

# mykosen

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



9/1970

1. September

## **Die klinische Erfahrung:**

Aus der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, DDR  
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. WALTRAUD BRAUN)

### **Griseofulvin-Salbenbehandlung superficieller Trichophytien<sup>1)</sup>**

K.-D. WOZNIAK, ERIKA FRIEDRICH und G. JANIK

*Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. Linser zum 75. Geburtstag gewidmet*

Die Wirksamkeit der 1966 von uns entwickelten und klinisch erprobten Griseofulvin<sup>2)</sup>-Salbe wurde inzwischen mehrfach nachgeprüft und bestätigt (HÖFER u. Mitarb., MÜCKE, PÖHLER, STURM, FRIEDRICH u. Mitarb.). Damit ist die Richtigkeit der theoretischen Erwägungen, die uns zur lokalen Griseofulvin-Anwendung angeregt hatten und auf die in der Diskussion eingegangen wird, unter Beweis gestellt.

Auf die Vorteile der Griseofulvin-Salbenbehandlung insbesondere bei Lokalisation der Mykoseherde im Gesicht oder auch an anderen freigetragenen Körperpartien nochmals einzugehen, erscheint besonders deshalb angezeigt, weil es eine ideale Behandlungsmethode epidermaler Mykoseherde nicht gibt, was die große Palette der im Handel befindlichen Lokaltherapeutica beweist.

Wir möchten deshalb die Wirksamkeit der Griseofulvin-Salbe an drei klassischen Fällen superficieller Trichophytie der lanugobehaarten Haut zeigen.

#### **Rezeptur und Anwendung**

Die zur Behandlung verwendete Salbe hatte folgende Zusammensetzung:

Griseofulvin mikrofein	1,0	(Gricin®)
Acid. salicyl.		
Ol. Ricini	■	0,6
Salbengrundlage	ad.	20,0

Gricin® ist mikrofeines Griseofulvin des VEB Arzneimittelwerkes Dresden. Als Salbengrundlage wurde, unter Berücksichtigung des Hauttypes des Patienten, Ungt. emulsif. aquos. DAB 7 (Lanettewachse) oder Incutin (Eucerin) verwendet. Durch den Zusatz von Salicylsäure und Oleum Ricini wird das Penetrieren des Antimykoticums durch die Keratinschicht erleichtert. Damit wird eine wesentliche Voraussetzung für die gute lokale Wirksamkeit der Salbe geschaffen.

Die Griseofulvin-Salbe wurde zweimal täglich in die krankhaft veränderten Hautpartien und deren Umgebung einmassiert.

#### **Kasuistik und Therapie-Ergebnisse**

Aus einer großen Zahl von Patienten, deren superficielle Trichophytie erfolgreich mit Griseofulvin-Salbe ambulant behandelt wurde, haben wir drei ausgewählt, bei denen der Therapieverlauf bzw. -erfolg fotografisch dokumentiert worden ist. Der mikroskopische

<sup>1)</sup> Nach einem Vortrag vor der Dermatologischen Gesellschaft Sachsen-Anhalts am 9. 2. 1970

<sup>2)</sup> In der DDR Gricin®; in der Bundesrepublik Fulcin® und Fulcin® S

Pilznachweis gelang nicht in allen Fällen. Kulturell wurde aber aus allen Mykoseherden *Trichophyton rubrum* isoliert. Die mykologische Kontrolluntersuchung nach Abheilung war in allen Fällen negativ.

**F a II 1 (Abbildung 1 und 2)**

R. M., geb. 30. 9. 44, Tierpfleger. Kontakt mit an Kälberflechte erkrankten Rindern.

8 Wochen vor der Untersuchung bildeten sich auf der Außenseite des linken Unterarmes zwei münzgroße rote Herde.

*Befund:* Auf dem linken Unterarm finden sich zwei fünfmarkstückgroße, runde, scharf begrenzte, erythematöse Herde mit zahlreichen follikulären Papeln und Pusteln.

*Untersuchungsergebnis:* Pilzkultur-Nr. 626 — linker Unterarm: *Trichophyton rubrum*.

Unter Lokalbehandlung mit Griseofulvin-Salbe Abheilung innerhalb von 4 Wochen.

