mykosen | mykosen 27 (12) 599-607
Angenommen/Accepted: 9. August 1984
© Grosse Verlag Berlin 1984

Zur antimykotischen Wirkung von Nifuratel: In-vitro-Untersuchungen und klinische Testung

Antimycotic Activity of Nifuratel in vitro and in a Clinical Trial

H. Freiesleben[1] und W. Husstedt[2]

[1]Institut für Medizinische Mikrobiologie
(Direktor: Prof. Dr. W. Henkel) und
[2]Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. F. Oberheuser)
der Medizinischen Hochschule Lübeck

Schlüsselwörter: Nifuratel - antimykotische Wirkung - Candida - Fluor vaginalis
Key words: Nifuratel - antimycotic activity - candidal vaginitis

Zusammenfassung: Die antimykotische Wirkung von Nifuratel, einem Nitrofuran-Derivat, wurde überprüft. Im Agar-Dilutionstest war unter 83 Stämmen der Gattungen Candida und Torulopsis kein Stamm, der von 1024 µg/ml gehemmt wurde. Der Agar-Diffusionstest zeigte ebenso keine Wirkung gegen dieselben Hefestämme.

In einer klinischen Vergleichsprüfung wurden 189 Patientinnen mit Fluor vaginalis randomisiert entweder mit Nifuratel oder mit Clotrimazol behandelt. Die Beschwerden wurden unabhängig von der Art der Erreger und dem angewendeten Präparat gebessert, jedoch konnten die Hefen in der Mehrzahl der Fälle durch Nifuratel nicht eliminiert werden. Nifuratel sollte nicht mehr als Antimykotikum eingesetzt werden.

Summary: Antimycotic activity of the nitrofuran derivative nifuratel was evaluated. Out of 83 strains of yeasts (Candida and Torulopsis spp.), none was inhibited by 1024 µg/ml in agar dilution test, and no zone of inhibition occurred in agar diffusion test.

In a clinical trial nifuratel was compared to clotrimazole in 189 patients with vaginitis. Irrespective of the etiologic agent and the applied drug the patients reported on equally good improvement of the clinical signs, but elimination of yeasts was significantly less frequent with nifuratel than with clotrimazole. Nifuratel should not be applied as an antimycotic agent.

Einleitung

Zur Behandlung des Fluor vaginalis stehen zahlreiche Präparate zur Verfügung, die nach ätiologischer Abklärung einen differenzierten Einsatz verlangen. Von dem Nitrofuran-Derivat Nifuratel wird behauptet, daß mit dieser einen Substanz alle mikrobiellen Erreger erfaßt werden (2, 3, 8, 10, 12-14, 17, 18). Während die trichomonazide Wirkung in vitro wie auch klinisch gut belegt ist (5, 6, 8-10, 18), erscheinen die Angaben über die antimykotische Wirkung widersprüchlich (7, 10, 18), auch wenn über gute Therapieergebnisse berichtet wurde (1-3, 12).

Rasterelektronische Mikroskopaufnahme – Blick in die menschliche Haut

Nach dem Nifuratel kamen die sicher antimykotisch wirksamen Imidazol-Derivate in den Handel. Es erschien daher notwendig, die Wirkung von Nifuratel gegen Sproßpilze in vitro und in einer prospektiven Studie im Vergleich mit Clotrimazol zu überprüfen.

Patienten und Methodik

Klinische Vergleichsprüfung

In die Untersuchung wurden 189 Patientinnen einbezogen, die wegen Fluor vaginalis die poliklinische Sprechstunde aufsuchten. Diese wurden randomisiert entweder mit Nifuratel (99 Pat.) oder Clotrimazol (90 Pat.) behandelt, ohne das Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchungen abzuwarten.

Nifuratel (Inimur®) erhielten die Patientinnen als Kombipackung mit 21 Dragees und 10 Vaginalstäbchen. Die Dragees sollten 7 Tage lang je 3 × 1 genommen werden, die Vaginalstäbchen 3 Tage morgens und abends und weitere 4 Tage nur abends ein Stäbchen. Clotrimazol (Canesten®-Vaginaltabletten) wurden an 6 aufeinanderfolgenden Tagen abends angewendet. Für die Partnerbehandlung wurden Inimur®-Salbe bzw. Canesten®-Creme mitgegeben.

