

Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht (SVA) 73. Sitzung

**Metronidazol zur Anwendung auf der Haut bei
papulopustulöser Rosazea**



Antrag auf Entlassung aus der Verschreibungspflicht

Metronidazol und seine Ester

**in Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut bei
papulopustulöser Rosazea (Subtyp II) bei Erwachsenen
in Konzentrationen von maximal 0,75% Metronidazol**



Wirkstoff Metronidazol

Antibiotikum aus der Gruppe der Nitroimidazole, das vermutlich durch seine antioxidative Aktivität bei der Rosazea-Behandlung entzündungshemmend wirkt; seine antibiotische Wirkung beruht auf der Induktion von DNS-Strangbrüchen in anaeroben Bakterien und Protozoen

Indikation

Topische Behandlung der papulopustulösen Rosazea (Stadium II der Rosazea)



Das Krankheitsbild der Rosazea

- Rosazea ist eine chronische, nicht ansteckende Hautkrankheit, die sich in verschiedenen Stadien vorrangig zentrofazial (Stirn, Nase, Kinn und Wangen) manifestiert.
- In Deutschland sind von der Rosazea ca 5 % der Erwachsenen betroffen; zumeist ist der keltische, hellhäutige Typ (nach Fitzpatrick Typen I-II) betroffen.
- Rosazea beginnt meistens zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und verstärkt sich zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr deutlich.
- Rosazea kann bis zu Jahrzehnten chronisch-rezidivierend oder progredient verlaufen und in jedem der folgenden Stadien sistieren:



Klassifikation der Krankheitsstadien (S1-Leitlinie Rosazea, Stand: 03/2013):

- **Subtyp I:** erythematös-teleangiektatische Rosazea, gekennzeichnet durch Flushing, Erythem und Teleangiektasien
- **Subtyp II:** papulopustulöse Rosazea, gekennzeichnet durch die schubweise Entstehung von Papeln und Pusteln
- **Subtyp III:** glandulär-hyperplastische Rosazea, gekennzeichnet durch große entzündliche Knoten und Plaques, Bindegewebsvermehrung und Talgdrüsenhyperplasie, die Phyme wie das Rhinophym bilden können



Sonderformen und Differentialdiagnosen der Rosazea

- Neben diesen Subtypen I-III existieren **Sonderformen** der Rosazea wie die Lupoide Rosazea, die Steroidrosazea und die Ophthalmorosazea
- Die Ophthalmorosazea, die sich am häufigsten in Blepharitis und Konjunktivitis manifestiert, tritt in 30-50 % der Patienten mit kutaner Rosazea auf.
- **Differentialdiagnosen** der papulopustulösen Rosazea (S1-Leitlinie):
Sie kann mit den folgenden Dermatosen verwechselt werden: Acne papulopustulosa, periorale Dermatitis, allergisches oder toxisches Kontaktekzem, gramnegative Follikulitis, eosinophile Follikulitis, Perifolliculitis capitis



Topische Therapie der papulopustulären Rosazea (nach der S1-Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft)

In Deutschland zugelassen für die topische Rosazea-Behandlung sind Arzneimittel mit 0,75 % Metronidazol in den Zubereitungen als Gel, Lotion und Creme sowie Arzneimittel mit 15 % Azelainsäure in Gelform



Zulassungsstatus und Verkaufsabgrenzung von Metronidazol

- Seit 2001 sind in Deutschland metronidazolhaltige Topika in einer Konzentration von 0,75 % für die Therapie der Rosazea (Stadium II) zugelassen und unterstehen der Verschreibungspflicht
- Neben nationalen Zulassungen existieren Zulassungen nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MetroGalen Gel UK/H/0820/001/MR und Rosiced Creme UK/H/0611/001)
- Seit 1991 sind europaweit metronidazolhaltige Topika bis zu einer Konzentration bis 1 % mit verschiedenem Verschreibungsstatus zugelassen
- Die meisten europaweit zugelassenen Arzneimittel sind verschreibungspflichtig
- Verschreibungsfreie Metronidazol-Topika sind erhältlich in SE (seit 2011), in IT (seit 2012), in NO (seit 2013) und in FI (seit 2013)



