

DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER PILZKRANKHEITEN
UND
NEUERE ERKENNTNISSE IN DER
BIOCHEMIE DER PATHOGENEN PILZE

VORTRÄGE DER
6. WISSENSCHAFTLICHEN TAGUNG DER
DEUTSCHSPRACHIGEN MYKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
IN WIEN
VOM 15. BIS 17. JULI 1966

HERAUSGEGEBEN VON
PROF. DR. HANS GÖTZ
KLINIKUM ESSEN DER RUHRUNIVERSITÄT BOCHUM
UND
DR. HANS RIETH
HAMBURG

UNTER MITARBEIT VON
DR. OTTO MALE
I. UNIVERSITÄTS-HAUTKLINIK IN WIEN
UND
UNIV.-DOZ. DR. JOSEFINE THURNER
II. UNIVERSITÄTS-HAUTKLINIK IN WIEN

MIT 178 TEXTABBILDUNGEN

1970
GROSSE VERLAG
BERLIN

Hautklinik der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
(Direktor: Professor Dr. G. POLEMANN)

Kritische Bemerkungen zur Therapie der Dermatomykosen

G. POLEMANN, Krefeld

Wer sich heute mit dem Thema „Therapie der Dermatomykosen“ befassen will, muß von dem Ereignis ausgehen, das zu einem entscheidenden Wandel in der Behandlung der Pilzkrankheiten geführt hat, nämlich der Einführung des Griseofulvin, als es im Sinne von PAUL EHRlich möglich geworden war, auf Fadenpilze „chemisch zu zielen, ohne daneben zu treffen“. Gerade in Wien wird man an dieses Ereignis erinnert, da 1958 vor der Österreichischen Medizinischen Gesellschaft Professor RIEHL die ersten so überraschenden Behandlungsergebnisse mit dem neuen Antibiotikum bekanntgegeben und damit die neue Ära antimycetischer Therapie eingeleitet hat.

Inzwischen sind fast 8 Jahre vergangen, und wir müssen leider feststellen, daß dem Griseofulvin bisher kein anderes internes, bei Fadenpilzkrankheiten wirksames Chemotherapeutikum gefolgt ist. Das mag dazu veranlassen, die Entwicklung der Chemotherapie auf dem mykologischen Sektor einmal einer kritischen Betrachtung zu unterziehen und den Gründen nachzugehen, warum die Behandlung der Dermatomykosen auch heute noch vielfach ein so unbefriedigendes Ergebnis hat. Überblicken wir die gesamte Entwicklung der Chemotherapie bei den Fadenpilzkrankheiten, so ist eigentlich nur das von SCHRAUFSTÄTTER u. M. entwickelte Dihydroxydichlordiphenylsulfid zu erwähnen, das vorübergehend als internes Mittel in der Humanmedizin Verwendung gefunden hat, heute aber nur noch als Lokalthérapeutikum erhältlich ist. Vergleicht man nun die zahlreichen, gegen bakterielle Krankheiten entwickelten Chemotherapeutika mit den in der Mykologie am Krankenbett verfügbaren intern verabreichbaren Mitteln, so ist die Aufzeichnung mit Amphotericin-B, Nystatin, Pimaricin und den Amidin-Abkömmlingen beendet. Verschiedene Gründe lassen sich für diese chemotherapeutische Unterentwicklung bei den Pilzkrankheiten anführen. Dabei ist vor allem zu berücksichtigen, daß die Pilzkrankheiten in der Arzneimittelforschung deshalb eine untergeordnete Rolle gespielt haben, weil die Vitalindikationen bei den bakteriellen Krankheiten vordringlicher nach einer therapeutischen Lösung drängen.

Sicher hätte die Entwicklung wohl einen anderen Verlauf genommen, wenn die neu synthetisierten Substanzen, mit der gleichen Intensität wie bei den Bakterien, auch bei den Pilzen geprüft worden wären. Dazu hatte es aber früher weitgehend an mykologischen Laboratorien gefehlt, die eine

systematische Austestung chemotherapeutisch potentieller Substanzen vornehmen konnten. Als wesentlichstes Hindernis war aber das Fehlen eines adäquaten Tiermodells zu werten — etwa der Aronson-Maus entsprechend —, mit dem routinemäßig schnell und sicher die antimycetische Aktivität *in vivo* bestimmt werden konnte.

