

DER PRIVATARZT Medizin & Management DERMATOLOGIE

Therapie oberflächlicher Hautinfektionen

POLYPRAGMATISCHER ANSATZ DURCH WIRKSTOFFKOMBINATION

MICONAZOL UND FLUPREDNIDEN

Dermatomykosen und superinfizierte Ekzeme können topisch mit einem Breitspektrum-Antimykotikum behandelt werden. Für die Initialtherapie hat sich die Kombination von Miconazol mit Flupredniden bewährt, die sogar gegen Methicillin- und Fusidinsäure-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme wirksam ist.

§ Bei oberflächlichen entzündlichen Dermatomykosen, die durch Dermatophyten und Hefepilze hervorgerufen werden, sowie bei superinfizierten oder impetiginisierten Ekzemen wird für die Initialtherapie meist eine topische Behandlung mit einer Kombination aus Miconazol und Flupredniden gewählt. Eine doppelblinde Vergleichsstudie der Kombination gegenüber dem Monopräparat Flupredniden bei der Behandlung von bakteriell-mykotisch infizierten Ekzemen bewies in Bezug auf den Keimbefund eine deutlich bessere Wirksamkeit der Kombination [1]. Miconazol ist ein Breitspektrum-Imidazol-Antimykotikum mit fungistatischer und fungizider

Wirksamkeit. Darüber hinaus konnte in vitro eine gegen grampositive Bakterien gerichtete antibakterielle Wirkung nachgewiesen werden. Die lokale Therapie mit Miconazol bietet somit eine gute Wirksamkeit bei oberflächlichen Hautinfektionen unterschiedlicher Ätiologie, bei gleichzeitig fehlenden systemischen Nebenwirkungen, z.B. Cytochrom-bedingten Interaktionen, aufgrund der nur geringfügigen Bioverfügbarkeit bei dermalen Applikation.

In der Kombination mit der antientzündlichen Wirkung von Flupredniden ergibt sich ein polypragmatisches Wirkprinzip. Das Kombinationspräparat ist zugelassen für Erwachsene und Kinder

ab 2 Jahren und weist eine gute Verträglichkeit auf. Die Creme wird für eine Woche 2×täglich dünn auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen. Sobald die Entzündung einer mykotischen Infektion abgeklungen ist, sollte sich eine antimykotische Monotherapie anschließen, die mindestens 2 Wochen über die klinische Heilung hinaus durchgeführt wird.

VIELFÄLTIGE WIRKUNGEN VON MICONAZOL

Als Imidazol-Antimykotikum (oft auch „Azole“ genannt) hemmt Miconazol die Biosynthese von Ergosterol, das bei Pilzen einen essenziellen

DER EXPERTE

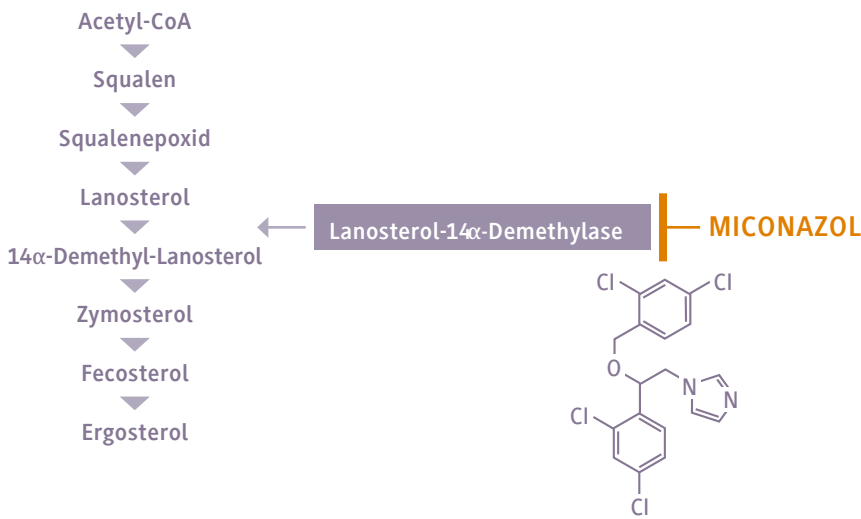


Prof. Dr. med. Pietro Nenoff
Facharzt für Haut- und
Geschlechtskrankheiten
Laborarzt mit Schwerpunkt
Allergologie und Andrologie
nenoff@mykologie-experten.de

