

Jahrgang 11	Nr. 18	28. September 1989
Fluconazol (U. Käsemodel).....		69
Antimykotikum – Azol-Derivat – Mykosen – Soor – Candidiasis – Cryptococcosis – AIDS – Ketoconazol – Amphotericin-B		
Noch ein Wort zu alternativen Heilmethoden (E. Gysling, F. Bieri).....		71
info-pharma: eine neue Dienstleistung		72

Synopsis

Fluconazol

U. Käsemodel

Fluconazol (Diflucan®) wird als oral und parenteral verabreichbares Breitspektrum-Antimykotikum empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Fluconazol gehört wie Ketoconazol (Nizoral®) zur Gruppe der Azol-Derivate. Die fungistatische Wirkung entsteht hauptsächlich durch Enzymhemmung infolge der Bindung an Cytochrom P-450. Dadurch wird die Biosynthese von Ergosterol, einem Pilzwandbestandteil, gehemmt. Bei *Ratten* hemmt Fluconazol die P-450-Enzyme deutlich weniger als Ketoconazol; möglicherweise hat deshalb Fluconazol beim *Menschen* ein geringeres Nebenwirkungs- und Interaktions-Potential.

Antimykotisches Wirkspektrum

Die Bestimmung des Wirkspektrums ist bei den Azol-Derivaten schwierig, weil die Wirksamkeit *in vitro* und *in vivo* stark abweichen kann. Im Tierversuch zeigte Fluconazol eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Infektionen mit *Blastomyces dermatitidis*, *Candida sp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* und *Paracoccidioides brasiliensis*. Für *Aspergillus sp.* liegen widersprüchliche Untersuchungen vor: in mehreren Studien blieben die Kulturen positiv.¹

Pharmakokinetik

Fluconazol ist gut wasserlöslich. Es kann parenteral verabreicht werden und wird nach oraler Gabe nahrungsmittelunabhängig und fast vollständig resorbiert. Im Liquor

cerebrospinalis werden bereits bei nicht entzündeten Meningen Konzentrationen von 50 bis 60% der Plasmakonzentration erreicht.² 80% einer Dosis werden renal unverändert ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt rund 25 Stunden; «Steady-State»-Plasmaspiegel werden nach 5 Dosen erreicht. Bei Niereninsuffizienz muss mit Kumulation gerechnet werden.

Klinische Studien

Die Wirkung von Fluconazol wurde bei oropharyngealem Soor (Candidiasis, Candidamykose, Moniliasis), vaginalem Soor sowie als Prophylaxe nach zerebraler bzw. disseminierter Cryptococcosis untersucht. Insgesamt liegen wenige aussagekräftige Studien vor.

Candida-Mykosen

Die Wirksamkeit von Fluconazol (50 mg/Tag) bei oropharyngealer Candidiasis wurde vorwiegend in offenen Studien untersucht.

In einer doppelblinden Studie wurde die Wirkung von Fluconazol (50 mg/Tag) mit derjenigen von Ketoconazol (200 mg/Tag) bei 37 Patienten mit *oropharyngealer Candidiasis* verglichen. Die Patienten litten an AIDS bzw. «AIDS-related complex». Mit den Medikamenten wurden je 20 Soorepisoden behandelt, wovon nur 16 bzw. 17 ausgewertet wurden. Alle 17 mit Fluconazol behandelten und 12 der 16 Patienten unter Ketoconazol erreichten eine klinische Heilung. Die Kulturen blieben bei 2 Patienten unter Fluconazol und bei 5 unter Ketoconazol positiv.³ Die Studie ist kritisiert worden, weil sich in der Ketoconazol-Gruppe mehr Patienten mit manifestem AIDS befanden;⁴ die verabreichte Ketoconazol-Dosis (200 mg/Tag) soll bei AIDS-Patienten zu niedrig sein, da Ketoconazol bei diesen wegen der reduzierten Magensäureproduktion schlecht resorbiert wird.⁵

