

MÜNCHEN – Breite eingelegene (I Br) . levant(hen Br) . g (e)-

Makrolide haben sich seit vielen Jahren in der Therapie von Atemwegsinfektionen als effektiv erwiesen. Innerhalb dieser Substanzgruppe nimmt das Azalid Azithromycin (Zithromax®) eine besondere Stellung ein. Sinnvollerweise sollte man es daher von den übrigen Makroliden abgrenzen, betonte Professor Dr. Ralf Stahlmann, Berlin, auf dem Herbstpresseforum der Firma Pfizer AG. Von den Makroliden unterscheidet es sich durch ein zusätzliches Stickstoffatom im Laktoring des Erythromycinmoleküls. Das hat nicht nur eine deutlich bessere Säurestabilität zur Folge, vor allem ist die Gewebeaffinität durch die

erhöhte Basizität um ein Vielfaches höher als bei anderen Antibiotika.

Die Konzentrationen im Gewebe übertreffen die Serumspiegel um das 10- bis 100fache. Für die klinische Wirksamkeitsvorhersage sind daher nicht die Serumkonzentrationen relevant, sondern die Gewebekonzentrationen, wie sie durch die intrazelluläre Anreicherung am Infektionsort erreicht werden. Die höchsten Konzentrationen erreicht Azithromycin in den immunkompetenten Zellen, in Makrophagen und Granulozyten. Diese werden bei einer bakteriellen Infektion chemotaktisch an den Infektionsherd gerufen und transportieren das Azalid gezielt dorthin. Das hat

im Tierversuch nachweisen können. Im Lungengewebe von mit *Haemophilus influenzae* infizierten und mit Azithromycin behandelten Mäusen fand man weitaus höhere Konzentrationen des Antibiotikums als bei gesunden Mäusen.

Compliance-freundlich

So ermöglichen die gute Gewebegängigkeit und die lange Halbwertszeit von 20 bis 40 Stunden, dass das Azalid nur drei Tage lang einmal täglich in der Dosierung von 500 mg geschluckt werden muss. Bei diesem Einnahmemodus liegen die Gewebespiegel beim Menschen bis zehn Tage lang über der minimalen Hemmkonzentration der für Atemwegsinfektionen wichtigsten Erreger wie Pneumokokken, *Moraxella catarrhalis* und *Haemophilus influenzae*. Von besonderer Bedeutung ist die im Vergleich mit Erythromycin deutlich höhere In-vitro-Aktivität gegenüber *Haemophilus influenzae*³ und die bessere Wirksamkeit gegenüber intrazellulären Erregern

wie Legionellen, Chlamydien oder Mykoplasmen.

Eine ganze Reihe von umfangreichen klinischen Studien zeigen, dass beispielsweise bei Tonsillitis im Kindesalter die Gabe von 10 mg/kg, über drei Tage gegeben, klinisch gleich wirksam ist wie die Einnahme von Penicillin V über zehn Tage¹, jedoch mit dem Vorteil der deutlich besseren Compliance durch die tägliche Einmalgabe und die kurze Einnahmedauer.

Geringe Interaktionen

Azithromycin wird wie die chemisch verwandten Makrolide sehr gut vertragen. Am häufigsten treten vorübergehende gastrointestinale Beschwerden auf.

Einen für die tägliche Praxis ganz wesentlichen Vorteil weist das Azalid gegenüber Makroliden und Ketoliden auf. Es inhibiert nicht die Cytochromisoformentypen, insbesondere nicht das Cytochrom 3A4. Interaktionen mit anderen Medikamenten, beispielsweise Atorvastatin, Fluconazol, Amlodipin, Theophyllin, Cyclo-

Hier sind Makrolide durchaus Therapie der Wahl. Erst in den Schweregraden III und IV spielen gramnegative Keime wie *E. coli*, *Pseudomonas* oder *Klebsiella* eine grössere Rolle. Nicht indiziert sind Makrolide bei einer FEV₁ von < 35%. Hier liegt die Domäne der Chinolone.

