

JÜRGEN WALLNER¹
 MARCUS RIEDER^{1,2}
 MICHAEL SCHWAIGER¹
 MAURO PAU¹
 TOMISLAV ŽRNC¹
 WOLFGANG ZEMANN¹
 PHILIPP METZLER³

- ¹ Klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich
² Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich
³ Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Kantonsspital Aarau, Aarau, Schweiz

KORRESPONDENZ

DDr. Jürgen Wallner
 Klinische Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 5/1
 A-8036 Graz
 Tel. +43 316 385 30193
 E-Mail:
 j.wallner@medunigraz.at

REDAKTION

PD Dr. Dr. med. Heinz-Theo Lübbers
 Praxis für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Archstrasse 12
 CH-8400 Winterthur
 Tel. +41 52 203 52 20
 E-Mail: info@luebbers.ch

Metronidazol – Wirkungsspektrum, Anwendung und Nebenwirkungen

Bakterielle Infektionen können lang andauernde und schwere Krankheitsverläufe nach sich ziehen. Metronidazol ist bei ordnungsgemässer Anwendung ein effektiver Wirkstoff gegen Anaerobier.

Wirkungsspektrum

Metronidazol [C₆H₉N₃O₃] liegt als weisses bis gelbliches, kristallines Pulver vor, das gegen Licht empfindlich und in Wasser schwer löslich ist. Der Wirkstoff eignet sich zur Therapie von Infektionen, die durch anaerobe Bakterien und Protozoen ausgelöst werden. Es hat somit antibakterielle und antiparasitäre Eigenschaften (ROE 1997).

Metronidazol führt nach Elektronenübertragung auf seine Nitrogruppe zu DNA-Strangbrüchen. Die Prodrug wird von den infektiösen Erregern im anaeroben Milieu durch Reduktion in hochreaktive Zwischenprodukte wie Acetamid und N-(2-Hydroxyethyl-)Oxamidsäure umgewandelt, diese schädigen durch Komplexbildung und Auslösen von Strangbrüchen die Erreger-DNA. In gut durchbluteten Geweben verhindert Sauerstoff diese Reduktion und reoxidiert die anfallenden Nitrosoderivate. Aus diesem Grund ist die Wirkung von Metronidazol ausschliesslich auf anaerobe Bakterien und Protozoen beschränkt und wird daher praktisch

immer im Rahmen von Kombinationstherapien eingesetzt (LEITSCH 2017; DINGS DAG & HUNTER 2018).

Metronidazol wird über den Darm nahezu vollständig resorbiert, über die Leber abgebaut und über die Nieren ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt ungefähr 7 Stunden. Das Wirkungsspektrum ist bei systemischer Anwendung im gesamten Körper verfügbar (ROE 1997; LEITSCH 2017).

Anwendung und Indikation

Die Anwendung von Metronidazol wird zur Erweiterung des Keimspektrums als Kombinationstherapie mit einem anderen Antibiotikum bei Verdacht auf Mischinfektionen mit anaeroben und aeroben Keimen empfohlen. Metronidazol liegt in Gel-, Tabletten- und Zäpfchenform oder als Infusionslösung vor und findet lokal, oral, rektal oder intravenös Anwendung. Die weltweit steigende Verwendung von Metronidazol – vor allem als Bestandteil der *Helicobacter-pylori*-Eradikationstherapie – führt zu einer steigenden Resistenzentwicklung

Kurzinformationen

Metronidazol wird zur Erweiterung des Wirkungsspektrums als Antibiotikatherapie bei Parodontitis, bakteriell ausgelöster Halitosis, zur Behandlung von oraler bzw. perioraler Dermatitis sowie bei dentogenen oder nicht dentogenen enoralen und/oder exoralen Abszessformationen mit anaerobem Keimspektrum empfohlen. Bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren sollten 200 mg Metronidazol bis maximal 2000 mg Metronidazol pro Tag verabreicht werden. Bei Kindern bis 12 Jahre werden zur antibiotischen Therapie täglich 20 bis 30 mg Metronidazol pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen.