Als Erklärung für die zähflüssige Entwicklung auf dem chemotherapeutischen Sektor der Pilzkrankheiten kann aufgeführt werden, daß erst durch die pandemische Verbreitung der Dermatomykosen nach dem letzten Kriege und durch die Renaissance der Hefepilzkrankungen, als Folge der antibakteriellen Antibiotika-Therapie, ganz allgemein das Interesse an mykologischen Fragen gewachsen ist. Dieses Interesse wird ja auch durch die Entwicklung der Mykologischen Gesellschaften im In- und Ausland bestätigt.

Die unzulänglichen Tiermodelle für Dermatophyteninfektionen hinsichtlich routinemäßiger Untersuchungen haben dazu geführt, sich in der Antimykotikaforschung überwiegend des Schräg- und Lochplattentestes zu bedienen. Als Folge davon ist uns eine kaum übersehbare Flut lokal anwendbarer Antimykotika beschert worden. Es wäre müßig, hier die einzelnen Stoffklassen der Antimykotika von den Amidrazonen bis zu den Vitaminen Revue passieren zu lassen, mit denen jeder Arzt das Thema „Therapie der Dermatomykosen“ am Patienten beliebig variieren kann. Wir könnten hier lediglich sagen: „Wir führen folgende Behandlung durch.“ Aber die Berechtigung, es auch anders zu machen, besteht durchaus, solange die tatsächliche Heilung, nämlich der am häufigsten vorkommenden Pilzkrankheiten, der Interdigitalmykosen, fraglich bleibt. Die derzeitige Situation in der Therapie der Dermatomykosen besteht vornehmlich darin, die Lücken, die das Antibiotikum Griseofulvin offen gelassen hat, durch eine möglichst optimale Lokalbehandlung zu schließen. Es sollen deshalb hier nicht Einzelheiten der Griseofulvin-Therapie besprochen werden, da das gestellte Thema schon aus Zeitgründen eine Beschränkung verlangt, sondern grundsätzliche Fragen der Lokalbehandlung.

Die topische Therapie der Dermatomykosen ist zunächst nicht eine antimycetische, sondern *a priori* eine physikalische, d. h. der Medikamententräger muß dem jeweiligen Hautzustand entsprechen. Diese Prinzipien der allgemeinen dermatologischen Therapie könnten unerwähnt bleiben, wenn dagegen nicht häufig, vor allem bei Verwendung von Fertigpräparaten, verstoßen würde. Immer wieder kommt es vor, daß Salben dort angewandt werden, wo Pasten oder feuchte Verbände adäquat sind. Der Mißerfolg eines Mittels läßt sich also nicht ohne weiteres der inkorporierten antimycetischen Substanz zuordnen. Es ist immer besser, auf ein bestimmtes Präparat, mit dem man sonst gute Erfahrungen gewonnen haben mag, zu verzichten, als es im falschen Moment zu verordnen; der untersuchende Arzt, Antimykotika und Akuitätszustand der Haut sollten eine therapeutische Einheit bilden.

Zur Kennzeichnung der antimycetischen Aktivität eines Präparates wird zumeist der fungistatische Titer verwandt. Das kann sehr aufschlußreich sein, wenn man sich *in vitro* über die Leistung einer Substanz unterrichten will. Entscheiden wird aber über die Brauchbarkeit des Mittels, ob der Höhe des *in vitro* ermittelten Titers die *in-vivo*-Leistung entspricht, d. h. also, ist eine Präparat mit einem *in-vitro*-Titer von 1 : 50 000 auch *in vivo* 50 mal wirksamer, als ein Mittel, das nur eine Hemmung von 1:1000 aufweist? Unsere experimentellen und klinischen Untersuchungen lassen eine solche Erwartung aber nicht zu. Wir haben 200 im Handel befindliche Präparate im Schräg-Agar- bzw. Plattentest geprüft und dann 12 Mittel, die in ihrem fungistatischen Titer mindestens um das Zwanzigfache differierten, im Halbseitenversuch auf ihre klinische Haut-Wirksamkeit geprüft. Dabei stellte sich heraus, daß der Basis: Creme, Paste, Salbe eine größere Bedeutung zukam, als den jeweils inkorporierten antimycetischen Substanzen. Wenn man die auf dem Markt erhältlichen Präparate nach fungistatischem Titer und Konzentration der antimycetischen Substanzen betrachtet, dann wird man feststellen müssen, daß der Wirkstoffgehalt meist 1 % beträgt. Somit sind diese Präparate unabhängig von der Höhe ihres fungistatischen Titers, falls das antimikrobielle Spektrum übereinstimmt, auf ein therapeutisches Einheitsmaß nivelliert worden.