In einer anderen Doppelblindstudie mit 183 an *vaginalem Soor* leidenden Patientinnen wurde Fluconazol (Einmaldosis, 150 mg) mit Ketoconazol (2 mal täglich 200 mg

während 5 Tagen) verglichen. Klinische Besserung nach 5 bis 16 Tagen wurde in 92% der Fälle mit Fluconazol und in 89% der Fälle mit Ketoconazol erreicht (kein signifikanter Unterschied). Negative Vaginal-Kulturen wurden in 77% der Fälle mit beiden Therapieschemata erreicht. In der Rezidivrate (4-8%) ergab sich ebenfalls kein Unterschied. Von den 160 Patientinnen, die bei Studienbeginn positive rektale Candida-Kulturen aufwiesen, blieben 132 weiter positiv.⁶

In einer randomisierten Studie bei 369 Patientinnen mit *vaginalem Soor* wurde die Wirkung von Fluconazol (Einmaldosis, 150 mg per os) mit der von Clotrimazol (z.B. Canesten®, 200 mg/Tag intravaginal, an 3 sich folgenden Tagen) verglichen. Die beiden Medikamente ergaben nach 5 bis 16 Tagen gleichwertige klinische Resultate (Heilung oder Besserung bei mehr als 95%). Gemäss einer späteren Beurteilung (27 bis 62 Tage nach der Behandlung) war Fluconazol etwas wirksamer als Clotrimazol. Fluconazol führte bei 72%, Clotrimazol bei 62% der Frauen zu negativen vaginalen Candida-Kulturen.⁷

Ausserdem liegen einzelne Fallberichte über die erfolgreiche Behandlung von renaler, mediastinaler und peritonealer Candidiasis sowie bei Candidiasis einer künstlichen Herzklappe vor.

Cryptococcosis

Zerebrale Cryptococcosis kommt bei ungefähr 10% der Patienten mit AIDS vor. Bisher wird initial mit Amphotericin-B (Fungizone®), eventuell zusätzlich mit Flucytosin (Ancotil®) behandelt. Anschliessend ist eine lebenslange Rezidiv-Prophylaxe mit Amphotericin-B notwendig. Diese ist problematisch, weil das Präparat toxisch ist und parenteral verabreicht werden muss.

20 AIDS-Patienten (19 mit *Cryptococcal-Meningitis*, einer mit *disseminierter Cryptococcosis*) wurden initial mit Amphotericin-B (plus Flucytosin bei 8 Patienten) behandelt. Anschliessend erhielten diese Patienten Fluconazol statt der üblichen Amphotericin-Prophylaxe. Die Dosis betrug 50 bis 200 mg/Tag. Die Tagesdosis von 50 mg erwies sich als ungenügend. 15 Patienten erhielten 200 mg/Tag. Bei 9 Patienten war die Fluconazol-Therapie erfolgreich. Zu Rückfällen unter Therapie kam es bei 2 Patienten. 7 Patienten starben, wobei der Zusammenhang mit der Cryptococcosis nicht vollständig geklärt ist. 2 Patienten beendeten die Studie nicht.⁸

Ein anderer Bericht betrifft 22 an Cryptococcosis leidende AIDS-Patienten, die zum Teil von Anfang an nur mit Fluconazol behandelt wurden. Die verwendete Dosis betrug 50 bis 200 mg/Tag (in einem Fall 400 mg/Tag). Bei 4 von 7 Patienten mit aktiver Infektion war Fluconazol erfolgreich (3 mit Meningitis, 1 mit extraneuraler Cryptococcosis). 15 Patienten erhielten Fluconazol als *Rezidiv-Prophylaxe* nach initialer Amphotericin-B-Behandlung. Nur ein Patient erlitt erneut eine Meningitis, die aber mit Verdopplung der Dosis auf 200 mg/Tag unter Kontrolle gebracht werden konnte.⁹

Es liegen auch Berichte über Behandlung von anderen systemischen Mykosen (Histoplasmose, Sporotrichose,

Blastomycosis, Coccidioidomycosis) vor. In einer Tagesdosis von 50 bis 100 mg war Fluconazol in vielen Fällen ungenügend wirksam.¹⁰