Tab. I Metronidazol-Dosierungen ohne Therapiemodifizierende Faktoren

Metronidazol (oral)			
Bei/Als	Dosierung für Erwachsene und Jugendliche	Dosierung für Kinder von 8 Wochen bis 12 Jahren	Dosierung für Kinder unter 8 Wochen
Infektion mit anaeroben Bakterien	3 × 500 mg p.o.	3 × 7,5 mg/kg KG	2 × 7,5 mg/kg KG
	Eventuell Initialdosis (15 mg/kg KG)	Für 7 Tage	
	Max. 4 g/24 h	Max. 40 mg/kg KG/24 h	
Systemische antibiotische Therapie bei Parodontitis	3 × 250 mg + 375 mg Amoxicillin für 7 Tage		
Metronidazol (i.v.)			
Bei	Niedrigere Dosierung	Höhere Dosierung	
Infektion mit anaeroben Bakterien	3 × 500 mg i.v.	3 × 750 mg i.v.	
	Für 1–3 Tage	Für 1–3 Tage	
	Max. 4 g/24 h	Max. 4 g/24 h	

gegen Metronidazol. Neueste systematische Reviews beziffern die Resistenz gegenüber Metronidazol am Beispiel von *Helicobacter pylori* mit durchschnittlich 47,22% (30,5%–75,02%) (GHOTASLOU ET AL. 2015).

Metronidazol findet in der Zahnmedizin angesichts des physiologischen Anteiles von anaeroben Bakterien in der Mundflora häufig Anwendung. Meistens kommen die Standarddosierungen 250 mg, 400 mg oder 500 mg abhängig von Alter und Körpergewicht (Tab. I) zur Verwendung. Eine intravenöse Gabe ist nur bei schweren Infektionen oder nicht gesicherter Resorption indiziert. Die genaue tatsächliche Dosierung sollte in der Praxis jedoch immer unter Berücksichtigung der Schwere der Infektion, der möglichen vorhandenen Begleiterkrankungen oder der bestehenden eingeschränkten Organfunktionen erfolgen (LEITSCH 2017; FORTH ET AL. 1992).

Vor allem zur systemischen Behandlung der Parodontitis hat sich die Kombination Amoxicillin und Metronidazol etabliert (SGOLA STRA ET AL. 2012; FORTH ET AL. 1992). Abhängig von der Schwere und der Komplexität der Parodontitis profitieren Patienten von der systemischen Antibiotikatherapie und zeigen bessere klinische Parameter (SGOLA STRA ET AL. 2012; HAFFAJEE ET AL. 2003; GUERRERO ET AL. 2005; MOMBELLI & WALTER 2019). Metronidazol wird ebenfalls zur Behandlung oraler oder perioraler Derma-

titis sowie bei dentogenen oder nicht dentogenen bakteriellen enoralen und/oder exoralen Abszessformationen empfohlen. Bei einer bakteriell ausgelösten Halitosis wird Metronidazol (Mundspülung mit Antibiotikallösung) äusserst restriktiv eingesetzt, um die Gefahr einer möglichen Resistenzentwicklung zu minimieren (ROE 1997; LEITSCH 2017; FORTH ET AL. 1992).

Metronidazol wird bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren zwischen 200 mg bis maximal 2000 mg pro Tag, verteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen, empfohlen. Bei Kindern zwischen 8 Wochen und 12 Jahren wird eine Dosierung von 7,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht 3-mal täglich oder 20 bis 30 mg pro Kilogramm Körpergewicht 1-mal täglich empfohlen (LEITSCH 2017; SGOLA STRA ET AL. 2012; FORTH ET AL. 1992). Die bekannteste standardmässig definierte Dosierungsform ist die in der parodontalen Therapie bekannte Antibiotikakombination nach Winkelhoff mit 3 × 375 mg Amoxicillin und 3 × 250 mg Metronidazol über 7 Tage (WINKELHOFF ET AL. 1989).

Unkomplizierte Infektionen sollten täglich mit einer niedrigen Dosierung von 400 mg Metronidazol oder weniger während 5 bis 7 Tagen behandelt werden. Die maximale Verabreichungsdauer sollte 10 Tage nicht überschreiten (LEITSCH 2017). Bei schweren ausgedehnten Infektionen wie Mundboden-

abszessen werden höhere Dosierungen (1000 bis 2000 mg Metronidazol pro Tag) und eine kurze Therapiedauer, 1 bis 3 Tage, empfohlen (FORTH 1992). Die Maximaldosis beträgt 4000 mg innerhalb von 24 Stunden bei Erwachsenen und Jugendlichen (Tab. I). Bei Kindern zwischen 8 Wochen und 12 Jahren sollte die Tagesdosis von 40 mg pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschritten werden. Eine Dosisanpassung von Metronidazol ist bei Patienten höheren Alters und bei Organdysfunktionen notwendig. Aufgrund der mehrmals täglich notwendigen Einnahme von Metronidazol und der damit verbundenen schlechten Therapieadhärenz stellt Tinidazol eine gute Therapiealternative dar (ROE 1997; LEITSCH 2017; FORTH ET AL. 1992; MANSO ET AL. 2008).