WIE BEDEUTEND WAR DER NACHWEIS, DASS MICONAZOL GEGEN GRAMPOSITIVE BAKTERIEN WIRKT?

„Vor allem die Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*, einem der wichtigsten Hautpathogene, ist bemerkenswert. Die *S.-aureus*-Resistenzen stammen ja ursprünglich aus den Krankenhäusern und haben sich von dort aus verbreitet. Gängige Antibiotika blieben wirkungslos. Demgegenüber besitzt topisches Miconazol eine Breitbandwirkung, ohne weitere Resistenzen zu fördern. Hervorzuheben ist demzufolge, dass Miconazol in vitro nicht nur gegen Methicillin-sensible *Staphylococcus-aureus*-Stämme sehr gut wirkt, sondern vor allem auch gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus-aureus*- (MRSA) und zusätzlich gegen Fusidinsäure-resistente *Staphylococcus-aureus*-Stämme (FRSA).“

MICONAZOL: FUNGISTATISCHER WIRKMECHANISMUS



Bestandteil der Zytoplasmamembran darstellt (Abb. 1). Diese **fungistatische** Wirkung richtet sich gegen Pilze in der Wachstumsphase, nicht aber gegen die Dauerformen (Sporen) oder das Ruhezmyzel. Ausgehend von Acetyl-CoA verläuft die Ergosterol-Synthese über Lanosterol, das mithilfe des Enzyms Lanosterol-14α-Demethylase in 14α-Demethyl-Lanosterol umgewandelt wird. Die Hemmung dieses Schlüsselenzyms aus der Familie der Cytochrom-P450-Enzyme durch Miconazol verursacht eine Substratanreicherung bei gleichzeitiger Synthese veränderter Sterole, was die Funktion der Zytoplasmamembran nachhaltig stört. Als Folge kommt es zum Absterben der Pilzelle. Weitere Folgen der Hemmung der Ergosterol-Biosynthese sind in der Literatur beschrieben [2,3]. Die **fungizide** (pilzabtötende) Wirkung ist u. a. auf

die Beeinflussung oxidativer und peroxidativer Enzymsysteme, die einen toxisch wirkenden Anstieg reaktiver Sauerstoffspezies bewirken, zurückzuführen [2].

Studiendaten von Nenoff et al. aus dem Jahr 2017 zeigen, dass Miconazol auch antibakteriell wirkt [3]. Besonders ausgeprägt ist die Hemmung von grampositiven Bakterien, v. a. der Gattungen *Streptococcus* und *Staphylococcus* (Abb. 2). Die antibakterielle Wirkung könnte darauf beruhen, dass Staphylokokken Homologe des Enzyms Lanosterol-14α-Demethylase aufweisen [4].

KOMBINATIONSPARTNER FLUPREDNIDEN

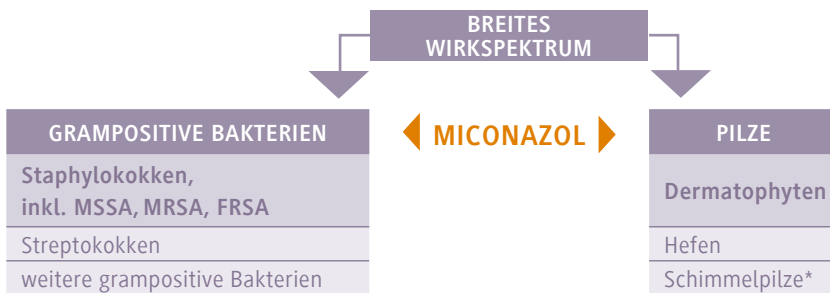
Flupredniden (Salzform Flupredniden-21-acetat in Dermatika) ist ein mittelstark wirksames Gluko-

