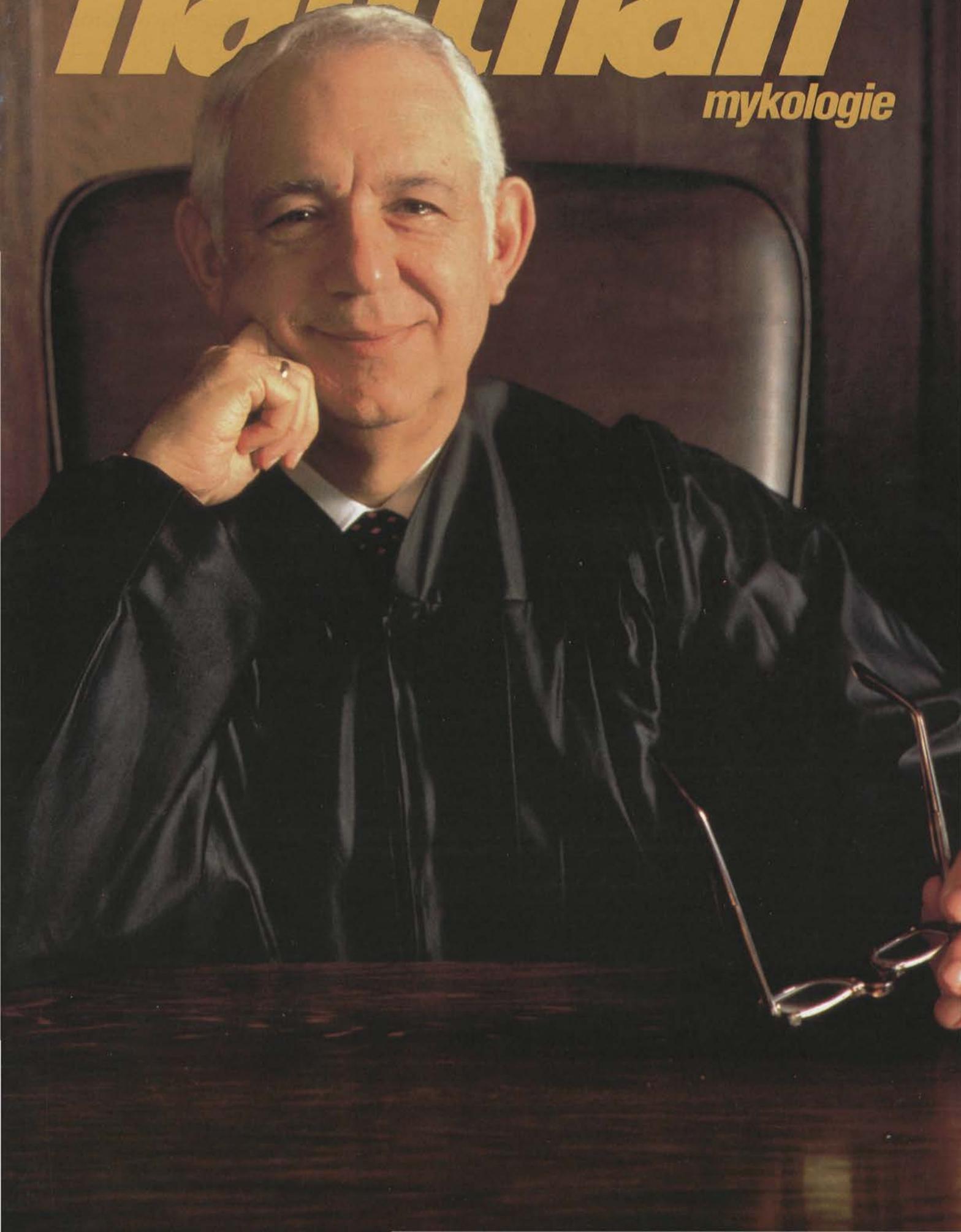


Mykologie aus der Praxis

6/1991/November C10985 F

hautnah

mykologie



Pharmakologie und antimykotische Potenz von Tioconazol im Vergleich mit anderen Antimykotika

hautnah myk 6/1991, 326-332

H. Rieth

Azolderivate, insbesondere Imidazol-derivate, sind seit etwa zwei Jahrzehnten weltweit im Einsatz gegen Pilzinfektionen.

Obwohl hohe Heilungsraten beobachtet werden, sind chronische Verlaufsformen und Rezidive mit ein Grund, noch höhere Anforderungen an die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu stellen als bisher schon.

Mit Tioconazol liegt ein Imidazolderivat vor, das ein Schwefelmolekül im Fünfering aufweist (**Abb. 1**).

Chemisch handelt es sich um 1-[2-[(2-Chlor-3-thienyl-methoxy)-(2,4-dichlorphenyl)-ethyl]-1H-imidazol.

