren. Nach 2 Tagen Bebrütung bewirkten 0.1  $\mu\text{g}$  5-FC/ml bei einem Stamm von *C. albicans* 100% Fungistase, während für 100% Fungicidie 100  $\mu\text{g/ml}$  benötigt wurden. Nach 7 Tagen Bebrütung verschlechterte sich der Titer der vollständigen Fungistase auf 1  $\mu\text{g/ml}$ , doch verbesserte sich derjenige der vollständigen Fungicidie auf ebenfalls 1  $\mu\text{g/ml}$  (Tab. IV). 5-FC braucht somit eine lange Einwirkungszeit, um fungicid zu wirken. Bei Amphotericin B waren fungistatischer und fungicider Titer schon nach 2 Tagen gleich (je 1  $\mu\text{g/ml}$ ), und sie veränderten sich bei längerer Bebrütung nicht.

Bei der Prüfung von 77 Stämmen von *Cr. neoformans*, die vorher nie mit 5-FC in Kontakt gekommen waren, stellten SHADOMY und Mitarbeiter eine erhebliche Streuung des fungistatischen und eine noch größere des fungiciden Titors fest (15). Wenn man die fungistatischen Konzentrationen in Rechnung stellt, die im menschlichen Plasma bei therapeutischer Anwendung von 5-FC erreicht werden, sind 2 oder 3 der 77 Stämme als *primär resistent* zu betrachten. Nach den gleichen Autoren kommen auch primär resistente Stämme von *C. albicans* vor (16).

5-FC erzeugt im Agar diffusionstest klare Hemmhöfe, und es besteht eine lineare Beziehung zwischen Hemmhofdurchmesser und Logarithmus der Konzentration. Der Diffusionstest eignet sich zu Konzentrationsbestimmungen in Plasma und Liquor cerebrospinalis (siehe auch 16). Die Empfindlichkeitsschwelle liegt bei etwa 0.5  $\mu\text{g/ml}$ .

Die antifungale Wirkung von 5-FC ist wahrscheinlich die Folge eines Einbaus in die Ribonucleinsäure sensibler Pilze, in der 5-Fluorouridin nachgewiesen wurde (9). — Für eine Metabolisierung

**Tab. IV: Fungistatic and fungicidal effects of 5-FC and Amphotericin B in vitro (fluid culture medium "Bacto-yeast nitrogen base" with glucose), *Candida albicans* strain H 29**

	100 µg/ml	10 µg/ml	1 µg/ml	0.1 µg/ml	0.01 µg/ml <sup>a)</sup>
2 days 5-FC fungistatic				100 %	(abundant   growth)
fungicidal	100 %	85 %	76 %	0 %	
Amph. B fungistatic			100 %	(abundant	
fungicidal			100 %	growth)	
7 days 5-FC fungistatic			100 %	(abundant	
fungicidal			100 %	growth)	
Amph. B fungistatic			100 %	(abundant	
fungicidal			100 %	growth)	

a) concentration of 5-FC in the fluid culture medium

von 5-FC zu 5-Fluorouridin in den Zellen sensibler Pilze sprechen auch sog. Entthemmungsversuche: Die Wirkung von 5-FC gegen *C. albicans* in vitro wird durch Cytosin kompetitiv, durch Uridin aber nicht kompetitiv aufgehoben. Auf welcher Stufe die Deaminierung erfolgt, bleibt vorläufig unklar, da weder Uracil noch Cytidin „enthemmend“ wirken (11).

Zur Charakterisierung der tierexperimentellen Aktivität an der Maus dienen septische Allgemeininfektionen, die so eingestellt sind, daß möglichst alle unbehandelten Kontrolltiere innerhalb der Beobachtungszeit eingehen (vergl. Fußnote a) zu Tab. V), während bei steigenden Dosen der Chemotherapeutica mehr und mehr Tiere am Leben bleiben. Auf Grund der Überlebensraten wird nach der Probitmethode die „Dosis efectiva 50 %“ = DE 50 errechnet, d. h. die Dosis, die 50 % der Tiere bis zum Versuchsabschluß am Leben erhalten würde. In der Regel wird schon durch kleinere Dosen die Überlebenszeit der behandelten Tiere im Vergleich zu derjenigen der unbehandelten Kontrolltiere signifikant verlängert. Wir bezeichnen die geringste lebensverlängernde Dosierung als MLPD („minimum life prolonging dosage“). Mit schwach wirksamen Präparaten wird oft keine DE 50, wohl aber eine MLPD erreicht.

