Metronidazol

Charakterisierung
IUPAC (englisch): 2-(2-methyl-5-nitroimidazol-1-yl)ethanol
Summenformel: $C_6H_9N_3O_3$
Molekulargewicht: 171.2 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Nitroimidazol-Antibiotikum

Wirkungsweise
Metronidazol ist ein Prodrug und benötigt die reduktive Aktivierung der Nitro-Gruppe durch einen sensitiven Organismus. Seine selektive Toxizität gegen anaerobe und microaerophile Keime wie die Protozoen *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica* und verschiedene anaerobe Bakterien hängt von deren Energie-Stoffwechsel ab, welcher sich vom Stoffwechsel aerober Zellen unterscheidet. Durch die Reduktion von Metronidazol entstehen hochaktive Nitro-Radikale, welche zytotoxisch auf DNA und Protein-Strukturen der empfindlichen Keime wirken [1].

Pharmakokinetik
Nichtschwangere
Absorption: Metronidazol wird peroral verabreicht schnell und vollständig (99 ± 8%) absorbiert. Wiederholte Dosen alle 6-8 Std. resultieren in der Akkumulation von Metronidazol. *Distribution*: Die Bindung an Plasmaproteine wird mit 11%, das Verteilungsvolumen mit 0.74 l/kg angegeben. Metronidazol penetriert schnell und gut in Körpergewebe und -flüssigkeiten (Nabelschnurblut, Vaginalsekrete, Samenflüssigkeit, Speichel, Muttermilch u.a.). *Metabolismus:* Aus der Oxidation von Seitenketten resultieren die zwei Hauptmetaboliten, ein aktives Hydroxy-Derivat und ein inaktives Essigsäure-Derivat. Der Hydroxy-Metabolit (mit einer Halbwertszeit von ungefähr 12 Std.) trägt ca. 50% zur antimikrobiellen Wirkung bei und kann bei Niereninsuffizienz akkumulieren und eine Dosisanpassung erfordern. *Elimination*: Die Halbwertszeit von Metronidazol beträgt ungefähr 8 Std. 75% einer oralen Dosis werden über die Niere ausgeschieden, hauptsächlich als Metaboliten. Nur ca. 10% der Dosis werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Metronidazol erreicht nach rektaler Applikation eine Bioverfügbarkeit von 67-82% und nach intravaginaler Applikation von 37-69% [1,2].
Schwangerschaft
Die Pharmakokinetik bei Schwangeren zeigte sowohl nach einer intravenösen Einzeldosis als auch nach oraler Gabe in allen 3 Trimestern (3 x 500 mg; 3 Tage lang) keine signifikanten Unterschiede zu der bei nicht-schwangeren Frauen [3, 4].
Stillzeit
Nach peroraler Einnahme von 600 - 1200 mg/Tag erreicht Metronidazol in der Muttermilch (M) dosisunabhängig annähernd dieselben Spiegel wie im mütterlichen Blut (P), der M/P-Quotient beträgt 0.9-1,für den aktiven Hydroxymetaboliten liegt der M/P Quotient etwas tiefer (0.76) [5,6]. Dosisunabhängig liegen die Blutkonzentrationen im gestillten Kind bei 15% der mütterlichen Spiegel [5,6]. Nach mütterlicher Einnahme von 1200 mg/Tag wird bezogen auf ein Milchvolumen von 500 ml und auf die gemessene Muttermilchkonzentration die tägliche Dosis beim gestillten Kind mit 6.25 mg angegeben [6].

