

Rationaler Umgang mit Atemwegs-Antibiotika: Clarithromycin - wirksam, wirtschaftlich, gute Resistenzsituation Mediziner raten zu restriktivem Einsatz der Fluorchinolone

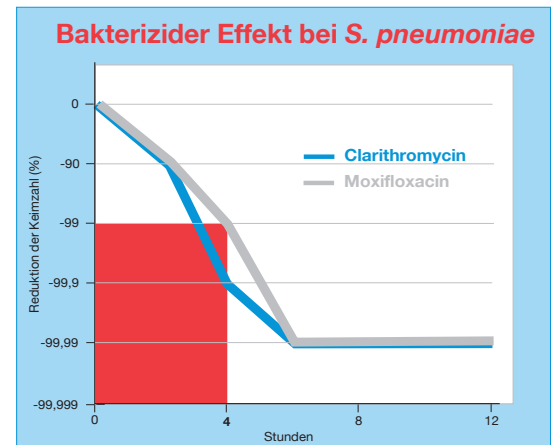


Abb. 1: Absterbekinetik von *S. pneumoniae*, der bakterizide Effekt (Reduktion der Keime um 99,9 %) wird bei Clarithromycin bereits 4 Std. nach Therapiebeginn erreicht

Voraussetzung für eine rationale Antibiotikatherapie ist neben einer schnellen Diagnose die Kenntnis der wichtigsten Erreger, deren Empfindlichkeit sowie das Wissen um die aktuelle Resistenzsituation.

Für Clarithromycin wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen, dass das moderne Makrolid aufgrund seiner Bakterizidie, des schnellen Anflutens in den entscheidenden Kompartimenten und der nach wie vor guten und regelmäßig belegten Resistenzlage (s. S. 2) ein Mittel der Wahl zur ambulanten Therapie von Atemwegsinfektionen ist.

Im Vergleich zu Azithromycin ist Clarithromycin länger erprobt und preisgünstiger. Die lange Halbwertszeit (HWZ) von Azithromycin kann darüber hinaus einen gravierenden Nachteil darstellen. Im Vergleich zu Clarithromycin mit einer HWZ von 3 bis 5 Stunden beträgt sie bei Azithromycin 48 bis 96 Stunden. Professor J.P. Guggenbichler bestätigt, dass es aufgrund der langen Verweildauer zu subinhibitorischen Konzentrationen kommt. Als Folge davon können sich Makrolid-Resistenzen entwickeln und das Risiko einer Rezidivbildung steigt.

Guggenbichler untersuchte Proben aus der Rachenflora von Kindern nach Beendigung einer Clarithromycin- oder Azithromycin-Therapie. Bei 85 Prozent der Kinder, die Azithromycin erhalten hatten, fanden sich resistente Keime,

Rezidive bei 11,7 Prozent dieser Kinder (Infection 2001; 29(5): 251-6). Damit ist die Rezidivrate nach Azithromycin-Behandlung fast sieben mal so hoch wie nach einer Behandlung mit Clarithromycin.

Bestätigt werden diese Ergebnisse durch eine aktuelle kanadische Arbeit (Davidson R et al. ECCMID 2003). Davidson

zeigt, dass ein hoher Verbrauch von Azithromycin mit einem besonders starken Anstieg von Makrolid-Resistenzen korreliert. Untersucht wurde die Relation zwischen der Menge verordneter Makrolide und den sich anschließend entwickelnden Resistenzen, nach Provinzen unterteilt. Danach fanden sich die niedrigsten Resistenzraten in den Provinzen, in denen verstärkt Clarithromycin eingesetzt wurde und die höchsten in Provinzen, deren Azithromycin-Verbrauch besonders hoch war.

Auch Fluorchinolone, wie Moxifloxacin, werden verstärkt bei Atemwegsinfektionen eingesetzt. Zum Erhalt ihrer Wirksamkeit sollten Fluorchinolone der Therapie von schweren Infektionen vorbehalten bleiben. Dazu zählen Harnwegsinfekte, sexuell übertragbare Infektionen, HNO-/Knochen- und Gelenkerkrankungen, hervorgerufen durch multiresistente gramnegative Erreger sowie schwere Atemwegsinfektionen.