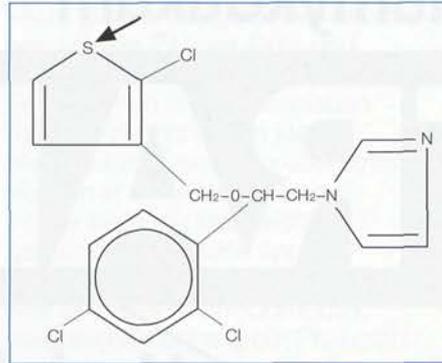


Abb. 1: Strukturformel von Tioconazol

Pharmakologie

Umfangreiche Toxizitätsstudien wurden an Kaninchen, Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Die Darreichung erfolgte dermal, vaginal, oral und subcutan.

Die subacute und chronische Toxizitätsprüfung erstreckte sich über

4 Wochen bis 26 Wochen (**Tab. I**). Die orale Verabreichung von 75 mg/kg Tioconazol ergab bei Ratten eine Resorption von 78,5%.

Über die Galle ausgeschieden wurden 75% der oralen Dosis, über den Urin 3,5%.

Nach vaginaler Zufuhr ließ sich die Resorption durch das Vaginalepithel nicht sicher bestimmen, da sich das Wiederaustraten von Tioconazol mit anschließender oraler Aufnahme nicht vermeiden ließ. Insgesamt traten nur minimale lokale Reaktionen auf, systemische Reaktionen wurden nach lokaler Zufuhr nicht festgestellt. Bei Affen wurden 50 mg/kg/die, oral verabreicht, gut vertragen; 100 und 150 mg/kg/die führten zu gelegentlichem Erbrechen, zu Gewichtsverlust und reversiblen Leberstörungen. Auch bei Ratten, die 3 Monate hindurch oral Tioconazol erhielten, wurden Leber-

Tabelle I: Toxizitätsstudien mit Tioconazol

Darreichungsweg	Tierart	Dauer	Dosierung
Subacute / chronische Toxizität dermal	Kaninchen	4 Wochen	1 ml (2%)kg = 20 mg/kg
	Ratte	4 Wochen	1 ml (2%)kg = 20 mg/kg
	Ratte	26 Wochen	1 ml (2%)kg = 20 mg/kg
vaginal	Kaninchen	4 Wochen	1 ml (2%)/Tier
	Ratte	4 Wochen	0,2 ml (2%)/Tier
	Hund	4 Wochen	1 Tabl. (15 mg)/Tier
oral	Affe	13 Wochen	50, 100, 150 mg/kg
	Ratte	13 Wochen	75, 150, 300 mg/kg
Reproduktionsstudien (Fertilität) oral	männliche Ratte	80 Tage vor der Geburt	50, 100, 150 mg/kg
	weibliche Ratte	14 Tage vor der Geburt bis zum Absetzen	50, 150, 300 mg/kg
(Perinatalperiode) oral	Ratte	15. Tag p.c. bis zum Absetzen	25, 50, 100 mg/kg
	Kaninchen	15. Tag p.c. bis zum Wurf	5, 10, 20 mg/kg
vaginal (Teratologie) subcutan	Ratte	22. Tag p.c. bis zum Wurf	50 mg/kg
	Ratte	10. Tag p.c. bis zum Wurf	0,15 ml (2%) Creme/Ratte
vaginal	Ratte	6.-15. Tag p.c.	50, 100, 150 mg/kg
	Kaninchen	7.-18. Tag p.c.	50, 100, 150 mg/kg
oral	Ratte	6.-15. Tag p.c.	0,15 mg (2%) Creme/Ratte
	Kaninchen	7.-18. Tag p.c.	1 ml (2%) Creme/Kaninchen
oral	Ratte	6.-15. Tag p.c.	50, 100, 150 mg/kg
	Kaninchen	7.-18. Tag post coitum.	50, 100, 150 mg/kg

p.c. = post coitum

Tabelle II: Minimale Hemmkonzentration von Tioconazol (T) und Miconazol (M) gegen Dermatophyten

Pilzart		Steigende Prozentzahlen gehemmter Isolate bei den angegebenen Konzentrationen (µg/ml)								
Isolate (Anzahl)	Präparat	0,1	0,2	0,4	0,78	1,56	3,12	6,25	12,5	25
Trichophyton mentagrophytes (18)	T	11	16	42	89	100				
	M		5	11	26	63	95	100		
Trichophyton rubrum (14)	T	13	27	47	93	100				
	M	13	13	13	23	80	100			
Trichophyton erinacei (3)	T						50	100		
	M								75	100
Trichophyton tonsurans (3)	T	100								
	M				100					
Mikrosporum canis (7)	T		13	63	88	100				
	M				50	75	100			
Mikrosporum gypseum (3)	T				25	75	100			
	M					50	75	100		
Epidermophyton floccosum (2)	T	100								
	M	100								

störungen im Sinne einer mikrosomalen Enzyminduktion beobachtet, die aber nach Absetzen des Antimykotikums wieder völlig verschwanden.