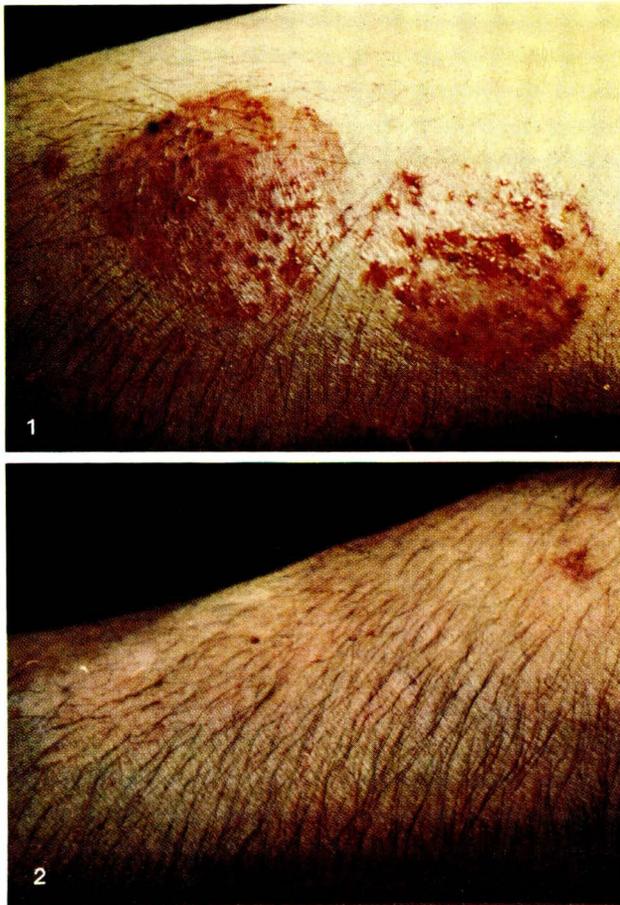


Abb. 1 und 2: *Fall 1*, R. M., Tierpfleger

oben: Klinischer Befund vor der Behandlung

unten: Etwa  $3\frac{1}{2}$  Wochen nach Griscinsalben-Anwendung

## Fall 2 (Abbildung 3—5)

G. H., geb. 1. 1. 13, Bergarbeiter.

Seit Jahren besteht eine Epidermophytia pedum, die ambulant behandelt wurde. Innerhalb von 3 Monaten bildeten sich zusätzlich rote juckende Herde auf beiden Wangen.

*Befund:*

Es finden sich präauriculär beiderseits übergreifend auf die Wangen und seitlichen Halspartien gut handflächengroße, rote, serpiginös begrenzte Herde mit wallartig betontem Rand. Im Zentrum teilweise Rückbildung der Veränderungen und disseminiert folliculäre Papeln. Stellenweise zarte Schuppung.

*Untersuchungsergebnis:* Pilzkultur-Nr. 940: Trichophyton rubrum.

Nach Applikation von Griseofulvin-Salbe Abheilung der Veränderungen innerhalb von 4 Wochen.

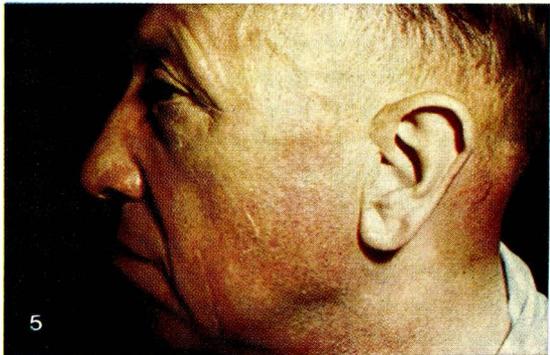
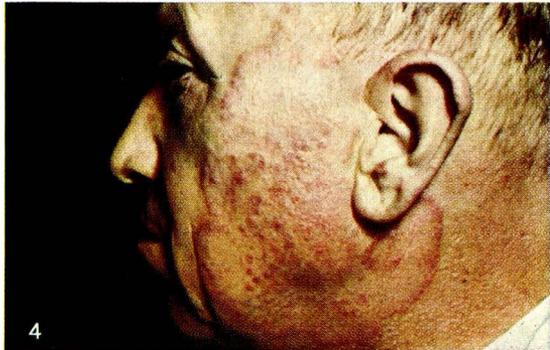


Abb. 3—5: Fall 2, G. H., Bergarbeiter

oben und Mitte: Typische Hautveränderungen präauriculär beiderseits

unten: Befund nach 4 Wochen Griseofulvin-Salben-Behandlung

## Fall 3 (Abbildung 6—10)

H. M., geb. 29. 7. 13, Hausfrau, Diabetikerin.

Seit etwa einem Jahr bemerkte die Patientin an der linken Schläfe, submental und im Nacken rote Herde, die sich unter Corticosteroid-Salbenbehandlung allmählich vergrößerten.

