

Wirksamkeitsvergleich von Antimykotika und essentiellen Ölen gegen *Candida albicans*

Im Internet, in der Naturheil- und Naturkost-Branche kursieren eine Vielzahl von Empfehlungen, Ratschlägen und tödlichen Zubereitungen für den Kampf gegen *Candida albicans*. Spreu und Weizen sind hierbei nicht objektiv unterscheidbar.

Nun wurde ein erster Versuch unternommen, Wirksamkeit und Sicherheit von Bestandteilen essentieller Öle für die Behandlung von Infektionen bei Kindern herauszufinden und diese mit herkömmlichen chemisch definierten Antibiotika zu vergleichen. Hierzu wurden die Daten für die Hemmung von Krankheitserregern bei Kindern mit oralen und dermalen Toxizitätsdaten verknüpft, um orale und dermale therapeutische Indizes (TI) zu erstellen.

In der Pharmakologie ist der sogenannte Therapeutische Index (TI) ein Maß für die Wirksamkeit pharmakologisch aktiver Drogen. Er wird aus Labortest-Ergebnissen und der Tier-Toxizität der Verbindungen errechnet. Die Verwen-

dung der TIs setzt eine Sammlung mikrobiologische Hemmungs- und toxikologischer Daten voraus. Eine solche Sammlung wurde von *Alexander Pauli* als Computer-Datenbank erstellt AMIC-BASE-EssOil diente als Basis für die Errechnung von TIs für pathogene Mikroorganismen bei Kindern.

Die Antibiotika-Datenbank enthält 84.000 Datensätze, von denen sich 53.000 auf in Japan, USA und Europa erhältliche Arzneidrogen beziehen. Terpenoide und aliphatische Verbindungen stellen mit 20.000 und 16.000 Datensätze unter den Verbindungen höherer Pflanzen die größten Gruppen der Datenbank dar.

Die Errechnung der Therapeutischen Dosis TI wird durch Verknüpfung der Effektiven Dosis ED mit der letalen Dosis LD erstellt. ED₅₀ ist die Menge die bei 50 % einen erwünschten Effekt, und LD₅₀ ist die Menge, die bei der Hälfte der Versuchstiere den Tod hervorruft.

Im Falle antimikrobieller Substanzen wurde anstelle der ED₅₀ die Konzentration, die ein mikrobielles Wachstum verhindert (minimal inhibitory concentration, MIC in ppm) verwendet. Unter den toxikologischen Daten existieren tierspezifische Unterschiede ebenso wie solche nach Art der Anwendung.

Hefepilze sind normalerweise im und auf dem menschlichen Körper anzutreffen. Da *Candida albicans* systemische und lokale Infektionen bei Kindern hervorgerufen können, werden die jeweiligen TIs für orale (Tabelle 1) und lokale Anwendungen (Tabelle 2) zusammengefasst. Hierbei wurden die Daten für die Wirksamkeit antimikrobieller Inhaltsstoffe von höheren Pflanzen und Antimykotika gegen *Candida albicans* zusammengefasst. Die ausgewählten Substanzen besitzen TIs ≥ 100 Einheiten, das heißt bei Tieren ist die toxische Dosis wenigstens hundert Mal höher als die Hemmdosis gegenüber Mikroorganismen.

Tabelle 1: Wirkungsvolle Hemmstoffe für *Candida albicans*, oral TI max. ≥ 100 (nach *Pauli* und *Schilcher* 2003, Auswahl)

| Trivial Name | Tier-versuch (oral) | LD ₅₀ -oral mg/kg KG | Untersuchte Stämme | MIC Bereich in ppm | TI max. - TI min. | Status |
|--------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| Lapachol | Maus | 487 | 1 | 0,03 | 16233 | --- |
| Dodecanal (in Koriander) | Ratte | 23000 | 1 | 25 | 920 | Nahrungsmittel * |
| Linolein-Säure | Maus | >50000 | 1 | 125 | >400 | Nahrungsmittel * |
| Swartziadion | Maus | LDL0 >300 | 1 | 0,78 | >384 | --- |
| Cerulenin | Maus | 547 | 1 | <1,5 | >364 | --- |
| Amphotericin B | Maus | >8000 | >100 | 0,02 - 25 | >400000 - 320 | Arzneimittel |
| Ketoconazol | Maus | 618 | >100 | 0,039 - 2 | 19776 - 309 | Arzneimittel |
| Nystatin | Maus | 8000 | >100 | 0,78 - 33 | 10256 - 242 | Arzneimittel |
| Önanth-Säure | Maus | 6400 | 1 | 32,5 | 197 | Nahrungsmittel |
| Fluconazol | Maus | 1408 | >100 | < 0,0313 - 8 | >45000 - 176 | Arzneimittel |
| Flucytosin | Maus | >15000 | >100 | 0,005 - >128 | >3.000.000 - <117 | Arzneimittel |
| Butylparaben | Maus | 13200 | 6 | 75 - 130 | 176 - 101 | Nahrungsmittel |
| alpha-Bisabolol | Maus | 11350 | 4 | 100 - 500 | 113 - 22 | --- |
| Miconazol | Maus-iv | 90 | 82 | 0,02 - >25 | 4500 - <3,6 | Arzneimittel |
| Citral | Maus | 6000 | 16 | 10 - 10.000 | 600 - 0 | Nahrungsmittel |
| n-Dodecanol | Ratte | >12800 | 2 | 25 - 100.000 | >512 - 0 | Nahrungsmittel * |
| Undecylen-Säure | Maus | 8150 | 1 | 70 - 1.000 | 116 - 8 | Arzneimittel * |
| Sorbin-Säure | Maus | 3200 | 1 | 25 - 10.000 | 128 - 0 | Nahrungsmittel |

