

Das Übersichtsreferat:

Miconazol-Nitrat, ein neues Breitspektrum-Antimykotikum für die Lokalbehandlung von Dermatomykosen

III. Klinische Erfahrungen

M. REFAI

Gynäkologie

Vaginale Mykosen sind noch ständig im Zunehmen, so daß die Anzahl der Patientinnen, die einer spezifischen Behandlung bedürfen, keineswegs geringer geworden ist, seitdem verschiedene Medikamente gegen vaginale Candidosen zur Verfügung stehen.

Neue Präparate haben infolgedessen eine reelle Chance, eingesetzt zu werden, insbesondere wenn bereits gute Erfahrungen darüber vorliegen.

Mit 2%iger Miconazol-Creme behandelten THIERY, MROZOWSKI und VAN KETS 95 Frauen mit vaginaler Candidose. Dabei wurden sowohl Fälle von Vulvovaginitis als auch Candida-Besiedelungen der Vagina ohne nennenswerte Krankheitserscheinungen erfaßt. Von 88 Patientinnen, die sich der Nachuntersuchung stellten, waren 86 nach einer 2 Wochen dauernden Behandlung klinisch geheilt und 4 Wochen später noch mykologisch negativ. Der eine der beiden verbliebenen Fälle heilte nach einer zweiten kurmäßigen Behandlung. In allen Fällen waren die Krankheitssymptome bereits wenige Tage nach Behandlungsbeginn verschwunden. Die lokale Verträglichkeit war ausgezeichnet.

Die Anwendung der Miconazol-Creme erfolgte zweimal täglich mit Hilfe eines Applikators. Sexuelle Abstinenz war nicht erforderlich.

2 Patientinnen hatten Mischinfektionen durch *Candida albicans* und *Trichomonas vaginalis*. Sie erhielten, ebenso wie die Sexualpartner, 7 Tage lang 3mal tgl. 1 Tabl. Metronidazol. Die Simultanbehandlung mit Miconazol und Metronidazol wurde gut vertragen und führte in beiden Fällen zum Erfolg.

GODTS, VERMYLEN und VAN CUTSEM behandelten 48 Patientinnen mit 2%iger Miconazol-Creme. In 35 Fällen handelte es sich um akute Vaginitis, 13 Fälle waren chronisch oder chronisch-rezidivierend. Die letztgenannten waren vorher mit verschiedenen Medikamenten ohne Erfolg behandelt worden.

Bei 23 Patientinnen lagen disponierende Faktoren vor, wie z. B. Gravidität, Diabetes, Einnehmen oraler Kontrazeptiva, antibakterieller Breitspektrum-Antibiotika oder von Langzeit-Progesteron.

Die Diagnose wurde mykologisch durch verschiedene Verfahren abgesichert: mikroskopisch, kulturell auf Nickerson's® Medium, auf Reisagar, nach der auxanographischen Methode, mit Hilfe der Fermentationsprüfung und anderer biologischer Tests.

Die Behandlung wurde nur einmal tgl. abends durchgeführt, im allgemeinen 2 Wochen lang.

Der Juckreiz verschwand meist schon 2—3 Tage nach Behandlungsbeginn. 44 der 48 Patientinnen waren nach Abschluß der Behandlung mykologisch negativ. Rückfälle wurden nicht beobachtet.

In einer vergleichenden Untersuchung mit Miconazol in 1 %iger und 2 %iger Zubereitung sowie Placebo und Nystatin an insgesamt 230 Patientinnen mit mykotischer Vulvovaginitis kamen PROOST, MAES, DOCKX, NELIS und VAN CUTSEM zu sehr günstigen Ergebnissen.

Die Patientinnen litten sämtlich an Fluor, die meisten klagten über Juckreiz, einige über Dysurie und Dyspareunie. Endokrine Einflüsse, die die Entwicklung einer Candidose begünstigen (Schwangerschaft, Diabetes, orale Kontrazeptiva, orale Antibiotika) fanden sich bei 166 der 230 Patientinnen.

Die Diagnosen wurden mikroskopisch und kulturell gesichert. Die Untersucher wußten dabei nicht, ob es sich um Proben aus der Zeit vor oder nach der Behandlung handelte, und es war ihnen auch nicht bekannt, welche Art von Behandlung durchgeführt worden war.

Aus dem Ergebnis ließ sich ableiten, daß 2 %ige Miconazol-Creme signifikant besser wirkte als die 1 %ige Miconazol-Creme oder Nystatin. Die Heilungsquote betrug 95 %. Unter der Placebobehandlung wurde nur in 1 Falle ein Erfolg erzielt.

Eine weitere Studie befaßte sich nicht nur mit der Wirkung von 2 %iger Miconazol-Creme gegen die vaginale Mykose, sondern auch mit dem Einfluß auf den pH-Wert der Vagina. PEETERS, SNAUWAERT, SEGERS, VAN CUTSEM und AMERY fanden, daß bei Patientinnen mit Vaginalcandidose der pH-Wert der Vagina höher lag als bei Frauen ohne mykotische Vaginitis. Es bestand ferner eine umgekehrte Relation zwischen der Anzahl der Döderlein'schen Stäbchen und der Anzahl der Candida-Kolonien. Es wurde deshalb vermutet, daß Miconazol-Creme nicht nur eine hohe Aktivität gegen Candida besitzt, sondern auch die Restaurierung der physiologischen Vaginalflora begünstigt.