Die Reproduktionsstudien erbrachten keinen Anhalt für Embryotoxizität und schwere Mißbildungen.

Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurde nach oraler Verabreichung von Tioconazol nicht beeinträchtigt außer bei der Höchstdosis, die zur Verzögerung der Geburt und neonataler Mortalität führte.

Zusätzliche Untersuchungen ergaben, daß diese Störungen nicht auftraten, wenn die Zufuhr mit Beginn des letzten Drittels der Schwangerschaft beendet wurde oder auf wenige Tage vor der Entbindung beschränkt war.

Die Wirkung von Tioconazol während der Schwangerschaft war ähnlich wie die entsprechende Wirkung von Econazol und Miconazol.

Hohe Sicherheit

Auf den Menschen übertragen, lassen die pharmakologischen Studien

den Schluß zu, daß therapeutische Dosen von Tioconazol bei Dermatomykosen und Vaginalmykosen in der Anwendung eine hohe Sicherheit aufweisen.

Damit ist eine wichtige Forderung, die an ein Antimykotikum gestellt werden muß, erfüllt.

Wirksamkeit gegen Pilze

In einer großen Zahl von In-vitro-Studien wurde die ausgeprägte Wirksamkeit von Tioconazol gegen alle geprüften humanpathogenen Pilze ermittelt.

Im Vergleich zu mehreren anderen Imidazolderivaten wurden für Tioconazol bessere Werte erzielt.

a) Dermatophyten

Die *Minimalen Hemmkonzentrationen*, die für die totale Unterdrückung des Wachstums von Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum und Trichophyton tonsurans benötigt wurden, lagen ziemlich dicht beieinander und waren erstaunlich niedrig (**Tab. II**). Der von Igeln isolierte Dermatophyt Trichophyton erinacei wurde dagegen erst durch eine erheblich

höhere Konzentration völlig gehemmt. Mikrosporum canis war im Durchschnitt empfindlicher als der geophile Dermatophyt Mikrosporum gypseum, während Epidermophyton floccosum schon durch die niedrigste geprüfte Konzentration, nämlich

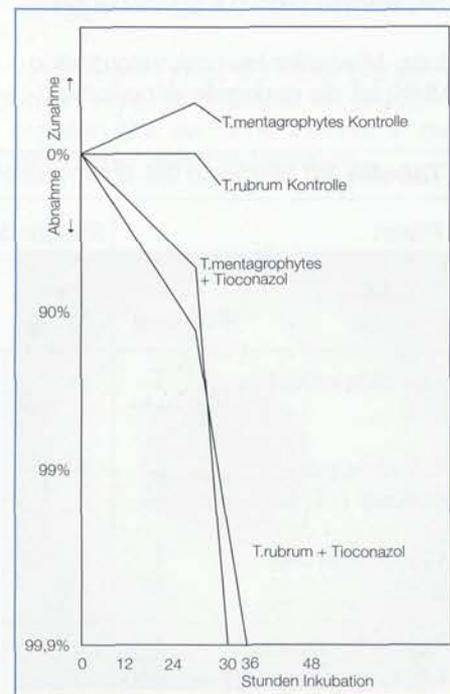


Abb. 2: Fungizide Aktivität von Tioconazol, 25 µg/ml bei neutralem pH, gegen Trichophyton rubrum und Trichophyton mentagrophytes

Pharmakologie und antimykotische Potenz von Tioconazol im Vergleich mit anderen Antimykotika

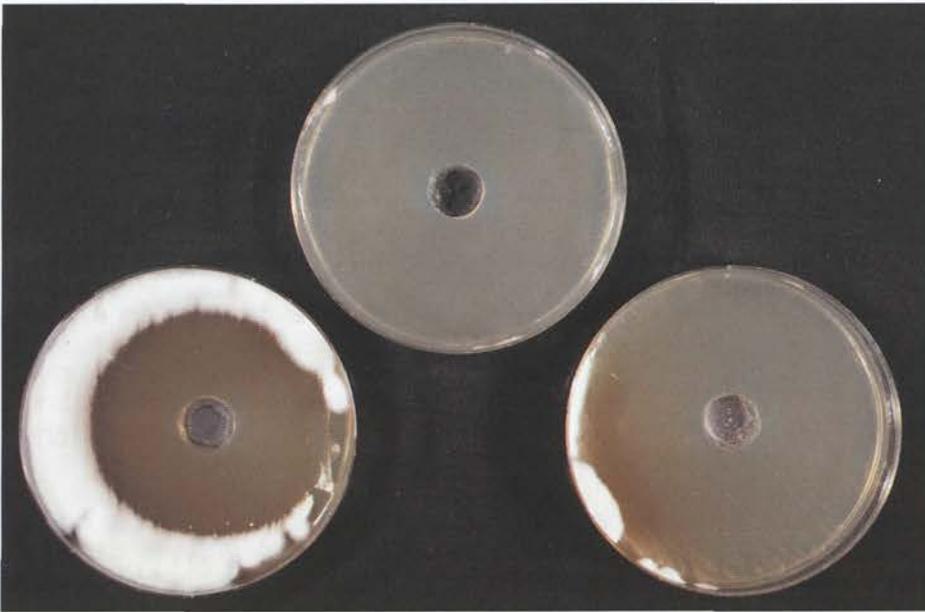


Abb. 3: Diffusionstest mit jeweils fünf Tropfen des 1: 1000 verdünnten Wirkstoffes gegen *Trichophyton rubrum*. Oben: Tioconazol; unten: zwei andere Imidazolderivate

0,1 µg/ml Tioconazol, total gehemmt wurde.