Unerwünschte Wirkungen

Im Vordergrund stehen *gastrointestinale Symptome*, die nach Firmenangaben 5,3% der Patienten betreffen. Auch nach einer Einmaldosis von 150 mg hatten 9 von 92 Patientinnen entsprechende Beschwerden.⁶ Bei 22 Patienten mit Cryptococcosis kam es bei 4 zu Übelkeit und Blähungen, bei 3 zu einem Hautausschlag und bei einem zu einem Grand-Mal-Anfall. In diesem Patientenkollektiv fanden sich 4 mit erhöhten *Leberenzymwerten*.⁹

In der einen Studie bei Patientinnen mit vaginaler Candidiasis fanden sich bei 10 Patientinnen unter Fluconazol und bei 6 unter Ketoconazol abnorme Laborwerte.⁶

Allgemein erlauben die bisherigen, limitierten Daten noch keine Aussage, ob Fluconazol nicht auch (wie Ketoconazol) selten einmal eine schwere Leberschädigung hervorrufen kann.

Nach heutigem Wissen müssen *Interaktionen* mit Sulfonylharnstoffen, Cumarinderivaten, Phenytoin, Ciclosporin und Hydrochlorothiazid erwartet werden.

Verabreichung, Dosierung und Kosten

Fluconazol (Diflucan®) ist als Kapseln zu 50 mg, zu 150 mg und zu 200 mg sowie als Infusionslösung (2 mg/ml) erhältlich. Das Präparat ist zur Zeit nicht kassenzulässig.

Die bei oropharyngealer Candidiasis empfohlene Dosis beträgt 50 mg/Tag für 7 bis 14 Tage und kostet Fr. 10.75 pro Tag. Die entsprechende 200 mg-Dosis Ketoconazol kostet Fr. 4.10 pro Tag.

Die Einmaldosis von 150 mg, wie sie bei vaginaler Candidiasis angewendet wird, kostet Fr. 32.50. Clotrimazol intravaginal (200 mg/Tag für 3 Tage) kostet nur Fr. 15.-, Ketoconazol (2mal 200 mg/Tag für 5 Tage) dagegen Fr. 40.90. Bei Cryptococcosis wird nach einer initialen Dosis von 400 mg die weitere Therapie mit 200 bis 400 mg/Tag empfohlen; die Kapsel zu 200 mg kostet Fr. 33.70.

Für die Anwendung in der Schwangerschaft und bei Kindern liegen bisher keine genügenden Daten vor.

Kommentar

Fluconazol hat den Vorteil, dass es oral und parenteral verabreicht werden kann; das Medikament hat eine lange Plasmahalbwertszeit. Zudem zeichnet es sich durch eine gute Penetration in den Liquor cerebrospinalis aus.

Für eine Soorbehandlung stehen zwar deutlich kostengünstigere Alternativen zur Verfügung. Dennoch könnte sich die bequeme orale Einmaldosis zur Behandlung des vaginalen Soors durchsetzen. Die Wirksamkeit von Fluconazol bei oropharyngealem Soor sollte durch weitere, aussagekräftige Studien bestätigt werden. Die Therapie von Cryptococcosis bei Patienten mit AIDS ist noch sehr experimentell.

Ob Fluconazol tatsächlich weniger unerwünschte Wirkungen aufweist als Ketoconazol, kann wohl erst entschieden werden, wenn mehr Erfahrungen mit dem neuen Präparat vorliegen.

Literatur

- 1 J.R. Graybill in R.A. Fromtling (Herausgeber): Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents, p. 113, J.R. Prous Science Publishers 1987
- 2 G. Foulds et al.: J. Clin. Pharmacol.28: 363, 1988
- 3 S. de Witt et al.: Lancet I: 746, 1989
- 4 C.C. Kibbler & F.C. Odds: Lancet I: 1130, 1989
- 5 D.E. Smith & B.G. Gazzard: Lancet I: 1131, 1989
- 6 E. Kutzer et al.: Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 29: 305, 1988
- 7 K.W. Brammer et al.: Br. J. Obstet. Gynaecol.96: 226, 1989
- 8 A.M. Sugar & C. Saunders: Am. J. Med.85: 481, 1988
- 9 J.J. Stern et al.: Am. J. Med.85: 477, 1988
- 10 M.S. Saag & W.E. Dismukes: Antimicrob. Agents Chemother. 32: 1, 1988