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Anwendung

- Protozoen: Metronidazol wirkt sehr gut gegen *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* und *Entamoeba histolytica*. Der aktuellste Cochrane Review zu Trichomoniasis (2 Studien mit 842 Schwangeren) zeigt, dass die Eradikation der Trichomonaden in der Vagina zwar erfolgreich, unter (nicht weiter geklärten) Umständen aber auch mit negativen Folgen (Tendenz zu einer erhöhten Rate an Frühgeburten) assoziiert ist. Eine Behandlung sollte daher Frauen mit einer symptomatischen Trichomoniasis vorbehalten sein [7].
- Gram-negative Anaerobier: Besonders gute Aktivität und geringe Resistenzraten zeigt Metronidazol gegen gram-negative *Bacteroides spp.* und *Fusobacteroides spp*., *Campylobacter* (*Helicobacter pylori*) und *Gardnerella vaginalis (*Haupterreger der Bakteriellen Vaginose, BV). Die BV in der frühen Schwangerschaft ist ein Risikofaktor für Spontanabort und Frühgeburt [8]. Der Erfolg einer Behandlung wird kontrovers diskutiert. Der neuste Cochrane Review von 2013 mit mehreren randomisierten Studien mit insgesamt 7847 Schwangeren unter antibiotischer Therapie wegen bakterieller Vaginose oder gemischter Vaginalflora kommt zum Schluss, dass die Behandlung effektiv ist und das Risiko einer späteren Fehlgeburt reduziert. Die Therapie reduziert aber das Risiko einer Frühgeburt nicht, dies weder bei Behandlung vor der 20. Schwangerschaftswoche (risk ratio 0.85; 95% CI: 0.62-1.17; n = 4088) noch für den Zeitraum bis zur 37. Schwangerschaftswoche (risk ratio 0.88; 95% CI: 0.71-1.09; n = 6491). Ebenso wird das Risiko für einen frühzeitigen Blasensprung nicht reduziert (risk ratio 0.74; 95% CI: 0.30-1.84; n = 493) [9]. Eine systematische Reviewarbeit von 2016 ~~[10]~~ zieht ähnliche Schlussfolgerungen sowohl für Metronidazol als auch für Clindamycin [10]. Frühere Untersuchungen zeigten hingegen, dass die antibiotische Behandlung der BV das Risiko der Frühgeburt und ihrer Ko-Morbiditäten senkt [11].
- Die Bedeutung von Metronidazol in Kombination mit einem anderen Antibiotikum und einem Säureblocker bei der Eradikation von *Helicobacter pylori* hat aufgrund der Resistenz-Problematik abgenommen.
- Gram-positive Anaerobier: Sehr gute Wirksamkeit gegen Peptostreptokokken und *Clostridium spp..* Metronidazol ist Mittel der Wahl zur Behandlung der *Clostridium difficile* - assoziierten Diarrhö und Colitis [12].

Dosierung

- Trichomoniasis: 1 x 2 g peroral als Einmaldosis. Bei Nichtansprechen: 3 x täglich 400-500 mg peroral während 7 Tagen [12,13].
- Bakterielle Vaginose (BV): 1 x 2 g, 2 x 2 g (mit 48 Std. Abstand) oder 2 x 500 mg oder 3 x täglich 250 mg peroral während 7 Tagen oder 0.75% Gel 2 x täglich intravaginal während 5-7 Tagen [12-14].
- *Helicobacter pylori:* 2. Wahl bei Eradikationstherapie (italienische Tripeltherapie): 2 x täglich 500 mg Metronidazol (kombiniert mit 2 x täglich 500 mg Clarithromycin und 2 x täglich Standarddosis eines PPI) peroral während 7 Tagen [15].
- Giardiasis/Lambliasis: 3 x täglich 250 mg peroral während 5 Tagen [13] oder 1 x 2 g oder 2 x 2 g peroral (mit 48 Std. Abstand) [12].
- *Clostridium difficile* - Colitis: 4 x täglich 250 mg peroral während 10 Tagen [12].
- Amöbiasis: 3 x täglich 750 mg peroral während 5-10 Tagen [12].
- Morbus Crohn: 4 x täglich 250 mg Metronidazol zusammen mit 2 x täglich 500 mg Ciprofloxacin peroral [12].
- Dermatologische Anwendungen: Als Gel 1% oder 2% [12].