Die fungizide Wirksamkeit von Tioconazol gegen Dermatophyten, wurde in der Konzentration von 25 µg/ml bei neutralem pH geprüft. Teststämme waren *Trichophyton rubrum* mit einer Minimalen Hemmkonzentration von 0,4 µg/ml bei pH 7 und *Trichophyton mentagrophytes*, ebenfalls mit einer Minimalen Hemmkonzentration von 0,4 µg/ml bei pH 7.

Unter Minimaler Hemmkonzentration (MHK) ist die geringste Wirkstoffkonzentration zu verstehen, die eine totale Wachstums- hemmung bewirkt, nicht jedoch diejenige Konzentration, die eine beginnende Wachstums- hemmung anzeigt, wie dies mitunter interpretiert wird.

Das Ergebnis des Fungizidietestes (Abb. 2) beweist, daß Tioconazol die Dermatophyten *Trichophyton rubrum* und *Trichophyton mentagrophytes* in Konzentrationen abtötet, die in tieferen Gewebeschichten erreichbar sind.

Trichophyton mentagrophytes wird innerhalb 30 Std. zu 99,9% abgetötet,

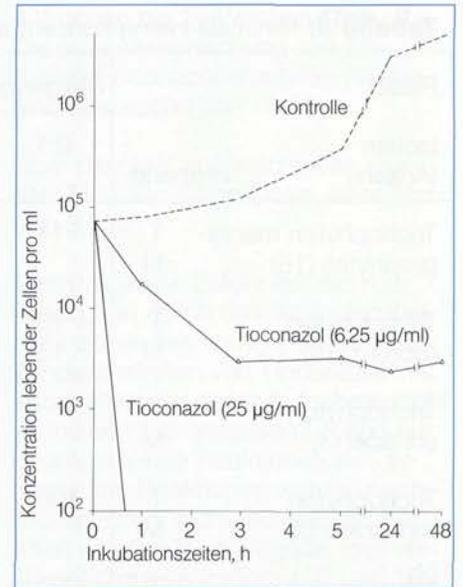


Abb. 4: Abtötungsraten von Tioconazol in den Konzentrationen 6,25 µg und 25 µg/ml gegen *Candida albicans* gegenüber der Kontrolle

bei *Trichophyton rubrum* dauert dies 36 Std.

Die natürliche Absterberate der Kontrollen ist dagegen bei beiden Dermatophyten geringfügig. Im Gegensatz zu *T. rubrum* wächst *T. mentagrophytes* in der Anfangsphase rascher.

b) Hefepilze

Die Minimalen Hemmkonzentrationen von Tioconazol gegen *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Can-*

Tabelle III: Vergleich der antimyzetischen Wirksamkeit von Tioconazol (T) und Miconazol (M) gegen *Candida*-Arten

Pilzart	Isolate (Anzahl)	Präparat	Steigende Prozentzahlen gehemmter Isolate bei den angegebenen Konzentrationen (µg/ml)										
			0,2	0,4	0,78	1,56	3,12	6,25	12,5	25	50	100	
<i>Candida albicans</i> (74)		T	4,1	4,1	4,1	5,4	16	77	100				
		M			2,7	4,1	5,4	9,5	45	76	89	96	
<i>Candida parapsilosis</i> (11)		T	36	36	55	55	82	100					
		M				27	36	64	64	73	73	73	
<i>Candida krusei</i> (7)		T			29	29	71	100					
		M					29	29	71	100			
<i>Candida tropicalis</i> (12)		T			8,3	8,3	17	17	100				
		M					8,3	8,3	17	33	67	75	
<i>Candida glabrata</i> (26)		T	54	54	81	96	96	100					
		M			8	58	85	96					

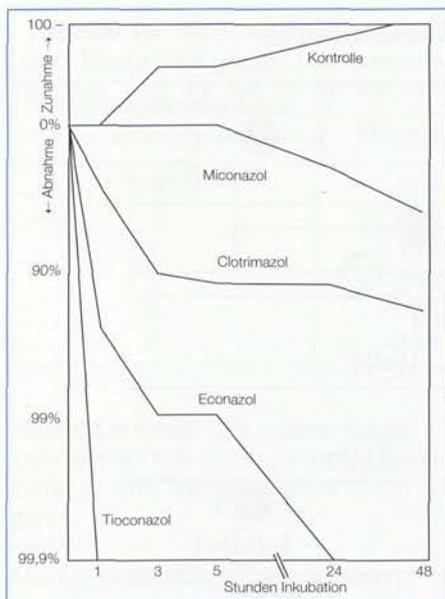


Abb. 5: Fungizide Aktivität von Tioconazol, gegen *Candida albicans* im Vergleich mit Miconazol, Clotrimazol, Econazol und Kontrolle. Abtötung von *Candida albicans* innerhalb 1 Std.