Gegen die experimentelle *Candidiasis* der Maus zeigt 5-FC eine erhebliche Wirksamkeit: Sowohl bei subcutaner als auch bei oraler Verabreichung beträgt die DE 50 rund 30 mg/kg; die MLPD liegt etwa 5mal niedriger (Tab. V). Bei *Cryptococcose* und *Aspergillose* wird durch die höchsten verabreichbaren Dosen keine DE 50 erreicht, doch gibt sich ein geringer Grad von Aktivität durch signifikante Lebensverlängerung zu erkennen (MLPD 100 bis 300 mg/kg). — Amphotericin B wirkt gegen alle drei Infektionen bedeutend stärker; die DE 50 liegt bei oder unter 1 mg/kg (Tab. V).

Experimentelle *Histoplasmose* und *Blastomykose* (*Blastomyces dermatitidis*) der Maus wurden nicht beeinflusst (5), ebensowenig *Mucormykose* und *südamerikanische Blastomykose* (11). Gegen die letztgenannte Mykose der Maus sind allerdings auch die Sulfonamide inaktiv (12), obwohl diese gegen die Krankheit des Menschen wirken. — In einer neueren Arbeit wurde gezeigt, daß die Wirksamkeit von 5-FC bei experimenteller *Cryptococcose* der Maus von der Virulenz und der 5-FC-Empfindlichkeit des verwendeten Stammes von *Cr. neoformans* abhängt (13).

Bei der Bewertung der mäßigen oder schwachen Aktivität von 5-FC in den Mäuseversuchen ist zu berücksichtigen, daß das Präparat durch die Niere der Maus sehr rasch ausgeschieden wird, so daß zwar hohe, aber kurzdauernde Plasma- und Gewebkonzentrationen zustande kommen. Die *Eliminationshalbwertszeit* beträgt weniger als eine Stunde,

Tab. V: 5-FC in systemic mycoses in the mouse; comparison with Amphotericin B

mycosis		5-Fluorocytosine <sup>b)</sup>		Amphotericin B (s.-c.) <sup>b)</sup>	
		MLPD <sup>c)</sup> (mg/kg)	DE 50 <sup>d)</sup> (mg/kg)	MLPD <sup>c)</sup> (mg/kg)	DE 50 <sup>d)</sup> (mg/kg)
<b>Candidiasis</b> ( <i>C. albicans</i> ) <sup>a)</sup>	s.-c.	6.3	33.0 (26.4—41.2)	0.1	0.29 (0.16—0.54)
	per os	6.3	27 (17—40)		
<b>Cryptococcosis</b> ( <i>Cr. neoformans</i> ) <sup>a)</sup>	s.-c.	100	(> 300)	0.1	0.74 (0.40—1.4)
	per os	100	(> 1000)		
<b>Aspergillosis</b> ( <i>A. fumigatus</i> ) <sup>a)</sup>	s.-c.	100	(> 300)	0.03	0.54 (0.24—0.85)
	per os	300	(> 1000)		

a) intravenous infection with 300,000 yeast cells per mouse of *C. albicans* strain H 12; 1.5 millions yeast cells per mouse of *Cr. neoformans* strain H 31; 1.5 millions conidia per mouse of *A. fumigatus* strain A 1; the untreated controls die from the infections within 7—10 days

b) for candidiasis the drug was administered in 3 doses, for cryptococcosis in 6 doses and for aspergillosis in 4 doses, the first dose being administered more or less at the same time as the infection, the second about 6 hours later and the others once a day on the subsequent days

c) smallest doses producing significant prolongation of life

d) doses keeping 50% of the infected animals alive until the 20th day after infection (with 95% confidence limits; 4 to 13 dosage groups comprising 6 to 68 mice were used per drug and infection)