*Befund:* Im Bereich der linken Schläfe findet sich ein etwa handtellergroßer erythematöser Herd mit folliculären Papeln im Zentrum und wallartig betontem Rand. Gleichartige Herde finden sich submental und im Nacken.

*Untersuchungsergebnis:* Pilzkultur-Nr. 73 — Gesicht: *Trichophyton rubrum*.  
Pilzkultur-Nr. 127 — Nacken: *Trichophyton rubrum*.

Abheilung aller Herde unter Griseofulvin-Salbenanwendung innerhalb von 6 Wochen.



Abb. 6—8: Fall 3, H. M., Hausfrau  
oben, Mitte und  
unten: Mehrere klassische  
superficielle Tricho-  
phyticherde

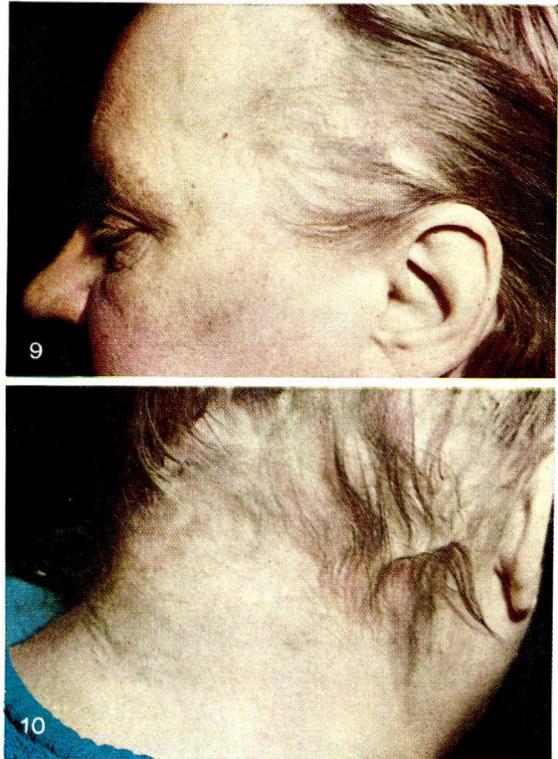


Abb. 9 und 10: Fall 3, H. M., Hausfrau

oben und  
unten: Zustand nach 5 Wochen  
Gricinsalben-Anwendung

### Diskussion

Nach den Behandlungserfolgen bei Fadenpilzkrankungen durch RIEHL, WILLIAMS, MARTEN und SARKANY u. a. ist Griseofulvin als orales Antimykoticum überall mit großem Erfolg angewandt worden.

Inzwischen ist aber auch bekannt, daß bei peroralen Griseofulvin-Gaben nicht bei jeder durch Dermatophyten hervorgerufenen Erkrankung eine befriedigende Heilung erfolgt. Die Angaben über die Behandlungsdauer epidermaler Herde schwanken zwischen einigen Monaten und Jahren. Diese unterschiedlichen Behandlungszeiten werden durch die zahlreichen Störfaktoren der peroralen Therapie bedingt. Diese Störfaktoren — Resorptionsstörungen, langsame Einlagerung des Griseofulvins in die Epidermis, mangelnde Griseofulvin-Einlagerung infolge minimalem oder fehlendem „Säftestrom“ (FREY und GELEICK) u. a. — bedingen eine zeitlich sehr lange Behandlungsdauer und Infektiosität der erkrankten Hautpartien. Außerdem schränken die Nebenwirkungen des Griseofulvins die perorale Anwendung besonders bei Schwangeren und Patienten mit Magen- und Lebererkrankungen u. a. ein.

Es lag folglich nahe, die Störfaktoren und Nebenwirkungen durch lokale Anwendung der Wirksubstanz zu umgehen. Die uns hierbei leitenden theoretischen Erwägungen waren hauptsächlich folgende:

Nach den Befunden von SCOTT dringt radioaktiv markiertes Griseofulvin nach dem Auftragen auf die Epidermis von Versuchstieren bis zum Stratum granulosum ein. Die wirksame Substanz durchsetzt folglich die Schichten der Epidermis, die von Dermatophyten befallen werden.