Sicherheitsprofil von metronidazolhaltigen Topika

Nebenwirkungen:

Die letzte umfassende Sicherheitsbewertung erfolgte im Juli 2012 durch Polen als P-RMS im PSUR Worksharing Verfahren PL/H/PSUR/0005/002

Folgende Nebenwirkungen sind Gegenstand kontinuierlicher Überwachung: Konvulsion, periphere Neuropathie, Parästhesie/Hypoästhesie, Überempfindlichkeit, Hautschwellung/Gesichtsschwellung und Exfoliation der Haut



Nebenwirkungen im core safety profile:

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
 - Häufig: trockene Haut, Erythem, Pruritus, Hautbeschwerden (Brennen, Schmerzen an der Haut/Stecken), Hautreizung, Verschlechterung der Rosazea
 - Häufigkeit nicht bekannt: Kontaktdermatitis
- Erkrankungen des Nervensystems:
 - Gelegentlich: Hypästhesie, Parästhesie, Dysgeusie (metallischer Geschmack)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
 - Gelegentlich: Übelkeit



Potentielle Gefahr der Resistenzentwicklung?

Prävalenz der erworbenen Metronidazol-Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten (Fachinformation Flagyl 400 mg zur oralen Gabe):

Üblicherweise empfindliche Spezies

Anaerobe Mikroorganismen

Bacteroides fragilis
Clostridium difficile
Clostridium perfringens
Fusobacterium spp.
Peptoniphilus spp.
Peptostreptococcus spp.
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.
Veillonella spp.

Andere Mikroorganismen

Entamoeba histolytica
Gardnerella vaginalis
Giardia lamblia
Trichomonas vaginalis

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

Helicobacter pylori

Von Natur aus resistente Spezies

Alle obligat aeroben Bakterien

Gram-positive Mikroorganismen

Enterococcus spp.
Staphylococcus spp.
Streptococcus spp.

Gram-negative Mikroorganismen

Enterobacteriaceae
Haemophilus spp.



Potentielle Gefahr der Resistenzentwicklung?

- Es besteht vollständige Kreuzresistenz zwischen Metronidazol und den anderen Nitroimidazolderivaten Tinidazol, Ornidazol, Nimorazol
- Metronidazol wird bei topischer Anwendung kaum resorbiert, so dass die maximalen Plasmaspiegel um den Faktor 40-60 niedriger liegen als bei der systemischen Anwendung
- Die ev. für die Rosazea relevanten Erreger bzw. assoziierte Hautkeime wie Staphylococcus epidermis sowie der bei Acne vulgaris relevante Erreger Propionibacterium acnes sind gegenüber Metronidazol primär resistent
- Schlussfolgerung: bei bestimmungsgemäßem Gebrauch besteht keine Gefahr einer verstärkten Resistenzbildung unter topisch angewendetem Metronidazol



Argumente, warum Metronidazol-Topika für die Selbstmedikation bei Rosazea ungeeignet sind:

Die ärztliche Beurteilung ist unbedingt erforderlich für

- a) die Diagnosestellung unter Beachtung von Differentialdiagnosen und Komplikationen wie der Ophthalmorosazea (Freistellungsantrag: Um eine korrekte Differentialdiagnose zu gewährleisten, wird die Erstanwendung der Metronidazol-Zubereitungen an eine vorherige Diagnosestellung durch den Arzt geknüpft.)
- b) die Entscheidung für eine topische oder topisch systemisch kombinierte Therapie
- c) die Entscheidung, welche Formulierung in Abhängigkeit vom Hauttyp anzuwenden ist
- d) die weitere Überwachung des Therapieverlaufs



Empfehlung des BfArM

- **Beantragt wird die Entlassung aus der Verschreibungspflicht für Metronidazol in Zubereitungen zur Anwendung auf der Haut bei papulopustulöser Rosazea (Subtyp II) bei Erwachsenen in Konzentrationen von maximal 0,75%**
- **Das BfArM empfiehlt, den Antrag abzulehnen und damit die Verschreibungspflicht für diese metronidazolhaltigen Topika uneingeschränkt beizubehalten**

