

## 1.15 Nitroimidazole

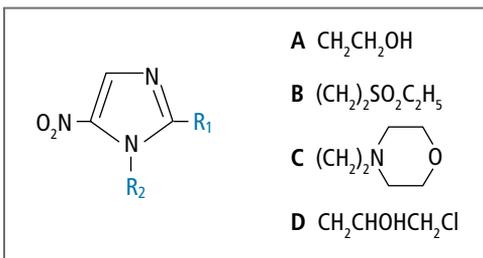
### Metronidazol

#### Handelsnamen:

- Metronidazol: Clont, Flagyl, Anilin; Metronidazol-Infusionslösung u. a. (für Kinder: Flagyl-Suspension, nur über Internationale Apotheke).
- Tinidazol: Simplotan, Fasigyn, Tiniba.
- Ornidazol: Tiberall (in Deutschland nicht mehr im Handel).
- Nimorazol: Naxogin, Esclama.

Mit Ausnahme von Metronidazol sind mittlerweile alle anderen Nitroimidazol-Präparate (Tinidazol, Ornidazol, Azanidazol, Propenidazol und Nimorazol) in Deutschland nur noch über Internationale Apotheken zu beziehen.

**Eigenschaften:** Nitroimidazole sind eine Gruppe heterozyklischer Verbindungen mit einem 5er-Ring (Abb. 1.15-1), ähnlich den Nitrofuranen. Sie haben eine Wirkung auf den anaeroben Stoffwechsel, was ihre Aktivität gegen Protozoen und Anaerobier und auch die Steigerung der Strahlenempfindlichkeit bei Tumorpatienten erklärt. Alle Mittel dieser Gruppe können bei Versuchstieren karzinogen wirken und wurden mithilfe des



**Abb. 1.15-1** Strukturformeln von Metronidazol ( $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{A}$ ); Tinidazol ( $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = \text{B}$ ); Nimorazol ( $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = \text{C}$ ) und Ornidazol ( $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = \text{D}$ ).

Ames-Tests als potenzielle Mutagene identifiziert; entsprechende Beobachtungen beim Menschen liegen aber auch nach langer Anwendung nicht vor (Metronidazol seit 1959 erhältlich). Dennoch sollten Nitroimidazole nur streng indiziert eingesetzt werden.

**Wirkungsweise:** Hemmung der Nukleinsäuresynthese (bei anaeroben Bakterien). Stark bakterizide Wirkung.

**Wirkungsspektrum:** Die Protozoen *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* (Lamblien) werden von Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol und Nimorazol bei niedrigen Konzentrationen gehemmt. Diese Mittel wirken außerdem gegen fast alle obligat anaeroben Bakterien (Clostridien und sporenlose Anaerobier), außer gegen Propionibakterien und Aktinomyzeten. Empfindlich sind auch *Campylobacter fetus*, *Helicobacter pylori* und *Gardnerella vaginalis*. *Helicobacter*-Stämme sind jedoch z. T. resistent. Metronidazol, Tinidazol und Ornidazol haben eine ähnliche antibakterielle Aktivität, während Nimorazol schwächer wirkt. Resistent sind aerobe und fakultativ anaerobe Bakterien.

**Resistenz:** Bei *Trichomonas vaginalis* und *Entamoeba histolytica* ist eine Resistenz bzw. ein Therapieversagen möglich (3–9 %). Auch bei *Giardia* sind bis zu 20 % Therapieversagen beschrieben, wenngleich nicht immer eine Resistenz nachweisbar war. Primär resistente Bakterienstämme kommen unter empfindlichen Anaerobier-Arten (z. B. *Bacteroides fragilis*) selten vor. Ein Teil der *Helicobacter-pylori*-Stämme ist heute resistent. Fast komplette Kreuzresistenz zwischen den vier Nitroimidazolen. Keine Kreuzresistenz mit anderen Antibiotika. Resistenzentwicklung während der Behandlung selten. Nach wie vor selten Metronidazol-resistente *Clostridium-difficile*-Stämme, allerdings bei abnehmender Empfindlichkeit durch Mutation und Selektion.

