

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 5 (1983) 151—153

Vortrag bei der "Österr. Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie" in Wien  
am 18./19. 11. 1982

# Arzneimittelresistenz von Trichomonaden

Josef G. Meingassner

Sandoz Forschungsinstitut, Wien

Zur systemischen Therapie von *Trichomonas vaginalis*-Infektionen des Menschen stehen nur Metronidazol und andere verwandte 5-Nitroimidazol-Derivate\*) zur Verfügung (MEINGASSNER und HEYWORTH 1981). Obwohl Metronidazol in dieser Indikation weltweit bereits länger als 20 Jahre verwendet wird, gibt es nur aus jüngster Zeit einzelne Berichte über Infektionen mit resistenten Stämmen. Im allgemeinen wird der Heilungserfolg nach Standarddosierungen mit 90 % angegeben. Reinfektionen, Unterdosierungen und damit zu niedrige Blut- bzw. Gewebsspiegel oder eine Inaktivierung der Substanz durch Keime der Vaginalflora werden meist als mögliche Erklärungen für Therapieversager angenommen, weil in vielen Fällen wiederholte Kuren oder die Anwendung höherer Dosierungen zum Erfolg führen. Eine verminderte Arzneimittelempfindlichkeit des Erregers als eine weitere mögliche Ursache war lange Zeit umstritten. Einerseits war aus Tierversuchen bekannt, daß Trichomonaden gegen 5-Nitroimidazole Resistenz entwickeln können, zum anderen aber konnte in den Fällen, in denen Isolate von Therapieversagern auf ihre Sensitivität gegenüber den verwendeten Präparaten getestet wurden, eine Resistenz *in vitro* nicht überzeugend demonstriert werden. Experimentelle chemotherapeutische Prüfungen an Labortieren wurden jedoch nicht durchgeführt. Erst nach der Einführung einer speziellen Untersuchungsmethodik gelang es, Arzneimittelresistenz zweifelsfrei nachzuweisen.

Untersuchungen an einem durch Substanzdruck in wiederholten Tierpassagen gegen Metronidazol resistent gezüchteten *Trichomonas foetus*-Stamm zeigten, daß sich dieser resistente Stamm *in vitro* in seiner Sensitivität gegenüber Metronidazol kaum von seinem sensitiven Elternstamm unterschied, wenn die Testung unter anaeroben Bedingungen, die üblicherweise für die Isolierung und Züchtung von Trichomonaden verwendet werden, durchgeführt wurde. Deutliche Unterschiede traten dagegen zwischen beiden Stämmen auf, wenn die minimale Hemmkonzentration von Metronidazol unter aeroben Bedingungen ermittelt wurde (MEINGASSNER et al. 1978). Dies traf auch für Laborstämme von *T. vaginalis* zu, die durch subtherapeutische Gaben von Metronidazol bzw. Nimorazol an Mäusen *in vivo* resistent gezüchtet worden waren. Aufgrund dieser Beobachtung war es in Wien erstmals möglich, mikrobielle Resistenz als Ursache therapeutischer Fehlschläge zu identifizieren (TURNER und MEINGASSNER 1978). In der Folge wurden ähnliche Fälle in Schweden, den USA und in der Tschechoslowakei beschrieben (FORSGREN und FORSSMAN 1979; MÜLLER et al. 1980; KULDA et al. 1982). In allen Fällen handelte es sich um erfolglos behandelte Patientinnen, die mit Erregern infiziert waren, deren Sensitivität gegenüber Metronidazol im aeroben — nicht aber anaeroben — *in vitro*-Test deutlich vermindert war, was auch im Tierversuch bestätigt werden konnte (s. Tabelle).

\*) Registrierte Präparate in Österreich: Tinidazol (Fasignyn®), Nimorazol (Naxogin®), Ornidazol (Tiberal "Roche"®).

Über die Häufigkeit des Vorkommens resistenter Stämme lassen sich aber aus diesen Einzelfällen keine gültigen Schlüsse ziehen. Dazu fehlt es an epidemiologischen Untersuchungen mittels standardisierter Verfahren.

Die Ergebnisse einer vergleichenden Prüfung dieser Stämme im Tierversuch und **in vitro** sind in der Tabelle dargestellt. Daraus ist ersichtlich, daß die  $DC_{95}$  von Metronidazol für Mäuse, die mit Isolaten aus Therapieversagern infiziert wurden, verschieden ist und von  $3 \times 81$  bis mehr als  $3 \times 800$  mg/kg reicht. Im Gegensatz dazu sind 95 % der mit dem sensitiven Referenzstamm A<sub>1</sub> infizierten Mäusen nach drei peroralen Gaben von 15 mg/kg geheilt. Die minimale Hemmkonzentration, angenommen als jene höchste Verdünnungsstufe von Metronidazol, bei der nach 48-stündiger Inkubation keine beweglichen Zellen mehr mikroskopisch nachweisbar sind, liegt bei aeroben Bedingungen im Bereich von 25 bis 100 µg/ml. Die unter anaeroben Bedingungen ermittelten Werte reichen von 1.6 bis 6.3 µg/ml und bewegen sich damit im Bereich erreichbarer Serumkonzentrationen. Die anaerobe Testung von Isolaten kann daher Sensitivität vortäuschen, wenn MHK-Werte und Serumkonzentrationen in Beziehung gebracht werden. (Da es unter aeroben Bedingungen zu einer verminderten Aktivierung von 5-Nitroimidazolen zu antimikrobiell wirksamen Zwischenprodukten kommt, sind MHK-Werte auch für sensitive Stämme nach Testbedingungen verschieden, was aber nichts an der Tatsache ändert, daß aerobe Testbedingungen die Beurteilung von Isolaten erleichtert.)