ceterum censeo

Noch ein Wort zu alternativen Heilmethoden

E. Gysling

Mein «Plädoyer für eine rationale Therapie» hat mir eine ganze Anzahl von Reaktionen eingebracht. Neben Zustimmung sind auch Anregungen und Bedenken zum Ausdruck gekommen. Echos aus dem Kreis der Leserinnen und Leser machen mir immer grosse Freude. Oft bedaure ich es, dass uns das knappe pharma-kritik-Format im allgemeinen nicht erlaubt, Leserbriefe abzdrukken. Ich rechne aber damit, dass unsere «Korrespondenten» für den äusserst sparsamen Umgang mit pharma-kritik-Raum Verständnis haben.

Die Briefe, die mir in der letzten Zeit zugekommen sind, beschäftigen sich in erster Linie mit Bedeutung und Nutzen *alternativer Heilmethoden*. Stellvertretend für die Meinung mehrerer Kollegen folgt hier ein Kommentar aus der Feder von Dr. Fritz Bieri (Jona):

«Ich bin ganz einverstanden, dass sowohl Arzt als auch Patienten die Medizin, die wir an der Universität lernen, gut finden können. Indessen gibt es da seit vielen Jahrzehnten eine divergierende politische Entwicklung. Diese hat dazu geführt, dass manche Patienten heute ihre Therapie in der Weise wählen möchten, wie man eine politische Partei wählt. Damit ist auch schon gesagt, dass man dauernd in der Defensive bleiben wird, wenn man seinen Standpunkt nicht ändert. Die Patienten interessiert nicht, dass es über alternative Heilmethoden keine oder nur sehr wenige Statistiken gibt. Niemand weiss, dass die recht populäre Irisdiagnostik seit 100 Jahren von Seiten der Heilpraktiker praktisch oder ganz ohne Statistiken ausgekommen ist. Man stösst hier auf eine ganz wichtige Entwicklung, nämlich die Tatsache, dass der Mann von der Strasse und damit sehr viele Patienten einerseits von den modernen statistischen Methoden gar nichts wissen, andererseits diese möglicherweise sogar verachten. Die Medien spielen hierbei eine ganz bedeutende Rolle.

*Wenn wir aus der Isolation und aus der Defensive heraus wollen, **müssen wir versuchen, diese alternative Medizin selbst zu praktizieren**. Wahrscheinlich ist nicht jede dieser therapeutischen Methoden gleich zu behandeln. Man muss wohl davon ausgehen, dass wir eine lange Periode einer chaotischen Fehlentwicklung hinter uns haben. Deswegen glaube ich auch, dass bei diesen sogenannten Alternativen manche interessante Ansätze vorhanden sind. Ich habe den Eindruck, dass die Akupunktur einmal eine moderne Wissenschaft werden könnte.*

Die heutige Situation rund um die Medizin ist innerhalb der Ärzte durch einen tiefen Graben geprägt, welcher die Befürworter und die Ablehnenden trennt. Diese Haltung ist in jeder Beziehung kontraproduktiv. Ich glaube, dass einerseits wissenschaftlich und letzten Endes auch therapeutisch vielleicht doch einiges zu machen wäre, wobei man jedoch die Fehler der Heilpraktiker, besonders in methodischer Hinsicht, berichtigen müsste. Andererseits kommen wir in gesellschaftlicher Hinsicht nie aus der Defensive heraus, wenn wir die Situation so lassen, wie sie jetzt ist. Und Defensive bedeutet letzten Endes eine Niederlage.»