Die Therapie sollte entweder vor der erwarteten nächsten Menstruation durchgeführt und kontrolliert oder erst nach der Menstruation begonnen werden. Zur Kontrolle wurden die Patientinnen drei bis acht Tage nach Therapieende wieder einbestellt.

Vor der Therapie sowie zur Kontrolle nach Abschluß der Therapie wurde zur mikroskopischen Untersuchung ein Nativ-Präparat angefertigt und ein weiteres nach Gram gefärbt. Außerdem wurde sofort nach Entnahme ein Medium zur Anzüchtung von Trichomonaden beimpft; das halbfeste Medium diente zugleich zur Anreicherung von Hefen. Von einem weiteren Vaginalabstrich (Stuart-Transportmedium) wurden außerdem unverzüglich bakteriologische und mykologische Kulturen angesetzt, einschließlich eines Nährbodens zur selektiven Anzüchtung von Gonokokken.

Untersuchungen in vitro

Aus klinischem Untersuchungsmaterial wurden 82 Hefestämme der Gattungen Candida und Torulopsis isoliert und zusammen mit dem Referenzstamm Candida albicans ATCC 10231 gegen Nifuratel ausgetestet. Als Reinsubstanz wurde Nifuratel von der Firma Woelm Pharma, Eschwege, zur Verfügung gestellt. Es wurde zu 40 mg/ml im Dimethylformamid gelöst. Der Agardiffusions- sowie der Agardilutionstest wurde nach den Empfehlungen der International Collaborative Study (4) bzw. DIN 58940 durchgeführt. Für die Vorkulturen wurde Sabouraud-Bouillon (Merck, Art. Nr. 8339) verwendet, als fester Nährboden in beiden Tests sowohl Sabouraud-Agar (Merck, Art. Nr. 7315) als auch der Yeast Morphology Agar (Difco, Code 0392-15; 0142-01) mit Zusätzen von L-Asparagin und Glukose nach den Angaben von Shadomy (16).

Ergebnisse

Klinische Vergleichsprüfung

Von den 189 Patientinnen waren 31 nicht zur Kontrolluntersuchung erschienen. Weitere 59 konnten nicht in die Auswertung einbezogen werden, weil sie später als 8 Tage nach Therapieende erschienen waren, zwischenzeitlich die Menstruation eingetreten oder die Partnerbehandlung unterblieben war, die Therapie vorzeitig abgebrochen oder unregelmäßig durchgeführt wurde; in einem Fall führte der Nachweis von Gonokokken zum Ausschluß aus der Vergleichsstudie. Es verblieben somit 99 auswertbare Fälle.

Tabelle 1
Therapieergebnisse mit Nifuratel und Clotrimazol bei 99 Patientinnen mit Fluor vaginalis

Vor Therapie		Nach Therapie			
Erreger	Anzahl	Kulturergebnis		Angaben über Besserung	
	Pat.	negativ	positiv	ja	nein
Nifuratel-Therapie					
Hefen	15	6*	9*	14	1
Trichomonaden	4	2	2	3	1
keine	33	26	7[a]	32	1
Clotrimazol-Therapie					
Hefen	13	12*	1*	12	1
Trichomonaden	2	2	0	2	0
keine	32	29	3[b]	31	1

a) Hefen: 3; Trichomonaden: 4
b) Hefen: 2; Trichomonaden: 1
*) x^2-Test: $p < 0{,}05$