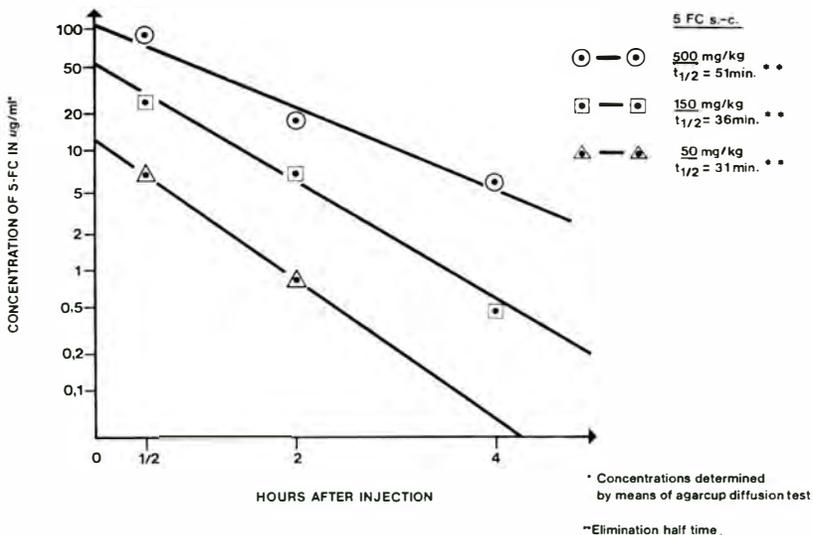


Fig. 1: Concentration of 5-FC in the serum of the mouse after single subcutaneous injection

nach mittleren Dosen sogar nur etwa eine halbe Stunde (Abb. 1). Die Eliminationshalbwertszeit von Amphotericin B konnte bis jetzt nicht exakt bestimmt werden, ist aber zweifellos bedeutend länger. Beim Menschen beträgt die Eliminationshalbwertszeit von 5-FC

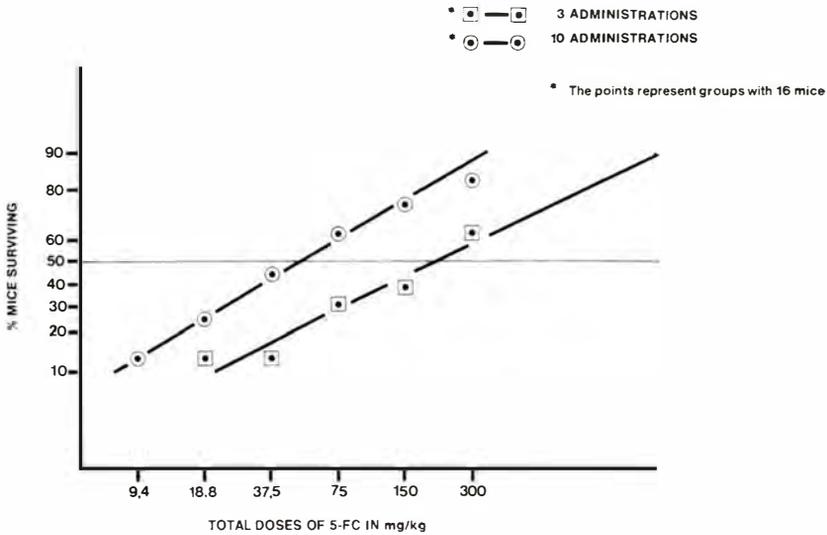


Fig. 2: Effect of 5-FC on systemic candidiasis in the mouse with same total dosage administered in 3 single doses or 10 single doses within the same space of time (about 24 hours)

selbst 5—8 Stunden (9). Somit bestehen bei der Maus für die Wirksamkeit von 5-FC verhältnismäßig ungünstige Bedingungen.

Günstigere Wirkungsbedingungen sind zu erwarten, wenn man die gleichen Gesamtdosen, statt sie in wenigen relativ großen und seltenen Einzelverabreichungen zu geben (siehe **Tab. V**, Fußnote b), auf eine größere Anzahl kleinerer und häufigerer Einzel-Verabreichungen verteilt. Eine derartige Verzettlung von 3 auf 10 Einzel-Verabreichungen führte bei der Candidiasis tatsächlich zu einer signifikanten Verbesserung der auf die Gesamtdosis bezogenen DE 50 (**Abb. 2**), obwohl das Dosierungsintervall von ca.  $2\frac{1}{2}$  Stunden an die so kurze Halbwertszeit von 5-FC noch keineswegs angepaßt war.