Griseofulvin greift nur an den wachsenden Hyphenspitzen an und verändert nicht die ruhenden und voll ausgereiften Teile des Myzels. Auch der Vorgang der Konidienkeimung bleibt in griseofulvinhaltigen Flüssigkeiten unbeeinflusst, während die jungen auskeimenden Hyphen geschädigt werden. Die Erhaltung der zum Keimen und Wachsen der Pilzelemente erforderlichen Feuchtigkeit im zu behandelnden Herd wird durch das Auftragen von Salbe gewährleistet. Dadurch ist die physiologische Voraussetzung für die Schädigung der Parasiten gegeben. Während im trockenen Terrain das Griseofulvin lediglich eine abschirmende Funktion gegenüber den ruhenden Pilzelementen erfüllen kann.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse externer Griseofulvin-Therapie sind unterschiedlich. Durch HEITE, KNOTH et al. sowie GOLDMANN und Mitarbeiter wurden mit Griseofulvin-Konzentrationen bis 2 % in Salben und Schüttelmixturen geringere Erfolge erzielt als bei peroraler Anwendung.

Diesen Angaben stehen die guten Ergebnisse bei Anwendung 5 %iger griseofulvinhaltiger Salben durch FRIEDRICH und Mitarbeiter, STURM, MÜCKE, PÖHLER u. a. gegenüber.

Jedoch auch HEITE sowie KNOTH und Mitarbeiter erzielten mit 6 %igem Griseofulvin-Spray bei Epidermophytien und Trichophytien einen eindeutigen klinischen Effekt.

Seit etwa 1964 verwenden wir in unserer Klinik 5 %ige griseofulvinhaltige Salben als Kombinationspräparat mit Acid. salicyl.

Der Hauptvorteil dieser Salbenbehandlung liegt in der Applikation des wirksamen Medikamentes am Ort der Erkrankung. Bei Behandlung mit Griseofulvin-Salbe sind die Mykoseherde wesentlich rascher pilzfrei als bei oraler Griseofulvin-Applikation (FREY und GELEICK). Daraus resultiert eine erhebliche Verkürzung der Kontagionszeit, die besonders bei superficiellen Mykosen der Kinder von großer Bedeutung ist.

Einen weiteren Vorteil bietet die Möglichkeit, die externe antimykotische Therapie durch Variation der Salbengrundlage dem Hauttyp des Patienten und dem Entzündungszustand der Haut anzupassen.

Wesentliche Nachteile anderer lokaler Antimykotica wie Verunreinigung der Wäsche und starke Färbung der Haut treten durch Griseofulvin-Salbe nicht ein, so daß die Salbe mit gutem kosmetischem Effekt bedenkenlos auch an freigetragenen Körperpartien angewandt werden kann.

Die Kombinationsmöglichkeit des Griseofulvins in Salben mit Acid. salicyl. zum Beispiel ermöglicht eine bessere Wirksamkeit des Präparates auch an stärker keratotischen Hautpartien, die der oralen Therapie nur sehr schwer zugänglich sind. Die Entwicklung einer tiefen Trichophytie aus superficiellen Mykoseherden wurde unter Griseofulvin-Salbenanwendung nicht beobachtet. Dieses Phänomen kann durch die rasche Ablösung des pilzhaltigen Keratins durch die Salicylsäure und gleichzeitige Wirkung des Griseofulvins auf sich entwickelnde Hyphen erklärt werden.

Bei zusätzlicher Besiedlung der Krankheitsherde mit Sproßpilzen oder Bakterien kann eine antibakterielle oder gegen Sproßpilze gerichtete Komponente in der Salbe gleichzeitig am Ort der Erkrankung den Erfolg der Lokalbehandlung wesentlich erhöhen.

Ein weiterer bedeutender Vorteil der lokalen Behandlung mit Griseofulvin liegt darin, daß trotz zunehmender Anwendung dieser Behandlungsform in der Praxis bisher keine Sensibilisierungen beobachtet wurden, wie sonst bei zahlreichen anderen lokalen Antimykotica.