Auch bei den Chinolonen werden in letzter Zeit verstärkt Resistenzentwicklungen beobachtet. In einer Übersichtsarbeit rät Professor W. Michael Scheld aus Charlottesville, USA, als First-Line-Therapie auf die älteren, bewährten Substanzen zurückzugreifen (Chemotherapie Journal 2003; 12(5): 132-9). Scheld bestätigt, dass immer mehr Beweise für einen engen Zusammenhang zwischen dem unsachgemäßen Einsatz der Fluorchinolone, der Zunahme von Antibiotika-Resistenzen gegenüber der gesamten Substanzklasse und der Häufigkeit von Therapieversagern zusammengetragen werden und kritisiert deren wahllosen Einsatz bei allen Indikationen.

Zu den laut Professor Dieter Adam aus München „klassenspezifischen“ Nebenwirkungen der Fluorchinolone zählen gastrointestinale Beschwerden; außerdem allergische Reaktionen sowie zentralnervöse Effekte (MMW-Fortschr Med 2005; 47: 47-51). Typisch sind außerdem nach Aussage einer Arbeitsgruppe um Professor Tobias Welte aus Hannover Sehnenentzündungen und -rupturen, die als „Klasseneffekt“ dieser Antibiotikagruppe bezeichnet werden (Scan J Infect Dis 2004; 36(4): 315-6).

Aus diesen Gründen betont Professor Norbert Suttrop aus Berlin in *Infektionskrankheiten* (2004, Thieme Verlag), dass es sich insbesondere bei den Fluorchinolonen der Gruppe 4, zu

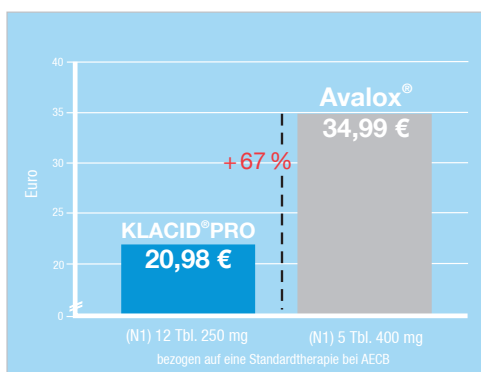


Abb. 2: Kosten einer Standardtherapie bei AECB mit Clarithromycin und Moxifloxacin

der Moxifloxacin gehört, um wertvolle Reserveantibiotika handelt, deren Einsatz schweren Infektionen vorbehalten bleiben sollte - nicht aber bei leichter ambulant erworbener Pneumonie und unkomplizierter Bronchitis.

Auch der wirtschaftliche Aspekt ist ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums. Da sind zum einen die Folgekosten einer ineffektiven Antibiotikatherapie, zum anderen auch die eigentlichen Therapiekosten zu beachten. So ist beispielsweise die orale Standardtherapie bei AECB mit Moxifloxacin im Vergleich mit einer klinisch äquivalenten Therapie mit Clarithromycin um 67 Prozent teurer.

Gleichwertig sind beide Substanzen in ihrer klinischen und bakteriologischen Wirksamkeit. Das bestätigt Dr. S. Chodosh aus Boston in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie mit Patienten, die an AECB erkrankt waren. Nach Abschluss der Antibiotika-Therapie zeigte sich sowohl in der Moxifloxacin- als auch in der Clarithromycin-Gruppe bei über 90 Prozent der Patienten ein klinischer Erfolg. Die bakteriologische Eradikationsrate lag ebenfalls bei beiden Substanzen über 90 Prozent.

Klinisch überlegen zeigte sich Clarithromycin im Vergleich mit Azithromycin in einer Untersuchung mit 211 an Tonsillitis und Pharyngitis erkrankten Kindern und Jugendlichen von N. Padilla-Raygoza (ICMASK IV, Barcelona, Spanien, 1998). Die klinische Erfolgsrate lag danach für Clarithromycin bei 95 Prozent, für Azithromycin dagegen nur bei 80 Prozent.

Für eine rationale, gezielte und wirtschaftliche ambulante Antibiotika-Therapie von Atemwegsinfektionen gilt es, erprobte, risikoarme Substanzen zu verordnen, deren Wirksamkeit, Wirtschaftlichkeit und Resistenzverhalten vielfach nachgewiesen wurden, wie im Falle von Clarithromycin. Clarithromycin flutet schnell an, sorgt für eine schnelle Symptombefreiung und wird schnell eliminiert, so dass keine subinhibitorischen Konzentrationen entstehen. Professor F. Sörgel hält deshalb die Art der Dosierung von Klacid® PRO - 1000 mg am ersten Tag, ab zweitem Tag Reduzierung auf 500 mg - für sehr sinnvoll. „Im Sinne einer Individualisierung und Anpassung an die klinische Situation erscheint dieses Dosierungsschema sinnvoll, da in den ersten 48 Stunden einer Infektion die Entscheidung über eine erfolgreiche Behandlung fällt.“ (Sörgel F, Drusano GL, MedWelt 2004; 55: 89-93).