Anmerkungen: * kann Reizungen im Verdauungstrakt hervorrufen

Oraler Therapeutischer Index (o TI)

Nach den oralen TI-Berechnungen erwies sich **Lapachol** als wirkungsvollste Substanz gegen *Candida albicans*. Lapachol ist eine grün-gelbe Substanz aus der inneren Rinde des brasilianischen Lapacho- oder Taheboo-Baumes (*Tabebuia avellanedae*), und wird traditionell in Süd-Amerika zur Behandlung von

Candida- und bakteriellen Infektionen eingesetzt. Lapachol hemmt das *Candida albicans*-Wachstum bei einer sehr geringen Konzentration, aber die keimtötende Wirkstoffmenge lag bedeutend höher (32 ppm).

Swartziadion – ein Fall von Biopiraterie?

Eine dem Lapachol strukturverwandte aliphatische Substanz – **Swartziadion**,

Inhaltsstoff des afrikanischen Baumes *Swartzia madagascariensis* – wurde für die Behandlung und Hemmung mikrobieller Infektionen patentiert.

Das Fischen mit Hilfe von Giftpflanzen war im tropischen Afrika weit verbreitet: Man streute die pulverisierte Pflanzenteile ins Wasser und fischte die getöteten oder betäubten Fische von der Oberfläche ab. Der Fisch konnte ohne Probleme verzehrt werden. *Swartzia madagasca-*

Candida Service

riensis zählte zu den 325 bekannten Fisch-Gift-Pflanzen, aber auch auf Schnecken wirken die Baumwurzeln tödlich. Diese Tatsache versucht man in Afrika gezielt zur Vorbeugung der gefährdeten Tropenkrankheit *Bilharziose* zu nutzen: Wasserschnecken – Zwischenwirte der krankheitsauslösenden Saugwürmer – sollen durch die Baumwurzeln bekämpft werden. Diese traditionellen Anwendungen stehen natürlich auch im Blickfeld der Pharmaindustrie. Sie versuchen sich traditionelles Wissen anzueignen und definierte Zubereitungen und Inhaltsstoffe patentieren zu lassen. Dies ist auch im Falle *Swartzia* geschehen: Prof. *Hostettmann* und Mitarbeiter von der Universität Lausanne erhielten im Jahre 1999 für die

Extraktion und Separation von Swartziazion das US-Patent 5,929,124. Nicht-Regierungs-Organisationen aus Zimbabwe und der Schweiz sehen jedoch hierin einen Fall von Biopiraterie (Patentanmeldung von Erfindungen auf der Basis von konventionell erworbene Bioressourcen) und kämpfen für eine Rücknahme des Patent.

Auch **Cerulenin** – eine Substanz mikrobiellen Ursprungs (*Cephalosporium caeruleum*) erwies sich als wirkungsvoll als Wachstums-Hemmstoff von Hefepilzen durch Hemmung der Biosynthese der Fettsäuren. Jede dieser natürlichen Substanzen übertreffen die TIs oral synthetischer verabreichter Antimykotika gegen *Candida*-Infektionen.

Unter den Terpenoiden verspricht lediglich alpha-Bisabolol einen ansprechenden TI, während für andere interessante Verbindungen keine Daten zur akuten Toxizität vorliegen.

Dermaler Therapeutischer Index (d TI)

Für die Standard-Therapeutika Amphothericin B, Nystatin, Clotrimazol und Miconazol liegen keine Daten zur akuten dermalen Toxizität vor. Daher können diese Wirkstoffe nicht bei den Kalkulationen dermalen TIs berücksichtigt werden. Die wirkungsvollsten Inhaltsstoffe zur Behandlung von *Candida*-Mykosen der Haut sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Wirkungsvolle Hemmstoffe für *Candida albicans*, dermal TI max. \geq 100 (nach Pauli und Schilcher 2003, Auswahl)