kortikoid der Klasse II, das antiallergisch, juckreizstillend, antiproliferativ und antiphlogistisch wirkt. Die Hinzunahme von Flupredniden zu Miconazol führt zu einem synergistischen Effekt: so erwies sich die Kombinationstherapie für die klinische Heilung als etwas effektiver im Vergleich zu einer Monotherapie mit Miconazol [5].

KOMBINATIONSTHERAPIE AUCH BEI RESISTENTEN ERREGERN

In der In-vitro-Studie von Nenoff et al. wurden die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Miconazol bei Wildtyp-Stämmen grampositiver und gramnegativer Bakterien aus infizierten Hautläsionen untersucht, unter ihnen Impetigo, Follikulitis, Panaritium, Pyoderma, superinfizierte Ekzeme, Intertrigo und Ulcus cruris [3]. Als Kontrolle dienten Referenzstämme der American Type Culture Collection (ATCC). Miconazol erwies sich als wirksam gegenüber 62 grampositiven aeroben Bakterien, darunter *Staphylococcus (S.) aureus* und *S.-Spezies*, *Streptococcus-Spezies* und *Enterococcus*. Interessanterweise zeigten sich keine Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen den Methicillin-empfindlichen (MSSA; n=3), den Methicillin-resistenten (MRSA; n=6) und den Fusidinsäure-resistenten (FRSA; n=2) Isolaten von *S. aureus*. Die MHK-Werte waren identisch mit denen von *S.-aureus*-Stämmen ohne Resistenzen. Es zeigte sich ferner, dass Stämme von *Streptococcus pyogenes* etwas empfindlicher waren; am empfindlichsten reagierten *Corynebacterium-Spezies*. Die MHK bei grampositiven aeroben Bakterien lagen demnach in einem weit niedrigeren Bereich als die Miconazol-Konzentrationen in marktüblichen topischen Zubereitungen, die meist 2% Miconazol enthalten. So könnte nach Einschätzung des Mitautors Prof. Dr. med. Pietro Nenoff (Rötha, OT Mölbis) topisch appliziertes Miconazol eine Therapieoption bei Hautinfektionen darstellen, die durch grampositive Bakterien hervorgerufen werden, selbst wenn diese resistent gegenüber Antibiotika sind. Auch hier scheint die antibakterielle Wirkung auf der Anwesenheit eines Homologen der Lanosterol-14α-Demethylase in den Staphylokokken zu beruhen. Studiendaten legen nahe, dass die antibakterielle Aktivität auch mit einer Hemmung der bakteriellen Flavohämoglobine korreliert. Diese Proteine spielen eine Schlüsselrolle bei der Resistenz gegenüber nitrosativem Stress und der Modulation der Stickstoffmonoxid-Signalgebung [6,7]. Laut Prof. Dr. med. Pietro Nenoff sind Azole mit ihrer antibakteriellen und antifungischen Aktivität von großem Nutzen bei Mischinfektionen, wie sie in der Dermatologie oft vorkommen. Die topische Medikation mit Breitbandaktivität, aber ohne Resistenzförderung löse zudem weniger Kontaktallergien aus als eine Antibiotikatherapie. In Kombination mit dem topischen Kortikoid Flupredniden ist Miconazol bei begrenzten oberflächlichen Infektionen, z. B. bei Aufflackern einer atopischen Dermatitis mit Superinfektion durch *S. aureus*, eine wertvolle Option, um das Mikrobiom zu schonen und die defekte Hautbarriere schneller wiederherzustellen [3,8].