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Schwangerschaftsunspezifisch
Kopfschmerzen, gastro-intestinale Unverträglichkeit mit Übelkeit, Durchfall, trockenem Mund und metallischem Geschmack. Gelegentlich (und wahrscheinlich dosisabhängig) werden neurotoxische Effekte (Sensibilitätsstörungen, Schwindel, Ataxie) beobachtet. Sehr selten treten Störungen des Blutbildes auf (reversible Neutropenien, Leukopenien, Agranulozytosen) [15].
Schwangere
Für gewisse Subgruppen von Schwangeren soll die Behandlung der BV oder der Trichomoniasis das Risiko einer Frühgeburt sogar noch erhöhen. Die Daten dazu sind allerdings unspezifisch bzw. spärlich [7,16,17].
Embryo/Fetus
- Befürchtungen über mögliche teratogene Effekte von Metronidazol kamen auf, nachdem in Bakterien mutagene und in Nagetieren kanzerogene Effekte unter Metronidazol entdeckt wurden. Eine Metaanalyse des Schwangerschaftsoutcomes in Untersuchungen aus 40 Jahren (1964-2012) kommt zum Schluss, dass die Behandlung einer bakteriellen Vaginose oder Trichomoniasis mit oralem Metronidazol kein erhöhtes teratogenes Risiko aufweist [18].
- In einer (in der obigen Metaanalyse nicht enthaltenen) Kohorte von Schwangeren in New York unter Metronidazol Behandlung (348 im ersten Trimenon, 553 im 2. oder 3. Trimenon) ergab die Multivarianzanalyse zum Schwangerschaftsausgang keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt (OR 1.02; 95% CI: 0.8-1.32), eines verminderten Geburtsgewichts (OR 1.05; 95% CI: 0.77-1.43) oder kongenitalen Fehlbildungen (OR 0.86; 95% CI: 0.3-2.45) [19].
- Metaanalysen zur Kanzerogenität von Metronidazol existieren nicht. Eine retrospektive Kohortenstudie an 328846 Kindern unter fünf Jahren findet jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Metronidazol Exposition in utero und dem Auftreten einer beliebigen Karzinomart. Für Neuroblastome konnte ein leicht aber nicht signifikant erhöhtes Risiko gefunden werden [20].

Gestilltes Kind
Eine Studie mit 35 gestillten Kindern beschreibt keine signifikant erhöhte Rate an UAW und betrachtet die Einnahme von 400 mg Metronidazol 3 x täglich bei stillenden Müttern als sicher [6]. Die American Academy of Pediatrics empfiehlt in ihren Angaben aus dem Jahre 1994 die Verabreichung einer Einmaldosis (2g) und den Verzicht auf das Stillen während 12-24 Std. nach der Einnahme [21]. Es existiert lediglich ein Fallbericht von Diarrhö und sekundärer Laktoseintoleranz bei einem gestillten Kind, dessen Mutter mit Metronidazol therapiert wurde [22]. Die Beziehung zwischen der Substanz und diesem Vorfall ist unbekannt.

Kontraindikationen
Überempfindlichkeit auf Metronidazol und andere Imidazolderivate.

Interaktionen
Interaktionen pharmakokinetischer Art durch Induktion des oxidativen Abbaus von Metronidazol durch Phenobarbital, Prednison u.a.; möglicherweise Interaktion mit Ethanol.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Empfehlungen
Fachgesellschaften

- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):** Metronidazol kann in der SS systemisch verabreicht werden (2 x täglich 500 mg während 7 Tagen oder 2 g als Einmaldosis oder 2 x 2 g Dosis im Abstand von 48 Std.). Als Alternative wird eine intravaginale Behandlung mit 500 - 1000 mg täglich während 7 Tagen in Betracht gezogen (Leitlinie 2013 abgelaufen) [23].
- **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOCG):** Empfiehlt zur Prävention von „adverse pregnancy outcomes" (z.B. Frühgeburt) bei einer BV die orale Behandlung mit Metronidazol 2 x täglich 500 mg (oder Clindamycin 2 x täglich 300 mg) während 7 Tagen. Die vaginale Therapie wird für diese Indikation nicht empfohlen [14].

Fachorganisationen

- **Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Canada:** Behandlung der BV: Oral 2 x täglich 500 mg oder 3 x täglich 250 mg Metronidazol oder Clindamycin 2 x täglich 300 mg während 7 Tagen. Behandlung der Trichomoniasis: 1 x 2 g [13].
- **Embryotox:** Empfiehlt den Einsatz von Metronidazol in der SS nur als Reservemittel und nur bei kritisch geprüfter Indikationsstellung. Embryotox empfiehlt Penicilline, Cephalosporine und Makrolide gegenüber Metronidazol zu bevorzugen. Im Falle einer Therapie mit Metronidazol sollte auf alle Fälle die orale Gabe der vaginalen Anwendung vorgezogen werden. In der Stillzeit kann eine 2 g Einmaldosis ohne Einschränkung des Stillens verabreicht werden. Selbst eine mehrtägige oder intravenöse Therapie erfordert kein Abstillen. In diesen Fällen sollte aber eine kritische Indikationsstellung vorliegen [24].