**Pharmakokinetik:**

- Gute Resorption nach **oral**er Gabe.
- Bei Metronidazol Serumspiegelmaxima von 8 mg/l (nach 0,4 g), 12 mg/l (nach 0,5 g) und 40 mg/l (nach 2,0 g), bei Tinidazol von 40 mg/l und bei Ornidazol von 37 mg/l (jeweils nach 2 g). Nach 1 g Nimorazol oral sind im Serum maximal 16 mg/l nachweisbar. Die **rektale** Anwendung von 0,5 g Metronidazol ergibt Serumspitzenspiegel von 4–5 mg/l (nach 3–8 h). Nach **intravaginaler** Applikation von 0,2 g und 0,5 g Metronidazol finden sich Serumspiegel bis 0,4 bzw. 1 mg/l.
- Nach 0,5 g Metronidazol i. v. (Kurzinfusion in 20 min) werden Serumspiegel von 13–15 mg/l erreicht (keine Kumulation bei wiederholter Gabe). Nach i. v. Infusion von 0,8 g und 1,6 g Tinidazol finden sich bei Infusionsende mittlere Serumspiegel von 15 bzw. 32 mg/l.
- Halbwertszeit 7 h (Metronidazol), 13 h (Tinidazol, Ornidazol), 10 h (Nimorazol).
- Plasmaeiweißbindung 15 % (Metronidazol), 12 % (Tinidazol, Ornidazol), 15 % (Nimorazol).
- Sehr gute Gewebepenetration (besonders in Hirn, Leber, Uterus, Fett, Haut, auch Abszeshöhlen). Hohe Konzentrationen in Liquor, Speichel, Peritonealflüssigkeit, Vaginalsekret, Muttermilch. Metronidazol wird in der Leber in starkem Maße umgewandelt. Das entstehende Hydroxymetronidazol hat eine starke antibakterielle Aktivität, während die anderen Metaboliten nur schwach wirken. Tinidazol wird in der Leber geringer metabolisiert als Metronidazol.
- Ausscheidung überwiegend durch die Nieren (unverändert und als Metaboliten).
- Urin-Recovery (insgesamt) 30 % (Metronidazol), 15 % (Tinidazol), 63 % (Ornidazol), 55 % (Nimorazol). Bei Metronidazol rotbraune Harnverfärbung. Metronidazol ist gut dialysierbar. Galleausscheidung von Metronidazol etwa 10 %.

**Nebenwirkungen:** Dosisabhängig. Nach Tinidazol und Ornidazol anscheinend nicht so häufig wie nach Metronidazol. In 3 % der Fälle gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe), selten Pankreatitis. Einige Patienten klagen über einen unangenehmen Metallgeschmack. Bei längerer Therapie und bei höherer Dosierung kommen eine periphere Neuropathie (mit Parästhesien) sowie z. T. ernste zentralnervöse Störungen mit Schwindel, Ataxie, Bewusstseinsstörungen und Krämpfen vor. Zu rechnen ist damit vor allem bei Kumulativdosen ab 35 bis zu 80 g. Alle bisher beschriebenen Fälle waren 6–8 Wochen nach Absetzen der Nitroimidazol-Derivate im Verlauf reversibel. Verantwortlich hierfür könnten RNA- und DNA-Bindungen von Metaboliten oder auch Anionen-Radikale sein. Die Läsionen sind im MRT immer bilateral und symmetrisch – bevorzugt im Mittelhirn und immer im Nucleus caudatus zu finden – mit den Zeichen vasogener oder zytotoxischer Ödeme. Außerdem finden sich Glossitis, Stomatitis, Urtikaria, Exantheme, Juckreiz, Dysurie, Pankreatitis, Druckgefühl im Becken und reversible Neutropenie. Ausgeprägte Alkoholintoleranz (gilt nicht für Ornidazol). Bei i. v. Gabe Thrombophlebitis möglich. Bei Einnahme in verschiedenen Stadien der Schwangerschaft wurde keine Häufung von Missbildungen, Frühgeburten oder postnatalen Störungen beobachtet. Wegen mutagener und karzinogener Wirkung im Tierversuch sollten Nitroimidazole jedoch nicht in der Schwangerschaft und möglichst nicht über längere Zeit gegeben werden.