| Trivial Name | Tierversuch (dermal) | LD ₅₀ -oral mg/kg KG | Untersuchte Stämme | MIC Bereich in ppm | TI max. - TI min. | Status |
|------------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| Capsaicin | Maus | >512 | 1 | <1,5 | >340 | Nahrungsmittel**, *** |
| Triclosan | Kaninchen | 9300 | 12 | 10 - 33 | 930 - 282 | Arzneimittel |
| Haloprogin | Kaninchen | 1625 | >100 | 0,05 - 6,25 | 32500 - 260 | Arzneimittel |
| Sclareol | Kaninchen | >5000 | 1 | 32 | >156 | --- |
| Undecanal | Kaninchen | >5000 | 1 | 50 | >100 | Nahrungsmittel* |
| o-Methoxycinnamaldehyd | Kaninchen | >5000 | 2 | 50 | >100 | Nahrungsmittel** |
| Cloconazol | Kaninchen | HCl: >310 | >100 | 0,12 - 8 | >160 - 39 | Arzneimittel |
| Capryl-Säure | Kaninchen | >5000 | 4 | 18 - 1000 | >277 - 5 | Nahrungsmittel* |
| Kampfer | Kaninchen | >5000 | 5 | 50 - 2000 | >100 - 2,5 | Nahrungsmittel* |
| Citral | Kaninchen | 2250 | 17 | 10 - 10000 | 225 - 0 | Nahrungsmittel*, ** |

Anmerkungen: * kann Hautreizungen hervorrufen, **mutagen, *** tumorigen

Nur wenige wirkungsvolle Komponenten konnten gefunden werden, darunter erwies sich **Sclareol** aus dem Muskateller-Salbei (*Salvia sclarea*) am erfolgreichsten. Dieses Diterpen wurde zur Behandlung menschlicher Pilzinfektionen patentiert zur inneren Anwendung in Tagesdosen von 1 bis 1.000 mg/kg. Andere Substanzen können unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen, wie zum Beispiel **Capsaicin** – Hauptwirkstoff in Cayennepfeffer (*Capsicum frutescens*) oder Gewürzpaprika (*C. annuum*).

Alpha-Bisabolol (MIC = 100 ppm) (aus der Kamille) ist weit verbreitet in kosmetischen Zubereitungen und wird als sicher auf der menschlichen Haut eingeschätzt, obwohl der dermale LD₅₀-Wert noch nicht veröffentlicht wurde.

Ein paar weitere natürlich vorkommende Substanzen zeigen ebenfalls vielversprechende Aktivitäten gegen *Candida albicans* – jedoch ist ihre akute Toxizität unbekannt. Diese meist zu den Sesquiterpenen gehörenden Verbindungen sind das als Aromastoff EU-amtlich aufgeführte Elemol (MIC 70 ppm), während andere wie Linderazulen: 12,5 ppm und

Caryophylladienol: 12,5 ppm) bisher nur wenig aus Pflanzen isoliert wurden.

Diskussion

Auf Grundlage der vorliegenden Kriterien und Datenanalysen ist die Wirksamkeit von Antibiotika für die Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Kindern höher als die der Inhaltsstoffe höherer Pflanzen. Es steht außer Frage, **dass orale Anwendungen oder Einnahme von Bestandteilen essentieller Öle für die Behandlung schwerer bakterieller Infektionen nicht geeignet sind.** Örtliche Anwendung oder Inhalation ausgewählter Bestandteile für die Therapie oder begleitende Behandlung milder Infektionen ist angemessen.

Ein anderes Bild ergibt sich bei der Berechnung der Wirksamkeit von Bestandteilen essentieller Öle gegen Hefepilze. Als erfolgreichste Verbindungen gegen *Candida albicans* erwiesen sich Swartziazion, Sclareol, Lapachol und Capsaicin. Da jedoch nicht viele der isolierten natürlichen Hemmstoffe gegenüber einer größeren Anzahl mikrobieller Stämme

einer Spezies getestet wurden, wie das für Standard-Therapeutika vorgeschrieben ist, ist die Bandbreite der antimikrobiellen Aktivität im Allgemeinen unbekannt. Daher kann die Nützlichkeit solcher Stoffe als Arzneimittel meist noch nicht bewertet werden. Auch natürliche Stoffe können individuelle, Zeit- und Dosis abhängige Nebenwirkungen aufweisen.

Andreas Steneberg

Weiterführende Literatur

Dolder F: Biopiraterie und Patentrecht: Umsetzung der Rio-Konvention (CBD) in nationales und europäisches Patentrecht. Rechtsgutachten (Basel 2000)

Erklärung von Bern: Nicht-Regierungs-Organisationen kritisieren Biopiraterie der Universität Lausanne. Presseinfo vom 22. September 2000

Lwambo NJ, Moyo HG: The molluscicidal activity of seed pods of *Swartzia madagascariensis* on *Malaria cornuarietis*. East Afr Med J 68 10 (1991) 827-30

Newwinger HD: Plants used for poison fishing in tropical Africa. Toxicon. 44 4 (2004) 417-30

Pauli A: AMICBASE-EssOil - Database on Natural Antimicrobials and Official Antifungals; ReviewScience: <http://www.reviewscience.com>; (Zirndorf 2003)

Pauli A, Schilcher H: Specific selection of essential oil compounds for treatment of children's infection diseases. Pharmaceuticals 1 1 (2004) 1-30