Schließlich soll auch noch auf die große ökonomische Bedeutung dieser Therapiemöglichkeit verwiesen werden, die aus der raschen Pilzfreiheit der Herde, der geringen Menge des zur Heilung notwendigen Griseofulvins und der kurzen Abheilungszeit der Erkrankung resultiert.

## Zusammenfassung

Am Beispiel einiger klassischer Fälle von *Trichophytia superficialis* wird erneut auf die Möglichkeit der erfolgreichen Lokalbehandlung von Dermatophytien mit griseofulvinhaltigen Salben hingewiesen. Die Hautveränderungen heilten innerhalb von 4—6 Wochen ab.

Vorteile dieser Behandlung sind:

- Rasche Pilzfreiheit der Herde und relativ kurze Abheilungszeit durch maximale Wirkstoffkonzentration am Ort der Erkrankung.
- Sehr gute Verträglichkeit und vorteilhafter kosmetischer Effekt.
- Günstige Anpassung an den Hauttyp und den Hautzustand des Patienten durch Variation der Salbengrundlage.
- Durch Kombination mit Acid. salicyl. sowie antibakteriellen oder gegen Sproßpilze gerichteten Komponenten erhebliche Erweiterung des Wirkungsspektrums.
- Keine Sensibilisierung bei lokaler Griseofulvin-Anwendung im Gegensatz zu zahlreichen anderen Antimykotica.
- Keine Ausweitung der superficiellen in eine tiefe Trichophytie.

Die Griseofulvin-Salbe erfüllt damit alle Anforderungen, die an ein modernes, lokal wirksames Antimykoticum gegen Dermatophytien gestellt werden.

## Summary

With reference to some classic cases of *Trichophytia superficialis* the possibility of successful local treatment of dermatophyte infections with griseofulvin ointments is pointed out. The skin changes healed within 4—6 weeks.

The advantages of such treatment are the following:

- Rapid eradication of the fungi in the lesions and relatively rapid healing by maximum concentration of the active substance at the focus.
- Very good tolerance and good cosmetic effect.
- Good adaptation to the type and condition of the patient's skin by variation of the ointment vehicle.
- Considerable broadening of the spectrum by combination with salicylic acid, antibacterial substances or substances effective against yeasts.
- No sensitization on local griseofulvin therapy, in contrast to numerous other antimycotic substances.
- No transition from superficial into deep trichophytia.

Griseofulvin ointment therefore meets all requirements of a modern locally effective antimycotic against dermatophyte infections.

## Resumen

Tomando como ejemplo unos casos clásicos de tricofitia superficial se señala nuevamente la posibilidad de un tratamiento local efectivo de las dermatofitias con pomadas que contienen Griseofulvina. Las lesiones curaron en 4—6 semanas.

Las ventajas de este tratamiento son:

- Rápida desaparición del hongo de las lesiones y un tiempo de curación relativamente corto por una máxima concentración de la droga en el lugar de la afección.
- Muy buena tolerancia y un beneficioso efecto cosmético.
- Una mejor adaptación al tipo y estado de la piel del paciente mediante variaciones del exipiente de la pomada.
- Por combinación con ácido salicílico y con drogas efectivas contra levaduras y sustancias antimicrobianas se logra ampliar el espectro de acción.

- No existe sensibilización por aplicación local de Griseofulvina a diferencia de lo que ocurre con muchas otras sustancias antimicóticas.
- No se produce la transformación de una tricofitia superficial en una profunda.

La pomada con Griseofulvina cumple así con todos los requisitos que se exigen a una sustancia antimicótica local moderna contra dermatofitias.