Als Antwort auf diese Stellungnahme von Dr. Bieri möchte ich meine früheren Bemerkungen noch einmal präzisieren. Es ist nicht so, dass ich alternative Methoden allgemein missbillige; ich halte es auch durchaus für möglich, dass die eine oder andere dieser Methoden einen objektivierbaren Nutzen erbringt, der *mehr* als einem Placeboeffekt entspricht. Zudem wäre es falsch, ganz verschiedene Verfahren – Akupunktur, Homöopathie, Fussreflexzonenmassage usw. – «in einen Topf» zu werfen. Placeboeffekte sind im übrigen gar nicht zu verachten. Ich freue mich über jede Wirkung – gleichgültig, ob spezifisch oder unspezifisch –, die meinen Patienten hilft. Ich muss auch gestehen, dass ich persönlich keinen eigentlichen Graben zwischen meiner naturwissenschaftlich orientierten Medizin und alternativer Medizin oder Paramedizin spüre.

Eine rationale Medizin zu praktizieren, heisst nicht, irrationale menschliche Bedürfnisse unberücksichtigt zu lassen. Im Gegenteil: je genauer uns Körper, Psyche und soziales Umfeld eines Menschen bekannt sind, desto bessere Voraussetzungen haben wir, bei der Behandlung *den ganzen Menschen* zu berücksichtigen. «Tender Loving Care» heisst das Schlagwort, welches sich weit besser mit umsichtigem Abwägen als mit dem Haschen nach Effekten zweifelhafter Art verträgt.

Die naturwissenschaftlich verstandene Medizin zeichnet sich nämlich durch eine ganz besondere Qualität aus: sie sieht die *Grenzen* ihrer Möglichkeiten (und sucht diese auch genauer zu definieren bzw. zu erweitern). Diese kritische Haltung stellt die Grundlage dar, weshalb eine rationale Medizin verteidigt werden *kann* (nicht verteidigt werden *muss*). Für einen grossen Teil der alternativen Methoden fehlt eine solche Grundlage; solche Methoden kann man nur – ohne rationale Begründung – akzeptieren oder ablehnen. Glücklicherweise sind viele dieser Methoden wenig aggressiv und können damit unter dem Motto «Hilft's nichts, so schadet's nichts» akzeptiert werden. Es

ist aber ein fundamentales ärztliches Anliegen, zu *wissen* (und nicht nur zu glauben), dass und wann bestimmte therapeutische Verfahren nützen. Ich bin daher soweit mit Dr. Bieri einig, als ich überzeugt bin, dass *jedes* erfolgversprechende Verfahren einer kritischen Würdigung wert ist und bei nachgewiesenem Nutzen auch in unsere Medizin integriert werden sollte.

Solange jedoch der Nutzen einer alternativen Methode nicht nachgewiesen ist, solange hätte ich auch grosse Mühe, diese Methode zu praktizieren. Frauen und Männer, die in meine Praxis kommen, schätzen meine kritische Haltung den Medikamenten gegenüber. Dass ich auch andere therapeutische Verfahren mit kritischen Augen sehe, überrascht sie nicht. Manchmal berichten sie mir über Erfolge oder Misserfolge, die sie mit alternativen oder paramedizinischen Methoden erlebt haben. Jede Frau, jeder Mann soll die ihm zusagenden Therapeuten und Therapien frei wählen können. Als Patient könnte ich mir aber nichts besseres wünschen als einen Arzt, der kritisch und zurückhaltend eine wirklich rationale Medizin praktiziert.

Hinweis

info-pharma: eine neue Dienstleistung

Wie viele pharma-kritik-Leserinnen und -Leser wissen, haben wir uns bei pharma-kritik in den letzten Jahren darum bemüht, die vorhandenen Informationsquellen ständig zu erweitern. So steht uns heute eine Bibliothek mit über 50 Zeitschriften zur Verfügung, die uns erlaubt, zuverlässige Antworten zu vielen aktuellen Pharmakotherapiefragen zu finden. Zusammen mit den (via Modem oder auf CD-ROM abrufbaren) «grossen» Datenbanken wie Medline oder Excerpta Medica sichert uns eine eigene Referenz-Datenbank den raschen Zugriff auf die relevanten Artikel. So ist es möglich, innerhalb von kurzer Zeit aus der internationalen Fachliteratur Arzneimittel-Information «aufzustöbern», die noch in keinem Lehrbuch steht. Fragen zur Anwendung eines Medikamentes in der Schwangerschaft und bei Kindern, zu bisher nicht bekannten Nebenwirkungen oder Interaktionen, zu Indikationen und Kontraindikationen sind aber tagtäglich in Klinik und Praxis aktuell.

