

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



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

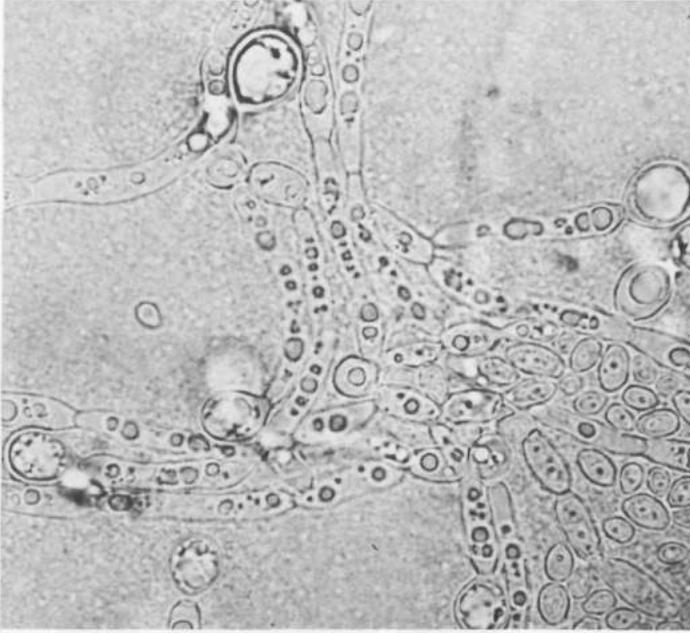


Abb. 1: Zerstörung der Blastosporen, des Pseudomyzels und der Chlamydozooiden von *Candida albicans* durch Amphotericin B

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 Chlamydozooiden) 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