Selbst durch höchste Dosierung von 5-FC wurde bisher bei keiner Mykose der Mause eine 100%ige Pilzfreiheit der inneren Organe erreicht. Ein bedeutend besseres Ergebnis erzielte ADAM beim Kaninchen (1); bei dieser Tierart dürfte das Präparat wesentlich langsamer ausgeschieden werden (2).

Die toxi k o l o g i s c h e P r ü f u n g von 5-FC wurde an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Cebusaffen durchgeführt und bei den meisten dieser Tierarten durch die Untersuchung von Metabolismus und Pharmakokinetik ergänzt. Die Verträglichkeit war im allgemeinen gut, zeigte aber von Tierart zu Tierart Unterschiede. So wurde die wiederholte orale Verabreichung von der Ratte relativ schlecht, vom Cebusaffen aber sehr gut vertragen: 400 mg/kg und Tag, während 13 Wochen gegeben, hatten beim letztgenannten Tier keinerlei toxischen Effekt. Dieser Unterschied läßt sich damit erklären, daß 5-FC bei der Ratte teilweise zu 5-FU deaminiert wird (9), während beim Cebusaffen keine derartige Metabolisierung eintritt.\*)

Die Verabreichung von 5-FC per os in der Klinik erfolgt täglich 4mal; das Dosierungsintervall von 6 Stunden ist der Eliminationshalbwertszeit von 5—8 Stunden (9) optimal angepaßt. Als Tagesdosis wurden zunächst 100 mg/kg und als Behandlungsdauer 4—5 Wochen vorgeschlagen. Bei 100 mg/kg und Tag entstehen im

\*) Die Berichte über Verträglichkeit und Metabolismus von 5-FC beim Cebusaffen verdanken wir den Herren Dres. R. BANZIGER, J. J. CARBONE, J. A. CHERIPKO, C. B. COUNTINHO, B. A. KOECHLIN und S. SADEK, Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, N. J., USA

Plasma des Menschen 5-FC-Konzentrationen von 10—30 µg/ml und im Liquor cerebrospinalis solche von 8—20 µg/ml (16). In Anbetracht der geringen primären Empfindlichkeit gewisser *Cr. neoformans*- und *C. albicans*-Stämme (15, 16) sowie der Gefahr von Resistenzentstehung (14, 16, 19) wird neuerdings eine Erhöhung der Tagesdosis auf 150—200 mg/kg und, vor allem bei Cryptococcose, eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf 10—12 Wochen empfohlen. Intravenöse und intrathekale Verabreichungsformen befinden sich in Vorbereitung.

5-FC per os ist bisher bei etwa 150 Patienten mit schweren Pilzkrankheiten *klinisch geprüft* worden, häufig in Fällen von Versagen oder Unverträglichkeit von Amphotericin B. 5-FC zeigte *chemotherapeutische Wirksamkeit* bei gewissen Formen von *Candidiasis* (6, 8, 18) sowie bei *Cryptococcose* (einschließlich *Cryptococcus-Meningoencephalitis* 6, 18, 19, 20) und bei *Chromomykose* (10), also bei Infektionen bzw. Erregern, gegen die auch im Tierversuch und/oder *in vitro* eine Wirksamkeit festgestellt worden war. Über *Aspergillose*, die auf Grund der experimentellen Befunde eine weitere potentielle Indikation bildet, liegen noch keine Behandlungsberichte vor. Nach wahrscheinlich zu niedriger Dosierung (täglich 100 mg/kg oder weniger) kamen besonders bei *Cryptococcose* Rückfälle vor, die z. T. auf Resistenzentstehung zurückgeführt werden konnten (14, 16, 20). Selbst bei mehrwöchiger Verabreichung hoher Dosen (der bisherige „Rekord“ liegt bei 400 mg per kg und Tag und bei einer Gesamtmenge von 1.5 kg 5-FC) war die Verträglichkeit meist sehr gut. Über die möglichen Nebenwirkungen besteht auf Grund des vorliegenden Patientengutes (Schwerkranke, nicht selten Leukämiker) noch keine Klarheit. Gegen 10% der Patienten zeigten reversible Transaminase-Erhöhung (SGOT). In einem bisher einzigen Fall kam es kurz nach den Verabreichungen von 5-FC wiederholt zu Stenocardie mit T-Abflachung im EKG (3). Ob die gelegentlich beobachteten leichten Leukopenien (6) durch 5-FC oder die zahlreichen anderen, gleichzeitig gegebenen Medikamente verursacht wurden, ist z. Z. nicht zu entscheiden. Gemäß den bisherigen Untersuchungen findet beim Menschen keine Metabolisierung zu 5-FU statt (9).