In 28 Fällen beruhten die Symptome auf einer Pilzinfektion, wie durch Anzüchtung nachgewiesen werden konnte; bei alleiniger mikroskopischer Beurteilung wären 5 Mykosen dem Nachweis entgangen. Trichomonaden waren kulturell und mikroskopisch bei 6 Patientinnen nachweisbar; hier zeigte die mikroskopische Beurteilung 3 weitere fragliche Fälle. Bei 65 Patientinnen wurden weder Hefen noch Trichomonaden nachgewiesen. Wegen der Unsicherheiten der mikroskopischen Diagnostik wurde zur objektiven Bewertung der Therapieergebnisse, soweit sie durch Laboruntersuchungen erfaßt werden können, nur die kulturelle Anzüchtung der Erreger herangezogen. Dagegen wurden zur klinischen Beurteilung des Therapieerfolgs neben den objektivierbaren Symptomen der Vulvovaginitis vor allem die subjektiven Angaben der Patientinnen über Beschwerden wie Fluor und Pruritus bewertet.

Mit Nifuratel wurden 52 Patientinnen behandelt (Tab. 1). Bei 15 Patientinnen wurden Hefen als Erreger nachgewiesen, deren Elimination nur in 6 Fällen gelang; dennoch gaben 14 eine wesentliche Besserung oder Beseitigung ihrer Beschwerden an. In 3 von 33 Fällen wurden bei der Kontrolluntersuchung Hefen nachgewiesen, die vor der Therapie nicht vorhanden waren.

Die Therapie mit Clotrimazol (Tab. 1) war bei 12 von 13 Pilzinfektionen sowohl nach den Laboruntersuchungen wie auch nach den subjektiven Angaben erfolgreich. Auch in diesem Kollektiv wurden bei 2 von 32 Patientinnen ohne anfänglichen Erregernachweis nach der Therapie Hefen angezüchtet.

Für die kulturellen Ergebnisse der Therapie der Vaginalmykosen ergab die statistische Auswertung nach dem x^2-Test einen signifikanten Unterschied ($p<0{,}05$) zwischen Nifuratel und Clotrimazol.

Untersuchungen in vitro

Im Agardilutionstest wurde keiner der untersuchten Hefestämme von Nifuratel in einer Konzentration von 1024 µg/ml gehemmt. Im Agardiffusionstest war es nicht möglich, auch mit noch so hoher Beschickung der Testblättchen einen Hemmhof zu erzeugen. Der Pilzrasen wuchs auf den festen Nährböden sogar bis unmittelbar an den Rand von in kleinen Häufchen aufgebrachter Nifuratel-Reinsubstanz. Auch das Auswechseln des Nährmediums änderte nichts an diesen negativen Resultaten. Zur Kontrolle wurden im Agardiffusionstest mit dem gleichen Ergebnis pulverisierte Inimur-Dragees verwendet.

Diskussion

Wenn von 189 Patientinnen nur 99 Fälle im Rahmen der klinischen Vergleichsstudie auswertbar waren, so ist das Anlegen strenger Kriterien ein Grund für die hohe Ausfallquote, in der sich andererseits die Nachlässigkeit und mangelnde Kooperation vieler Patientinnen widerspiegelt. Es bleibt auch unklar, ob die 31 nicht wieder erschienenen Patientinnen wegen Beschwerdefreiheit die Kontrollen für überflüssig erachteten. Wieviele der Patientinnen nach vorangehenden erfolglosen Kuren schließlich die poliklinische Sprechstunde aufsuchten oder eingewiesen wurden, wurde nicht ermittelt, jedoch ist dieser Anteil in Krankenhaus-Ambulanzen erfahrungsgemäß hoch. Aus allen diesen Gesichtspunkten bestätigt sich, daß der psychologischen Komponente im Beschwerdebild des Fluor vaginalis ein hohes Gewicht zukommt. Dafür spricht auch die Tatsache, daß von den 99 auswertbaren Fällen bei 65 Patientinnen weder Hefen noch Trichomonaden, die häufigsten Ursachen einer Kolpitis, gefunden wurden.

Die Ergebnisse der Therapie wurden von den Patientinnen sowohl nach Nifuratel als auch nach Clotrimazol als günstig beurteilt, nur insgesamt 5 Patientinnen (Tabelle 1) waren nicht zufrieden. Ähnlich gute Ergebnisse mit Nifuratel bei Vaginalmykosen wurden mitgeteilt (1-3, 12).