Abb. 6: Reihenverdünnungstest mit 1: 10 000 verdünnten Wirkstoffen gegen *Candida albicans*. Unten: Tioconazol; oben: zwei andere Imidazolderivate

Candida krusei, *Candida tropicalis* und *Candida glabrata* liegen insgesamt in sehr niedrigen Bereichen (Tab. III).

Candida glabrata ist am empfindlichsten: 54% der geprüften 26 Stämme wurden bereits durch 0,2 µg/ml Tioconazol total gehemmt.

Bei *Candida parapsilosis* waren es 36% der 11 geprüften Isolate, bei *Candida albicans* 4,1% von 74 verschiedenen Stämmen.

Die vergleichsweise für Miconazol ermittelten Konzentrationen lagen in allen Fällen höher, z.B. 1,56 µg/ml gegenüber 0,2 µg/ml bei *Candida parapsilosis*. Während 81% der 26 geprüften *Candida glabrata*-Isolate durch 0,78 µg/ml Tioconazol total gehemmt wurden, waren es bei Miconazol nur deren acht.

Bei *C. albicans*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* wurde mit der höchsten geprüften Konzentration 100 µg/ml nur mit Tioconazol bei 100% der Isolate eine totale Hemmung erreicht.

Die Abtötung von *Candida albicans*-Zellen durch 25 µg/ml Tioconazol erfolgte innerhalb von knapp 1 Std., die Zellzahl verringerte sich in dieser Zeit von 10^5 auf 10^2 (Abb. 4).

Die fungizide Aktivität von Tioconazol gegen *Candida albicans* wurde mit derjenigen von drei weiteren in der Therapie weltweit häufig eingesetzten Imidazolen verglichen.

Die Konzentration der Wirkstoffe lag jeweils um das Vierfache höher als die Minimale Hemmkonzentration. Das Inokulum betrug 8×10^4 Zellen.

Getestet wurden Tioconazol 25 µg/ml, Econazol 25 µg/ml, Miconazol 50 µg/ml und Clotrimazol 50 µg/ml.

Nach 1 Std. waren 99,9% der *Candida albicans*-Zellen durch Tioconazol abgetötet.

Bei Econazol dauerte dies 24 Std. Mit Clotrimazol und Miconazol wurde innerhalb von 48 Std. keine 99,9%ige Abtötung der inokulierten Zellen erreicht. Für Clotrimazol lag der Wert etwas über 90%, für Miconazol unter 90% (Abb. 5).

Eine weitere vergleichende Prüfung erfolgte im Reihenverdünnungstest auf Kimmig-Agar mit Tioconazol und den gleichen Imidazolen wie mit den Dermatophyten im Diffusionstest.

Auch dieser Vergleich fiel deutlich zugunsten von Tioconazol aus (Abb. 6).

Kritische Bemerkungen zu Invitro-Tests

Der Ausfall der Testergebnisse hängt nicht nur von der Wirksamkeit der getesteten Substanzen ab, sondern auch in hohem Maße von der Empfindlichkeit der geprüften Pilzstämmen, so daß Einzelergebnisse nicht überbewertet interpretiert werden dürfen.

Andererseits zeigt sich aber bei Verwendung einer größeren Anzahl von Isolaten eine deutliche Tendenz in der einen oder anderen Richtung.



Abb. 7: Diffusionstest (Lochtest) mit 5 Tropfen 1: 1000 verdünntem Tioconazol gegen *Scopulariopsis brevicaulis*. Scharf begrenzter großer Hemmhof

Von ganz entscheidender Bedeutung ist auch der Ablesetermin. Werden Hefepilze bereits nach einem einzigen Tag bewertet, dann können immens hohe Werte abgelesen werden. Um dies zu vermeiden, sind die Ableseungen bei Dermatophyten bis zu 6 Wochen Gesamtdauer der Bebrütung zu wiederholen, etwa in wöchentlichem Abstand. Bei Hefen darf die Endablesung frühestens nach 1 Woche erfolgen. Bei rasch wachsenden oder langsam wachsenden Schimmelpilzen können die Ablesetermine variieren. Im Zweifelsfalle ist es ratsam, eher später abzulesen als zu früh.