### Literaturverzeichnis

1. FEGELER, F. u. FORCK, G.: Nebenwirkungen der Griseofulvintherapie, in GÖTZ, H. u. H. RIETH: Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962.
2. FISCHER, E.: Untersuchungen in vitro zur Auswirkung unterschiedlicher Griseofulvindosen auf Dermatophyten. *Dermatologica* 139, 165—167 (1969).
3. FREY, I. R. u. GELEICK, H.: Zur Wirkung von lokal (epicutan) appliziertem Griseofulvin auf die experimentelle Meerschweinchen-Trichophytie. *Dermatologica* 121, 265—278 (1960).
4. FRIEDRICH, E., BRANDT, E., BORCHARDT, K. u. KRAUSE, K.: Zur lokalen Behandlung oberflächlicher Dermatophytien mit Gricin. *Hautarzt* 8, 368—370 (1966).
5. FRIEDRICH, E., BLUMENSTEIN, R. u. WOZNIAK, K.-D.: Gricin-Salben-Behandlung bei Dermatophytien. 5. Internationaler Kongreß für Chemotherapie, Wien 1967, S. 731—734 (1967).
6. GOLDMAN, L., PRESTON, R. H. a. SCHWARZ, J.: Topical Griseofulvin therapy of that which is called tinea pedis. *Acta dermatovenerol.* 39, 454—460 (1959).
7. GRIMMER, H.: Griseofulvin. *Mykosen* 3, 124—136 (1960).
8. GRIMMER, H.: Diskussionsbeitrag. *Zschr. Haut- u. Geschl.Krkh.* 43, 939 (1968).
9. HEITE, H.-J.: Zur Pharmakologie des Griseofulvins. in GÖTZ, H. u. H. RIETH: Die Griseofulvin-Behandlung der Dermatomykosen. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962.
10. HEITE, H.-J. u. JANKE, D.: Griseofulvin. *Dtsch. Med. Wschr.* 85, 2202—2206 (1959).
- 10 a. HÖFER, W., HÖNEMANN, W., KOCH, E. u. WOHLFAHRT, G.-H.: Zur Behandlung der Dermatomykosen mit Gricin®-Salbe. *Dtsch. Ges.-wes.* 13, 1370—1374 (1968).
11. IMMEL, L. u. SCHMIDT, P.: Klassische Fälle erfolgreicher Griseofulvin-Behandlung. *Mykosen* 11, 1—8 (1968).
12. KNOTH, W., KNOTH-BORN, R. C. u. RANFT, H.: Über die unterschiedliche Wirkung von Griseofulvin in vitro auf verschiedene Pilzarten. in GÖTZ, H. u. H. RIETH: Griseofulvin-Behandlung der Dermatomykosen. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962.
13. LANGER, H. u. STÄPS, R.: Weitere Erfahrungen bei der Griseofulvin-Therapie. *Derm. Wschr.* 142, 1289—1295 (1960).
14. LEDIG, R.: Therapie der Dermatomykosen mit Griseofulvin „M“ (mikrofein). *Zschr. Haut- u. Geschl.Krkh.* 36, 149—153 (1964).
15. MEINHOF, W.: Lokalbehandlung der Mykosen. *Zschr. Haut- u. Geschl.Krkh.* 43, 893—898 (1968).
16. MÜCKE, G.: Ergebnisse der lokalen Gricintherapie bei Epidermophytien. *Zsch. f. Militärmedizin* 2, 111—113 (1969).
17. POLEMANN, G.: Über die praktische Bedeutung und Behandlung von Pilzkrankheiten. *Therapiewoche* 5, 536—538 (1954/55).
18. PÖHLER, H.: Behandlung von oberflächlichen Dermatomykosen mit Gricin-Salbe im doppelten Blindversuch. *Mykosen* 12, 665—671 (1969).
19. RIEHL, G.: Griseofulvin — ein peroral wirkendes Antimykoticum. *Hautarzt* 10, 136 (1959).
20. RIETH, H.: Antimykotica unter besonderer Berücksichtigung des Griseofulvins. *Hautarzt* 5, 193—200 (1961).
21. RIETH, H.: Grundlagen der Mykologie für die dermatologische Praxis mit Stellungnahme zur Allgemeinbehandlung. *Zschr. Haut- u. Geschl.Krkh.* 43, 935—941 (1968).
22. SCHIRREN, C.: Zur Epidemiologie der Dermatomykosen. *Internist* 9, 423—428 (1968).
23. SCOTT, A.: Investigations with radioactive Griseofulvin. *Trans. St. John's Hosp. Derm. Soc. London* 45, 130 (1960); ref. *Zbl. Haut- u. Geschl.Krkh.* 111, 16 (1960/61).
24. STURM, W.: Ergebnisse der äußerlichen Gricin®-Behandlung von Dermatophytien. *Dermat. Wschr.* 154, 73—80 (1968).

Anschrift der Verfasser:

1. OA. Dr. K.-D. WOZNIAK;
2. OAss. Dr. ERIKA FRIEDRICH;
3. Dr. G. JANIK;

Universitäts-Hautklinik, DDR 402 Halle (S), Ernst-Kromayer-Str. 5—8