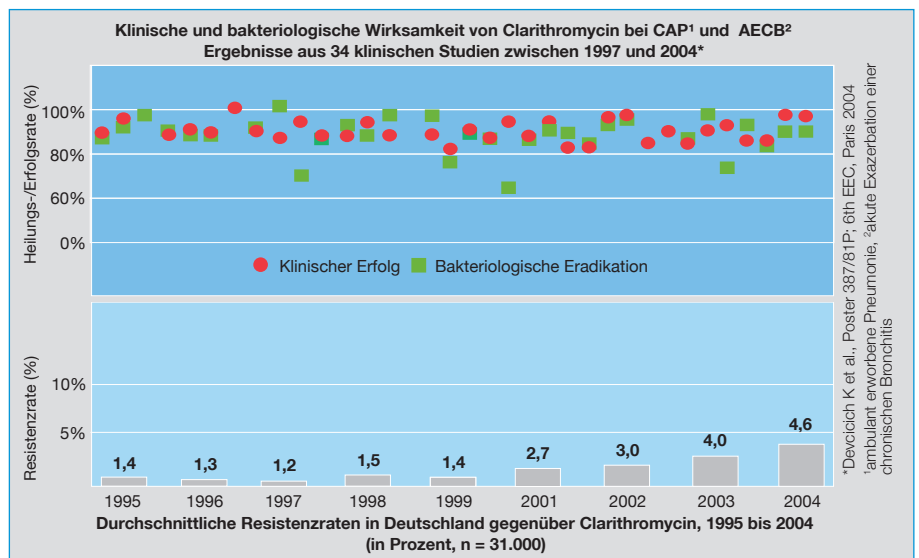
Konstant niedrige Resistenzraten gegenüber Clarithromycin

Bioäquivalenz nicht gleichbedeutend mit therapeutischer Gleichwertigkeit

Als Standardantibiotikum bei ambulant erworbener Pneumonie, AECB, Otitis media, Sinusitis und Tonsillopharyngitis bezeichnet Dr. Josef Focht aus Schwerte Clarithromycin aufgrund seiner Wirksamkeit und seiner konstant guten Resistenzlage (Med Welt 2005; 56: 386-9).

Bereits zum neunten Mal in Folge hat Abbott auch 2004 die Aktivität von Clarithromycin (Klacid® PRO) gegenüber relevanten Erregern von Atemwegsinfektionen untersuchen lassen. Das Material bestand aus 1.981 Erregerisolaten von Patienten mit Infektionen der oberen und unteren Atemwege aus niedergelassenen Praxen in verschiedenen Regionen Deutschlands. Die durchschnittliche Resistenzrate über alle Isolate war erneut mit 4,6 Prozent sehr niedrig. Die hohe bakterizide Aktivität von Clarithromycin sei, so Focht, ein wichtiger Aspekt der Wirksamkeit.

Dass die klinische Wirksamkeit nicht mit der Bioäquivalenz eines Generikums gleich zu setzen ist, bestätigen aktuelle Publikationen. Die Europäischen Zulassungsbehörden schreiben für Generika eine Bioverfügbarkeit von 80 bis 125 Prozent zum Originalpräparat vor, um als bioäquivalent zu gelten. Die zugrunde liegenden *In-vitro*-Untersuchungen sind aber nicht zwangsläufig auf Patienten übertragbar, wie eine im Dezember präsentierte Untersuchung mit verschiedenen Antibiotika zeigt (Vesga O, ICAAC 2005, Washington DC; PN1338). Von allen untersuchten Generika waren zwar 76 Prozent bioäquivalent zum jeweiligen Original, aber nur 20 Prozent zeigten eine therapeutische Äquivalenz - und das, obwohl hier sogar parenterale Formen miteinander verglichen wurden. Bei oral verabreichten Antibiotika ist zusätzlich noch die gastrointestinale Resorption zu berücksichtigen. Die Bioäquivalenz eines Generikums darf also keineswegs mit der klinischen Wirksamkeit des Originals gleichgesetzt werden.