Bei *Chromomykose* lieferte Lokalbehandlung mit einer 10%igen 5-FC-Salbe eine wertvolle Unterstützung der oralen Therapie (10). Künftige Prüfungen müssen zeigen, ob sich die Salbe für weitere Indikationen eignet, z. B. für die chronisch-granulomatöse Haut- und Schleimhaut-*Candidiasis*; 5-FC per os ist bei dieser Form von *Candidiasis* nicht oder ungenügend wirksam.

Da bei *Cr. neoformans* (15), *C. albicans* (16) und möglicherweise anderen „an sich“ sensiblen Pilzarten mit dem Vorkommen primär resistenter Stämme gerechnet werden muß, ist die 5-FC-Sensibilität des jeweiligen Erregers vor jeder Behandlung zu überprüfen; es stehen geeignete Filterpapier-Disks zur Verfügung. Wenn der Erreger im Verlauf der Behandlung wieder isoliert wird, ist die Prüfung der Sensibilität zu wiederholen, damit eine Ausbildung von sekundärer Resistenz ausgeschlossen werden kann.

## Zusammenfassung

Das per os wirksame Antimykotikum 5-Fluorocytosin (5-FC; Versuchspräparat Ro 2-9915) zeigt *in vitro* ein selektives Wirkungsspektrum hauptsächlich gegen Hefen (z. B. *Candida albicans* und *Cryptococcus neoformans*), Aspergillen (z. B. *Aspergillus fumigatus*) und sogenannte Dematiaceen (mit Einschluß der *Chromomykose*-Erreger).

Septische Allgemeininfektionen der Maus mit *C. albicans*, *Cr. neoformans* und *A. fumigatus* werden sowohl durch subcutane als auch durch orale Gaben in verschiedenem Ausmaß günstig beeinflusst. Bei wiederholter oraler Verabreichung wird das Präparat von der Ratte relativ schlecht, vom Cebusaffen aber sehr gut vertragen (keine toxischen Wirkungen bei Tagesdosen von 400 mg/kg über 13 Wochen); dieser Unterschied wird damit erklärt, daß 5-FC bei der Ratte teilweise zu 5-Fluorouracil (5-FU) deaminiert wird, während beim Cebusaffen keine derartige Metabolisierung erfolgt.

5-FC per os ist bisher an etwa 150 Patienten mit schweren Pilzkrankungen klinisch geprüft worden. Das Präparat zeigte chemotherapeutische Wirksamkeit bei gewissen

Formen von Candidiasis sowie bei Cryptococcose (einschließlich Cryptococcus-Meningoencephalitis) und bei Chromomykose. Nach wahrscheinlich zu niedriger Dosierung (täglich 100 mg/kg oder weniger) kamen besonders bei Cryptococcose Rückfälle vor, die z. T. auf Resistenzenstehung zurückgeführt werden konnten. Die Verträglichkeit war selbst bei mehrwöchiger Verabreichung hoher Dosen (täglich 150—200 mg/kg oder mehr) im allgemeinen sehr gut. Auf Grund der bisherigen Untersuchungen findet beim Menschen keine Metabolisierung zu 5-FU statt.

### Summary

The oral antimycotic agent, 5-fluorocytosine (5-FC, Ro 2-9915) exhibits, *in vitro*, a selective spectrum of activity covering chiefly yeasts (e. g., *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*), aspergilli (e. g., *Aspergillus fumigatus*) and so-called dematiung fungi (including the agents of chromomycosis). The activity is in the first place fungistatic but also becomes fungicidal in nature when the time of contact is sufficiently long.

5-FC has a beneficial effect on systemic infections in mice with *C. albicans*, *Cr. neoformans* and *A. fumigatus* when applied both subcutaneously and orally. At repeated oral application, tolerance was found to be comparatively poor in rats but excellent in cebus monkeys, which did not show any toxic manifestations at 400 mg/kg per day given for 13 weeks. This difference is explained by the fact that 5-FC is partially deaminated to 5-fluorouracil (5-FU) in rats whereas no such metabolization occurs in cebus monkeys.