Dass das Azalid Azithromycin in der Behandlung der AECB durchaus mit den Chinolonen mithalten kann, zeigt die Multizenter-Studie von Marcus Zervos et al., 2004². Insgesamt 342 AECB-Patienten (FEV₁ >35%) erhielten randomisiert entweder 500 mg Azithromycin einmal täglich über drei Tage oder 400 mg Moxifloxacin einmal täglich über fünf Tage. Am Ende der Therapie (Tag 10 bis 12) und am Ende der Studie (Tag 22 bis 26) stellte man den klinischen und bakteriologischen Erfolg der jeweiligen Behandlung fest. Es fand sich in beiden Kollektiven zu beiden Terminen kein Unterschied (siehe Abbildung). Auch was die Nebenwirkungen anbelangt, unterschieden sich die Kollektive nicht.

In nationalen wie internationalen Richtlinien werden Makrolide daher auch als Mittel der Wahl in der Indikation der leichten bis mittelschweren AECB empfohlen.

porin oder Warfarin sind demnach nicht zu erwarten und bei inzwischen zehnjähriger Erfahrung mit dem Antibiotikum bisher nicht beobachtet worden, betonte Prof. Stahlmann.

Lange Halbwertszeit, keine höheren Resistenzraten

Trotz der langen Halbwertszeit mit der längeren Verweildauer im Körper verhält sich Azithromycin bezüglich der Resistenzentwicklung nicht anders als die Makrolide mit kurzer Halbwertszeit. Das konnte Professor Dr. Hartmut Lode, Berlin, in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie zeigen⁴. Bei jeweils 20 gesunden Probanden analysierte er die oropharyngeale Flora (Streptokokken) auf ihr Resistenzverhalten hin nach entweder einmal 500 mg/d Azithromycin für drei Tage oder zweimal 500 mg/d Clarithromycin über fünf Tage. Rachenabstriche erfolgten über zwölf Wochen an den Tagen 1, 8, 16, 32, 48, 62 und 90. Es zeigte sich, dass sich die Anzahl der makrolidresistenten Streptokokken in beiden Kollektiven nicht unterschied. Beide Präparate wurden gleich gut vertragen, kein Proband brach die Behandlung ab.

Vor Resistenzentwicklung ist kein Antibiotikum gefeit, betonte Prof. Lode. Aber sie ist in den einzelnen Regionen der Erde durchaus unterschiedlich ausgeprägt. Das hängt von vielen Faktoren ab, wie zu häufige und undifferenzierte Anwendung oder auch Missbrauch in der Tiermast. Nach der Libra-Überwachungsstudie, die die Antibiotika-Empfindlichkeit von *S. pneumoniae* 2003 in Europa, Südafrika, Mexiko und den USA überprüfte, zeigte sich z.B., dass in Deutschland gegen Azithromycin nur 6,7% aller untersuchten Isolate resistent waren, das heisst 93,3% reagierten empfindlich. Ähnlich ist die Situation in der Schweiz wie z.B. einer *S. pneumoniae*-Empfindlichkeit von 92% im Raum Luzern⁵.

Referenzen:

¹ R. Cohen: Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillo-pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 297-303

² Zervos M. et al. „3-day Azithromycin versus 5-day Moxifloxacin in Outpatients with Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis (AECB)“, *Respiratory Care*, 2003, Vol. 48 No 11

³ Blosser-Middleton R. et al. „Antimicrobial susceptibility of 840 clinical isolates of *Haemophilus influenzae* collected in four European countries in 2000-2001“, *Clinical Microbiology and Infection*, Vol. 9, No. 5, 2003, 431-436

⁴ J. Wagner et al., Changes in macrolide susceptibility of oral streptococci following administration of azithromycin or clarithromycin to healthy volunteers – A prospective randomised blinded trial. Poster, ECCMID Prag, 2004

⁵ Zentrum für LaborMedizin, KS Luzern 2004

MÜNCHEN – Neuere Studien zeigen, dass in der Therapie der milden bis mittelschweren akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis Azithromycin (Zithromax®) den Chinolonen in nichts nachsteht. Klinische wie bakteriologische Erfolgsraten weisen keine Unterschiede auf.

Nach den neuen GOLD-Empfehlungen richtet sich die Behandlung der akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis (AECB) nach dem Schweregrad der Erkrankung, der durch Häufigkeit der Exazerbationen, Ausmass der Atemwegsobstruktion, Alter des Patienten und Begleiterkrankungen charakterisiert ist. Insbesondere die Lungenfunktion ist mit dem zu erwartenden Erregerspektrum eng korreliert, betonte Professor Dr. Hartmut Lode,

Berlin. So weiss man, dass in den Stadien I und II der AECB *Haemophilus*

influenzae, *Moraxella catarrhalis* und *S. pneumoniae* vorherrschen.