Ähnliche Ableseunterschiede entstehen auch bei unterschiedlichen Inokulumgrößen. Eine Standardisierung, die für jeden Stamm verbindlich wäre, kann es niemals geben, da noch andere Faktoren wie Temperatur, Feuchtigkeit, Lichtverhältnisse, atmosphärische Einflüsse, Luftzirkulation und Luftbestandteile, Nährbodenbesonderheiten und anderes mehr noch hinzukommen. Dies macht es so schwierig, die Ergebnisse verschiedener Autoren zu unterschiedlichen Zeiten mit scheinbar gleichen Stämmen verbindlich miteinander zu vergleichen.

Trotz aller gebotenen Zurückhaltung ist jedoch eine orientierende Bewertung möglich, wenn eindeutige Aussagen vorliegen.

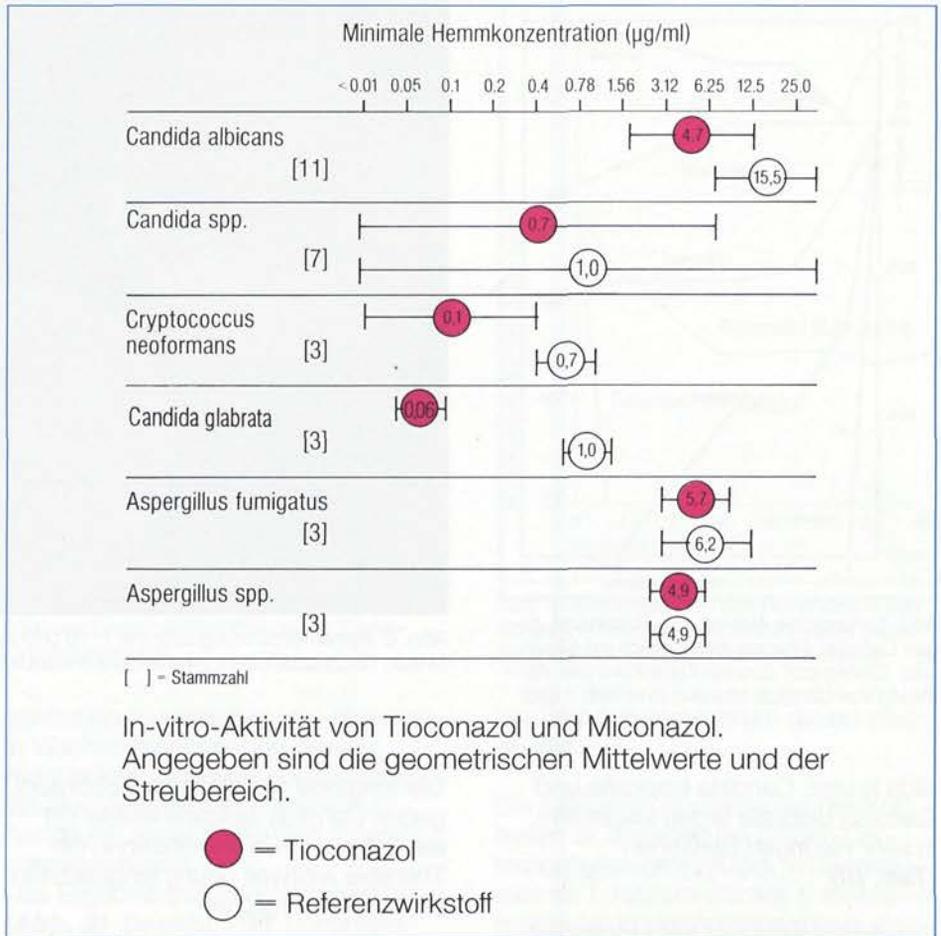


Abb. 8: Wirkspektrum von Tioconazol gegen Hefen und Schimmelpilze im Vergleich zu einem Referenzwirkstoff

c) Schimmelpilze

Schimmelpilze sind zwar in vielen Fällen nur als Anflugkeime zu bewer-

ten, vor allem wenn sie durch Reinigungsmaßnahmen entfernt werden können. Sie sind aber auch Nutznießer schon bestehender Krankheitserscheinungen und – wenn auch selten – bisweilen als primär pathogen einzustufen. Infolgedessen sind Tests mit Schimmelpilzen verschiedener Art zweckmäßig. Als Erreger oder

Tabelle IV: Minimale Hemmkonzentration von Tioconazol und Ampicillin gegen verschiedene Kokken

Species	mittlere MHK in µg/ml	
	Tioconazol	Ampicillin
<i>Staphylococcus aureus</i> (Ampicillin-empfindlich)	2,6	1,31
<i>Staphylococcus aureus</i> (Ampicillin-resistent)	3,1	37,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,0	12,1
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppe A)	1,1	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Gruppe B)	3,1	0,1
<i>Streptococcus faecalis</i>	8,3	2,9

Tabelle V: Minimale Hemmkonzentration von Tioconazol gegen *Gardnerella vaginalis*

Anzahl der Stämme	MHK für Tioconazol in µg/ml
3	0,4
7	0,8
40	1,6
4	3,1

Tabelle VI: Minimale Abtötungskonzentrationen von Miconazol, Clotrimazol und Tioconazol gegen *Trichomonas vaginalis*

Trichomonas-vaginalis-Isolate	MAK in µg/ml		
	Miconazol	Clotrimazol	Tioconazol
A	250	250	250
B	250	250	250
C	125	250	250
D	250	250	250
E	250	250	250
F	125	250	125

Miterreger meist sekundärer Nagelmykosen wurde *Scopulariopsis brevicaulis* in eine Testreihe mit einbezogen.

