

Das Übersichtsreferat:

57

58

63

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

**II. Die Wirkung bei Meerschweinchen-Trichophytie und -Mikrosporie
und bei cutaner Meerschweinchen-Candidose**

M. REFAI

Das neue Breitspektrum-Antimykotikum Miconazol-Nitrat*) ist chemisch: 1-(2,4-Dichlor- β -[(2,4-dichlorbenzyl)-oxy]-phenäthyl)-imidazol-nitrat. Sein mykologisches Profil umfaßt Dermatophyten, Hefen und verschiedene andere Pilze, das bakteriologische Profil Aktinomyzeten und grampositive Bakterien. Eine solche Substanz wird auch für den Menschen interessant, wenn sie sich im Tierversuch bewährt.

Pharmakologische Daten

Die orale Applikation von 40 mg/kg Körpergewicht beeinflusste bei Ratten und Mäusen nicht die vegetativen Reaktionen und das Verhalten der Versuchstiere.

Über die Resorption, den Metabolismus und die Ausscheidung liegen einige Daten vor. Danach wird der größte Teil radioaktiver Substanz mit den Faeces ausgeschieden; 18 % der zugeführten Dosis verläßt unverändert den Darm. Die Hydrolyse der Ätherbindung im Miconazol ist wahrscheinlich eine wichtige Stufe der Metabolisierung.

Die akute Toxizität wurde bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden geprüft. Nach 7tägiger oraler Zufuhr betrug die LD₅₀ bei

Mäusen	:	578 mg/kg Körpergewicht	
Ratten	:	> 640 mg/kg	„
Meerschweinchen:		276 mg/kg	„
Hunden	:	> 160 mg/kg	„

Die Prüfung der chronischen Toxizität ergab bei Ratten nach oraler Zufuhr von Dosen bis zu 40 mg/kg Körpergewicht, 3 Monate hindurch, keine schädlichen Wirkungen. Bei Hunden wurde nur bei der Höchstdosis von 40 mg/kg Körpergewicht nach 3monatiger Zufuhr eine leichte Schädigung des Leberparenchyms beobachtet.

Embryotoxikologische und teratologische Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keinerlei Anhalt für schädliche Wirkung.

Die Hautverträglichkeit von Miconazol erwies sich als gut; Kaninchen zeigten nach 4wöchiger lokaler Anwendung keinerlei hämatologische, biochemische oder histopathologische Veränderungen.

Experimentelle Meerschweinchen-Trichophytie

Die Meerschweinchen wurden mit Trichophyton mentagrophytes infiziert und verschieden behandelt. Die eine Gruppe erhielt die Behandlung erst nach Entstehen der Krankheitserscheinungen, die andere Gruppe wurde bereits am Tage nach der Infektion behandelt. Verwendet wurde 0,125 %ige Miconazol-Salbe.

*) in der Schweiz im Handel unter den Bezeichnungen *Monistat®* und *Daktarin®*

Die Wirkung wurde mit einem im Handel befindlichen wirksamen Antimykotikum verglichen, und zwar im Hinblick auf die Gesamtwirkung und Verträglichkeit in bezug auf die Schnelligkeit des Wirkungseintrittes.

Das Ergebnis wurde positiv beurteilt. Es kam zur rascheren Abheilung als bei Verwendung des Vergleichspräparates. Bei den bereits am Tage nach der Infektion behandelten Meerschweinchen konnte durch die Miconazol-Salbe die Entstehung von Krankheitserscheinungen verhindert werden.

Örtliche Reizerscheinungen durch Miconazol-Salbe wurden in keinem Falle beobachtet.

Rezidive wurden nicht festgestellt.

Experimentelle Meerschweinchen-Mikrosporie

Die Mikrosporie bei Tieren ist zwar nicht meldepflichtig wie die Mikrosporie beim Menschen, jedoch sind Tiere als die wichtigsten Überträger der durch *Mikrosporum canis* verursachten Dermatophytie in epidemiologischer Hinsicht besonders wichtig. Die Prüfung einer neuen Substanz auf Wirksamkeit bei tierischer Mikrosporie gehört deshalb unbedingt in den Bereich dessen, was gefordert werden muß, bevor die Erprobung am Menschen zulässig ist.

Da die Anzahl der auf natürliche Weise an Mikrosporie erkrankten Tiere mit einer sehr hohen Dunkelziffer belastet ist, muß ersatzweise die experimentelle Infektion vorgenommen werden, obwohl die Einschränkung gemacht werden muß, daß der Verlauf bei natürlicher experimenteller Infektion nicht ganz gleich ist.

Die Infektion von Meerschweinchen erfolgte mit *Mikrosporum canis*. Die Versuchsanordnung war ähnlich wie bei den Infektionen mit *Trichophyton mentagrophytes*. Auch in diesem Falle wurde ein wirksames Handelspräparat zum Vergleich herangezogen.

Das Ergebnis war sehr befriedigend. Miconazol wirkte schneller als das Vergleichspräparat. Auch bei der *Mikrosporum-canis*-Infektion blieben die Krankheitserscheinungen aus, wenn die Behandlung mit Miconazol-Salbe bereits am Tage nach der Infektion begann.

Auch bei der Meerschweinchen-Mikrosporie kam es weder zu Reizerscheinungen durch die Miconazol-Salbe noch zu Rezidiven.

Experimentelle cutane Meerschweinchen-Candidose

Die intakte Haut von alloxanbehandelten Meerschweinchen wurde mit *Candida albicans* infiziert und 3 Tage ohne Behandlung gelassen. Erst dann wurde die Lokalbehandlung mit 2%iger Miconazol-Salbe begonnen und 2 Wochen durchgeführt. Vergleichsweise wurden 2 Handelspräparate, die gegen Hefen gut wirksam sind, mitgetestet.

Das Ergebnis war günstig, da Miconazol bezüglich des Heilungseffektes den beiden Vergleichspräparaten etwas überlegen war und außerdem rascher wirkte.

Die Verträglichkeit war gut, Nebenwirkungen und Rezidive wurden nicht beobachtet.

Gesamtbeurteilung

Die Wirkung von Miconazol bei Meerschweinchen-Trichophytie und -Mikrosporie und bei cutaner Meerschweinchen-Candidose erwies sich als gut, so daß sich daraus die Berechtigung ableitet, im klinischen Bereich die Wirkung von Miconazol-Zubereitungen zu prüfen, insbesondere bei der Lokalbehandlung von Dermatomykosen.

Literatur

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Janssen Research: Activity against dermatophytes. Unveröffentlichter Bericht. 2. Janssen Research: Activity against <i>Candida</i> | <ol style="list-style-type: none"> 3. VAN CUTSEM, J. M. and D. C. THIENPONT: Experimental cutaneous <i>Candida</i> infection in Guinea pigs. <i>Sabouraudia</i> 9, 17—20 (1971). |
|--|---|

albicans. Unveröffentlichter Bericht.