BREITE ANTIINFEKTIVE WIRKUNG VON MICONAZOL



MSSA: Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*
 MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*
 FRSA: Fusidinsäure-resistenter *Staphylococcus aureus*

* Vobaderm® ist laut Fachinformation (Stand April 2020) zugelassen zur Initialtherapie von oberflächlichen entzündlichen Dermatomykosen, die durch Dermatophyten und Hefepilze hervorgerufen sind, sowie von Ekzemen, die durch Pilze und/oder durch grampositive, gegenüber Miconazol empfindliche Bakterien infiziert sind. Vobaderm® ist indiziert zur Anfangstherapie. Sobald die Entzündung abgeklungen ist, kann die Pilzerkrankung der Haut – wenn nötig – mit einem reinen Antimykotikum weiterbehandelt werden.

FIXE KOMBINATION HÄUFIG VERORDNET

Antimykotika in fixer Kombination mit Glukokortikosteroiden sind in der klinischen Praxis häufig verordnete Präparate [9]. Besondere Indikationsgebiete dieser Präparate sind mit Bakterien und/oder Pilzen infizierte Ekzeme (ICD-10, Kapitel XII „Krankheiten der Haut und der Unterhaut“: L20–L30), an zweiter Stelle der Verordnungshäufigkeit steht die Diagnose „Mykose“. Ziel ist es, sowohl die Erreger als auch die überschießende Immunreaktion zu bekämpfen.

ABRECHNUNGSTIPP

Auch bei zunächst ungezielter Initialtherapie ist es oft sinnvoll, zuvor Material für die mikrobiologische Untersuchung zu sichern. Wichtig: Die entzündliche Komponente sollte in der Codierung der Diagnose berücksichtigt werden. Hier eignet sich die ICD L30.3 (Ekzematöse Dermatitis, inkl. Infektiöse Dermatitis und Superinfiziertes Ekzem).

FAZIT

Die Kombination aus dem Breitband-Antimykotikum Miconazol und dem Kortikoid Flupredniden wirkt bei oberflächlichen Pilzinfektionen der Haut und superinfizierten Ekzemen. Sie ist auch wirksam bei Methicillin- und Fusidinsäure-resistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus*. Die Creme wird zur Initialtherapie 2× täglich für eine Woche angewendet und ist für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zugelassen.

- 1 Nolting S et al., TW Dermatologie 1993; 23. Jg., 347–351
- 2 Quatresooz P et al., Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 1927–1934
- 3 Nenoff P et al., Mycoses 2017; 60: 552–557
- 4 Ghannoum MA et al., Clin Microbial Rev 1999; 12: 501–517
- 5 van Zuuren EJ et al., Br J Dermatol 2015; 172: 616–641
- 6 Helmick RA et al., Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1837–1843
- 7 Bang CS et al., BMC Microbiol 2014; 14: 65
- 8 Kolb-Mäurer A, Aktuelle Dermatologie 2014; 43: 518–523
- 9 IQVIA-DPM 03/2024 MAT D7B2

STECKBRIEF VOBADERM®

WIRKSTOFFE:	MICONAZOLNITRAT / FLUPREDNIDEN-21-ACETAT
ZULASSUNGS- INHABER:	Almirall Hermal GmbH, Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek
INDIKATIONEN:	Initialtherapie von oberflächlichen entzündlichen Dermatomykosen (durch Dermatophyten oder Hefepilze) sowie von durch Pilze und/oder grampositive Bakterien superinfizierten Ekzemen.
VORTEILE FÜR DIE THERAPIE:	Breites antimykotisches und antibakterielles Wirkspektrum (grampositive Bakterien) – auch bei Resistenzen (MRSA, FRSA). Anwendung bei Kindern ab 2 Jahren.
WICHTIGE HINWEISE FÜR PATIENTEN:	2×täglich dünn auf die erkrankten Hautstellen auftragen (max. 10 % der Hautoberfläche). Die Anwendungsdauer sollte 7 Tage nicht überschreiten. Nicht auf Augenlider, atrophische Haut, Wunden und Ulzera auftragen. Vorsicht bei der Anwendung im Gesicht, Schleimhautkontakt vermeiden.