The elimination half time of 5-FC is only about 30 minutes in the mouse but 5 to 8 hours in man. The drug passes easily into the human spinal fluid after oral application.

About 150 patients with severe fungus diseases have so far been treated with 5-FC *per os*. The drug showed chemotherapeutic activity in certain forms of candidiasis as well as in cryptococcosis (including cryptococcus meningoencephalitis) and chromomycosis. At a dosage which was probably too low (100 mg/kg or less per day), relapses were encountered, chiefly in cryptococcosis, part of which could be attributed to induced resistance to the drug. Even at high, prolonged dosage (150—200 mg/kg or more per day for many weeks) tolerance was most often very good. According to our present knowledge, the drug is not metabolized to 5-FU in man.

In further clinical trials, the dosage schedule presently recommended for oral 5-FC is 200 mg per kg and day, q. i. d., to be administered over 10 to 12 weeks for most indications. A 10% 5-FC-ointment is available for supplementary topical treatment, e. g. in chromomycosis. Intrathecal and intravenous application forms are in preparation. No patient should be treated unless the causative fungus has been proved to be sensitive to the drug. If the fungus can be isolated again during or after treatment, the sensitivity of the new isolate should be checked in order to exclude development of resistance. 5-FC discs are available for the sensitivity tests.

Nach einem Vortrag anlässlich der 7. Wissenschaftlichen Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft in Krefeld, 21./22. Juni 1969. (A similar version has been read at the 7th Scientific Meeting of the German Speaking Society of Mycology in Krefeld, June 21—22, 1969).

### Literatur

1. ADAM, W.: Experimentelle Ergebnisse mit 5-Fluorocytosin. V. Internat. Congress Chemother., Wien 1967, vol. 1. Abstr. pag. 427 (Med. Akademie, Wien 1967).
2. ADAM, W. und W. HÖFER: Über den Einfluß von 5-Fluorocytosin auf die experimentelle Lungencandidiasis des Kaninchens. 7. Wissensch. Tagung Deutschspr. mykolog. Gesellsch., Krefeld 1969.
3. ADAM, W., Tübingen: Pers. Mitteilung 1969.
4. DUSCHINSKY, R., E. PLEVEN and C. HEIDELBERGER: The synthesis of 5-fluoropyrimidines. J. amer. chem. Soc. 79 : 4599 (1957).
5. GRUNBERG, E., E. TITSWORTH and M. BENNETT: Observations on the activity of two newer antifungal agents: saramycetin and 5-fluorocytosine. Chemotherapeutic activity of 5-fluorocytosine. In: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1963, pag. 566—568 (Amer. Soc. Microbiol., Ann Arbor 1964).