Von der alleinigen Kennzeichnung eine Lokalantimykotikums mittels des fungistatischen Titers sollte generell abgegangen werden. Wichtiger halte ich es vor allem in Hinsicht auf die nur wachstumshemmende Wirkung des Griseofulvin, die Fungizidie zu ermitteln, und zwar in der Relation von Titer zu Zeiteinheit und Eiweißhemmung. Den mykologischen Labororien ist zu empfehlen, sich mehr der Warburgapparaturen zu bedienen, mit denen Fungistase, Teil- und Totalfungizidie bei gleichzeitiger Ablesung des Wirkungseintritts differenziert werden können. Als wir 1959 erstmals Griseofulvin in Reinsubstanz erhielten, konnten wir nach den ersten Warburgversuchen aussagen, daß das Antibiotikum kaum für eine Lokalanwendung geeignet war, da die Depression der Proliferationsphasen nach Zugabe des Antibiotikums zu flach verlief. Es würde zu weit führen, hier auf diese Probleme näher einzugehen. Ich möchte aber betonen, daß letztlich alle bisherigen *in-vitro*-Versuche keine bindenden Aussagen für die menschliche Haut mit ihrem komplizierten Erregungssystem zulassen.

Das Ziel jeder Lokalbehandlung ist, die Dermatophyten in der Haut zu vernichten, was aber bei den Hand- und Fußmykosen häufig nicht erreicht wird. Es gehört zu den Routineanweisungen, den mit Interdigitalmykosen behafteten Patienten eine Nachbehandlung von 2 bis 3 Monaten zu empfehlen. Diese Verordnung schließt das Geständnis ein, daß mit der vorausgegangenen Behandlung die Dermatophyten wahrscheinlich nicht vernichtet werden konnten. Der negative Ausfall der mikroskopischen und kulturellen Untersuchungen nach der Behandlung besagt ja nur, daß auf der Haut keine Pilze mehr nachgewiesen werden konnten. Über die

Verhältnisse in der Haut sagen die Untersuchungen dagegen nichts aus. Die antimykotische Wirkung eines Präparates kann ausgezeichnet sein, nämlich hinsichtlich der Reaktion des Organismus auf den Erreger, was dann zu der Diagnose „klinisch geheilt“ veranlaßt, aber die Pilze existieren in der Haut weiter, in der stummen Infektionsphase, so wie sie u. a. von Frau KAUFMANN-WOLF schon 1918 nachgewiesen worden ist. Trotz gewissenhafter Nachbehandlung werden deshalb Rezidive nicht verhindert. Die Auffassung von TRONNIER, daß auch die Puderprophylaxe nicht von großem Nutzen ist, können wir nur unterstützen. Selbst das ständige Absprühen mit Desinfektionsmitteln verhindert nach unseren Erfahrungen nicht die Rezidive. Auch Patienten mit ausgedehnten Trichophytien sind uns bekannt, bei denen bisher weder durch Griseofulvin noch zahlreiche Antimykotika und Desinfektionsmittel eine Abheilung erzielt worden ist.

Andererseits klingen bekanntlich auch exazerbierte Interdigitalmykosen von selbst wieder ab und machen klinisch den gleichen Eindruck, als ob sie behandelt worden wären. Zwischen den Exazerbationen können oft Jahre oder Jahrzehnte vergehen. Auch hier harren noch Probleme der eingehenden Bearbeitung. Das Selbststerilisierungssystem der Haut in dem Zusammenspiel zwischen Bakterien und Lipoiden ist für die Pilzinfektionen der Interdigitalräume noch zu wenig beachtet worden. Möglicherweise lassen sich hier Ansatzpunkte für Prophylaxe und Therapie finden.