Wir möchten deshalb versuchen, die vorhandenen Quellen einem weiteren Publikum zugänglich zu machen. Auf der Basis einer *Stiftung* soll in Wil ein *Informationszentrum für Pharmakotherapiefragen* – info-pharma – entstehen. Diesem Zentrum werden die ganze von pharma-kritik akkumulierte Bibliothek und die zugehörigen Informatik-Hilfsmittel zur Verfügung stehen. Diese Institution soll nicht etwa bestehenden Zentren (SANZ, Toxzentrum)

Konkurrenz machen, sondern in Ergänzung der an einzelnen Universitätsspitalern existierenden Informationsstellen rasch, unabhängig und unkompliziert Auskünfte zu Pharmakotherapiefragen vermitteln. Selbstverständlich gibt es viele Fragen, die ein solches Zentrum *nicht* beantworten kann; insbesondere kann es niemals an die Stelle eigentlicher Fach-Spezialisten (z.B. eines Kardiologen) treten. Die Bedeutung von klinisch-pharmakologischen Belangen – Wirkungsmechanismen, Pharmakokinetik usw. – darf aber nicht unterschätzt werden.

Es ist geplant, die Aktivitäten von *info-pharma* bereits im Januar 1990 aufzunehmen und zunächst während einzelnen Halbtagen einen «heissen Draht» einzurichten, um mindestens einen Teil der Anfragen sogleich beantworten zu können. Weniger dringliche Anfragen können dem Zentrum per Post oder Telefax übermittelt werden. Diese Dienstleistung soll grundsätzlich allen Medizinalpersonen zur Verfügung stehen und *kostenlos* sein. Noch lässt sich nicht abschätzen, welcher Arbeitsaufwand dadurch entstehen wird. Ich hoffe, dass die (noch zu errichtende) Stiftung in der Lage sein wird, ungefähr einen Assistentenlohn zu finanzieren. Gerne nehme ich auch an, dass viele pharma-kritik-Leserinnen und -Leser unser Vorhaben unterstützen und Gönner dieser Stiftung werden.

Etzel Gysling

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Dr. F. Bieri, Stadttor, CH-8645 Jona

pharma-kritik

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St. Gallen) & Urs A. Meyer (Basel)
Redaktionsassistenten: Anne-Catherine Guex (Wil), Ulf Käsemodel (Wil), Urspeter Masche (Wil)
Redaktionelle Mitarbeiter: B. Holzer (Thun), M.M. Kochen (München)

Verlagsmitarbeiter: Susanne Brändle-Schibenegg, Remo De Toffol
Übersetzungen: Verena Gysling-Looser (Wil)

Redaktionskommission
W. Angehrn (St.Gallen), H. Bürgi (Solothurn), M. Eichelbaum (Stuttgart), F. Follath (Basel), P. Forrer (Chur), R. Fueter (Luzern), R. Gugler (Bonn), J.P. Guignard (Lausanne), F. Halter (Bern), G. Heimann (Aachen), J.H. Hengstmann (Berlin), E. Hochuli (Scherzingen), J. Kaufmann (Luzern), U. Klotz (Stuttgart), H.P. Ludin (St.Gallen), P.J. Meier-Abt (Zürich), P. Möhr (Wädenswil), S. Mühlebach (Aarau), W. Pöldinger (Basel), R. Preisig (Bern), T.L. Vischer (Genf), K. Zürcher (Bern)

pharma-kritik erscheint zweimal monatlich
Bezugspreise: Jahresabonnement Fr. 78.- (Studenten Fr. 39.-),
Zweijahresabonnement Fr. 136.-, Einzelnummer Fr. 6.-

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil, Telefon (073) 22 18 18
Druck: R.-P. Zehnder AG, Wil SG
© 1989 Etzel Gysling Wil. All rights reserved.