58 Patienten mit typischen Symptomen einer vaginalen Candidose wurden abends mit je 5 g der 2 %igen Miconazol-Creme 2 Wochen lang behandelt. Danach waren 90 % entweder geheilt oder gebessert.

Als Erreger waren 38 Stämme von *Candida albicans* isoliert worden, 1 Stamm *Candida stellatoidea* und 9 Stämme *Torulopsis glabrata*.

Die Partner wurden ebenfalls einmal tgl. lokal behandelt. Die Verträglichkeit war in allen Fällen gut.

Dermatologie

Da Miconazol ein sehr breites Wirkungsspektrum aufweist, sind bereits eine Reihe von Arbeiten erschienen, die über günstige Ergebnisse bei verschiedenen Dermatomykosen berichten.

BOTTER behandelte im Jahre 1969/70 50 Patienten (17 Männer, 33 Frauen) teils mit 1 %iger, teils mit 2 %iger Miconazol-Lotio. 20 Patienten waren bis dahin unbehandelt geblieben; 30 Patienten waren auf verschiedene Weise vorher schon behandelt worden, doch war das Ergebnis unbefriedigend geblieben.

Nach Diagnosen geordnet, waren es 27 Nagelinfektionen, 12 Fälle von *Tinea pedis*, 6 *Tinea cruris*, 2 *Tinea manuum*, 2 Stomatomykosen, 1 Otomykose.

Als Krankheitserreger wurden isoliert: 32 *Trichophyton rubrum*, 7 *T. mentagrophytes*, 3 *Epidermophyton floccosum*, 1 *Allescheria boydii* und 7 *Candida albicans*.

Die Behandlungsdauer war in Anbetracht der sehr unterschiedlichen Krankheitsfälle entsprechend verschieden. Die beiden Stomatomykosen durch *Candida albicans* heilten vollständig innerhalb von 5 Tagen; die Otomykose durch *Candida albicans* benötigte zur vollständigen Abheilung 2 Wochen; die 2 Fälle von *Tinea manuum* (1 *T. rubrum*, 1 *Allesheria boydii*) waren nach 3 Wochen abgeheilt, ebenso die 6 Fälle von *Tinea cruris* (alle durch *T. rubrum*). *Tinea pedis* (4 *T. rubrum*, 5 *T. mentagrophytes*, 3 *E. floccosum*) heilte nach durchschnittlich 3 ½ Wochen. Die Onychomykosen wurden im Durchschnitt 32 Wochen behandelt (21 *T. rubrum*, 2 *T. mentagrophytes*, 4 *Candida albicans*). Nur 1 Fall besserte sich nicht, 14 Fälle wurden ausgeheilt, 12 Fälle gebessert.

Über weitere Erfahrungen mit Miconazol, diesmal als 2%iger Creme, berichtete BOTTER 1972. Es handelte sich um 50 Patienten (27 Männer, 23 Frauen) mit verschiedenen Dermatomykosen: 15 Fälle von Dermatophytie (9 *T. rubrum* und 6 *T. mentagrophytes*); 28 Fälle mit *Candida*-Infektionen (27 *C. albicans*, 1 *C. parapsilosis*); 7 Fälle mit bakteriellen oder bakteriell-mykotischen Mischinfektionen.

Die Behandlung wurde 2—3 mal tgl. durchgeführt, die Creme wurde mit dem Finger leicht eingerieben. Die Behandlungsdauer hing vom Eintritt der Heilung ab. Alle 50 Patienten wurden vollständig geheilt, und zwar innerhalb von 4—9 Wochen bei oberflächlichen Dermatophytien und Candidosen. Bei Nagelmykosen dauerte es bis zu 7 Monaten, bis die gesunden Nägel nachgewachsen waren.

HEINKE teilte günstige Erfahrungen bei der Behandlung von Pilzkrankungen der Nägel mit. 31 Patienten (18 Männer und 13 Frauen) hatten Mykosen der Nagelplatte durch *Trichophyton rubrum* (7 Fälle), *T. mentagrophytes* (6 Fälle), *Epidermophyton floccosum* (5 Fälle), *Candida albicans* (6 Fälle), Schimmelpilze (7 Fälle). In 15 Fällen waren Bakterien beteiligt.

Die Behandlung erfolgte mit 2%iger Miconazol-Creme, anfangs tgl. abends, später alle 2—3 Tage oder sogar nur einmal wöchentlich unter einem Okklusivverband mit Folienfingerling. Morgens wurden die krümeligen Nagelmassen abgekratzt unter Schonung des noch gesunden Nagelteiles.

In einer Reihe von Fällen war das Nagelbett nach 1—3 Wochen völlig gesäubert. Nach 6 Monaten waren 8 Fälle ausgeheilt, 12 gut gebessert, 7 ungenügend gebessert. 3 Patienten kamen nicht zur Nachkontrolle, und in einem Falle erwies sich die Erkrankung als Psoriasis unguium.