Keine Guidelines verfügbar: ACOG, CNGOF, OEGGG, RCOG, SGGG;
ENTIS, European Teratology Center, Motherrisk Program Toronto, Reprotox®

Empfehlung der SAPP
Metronidazol zur oralen Behandlung einer symptomatischen Protozoeninfektion oder bakteriellen Vaginose im ersten, zweiten und dritten Trimenon ohne Evidenz für eine Reduktion der Frühgeburtenrate.

Literatur

Cochrane Database Reviews
[7] Gülmezoglu AM, Azhar M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2011 May 11 02;(5 3):CD000220.
[9] Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013 Jan 31;(1):CD000262.
[11] Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD002250.

Metaanalysen
[8] Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003;189:139-47.
[16] Morency A, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. J Obstet Gynaecol Can 2007;29:35-44.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[17] Simcox R, Sin WT, Seed PT, Briley A, Shennan AH. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007;47:368-77.
[18] Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. Curr Drug Saf 2015;10:170-9.

Epidemiologische Beobachtungsstudien
[19] Koss CA, Baras DC, Lane SD, Aubry R, Marcus M, Markowitz LE, Koumans EH. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:4800-5.
[20] Thapa PB, Whitlock JA, Brockman Worrell KG, Gideon P, Mitchel EF Jr, Roberson P, Pais R, Ray WA. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer: a retrospective cohort study of children younger than 5 years. Cancer 1998;83:1461-8.

Fallbeispiel
[22] Clements CJ. Metronidazole and breast feeding. N Z Med J 1980;92:329.

Pharmakokinetik
[3] Visser AA, Hundt HK. The pharmacokinetics of a single intravenous dose of metronidazole in pregnant patients. J Antimicrob Chemother 1984;13:279-83.
[4] Wang X, Nanovskaya TN, Zhan Y, Abdel-Rahman SM, Jasek M, Hankins GD, Ahmed MS. Pharmacokinetics of metronidazole in pregnant patients with bacterial vaginosis.J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:444-8.
[5] Heisterberg L, Branebjerg PE. Blood and milk concentrations of metronidazole in mothers and infants. J Perinat Med 1983;11:114-20.
[6] Passmore CM, McElnay JC, Rainey EA, D'Arcy PF. Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neonate. Br J Clin Pharmacol 1988;26:45-51.

Reviews
[10] Haahr T, Ersbøll AS, Karlsen MA, Svare J, Sneider K, Hee L, Weile LK, Ziobrowska-Bech A, Østergaard C, Jensen JS, Helmig RB, Uldbjerg N. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation. Acta Obstet Gynecol Scand 2016;95:850-60.
[12] Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. Drugs 1997;54:679-708.

Fachbücher
[1] Hilal-Dandan R, Laurence Brunton L. (Eds.). Goodman and Gilman's: Manual of Pharmacology and Therapeutics. 2nd ed. New York: Mc Graw- Hill Education Ltd 2014
[2] Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds.). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Oxford: Elsevier Ltd. Churchill Livingstone 2014.

Fachinformationen
[15] Arzneimittelkompendium der Schweiz: www.compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch

Empfehlungen
[13] CDC: Sexually transmitted diseases treatment Guidelines, 2010.
https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm
[14] SOCG: Screening and managment of bacterial vaginosis in pregnancy.
https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui211ECPG0808E_ReAff_Dis.pdf
[21] AAP: Transfer of drugs and other chemicals into human milk.
http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/84/5/924
[23] DGGG: Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe (Leitlinie der AWMF abgelaufen 2013).
https://www.dggg.de/fileadmin/documents/leitlinien/archiviert/federfuehrend/015028_Bakterielle_Vaginose_in_Gynaekologie_und_Geburtshilfe/015028_2010.pdf
[24] Embryotox: https://www.embryotox.de/metronidazol.html

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
https://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum
29.12.2018 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): SS, RK, KK, UM

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.