

## Antibiotikatherapie mit Azalid

## Beeindruckend wirksam und gut verträglich

**MÜNCHEN – Breite Wirksamkeit gegen alle relevanten Erreger, orale einmal tägliche Kurzzeittherapie sowie gute Verträglichkeit und geringes Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten machen das Azalid Azithromycin zu einem Standardtherapeutikum bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege. Eine neue Studie zeigt, dass die lange Halbwertszeit die Resistenzentwicklung nicht fördert. Eintagestherapie und intravenöse Applikationsform erweitern das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten.**

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 Pharma. 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 man 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 influen-

zae<sup>3</sup> 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 Tage<sup>1</sup>, 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 Cytochromisozyme, insbesondere nicht das Cytochrom 3A4. Interaktionen mit

anderen Medikamenten, beispielsweise Atorvastatin, Fluconazol, Amlodipin, Theophyllin, Cyclosporin 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 zeigen. 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 Antibiotikempfindlichkeit 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 Luzern<sup>4</sup>.

## Referenzen:

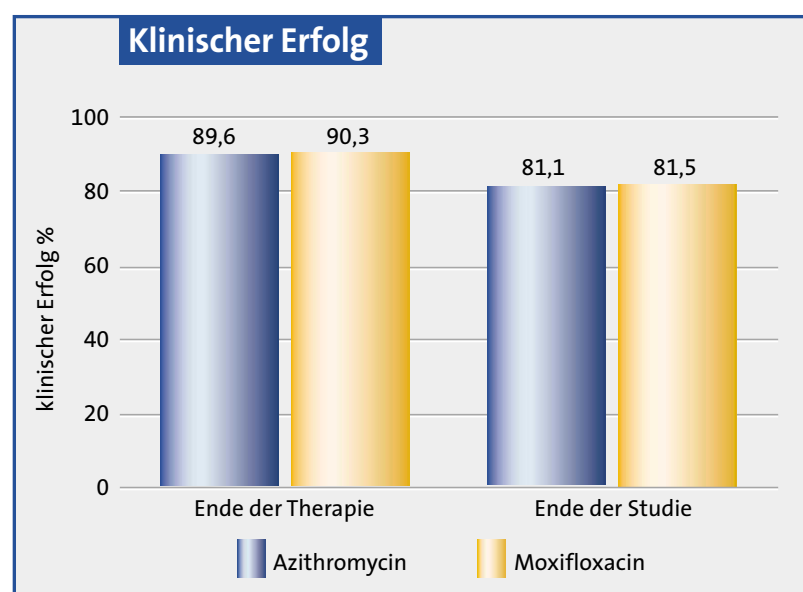
- 1 R. Cohen: Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillo-pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 297-303
- 2 Zervos M. et al. „3-day Azithromycin versus 5-day Moxifloxacin in Outpatients with Acute Exacerbation 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 Zentrum für LaborMedizin, KS Luzern 2004

## Azithromycin bei chronischer Bronchitis

## Akute Exazerbationen erfolgreich behandeln

**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,



Heilung bzw. Besserung unter der Therapie von einmal 500 mg Azithromycin über drei Tage vs. einmal 400 mg Moxifloxacin über 5 Tage.

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

influenzae, Moraxella catarrhalis und S. pneumoniae vorherrschen.

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 FEV<sub>1</sub> 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., 2004<sup>2</sup>. Insgesamt 342 AECB-Patienten (FEV<sub>1</sub> > 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.

**Kurzinformation ZITHROMAX® (Azithromycin)** Indikationen: Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis, akute Exazerbation der chronischen Bronchitis, ambulante erworbene leichte bis mittelschwere Pneumonien; Otitis media; Haut- und Wundinfektionen; nicht-gonorrhoeische C. trachomatis Urethritis und Cervicitis; Prophylaxe der intrazellulären Mycobacterium avium Komplex Infektion (MAK) bei gewissen HIV Patienten. Dosierung: Erwachsene: 500 mg/Tag während 3 Tagen. C. trachomatis-Infektionen im Urogenitaltrakt: 1x1 g als Einmaldosis. MAK Prophylaxe: 1x 1200mg/Woche Kinder > 6 Monate: 10 mg/kg/Tag während 3 Tagen. MAK Prophylaxe (>12J): 1x 20 mg/kg/Woche. Einnahme: Einmal täglich, mit oder ohne Nahrung Kontraindikationen: Allergie gegen Azithromycin, andere Inhaltsstoffe von Zithromax, andere Makrolidantibiotika. Vorsichtsmassnahmen: Kreatinin-Clearance <=40 mL/min, Leberfunktionsstörungen, Diarrhoe (pseudomembranöse Kolitis), Superinfektion, Allergie, Schwangerschaft und Stillzeit. Häufigste unerwünschte Wirkungen: Gastrointestinale Nebenwirkungen, Kopfschmerzen, Schwindel, allergische Hautreaktionen. Reversible Erhöhung der Lebertransaminasen und Serum-Kreatinin-Phosphokinase, Thrombopenie, Neutropenie. Interaktionen: Ergotamin oder andere Mutterkornalkaloid-Derivate, Antacida, orale Antikoagulantien, Digoxin, Cyclosporin, Rifabutin, Nelfinavir. Handelsformen: Filmtabletten zu 250 mg x 4, x 6; Pulver zur Herstellung einer Suspension zu 15 und 30 mL (200 mg/5 mL); Sachets zu 100 mg x 3; 200 mg x 3; 300 mg x 3; 400 mg x 3; 500 mg x 3. Verkaufskategorie A. Alle Handelsformen kassenzulässig. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. LPD 26AUG02

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Pfizer AG  
Redaktion: Dr. Jorinde Krejci, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Hunziker  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit  
schriftlicher Genehmigung des Verlages.