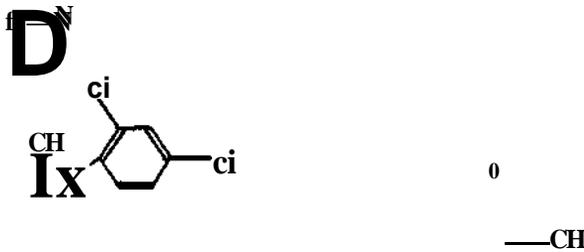


Ketoconazol

Synonym:

cis-1-acetyl-4-(4-((2-(2,4-dichlorophenyl)-2-{1-H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)phenyl)piperazin

Chemische Formel:



Verwendung:

Indikation: Mykosen der Haut und Schleimhäute mit Ausnahme der Mikrosporie; Organ- und Systemmykosen mit Ausnahme des Aspergillom; Pilzprophylaxe bei chronischen Erkrankungen.

Gegenanzeigen: Gravidität; Überempfindlichkeit gegenüber K. (z. B. Pruritus); bei Leberfunktionsstörungen ist regelmäßige Kontrolle der Transaminasen und alkalischen Phosphatasen nötig.

Vorkommen:

Handelsname: Nizoral

Hersteller: Janssen GmbH, 4040 Neuss 21

Darreichungsformen: Tabletten zu 200 mg, O.P. mit 10 und 30 Stück und A.P.

Empfohlene Dosierung: 200–400 mg/d während einer Mahlzeit; Kinder ab 2 Jahren bis 20 kg KG 50 mg, bis 30 kg KG 100 mg.

Wirkungscharakter:

1981 neu eingeführtes orales synthetisches Breitspektrumantimykotikum aus der Reihe der Imidazole. Es wirkt antimykotisch auf Dermatophyten, Hefe-, Schimmelpilze und andere pathogene Pilze durch Hemmung der Ergosterinsynthese in der Pilzzellmembran (Hemmung der enzymatischen oxidativen Entfernung der 14-Alpha-Methyl-Gruppe des Lanosterin). Der Cholesterin-Stoffwechsel der menschlichen Zellen bleibt dabei unbeeinflusst. Interferenzen: Wechselwirkungen mit Sulfonylharnstoffen sind möglich, ebenso mit Antihypertensiva und Herzglykosiden. Eine gleichzeitige Behandlung mit Medikamenten, die die Magensekretion vermindern oder Magensäure neutralisieren, sollte vermieden werden, oder mindestens 2 Stunden nach K. eingenommen werden (Resorption von saurem pH-Wert).

Pharmakinetik:

Aufnahme: K. wird rasch und gut resorbiert, optimal bei einem pH-Wert unter 3,5; maximale Serumspiegel werden nach 1-2 Stunden erreicht; der Serumspiegel beträgt bei 200 mg nach 1 Stunde 5 (ig/ml, nach 8 Stunden noch 1 ug/ml. Die Plasmaproteinbindung erreicht 99%.

Metabolismus: vollständiger Abbau in der Leber zu inaktiven Metaboliten; eine Enzyminduktion tritt nur bei sehr hoher Dosierung ein.

Ausscheidung: Die Elimination erfolgt in einer schnellen alpha-Phase mit einer HWZ von 1,8 Stunden und einer langsamen beta-Phase mit einer HWZ von 8,1 Stunden mit den Faeces; die Nierenfunktion ist ohne Einfluß auf den Wirkspiegel.

Toxizität:

akute Toxizität: LD₅₀ (mg/kg KG):

Maus	i.v.	41,5^6,6	oral	618-786
Ratte		85,9		166-287
Schwein		23,3-32,5		178-226
Hund		42,4-56,3		640-937

Chronische Toxizität: Ab einer Dosis von 40 mg/kg KG über 1 Jahr zeigte sich bei Hunden ein deutlicher Anstieg von SGPT und alkalischer Phosphatase.

Symptome:

Gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

ZNS: Kopfschmerzen

Leber: Anstieg von Transaminasen, alkalischer Phosphatase, Bilirubin, evtl. Leberfunktionsstörungen bis zu massiver Leberzellnekrose

Haut.-Juckreiz

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ); Gaschromatographie (quantitativ)

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohol und Glaubersalz. Antazida und Magensekretionshemmer zur Resorptionsverminderung.

Literatur:

GOESCHEN, K.: Antimykotikum Ketoconazol: ... Auf Störungen der Leberfunktion achten. Chemotherapie-Telegramm 4 (1982) 48

HEIBERG, J. K., SVEJGAARD, E.: Toxic hepatitis during ketoconazole treatment. Br. Med. J. 283 (1981) 825-826

MÜLLER-PLETTENBERG, D.: Porträt eines oralen Breitspektrum-Antimykotikums. Therapiewoche 32 (1982) 1531-1533.

RESTREPO, A., STEVENS, D. A., UTZ, J. P.: First International Symposium on Ketoconazole. Rev. Infect. Dis 2,4 (1980) 519-699.

SIRAUSS, J. S.: Ketoconazole and the liver (letter to the editor). J. Am. Acad. Dermatol. 6 (1982) 546-547.

TKACH, J. R., RINALDI, M. G.: Severe hepatitis associated with ketoconazole therapy for chronic mucocutaneous candidiasis. Cutis 29 (1982) 482-484.