Die mikrobiologischen Nachuntersuchungen zeigen dagegen ein anderes Bild. Wenn bei 9 von 15 mit Nifuratel behandelten Patientinnen nach der Therapie noch Hefen nachweisbar waren, dann ist dies im Vergleich zu Clotrimazol ein signifikant schlechteres Ergebnis (Tabelle 1). Andere Autoren stehen zu diesem Resultat nicht unbedingt im Widerspruch, wenn sie entweder überhaupt nicht oder nur mikroskopisch nachuntersuchten und sich überwiegend auf den klinischen Eindruck verließen (1, 2, 8, 12, 18). Es wurden jedoch auch ungünstigere Therapieergebnisse gerade bei Soorkolpitis mitgeteilt, verbunden mit der Empfehlung zu verlängerter Therapie mit höherer Dosierung (10, 18).

Nach den Ergebnissen der Nifuratel-Testung in vitro ist es nicht verwunderlich, daß die Elimination von Hefen bei den Fluorpatientinnen in der Mehrzahl nicht gelang. In den angegebenen Untersuchungen war eine antimykotische Wirkung in vitro nicht nachweisbar. In einigen Nachschlagewerken sind die Werbebehauptungen übernommen (13, 17), während z. B. Luger Nifuratel nur zur Therapie der Trichomoniasis empfiehlt (11) und Rieth in seiner Monographie über Hefe-Mykosen die Substanz nicht mit aufzählt (15).

Bei Vaginalmykosen besteht eine erhebliche Neigung zu Rezidiven. Um diese zu reduzieren, muß die Partnertherapie, gegebenenfalls auch die Elimination der Hefen aus dem Darm und selbstverständlich aus der Vagina angestrebt werden (14). Ein unspezifischer klinischer Effekt mit vorübergehender Besserung der Beschwerden kann nicht als ausreichend angesehen werden, um das Präparat als Antimykotikum bei einer Soorkolpitis zu empfehlen.

Literatur

1. Aure, J. Chr. & H. Gjønnaess (1969): Treatment of candidal vaginitis with Nifuratel. Acta Obst. Gynec. Scandinav. 48, 95-99.
2. Brandl, E. (1976): Lokale Salbenbehandlung der Vulvitis als Ergänzungstherapie der infektiösen Kolpitis. Therapiewoche 26, 7251.
3. Brandl, E. & A. Ring (1975): Klinische Erfahrung mit dem Wirkstoff Nifuratel. Urologe B 15, 60-62.
4. Ericsson, H. M. & J. C. Sherris (1971): Antibiotic sensivity testing, report of an international collaborative study. Acta. Path. Microbiol. Scand. B 217, 1-90.
5. Evans, B. A. & R. D. Catteral (1970): Nifuratel compared with metronidazole in the treatment of trichomonal vaginitis. Brit. Med. J. 2, 335-336.
6. Gower, P. E. (1970): Acute lower urinary tract infections in women. A trial of nifuratel (Magmilor). Clin. Trials J. 7, 389-391.
7. Grüneberg, R. N. & A. Leakey (1976): Treatment of candidal urinary tract infection with nifuratel. Brit. Med. J. 2, 908-910.

124 Seiten
mit 87 Abbildungen
davon 60 Farbabb.
21 Tabellen
Festeinband
Format 17 × 24 cm
DM 58,-
ISBN 3-88040-040-7

R. Bauer / H. Gollnick (Hrsg.)

Retinoide in der Praxis

»Retinoide in der Praxis« stellt das erste deutschsprachige Buch dar, das umfassend Auskunft über die derzeit zur Verfügung stehenden oralen Retinoide in der Behandlung von dermatologischen Erkrankungen gibt. Ausführlich wird in diesem Buch von verschiedenen Autoren zur Pharmakologie, zu Wirkungen und Nebenwirkungen, zur Dosierung und Anwendung sowie mit praktischen Ratschlägen für die tägliche Praxis informiert. Ein umfangreiches Bildmaterial, zahlreiche Graphiken und Tabellen erleichtern neben einem ausführlichen Register, rasch gezielten Fragestellungen nachzugehen.