6. GRUNBERG, E., H. N. PRINCE and J. P. UTZ: V. Internat. Congress Chemother., Wien 1967, vol. 4, pag. 69—76 (Med. Akademie, Wien 1967).
  7. HEIDELBERGER, C., N. K. CHAUDHURI, P. DANNEBERG, D. MOOREN, L. GRIESBACH, R. DUSCHINSKY, R. J. SCHNITZER, E. PLEVEN and J. SCHEINER: Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds. *Nature (London)* 179 : 663—666 (1957).
  8. JONES, B. R., Y. M. CLAYTON and A. B. RICHARDS: 5-Fluorocytosine in the treatment of corneal and intraocular infection by *Candida albicans*. *British Soc. Mycopathol.*, Dublin 1969.
  9. KOEHLIN, B. A., F. RUBIO, S. PALMER, T. GABRIEL and R. DUSCHINSKY: The metabolism of 5-fluorocytosine- $2^{14}\text{C}$  and of cytosine  $^{14}\text{C}$  in the rat and the disposition of 5-fluorocytosine- $2^{14}\text{C}$  in man. *Biochem. Pharmacol.* 15 : 435—446 (1966).
  10. LOPES, C. F., R. J. ALVARENGA, E. O. CISALPINO, B. MARTINELLI, P. U. SANTOS e S. ARMOND: Tratamento da cromomicose pela 5-fluorocitosina. *Hospital (Rio)* 75 : 1335—1342 (1969).
  11. SCHOLER, H. J.: Chemotherapie von Mykosen der inneren Organe. *Schweiz. med. Wschr.* 98 : 602—611 (1968).
  12. SCHOLER, H. J.: Sulfonamides in experimental nocardiosis, histoplasmosis and South American blastomycosis. *Chemotherapy* 13 : 65—80 (1968).
  13. SHADOMY, S.: In vivo susceptibility of *Cryptococcus neoformans* to hamycin, amphotericin B and 5-fluorocytosine. *Bact. Proc.* 1969, pag. 111 (abstr.).
  14. SHADOMY, S.: Laboratory studies with hamycin and 5-fluorocytosine. *British Soc. Mycopathol.*, Dublin 1969.
  15. SHADOMY, S., H. J. SHADOMY, J. A. MCCAY and J. P. UTZ: In vitro susceptibility studies with *Cryptococcus neoformans* and amphotericin B, hamycin and 5-fluorocytosine. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1968, pag. 452—460 (Amer. Soc. Microbiol., Ann Arbor 1969).
  16. SHADOMY, S.: In vitro studies with 5-fluorocytosine. *Applied Microbiol.* 17 : 871—877 (1969).
  17. TABENKIN, B., J. MALBICA and L. SELLO: *Pers. Mitteilung* 1963.
  18. TASSEL, D. and M. A. MADOFF: Treatment of candida sepsis and cryptococcus meningitis with 5-fluorocytosine. *J. amer. med. Ass.* 206 : 830—832 (1968).
  19. UTZ, J. P.: Application of saramycetin, hamycin and 5-fluorocytosine in the treatment of the systemic mycoses. VIII. Internat. Congress trop. Med. Malaria, Teheran 1968, Abstr. pag. 454—455.
  20. UTZ, J. P., B. S. TYNES, H. J. SHADOMY, R. J. DUMA, M. M. KANNAN and K. N. MASON: 5-Fluorocytosine in human cryptococcosis. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1968, pag. 344—346 (Amer. Soc. Microbiol., Ann Arbor 1969).
- Neuere im Text noch nicht berücksichtigte Literatur über 5-Fluorocytosin  
(Zusatz bei der Drucklegung):
- a) DUFRESNE, J. J. and M. JECQUIER: Cytology of spinal fluid in cryptococcus meningoencephalitis. *British-Austrian-Swiss-Meeting on Neuropathology*, Gstaad 1970.
  - b) GIÉGÉ, R. et J. H. WEIL: Etude des rRNA de levure ayant incorporé du 5-fluorouracile provenant de la désamination in vivo de la 5-fluorocytosine. *Bull. Soc. Chim. biol.* (1970, in press).
  - c) LOPES, C. F. and R. J. ALVARENGA: Histopathological tests in the treatment of chromomycosis with 5-fluorocytosine. *Congresso Centro Americano de Dermatologia*, Mexico 1970.
  - d) LOPES, C. F., E. O. CISALPINO, L. G. DE OLIVEIRA, Y. PEIXOTO and M. A. RESENDE: Serological and mycological tests in chromomycosis patients treated with 5-fluorocytosine. *Congresso Centro Americano de Dermatologia*, Mexico 1970.
  - e) LOPES, C. F., R. VIEIRA, P. U. SANTOS, B. MARTINELLI and S. ARMOND: Treatment of chromomycosis with 5-fluorocytosine. *Congresso Centro Americano de Dermatologia*, Mexico 1970.
  - f) LOURIA, D. B.: Recurrent mucocutaneous candidiasis. *J. amer. med. Ass.* 206 : 959 (1969).
  - g) MCGILL, P. E., R. SEQUEIRA, A. JINDANI, E. T. NOULI, A. T. T. FORRESTER and W. F. M. FULTON: 5-Fluorocytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *Lancet* (in press).
  - h) WATKINS, J. S., M. J. CAMPBELL, D. GARDNER-MEDWIN, H. R. INGHAM and I. G. MURRAY: Two cases of cryptococcal meningitis, one treated with 5-fluorocytosine. *Brit. med. J.* 2 : 29—31 (1969).

Anschrift des Autors: Dr. H. J. SCHOLER, Abteilung für experimentelle Medizin, F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, CH-4002 Basel, Schweiz