Nebenwirkungen wurden keine gesehen, abgesehen von der Nagelwallmazeration durch die häufigen Okklusivverbände.

Bei 22 Patienten mit Paronychie (10 Männer, 12 Frauen) wurde mit 2%iger Miconazol-Creme ein voller Erfolg erzielt. Auch hier wurden die Okklusivverbände verwendet. Die Behandlungsdauer betrug nur 5—10 Tage.

Ein spezieller Test an 46 Personen ergab auch bei empfindlichen Hautkranken und Allergikern eine ausgezeichnete Verträglichkeit.

Erfahrungen bei der Behandlung chronischer *Tinea pedis*

In einer Doppelblindprüfung mit 62 stationären Patienten (alles Männer) kamen BRUGMANS, VAN CUTSEM und THIENPONT zu dem Ergebnis, daß mit 1%iger Lösung und 1%igem Puder in einem Behandlungszeitraum von 4 Wochen alle Infektionen zum Abklingen gebracht werden konnten. An Erregern waren isoliert worden: *Trichophyton*

rubrum, T. interdigitale, T. mentagrophytes, T. mentagrophytes (var. granulosum), T. megninii; nach der Behandlung mit Miconazol waren sie in keinem Falle mehr nachzuweisen, dagegen zum Teil noch in der Gruppe, die nur die Salbengrundlage als Placebo erhalten hatte. Unter der Placebobehandlung verschwanden 14 von 21 vorher nachgewiesenen Pilzen; 7 blieben übrig.

Behandlungserfolge bei Pityriasis versicolor

In einer Gruppe von 70 Patienten, die HAVEN wegen verschiedener Dermatomykosen mit 2 % Miconazol-Creme 1—6 Wochen behandelte, waren 19 Patienten mit Pityriasis versicolor. Nach 1—3 Wochen waren alle diese 19 Fälle abgeheilt. In keinem Falle kam es zu einem Versager. Auch die Verträglichkeit war gut.

Miconazol bei Tinea capitis durch Trichophyton verrucosum

Ein als Favus bezeichneter Fall von Tinea capitis mit narbiger Alopecie bei einem 3jährigen Jungen, als dessen Erreger Trichophyton verrucosum angegeben wurde, heilte nach 4 Wochen Behandlung mit 2 %iger Miconazol-Creme (DOCKX).

Erfahrungen bei Mikrosporum-canis-Infektion

Sehr rasche Abheilung — schon nach 2 Wochen — erzielte DOCKX mit 2 %iger Miconazol-Creme in einem Falle von Körper-Mikrosporie durch Mikrosporum canis bei einem 3jährigen Jungen, der 3 cm große trocken schuppene Herde auf dem Rücken aufwies.

Gesamtbeurteilung

Die bisher vorliegenden Erfahrungen lassen erwarten, daß nicht nur akute Dermatomykosen, sondern auch chronische und bislang therapieresistente Fälle mit 2 %igen Miconazolzubereitungen erfolgreich behandelt werden können.

Literatur

1. BOTTER, A. A.: Topical treatment of nail and skin infections with miconazole, a new broad-spectrum antimycotic. mykosen 14 (4) : 187—191 (1971).
2. BOTTER, A. A.: Further experiences with miconazole nitrate, a broad-spectrum antimycotic with antibacterial activity. mykosen 15 (4) : 179—183 (1972).
3. BRUGMANS, J. P., J. VAN CUTSEM and D. THIENPONT: Treatment of long-term tinea pedis with miconazole. Arch. Dermat. 102, 428—432 (1970).
4. DOCKX, P.: A clinical trial of topically applied miconazole nitrate in dermatomycosis. Preliminary report. Janssen Research, Products Information Service.
5. GODTS, P., P. VERMYLEN and J. VAN CUTSEM: Clinical evaluation of miconazole in the treatment of vaginal candidiasis. Arzneimittel-Forsch. 21, 236—237 (1971).
6. HAVEN, E.: Treatment of dermatomycosis with miconazole 2 % cream. Preliminary report. Im Druck.
7. HEINKE, E.: Klinische Erfahrungen mit Miconazol unter besonderer Berücksichtigung einer konservativen Behandlung der Onychomykosen und Paronychien. mykosen 15 (10) : 405—407 (1972).
8. PEETERS, F., R. SNAUWAERT, J. SEGERS, J. VAN CUTSEM and W. AMERY: Observations on candidal vaginitis. Im Druck.
9. PROOST, J., F. MAES-DOCKX, M. NELIS and J. VAN CUTSEM: Miconazole in the treatment of mycotic vulvovaginitis. Im Druck.
10. THIERY, M., P. J. MROZOWSKI and H. VAN KETS: Miconazole, a new broad-spectrum antimycotic, in the treatment of vaginal candidiasis. Tijdschr. Geneesk. 27, 13 (1971).
11. THIERY, M., P. J. MROZOWSKI and H. VAN KETS: Miconazole, a new broad-spectrum antimycotic, in the treatment of vaginal candidosis. mykosen 15 (1) : 35—37 (1972).