Nebenwirkungen und Interaktionen

Eine Verlängerung beziehungsweise Wiederholung der maximalen Therapiedauer ist nur bei strenger Indikationsstellung unter intensiver Überwachung durchführbar, da im Tiermodell ein kanzerogenes Potenzial bei längerer Gabe nachgewiesen werden konnte (LEITSCH 2017). Bei Prolongation der Therapie muss mit einem verstärkten Nebenwirkungsprofil – darunter zentralnervösen Nebenwirkungen wie Parästhesien, Ataxie und Krampfanfällen – gerechnet werden. Des Weiteren

verstärkt Metronidazol den gerinnungshemmenden Effekt von oraler Antikoagulation – insbesondere von Warfarin – und wird bei gemeinsamer Einnahme mit Alkohol als potenzieller Auslöser eines Antabus-Effektes gesehen, wobei einige Studien diese Korrelation als zweifelhaft beschreiben (ROE 1997; VISAPÄÄ ET AL. 2002).

Abstract

WALLNER J, RIEDER M, SCHWAIGER M, PAU M, ZRNC T, ZEMANN W, METZLER P: **Metronidazole – spectrum of activity, use and side effects** (in German). SWISS DENTAL JOURNAL SSO 132: 433–435 (2022)

This contribution gives an overview of the use, therapeutic effects and side effects of the antibiotic substance Metronidazole. Metronidazole is effective in the treatment support of parodontitis, microbial-caused halitosis, peri-oral skin infections and odontogenic hard or soft tissue abscess formations related to anaerobic bacterial infections. Due to its antiparasitic effect, Metronidazole is also effective in the treatment of protozoa. In adults and children from 12 years on, 200 mg Metronidazole to a maximum of 2000 mg Metronidazole per day can be administered. In children below 12 years of age, an antibiotic dose of Metronidazole between 20 to 30 mg per kilogram body weight is advised.

Literatur

- DINGS DAG S A, HUNTER N: Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother* 73 (2): 265–279 (2018)
- FORTH W, HENSCHLER D, RUMMEL W, STARKE K (HRSG.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 6. Aufl. BI-Wiss.-Verlag, Mannheim/Leipzig/Wien/Zürich (1992)
- GHOTASLOU R, LEYLABADLO H E, ASL Y M: Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A recent literature review. *World J Methodol* 5 (3): 164–174 (2015)
- GUERRERO A, GRIFFITHS G S, NIBALI L, SUVAN J, MOLES D R, LAURELL L, TONETTI M S: Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 32 (10): 1096–1107 (2005)
- HAFFAJEE A D, SOCRANSKY S S, GUNSOLLEY J C: Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Ann Periodontol* 8 (1): 115–181 (2003)
- LEITSCH D: A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology* 23: 1–12 (2017)
- MANSO F, GAMBOA M S, GIMÉNEZ M, BASCONES A, GÓMEZ-LUS M L, AGUILAR L: Why not revisiting tinidazole as potential treatment of odontogenic infections? *Rev. Esp. Quimioter* 21: 198–202 (2008)
- MOMBELLI A, WALTER C: Antibiotikarichtlinien Parodontologie. *Swiss Dent J* 129 (10): 835–838 (2019)
- ROE F J: Metronidazole: review of uses and toxicity. *J Antimicrob Chemother* 3 (3): 205–212 (1997)
- SGOLA STRA F, GATTO R, PETRUCCI A, MONACO A: Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 83: 1257–1269 (2012)
- VISAPÄÄ J P, TILLONEN J S, KAIHOVAARA P S, SALASPURO M P: Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. *Ann Pharmacother* 36 (6): 971–974 (2002)
- WINKELHOFF A J, RODENBURG J P, GOENE R J, ABBAS F, WINKEL E G, DE GRAAFF J: Metronidazole plus amoxicillin in the treatment of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* associated periodontitis. *J Clin Periodontol* 16: 128–131 (1989)