PFLICHTTEXT

Vobaderm®, Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** 1 g Creme enthält: Flupredniden-21-acetat 1 mg, Miconazolnitrat 20 mg. Sonstige Bestandteile: Gereinigtes Wasser; Propylenglycol; Stearylalkohol (Ph.Eur.); Glycerolmonostearat-Macrogolstearat 5000 (1:1); Glycerolmonostearat 40-55; mittelkettige Triglyceride; weißes Vaseline (enthält Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)); Dimeticon 100. **Anwendungsgebiete:** Zur Initialtherapie von oberflächlichen entzündlichen Dermatomykosen, hervorgerufen durch Dermatophyten und Hefepilze sowie von Ekzemen, die durch Pilze und/oder grampositive, gegenüber Miconazol empfindliche Bakterien infiziert sind. Nach Abklingen der Entzündung kann die Pilzerkrankung der Haut - wenn nötig - mit einem reinen Antimykotikum weiterbehandelt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Imidazol-Derivate, oder einen der sonstigen Bestandteile, spezifische Hautprozesse (Lues, Tbc), Varizellen, Vakzinationsreaktionen, periorale Dermatitis, Rosazea, Akne, primäre eitrige Hautinfektionen. Nicht auf Augenlidern, atrophischer Haut, auf Wunden und Ulcera anwenden. Vorsicht bei Anwendung im Gesicht. Schleimhautkontakt meiden. Generell sollte eine Langzeitanwendung, Anwendung auf mehr als 10 % der Körperoberfläche und Anwendung unter Okklusivbedingungen, besonders bei Kindern, unterbleiben. Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren ist kontraindiziert. **Schwangerschaft:** Keine Anwendung im ersten Trimenon. Später nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung anwenden. Eine großflächige (mehr als 10 % der Körperoberfläche) oder langfristige Anwendung und okklusive Verbände während der Schwangerschaft vermeiden. Bei Anwendung zum Ende der Schwangerschaft besteht für den Fötus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionstherapie beim Neugeborenen erforderlich macht. **Stillzeit:** Bei einer großflächigen und langfristigen Anwendung nicht während der Stillzeit anwenden, bzw., wenn eine Anwendung erforderlich ist, sollte abgestellt werden. Kontakt des Säuglings mit den behandelten Hautpartien vermeiden. **Warnhinweise:** Propylenglycol und Stearylalkohol können Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Butylhydroxytoluol kann Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen. **Nebenwirkungen:** Selten: Allergische oder irritative Hauterscheinungen, Hautausschlag. Sehr selten: Hyperpigmentierung der Haut. Bei großflächiger und/oder länger dauernder Anwendung und besonders unter Okklusivbedingungen sind lokale Hautveränderungen wie Atrophien, Teleangiectasien, Striae distensae, Steroidakne, periorale Dermatitis, Hypertrichose und Depigmentierung sowie eine Suppression der Nebennierenrinden-funktion nicht auszuschließen, insbesondere bei Kindern/Kleinkindern. Bei Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile kann es zu lokalen Reizerscheinungen (z. B. Rötung, Brennen, Juckreiz) kommen. Nicht bekannt: Verschwommenes Sehen. **Stand der Information:** April 2020

Almirall Hermal GmbH • 21462 Reinbek
www.almirall.de – e-mail:info@almirall.de

IMPRESSUM

Bericht: Dr. rer. nat. Christine Reinecke | Redaktion und Konzept: Dr. med. Christine Adderson-Kisser
MiM Verlagsgesellschaft mbH (Neu-Isenburg)
Mit freundlicher Unterstützung der Almirall Hermal GmbH (Reinbek)