Inhalts-Übersicht

R. Bauer: Der Stellenwert der Retinoide in der Dermatologie • K. Teelmann: Wirkungsmechanismen und Nebenwirkungen der Retinoide • G. Mahrle: Etretinat (Tigason®) bei Psoriasis • R. Happle u. H. Traupe: Etretinat bei Genodermatosen und verschiedenen entzündlichen Hautkrankheiten • G. Bäurle u. E. Haneke: Etretinat bei hyperkeratotisch-rhagadiformem Hand- und Fußekzem • E. Haneke u. P. Bauer: Lokale und systemische Therapie mit all-trans-Retinsäure in der Dermatologie • H. Gollnick: 13-cis-Retinsäure • H. Gollnick u. R. Bauer: Therapie mit Tigason® – Ratschläge zum praktischen Vorgehen • Diskussion der Vorträge • Sachverzeichnis

Zu beziehen über jede Buchhandlung oder direkt beim Verlag

Grosse Verlag Berlin

Grosse Verlag GmbH · Kurfürstenstr. 112–113 · 1000 Berlin 30
Telefon 030/2 19 90 90 · Teletex (17) 30 82 03 = Groved

8. Heiss, H. (1971): Klinische Auswertung aktiver Arzneimittel gegen Trichomoniasis vaginalis im Doppel-Blindversuch. Wien. Med. Wschr. 121, 832-834.
9. Korner, B. & H. K. Jensen (1976): Sensitivity of Trichomonas vaginalis to metronidazole, tinidazole and nifuratel in vitro. Brit. J. Vener. Dis. 52, 404-408.
10. Korte, W. (1968): Therapie urogenitaler Infektionen der Frau mit Nifuratel. Ther. Umsch. 25, 690-695.
11. Luger, A. (1982): Genitale Kontaktinfektionen. Thieme, Stuttgart.
12. Niendorf, F. (1973): Die Behandlung vaginaler Infektionen mit inimur. Therapiewoche 23, 288-294.
13. Otten, H., M. Plempel & W. Siegenthaler (1975): Antibiotika-Fibel, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart.
14. Patt, V., M. Niesen & W. Korte (1972): Vaginalmykosen in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Gynäkologe 5, 217-228.
15. Rieth, H. (1979): Hefe-Mykosen. Erreger - Diagnostik - Therapie. Urban & Schwarzenberg, München.
16. Shadomy, S. (1969): In vitro studies with 5-fluorocytosine. Appl. Microbiol. 17, 871-877.
17. Simon, C. & W. Stille (1982): Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 5. Auflage. F. K. Schattauer, Stuttgart.
18. Weidenbach, A. & L. Fröhlich (1968): Behandlung der Trichomonaden- und Soorkolpitis mit Nifuratel. Münch. Med. Wschr. 110, 343-345.

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. med. habil. H. Freiesleben, Bakteriologisch-Serologische Abteilung, Allg. Krankenhaus St. Georg, D-2000 Hamburg 1.

DERMA-REPORT

Die Vor-Ausgabe zur 34. DDG-Tagung vom 20. bis 24. März 1985 in Zürich ist erschienen!
Die Beiträge in dieser Ausgabe: O. Braun-Falco: Die Haut als Grenzorgan – U. W. Schnyder: Vorschau auf die 34. DDG-Tagung – E. Christophers: Wo steht die Dermatologie heute? – J.-M. Paschoud: Zur Geschichte der Dermatologie in der Schweiz – H. Walther: Zur Tätigkeit des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen e.V. – Auszeichnungen anläßlich der 34. Tagung der DDG – Zürich: Sehenswertes, Hinweise und Tips.

Interessenten, die diese Ausgabe bisher nicht erhalten haben, können sie kostenlos anfordern beim

Grosse Verlag GmbH, Kurfürstenstraße 112–113, D-1000 Berlin 30.

34. TAGUNG VOM 20. MÄRZ 1985

IN ZÜRICH BIS 24. MÄRZ 1985