Aus Untersuchungen mit anderen Imidazolen war bekannt, daß sich mit diesen Wirkstoffen im Agardiffusionstest keine scharf begrenzten pilzf freien Hemmhöfe erzielen ließen. Daraus war voreilig der Schluß gezogen worden, dies müsse auch für Tioconazol gelten.

Um so größer war die Überraschung, daß *Tioconazol einwandfrei reproduzierbare, scharf begrenzte Hemmhöfe* erbrachte, in denen kein Pilzwachstum mehr erfolgte (**Abb. 7**). Auch *Aspergillus fumigatus* und andere *Aspergillus*-Arten wurden in vitro durch Tioconazol und einen Referenzwirkstoff gehemmt.

Die geometrischen Mittelwerte und die Streubereiche sind grafisch dargestellt (**Abb. 8**).

Dieser Grafik sind auch die Werte zu entnehmen, die für *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* und andere *Candida*-Arten ermittelt wurden.

Am empfindlichsten gegenüber Tioconazol war *Candida glabrata* mit einem Mittelwert von 0,06 µg/ml.

Sehr gut empfindlich war auch *Cryptococcus neoformans* mit einem Mittelwert von 0,1 µg/ml.

Wirksamkeit gegen Bakterien

Da die klinischen Erscheinungen von Dermatomykosen und Genitalmykosen nicht so eindeutig sind, daß sich daraus mit Sicherheit die richtige

Diagnose ergibt, ist es vorteilhaft, wenn ein Antimykotikum eine zusätzliche Wirksamkeit gegen Bakterien aufweist.

Die Minimalen Hemmkonzentrationen von Tioconazol gegen verschiedene *Kokken* liegen in einem Bereich, der für die Therapie von Bedeutung ist (**Tab. IV**).

Im Vergleich zu Ampicillin sind die ermittelten Werte durchaus interessant. Für Ampicillinempfindlichen *Staphylococcus aureus* ergab sich eine mittlere MHK von 2,6 µg/ml für Tioconazol gegenüber 1,31 µg/ml für Ampicillin, also in einem nahe beieinander liegenden Bereich. Für *Staphylococcus aureus*, der wegen eines MHK-Wertes von 37,5 µg/ml als Ampicillin-resistent bezeichnet worden war, lag die mittlere MHK für Tioconazol bei 3,1 µg/ml.

Auch *Staphylococcus epidermidis* war für Tioconazol empfindlicher (3,0 µg/ml) als für Ampicillin (12,1 µg/ml).

Gegen verschiedene Streptokokken war Ampicillin wirksamer als Tioconazol. Für die Therapie von genitalen Infektionen ist von Bedeutung, daß Tioconazol auch gegen *Gardnerella vaginalis* wirksam ist (**Tab. V**).

3 Stämme wurden bereits durch 0,4 µg/ml Tioconazol total gehemmt, 7 Stämme durch 0,8 µg/ml. Das Gros von 40 Stämmen hatte eine MHK von 1,6 µg/ml, während 4 Stämme durch 3,1 µg/ml Tioconazol völlig gehemmt wurden.

Wirksamkeit gegen Trichomonaden

Angesichts des relativ häufigen Vorkommens von *Trichomonas vaginalis*

bei genitalen Infektionen ist es ein zusätzlicher Vorteil, wenn Antimykotika imstande sind, diese Flagellaten abzutöten.

Die Minimalen Abtötungskonzentrationen (MAK) von Tioconazol gegen fünf Isolate von *Trichomonas vaginalis* lagen bei 250 µg/ml, in einem Falle reichten 125 µg/ml Tioconazol für die Abtötung aus. Verglichen mit Miconazol und Clotrimazol war kein nennenswerter Unterschied festzustellen (**Tab. VI**).

Resümee

Überblickt man die Ergebnisse der pharmakologischen und mikrobiologischen Untersuchungen, so läßt sich daraus der Schluß ziehen, daß Tioconazol – das einzige Imidazolderivat mit einem Schwefelatom im Molekül – gute Voraussetzungen bietet, bei Pilzinfektionen und Mischinfektionen therapeutische Erfolge zu erzielen.

Aus den pharmakologischen Daten läßt sich eine hohe Sicherheit für die therapeutische Anwendung bei kranken Menschen ableiten.

Die Wirksamkeit gegen Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze ist gut belegt.