Klacid® Pro Wirkstoff: Clarithromycin. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 250 mg Clarithromycin. **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; vorverkleisterte Stärke; Croscarmellose-Natrium; Povidon (K-29-32); Talkum; Stearinsäure; Magnesiumstearat (Ph.Lur.); hochdisperses Siliciumdioxid; Chinolingelb, Aluminiumsalz, Filmüberzug; Hypromellose; Propylenglycol; Titandioxid; Sorbitanoleat; Hypromellose; Chinolingelb, Aluminiumsalz; Vanillin; Sorbinsäure (Ph.Lur.). **Anwendungsgebiete:** Infektionen, die durch Clarithromycin-empfindliche Erreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind: Infektionen der Atemwege: z. B. akute und chronische Bronchitis, Bronchopneumonie, Pneumonie, sog. atypische Lungengenzündung (Mykoplasmenpneumonie), Infektionen im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich: z. B. Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis. Infektionen der Haut: z. B. Impetigo, Erysipel, schwere Follikulitis, Furunkulose, Wundinfektionen. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Makrolid-Antibiotika, z. B. Erythromycin, oder einen der sonstigen Bestandteile. Klacid® Pro nicht gleichzeitig mit Cisaprid, Pimozid, Terfenadin oder Astemizol einnehmen. Stark eingeschränkte Leberfunktion. Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min): Nur unter genauer ärztlicher Beobachtung verabreichen. Schwangerschaft und in der Stillzeit: Schwangerschaft, insbesondere während der ersten drei Monate der Schwangerschaft, und Stillende dürfen Klacid® Pro nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt einnehmen. **Nebenwirkungen:** Häufig Übelkeit, Erbrechen, Druckgefühl im Oberbauch, gelegentlich krampfartiger Natur, weiche Stühle oder Durchfall. Bei anhaltenden und schweren Durchfällen und Koliken ist an eine sehr selten auftretende pseudomembranöse Kolitis zu denken. Sehr selten akute Pankreatitis. In seltenen Fällen Leberfunktionsstörungen, einhergehend mit einer Erhöhung von Leberenzymen, und hepatzelluläre und/oder cholestatische Hepatitis mit oder ohne Ikterus. Diese Leberfunktionsstörungen, die auch schwerwiegend sein können, sind normalerweise von vorübergehender Natur. Sehr selten letale Verläufe von Leberversagen. Diese standen fast immer im Zusammenhang mit einer schweren Grunderkrankung und/oder der gleichzeitigen Gabe von zusätzlichen Arzneimitteln. Sehr selten erhöhte Serumkreatininspiegel; Zusammenhang mit Einnahme von Clarithromycin nicht nachgewiesen. Selten eine Verlängerung der QT-Zeit, ventrikuläre Tachykardien und „Torsades de Pointes“. Überempfindlichkeitserscheinungen können auftreten. Gelegentlich gehören dazu Haut- und Schleimhautreaktionen, wie Rötungen mit und ohne Juckreiz, und sehr selten Anaphylaxie und Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse. Gelegentlich Tinnitus und Hörverluste, nach Absetzen des Arzneimittels meist reversibel. Häufig meist vorübergehende Beeinträchtigung des Geschmackssinns und/oder des Geruchssinns. Selten vorübergehende zentralnervöse Störungen wie Schwindel, Verwirrtheit, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Alpträume, Halluzinationen und Psychosen sowie Kopfschmerzen. Gelegentlich Krampfanfälle. In seltenen Fällen Hypoglykämien, meist im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Einnahme oraler Antidiabetika oder Insulin. Sehr selten Leukopenien und Thrombozytopenien. In seltenen Fällen Glossitis, Verfärbung der Zunge, Stomatitis sowie Hefepilzinfektionen der Schleimhäute, Verfärbung der Zähne (in der Regel durch zahnärztliche Reinigung wieder entfernbar). Verschreibungspflichtig.

Stand: Juli 2004 Abbott GmbH & Co. KG, Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden, Telefon: 06122/58-0, Telefax: 06122/58-1244

Impressum

KLATEXT 1/2006

Herausgeber:

Abbott GmbH & Co. KG

65205 Wiesbaden

Redaktion:

rauschpr

42799 Leichlingen

Layout:

mar marketing services

42799 Leichlingen