Neben der antimycetischen kommt der antiphlogistischen Wirkung der Lokalthérapeutika die größte Bedeutung bei der Behandlung der Dermatomykosen zu. Beide Komponenten ergänzen sich in ihrem antimykotischen Effekt. Während das Antimyceticum über den Eingriff auf den Erreger das reaktive Geschehen von seiten des Wirtsorganismus bremst, beeinflußt das Antiphlogisticum lediglich die entzündlichen Reaktionen. Zwar besitzen auch Corticosteroide, die ja heute viele Lokalantimykotika enthalten, auch eine antimycetische Wirkung, aber sie ist doch so gering, daß sie gegenüber der antiphlogistischen kaum eine Rolle spielt. Was die topische und allgemeine Verabreichung der NNR-Hormone betrifft, so lassen sich damit z. B. oberflächliche Trichophytien so maskieren, daß sie fast nicht mehr erkennbar sind. Sie rezidivieren aber wieder einige Tage nach Absetzen der Therapie. Das ist ein Hinweis dafür, daß bei der so verbreiteten Anwendung der Corticosteroide nicht auf die mykologische Diagnostik verzichtet werden darf. Im Gegensatz dazu scheint bei den tiefen Trichophytien trotz verkürztem entzündlichen Stadium die Spontanheilungstendenz unter alleiniger Corticosteroid-Therapie nicht beeinträchtigt zu werden. Da sich unsere Erfahrungen aber erst auf 3 Fälle mit tiefer Trichophytie erstrecken, wird angeregt, diese Beobachtungen nachzuprüfen.

Wenn man die Gesamtheit der im Handel befindlichen Antimykotika überblickt, dann muß man sich fragen, welche Tendenzen zeichnen sich in der Behandlung der Pilzkrankheiten ab. Es würde manchen Mykologen

sicher erfreuen, wenn jeder Pilzspecies auch ein spezifisches Therapeutikum zugeordnet werden müßte. Die heutige Therapie ist aber, was die Pilzdifferenzierung betrifft „antimorphologisch“ eingestellt, eine Tendenz, die den niedergelassenen Ärzten zugute kommt, die meist nicht in der glücklichen Lage der Kliniken sind, ein mykologisches Speziallaboratorium zu besitzen. Es ist deshalb zu begrüßen, daß das Griseofulvin zwischen den einzelnen Dermatophytengattungen nicht differenziert. Leider bilden die Hefen oft noch eine diagnostische und therapeutische Klippe. Auch bei den lokal zur Verfügung stehenden Präparaten besteht häufig zwischen Fadenpilzen und Hefen ein therapeutischer Unterschied, der wahrscheinlich auf der differierenden Zusammensetzung der Zellwände beruht. Die Richtung der antimykotischen Therapie zielt deshalb auf einen Breitbandeffekt, wie er sich beispielsweise beim Pimaricin mit seiner Wirkung auf Hefen, Fadenpilze und Schimmelpilze abzeichnet. Hinsichtlich dieser therapeutischen Tendenzen und der Schwierigkeiten bei Stellung der mykologischen Diagnose besonders für den in der Praxis tätigen Arzt, ist es ein folgerichtiger Weg gewesen, als GÖTZ vor über 10 Jahren vorgeschlagen hat, auch in Deutschland den Begriff der Tinea einzuführen, der den klinischen Erfordernissen am ehesten gerecht wird.

Jede neue Therapie löst Probleme und wirft neue auf, wie wir es wieder seit der Einführung des Griseofulvins erlebt haben. Ob der Wunsch jedes Chemotherapeuten von der *Therapia magna sterilisans* auf dem Gebiete der Dermatomykosen einmal Wirklichkeit wird, wissen wir nicht, aber wir erwarten, daß weitere Chemotherapeutika folgen werden.

Prof. Dr. med. G. POLEMANN
Direktor der Hautklinik
der Städtischen Krankenanstalten
415 Krefeld