Besonders auffallend ist die Abtötung von *Candida albicans* innerhalb 1 Stunde in Konzentrationen, die sehr niedrig liegen und beim therapeutischen Einsatz erreicht werden können.

Die zusätzliche Wirksamkeit gegen Staphylokokken, Streptokokken und *Gardnerella vaginalis* ist als Pluspunkt erwähnenswert.

Daß auch *Trichomonas vaginalis* abgetötet wird, allerdings in höheren Konzentrationen als für die Abtötung von Pilzen und Bakterien erforderlich, hat insofern praktische Bedeutung, daß sich die Trichomonaden nicht ausbreiten, wenn die Pilze durch Tioconazol abgetötet sind.

Aufgrund der pharmakologischen Bewertung und der in vitro erzielten Ergebnisse war es voll gerechtfertigt, Tioconazol als vielversprechenden Wirkstoff therapeutisch einzusetzen.

Literatur

1. Artner, J., Fuchs, G.: Open studies of the efficacy, tolerance, systemic absorption and vaginal persistence following a single application of tioconazole ointment in the treatment of patients with vaginal candidiasis. *Gynäk. Rdsch.* 23, suppl. 1, 12-19 (1983)
2. Artner, J., Fuchs, G.: Double-blind comparison of the efficacy, tolerance and safety of tioconazole and placebo in patients with vaginal candidiasis and the assessment of systemic absorption. *Gynäk. Rdsch.* 23, suppl. 1, 20-24 (1983)
3. Clayton, Y.M., Hay, R.J., McGibbon, D.H., Pye, R.J.: Double-blind comparison of the efficacy of tioconazole and miconazole for the treatment of fungal infections of the skin or erythrasma. *Clin. Exp. Dermatol.* 7, 543-551 (1982)
4. Cohen, J.: Open comparison of the efficacy, toleration, and safety of tioconazole cream and econazole ovules used in the 3-day treatment of patients with vaginal candidiasis. *Gynäk. Rdsch.* 23, suppl. 1, 25-28 (1983)
5. Ernst, Th.-M.: Antimykotische Therapie der Balanitis mit Tioconazol. 23. Wiss. Tagg. *Dtschspr. Myk. Ges.* 77 (1989)
6. Hay, R.J.: A medical review of tioconazole and other antifungal imidazoles. In: Rieth, H. (ed.): A comprehensive guide to the therapeutic use of tioconazole. *Pharmaceutical, Pharma Libri, Chicago, Short Hills, N.J., Tokyo, Zürich, Copenhagen, Göteborg, Sydney* 1983
7. Hoc, S.: Porträt eines Pharmakons: Tioconazol. *Selecta* 28/1987, Sonderdruck
8. Jevons, S., Gymer, G.E., Grammer, K.W., Cox, D.A., Leeming, M.R.G.: Antifungal activity of tioconazole (UK-20349), a new imidazole derivative. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15, 597-602 (1979)
9. Marriott, M.S., Baird, J.R.C., Brammer, K.W., Faulkner, J.K., Halliwell, G., Jevons, S., Tarbit, M.H.: Tioconazole, a new antifungal agent for the treatment of dermatomycoses; antifungal and pharmacologic properties. *Dermatologica* 166, suppl. 1, 1-7 (1983)
10. Reinel, D., Rieth, H.: Neu: Mykosentherapie mit Tioconazol, *GIT Suppl.* 6/1987, 40-41
11. Rieth, H. (ed.): A comprehensive guide to the therapeutic use of tioconazol. *Pharmaceutical, Pharma Libri, Chicago, Short Hills, N.J., Tokyo, Zürich, Copenhagen, Göteborg, Sydney* 1983
12. Rieth, H.: Tioconazol – das einzige Azol mit S im Molekül. Vortrag, 23. Wiss. Tagg. *Dtschspr. Myk. Ges., Satellitensymposium, Hamburg, 10.9.1989*
13. Rüping, K.-W.: Aktuelle Aspekte der topischen Therapie von Mykosen. Vortrag, 23. Wiss. Tagg. *Dtschspr. Myk. Ges., Satellitensymposium, Hamburg, 10.9.1989*
14. Yoffe, C.A., Katz, E.A.: Short-term treatment of *Trichomonas vaginalis* with tioconazole cream, a new antifungal agent. *Gynäk. Rdsch.* 23, suppl. 1, 37-41 (1983)

*Vom Symposium »Tioconazol« am Dienstag, 18.4.1989 in Leipzig, veranstaltet von der Gesellschaft für Dermatologie der DDR und dem VEB Leipziger Arzneimittelwerk im VEB Pharmazeutisches Kombinat GER-MED in Zusammenarbeit mit der Fa. Pfizer, Karlsruhe BRD.
Wissenschaftliche Leitung Prof. U.-F. Haustein, Leipzig*

Anschrift des Verfassers:

*Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans Rieth
Univ.-Hautklinik
Martinstraße 52
2000 Hamburg 20*