**Interaktionen:** Die Wirkung oraler Antikoagulanzen kann verstärkt werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin oder Phenobarbital kann die Ausscheidung von Metronidazol beschleunigt sein (durch Induktion mikrosomaler Leberenzyme). Cimetidin kann durch Abnahme der Leberenzymaktivität die Halbwertszeit von Metronidazol verlängern (durch verlang-

samte Plasma-Clearance). Gleichzeitige Gabe eines Lithium-Präparates kann zu einer Lithiumvergiftung führen.

**Indikationen (für Metronidazol):**

- Anaerobier-Infektionen (oft Mischinfektion mit aeroben Bakterien), z. B. Thrombophlebitis, Aspirationspneumonie, Leber-, Hirn-, Lungen-, Beckenabszess, andere intraabdominelle Abszesse, Peritonitis, Beckeninfektionen, Endometritis, Puerperalsepsis, fieberhafter Abort, Gangrän, fötide Nekrosen. Stets in Kombination mit Aerobier-wirksamen Breitspektrum-Antibiotika geben (Piperacillin, Cephalosporin, Ciprofloxacin). **Tripeltherapie** bei *Helicobacter-pylori*-Infektionen mit Clarithromycin plus Omeprazol. Außerdem indiziert bei ulzerierender Stomatitis, schwerer Gingivitis und Periodontitis, Mundbodenphlegmone, Gasbrand (kombiniert mit Penicillin G).
- Prophylaktisch vor großen gynäkologischen Operationen und Dickdarmoperationen (zusammen mit einem zweiten Mittel).
- Trichomoniasis und Vaginitis durch *Gardnerella vaginalis* (infizierten Partner mitbehandeln). Auch Tinidazol ist geeignet.
- Amöbenruhr (alle Formen, auch Leberabszess).
- Darminfektionen durch *Giardia* (Lamblien) und Balantidien. Auch Nimorazol ist geeignet.

- Eventuell bei Antibiotika-induzierter pseudomembranöser Enterokolitis (durch *Clostridium difficile*), falls Vancomycin oral nicht gegeben werden kann.
- Bei Morbus Crohn kann eine Langzeitbehandlung mit Metronidazol die Symptome bessern, jedoch kommt es dabei in 10–20 % der Fälle zu einer peripheren Neuropathie (meist reversibel).

**K Kontraindikationen:** ZNS-Erkrankungen, Blutdyskrasien, Schwangerschaft. Vorsicht bei schweren Lebererkrankungen (häufige Blutspiegelkontrollen erforderlich). Keine alkoholischen Getränke während der Behandlung. Bei Therapie der Mutter in der Stillperiode Muttermilch vorübergehend durch Kuhmilchpräparate ersetzen.

**Applikation und Dosierung** (Tab. 1.15-1):

- Bei **Amöbenruhr** (alle Formen):
    - Kinder: 3 × tgl. etwa 10 mg/kg KG Metronidazol für 5–10 Tage nach der Mahlzeit einnehmen.
    - Erwachsene: 3 × tgl. 0,75 g Metronidazol für 5–10 Tage nach der Mahlzeit einnehmen. Bei Ornidazol sind 0,5 (bis 1) g alle 12 h ausreichend.
- Eine Nachbehandlung mit dem nicht resorbierbaren Amöbenmittel Diloxanid-Furoat (3 × tgl. 0,5 g für 10 Tage) ist ratsam, um alle Amöben im Darmlumen abzutöten (s. S. 595); Diloxanid ist jedoch in Deutschland schwer erhältlich.

**Tab. 1.15-1** Internationale Dosierungsempfehlungen für Erwachsene zur oralen Behandlung von Lamblien und Amöben mit unterschiedlichen Nitroimidazolen.

| Nitroimidazol | <i>Giardia intestinalis</i> (Lamblien)   | <i>Entamoeba histolytica</i>            |
|---------------|--|---|
| Ornidazol     | 2 × tgl. 1 Tbl. (500 mg) für 5 Tage<br>oder<br>1 × tgl. 3 Tbl. (1 500 mg) für 2 Tage | 2 × tgl. 1 Tbl. (500 mg) für 5–10 Tage  |
| Tinidazol     | 1 × 4 Tbl. (2 000 mg) einmalig   | 1 × tgl. 4 Tbl. (2 000 mg) für 3–6 Tage |
| Metronidazol  | 3 × tgl. 1 Tbl. (250 mg) für 5 Tage  | 3 × tgl. 500–750 mg für 7–10 Tage       |