Die molekularen Grundlagen der Resistenz von Trichomonaden gegenüber 5-Nitroimidazolen sind noch ungeklärt. Es dürfte sich jedoch nicht um die gleichen Mechanismen handeln, die der Resistenz von anaeroben Bakterien gegenüber Metronidazol zugrunde liegen.

Die erfolgreiche Behandlung von Patienten, die mit relativ unempfindlichen Stämmen infiziert sind, kann schwierig sein, da Resistenz gegenüber Metronidazol mit einer Kreuzresistenz zu verwandten 5-Nitroimidazolen einhergeht und trichomonazide Mittel mit einem anderen Wirkungsmechanismus nicht zur Verfügung stehen. Der Erfolg der Behandlungsversuche mit den diversen Präparaten in höherer Dosierung dürfte vom Ausmaß der Resistenz des Infektionskeimes und dem Wirkungsgrad des Arzneimittels abhängen. Berichte über die kurative Anwendung von Metronidazol in Mengen bis zu 25 g sprechen dafür, daß relativ unempfindliche Keime durch erhöhte und über längere Zeit anhaltende Blut- und Gewebsspiegel des Trichomonazids aus dem Genitaltrakt eliminiert werden können. Allerdings gibt es auch Berichte, wonach Fälle selbst gegen intravenöse Behandlungen mit Metronidazol in hohen Dosen refraktär sind.

### **Drug resistance in Trichomonads**

The current treatment of trichomoniasis is based on metronidazole and other 5-nitroimidazole derivatives, given orally. After over 20 years of use the therapeutic efficacy of metronidazole is still high, but failures do occur. These are usually attributed to patient non-compliance, malabsorption, reinfection and drug inactivation by bacterial flora. A decreased sensitivity of the parasite to the drug must also be considered as an other reason for treatment failure. Resistance of *T.vaginalis* to metronidazole has been documented by sensitivity tests *in vitro* and in animal studies in several cases. These experiments showed that strains isolated from treatment failures exhibited different degrees of resistance to metronidazole and cross-resistance to other related compounds. Because of the small number of treatment-resistant cases documented to date, resistance seems not to be an increasing clinical problem. Since resistance is relative, infections are cured by increased dosages of 5-nitroimidazoles in most cases, although uncured cases are known.

## TABELLE:

**Prüfung der Wirksamkeit von Metronidazol in vitro und in vivo gegen Trichomonas vaginalis-Isolate von Therapieversagern im Vergleich zum sensitiven Referenzstamm A<sub>1</sub>.**

Stamm	Herkunft	DC <sub>95</sub> *	MHK (µg/ml)**
IR-78	A	>800	100.0 (1.6)
Boston <sup>1)</sup>	USA	103	50.0 (6.3)
Albany <sup>1)</sup>	USA	81	25.0 (3.1)
Fall River <sup>1)</sup>	USA	150	100.0 (3.1)
B.O. <sup>2)</sup>	S	>200	50.0 (6.3)
MRP-MT-3 <sup>3)</sup>	CS	>400	100.0 (6.3)
CHI <sup>1)</sup>	USA	>200	50.0 (3.1)
SA <sup>1)</sup>	USA	>400	100.0 (1.6)
316 <sup>1)</sup>	USA	200	100.0 (3.1)
141 <sup>1)</sup>	USA	180	50.0 (1.6)
A <sub>1</sub>	A	15	12.5 (0.8)

\*) Mausmodell, subcutane Infektion; DC<sub>95</sub>: 3xige Dosis in mg/kg, wodurch 95 % der infizierten und behandelten Mäuse geheilt werden.

\*\*\*) Minimale Hemmkonzentration, abgelesen nach 48 stündiger aerober Inkubation in Diamond's TYM-Medium (agarfrei); Daten in Klammern: anaerob ermittelte Werte.

Die Isolate <sup>1)</sup> wurden freundlicherweise von Prof. Dr. M. Müller (New York),  
<sup>2)</sup> von Dr. A. Forsgren (Malmö) und  
<sup>3)</sup> von Dr. J. Kulda (Prag) zur Verfügung gestellt.

**Literatur**

- FORSGREN, A., L. FORSSMAN (1979): Metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. Br. J. vener. Dis. 55, 351—353.
- KULDA, J., M. VOJTECHOVSKA, J. TACHEZY, P. DEMES, E. KUNZOVA (1982): Metronidazole resistance of *Trichomonas vaginalis* as a cause of treatment failure in trichomoniasis. Br. J. vener. Dis., 58, 394—399.
- MEINGASSNER, J.G., P.G. HEYWORTH (1981): Intestinal and Urogenital flagellates. Antibiotics. Chemother. 30, 163—202.
- MEINGASSNER, J.G., H. MIETH, R. CZOK, D.G. LINDMARK, M. MÜLLER (1978): Assay conditions and the demonstration of nitroimidazole resistance in *Trichomonas foetus*. Antimicrob. Agents Chemother. 13, 1—3.
- MÜLLER, M., J.G. MEINGASSNER, W.A. MILLER, W.J. LEDGER (1980): Three metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis* from the United States. Am. J. Obstet. Gynecol. 7, 808—812.
- THURNER, J., J.G. MEINGASSNER (1978): Isolation of *Trichomonas vaginalis* resistant to metronidazole. Lancet ii, 738.

**ANSCHRIFT DES AUTORS:**

Josef G. Meingassner  
Sandoz Forschungsinstitut  
A-1235 Wien, Brunnerstraße 59

# ZOBODAT - [www.zobodat.at](http://www.zobodat.at)

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1983

Band/Volume: [5](#)

Autor(en)/Author(s): Meingassner Josef G.

Artikel/Article: [Arzneimittelresistenz von Trichomonaden. 151-153](#)