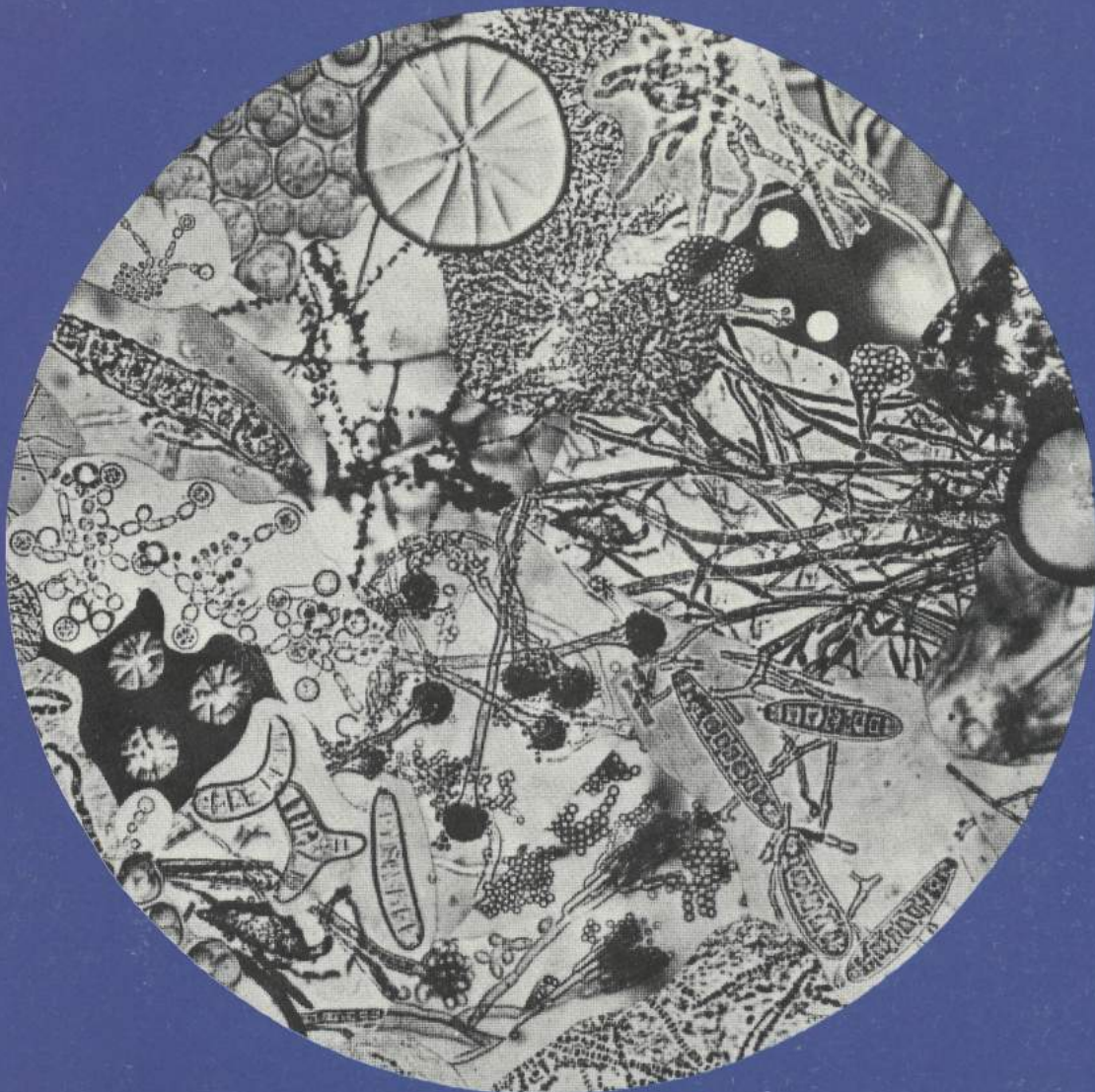


Pilze **in Medizin und Umwelt**

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



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)
PLEMPEL, 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)